

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

ΜΑΡΙΑ ΜΑΝΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΓΑ Γ΄ΠΠ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:

**«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ : ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΣΥΡΙΓΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΚΟΤΤΕΑΣ ΗΛΙΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: ΧΑΡΠΙΔΟΥ ΑΝΔΡΙΑΝΗ, ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
SUMMARY	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)	20
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ	27
ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ.....	30
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ	38
ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	41
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	42
ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	44
ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ.....	46
ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ	48
PERFORMANCE STATUS ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	49
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	51
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	53
ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	55
ΥΠΟΤΥΠΟΙ EGFR ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ.....	57
ΘΕΡΑΠΕΙΑ EGFR (+) ΑΣΘΕΝΩΝ	61
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ TKI _ς	64
ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	67
ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ TKI _ς	69
ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ.....	69
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ TKI _ς ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ T790M ΕΧΟΝ 20	72
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ OSIMERTINIB ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ T790M ΕΧΟΝ 20	76

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ ΤΚΙς ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΑΛΛΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΥΠΟ (SCLC)	77
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ EGFR (+) ΑΣΘΕΝΩΝ (Overall Survival)	78
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ALK (+) ΑΣΘΕΝΩΝ	83
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ALK (+) ΑΣΘΕΝΩΝ.....	86
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	89
ΣΥΝΟΨΗ	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	101

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η πιο συνήθης και θανατηφόρα κακοήθεια παγκοσμίως. Παρ' ολ' αυτά, τα τελευταία χρόνια η ταυτοποίηση των ειδικών μεταλλάξεων, έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας του τοπικά προχωρημένου, ανεγχείρητου και μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (NSCLC). Η ταυτοποίηση των οδηγών μεταλλάξεων και η χρήση των κατάλληλων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην διαχείριση, τη θεραπευτική προσέγγιση και την έκβαση ασθενών με προχωρημένη νόσο, ιδιαίτερα στα αδеноκαρκινώματα.

Οι EGFR μεταλλάξεις σε προχωρημένο NSCLC αποτελούν την υποομάδα μεταλλάξεων με αποδεδειγμένο βιολογικό και θεραπευτικό στόχο, που ανευρίσκονται στο 15-20% των αδеноκαρκινωμάτων. Ανιχνεύονται στο περίπου 30-40% των ασθενών Ασιατικής καταγωγής με αδеноκαρκίνωμα και στο 10-20% των ασθενών λευκής ή μαύρης φυλής, είναι πιο συχνές στο γυναικείο φύλο και στους μη καπνιστές.

Οι αναδιατάξεις στο ALK ταυτοποιούνται στο 5% των ασθενών με αδеноκαρκίνωμα. Όπως και στο δημογραφικό προφίλ των ασθενών με EGFR μεταλλάξεις, οι ALK αναδιατάξεις ανευρίσκονται πιο συχνά σε μη καπνιστές.

Η παρουσία μιας οδηγού μετάλλαξης αποτελεί προβλεπτικό δείκτη για συγκεκριμένο TKI. Η παρουσία EGFR μετάλλαξης και ALK αναδιάταξης σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση. Αναδρομικές αναλύσεις της ολικής

επιβίωσης ασθενών με προχωρημένο ανεγχείρητο NSCLC και EGFR μετάλλαξη, που έχουν λάβει θεραπεία με TKI, αναφέρουν ολική επιβίωση 25-31 μήνες και πενταετή επιβίωση 15-20%.

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC με οδηγές μεταλλάξεις, βασίζονται σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας λόγω υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης . Τα «δεδομένα πραγματικού κόσμου» της συνήθους κλινικής πρακτικής σχετικά με τη θεραπεία και τη μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς Καυκάσιας φυλής με NSCLC και οδηγές μεταλλάξεις εξακολουθούν να είναι σπάνια.

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανάλυση σε φακέλους ασθενών με οδηγό μετάλλαξη. Καταγράφονται ο επιπολασμός των οδηγών μεταλλάξεων, οι τρόποι θεραπείας και η ανάλυση των μηχανισμών αντίστασης σε ένα μέρος Ελλήνων ασθενών , που έλαβαν θεραπεία σε ένα κέντρο αναφοράς για τον καρκίνο πνεύμονα.

Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, υπότυποι μεταλλάξεων, θεραπεία καταγράφηκαν από το μητρώο. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) , η ανάπτυξη αντοχής στους TKIs και η συνολική επιβίωση (OS).

Η ανάλυση επικεντρώνεται σε 69 συνολικά ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC που φέρουν οδηγό μετάλλαξη, EGFR ή ALK.

Εγινε ανάλυση των δεδομένων για τη συσχέτιση του OS σε μήνες των EGFR (+) ασθενών με το φύλο, το Performance Status και τους υπότυπους των EGFR μεταλλάξεων.

Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης των EGFR (+) ασθενών είναι 23,6 μήνες. Ο μέσος όρος ανέρχεται στους 23,8 μήνες στους άνδρες, και στους 23,5 μήνες στις γυναίκες. Ασθενείς με καλή συνολική υγεία (PS 0/I) κατά τη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Ο μέσος όρος επιβίωσης για τους EGFR (+) exon 19 del ασθενείς ανέρχεται στους 25,2 μήνες, ενώ για τους EGFR (+) exon 21 mutation ασθενείς φτάνει στους 22,5 μήνες.

Η συνολική επιβίωση ανέρχεται στους 13,1 μήνες για τους ALK(+) ασθενείς. Παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή των γυναικών, με τον μέσο όρο να φτάνει στους 21,2 μήνες ενώ ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης για τους άνδρες ανέρχεται στους 10 μήνες.

Όσον αφορά τη συνολική κατάσταση υγείας κατά τη διάγνωση, υπερέχουν με σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση οι ασθενείς με PS 0/I συγκριτικά με ασθενείς χειρότερης κλινικής κατάστασης.

SUMMARY

Lung cancer remains the most common and deadly malignancy in the world. Nevertheless, in recent years, the identification of specific mutations has led to significant changes in the treatment of local advanced, non-operative and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The identification of driven mutation and the use of appropriate Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) have brought about significant changes in the management, treatment approach, and outcome of patients with advanced disease, particularly adenocarcinomas.

EGFR mutations in advanced NSCLC belong in the subgroup of mutations with proven biological and therapeutic target, detected in 15-20% of adenocarcinomas. They are detected in about 30-40% of patients of Asian origin with adenocarcinoma and in 10-20% of white or black race patients, they are more common in women and non-smokers.

ALK rearrangements are identified in 5% of patients with adenocarcinoma. As in the demographic profile of patients with EGFR mutations, ALK rearrangements are more commonly found in non-smokers.

The presence of a driven mutation is predictive of a specific TKI use. The presence of EGFR mutation and ALK rearrangement is associated with improved prognosis. Retrospective analysis of the overall survival of patients with advanced non-operative NSCLC and EGFR mutation, who have been treated with TKI, report an overall survival of 25-31 months and a five-year survival of 15-20%.

Most studies regarding the non-operative or metastatic NSCLC with driven mutations are based on East Asian populations due to their higher incidence. "Real-world data" of routine clinical practice on treatment and long-term survival in Caucasian patients with NSCLC and driven mutation are still rare.

In the present study, a retrospective analysis was performed on a mutant patient population. The prevalence of driven mutations, the treatment methods and the analysis of resistance mechanisms in a part of the Greek patients, who were treated in a reference center for lung cancer, are recorded.

Demographics, clinical features, subtypes of mutations and treatment were recorded from the register. Outcomes evaluated were disease-free survival (PFS), development of TKI resistance, and overall survival (OS).

The assay focuses on a total of 69 individuals with locally advanced, non-operative or metastatic NSCLC carrying a driven mutation, EGFR or ALK.

Systematic data analysis of the OS of EGFR (+) patients regarding the sex, the Performance Status (PS) and subtypes of EGFR mutations was performed.

The average overall survival (OS) of EGFR (+) patients is 23.6 months. The average OS is 23.8 months in men, and 23.5 months in women. Patients with good overall health (PS 0 / I) at diagnosis have a higher overall survival. The average survival for EGFR (+) exon 19 del patients is 25.2 months, while for EGFR (+) exon 21 mutation patients reaches 22.5 months.

Overall survival is 13.1 months for ALK (+) patients. A clear predominance of women was observed, with the average OS for women is 21.2 months while the average overall survival for men is 10 months.

In terms of overall health at diagnosis, patients with good overall health (PS 0 / I) at diagnosis have a higher overall survival.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος πνεύμονα είναι ο κυριότερος θανατηφόρος καρκίνος παγκοσμίως, με περίπου 1.79 εκατομμύρια θανάτους ετησίως λόγω της νόσου(1). Για το έτος 2020, ο καρκίνος του μαστού ήταν η συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες (2.26 εκατομμύρια), ενώ ακολουθούσαν ο καρκίνος πνεύμονα (2.21 εκατομμύρια) και του προστάτη στους άνδρες (1.41 εκατομμύρια) (1). Η πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και η πενταετής επιβίωση είναι χαμηλή. Μεταξύ των γυναικών, ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν η κορυφαία αιτία θανάτου από καρκίνο στις πιο ανεπτυγμένες χώρες και η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (1). Η υψηλότερη συχνότητα βρίσκεται στην Κεντρική / Ανατολική Ευρώπη και την Ασία .

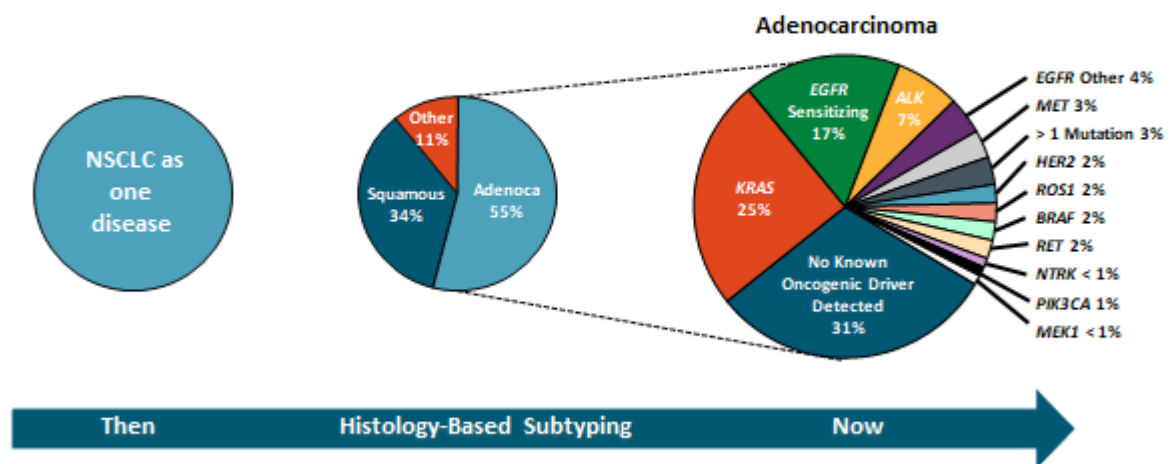
Ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC) αντιπροσωπεύει το 80% -90% των καρκίνων του πνεύμονα (2), ενώ ο μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (SCLC) έχει μειωθεί σε συχνότητα σε πολλές χώρες τις τελευταίες δύο δεκαετίες (33). Κατά τα τελευταία 25 χρόνια, η κατανομή των ιστολογικών τύπων NSCLC έχει αλλάξει: στις Ηνωμένες Πολιτείες, το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πλακώδους τύπου μειώθηκε, ενώ παλαιότερα αποτελούσε τον κυρίαρχο τύπο, ενώ το αδενοκαρκίνωμα έχει αυξηθεί και στα δύο φύλα. Στην Ευρώπη, παρόμοιες τάσεις παρατηρούνται στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες, τόσο το πλακώδες όσο και το αδενοκαρκίνωμα εξακολουθούν να αυξάνονται (33).

Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Μελέτες του γονιδιώματος ασθενών με

καρκίνο του πνεύμονα έδειξαν ισχυρή συσχέτιση του καπνίσματος με το χρωμόσωμα 15q25.1, που περιέχει γονίδια (CHRNA3 , CHRNA5 και CHRNA4) που κωδικοποιούν τους υποδοχείς της νικοτινικής ακετυλοχολίνης (3, 24). Ωστόσο, έως και 20% των καρκίνων του πνεύμονα εμφανίζονται σε μη καπνιστές, ενώ περίπου 500.000 θάνατοι ετησίως αποδίδονται σε καρκίνο του πνεύμονα σε μη καπνιστές. Ως μη καπνιστές ορίζονται τα άτομα που έχουν καπνίσει λιγότερα από 100 τσιγάρα στη διάρκεια της ζωής τους (25).

Απουσία ιστορικού καπνίσματος χαρακτηρίζει το 19% των γυναικών σε σύγκριση με το 9% των ανδρών που πάσχουν από καρκίνο πνεύμονα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (34, 35). Παράλληλα, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού NSCLC στους μη καπνιστές, ιδιαίτερα στις ασιατικές χώρες (36). Αυτά τα νέα επιδημιολογικά δεδομένα έχουν ως αποτέλεσμα ο «καρκίνος του πνεύμονα που δεν σχετίζεται με το κάπνισμα» να θεωρείται ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα μοριακά και γενετικά ογκολογικά χαρακτηριστικά (37).

Non-Small-Cell Lung Cancer: Not One Disease, but Many!



U. JCO. 2013;31:1039. Tsao. J Thorac Oncol. 2016;11:613.

Slide credit: clinicaloptions.com

Εικόνα 1. Κατά την τελευταία δεκαετία ανακαλύφθηκαν πολυάριθμες οδηγές μεταλλάξεις

Οι παράγοντες κινδύνου, τόσο οι περιβαλλοντικοί όσο και οι κληρονομικοί, για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα σε μη καπνιστές, δεν ήταν κατανοητοί πριν από κάποια χρόνια. Μέχρι μια δεκαετία πριν, οι μόνες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για προχωρημένο NSCLC περιελάμβαναν κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα ενώ όλοι οι τύποι του NSCLC αντιμετωπίζονταν ως μια οντότητα. Κατά την τελευταία δεκαετία ανακαλύφθηκαν γνώσεις για το μοριακό προφίλ του καρκίνου του πνεύμονα, και η χρήση της τεχνικής της αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) εντόπισε πολυάριθμες οδηγές μεταλλάξεις (ενεργές μεταλλάξεις ή αναδιατάξεις) που περιλαμβάνουν στοχεύσιμες κινάσες, συμπεριλαμβανομένου του επιδερμικού υποδοχέα αυξητικού παράγοντα (EGFR), αναπλαστική κινάση (ALK), BRAF,

ERBB2, ROS1 (εικόνα 1). Η σχεδόν καθολική επικράτηση των οδηγών ογκογονιδίων σε μη καπνιστές με αδеноκαρκίνωμα, μετατρέπει αυτή τη νόσο σε δυνητικά γονιδιακή κακοήθεια, στην οποία είναι αδιαμφισβήτητος ο ρόλος των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKI).

Οι EGFR μεταλλάξεις σε προχωρημένο NSCLC ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το 2004, και αποτελούν την υποομάδα μεταλλάξεων με αποδεδειγμένο βιολογικό και θεραπευτικό στόχο, που ανευρίσκονται στο 15-20% των αδеноκαρκινωμάτων (3,4). Οι EGFR μεταλλάξεις ανιχνεύονται στο περίπου 30-40% των ασθενών Ασιατικής καταγωγής με αδеноκαρκίνωμα και στο 10-20% των ασθενών λευκής ή μαύρης φυλής με αδеноκαρκίνωμα.(5) Η εξάλειψη στο εξώνιο 19 και στο εξώνιο 21 είναι οι πιο συχνές μεταλλάξεις με καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά την ανταπόκριση στους αναστολείς τυροσινικής κινάσης του EGFR (TKIs). Από αυτές, η ανταπόκριση φαίνεται καλύτερη στους ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη στο εξώνιο 19. Επιπλέον, 10% των ασθενών φέρουν σπάνια EGFR μετάλλαξη και η ανταπόκριση εξαρτάται από τη μετάλλαξη.

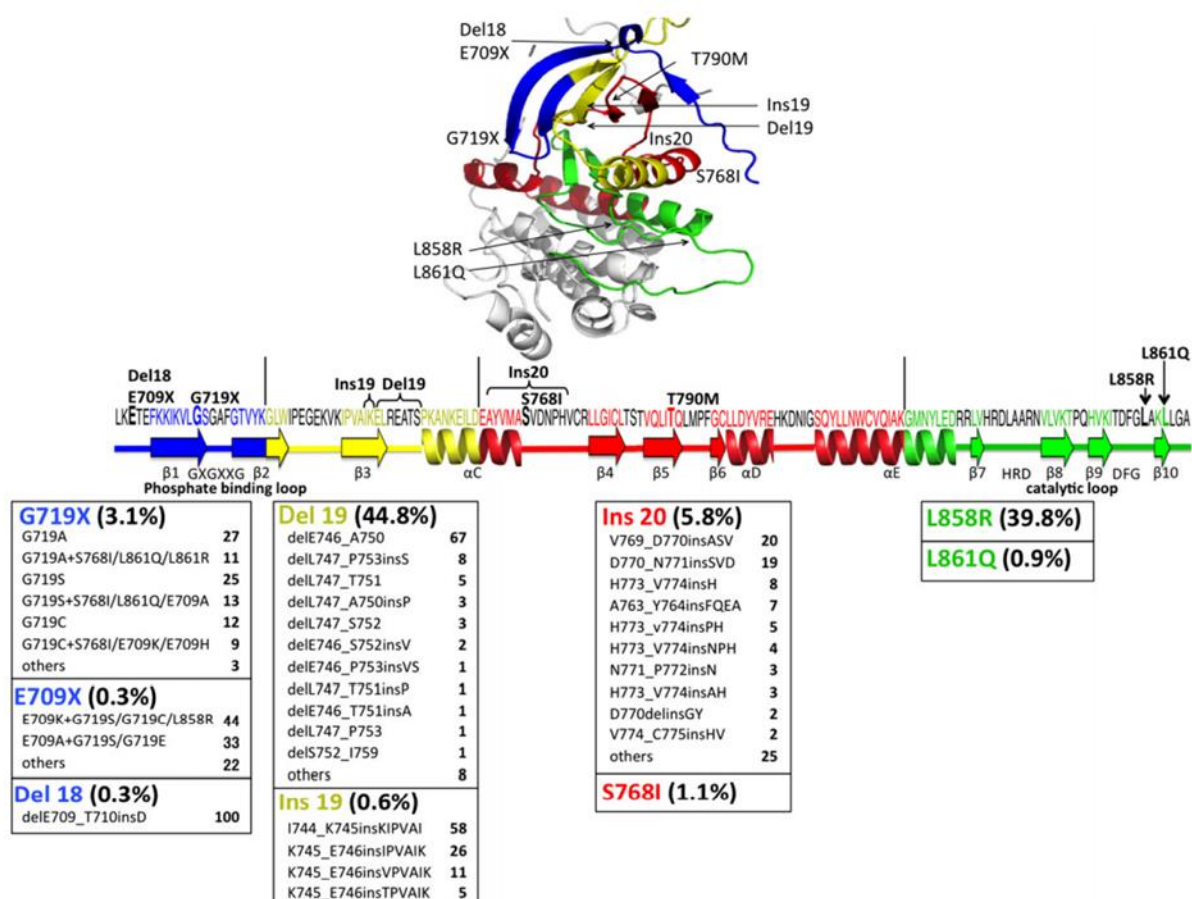
Ο EGFR ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών υποδοχέων τυροσινικής κινάσης που εμπλέκονται στη σηματοδότηση μονοπατιών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση. Περιλαμβάνει τον EGFR/erb-b2 υποδοχέα τυροσινικής κινάσης 1 (ERBB1), τον erb-b2 υποδοχέα τυροσινικής κινάσης 2 (HER2/ERBB2), τον erb-b2 υποδοχέα τυροσινικής κινάσης 3 (HER3/ERBB3) και τον erb-b2 υποδοχέα τυροσινικής κινάσης 4 (HER4/ERBB4) (6). Η σύνδεση ειδικών συνδετών στο εξωκυττάριο άκρο του EGFR, οδηγεί στο σχηματισμό ομοδιμερών και ετεροδιμερών. Ο διμερισμός διεγείρει τους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης. Οι διαμεμβρανικοί

υποδοχείς, όταν διεγείρονται, ενεργοποιούν μια αλληλουχία ενδοκυττάρων, σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως MAPK, P13K-AKT, STAT3 και 5, που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την απόπτωση (6, 16).

Σύμφωνα με την μεγαλύτερη βάση δεδομένων COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer, Sanger), έχουν καταγραφεί περίπου 16000 EGFR μεταλλάξεις κι αναφέρονται 594 τύποι EGFR μεταλλάξεων. Το 93% εντοπίζεται στα εξώνια 18 έως 21 του γονιδίου που αποκωδικοποιεί την τυροσινική κινάση. Αν και η βάση δεδομένων COSMIC είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην περιεκτική επισκόπηση των EGFR μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένου και σπάνιες μεταλλάξεις, τα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή, αφού υπάρχουν πολυάριθμες και ποικίλες πληροφορίες. (17). Οι EGFR μεταλλάξεις, που σχετίζονται με το NSCLC, εντοπίζονται στη θέση σύνδεσης ATP της κινάσης. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις EGFR είναι διαγραφές (γύρω από τις θέσεις αμινοξέων 747 έως 750) του εξωνίου 19 (exon 19 deletion, 45% των μεταλλάξεων EGFR) και αντικατάσταση της λευκίνης από αργινίνη στο εξώνιο 21 (L858R, 40% των μεταλλάξεων EGFR) (26). Η τρίτη πιο συχνή κατηγορία μεταλλάξεων EGFR αποτελείται από ενθέσεις στο εξώνιο 20 (5-10% των μεταλλάξεων EGFR) (27, 28). Άλλες μεταλλάξεις περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις στη θέση G719 του εξωνίου 18 (3% των μεταλλάξεων EGFR), τη μετάλλαξη L861Q στο εξώνιο 21 (2% των μεταλλάξεων EGFR) και μεταθέσεις στο εξώνιο 19 (1% των μεταλλάξεων EGFR) (26, 29). (εικόνα 2).

Με λίγες εξαιρέσεις, οι περισσότερες μεταλλάξεις που αφορούν τα εξώνια 18, 19 και 21, φαίνεται να έχουν καλή πρόγνωση όσον αφορά την ευαισθησία τους

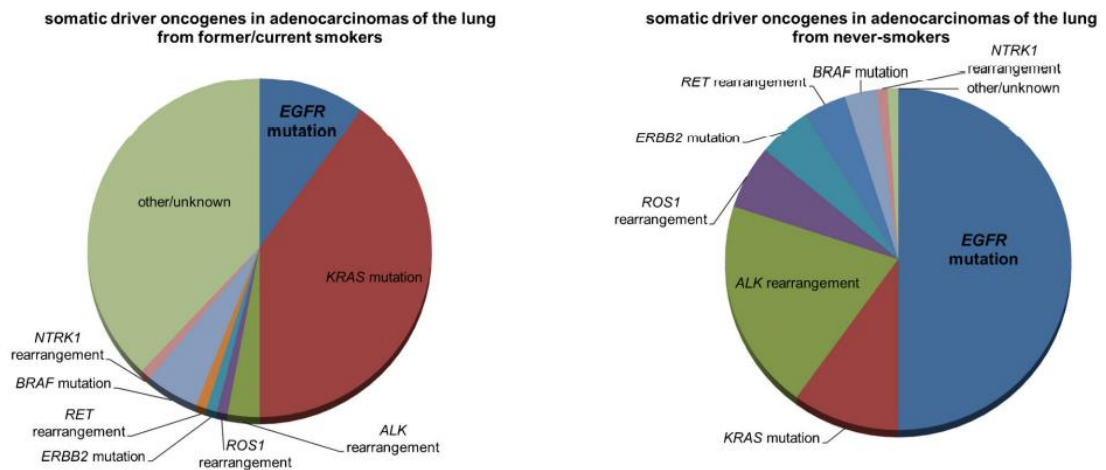
στους EGFR TKIs. Οι μεταλλάξεις στο εξώνιο 20 τυπικά θεωρούνται ανθεκτικές (7-15).



Εικόνα 2. Δομή της πρωτεΐνης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και συχνότητα των μεταλλάξεων του EGFR στον καρκίνο του πνεύμονα . Κάθε κωδικόνιο αντιπροσωπευτικών μεταλλάξεων χαρτογραφήθηκε στην πρωτεϊνική αλληλουχία της περιοχής κινάσης EGFR. Τα εξώνια 18, 19, 20 και 21 εμφανίζονται με μπλε, κίτρινο, κόκκινο και πράσινο, αντίστοιχα. Οι σπειροειδείς δομές αντιπροσωπεύουν άλφα-έλικες.

Οι EGFR μεταλλάξεις είναι πιο συχνές σε όγκους με ιστολογικό τύπο αδενοκαρκινώματος, στο γυναικείο φύλο, στους μη καπνιστές και στην Ασιατική φυλή. Περίπου το 15% όλων των ασθενών Ευρωπαϊκής ή Αφρικανικής φυλής, το 35% των ασθενών Ασιατικής προέλευσης και το 50% μη καπνιστών ασθενών με NSCLC είναι θετικοί στη μετάλλαξη του EGFR (εικόνα 3). Η μη ανεύρεση αυτών των μεταλλάξεων σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο είχε σαν αποτέλεσμα να δοθεί η οδηγία για μοριακό έλεγχο μόνο σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, και σε περιπτώσεις ασθενών με μικτό ιστολογικό τύπο ή με ισχυρή κλινική υποψία (δηλαδή, ποτέ καπνιστές).

Οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν τη διενέργεια βιοδεικτών πριν την έναρξη θεραπείας πρώτης γραμμής σε όλους τους ασθενείς με προχωρημένο NSCLC αδενικού τύπου, ανεξάρτητα από την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά. Απαραίτητος είναι ο μοριακός έλεγχος για EGFR , ALK , ROS1 και BRAF , καθώς και PD-L1 έκφραση. Επιπλέον, προτιμάται η δοκιμασία αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS), όταν είναι διαθέσιμη, αφού δίνεται η δυνατότητα ελέγχου για αλλαγές σε NTRK , HER2 , RET, MET και KRAS . Ο μοριακός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται και στους μη καπνιστές ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο.



Εικόνα 3. Κατανομή συχνότητας οδηγών μεταλλάξεων στα αδеноκαρκινώματα νυν και πρώην καπνιστών (αριστερά) και ποτέ καπνιστών (δεξιά). Αξίζει να σημειωθεί η διαφορά μεταξύ της υψηλότερης συχνότητας των EGFR, ALK, ROS1, BRAF (V600E), NTRK1 μεταλλάξεων στους μη καπνιστές και της υψηλότερης συχνότητας KRAS μεταλλάξεων στους καπνιστές.

Braz J Med Biol Res 47(11) 2014 www.bjournal.com.br

Το ALK είναι μέλος της υπερ οικογένειας των υποδοχέων της ινσουλίνης (90) και οι ογκογόνες συντήξεις καθώς και η πρωτεΐνη EML4 αποτελούν μοριακούς στόχους στο NSCLC. Οι αναδιατάξεις στο ALK ταυτοποιήθηκαν αρχικά το 2007, στο 5% των ασθενών με αδеноκαρκίνωμα (91,92). Όπως και στο δημογραφικό προφίλ των ασθενών με EGFR μεταλλάξεις, οι ALK αναδιατάξεις ανευρίσκονται πιο συχνά σε μη καπνιστές. Συνήθως δεν συνυπάρχουν με άλλες ογκογόνες μεταλλάξεις, όπως EGFR, KRAS, ERBB2, BRAF. Συνήθως ανευρίσκεται σύντηξη του ALK και η πρωτεΐνη EML4, που λειτουργεί σαν δυνητικά ογκογόνος οδηγός, αυξάνει την ευαισθησία στους ALK TKIs. Οι

αναδιατάξεις ALK ταυτοποιούνται σε ιστολογικά δείγματα με τις μεθόδους ανοσοϊστοχημείας *in situ* υβριδισμού FISH, ανοσοϊστοχημεία IHC και NGS (89).

Οι χρωμοσωμικές αναδιατάξεις στο ROS1 ανευρίσκονται στο 1-2% των ασθενών με NSCLC. Οι ROS1 συντήξεις ανιχνεύονται με IHC, PCR, FISH, NGS. Όπως και με τις EGFR και ALK οδηγές μεταλλάξεις, ανευρίσκονται συνήθως σε νεώτερους ασθενείς, μη καπνιστές, με αδеноκαρκίνωμα.

Η BRAF είναι κινάση στο μονοπάτι MAPK. Οι BRAF μεταλλάξεις ανευρίσκονται στο 1-3% των ασθενών με NSCLC, συνηθέστερα στα αδеноκαρκινώματα και σε πρώην ή ενεργούς καπνιστές. Η σημειακή V600E μετάλλαξη ανιχνεύεται στους μισούς ασθενείς με BRAF μεταλλάξεις στον NSCLC, με αποτέλεσμα ένα καταρράκτη φωσφορυλίωσης του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK. Αυτό έχει συσχετιστεί με βιολογικά επιθετική νόσο, με χαμηλό PFS και OS.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)

Η σύγχρονη θεραπεία για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) κινείται με εντυπωσιακό ρυθμό προς την εξατομικευμένη θεραπεία , με μια σειρά στοχευμένων φαρμάκων.

EGFR TKIS

Οι πρώτοι EGFR TKIs , elrotinib και gefitinib, αναπτύχθηκαν πριν την ταυτοποίηση των EGFR μεταλλάξεων και αρχικά μελετήθηκαν σε ένα τυχαίο πληθυσμό ασθενών . Το erlotinib αρχικά έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Φαρμάκων ΗΠΑ (FDA), για τη θεραπεία ασθενών που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής (μελέτες OPTIMAL, ENSURE, EURTAC). Παρόμοιες μελέτες σε τυχαίο πληθυσμό ασθενών , που αφορούσαν το gefitinib, οδήγησαν σε έγκριση και αυτού του φαρμάκου.

Αν και οι πρώτες μελέτες πραγματοποιήθηκαν πριν την ανάπτυξη των μοριακών ελέγχων, φάνηκε ότι αρκετά κλινικά χαρακτηριστικά σχετίζονται ξεκάθαρα με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και αυξημένη επιβίωση. Αυτά είναι το γυναικείο φύλο, η μη καπνιστική ή ελαφρά καπνιστική συνήθεια, η ασιατική καταγωγή και το αδενοκαρκίνωμα (21,22). Με βάση αυτά τα δεδομένα, σχεδιάστηκε η μελέτη IRESSA Pan-Asia, μια συγκριτική μελέτη στην πρώτη γραμμή θεραπεία με gefitinib σε σύγκριση με carboplatin/paclitaxel, σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC. Τα ιστολογικά δείγματα αναλύθηκαν αναδρομικά για την παρουσία EGFR μεταλλάξεων . Η

μελέτη IRESSA Pan-Asia ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και αυξημένη επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (Progression Free Survival, PFS) σε ασθενείς με EGFR μετάλλαξη που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με EGFR TKIs αντί χημειοθεραπείας(23). Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή την υπόθεση (23-26).

Οι επιλογές για θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με αδενοκαρκίνωμα και EGFR μεταλλάξεις στο εξώνιο 19 και 21, επεκτάθηκαν με την έγκριση του afatinib, με βάση τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III (μελέτες LUX Lung 3 και LUX-Lung 6). (38, 39). (εικόνα 4). Ενδείκνυται επίσης για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC πλακώδους ιστολογικού τύπου με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι το afatinib ήταν δραστικό έναντι του EGFR T790M, (40) μια επίκτητη μετάλλαξη αντοχής που παρατηρήθηκε σε περίπου 50% των ασθενών με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EGFR TKI πρώτης γραμμής. Σε μελέτες που συγκρίνουν το erlotinib, το gefitinib και το afatinib με χημειοθεραπεία σε πληθυσμούς με EGFR μεταλλάξεις, παρατηρείται σαφής βελτίωση στη μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) (που κυμαίνεται από 9,2 έως 16,4 μήνες).

Author	Study	No pts	RR(%)	PFS median	OS
Mok	IPASS	261	71,2 v 47,3	9,5 v 6,3	21,6 v 21,9
Han	First-SIGNAL	42	84,6 v 37,5	8,4 v 6,7	27,2 v 25,9
Mitsudomi	WJTOG 3405	177	62,1 v 32,2	9,2 v 6,3	35,5 v 38,8
Maemondo	NEJGSG 002	230	73,7 v 30,7	10,8 v 5,4	30,6 v 23,6
Zhou	OPTIMAL	154	83 v 36	13,1 v 4,6	22,6 v 28,8
Rosell	EURTAC	173	58,0 v 15,0	9,7 v 5,2	19,3 v 19,5
Sequist	LUX LUNG3	345	56 v 23	13,6* v 6,9	HR 1,12
Wu	LUX LUNG6	346	67 v 23	11,0 v 5,6	HR 0,95
WuYL	ARCHER 1030	453		14,7 v 9,3†	34 v 26,8

Gefitinib	Dacomitinib	<i>*for common mutations in exon 19 and 21 ^Dacomitinib vs Gefitinib</i>
Erlotinib		
Afatinib		

Εικόνα 4. TKIs πρώτης και δεύτερης γενιάς

Το 2018, ο FDA ενέκρινε το osimertinib για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC και EGFR μεταλλάξεις στο εξόνιο 19 (exon 19 del) ή εξόνιο 21 (L858R) (μελέτη FLAURA). Η εκτιμώμενη μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) ήταν 18,9 μήνες .

Σε ασθενείς με συνηθισμένες μεταλλάξεις EGFR, exon 19 del και L858R exon 21, οι δύο πρώτης γενιάς EGFR-TKIs, erlotinib και gefitinib, αναστέλλουν τη δραστηριότητα κινάσης του EGFR. Από την άλλη πλευρά, οι EGFR-TKIs afatinib και dacomitinib δεσμεύονται στο τμήμα της ενδοκυτταρικής τυροσινικής κινάσης, αναστέλλοντας τον ενδοκυτταρικό φωσφορικό σχηματισμό και κατά σπένεια προκαλώντας θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Αυτοί οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικά επίπεδα αποτελεσματικότητας . Στην μελέτη CTONG0901, οι δύο πρώτης γενιάς TKIs erlotinib και gefitinib πέτυχαν

παρόμοια επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (Progression Free Survival, PFS) και συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) με παρόμοια τοξικότητα(135, 136). Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη LUX-LUNG 7, ο δεύτερης γενιάς TKI afatinib βελτίωσε σημαντικά το PFS σε σύγκριση με το gefitinib πρώτης γενιάς. Ωστόσο, το OS παρέμεινε παρόμοιο και στις δύο ομάδες (139, 140). Η μελέτη ARCHER 1050 έδειξε περαιτέρω ότι το dacomitinib είναι ανώτερο από το gefitinib τόσο σε PFS όσο και σε OS, αλλά ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις αποκλείστηκαν από αυτήν τη μελέτη, γεγονός που περιορίζει σημαντικά την εφαρμογή του συμπεράσματος της μελέτης (137, 138). Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι ασθενείς δεν φέρουν συνηθισμένες αλλά μάλλον «σπάνιες» μεταλλάξεις, οι οποίες δεν αντιπροσωπεύονταν καλά στις περισσότερες κλινικές δοκιμές με EGFR-TKI. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη από τους Krawczyk et al. δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα (όσον αφορά το OS, το PFS και την ανταπόκριση στη θεραπεία) του afatinib, του erlotinib και του gefitinib σε ασθενείς με κοινές ή σπάνιες μεταλλάξεις EGFR. Ωστόσο, σημειώθηκε ότι οι ασθενείς με συνηθισμένες μεταλλάξεις είχαν μεγαλύτερο PFS αλλά παρόμοιο OS (141). Η μελέτη FLAURA φάσης III έδειξε ότι η χρήση του osimertinib, EGFR-TKI τρίτης γενιάς που αναστέλλει επιλεκτικά τόσο τις κοινές μεταλλάξεις EGFR όσο και τη μετάλλαξη EGFR T790M, σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο PFS και OS από το erlotinib και gefitinib στην πρώτη γραμμή (142, 143). Αν και αυτό οδήγησε σε αλλαγή της κλινικής πρακτικής στις περισσότερες Δυτικές χώρες στη θεραπεία πρώτης γραμμής του NSCLC, αξίζει να σημειωθεί ότι τα TKI δεύτερης γενιάς δεν χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη δοκιμή.

Αν και οι καπνιστές ασθενείς με NSCLC και EGFR μετάλλαξη φαίνεται να ανταποκρίνονται στη θεραπεία με EGFR TKIs, τα αποτελέσματα δεν είναι το ίδιο καλά όσο στους ασθενείς χωρίς ιστορικό ή ιστορικό ελαφρού καπνίσματος (30, 31) Προηγούμενη μελέτη της φαρμακοκινητικής του erlotinib διαπίστωσε ότι το erlotinib είχε αυξημένη μεταβολική κάθαρση στους ενεργούς καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (32) .Η θεραπεία με EGFR TKI έδειξε 27% μεγαλύτερο όφελος στις γυναίκες παρά στους άνδρες (αλληλεπίδραση $p = 0,02$). Ανάλογα αποτελέσματα αναδείχθηκαν και από την ανάλυση των δεδομένων μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Αν και παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο PFS καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TKIs συγκριτικά με χημειοθεραπεία, η θεραπεία είχε σαν αποτέλεσμα 36% περισσότερο όφελος στους μη καπνιστές συγκριτικά με τους καπνιστές. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο PFS που να σχετίζεται με την εθνικότητα, ηλικία, ιστολογικό υπότυπο ή performance status στην μεταανάλυση.

ALK TKIS

Το crizotinib είναι ένας TKI πολλαπλών στόχων, όπως το ALK, ROS1 και MET. Πριν το 2011, που εγκρίθηκε ο πρώτος ALK TKI, η χημειοθεραπεία αποτελούσε το standard of care των ασθενών με ALK αναδιάταξη, με φτωχά αποτελέσματα και μέσο OS περίπου 12 μήνες (93, 94). Το 2010, η αρχική εμπειρία μιας μελέτης φάσης I με crizotinib σε ασθενείς με προχωρημένο NSCLC και ALK αναδιάταξη, έδειξε κλινικό όφελος στους περισσότερους ασθενείς. Όπως αποδείχθηκε και στις μελέτες που ακολούθησαν, το 60-75%

είχαν PFS 7.7-11.1 μήνες (95-97). Στην αναδρομική ανάλυση, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην αρχική φάσης Ι μελέτη, παρουσίασαν μεγαλύτερο OS (1 και 2 έτη στο 74% και 54% αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της μελέτης δεύτερης γραμμής PROFILE 1007, έδειξαν ότι η θεραπεία με crizotinib οδήγησε σε αντικειμενικά καλύτερη έκβαση συγκριτικά με την standard χημειοθεραπεία: RR 65% έναντι 20%, PFS 7,7 μήνες έναντι 3 μηνών. Τα αποτελέσματα της πρώτης γραμμής PROFILE 1014, έδειξαν σαφή υπεροχή του TKI έναντι της χημειοθεραπείας, όσον αφορά το ποσοστό ανταπόκρισης (Response Rate, RR) και το PFS. Η μέση ολική επιβίωση των ασθενών με ALK αναδιατάξεις ξεπερνά τους 24-36 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν crizotinib. Το 2011, το crizotinib εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με ALK προχωρημένο NSCLC και αποτελεί θεραπευτική επιλογή για πολλές, διαφορετικές οδηγές μεταλλάξεις, όπως ALK, ROS1, και MET. Αν και αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αρχικά καλή ανταπόκριση στη θεραπεία, συχνά αναπτύσσουν αντοχή (98). Ένας από τους μηχανισμούς απόκτησης αντοχής, είναι η μετάλλαξη στην επικρατούσα κινάση του ALK, αν κι έχουν προταθεί κι άλλοι μηχανισμοί, όπως η ενεργοποίηση παράπλευρων μονοπατιών (EGFR, KIT, IGF-IR) και η ALK ενίσχυση (99). Σε κάποιους ασθενείς παραμένει αδιευκρίνιστος ο μηχανισμός αντοχής (99). Έχουν αναπτυχθεί και άλλοι ALK TKIs για την αντιμετώπιση της ανθεκτικότητας. Το ceritinib εγκρίθηκε τον Απρίλιο 2014 για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό MMKP που έχουν πρόοδο νόσου ή δυσανεξία στο crizotinib, και τον Μάιο 2017 πήρε έγκριση για την πρώτης γραμμής θεραπεία (100). Παρόμοια και για το alectinib, που πήρε έγκριση το Δεκέμβριο 2015 για θεραπεία μετά από πρόοδο νόσου ή δυσανεξία στο crizotinib, και για πρώτης γραμμής θεραπεία τον Νοέμβριο 2017. Το brigatinib πήρε έγκριση τον Απρίλιο 2017 για τη θεραπεία ασθενών με πρόοδο

νόσου ή δυσανεξία στο crizotinib (101). Το standard of care στη θεραπεία ασθενών με ALK αναδιάρθρωση, είναι οι ALK αναστολείς.

ROS1 TKIS

Παρατηρείται μεγάλη ομοιότητα στην κινάση ROS1 και ALK, γεγονός το οποίο αρχικά οδήγησε στην δοκιμή των ALK TKIs σε ROS1 κυτταρικές σειρές. Η μελέτη φάσης I PROFILE 1001 του crizotinib (TKI πολλαπλών στόχων με ανασταλτική δράση έναντι του ALK, ROS1, MET), έδειξε συνολικό ρυθμό ανταπόκρισης (RR) 72% , με ολική ανταπόκριση (CR) σε 6/72 ασθενείς και μερική ανταπόκριση (PR) σε 32/72 ασθενείς με ROS1 αναδιάρθρωση (102). Τον Μάρτιο 2016, ο FDA ενέκρινε το crizotinib για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό NSCLC και ROS1 αναδιάρθρωση. Το crizotinib είχε λάβει αρχική έγκριση το 2011, για τη θεραπεία ασθενών με ALK αναδιάρθρωση.

BRAF TKIS

Τον Ιούνιο 2017, ο FDA ενέκρινε τους BRAF αναστολείς dabrafenib και trametinib, για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με BRAF/V600E μετάλλαξη.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

Παρά την αρχική θεαματική ανταπόκριση στους TKIs, η ανάπτυξη αντοχής είναι αναπόφευκτη, με το 50-60% των ασθενών να αναπτύσσει αντοχή μετά από 12 μήνες θεραπείας με TKIs. Οι μηχανισμοί αντοχής που έχουν ερευνηθεί, περιλαμβάνουν την δευτεροπαθή απόκτηση σημειακής μετάλλαξης T790M στο εξώνιο 20 σε κλώνο καρκινικών κυττάρων (103-105), την ενεργοποίηση παράπλευρων ογκογόνων μονοπατιών (13%), την BRAF μετάλλαξη, την ERBB2 ή MET ενίσχυση (5%), την μετατροπή σε μικροκυτταρικό ιστολογικό πρότυπο (3%) (106-108).

Η συνέχιση της θεραπείας μετά από ανάπτυξη αντοχής στους TKIs και πρόοδο νόσου, αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Η επαναληπτική βιοψία επιβάλλεται κατά την πρόοδο νόσου υπό θεραπεία με TKIs. Αν υπάρχει ασυμπτωματική πρόοδος νόσου, τότε η συνέχιση θεραπείας με τον ίδιο TKI είναι πιθανή. Η πρόοδος νόσου στον εγκέφαλο είναι συνήθης και η επίπτωση αυξάνει ανά έτος επιβίωσης με τη στοχευμένη θεραπεία (109). Σε περίπτωση ολιγομεταστατικής προόδου νόσου, η εφαρμογή τοπικής παρηγορικής θεραπείας (χειρουργείο ή ακτινοθεραπεία) με συνέχιση του ίδιου EGFR TKI ενδέχεται να καταφέρει να ελέγξει τη νόσο για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (6-30 μήνες), επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο καθυστέρηση στην έναρξη συστηματικών, πιο τοξικών θεραπειών (110-111).

Για όγκους στους οποίους ταυτοποιήθηκε η μετάλλαξη T790M στο εξώνιο 20, η θεραπεία με 3ης γενιάς EGFR TKIs (osimertinib), προσφέρει καλύτερη έκβαση στην κλινική πορεία των ασθενών. Το PFS είναι σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που φέρουν την T790M, συγκριτικά με αυτούς που είναι

αρνητικοί (PFS 9,6 μήνες έναντι 2,8 μήνες). Αυτό πιθανά να εξηγείται από την ενεργοποίηση βιολογικών, παράπλευρων μονοπατιών στην ομάδα των ασθενών που φέρουν τη μετάλλαξη T790M και στους οποίους ο περαιτέρω αποκλεισμός της σηματοδότησης μέσω της οδού του EGFR δεν παρέχει αξιόλογο αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα (112-113).

Παρά την σημαντική και χρόνια ανταπόκριση στους TKIs 3^{ης} γενιάς, σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει δευτεροπαθή αντοχή στους 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς TKIs και φέρουν T790M μετάλλαξη, είναι εμφανές ότι οδηγούνται σε ανάπτυξη αντοχής ακόμη και στους 3^{ης} γενιάς TKI, μέσω ανάπτυξης EGFR-C797S μετάλλαξης στο εξώνιο 20 και άλλων παράπλευρων μηχανισμών. Η C797S μετάλλαξη δημιουργεί πρωτεΐνες που είναι ανθεκτικές στο osimertinib και σε όλους τους EGFR TKIs που επηρεάζουν την ομοιοπολική σύνδεση αυτών των φαρμάκων στο εναπομείναν C797 αμινοξύ του EGFR. Απαιτούνται νέες στρατηγικές θεραπείας προς αποφυγή ή καθυστέρηση της αντοχής. Πιθανές στρατηγικές είναι ο συνδυασμός EGFR αναστολέων με PI3K/MAPK αναστολείς ή κυτταροτοξικά φάρμακα.

Με ανάλογο τρόπο, αναπτύσσονται μηχανισμοί αντοχής στο crizotinib. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μεταλλάξεις ALK (30% των περιπτώσεων/ L1196M, F1174L, G1202R), ενεργοποίηση άλλων ογκογονιδίων (όπως EGFR) με αποτέλεσμα καταρράκτη σηματοδοτικών μονοπατιών και φαρμακοκινητική αποτυχία του ίδιου φαρμάκου (πχ αναποτελεσματικά θεραπευτικά επίπεδα ή χαμηλή διεισδυτικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα) (114-116). Σε αρκετές περιπτώσεις, δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν οι ακριβείς μηχανισμοί αντοχής. Όπως και στην ανάπτυξη αντοχής στους EGFR TKIs, η ασυμπτωματική πρόοδος νόσου κατά την διάρκεια θεραπείας με ALK TKIs, δεν επιβάλλει την

άμεση αλλαγή θεραπείας αν ο ασθενής παρουσιάζει κλινικό όφελος. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής, ολιγομεταστατικής προόδου νόσου, η χρήση τοπικής ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής θεραπείας, με συνέχιση του ALK TKI, μπορεί να προσφέρει μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου, πριν την έναρξη άλλης συστηματικής θεραπείας (115). Όπως και με τις EGFR μεταλλάξεις, η πρόοδος νόσου στον εγκέφαλο είναι συχνή, σε ποσοστό 45% των ασθενών μέχρι 3 χρόνια από την έναρξη της στοχευμένης θεραπείας. (109). Οι κυριότεροι TKIs δεύτερης γενιάς είναι το ceritinib, alectinib, brigatinib, που αρχικά έλαβαν έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με ALK μεταστατικό NSCLC που παρουσίασαν πρόοδο νόσου ή δυσανεξία στο crizotinib. Αν και το όφελος από τους δεύτερης γενιάς TKIs είναι αξιόλογο, αυτά τα φάρμακα δεν μπορούν να εξασφαλίσουν μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου, όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία. Όσον αφορά το ceritinib, υπάρχουν δεδομένα ανεύρεσης μεταλλάξεων ανθεκτικών στο ceritinib (ALK-G1202R, F1174V/C) σε επαναβιοψίες. Το μέσο PFS αυτών των ασθενών είναι λιγότερο από 6 μήνες. Επιπλέον ALK μεταλλάξεις, παράπλευρα σηματοδοτικά μονοπάτια, ελλιπής διείσδυση σε ζωτικά όργανα λόγω φαρμακοκινητικής (πχ κεντρικό νευρικό σύστημα) πιθανά ευθύνονται για την απόκτηση αντοχής στο crizotinib, ceritinib, και alectinib όταν χορηγούνται σε σειρά. Όπως και για τις EGFR μεταλλάξεις, είναι σημαντικό να εφαρμοστούν συνδυασμοί θεραπειών με το βέλτιστο και μακροχρόνιο αποτέλεσμα.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Αν και οι τεχνικές διαγνωστικές δοκιμασίες απαιτούν μπλοκ ιστού (FFPE, formalin fixed paraffin embedded), τα εργαστήρια δέχονται και άλλα διαγνωστικά υλικά. Έτσι, ενώ το κυτταρολογικό μπλοκ δεν αποτελεί εγκεκριμένο υλικό από τον FDA, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν πρόκειται για το μοναδικό υλικό. Ο μεγαλύτερος περιορισμός αφορά τη συλλογή ανεπαρκών δειγμάτων όταν πραγματοποιούνται λιγότερο επεμβατικές τεχνικές.

Το 2010, τρεις επιστημονικές εταιρείες (College of American Pathologists (CAP), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Association for Molecular Pathology (AMP)) στρατολόγησαν επιστήμονες ειδικούς στη βιολογία, διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα με στόχο την δημιουργία μιας κοινής ομάδας εργασίας για τη συστηματική αξιολόγηση των μεθόδων της μοριακής ανάλυσης των καρκινικών δειγμάτων. Το 2013, αυτή η ομάδα εργασίας δημοσίευσε τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των δειγμάτων ασθενών με καρκίνο πνεύμονα (41-43). Οι οδηγίες απαντούσαν στα εξής ερωτήματα : σε ποιους ασθενείς και σε ποια δείγματα πρέπει να γίνει μοριακός έλεγχος, ποια γονίδια πρέπει να ελεγχθούν, πως μπορούν να σχεδιαστούν, να επικυρωθούν και να εκτελεστούν οι τεχνικές ελέγχου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες εγκρίθηκαν στη συνέχεια από την Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (44), και υιοθετήθηκαν από πολλές επιστημονικές εταιρείες σε όλο τον κόσμο (45–66). Ωστόσο, το πεδίο συνέχισε να εξελίσσεται γρήγορα, με την εμφάνιση νέων γενετικών ανακαλύψεων , νέων θεραπειών και νέων τεχνολογιών, έτσι ώστε το 2017, αυτοί οι ίδιοι οργανισμοί συγκάλεσαν μια δεύτερη εργασία ομάδας για να αξιολογήσει

συστηματικά τα νέα στοιχεία και να εκδώσει μια τεκμηριωμένη αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών στη μοριακή παθολογία του καρκίνου του πνεύμονα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 συστήνουν μοριακό έλεγχο σε όλους τους ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα προχωρημένου σταδίου, για την αναζήτηση ενεργών hot-spot μεταλλάξεων στα EGFR εξώνια 18 έως 21 (δηλ. κωδικόνια 709 και 719, διαγραφή 768 στο εξώνιο 19, εισαγωγές 790, 858 και 861 στο εξώνιο 21), καθώς και αναζήτηση ALK αντιμεταθέσεων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ανοσοϊστοχημείας in situ υβριδισμού (fluorescence in situ hybridization, FISH). Οποιαδήποτε μεθοδολογία ή τεχνική με κατάλληλη ευαισθησία (ικανότητα ανίχνευσης μεταλλάξεων σε δείγματα σταθερής φορμαλίνης με πάνω από 50% κακοήγη κύτταρα) και χρόνο διαδικασίας (μέχρι 10 ημέρες από την παραλαβή του δείγματος έως την αναφορά όλων των αποτελεσμάτων), είναι αποδεκτή, εφόσον έχει λάβει έγκριση καταλληλότητας βάση του νόμου βελτίωσης κλινικών εργαστηρίων, 1988.

Οι οδηγίες του 2013 δεν συστήνουν την εφαρμογή κλινικών παραμέτρων για την επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε μοριακό έλεγχο (π.χ. έκθεση σε καπνό, ηλικία, φύλο, εθνικότητα). Επίσης δεν συστήνουν τον μοριακό έλεγχο στον πλακώδη ιστολογικό τύπο, τη χρήση της αρνητικότητας KRAS ως παράγοντα καθορισμού της θεραπείας με EGFR TKI. Τέλος, είναι κατά της χρήσης IHC για έλεγχο EGFR μεταλλάξεων ή ALK αντιμεταθέσεων, και κατά της μεθόδου FISH για έλεγχο EGFR μεταλλάξεων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 άφησαν ανοιχτό το ενδεχόμενο λήψης αποφάσεων σε κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα για τη χάραξη πολιτικής σχετικά με το αν θα γίνει

μοριακός έλεγχος σε ασθενείς πρώιμου σταδίου, αν θα χρησιμοποιηθούν κλινικές παράμετροι σε ασθενείς με μικτό ιστολογικό τύπο, και αν θα χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονη ή διαδοχική διαγνωστική μέθοδος.

Μετά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι αρχικές προτάσεις αναθεωρήθηκαν το 2017. Οι κυριότερες αναθεωρήσεις περιλαμβάνουν τη χρήση της μεθόδου ανοσοϊστοχημείας IHC για ALK, τη χρήση της μεθόδου NGS για τη διάγνωση και το ζήτημα του μοριακού ελέγχου σε μη αδενοκαρκινώματα. Από τις υπόλοιπες συστάσεις του 2013, γίνονται αλλαγές στα ακόλουθα:

1. Κάθε κυτταρολογικό δείγμα με επαρκή αριθμό κυττάρων και κατάλληλη συντήρηση μπορεί να ελεγχθεί. Η αρχική σύσταση προτιμούσε τα μπλοκ κυττάρων έναντι των επιχρισμάτων. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι πολυάριθμες μελέτες αποδεικνύουν εξαιρετική απόδοση αποτελεσμάτων με τη χρήση κυτταρολογικού επιχρίσματος (67). Οι αναθεωρημένες οδηγίες προτείνουν τα μπλοκ κυττάρων ή άλλα κυτταρολογικά παρασκευάσματα ως κατάλληλα δείγματα για μοριακό έλεγχο (68)
2. Οι αναλυτικές μέθοδοι μπορούν να ανιχνεύσουν μεταλλάξεις σε δείγματα που περιέχουν πάνω από 20% κακοήγη κύτταρα. Αν και οι περισσότερες μελέτες των EGFR TKIs χρησιμοποίησαν την αλληλουχία Sanger, με όριο ευαισθησίας στο 50% κακοήθων κυττάρων, η χρήση της είναι ανεπαρκής στην κλινική πράξη, δεδομένου ότι τα ιστολογικά δείγματα

είναι συνήθως μικρά (18). Επίσης, οι περισσότερες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η μέθοδος αλυσιδωτής αντίδρασης (polymerase chain reaction, PCR) παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία από την αλληλουχία Sanger (68). Το Therascreen (Qiagen, Manchester, UK) και οι Cobas (Roche, Βασιλεία, Ελβετία) έχουν εγκριθεί από τις υγειονομικές αρχές ως *in vitro* διαγνωστικά kit. Αυτές οι μέθοδοι μπορούν να ανιχνεύσουν τις ακόλουθες ειδικές μεταλλάξεις με υψηλές ευαισθησίες (που απαιτούν περίπου 1% του αλληλόμορφου μετάλλαξης): G719A / S / C, Del19, S768I, exon 20 insertion (Ins20: V769_D770insASV, D770_N771insG / SVD και H773_V774insH), T790M, L858R και L861Q. Η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας δεν είναι κατάλληλη για την ανίχνευση EGFR μεταλλάξεων.

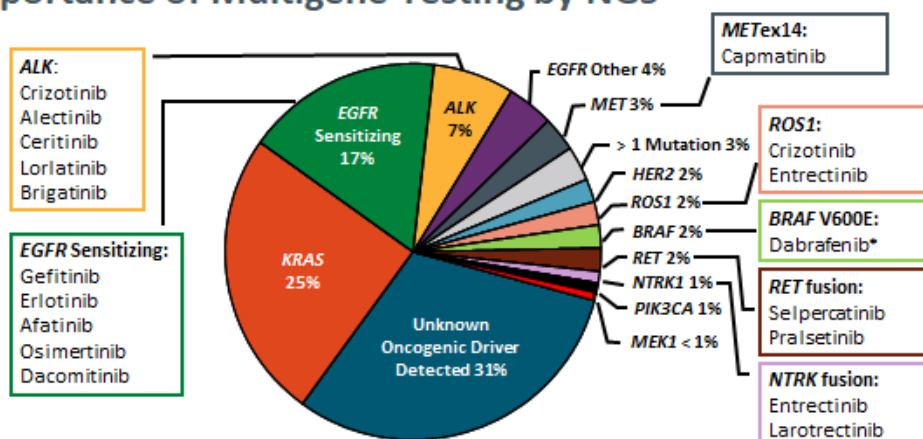
3. Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της ανοσοϊστοχημείας *in situ* υβριδισμού (FISH) για την ανίχνευση ALK (68). Δύο μέθοδοι που βασίζονται στα μονοκλωνικά αντισώματα 5A4 mouse (Novocastra, Leica Biosystems, Buffalo Grove, Illinois) και D5F3 rabbit (Ventana) έδειξαν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, που κυμαίνεται από 95% έως 100%, συγκριτικά με την ALK FISH (69-87). Τα panels με αλληλουχία πολλαπλών γονιδίων προτιμώνται συγκριτικά με την πραγματοποίηση διαδοχικών διαγνωστικών εξετάσεων για κάθε γονίδιο. Η παράλληλη αλληλουχία (Next Generation Sequencing, NGS) άλλαξε την πρακτική στη διαγνωστική, μοριακή προσέγγιση του καρκίνου του πνεύμονα. Αυτή η τεχνολογία προσφέρει τη δυνατότητα ακριβούς και ευαίσθητης εκτίμησης πολλαπλών γονιδιακών περιοχών άμεσα και εξ ολοκλήρου του γονιδιώματος. Η NGS ανιχνεύει τις στοχευμένες ενεργές μεταλλάξεις EGFR, ALK, ROS1, BRAF και παράλληλα τα γονίδια που

περιέχονται σε μεγάλα panels (RET, ERBB2 (HER2), KRAS, MET) κι εκατοντάδες άλλα γονίδια που πιθανά παίζουν ενεργό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου (εικόνα 6). Επιπλέον, η NGS ανιχνεύει συντήξεις, αντιμεταθέσεις και αλλαγές στον αριθμό αντιγράφων στα γονίδια στόχος. Αυτή η μέθοδος απαιτεί λιγότερο γονιδιακό υλικό και συμβιβάζεται με μικρότερα δείγματα που περιέχουν χαμηλότερο αριθμό καρκινικών κυττάρων (88) . Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013, ο μοριακός έλεγχος αφορούσε δύο κατηγορίες: τον απαραίτητο μοριακό έλεγχο για EGFR και ALK και τον έλεγχο για ερευνητικούς σκοπούς. Όμως από το 2017, η ανίχνευση μεταλλάξεων τοποθετείται σε τρεις κατηγορίες. Μια κατηγορία μεταλλάξεων που μπορεί να πραγματοποιηθεί σε όλα τα εργαστήρια που προσφέρουν δοκιμασίες μοριακού ελέγχου, και περιλαμβάνουν τουλάχιστον τις μεταλλάξεις σε EGFR, ALK, και ROS1. Μια δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει ένα πιο εκτεταμένο panel που περιλαμβάνει τα : BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2) και KRAS, αν υπάρχει διαθέσιμο υλικό. Η ανίχνευση KRAS μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί και σαν μονή δοκιμασία. Η ανίχνευση όλων των άλλων μεταλλάξεων γίνονται στα πλαίσια κλινικών ερευνών. Με βάση αυτά τα δεδομένα, όλα τα κέντρα που ασχολούνται με την διάγνωση και θεραπεία σθενών με καρκίνο του πνεύμονα, έχουν τις εξής επιλογές:

α) να πραγματοποιήσουν ένα ολοκληρωμένο panel που περιλαμβάνει όλα τα γονίδια των δύο πρώτων κατηγοριών (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, ERBB2 [HER2], KRAS, RET) στους ασθενείς με τα κατάλληλα κριτήρια ή β) να πραγματοποιήσουν την ανίχνευση για τις στοχευμένες μεταλλάξεις (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) σε ασθενείς με τα ανάλογα κριτήρια και να γίνει ένας δεύτερος έλεγχος με εκτεταμένο panel που να

περιέχει τα γονίδια της δεύτερης κατηγορίας (MET, ERBB2 [HER2], and RET), πιθανά για ασθενείς που είναι κατάλληλοι για κλινική μελέτη και αφού έχουν υποβληθεί σε έλεγχο για KRAS (68).

Importance of Multigene Testing by NGS



- Emerging targets to consider including in larger panel: KRAS, HER2, MET amplification

U. JCO. 2013;31:1039. Tsao. J Thorac Oncol. 2016;11:613.

*Approved with trametinib (MEK inhibitor) for BRAF V600E mutation.

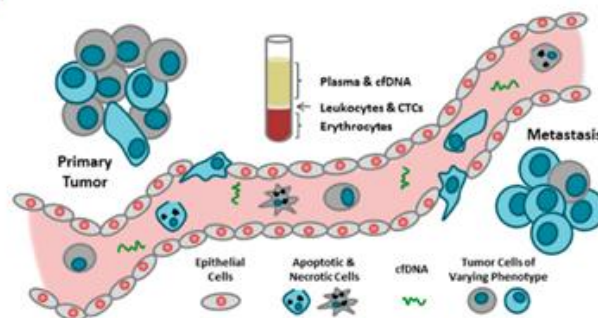
Slide credit: clinicaloptions.com

Εικόνα 6. Η NGS προσφέρει τη δυνατότητα ακριβούς και ευαίσθητης εκτίμησης πολλαπλών γονιδιακών περιοχών άμεσα

4. Όσον αφορά το ρόλο του κυκλοφορούντος ελεύθερου DNA (circulating cell free DNA) στη διάγνωση EGFR μεταλλάξεων, προτείνεται σε περίπτωση που το ιστολογικό δείγμα είναι περιορισμένο ή ανεπαρκές για μοριακό έλεγχο (εικόνα 7). Επίσης, η μέθοδος του cell free DNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση T790M EGFR μετάλλαξης σε ασθενείς με γνωστή EGFR μετάλλαξη που παρουσίασαν πρόοδο νόσου στους EGFR TKIs. Αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, επιβάλλεται ιστολογική διάγνωση (νέα βιοψία) (68).

What Is Liquid Biopsy?

- Blood sample containing cell-free DNA from multiple sources, including DNA shed from tumor



Lowes, Int J Mol Sci. 2016;17:E1505. Figure 1 of given citation is used in its original form under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International license (CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Slide credit: clinicaloptions.com

Εικόνα7. Cell free DNA

Στην εικόνα 8 αποτυπώνονται οι θεραπευτικές επιλογές βάση οδηγιών μεταλλάξεων καθώς και οι κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι για την ταυτοποίηση τους.

FDA-Approved Agents and Companion Diagnostics for Advanced NSCLC

Gene/Target	FDA-Approved Agent	Companion Diagnostic ^a
ALK fusion	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib	FoundationOne CDx and Liquid CDx; Ventana ALK (D5F3) CDx; VYSIS ALK Break Apart FISH; Oncomine Dx
BRAF V600E	Dabrafenib + trametinib	FoundationOne CDx, Oncomine Dx
EGFR	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib	FoundationOne CDx and Liquid CDx; cobas EGFR Mutation Test v2; theascreen EGFR RGQ PCR; Oncomine Dx; Guardant360 CDx
EGFR T790M	Osimertinib	FoundationOne CDx; cobas EGFR Mutation Test v2; Guardant360 CDx
MET exon 14	Capmatinib	FoundationOne CDx
NTRK1/2/3 fusions	Entrectinib ^b ; larotrectinib ^b	FoundationOne CDx
RET fusions	Pralsetinib, selpercatinib	Oncomine Dx
ROS1 fusion	Crizotinib, entrectinib	Oncomine Dx
PD-1/PD-L1	Atezolizumab, durvalumab, nivolumab, nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab	Ventana PD-L1 IHC SP142; PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

^aNot every assay listed is approved for each drug listed. ^bTumor agnostic approval.

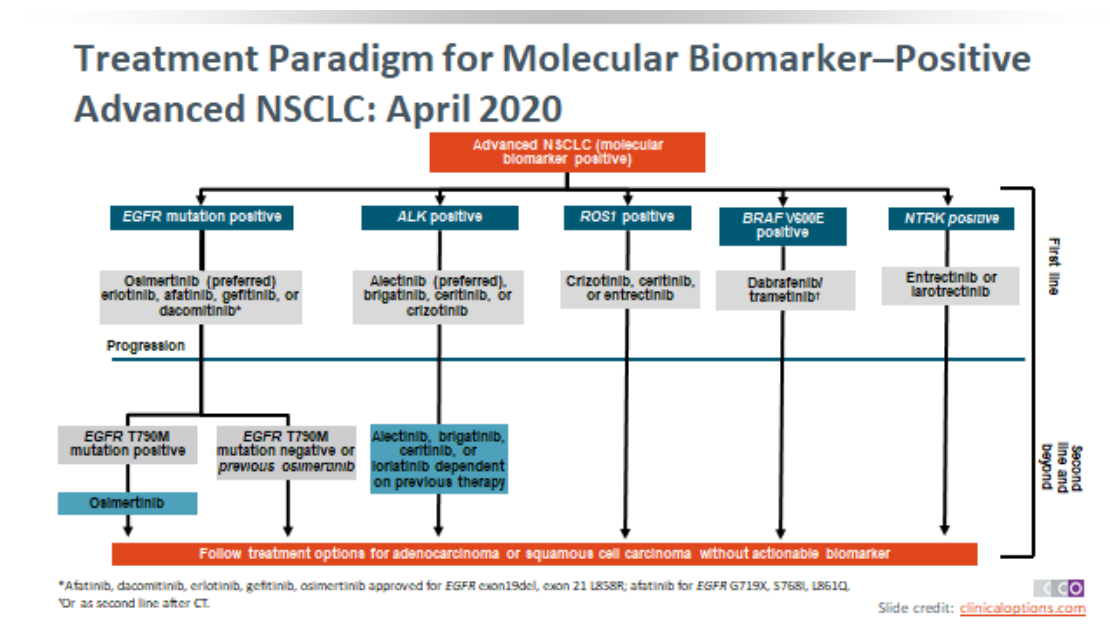
<https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>

Slide credit: clinicaloptions.com

Εικόνα 8. Οι θεραπευτικές επιλογές βάση οδηγιών μεταλλάξεων καθώς και οι κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι για την ταυτοποίησή τους

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται οι θεραπευτικές επιλογές για την πρώτη γραμμή στοχευμένης θεραπείας σε ασθενείς με οδηγό μετάλλαξη.



Πίνακας 1. Εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές των TKIs βάση των οδηγιών μεταλλάξεων

Σε αντίθεση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, οι TKIs είναι κυρίως κυτταροστατικές ενώσεις που παρεμβαίνουν σε ειδικούς μηχανισμούς ανάπτυξης του όγκου. Αρκετές κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα των 1ης γενιάς EGFR-TKIs gefitinib και erlotinib, και του 2ης γενιάς EGFR-TKI afatinib έναντι της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας ως προς την ανταπόκριση της νόσου και ως προς την επιβίωση (PFS) (39, 114,115,116). Οσον αφορά την ALK αναδιάταξη, οι ALK TKIs crizotinib,

ceritinib, alectinib και brigatinib έδειξαν ανώτερη ανταπόκριση και PFS σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ανεξάρτητα από τη γραμμή θεραπείας (97, 117, 118, 119). Επιπλέον, μελέτες έδειξαν υψηλή ανταπόκριση στο crizotinib και το ceritinib σε ασθενείς με ROS1 αναδιάταξη (120, 121), και στο dabrafenib και trametinib σε BRAF μετάλλαξη (V600E) (122, 123, 124). Έτσι, η παρουσία μιας οδηγού μετάλλαξης αποτελεί προβλεπτικό δείκτη για συγκεκριμένο TKI. Επιπλέον, η παρουσία EGFR και πιθανώς η αναδιάταξη ROS1 σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση (125, 126), ενώ αυτό φαίνεται να μην ισχύει για την παρουσία ALK ή BRAF (127, 128).

Αναδρομικές αναλύσεις της ολικής επιβίωσης ασθενών με προχωρημένο ανεγχείρητο NSCLC και EGFR μετάλλαξη, που έχουν λάβει θεραπεία με TKI, αναφέρουν ολική επιβίωση 25-31 μήνες και πενταετή επιβίωση 15-20% (129,130,131).

Οι στρατηγικές θεραπείας για το στάδιο IIIB/IV NSCLC περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία (134). Η προσθήκη στοχευμένων παραγόντων στη θεραπευτική φαρέτρα του NSCLC ήταν μια σημαντική ανακάλυψη, προσφέροντας κλινικά σημαντικά οφέλη για ασθενείς που έχουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις.

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC με οδηγές μεταλλάξεις, βασίζονται σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας λόγω υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης (132). Τα «δεδομένα πραγματικού κόσμου» της συνήθους κλινικής πρακτικής σχετικά με τη θεραπεία και τη μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς Καυκάσιας φυλής με NSCLC και οδηγές μεταλλάξεις εξακολουθούν να είναι σπάνια. Σχεδόν το 1/3 των ασθενών με

NSCLC φέρουν οδηγό μετάλλαξη, με αυτό το ποσοστό να φτάνει σχεδόν στο 14% στην Ευρώπη . Τέτοια δεδομένα, ωστόσο, είναι σημαντικά για την αξιολόγηση της απόδοσης των προσεγγίσεων στην καθημερινή κλινική πρακτική καθώς και για την καθοδήγηση των κλινικών δοκιμών και της κλινικής διαχείρισης και θεραπείας των ασθενών με NSCLC.

Ανάμεσα σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, η Ελλάδα εκτιμάται ότι είναι η 3^η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και η 4^η χώρα με το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα (133).

ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ-ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη. Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανάλυση σε φακέλους ασθενών με οδηγό μετάλλαξη. Καταγράφονται ο επιπολασμός των οδηγών μεταλλάξεων, οι τρόποι θεραπείας και η ανάλυση των μηχανισμών αντίστασης σε ένα μέρος Ελλήνων ασθενών, που έλαβαν θεραπεία σε ένα κέντρο αναφοράς για τον καρκίνο πνεύμονα.

Η κύρια πηγή δεδομένων ήταν το μητρώο ασθενών με NSCLC που έλαβαν φροντίδα στην Ογκολογική Μονάδα του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» στην Αθήνα, από 1/1/2016 έως 31/5/2021. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που διαγνώστηκαν με EGFR και ALK μεταλλάξεις από 1/1/2016 έως 31/12/2019.

Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, υπότυποι μεταλλάξεων, θεραπεία καταγράφηκαν από το μητρώο. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), η ανάπτυξη αντοχής στους TKIs και η συνολική επιβίωση (OS).

PFS: χρόνος από την έναρξη θεραπείας (πρώτη δόση) για κάθε γραμμή έως την εξέλιξη της νόσου ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, όποιο συμβεί πρώτα.

OS: χρόνος από τη συστηματική έναρξη της θεραπείας (πρώτη δόση) έως το θάνατο, από οποιαδήποτε αιτία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χίλιοι διακόσοι ογδόντα δύο ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου και σταδίου, διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια 4 ετών, από 1/1/2016 έως 31/12/2019. Από αυτούς, πεντακόσιοι ενενήντα δύο ασθενείς διαγνώστηκαν με NSCLC αδενικού τύπου, οποιουδήποτε σταδίου. Σε αυτούς, εντοπίστηκε EGFR μετάλλαξη σε 54 ασθενείς και ALK αναδιάταξη σε 21 ασθενείς. Επομένως στο 12,6 % των ασθενών με NSCLC αδενικού τύπου, οποιουδήποτε σταδίου εντοπίστηκε οδηγός μετάλλαξη.

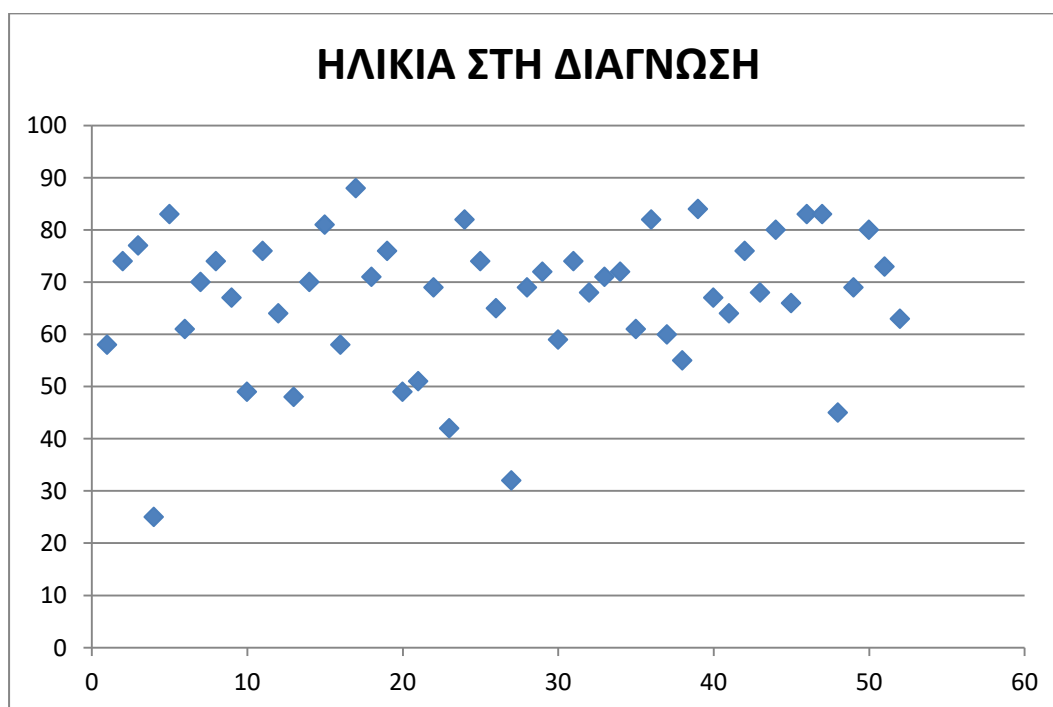
Από τους 54 EGFR (+) ασθενείς, οι 52 (96 %) διεγνώσθησαν με τοπικά προχωρημένο, μη ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC (σταδίου III/IV). Από τους 21 ALK (+) ασθενείς, οι 17 (80,9%) διεγνώσθησαν με τοπικά προχωρημένο, μη ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC (σταδίου III/IV). Η σταδιοποίηση έγινε με βάση το TNM σύστημα IASCLC, 7th Edition.

Η ανάλυση επικεντρώνεται σε 69 συνολικά ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC που φέρουν οδηγό μετάλλαξη, EGFR ή ALK. Εγινε καταγραφή των στοιχείων που αφορούν το φύλο, την ηλικία, το στάδιο νόσου κατά την αρχική διάγνωση, τον ιστολογικό τύπο, τους υπότυπους μεταλλάξεων, την παρουσία δευτεροπαθών εντοπίσεων στον εγκέφαλο κατά την αρχική διάγνωση, τις γραμμές θεραπείας, το είδος TKI, την διάρκεια θεραπείας με TKI, την πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, την ανάπτυξη αντοχής στους TKIs, τη συνολική επιβίωση. Η καταγραφή των στοιχείων αφορά χρονικό διάστημα 53 μηνών, και συγκεκριμένα από 1/1/2016 έως 31/5/2021.

Εως τον Μάιο 2021, από τους 52 EGFR (+) ασθενείς σταδίου III/IV, 43 ασθενείς (82 %) είχαν πεθάνει, 7 ασθενείς (14 %) είναι εν ζωή, ενώ για 2 ασθενείς (4 %) δεν υπάρχουν στοιχεία. Όσον αφορά τους 17 ALK (+) ασθενείς σταδίου III/IV, 11 ασθενείς (65%) είχαν πεθάνει, 4 ασθενείς (23%) είναι εν ζωή, ενώ για 2 ασθενείς (12%) δεν υπάρχουν στοιχεία.

ΗΛΙΚΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο μέσος όρος ηλικίας κατά τη διάγνωση των EGFR (+) ασθενών είναι τα 66,8 έτη (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2. Κατανομή ηλικίας κατά τη διάγνωση, EGFR (+) ασθενών

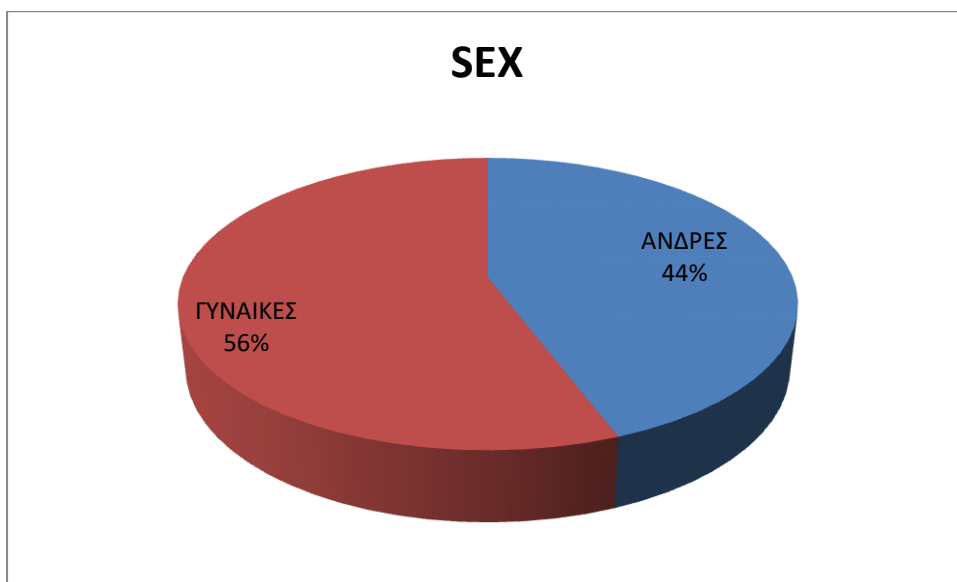
Όσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, ο μέσος όρος ηλικίας κατά τη διάγνωση είναι τα 63.6 έτη (διάγραμμα 3).



Διάγραμμα 3. Κατανομή ηλικίας κατά τη διάγνωση, ALK (+) ασθενών

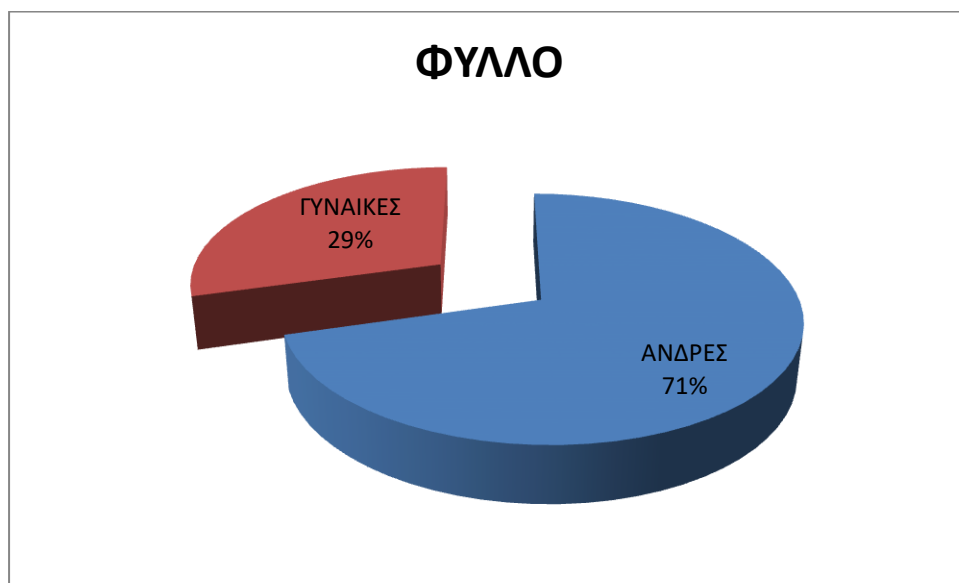
ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ

Όσον αφορά τις EGFR μεταλλάξεις, φαίνεται να απαντά συχνότερα στο γυναικείο φύλο, συγκριτικά με το ανδρικό. Η κατανομή στον υπό μελέτη EGFR πληθυσμό, αφορά 29 γυναίκες και 23 άνδρες, με ποσοστό 56% γυναικών να υπερτερούν (εικόνα 9).



Εικόνα 9. Κατανομή φύλου στους EGFR (+) ασθενείς

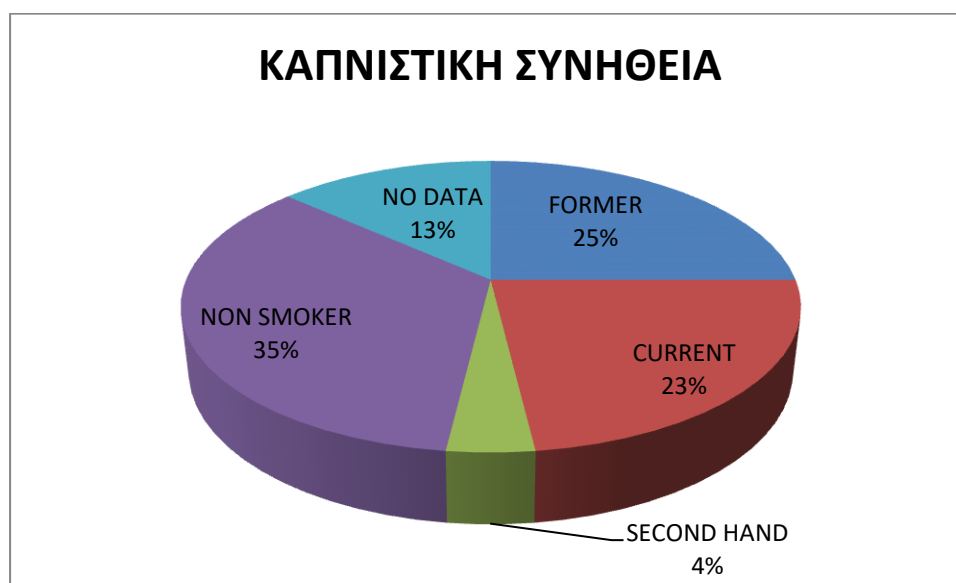
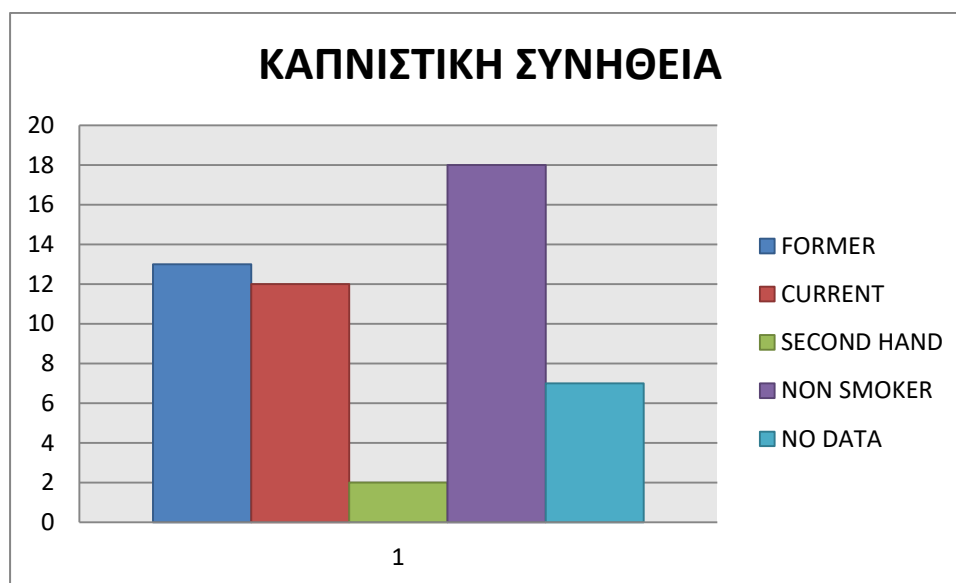
Δεν παρατηρείται το ίδιο στον υπό μελέτη ALK (+) πληθυσμό, όπου φαίνεται να υπερτερεί το ανδρικό φύλο σε ποσοστό 71 %. Συγκεκριμένα, ανευρέθησαν 12 άνδρες και 7 γυναίκες με ALK οδηγό μετάλλαξη (εικόνα 10).



Εικόνα 10. Κατανομή φύλου στους ALK (+) ασθενείς

ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ

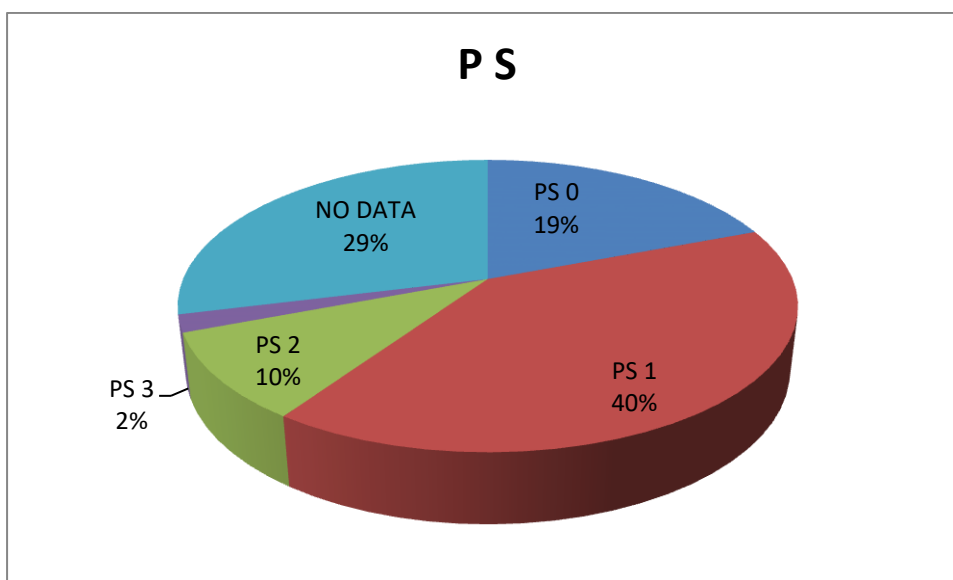
Το υψηλότερο ποσοστό EGFR (+) ασθενών, αφορά ασθενείς με ελαφρά ή καμία καπνιστική συνήθεια. Συγκεκριμένα, από τους 52 EGFR (+) ασθενείς, ανευρέθησαν 18 μη καπνιστές, 13 πρώην καπνιστές, 2 παθητικοί καπνιστές, 12 ενεργοί καπνιστές, ενώ για 2 ασθενείς δεν υπήρχαν δεδομένα (εικόνα 11).



Εικόνα 11. Καπνιστική συνήθεια EGFR (+) ασθενών

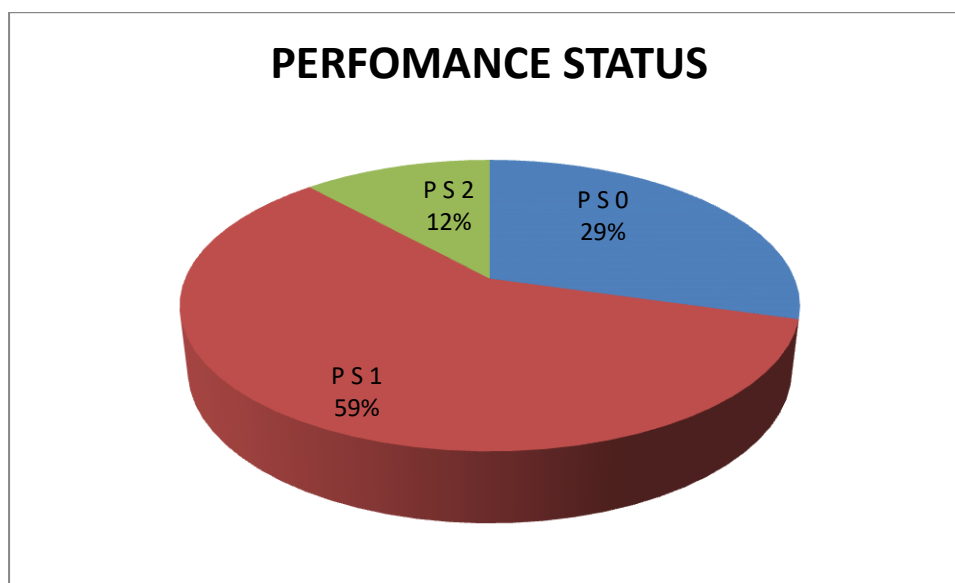
PERFORMANCE STATUS ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα μεγαλύτερο ποσοστό EGFR (+) ασθενών είχε καλό PS (0/I) κατά τη διάγνωση. Συγκεκριμένα, 19% των ασθενών είχε PS 0, 40% των ασθενών είχε PS I, 10 των ασθενών είχε PS II, 2% των ασθενών είχε PSIII. Για το 29% των ασθενών, δεν αναφερόταν το PS κατά τη διάγνωση της νόσου (εικόνα 12).



Εικόνα 12. Performance Status EGFR (+) ασθενών

Όσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών είχε καλό PS (0/I) κατά τη διάγνωση. Συγκεκριμένα, 29% των ασθενών είχε PS 0, 59% των ασθενών είχε PS I, και 12 % των ασθενών είχε PS II (εικόνα 13).

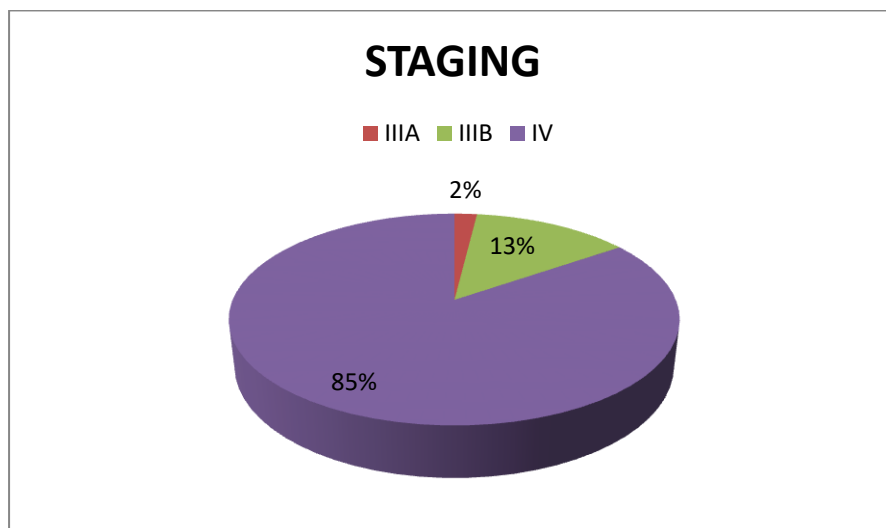


Εικόνα 13. Performance Status ALK (+) ασθενών

ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

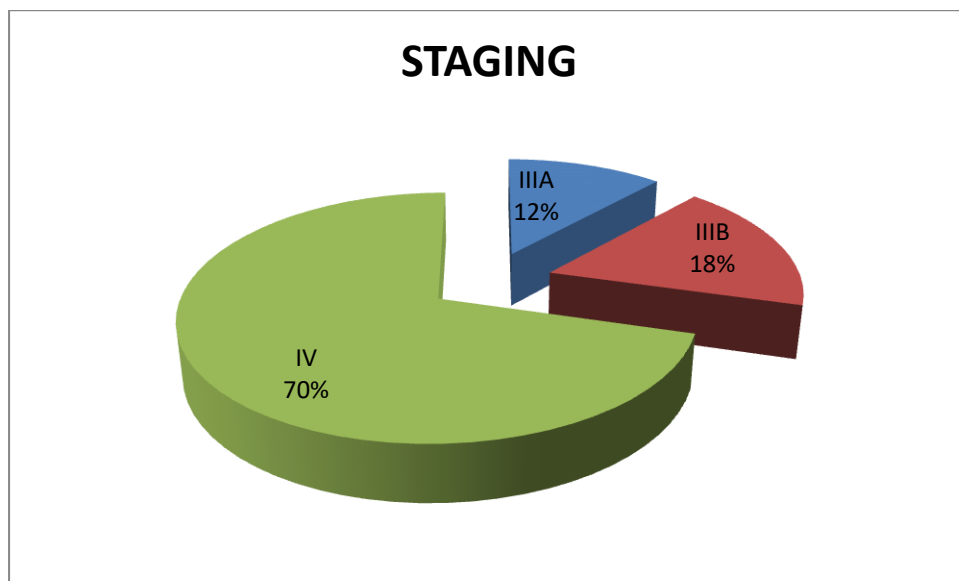
Η αναδρομική μελέτη αναφέρεται σε πληθυσμό ασθενών με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο NSCLC σταδίου III και σε ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV. Η σταδιοποίηση βασίστηκε στο TNM σύστημα IASCLC, 7th Edition.

Από τους 52 EGFR (+) ασθενείς, το 85% διεγνώσθη με μεταστατική νόσο σταδίου IV, και το 15% με τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο, σταδίου III (εικόνα 14).



Εικόνα 14. Στάδιο νόσου EGFR (+) ασθενών κατά τη διάγνωση

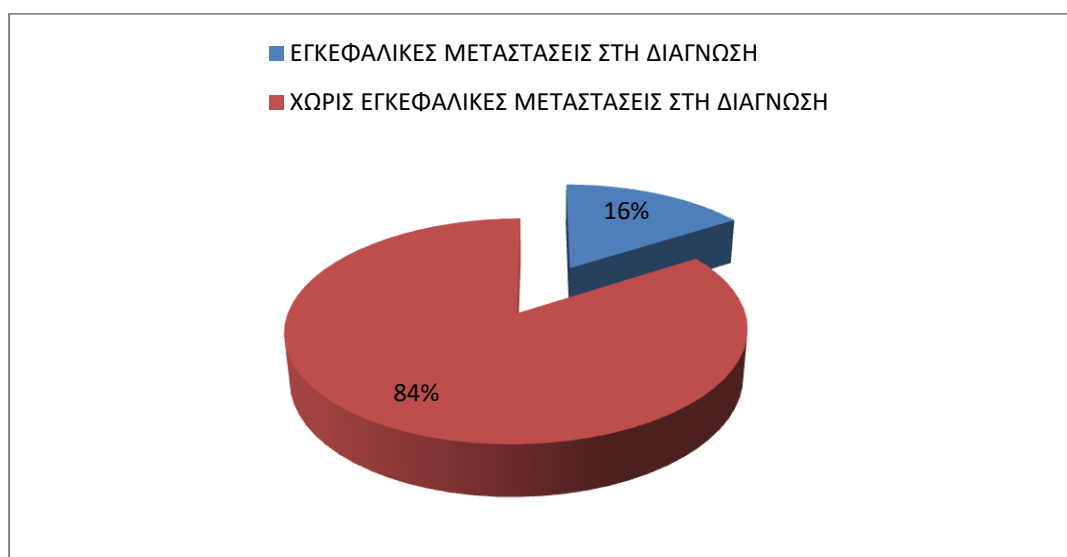
Από τους 17 ALK (+) ασθενείς, 12 ασθενείς (70%) διεγνώσθησαν με μεταστατική νόσο σταδίου IV, και 5 ασθενείς (30 %) με τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο, σταδίου III (εικόνα 15).



Εικόνα 15. Στάδιο νόσου ALK (+) ασθενών κατά τη διάγνωση

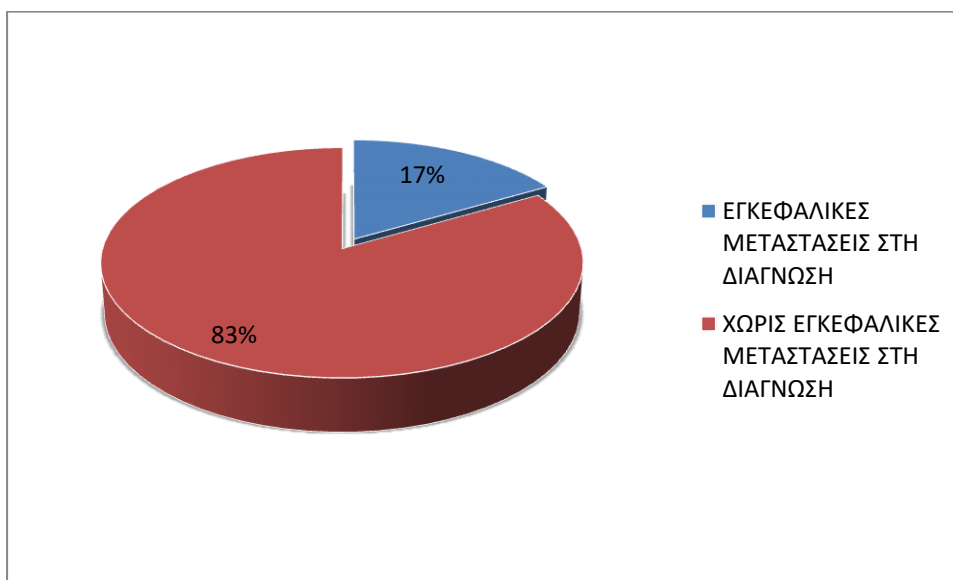
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Από τους 44 EGFR (+) ασθενείς σταδίου IV, σε 7 ασθενείς διαπιστώθηκαν δευτεροπαθείς, εγκεφαλικές εντοπίσεις κατά την αρχική διάγνωση της νόσου (εικόνα 16).



Εικόνα 16. Παρουσία δευτεροπαθών, εγκεφαλικών εντοπίσεων στους EGFR (+) ασθενείς κατά τη διάγνωση

Από τους 12 ALK (+) ασθενείς σταδίου IV, σε 2 ασθενείς διαπιστώθηκαν δευτεροπαθείς, εγκεφαλικές εντοπίσεις κατά την αρχική διάγνωση της νόσου (εικόνα 17).



Εικόνα 17. Παρουσία δευτεροπαθών, εγκεφαλικών εντοπίσεων στους ALK (+) ασθενείς κατά τη διάγνωση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του NSCLC πραγματοποιήθηκε με ιστολογική εξέταση στο 83 % των EGFR (+) ασθενών , ενώ στο 17 % η διάγνωση βασίστηκε σε κυτταρολογικό υλικό (εικόνα 18)



Εικόνα 18. Διάγνωση NSCLC

Στην πλειονότητα των EGFR (+) ασθενών (47 ασθενείς), διαπιστώθηκε NSCLC με χαρακτηριστικά αδenoκαρκινώματος.

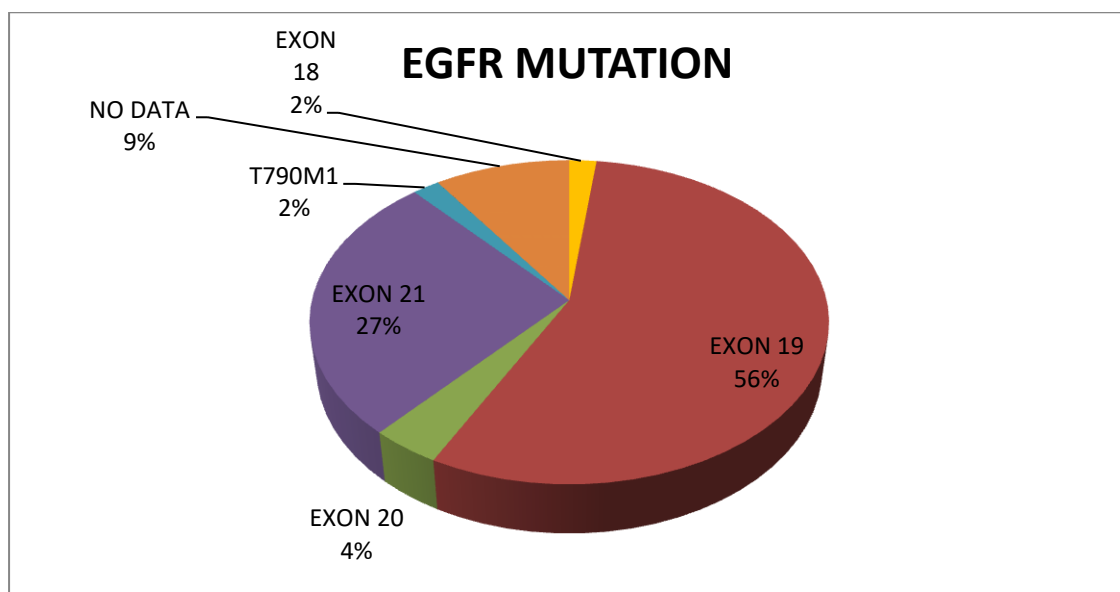
Από τους 52 EGFR (+) ασθενείς, σε 2 άρρενες ασθενείς η διάγνωση ήταν NSCLC σταδίου IV, με χαρακτηριστικά πλακώδους τύπου. Πρόκειται για

πρώην καπνιστές, ηλικίας 69 και 80 ετών κατά τη διάγνωση, οι οποίοι έλαβαν 1^{ης} γραμμής θεραπεία με TKIs. Η συνολική επιβίωση ήταν 22 και 14 μήνες αντίστοιχα.

Όσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, σε όλους διαπιστώθηκε NSCLC με χαρακτηριστικά αδενοκαρκινώματος.

ΥΠΟΤΥΠΟΙ EGFR ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Η κατανομή και η συχνότητα των υποτύπων των EGFR μεταλλάξεων αποτυπώνονται στην εικόνα 19.



Εικόνα 19. Υπότυποι EGFR μεταλλάξεων

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων ήταν η τεχνική Cobas EFGR Mutation Test I.V.D. και η τεχνική Cobas EFGR Mutation Test V. 2.

Για 5 ασθενείς δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τον υπότυπο της μετάλλαξης.

Εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξόνιο 18 σε 1 ασθενή.

Πρόκειται για άρρεν ασθενή, καπνιστή, σταδίου IV με δευτεροπαθείς, εγκεφαλικές εντοπίσεις κατά την αρχική διάγνωση, που έλαβε 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία, παρουσίασε πρόοδο νόσου μετά από 12 μήνες και ακολούθησε 2^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib, για ένα μήνα. Συνολική επιβίωση 19 μήνες.

Εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξόνιο 19 (exon 19 del) σε 29 ασθενείς.

Εντοπίστηκαν οι εξής σπάνιες μεταλλάξεις στο εξόνιο 19 :

Σε μια ασθενή, καπνίστρια, σταδίου IV, εντοπίστηκε η μετάλλαξη exon 19 c.2235_2249>E746_A750 (COSMIC databank 1190 entries, 31/05/2021). Η ασθενής έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με gefitinib για 8 μήνες και παρουσίασε πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο. Συνολική επιβίωση 21 μήνες.

Σε έναν άρρεν ασθενή, μη καπνιστή, σταδίου IV, εντοπίστηκε η μετάλλαξη exon 19 c.2240_2257, p.L747_P753>S (COSMIC databank 195 entries, 31/5/2021). Ο ασθενής έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib για 12 μήνες

και παρουσίασε πρόοδο νόσου. Υπεβλήθη αρχικά σε υγρή βιοψία (μέθοδος του cell free DNA) για την ταυτοποίηση T790M EGFR μετάλλαξης, η οποία απέβη αρνητική. Ελαβε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία και ακολούθησε εκ νέου βιοψία της νέας βλάβης, στην ιστολογική εξέταση της οποίας διαπιστώθηκε T790M exon 20 EGFR μετάλλαξη. Ο ασθενής άρχισε θεραπεία με osimertinib, και είναι εν ζωή (31/05/2021). Συνολική διάρκεια θεραπείας 41 μήνες (έναρξη 1^{ης} γραμμής έως την τελευταία καταγραφή δεδομένων στις 31/05/2021).

Εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξώνιο 20 (exon 20 insertion) σε 2 ασθενείς.

Πρόκειται για δύο άρρενες ασθενείς, 49 και 74 ετών κατά τη διάγνωση, πρώην καπνιστές, σταδίου IV. Και οι δύο έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Ο ασθενής με ηλικία 42 ετών κατά τη διάγνωση, παρουσίασε πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο μετά από 3 γραμμές χημειοθεραπείας. Συνολική επιβίωση 28 μήνες. Ο ασθενής με ηλικία 74 ετών κατά τη διάγνωση, είχε συνολική επιβίωση 26 μήνες.

Εντοπίστηκε σύγχρονη de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη σε 1 ασθενή.

Πρόκειται για ασθενή γυναίκα, 72 ετών κατά τη διάγνωση, πρώην καπνίστρια, σταδίου IV, με PS I, στο κυτταρολογικό υλικό της οποίας εντοπίστηκε T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη (Cobas EGFR Mutation, I.V.D.). Η

ασθενής λαμβάνει 1^{ης} γραμμής θεραπεία με osimertinib για 40 μήνες (εν ζωή στις 31/05/2021, καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων).

Εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξόνιο 21 σε 14 ασθενείς.

Σε 12 ασθενείς εντοπίστηκε η L858R exon 21 μετάλλαξη.

Εντοπίστηκαν οι εξής σπάνιες μεταλλάξεις στο εξόνιο 21:

Σε μια ασθενή, μη καπνίστρια, σταδίου IV, με PS II κατά τη διάγνωση, η εντοπίστηκε L861Q exon 21 μετάλλαξη (COSMIC databank 107 entries, 31/05/2021). Ελαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με gefitinib, για 2 μήνες. Συνολική επιβίωση 3 μήνες.

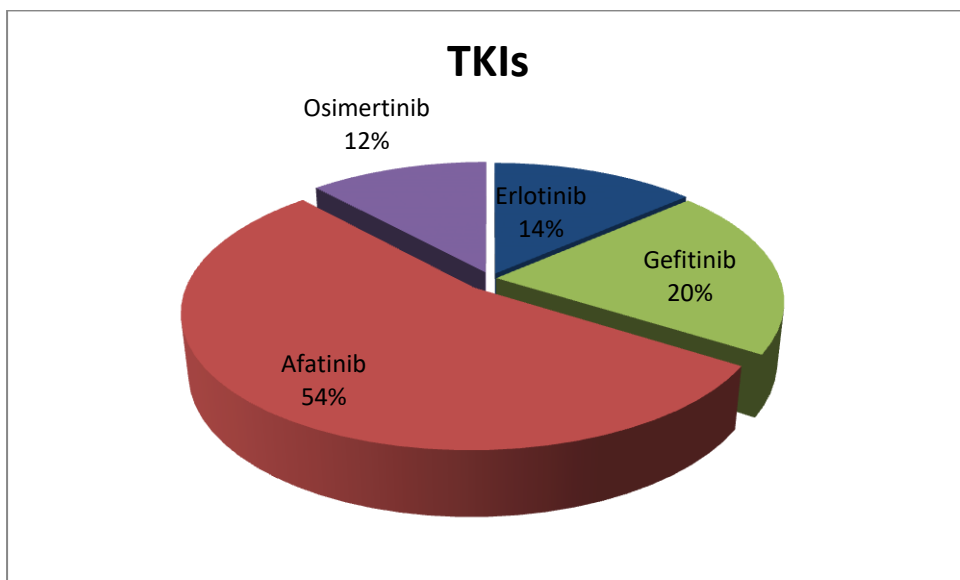
Σε έναν ασθενή, 80 ετών, πρώην καπνιστή, σταδίου IV, με PS I κατά τη διάγνωση, εντοπίστηκε η p.R836C exon 21 μετάλλαξη (COSMIC databank 4 entries, 31/05/2021). Η ιστολογική εξέταση ήταν συμβατή με NSCLC με χαρακτηριστικά πλακώδους τύπου. Ελαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib για 8 μήνες, παρουσίασε πρόοδο νόσου κι ακολούθως έλαβε 2^{ης} γραμμής ανοσοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 14 μήνες.

Όσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, η ταυτοποίηση πραγματοποιήθηκε με ανοσοϊστοχημεία (IHC), με την τεχνική VENTANA anti-ALK-D5F3.

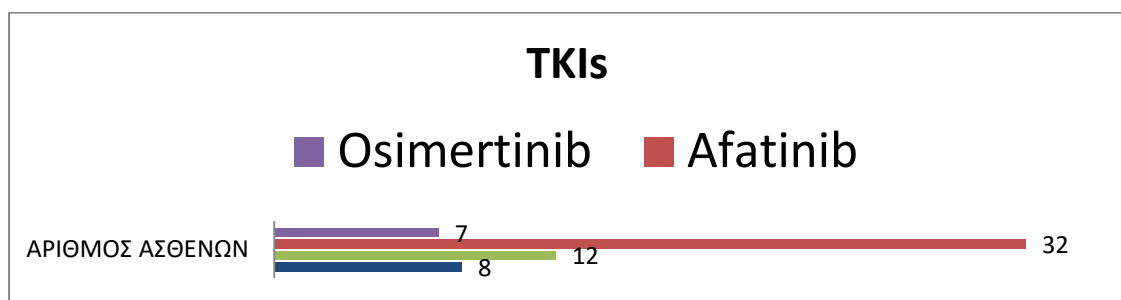
ΘΕΡΑΠΕΙΑ EGFR (+) ΑΣΘΕΝΩΝ

49 από τους 52 EGFR (+) ασθενείς έλαβαν στοχευμένη θεραπεία με TKIs. Δύο ασθενείς, με exon 20 insertion, δεν έλαβαν στοχευμένη θεραπεία με TKIs.

Η ποσοστιαία κατανομή των χορηγούμενων TKIs αποτυπώνεται στην εικόνα 20. Στην εικόνα 21 παρατηρείται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών έλαβε afatinib.

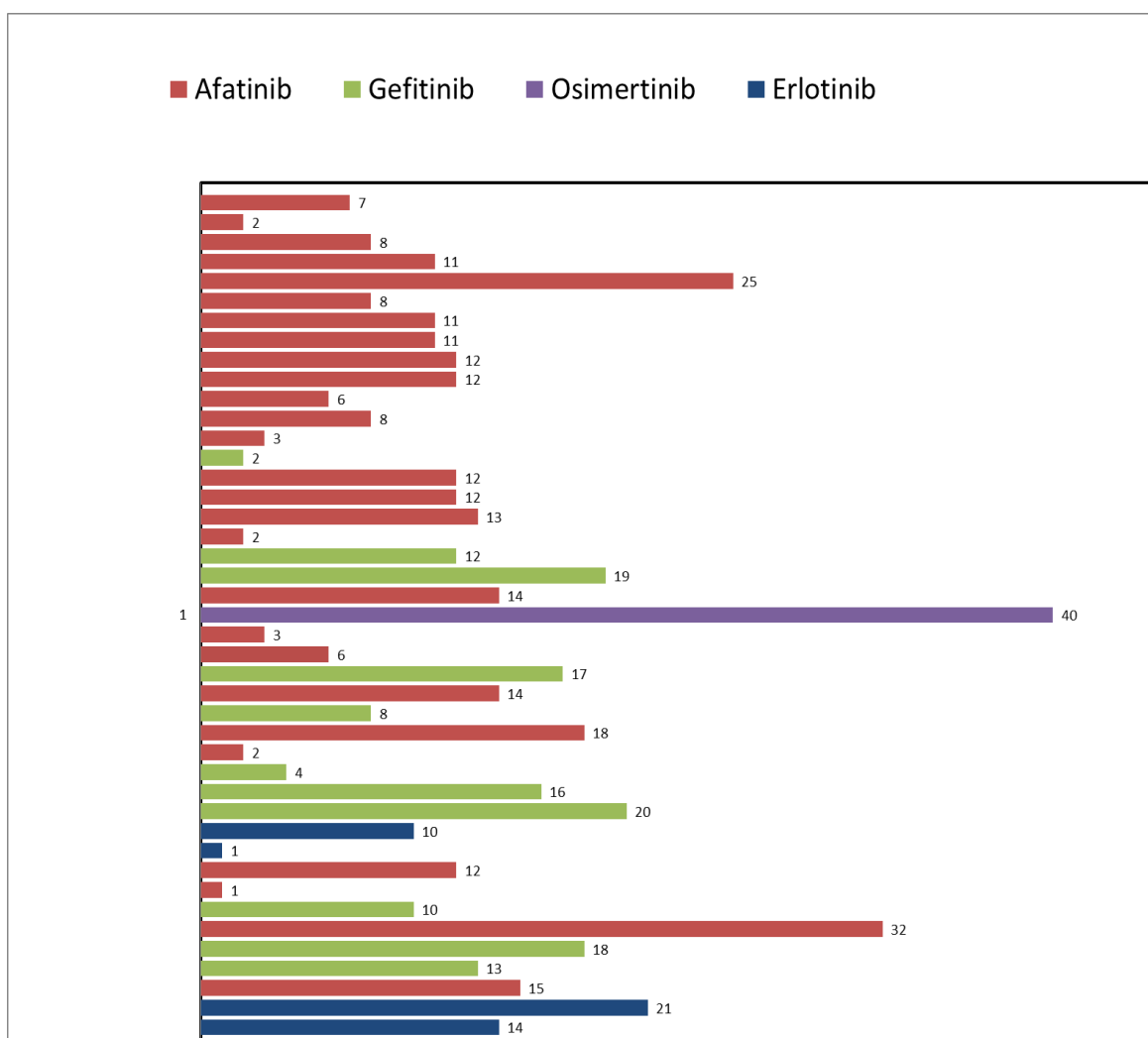


Εικόνα 20. Ποσοστιαία κατανομή TKIs



Εικόνα 21. Αριθμητική κατανομή TKIs

Η διάρκεια θεραπείας σε μήνες των ασθενών που έλαβαν ΤΚΙς ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία, αποτυπώνεται στην εικόνα 22.



Εικόνα 22. Διάρκεια θεραπείας 1^{ης} γραμμής με ΤΚΙς, σε μήνες.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΚΙς

Η ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών σε σχέση με την διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας με ΤΚΙς στην 1^η γραμμή καταλήγει στα εξής συμπεράσματα : παρατηρήθηκε μια σαφής υπεροχή του γυναικείου φύλου, των μη καπνιστών και της μετάλλαξης στο εξόνιο 19 μεταξύ των ασθενών στους οποίους ελέγχθηκε η νόσος με την χορήγηση ΤΚΙς για χρονικό διάστημα πάνω από 12 μήνες. Ο πιο μακροχρόνιος έλεγχος στην 1^η γραμμή, επετεύχθη με το **osimertinib**, για χρονικό διάστημα 40 μηνών.

Πρόκειται για γυναίκα ασθενή, 72 ετών κατά τη διάγνωση, πρώην καπνίστρια, σταδίου IV, με PS I, στην οποία εντοπίστηκε de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη. Η ασθενής έλαβε osimertinib για 40 μήνες (τελευταία καταγραφή 31/05/2021) και είναι εν ζωή.

Όσον αφορά το **afatinib**, οι ασθενείς με το μεγαλύτερο PFS είναι οι εξής:

Άρρεν ασθενής, 70 ετών κατά τη διάγνωση, πρώην καπνιστής, σταδίου IV, με PS I, EGFR μετάλλαξη exon 19 del. Ελαβε afatinib για 32 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, κι ακολούθησε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 38 μήνες.

Επίσης, γυναίκα ασθενής, 44 ετών κατά τη διάγνωση, μη καπνίστρια, σταδίου IV, με PS 0, EGFR μετάλλαξη exon 19 del. Ελαβε afatinib για 25 μήνες. Συνολική επιβίωση 25 μήνες.

Αρρεν ασθενής, 69 ετών κατά τη διάγνωση, μη καπνιστής, σταδίου IV, με PS II, EGFR μετάλλαξη exon 19 del. Ελαβε afatinib για 18 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο. Συνολική επιβίωση 19 μήνες.

Οσον αφορά το **gefitinib** στην 1^η γραμμή, μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σημειώθηκε σε γυναίκα ασθενή, 81 ετών κατά τη διάγνωση, μη καπνίστρια, σταδίου IV, με PS I, EGFR μετάλλαξη L858R exon 21. Ελαβε gefitinib για 20 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου, κι ακολούθησε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 26 μήνες.

Επίσης, γυναίκα ασθενής, 68 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, EGFR μετάλλαξη L858R exon 21. Ελαβε gefitinib για 19 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου κι ακολούθησε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία, 3^{ης} γραμμής ανοσοθεραπεία, 4^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 31 μήνες.

Γυναίκα ασθενής, 61 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IIIB, για το οποίο έλαβε αρχικά συνδυασμό χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας. Εντοπίστηκε EGFR μετάλλαξη exon 19 del. Παρουσίασε πρόοδο νόσου κι έλαβε 1^{ης} γραμμής στοχευμένη θεραπεία με gefitinib για 18 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου κι ακολούθησε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 24 μήνες.

Αρρεν ασθενής, 65 ετών κατά τη διάγνωση, πρώην καπνιστής, σταδίου IV, PS I, EGFR μετάλλαξη L858R exon 21. Ελαβε gefitinib για 17 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο. Ακολούθησε 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία. Συνολική επιβίωση 19 μήνες.

Οσον αφορά το **erlotinib** στην 1^η γραμμή, μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας σημειώθηκε σε γυναίκα ασθενή, 77 ετών κατά τη διάγνωση, μη καπνίστρια, σταδίου IV, με PS I, χωρίς δεδομένα για τον υπότυπο της EGFR μετάλλαξης. Ελαβε erlotinib για 21 μήνες, οπότε παρουσίασε πρόοδο νόσου. Συνολική επιβίωση 22 μήνες.

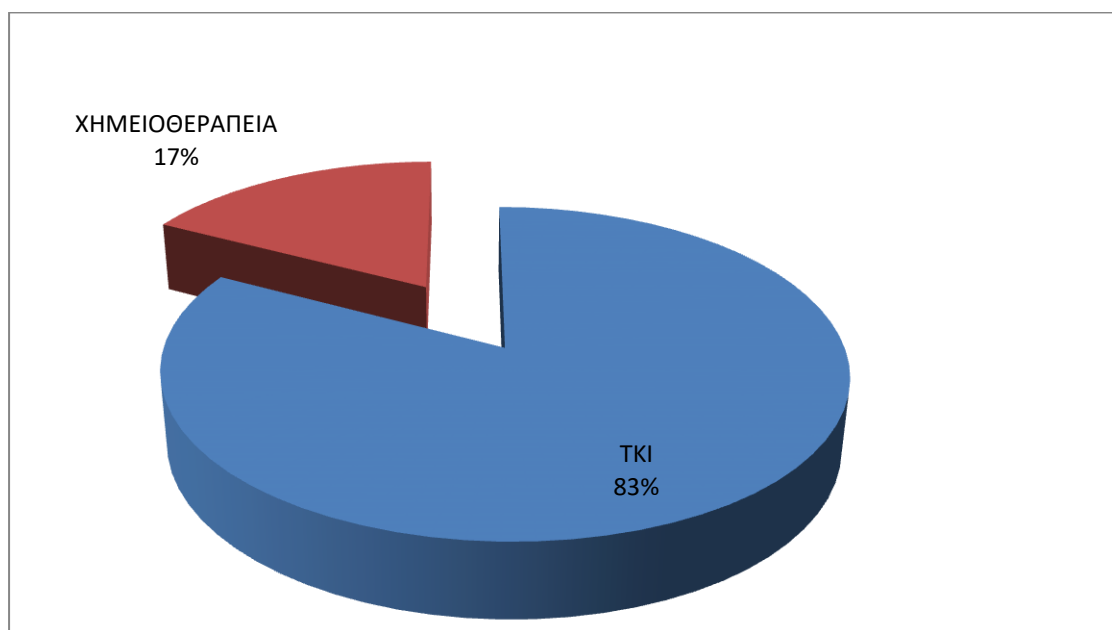
ΑΛΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κάποιοι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο NSCLC σταδίου III, έλαβαν αρχικά συνδυασμό χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας και χορηγήθηκε στοχευμένη θεραπεία με TKI στην πρόοδο νόσου. Δύο από αυτούς είναι εν ζωή στην τελευταία καταγραφή δεδομένων.

Πρόκειται για άνδρα, 67 ετών στη διάγνωση, καπνιστή, με exon 19 del, σταδίου IIIB, που έλαβε cCRT. Στην πρόοδο νόσου, έλαβε afatinib, PFS 36 μήνες, συνολική επιβίωση 60 μήνες (τελική καταγραφή 31/5/2021, εν ζωή).

Ο δεύτερος ασθενής, άνδρας, 74 ετών στη διάγνωση, μη καπνιστής, με exon 19 del, σταδίου IIIB, που έλαβε cCRT. Ο ασθενής παρακολουθείται σε άλλο κέντρο, συνολική επιβίωση 38 μήνες (τελική καταγραφή 31/5/2021, εν ζωή).

Στην εικόνα 23 αποτυπώνεται το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Συμπεριλαμβάνονται και οι δύο ασθενείς με exon 20 insertion, που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, λόγω de novo αντοχής στους TKIς.



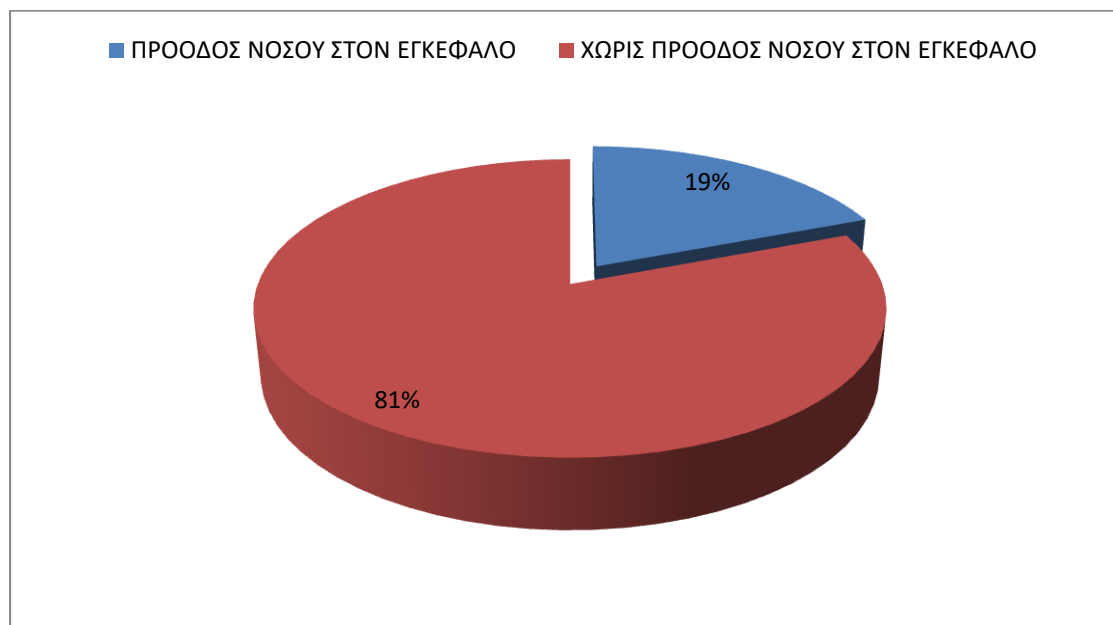
Εικόνα 23 . Ποσοστό ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία

ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ ΤΚΙς

Πρόοδο νόσου παρουσίασαν όλοι οι EGFR (+) ασθενείς.

ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

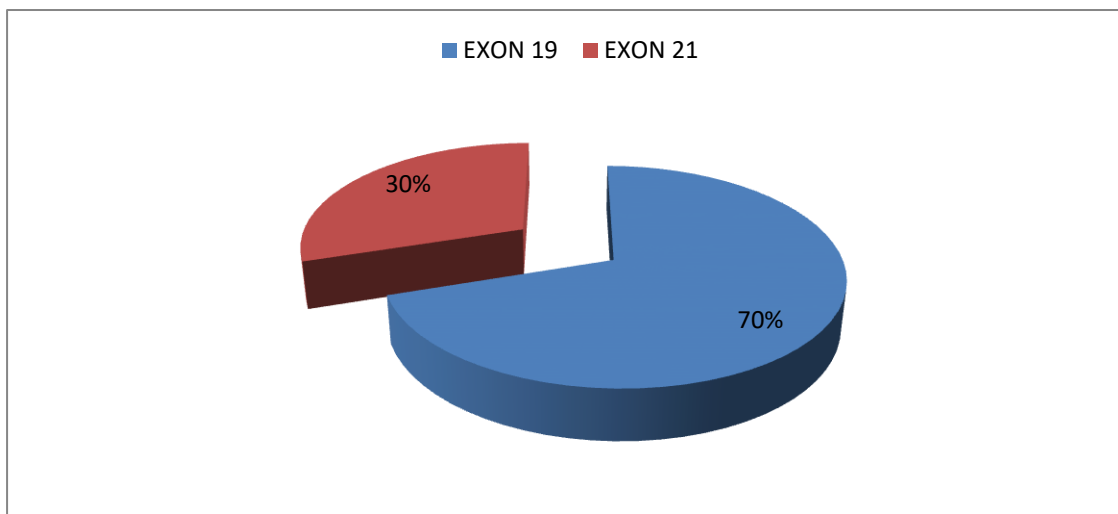
10 (19%) από τους 52 EGFR (+) ασθενείς παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο (εικόνα 24).



Εικόνα 24. Πρόοδος νόσου στον εγκέφαλο

Από την ανάλυση των δεδομένων, φαίνεται ότι οι 7 (70%) στους 10 ασθενείς που παρουσίασαν δευτεροπαθείς εγκεφαλικές εντοπίσεις μετά από θεραπεία με TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς, είχαν αρχικά EGFR exon 19 del (εικόνα 25)

Όσον αφορά το φύλο, φαίνεται να υπερτερεί ελάχιστα το γυναικείο φύλο στην πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο μετά από θεραπεία με TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς, με ποσοστό 60% υπέρ των γυναικών. (6 γυναίκες από τους 10 ασθενείς).



Εικόνα 25 . Πρόοδος νόσου στον εγκέφαλο σε σχέση με την EFGR μετάλλαξη

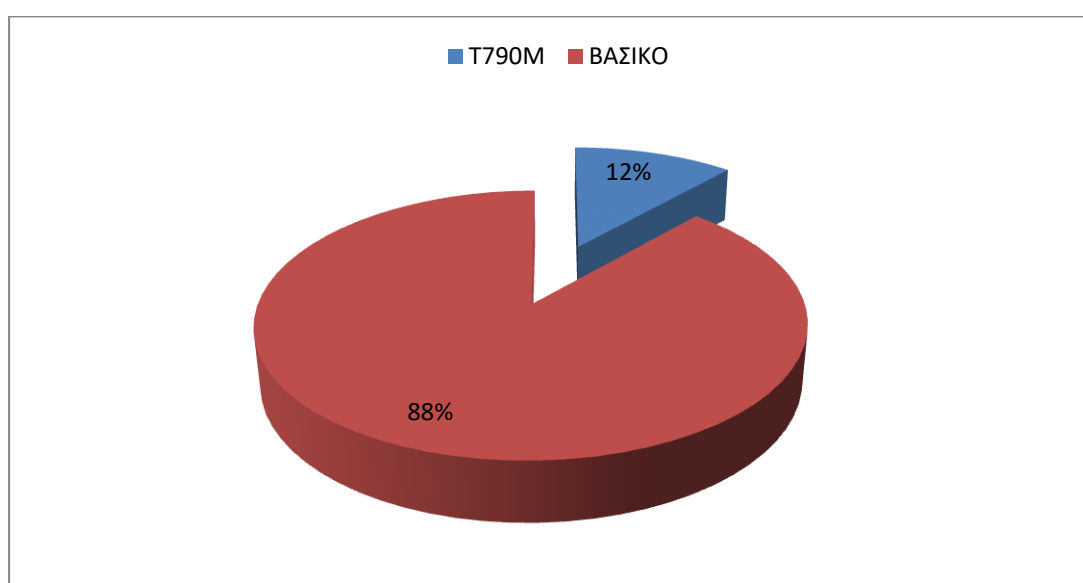
Στον παρακάτω πίνακα αποτυπώνονται οι εξής παράμετροι: υπότυποι μετάλλαξης, διάρκεια θεραπείας με TKI και OS των ασθενών που παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο.

	EXON		ΠΡΟΟΔΟΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	OS
	19		14	60
	19		32	38
	19		20	35
	19		14	15
	21		17	19
	19		14	29
	21		12	18
	19		13	13
	21		12	12
	19		11	55
EXON 19	7	M.O.	11,5	33,5
EXON 21	3			

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά σθενών με πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ ΤΚΙς ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ T790M EXON 20

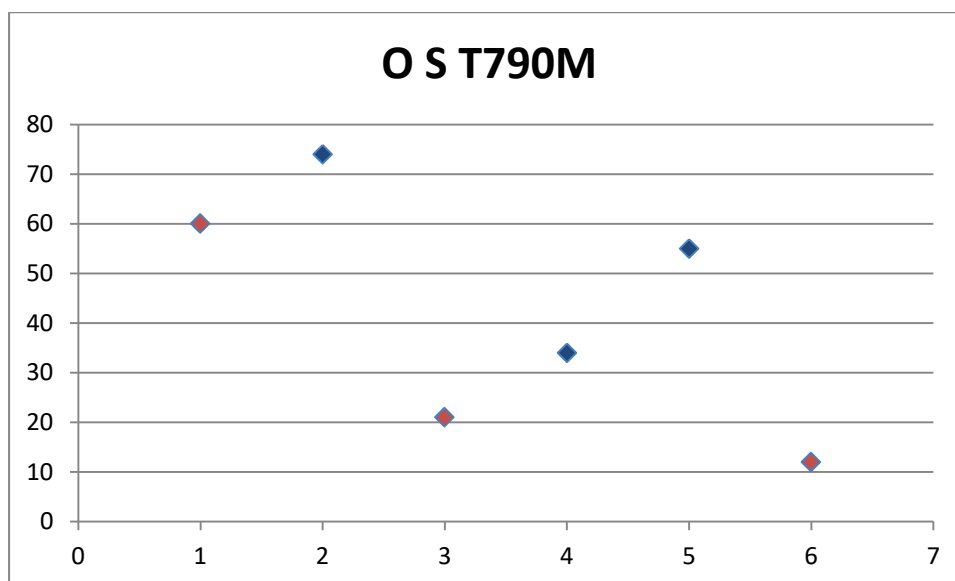
Σε 6 ασθενείς εντοπίστηκε η T790M exon 20 μετάλλαξη κατά την πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με ΤΚΙς πρώτης ή δεύτερης γενιάς (εικόνα 26).



Εικόνα 26. Ποσοστιαία αναλογία ασθενών που ανέπτυξαν αντοχή στους ΤΚΙς μέσω του μηχανισμού απόκτησης T790M exon 20.

Πρόκειται για 3 άνδρες και 3 γυναίκες. 4 από τους ασθενείς είχαν αρχική EGFR μετάλλαξη exon 19 del και 2 ασθενείς είχαν αρχική EGFR μετάλλαξη L858R exon 21. Η ανάπτυξη αντοχής στους ΤΚΙς πρώτης ή δεύτερης γενιάς εμφανίστηκε μετά από θεραπεία 12 μηνών, εκτός από μια γυναίκα 80 ετών, με L858R exon 21, που ανέπτυξε αντοχή μετά από θεραπεία 8 μηνών με afatinib και OS 12 μήνες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν OS πάνω από 22 μήνες. Οι 3 από αυτούς ήταν εν ζωή κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων (31/05/2021) (διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4 . Συνολική επιβίωση ασθενών με ανάπτυξη αντοχής στους TKIs μέσω του μηχανισμού απόκτησης T790M exon 20 .

Πρόκειται για μια γυναίκα, 58 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IIIA, με EGFR μετάλλαξη exon 19 del, που έλαβε 1^η γραμμής θεραπεία με erlotinib για 14 μήνες. Παρουσίασε πρόοδο νόσου κι έλαβε afatinib για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Παρουσιάζει νέα πρόοδο νόσου και λαμβάνει χημειοθεραπεία. Στη νέα πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, εντοπίστηκε η T790M. Η ασθενής έλαβε osimertinib για χρονικό διάστημα 16 μηνών. OS 60 μήνες.

Ανδρας 25 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με EGFR μετάλλαξη exon 19 del, που έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib για 15 μήνες. Στην πρόοδο νόσου εντοπίστηκε η T790M. Ο ασθενής έλαβε osimertinib για χρονικό διάστημα 48 μηνών. Παρουσίασε νέα πρόοδο νόσου κι έλαβε χημειοθεραπεία. Κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων είναι εν ζωή. Το OS εως την καταληκτική ημερομηνία (31/05/2021) είναι 74 μήνες.

Γυναίκα 76 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με EGFR μετάλλαξη exon 19 del, που έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με gefitinib για 11 μήνες. Στην πρόοδο νόσου εντοπίστηκε η T790M. Η ασθενής έλαβε osimertinib για χρονικό διάστημα 33 μηνών. Παρουσίασε νέα πρόοδο νόσου κι έλαβε χημειοθεραπεία. Κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων είναι εν ζωή. Το OS εως την καταληκτική ημερομηνία (31/05/2021) είναι 55 μήνες.

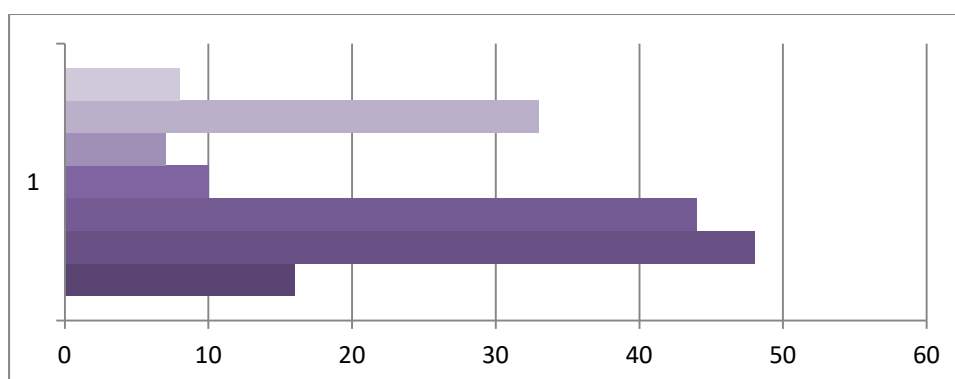
Ανδρας 55 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με EGFR μετάλλαξη exon 19 del, που έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib για 12 μήνες. Παρουσίασε πρόοδο νόσου, κατά την οποία δεν εντοπίστηκε η T790M, με τη μέθοδο ανίχνευσης του cell free DNA. Έλαβε χημειοθεραπεία και υπεβλήθη σε ιστολογική εξέταση της βλάβης, στην οποία εντοπίστηκε η μετάλλαξη T790M. Ο ασθενής λαμβάνει osimertinib για χρονικό διάστημα 7 μηνών. Κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων είναι εν ζωή. Το OS εως την καταληκτική ημερομηνία (31/05/2021) είναι 34 μήνες.

Ανδρας 83 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με EGFR μετάλλαξη L858R exon 21, που έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με gefitinib για 13 μήνες. Στην πρόοδο νόσου εντοπίστηκε η T790M. Ο ασθενής έλαβε osimertinib για χρονικό διάστημα 8 μηνών. OS 21 μήνες.

Γυναίκα ασθενής, 80 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με EGFR μετάλλαξη L858R exon 21, που έλαβε 1^{ης} γραμμής θεραπεία με afatinib για 8 μήνες. Στην πρόοδο νόσου εντοπίστηκε η T790M. Η ασθενής έλαβε osimertinib για χρονικό διάστημα 10 μηνών. OS 18 μήνες.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ OSIMERTINIB ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ T790M EXON 20

Στον εικόνα αποτυπώνεται η διάρκεια θεραπείας (σε μήνες) με osimertinib, των ασθενών που ανέπτυξαν αντοχή στους TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς, μέσω του μηχανισμού απόκτησης EGFR μετάλλαξης T790M exon 20.

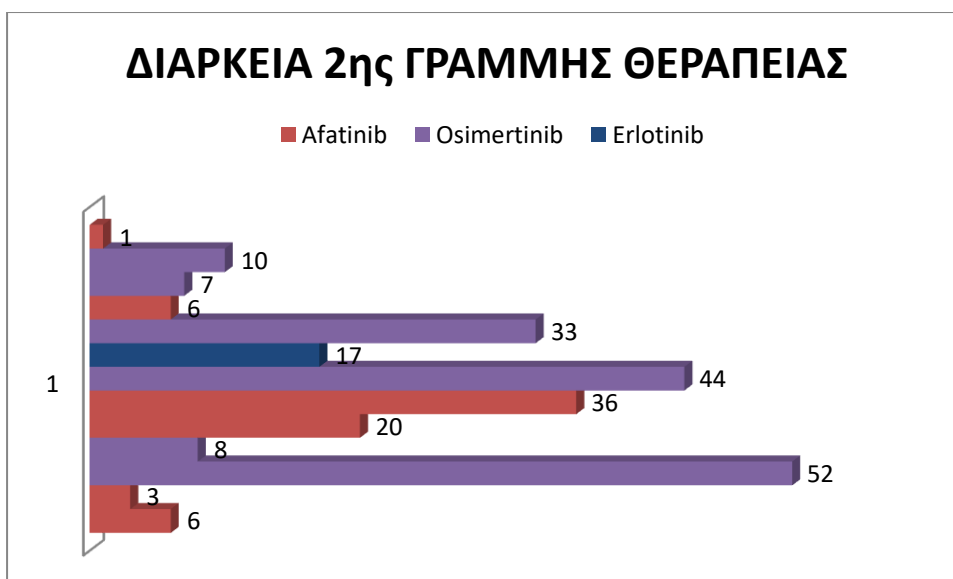


Εικόνα 27 . Διάρκεια θεραπείας με osimertinib σε ασθενείς που απέκτησαν αντοχή μέσω της απόκτησης T790M exon 20

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΟΥΣ ΤΚΙς ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΣΕ ΑΛΛΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΥΠΟ (SCLC)

Μία γυναίκα, 70 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, με PS I, EGFR μετάλλαξη L858R exon 21, που έλαβε 1^{ης} γραμμής στοχευμένη θεραπεία με erlotinib για χρονικό διάστημα 10 μηνών. Στην πρόοδο νόσου, πραγματοποιήθηκε βιοψία της βλάβης, στην ιστολογική εξέταση της οποίας διαπιστώθηκε SCLC. Η ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία. OS 38 μήνες.

Στην παρακάτω εικόνα , αποτυπώνεται η διάρκεια θεραπείας με ΤΚΙς στη δεύτερη γραμμή. Αφορά τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντοχή μέσω του μηχανισμού απόκτησης T790M exon 20, αλλά και τους ασθενείς που έλαβαν cCRT λόγω τοπικά προχωρημένου, ανεγχείρητου NSCLC και στην πρόοδο νόσου έλαβαν στοχευμένη θεραπεία με ΤΚΙς πρώτης ή δεύτερης γενιάς .



Εικόνα 28. Διάρκεια θεραπείας με ΤΚΙ στη δεύτερη γραμμή

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ EGFR (+) ΑΣΘΕΝΩΝ (Overall Survival)

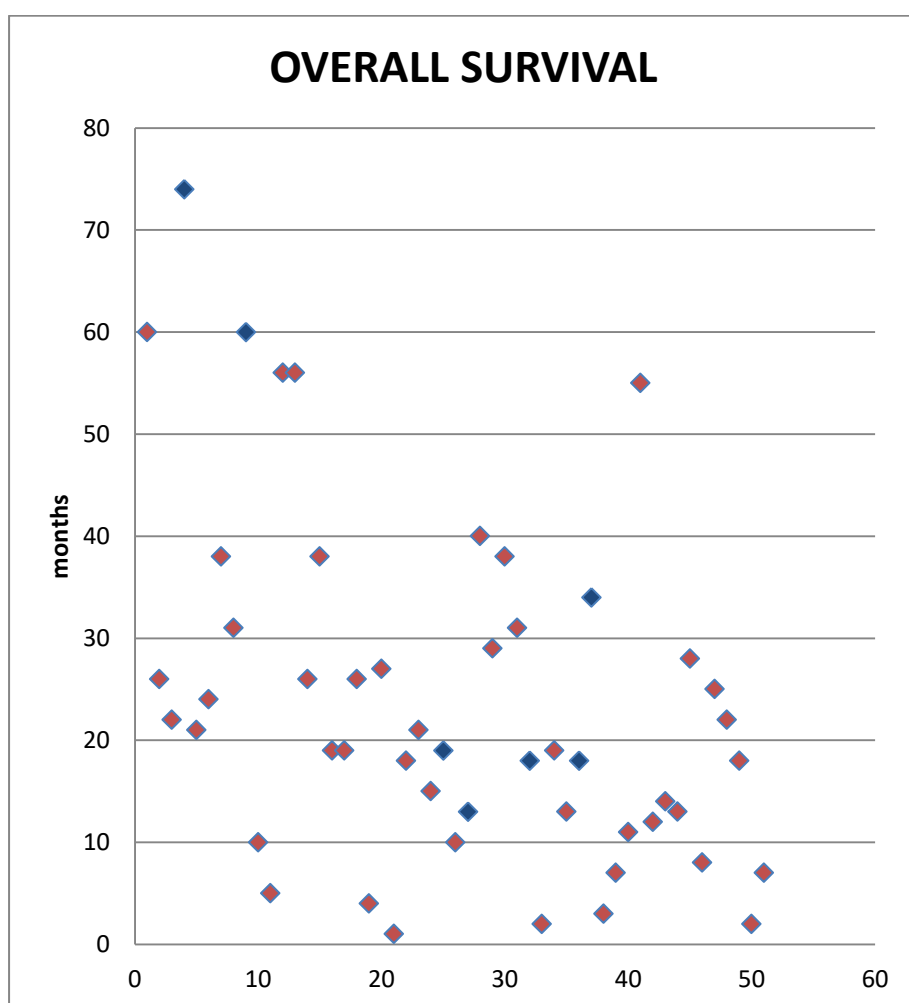
Εγινε ανάλυση των δεδομένων για τη συσχέτιση του OS σε μήνες των EGFR (+) ασθενών με

A) το φύλο

B) το Performance Status

Γ) τους υπότυπους των EGFR μεταλλάξεων

Στο παρακάτω διάγραμμα αποτυπώνεται η συνολική επιβίωση των EGFR (+) ασθενών



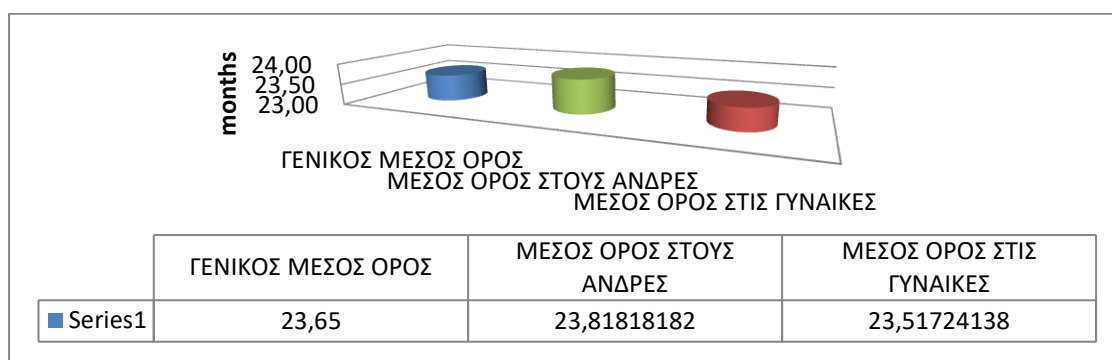
Διάγραμμα 6. Συνολική επιβίωση EGFR (+) ασθενών

Από την ανάλυση των δεδομένων, προκύπτουν τα εξής στοιχεία για κάθε μία παράμετρο:

A) Φύλο

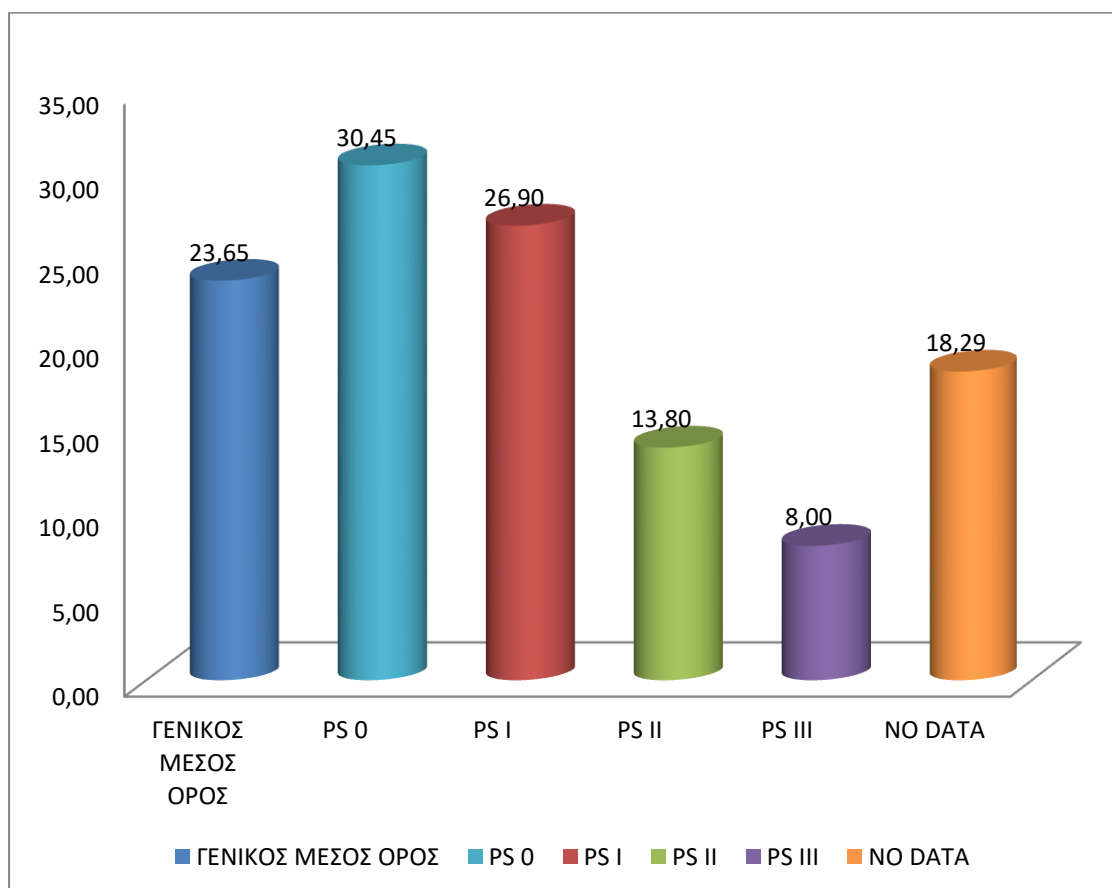
Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης των EGFR (+) ασθενών είναι 23,6 μήνες.

Ο μέσος όρος ανέρχεται στους 23,8 μήνες στους άνδρες, και στους 23,5 μήνες στις γυναίκες (πίνακας 3).



Πίνακας 3 . Μέσος όρος συνολικής επιβίωσης EGFR (+) ασθενών σε σχέση με το φύλο

B) Performance Status. Ασθενείς με καλή συνολική υγεία (PS 0/I) κατά τη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (πίνακας 4).



Πίνακας 4 . Συνολική επιβίωση EGFR (+) ασθενών σε σχέση με το Performance Status

Γ) Υπότυποι EGFR μεταλλάξεων

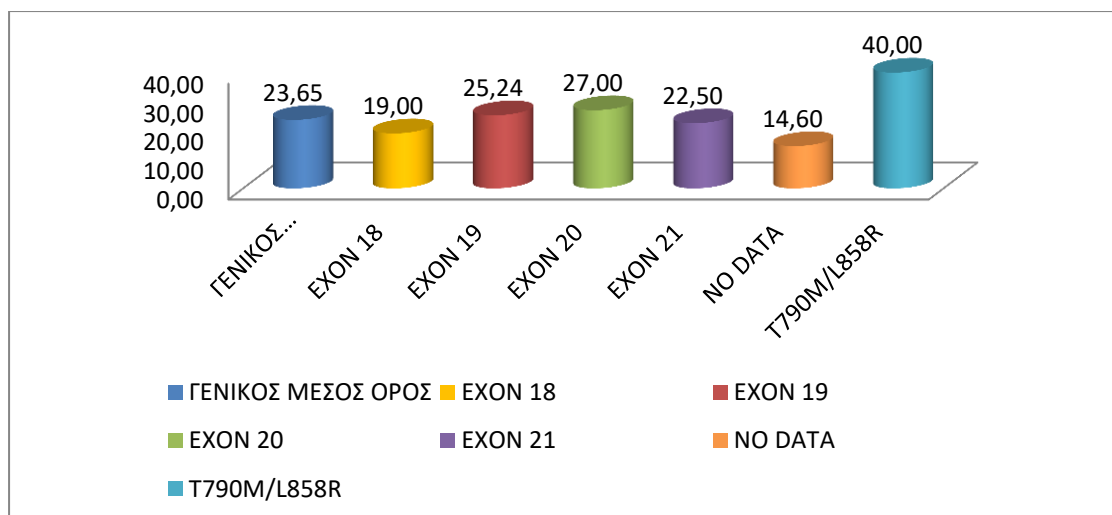
Η συνολική επιβίωση σε μήνες καθώς και η συσχέτιση με τους υπότυπους των EGFR μεταλλάξεων, αποτυπώνεται στον πίνακα 5 .

Ο μέσος όρος επιβίωσης για τους EGFR (+) exon 19 del ασθενείς ανέρχεται στους 25,2 μήνες, ενώ για τους EGFR (+) exon 21 mutation ασθενείς φτάνει στους 22,5 μήνες.

Στους 2 EGFR (+) ασθενείς στους οποίους εντοπίστηκε exon 20 insertion, παρατηρήθηκε μέσος όρος συνολικής επιβίωσης που ανέρχεται στους 27 μήνες.

Στην ασθενή με de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 η επιβίωση ανέρχεται στους 40 μήνες.

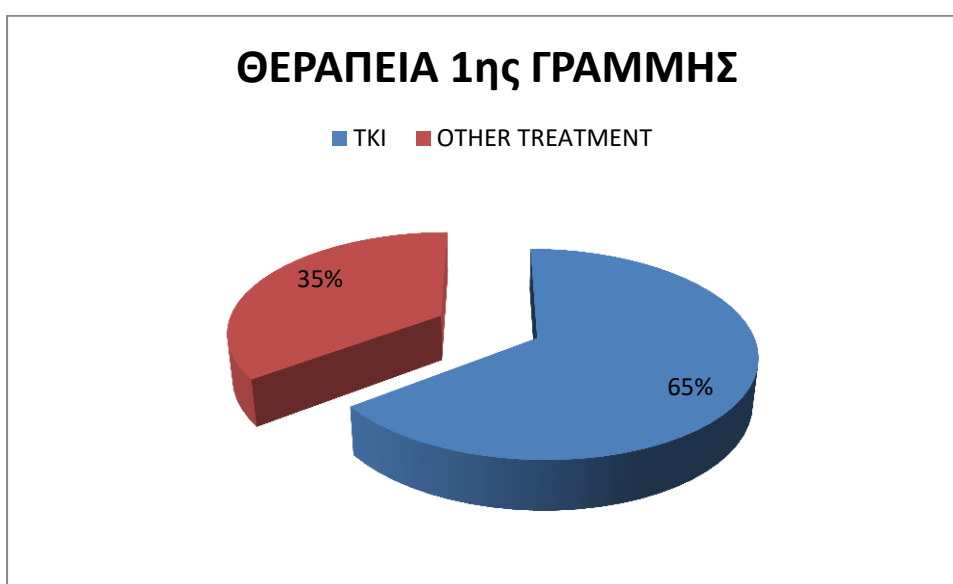
Στον ασθενή με exon 18 mutation , η επιβίωση ανέρχεται στους 19 μήνες.



Πίνακας 5 . Συνολική επιβίωση EGFR (+) ασθενών σε σχέση με τους υπότυπους EGFR μεταλλάξεων.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ALK (+) ΑΣΘΕΝΩΝ

Από τους 17 ALK (+) ασθενείς, οι 11 (65%) έλαβαν TKI ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής, ενώ 6 (35%) έλαβαν άλλου είδους θεραπεία (εικόνα 29).



Εικόνα 29 . Ποσοστιαία αναλογία TKI ως αρχική θεραπεία

Από τους 6 ALK (+) ασθενείς που έλαβαν άλλου είδους θεραπεία, οι 5 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας λόγω τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου NSCLC σταδίου III και 1 ασθενής με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV έλαβε 1^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία.

Από τους 11 ALK (+) ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV που έλαβαν 1^{ης} γραμμής θεραπεία με TKI, οι 10 ασθενείς έλαβαν crizotinib, και 1 ασθενής έλαβε alectinib. Πρόκειται για άρρεν ασθενή, 45 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, ο οποίος λαμβάνει alectinib για χρονικό διάστημα 28 μηνών. Συνολική επιβίωση 28 μήνες (31/5/2021, καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων, εν ζωή).

Από τους 10 ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV που έλαβαν crizotinib, οι 3 παρουσίασαν πρόοδο νόσου κι έγινε αλλαγή TKI σε alectinib.

Από τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο NSCLC σταδίου III που παρουσίασαν πρόοδο νόσου, 1 ασθενής έλαβε crizotinib, 1 ασθενής έλαβε ceritinib κι 1 ασθενής έλαβε brigatinib.

Πρόκειται για τους εξής:

Μια γυναίκα 74 ετών, σταδίου IIIA, που έλαβε cCRT, παρουσίασε πρόοδο νόσου με δευτεροπαθείς εγκεφαλικές εντοπίσεις κι έλαβε crizotinib για 7 μήνες. Συνολική επιβίωση 24 μήνες.

Γυναίκα ασθενής 71 ετών, σταδίου IIIB, που έλαβε cCRT, παρουσίασε πρόοδο νόσου κι έλαβε ceritinib για 37 μήνες. Συνολική επιβίωση 39 μήνες (31/5/2021, καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων, εν ζωή).

Ανδρας ασθενής, 57 ετών, σταδίου IIIA, που έλαβε cCRT, παρουσίασε πρόοδο νόσου κι έλαβε ανοσοθεραπεία, με γρήγορη πρόοδο νόσου κι έναρξη

brigatinib, για 7 μήνες. Συνολική επιβίωση 22 μήνες (31/5/2021, καταληκτική ημερομηνία καταγραφής δεδομένων, εν ζωή).

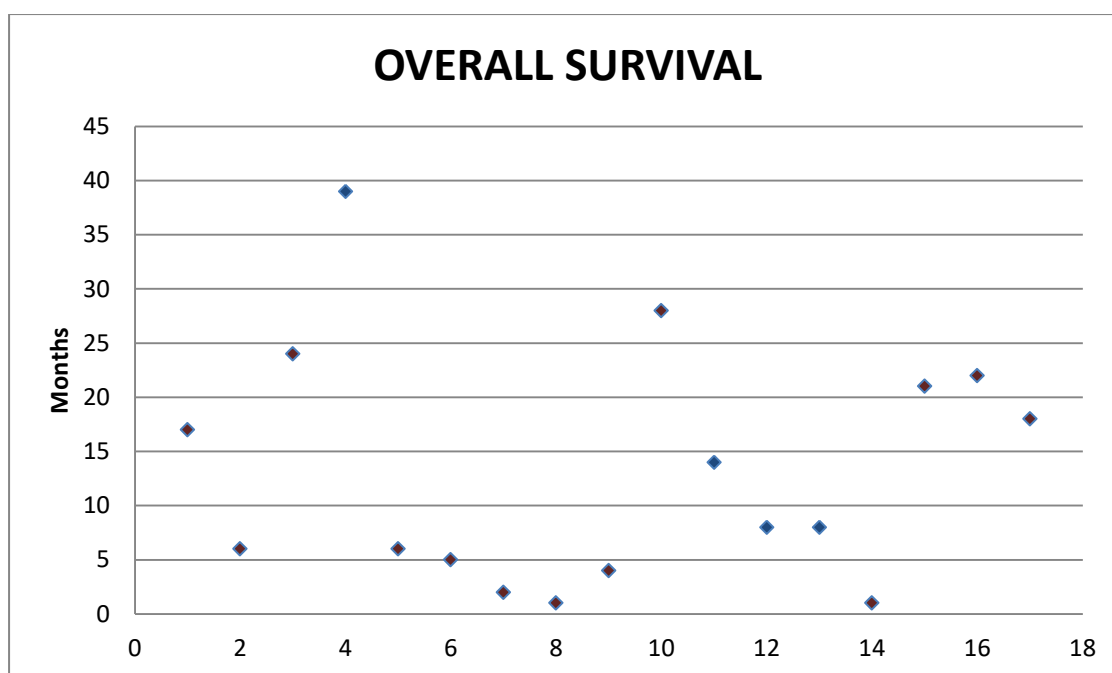
Από τους 12 ασθενείς σταδίου IV, οι 2 (15,3%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, σε χρονικό διάστημα 13 μηνών από την έναρξη της στοχευμένης θεραπείας με TKI (εικόνα 30) .



Εικόνα 30 .Ποσοστό ασθενών με πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ALK (+) ΑΣΘΕΝΩΝ

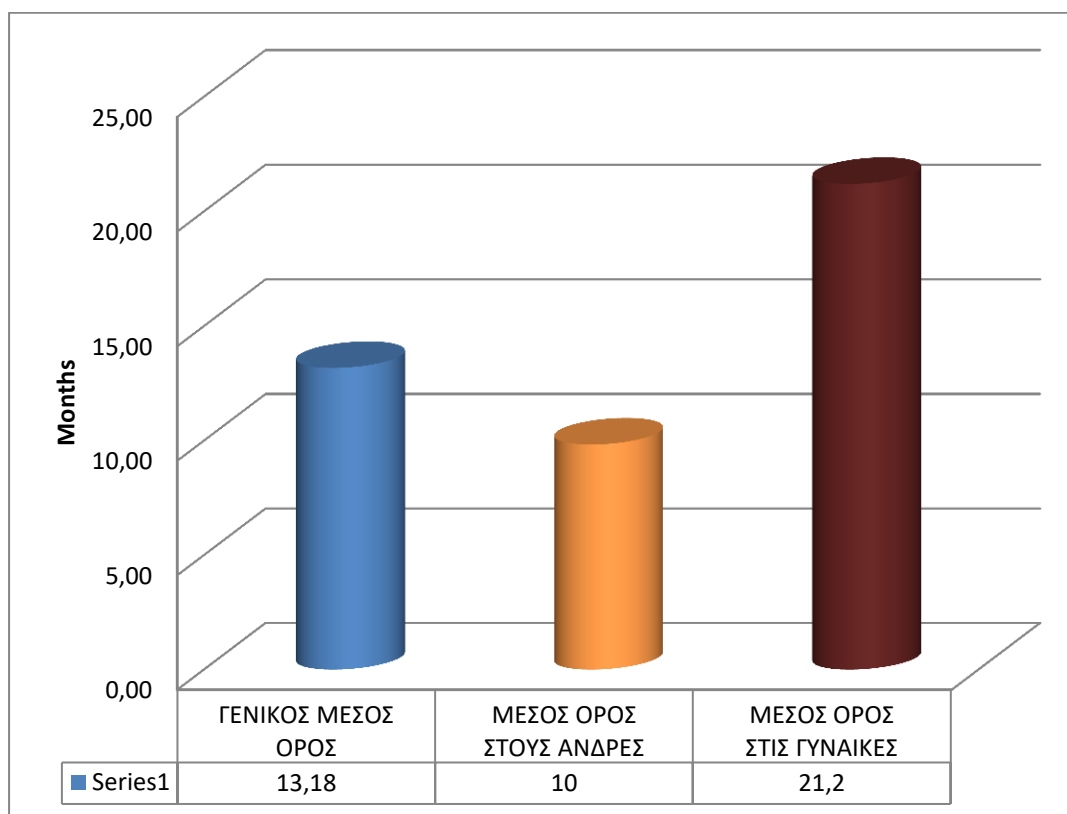
Στο διάγραμμα 6 αποτυπώνεται η συνολική επιβίωση των ALK(+) ασθενών, σε μήνες.



Διάγραμμα 6. Συνολική επιβίωση ALK(+) ασθενών, σε μήνες.

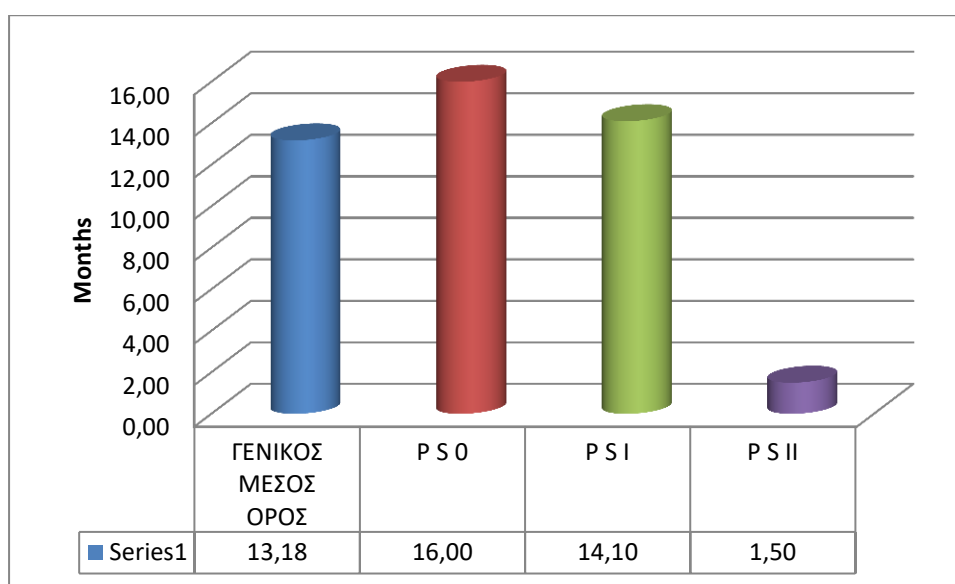
Εγινε ανάλυση των δεδομένων για τη συσχέτιση της συνολικής επιβίωσης με το φύλο και το performance status.

Η συνολική επιβίωση ανέρχεται στους 13,1 μήνες για τους ALK(+) ασθενείς. Παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή των γυναικών, με τον μέσο όρο να φτάνει στους 21,2 μήνες ενώ ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης για τους άνδρες ανέρχεται στους 10 μήνες (πίνακας 6).



Πίνακας 6. Μέσος όρος συνολικής επιβίωσης ALK (+) ασθενών σε σχέση με το φύλο.

Όσον αφορά τη συνολική κατάσταση υγείας κατά τη διάγνωση, υπερέχουν με σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση οι ασθενείς με PS 0/I συγκριτικά με ασθενείς χειρότερης κλινικής κατάστασης (πίνακας 7).



Πίνακας 7. Μέσος όρος συνολικής επιβίωσης ALK (+) ασθενών σε σχέση με το performance status

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η καταγραφή του ποσοστού των οδηγών μεταλλάξεων σε ένα μεγάλο δείγμα Ελλήνων ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC. Με βάση τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, μπορούμε να εξάγουμε τα εξής συμπεράσματα.

Υπολογίστηκε πως στο 12,6 % των ασθενών με NSCLC αδενικού τύπου, οποιουδήποτε σταδίου εντοπίστηκε οδηγός μετάλλαξη. Συγκεκριμένα, εντοπίστηκε EGFR μετάλλαξη σε 54 ασθενείς (9,1%) και ALK αναδιάταξη σε 21 ασθενείς (3,5%). Το αποτέλεσμα αυτό συμπίπτει με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, για τον Καυκάσιο πληθυσμό.

Όσον αφορά τις EGFR μεταλλάξεις, φαίνεται να απαντά συχνότερα στο γυναικείο φύλο, συγκριτικά με το ανδρικό και να αφορά ασθενείς με ελαφρά ή καμία καπνιστική συνήθεια. Κι αυτό το αποτέλεσμα συμπίπτει με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η κατανομή και η συχνότητα των υποτύπων των EGFR μεταλλάξεων ήταν η εξής: εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξώνιο 18 σε έναν ασθενή (2%), μετάλλαξη στο εξώνιο 19 (exon 19 del) σε 29 ασθενείς (56%), μετάλλαξη στο εξώνιο 20 (exon 20 insertion) σε 2 ασθενείς (4%), σύγχρονη de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη σε 1 ασθενή (2%), μετάλλαξη στο εξώνιο 21 σε 14 ασθενείς (27%). Για 5 ασθενείς (9%) δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τον υπότυπο της μετάλλαξης. Τα παραπάνω δεδομένα αποκλίνουν σε μικρό βαθμό από τα ποσοστά της διεθνούς βιβλιογραφίας, όσον αφορά

την L858R exon 21 μετάλλαξη και την exon 19 del. Επίσης, είναι σπάνια η σύγχρονη de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη που ταυτοποιήθηκε σε μία ασθενή της μελέτης μας.

Παρατηρήθηκε μια σαφής υπεροχή του γυναικείου φύλου, των μη καπνιστών και της μετάλλαξης στο εξώνιο 19 μεταξύ των ασθενών στους οποίους ελέγχθηκε η νόσος με την χορήγηση TKIs για χρονικό διάστημα πάνω από 12 μήνες. Ο πιο μακροχρόνιος έλεγχος στην 1η γραμμή, επετεύχθη με το osimertinib, για χρονικό διάστημα 40 μηνών.

Πρόοδο νόσου παρουσίασαν όλοι οι EGFR (+) ασθενείς

10 (19%) από τους 52 EGFR (+) ασθενείς παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο.

Σε 6 ασθενείς εντοπίστηκε η T790M exon 20 μετάλλαξη κατά την πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν osimertinib, με έλεγχο της νόσου για χρονικό διάστημα 7 έως 48 μηνών. 3 ασθενείς είναι εν ζωή κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων.

Σε μία ασθενή με EGFR L858R exon 21, εντοπίστηκε μετατροπή σε SCLC κατά την πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία 10 μηνών με TKI. Η ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία. OS 38 μήνες.

Τα παραπάνω δεδομένα συμπίπτουν με τη διεθνή βιβλιογραφία

Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης των EGFR (+) ασθενών είναι 23,6 μήνες, αποτέλεσμα που συμφωνεί με διεθνείς μελέτες (μέσος όρος επιβίωσης 19-28 μήνες) κατά τη διάρκεια του χρονικού διαστήματος που αναφέρεται η αναδρομική μελέτη μας. Νεώτερα δεδομένα αποτυπώνουν έναν αυξημένο

μέσο όρο επιβίωσης που αγγίζει τους 31 μήνες. Ασθενείς με καλή συνολική υγεία (PS 0/I) κατά τη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση.

Όσον αφορά την ανάλυση της συνολικής επιβίωσης σε σχέση με τους υπότυπους των EGFR μεταλλάξεων, φαίνεται πως στη μελέτη μας παρατηρείται μια τάση μεγαλύτερης συνολικής επιβίωσης στους EGFR(+) ασθενείς με exon 19 del (25,2 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με exon 21 mutation (22,5 μήνες). Αυτή η τάση αναφέρεται και σε μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, αλλά με υψηλότερη συνολική επιβίωση.

Από τους 17 ALK (+) ασθενείς, 12 ασθενείς (70%) διεγνώσθησαν με μεταστατική νόσο σταδίου IV, και 5 ασθενείς (30 %) με τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο, σταδίου III.

Από τους 12 ALK (+) ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV, 11 ασθενείς έλαβαν 1ης γραμμής θεραπεία με TKI και 1 ασθενής έλαβε 1ης γραμμής χημειοθεραπεία. 10 ασθενείς έλαβαν crizotinib και 1 ασθενής έλαβε alectinib.

Από τους 12 ασθενείς σταδίου IV, οι 2 (15,3%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, σε χρονικό διάστημα 13 μηνών από την έναρξη της στοχευμένης θεραπείας με TKI. Από τους 10 ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV που έλαβαν crizotinib, οι 3 παρουσίασαν πρόοδο νόσου κι έγινε αλλαγή TKI σε alectinib.

Η συνολική επιβίωση ανέρχεται στους 13,1 μήνες για τους ALK(+) ασθενείς. Παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή των γυναικών, με τον μέσο όρο να φτάνει στους 21,2 μήνες ενώ ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης για τους άνδρες ανέρχεται στους 10 μήνες. Τα δεδομένα της μελέτης μας δεν συμφωνούν με τα

διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, όπου αναφέρεται μέση συνολική επιβίωση 24-36 μήνες.

Η ταυτοποίηση πραγματοποιήθηκε με ανοσοϊστοχημεία (IHC), με την τεχνική VENTANA anti-ALK-D5F3. Πιθανόν η χρήση της FISH τεχνικής να κατέληγε σε διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά την ταυτοποίηση των ALK αναδιατάξεων.

ΣΥΝΟΨΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η πιο συνήθης και θανατηφόρα κακοήθεια παγκοσμίως. Παρ'όλ' αυτά, τα τελευταία χρόνια η ταυτοποίηση των ειδικών μεταλλάξεων, έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας του τοπικά προχωρημένου, ανεγχείρητου και μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (NSCLC). Η ταυτοποίηση των οδηγών μεταλλάξεων και η χρήση των κατάλληλων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην διαχείριση, τη θεραπευτική προσέγγιση και την έκβαση ασθενών με προχωρημένη νόσο, ιδιαίτερα στα αδеноκαρκινώματα.

Οι EGFR μεταλλάξεις σε προχωρημένο NSCLC ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το 2004, και αποτελούν την υποομάδα μεταλλάξεων με αποδεδειγμένο βιολογικό και θεραπευτικό στόχο, που ανευρίσκονται στο 15-20% των αδеноκαρκινωμάτων. Ανιχνεύονται στο περίπου 30-40% των ασθενών Ασιατικής καταγωγής με αδеноκαρκίνωμα και στο 10-20% των ασθενών λευκής ή μαύρης φυλής, είναι πιο συχνές στο γυναικείο φύλο και στους μη καπνιστές.

Οι αναδιατάξεις στο ALK ταυτοποιήθηκαν αρχικά το 2007, στο 5% των ασθενών με αδеноκαρκίνωμα. Όπως και στο δημογραφικό προφίλ των ασθενών με EGFR μεταλλάξεις, οι ALK αναδιατάξεις ανευρίσκονται πιο συχνά σε μη καπνιστές.

Η παρουσία μιας οδηγού μετάλλαξης αποτελεί προβλεπτικό δείκτη για συγκεκριμένο TKI. Η παρουσία EGFR μετάλλαξης σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση.

Οι στρατηγικές θεραπείας για το στάδιο IIIB/IV NSCLC περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία. Σε αντίθεση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, οι TKIs είναι κυρίως κυτταροστατικές ενώσεις που παρεμβαίνουν σε ειδικούς μηχανισμούς ανάπτυξης του όγκου. Η προσθήκη στοχευμένων παραγόντων στη θεραπευτική φαρέτρα του NSCLC ήταν μια σημαντική ανακάλυψη, προσφέροντας κλινικά σημαντικά οφέλη για ασθενείς που έχουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Αναδρομικές αναλύσεις της ολικής επιβίωσης ασθενών με προχωρημένο ανεγχείρητο NSCLC και EGFR μετάλλαξη, που έχουν λάβει θεραπεία με TKI, αναφέρουν ολική επιβίωση 25-31 μήνες και πενταετή επιβίωση 15-20%.

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC με οδηγές μεταλλάξεις, βασίζονται σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας λόγω υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης. Τα «δεδομένα πραγματικού κόσμου» της συνήθους κλινικής πρακτικής σχετικά με τη θεραπεία και τη μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς Καυκάσιας φυλής με NSCLC και οδηγές μεταλλάξεις εξακολουθούν να είναι σπάνια, ωστόσο είναι σημαντικά για την αξιολόγηση της απόδοσης των προσεγγίσεων στην καθημερινή κλινική πρακτική καθώς και για την καθοδήγηση των κλινικών δοκιμών και της κλινικής διαχείρισης και θεραπείας των ασθενών με NSCLC.

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανάλυση σε φακέλους ασθενών με οδηγό μετάλλαξη. Καταγράφονται ο επιπολασμός των

οδηγών μεταλλάξεων, οι τρόποι θεραπείας και η ανάλυση των μηχανισμών αντίστασης σε ένα μέρος Ελλήνων ασθενών , που έλαβαν θεραπεία σε ένα κέντρο αναφοράς για τον καρκίνο πνεύμονα.

Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά, υπότυποι μεταλλάξεων, θεραπεία καταγράφηκαν από το μητρώο. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν ήταν η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) , η ανάπτυξη αντοχής στους TKIs και η συνολική επιβίωση (OS).

Χίλιοι διακόσοι ογδόντα δύο ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου και σταδίου, διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια 4 ετών, από 1/1/2016 έως 31/12/2019. Από αυτούς, πεντακόσιοι ενενήντα δύο ασθενείς διαγνώστηκαν με NSCLC αδενικού τύπου, οποιουδήποτε σταδίου. Σε αυτούς, εντοπίστηκε EGFR μετάλλαξη σε 54 ασθενείς (9,1%) και ALK αναδιάταξη σε 21 ασθενείς (3,5%). Επομένως στο 12,6 % των ασθενών με NSCLC αδενικού τύπου, οποιουδήποτε σταδίου εντοπίστηκε οδηγός μετάλλαξη.

Από τους 54 EGFR (+) ασθενείς , οι 52 (96 %) διεγνώσθησαν με τοπικά προχωρημένο, μη ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC (σταδίου III/IV). Από τους 21 ALK (+) ασθενείς, οι 17 (80,9%) διεγνώσθησαν με τοπικά προχωρημένο, μη ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC (σταδίου III/IV). Η σταδιοποίηση έγινε με βάση το TNM σύστημα IASCLC, 7th Edition.

Η ανάλυση επικεντρώνεται σε 69 συνολικά ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, ανεγχείρητο ή μεταστατικό NSCLC που φέρουν οδηγό μετάλλαξη, EGFR ή ALK.

Ο μέσος όρος ηλικίας κατά τη διάγνωση των EGFR (+) ασθενών είναι τα 66,8 έτη.

Όσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, ο μέσος όρος ηλικίας κατά τη διάγνωση είναι τα 63.6 έτη.

Όσον αφορά τις EGFR μεταλλάξεις, φαίνεται να απαντά συχνότερα στο γυναικείο φύλο, συγκριτικά με το ανδρικό. Δεν παρατηρείται το ίδιο στον υπό μελέτη ALK (+) πληθυσμό, όπου φαίνεται να υπερτερεί το ανδρικό φύλο σε ποσοστό 71 %.

Το υψηλότερο ποσοστό EGFR (+) ασθενών, αφορά ασθενείς με ελαφρά ή καμία καπνιστική συνήθεια.

Από τους 52 EGFR (+) ασθενείς, το 85% διεγνώσθη με μεταστατική νόσο σταδίου IV, και το 15% με τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο, σταδίου III. Από τους 44 EGFR (+) ασθενείς σταδίου IV, σε 7 ασθενείς διαπιστώθηκαν δευτεροπαθείς, εγκεφαλικές εντοπίσεις κατά την αρχική διάγνωση της νόσου.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων ήταν η τεχνική Cobas EFGR Mutation Test I.V.D. και η τεχνική Cobas EFGR Mutation Test V. 2.

Η κατανομή και η συχνότητα των υποτύπων των EGFR μεταλλάξεων ήταν η εξής: εντοπίστηκε μετάλλαξη στο εξώνιο 18 σε έναν ασθενή, μετάλλαξη στο εξώνιο 19 (exon 19 del) σε 29 ασθενείς, μετάλλαξη στο εξώνιο 20 (exon 20 insertion) σε 2 ασθενείς, σύγχρονη de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 μετάλλαξη σε 1 ασθενή, μετάλλαξη στο εξώνιο 21 σε 14 ασθενείς.

Για 5 ασθενείς δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τον υπότυπο της μετάλλαξης.

Η ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών σε σχέση με την διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας με TKIs στην 1η γραμμή καταλήγει στα εξής συμπεράσματα : παρατηρήθηκε μια σαφής υπεροχή του γυναικείου φύλου, των μη καπνιστών και της μετάλλαξης στο εξώνιο 19 μεταξύ των ασθενών στους οποίους ελέγχθηκε η νόσος με την χορήγηση TKIs για χρονικό διάστημα πάνω από 12 μήνες. Ο πιο μακροχρόνιος έλεγχος στην 1η γραμμή, επετεύχθη με το osimertinib, για χρονικό διάστημα 40 μηνών.

Πρόοδο νόσου παρουσίασαν όλοι οι EGFR (+) ασθενείς.

10 (19%) από τους 52 EGFR (+) ασθενείς παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο. Οι 7 (70%) στους 10 ασθενείς που παρουσίασαν δευτεροπαθείς εγκεφαλικές εντοπίσεις μετά από θεραπεία με TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς, είχαν αρχικά EGFR exon 19 del.

Σε 6 ασθενείς εντοπίστηκε η T790M exon 20 μετάλλαξη κατά την πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς. Η ανάπτυξη αντοχής στους TKIs πρώτης ή δεύτερης γενιάς εμφανίστηκε μετά από θεραπεία 12 μηνών, εκτός από μια γυναίκα 80 ετών, με L858R exon 21, που ανέπτυξε αντοχή μετά από θεραπεία 8 μηνών με afatinib και OS 12 μήνες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν OS πάνω από 22 μήνες. Οι 3 από αυτούς ήταν εν ζωή κατά την τελική καταγραφή των δεδομένων.

Σε μία ασθενή, με EGFR μετάλλαξη L858R exon 21, που έλαβε 1ης γραμμής στοχευμένη θεραπεία με erlotinib για χρονικό διάστημα 10 μηνών

διαπιστώθηκε μετατροπή σε SCLC κατά την πρόοδο νόσου. Η ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία. OS 38 μήνες.

Εγινε ανάλυση των δεδομένων για τη συσχέτιση του OS σε μήνες των EGFR (+) ασθενών με το φύλο, το PS και τους υπότυπους των EGFR μεταλλάξεων.

Ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης των EGFR (+) ασθενών είναι 23,6 μήνες. Ο μέσος όρος ανέρχεται στους 23,8 μήνες στους άνδρες, και στους 23,5 μήνες στις γυναίκες.

Ασθενείς με καλή συνολική υγεία (PS 0/I) κατά τη διάγνωση έχουν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση (30,4 και 26,9 μήνες αντίστοιχα).

Όσον αφορά τους υπότυπους μεταλλάξεων, τα αναλυτικά δεδομένα είναι τα εξής: Ο μέσος όρος επιβίωσης για τους EGFR (+) exon 19 del ασθενείς ανέρχεται στους 25,2 μήνες, ενώ για τους EGFR (+) exon 21 mutation ασθενείς φτάνει στους 22,5 μήνες.

Στους 2 EGFR (+) ασθενείς στους οποίους εντοπίστηκε exon 20 insertion, παρατηρήθηκε μέσος όρος συνολικής επιβίωσης που ανέρχεται στους 27 μήνες.

Στην ασθενή με de novo T790M exon 20 και L858R exon 21 η επιβίωση ανέρχεται στους 40 μήνες.

Στον ασθενή με exon 18 mutation, η επιβίωση ανέρχεται στους 19 μήνες.

Από τους 17 ALK (+) ασθενείς, 12 ασθενείς (70%) διεγνώσθησαν με μεταστατική νόσο σταδίου IV, και 5 ασθενείς (30 %) με τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο, σταδίου III. Από τους 12 ALK (+) ασθενείς

σταδίου IV, σε 2 ασθενείς διαπιστώθηκαν δευτεροπαθείς, εγκεφαλικές εντοπίσεις κατά την αρχική διάγνωση της νόσου. Οσον αφορά τους ALK (+) ασθενείς, η ταυτοποίηση πραγματοποιήθηκε με ανοσοϊστοχημεία (IHC), με την τεχνική VENTANA anti-ALK-D5F3.

Από τους 12 ALK (+) ασθενείς σταδίου IV, οι 11 έλαβαν TKI ως θεραπεία 1ης γραμμής, ενώ 1 ασθενής έλαβε 1ης γραμμής χημειοθεραπεία. 5 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας λόγω τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου NSCLC σταδίου III. Από τους 11 ALK (+) ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV που έλαβαν 1ης γραμμής θεραπεία με TKI, οι 10 ασθενείς έλαβαν crizotinib, και 1 ασθενής έλαβε alectinib. Πρόκειται για άρρεν ασθενή, 45 ετών κατά τη διάγνωση, σταδίου IV, ο οποίος λαμβάνει alectinib για χρονικό διάστημα 28 μηνών. Συνολική επιβίωση 28 μήνες. Από τους 10 ασθενείς με μεταστατικό NSCLC σταδίου IV που έλαβαν crizotinib, οι 3 παρουσίασαν πρόοδο νόσου κι έγινε αλλαγή TKI σε alectinib.

Από τους 12 ασθενείς σταδίου IV, οι 2 (15,3%) παρουσίασαν πρόοδο νόσου στον εγκέφαλο, σε χρονικό διάστημα 13 μηνών από την έναρξη της στοχευμένης θεραπείας με TKI.

Η συνολική επιβίωση ανέρχεται στους 13,1 μήνες για τους ALK(+) ασθενείς. Παρατηρήθηκε σαφής υπεροχή των γυναικών, με τον μέσο όρο να φτάνει στους 21,2 μήνες ενώ ο μέσος όρος συνολικής επιβίωσης για τους άνδρες ανέρχεται στους 10 μήνες.

Όσον αφορά τη συνολική κατάσταση υγείας κατά τη διάγνωση, υπερέχουν με σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση οι ασθενείς με PS 0/I συγκριτικά με ασθενείς χειρότερης κλινικής κατάστασης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cancer statistics for the year 2020: an overview, Jacques Ferlay , Murielle Colombet , Isabelle Soerjomataram , Donald M Parkin , Marion Piñeros , Ariana Znaor , Freddie Bray, Int J Cancer. 2021 Apr 5.
2. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E.F. Smit, C. Faivre-Finn, et al.,Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann. Oncol. 29 (2018) iv192–iv2
3. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304:1497-500
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350:2129-39.
5. Jorge, S., Kobayashi, S. and Costa, D. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data. Braz J Med Biol Res. 2014; 47: 929–939.
6. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. Clin Cancer Res. 2006; 12: 5268-5272
7. Baek JH, Sun JM, Min YJ, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR mutated non small cell lung cancer except both exon 19 deletion and exon 21 L858R: a retrospective analysis in Korea. Lung Cancer. 2015;87:148-154
8. Chiu CH, Yang CT, Shih JY, et al.Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations.J Thorac Oncol. 2015;10:793-799
9. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non small cell lung cancers on 10117 patients: a multicenter observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol.2014;25:126-131

10. Cheng C, Wang R, Li Y, et al. EGFR exon 18 mutations in East Asian patients with lung adenocarcinomas: a comprehensive investigation of prevalence, clinicopathologic characteristics and prognosis. *Sci Res.* 2015;5:13959
11. Yang JC, 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-Lung2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838
12. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: clinical outcomes and response to elrotinib. *Cancer.* 2015;121:3212-3220
13. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther.* 2013;12:220-229
14. Wu JY, Wu SG, Yang CH, et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4877-4882
15. Sasaki H, Endo K, Takada M, et al. EGFR exon 20 insertion mutation in Japanese lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;58:324-328
16. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817–24.
17. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic3d/protein/EGFR>
18. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 823–59.
19. Huang SF, Liu HP, Li LH et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8195–203.
20. Wu SG, Chang YL, Hsu YC et al. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma of complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with the classical mutation pattern. *Oncologist* 2008; 13: 1276–84.

21. Chen Z, Feng J, Saldivar JS, Gu D, Bockholt A, Sommer SS. EGFR somatic doublets in lung cancer are frequent and generally arise from a pair of driver mutations uncommonly seen as singlet mutations: one-third of doublets occur at five pairs of amino acids. *Oncogene* 2008; 27: 4336–43.
22. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 45–51.
23. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452: 638-642, doi: 10.1038/nature06846.
24. Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol* 2011; 12: 399-408, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70126-1.
25. Oxnard GR, Nguyen KS, Costa DB. Germline mutations in driver oncogenes and inherited lung cancer risk independent of smoking history. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt361, doi: 10.1093/jnci/djt361.
26. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 339-346, doi: 10.1093/jnci/dji055
27. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012; 13: e23-e31, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70129-2.
28. Yasuda H, Park E, Yun CH, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo WL, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013; 5: 216ra177, doi: 10.1126/scitranslmed. 3007205.
29. He M, Capelletti M, Nafa K, Yun CH, Arcila ME, Miller VA, et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1790-1797, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2361.
30. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123–132.
31. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung

- cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366:1527–1537.
32. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2166–2171.
 33. European Society for Medical Oncology, Guidelines 2019
 34. Novello S, Stabile L, Siegfried J. Gender-related Differences in Lung Cancer. The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. Aurora, CO: IASLC Press 2014.
 35. McCarthy W, Meza R, Jeon J, Moolgavkar S. Chapter 6: Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal* 2012; 32(Suppl 1): S69.
 36. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2245–2251.
 37. Couraud S, Souquet PJ, Paris C et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2015; 45: 1403–1414.
 38. . Sequist LV, Yang JC, 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;31:3327–3334
 39. 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 620 Castellanos et al *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12 No. 4 EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:213–222.
 40. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008;27: 4702–4711.
 41. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(6):828–860.
 42. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists,

- International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823–859.
43. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2013;15(4):415–453.
44. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/ International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673–3679.
45. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer. Version 6.2017. National Comprehensive Cancer Network, Inc. <https://www.nccn.org>. Accessed June 12, 2017.
46. Camps C, Felip E, Garcia-Campelo R, Trigo JM, Garrido P. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(12):977–984.
47. Cooper W, Fox S, O'Toole S, et al. National Working Group Meeting on ALK diagnostics in lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(suppl):211–217.
48. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016;71(2):177–184.
49. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G, et al. Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem*. 2015;61(6):809–820.
50. Felip E, Concha A, de Castro J, et al. Biomarker testing in advanced nonsmall-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(2): 103–112.
51. Garcia-Campelo R, Bernabe R, Cobo M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):1020–1029.

52. Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, et al. Treatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer: results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(5):325–333.
53. Joseph L, Cankovic M, Caughron S, et al. The spectrum of clinical utilities in molecular pathology testing procedures for inherited conditions and cancer: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2016;18(5):605– 619.
54. Kim H, Shim HS, Kim L, et al. Guideline recommendations for testing of ALK gene rearrangement in lung cancer: a proposal of the Korean Cardiopulmonary Pathology Study Group. *Korean J Pathol*. 2014;48(1):1–9.
55. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-smallcell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681–1690.
56. Layfield LJ, Roy-Chowdhuri S, Baloch Z, et al. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of respiratory lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology consensus recommendations for respiratory cytology. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(12):1000–1009.
57. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017; 19(1):4–23.
58. Liu SV, Miller VA, Lobbezoo MW, Giaccone G. Genomics-based earlyphase clinical trials in oncology: recommendations from the Task Force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2747–2751.
59. Melosky B, Agulnik J, Albadine R, et al. Canadian consensus: inhibition of ALK-positive tumours in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2016; 23(3):196–200.
60. Monso E, Montuenga LM, Sanchez de Cos J, Villena C; Lung Cancer CIBERES-RTICC-SEPAR-Plataforma Biobanco Pulmonar. Biological marker analysis as part of the CIBERES-RTIC Cancer-SEPAR Strategic Project on Lung Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):462–467.
61. Popper HH, Gruber-Mosenbacher U, Hutarew G, et al. Recommendations of the Austrian Working Group on Pulmonary Pathology and Oncology for

- predictive molecular and immunohistochemical testing in non-small cell lung cancer. *Memo*. 2016;9(4):191–200.
62. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13):1453–1486.
 63. van der Heijden EH, Casal RF, Trisolini R, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014;88(6):500–517.
 64. Villar Alvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of nonsmall cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(7):378–388.
 65. von Laffert M, Schirmacher P, Warth A, et al. ALK-testing in non-small cell lung cancer (NSCLC): immunohistochemistry (IHC) and/or fluorescence in-situ hybridisation (FISH)?: statement of the Germany Society for Pathology (DGP) and the Working Group Thoracic Oncology (AIO) of the German Cancer Society e.V. (Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der AG Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e.V.). *Lung Cancer*. 2017;103:1–5.
 66. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN; 2014. SIGN publication no. 137. <http://www.sign.ac.uk>. Accessed June 12, 2017.
 67. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol*. 2013;66(2):79–89.
 68. Neal I. Lindeman, MD; Philip T. Cagle, MD; Dara L. Aisner, MD, PhD; Maria E. Arcila, MD; Mary Beth Beasley, MD; Eric Bernicker, MD; Carol Colasacco, MLIS, SCT(ASCP); Sanja Dacic, MD, PhD; Fred R. Hirsch, MD, PhD; Keith Kerr, MB, ChB; David J. Kwiatkowski, MD, PhD; Marc Ladanyi, MD; Jan A. Nowak, MD, PhD; Lynette Sholl, MD; Robyn Temple-Smolkin, PhD; Benjamin Solomon, MBBS, PhD; Lesley H. Souter, PhD; Erik Thunnissen, MD, PhD; Ming S. Tsao, MD; Christina B. Ventura, MPH, MT(ASCP); Murry W. Wynes, PhD; Yasushi Yatabe, MD, PhD. Updated

Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Arch Pathol Lab Med. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.

69. Ilie MI, Bence C, Hofman V, et al. Discrepancies between FISH and immunohistochemistry for assessment of the ALK status are associated with ALK “borderline”-positive rearrangements or a high copy number: a potential major issue for anti-ALK therapeutic strategies. Ann Oncol. 2015;26(1):238–244.
70. Jurmeister P, Lenze D, Berg E, et al. Parallel screening for ALK, MET and ROS1 alterations in non-small cell lung cancer with implications for daily routine testing. Lung Cancer. 2015;87(2):122–129.
71. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. J Thorac Oncol. 2012;7(2):348–354.
72. Park HS, Lee JK, Kim DW, et al. Immunohistochemical screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in advanced non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2012;77(2):288–292.
73. Minca EC, Portier BP, Wang Z, et al. ALK status testing in non-small cell lung carcinoma: correlation between ultrasensitive IHC and FISH. J Mol Diagn. 2013;15(3):341–346.
74. To KF, Tong JH, Yeung KS, et al. Detection of ALK rearrangement by immunohistochemistry in lung adenocarcinoma and the identification of a novel EML4-ALK variant. J Thorac Oncol. 2013;8(7):883–891.
75. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. J Clin Oncol. 2014;32(25):2780–2787.
76. Conde E, Suarez-Gauthier A, Benito A, et al. Accurate identification of ALK positive lung carcinoma patients: novel FDA-cleared automated fluorescence in situ hybridization scanning system and ultrasensitive immunohistochemistry. PLoS One. 2014;9(9):e107200. doi:10.1371/journal.pone.0107200.
77. Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, et al. Canadian anaplastic lymphoma kinase study: a model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. J Thorac Oncol. 2014;9(9):1255–1263.
78. Tantraworasin A, Lertprasertsuke N, Kongkarnka S, Euathrongchit J, Wannasopha Y, Saeteng S. Retrospective study of ALK rearrangement

- and clinicopathological implications in completely resected non-small cell lung cancer patients in northern Thailand: role of screening with D5F3 antibodies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(7):3057–3063.
79. Wang J, Cai Y, Dong Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with primary lung adenocarcinoma harboring ALK rearrangements detected by FISH, IHC, and RT-PCR. *PLoS One*. 2014;9(7):e101551. doi:10.1371/ journal.pone.0101551.
 80. Yang P, Kulig K, Boland JM, et al. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK⁺ lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2012;7(1):90–97.
 81. Ying J, Guo L, Qiu T, et al. Diagnostic value of a novel fully automated immunochemistry assay for detection of ALK rearrangement in primary lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2589–2593.
 82. Shan L, Lian F, Guo L, Yang X, Ying J, Lin D. Combination of conventional immunohistochemistry and qRT-PCR to detect ALK rearrangement. *Diagn Pathol*. 2014;9:3. doi:10.1186/1746-1596-9-3.
 83. Zwaenepoel K, Van Dongen A, Lambin S, Weyn C, Pauwels P. Detection of ALK expression in non-small-cell lung cancer with ALK gene rearrangements— comparison of multiple immunohistochemical methods. *Histopathology*. 2014; 65(4):539–548.
 84. Gruber K, Kohlhauf M, Friedel G, Ott G, Kalla C. A novel, highly sensitive ALK antibody 1A4 facilitates effective screening for ALK rearrangements in lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(4):713–716.
 85. Lantuejoul S, Rouquette I, Blons H, et al. French multicentric validation of ALK rearrangement diagnostic in 547 lung adenocarcinomas. *Eur Respir J*. 2015; 46(1):201–218.
 86. Savic S, Diebold J, Zimmermann AK, et al. Screening for ALK in non-small cell lung carcinomas: 5A4 and D5F3 antibodies perform equally well, but combined use with FISH is recommended. *Lung Cancer*. 2015;89(2):104–109.
 87. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al. ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(11): 1449–1458.

88. Head SR, Komori HK, LaMere SA, et al. Library construction for nextgeneration sequencing: overviews and challenges. *Biotechniques*. 2014;56(2): 61–77.
89. Meghan Shea, Daniel B. Costa and Deepa Rangachari. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther Adv Respir Dis* 2016, Vol. 10(2) 113–129
90. Morris SW, Naeve C, Mathew P, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene*. 1997;14(18):2175–2188
91. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol*. 2009;22(4):508–515
92. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8): 1723–1733
93. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced non small cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(14):3579–3586
94. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with Historical controls. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):7507
95. Camidge, D., Bang, Y., Kwak, E., Iafrate, A., VarellaGarcia, M., Fox, S. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 1011–1019
96. Shaw, A., Kim, D., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L., Ahn, M. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* . 2013;368: 2385–2394.
97. Solomon, B., Mok, T., Kim, D., Wu, Y., Nakagawa, K., Mekhail, T. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2167–2177
98. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra17

99. Liao BC, Lin CC, Shih JY, Yang JC. Treating patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: latest evidence and management strategy. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(5):274–290.
100. FDA. NDA 205755/S-09 Supplement Approval Fulfillment of Postmarketing Requirement. US Food and Drug Administration; 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2017/205755Orig1s009ltr.pdf. Accessed March 7, 2018.
101. Brigatinib Prescribing Information (United States). Cambridge, MA: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.; Apr 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208772lbl.pdf. Accessed December 19, 2017
102. A. T. Shaw¹, G. J. Riely , Y.-J. Bang , D.-W. Kim , D. R. Camidge , B. J. Solomon , M. Varella-Garcia , A. J. Iafrate, G. I. Shapiro , T. Usari , S. C. Wang , K. D. Wilner , J. W. Clark¹, H. I. Ou. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of Oncology* 30: 1121–1126, 2019
103. Costa, D., Halmos, B., Kumar, A., Schumer, S., Huberman, M., Boggon, T. et al. (2007) BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med* 4: 1669-1679; discussion 1680
104. Kobayashi, S., Boggon, T., Dayaram, T., Janne, P., Kocher, O., Meyerson, M. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* . 2005;352: 786–792.
105. Nguyen, K., Kobayashi, S. and Costa, D. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer* . 2009;10: 281–289.
106. Sequist, L., Waltman, B., Dias-Santagata, D., et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* . 2011;3: 75ra26
107. Yu, H., Arcila, M., 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: 2240–2247
108. Chong, C. and Janne, P. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med* . 2013;19: 1389–1400.

109. Rangachari, D., Yamaguchi, N., Vanderlaan, P., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S. et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* . 2015;88: 108–111.
110. Weickhardt, A., Scheier, B., Burke, J., Gan, G., Lu, X., Bunn, P. et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* . 2012;7: 1807–1814.
111. Yu, H., Sima, C., Huang, J., Solomon, S., Rimmner, A., Paik, P. et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* , 2013;8: 346–351
112. Sequist, L., Soria, J., Goldman, J., Wakelee, H., Gadgeel, S., Varga, A. et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* . 2015;372: 1700–1709
113. Janne, P., Yang, J., Kim, D., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1689–1699
114. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
115. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>.
116. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, openlabel, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239- 46.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).

117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
118. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189- 97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>.
119. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, et al. Alectinib in ALKpositive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:234-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X).
120. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406766>
121. Subbiah V, Hong DS, Meric-Bernstam F. Clinical activity of ceritinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer: bench to bedside report. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E1419-20. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522052113>.
122. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, Souquet PJ, Smit EF, Groen HJ, Kelly RJ, Cho BC, Socinski MA, Pandite L, et al. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:642-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00077-2).
123. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373:726-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>.
124. Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'Amelio AM Jr, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)- mutant metastatic non-small cell lung

- cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:984-93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2).
125. Liu YT, Hao XZ, Li JL, Hu XS, Wang Y, Wang ZP, Wang HY, Wang B, Han XH, Zhang XR, Shi YK. Survival of patients with advanced lung AC before and after approved use of gefitinib in China. *Thorac Cancer*. 2015;6:636-42. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12267>.
 126. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, MoralesEspinosa D, Viteri S, Hartmann W, Merkelbach-Bruse S, Fischer R, Schildhaus HU, Fassunke J, Sebastian M, Serke M, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget*. 2015 30;6:10577-85. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3387>.
 127. Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Kawakami H, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012;23:2931-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds124>.
 128. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier PP, Girard N, Souquet PJ. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer*. 2016;91:23-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.11.006>.
 129. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, Nakagawa K, Yamamoto N, Muto S, Fukuoka M. Characteristics and overall survival of EGFR mutationpositive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46:462-7. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw014>.
 130. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, Johnson BE. Five-year survival in EGFRmutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11:556-65. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.103>.
 131. Zhao D, Chen X, Qin N, Su D, Zhou L, Zhang Q, Li X, Zhang X, Jin M, Wang J. The prognostic role of EGFR TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2017;7:40374. <https://doi.org/10.1038/srep40374>
 132. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B, Han X, Tian W, Pao W, Chen H, Ji H. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a

- disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol.* 2010;28:4616-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.6038>.
133. Kourlaba G, Kokkotou E, Papaspiliou A, Stefanou G, Stournara L, Syrigos K, Econcare LP, Real world data for NSCLC with positive EGFR mutation in Greece: preliminary results from a registry, Oncology Unit, 3rd Department of Medicine, Athens Medical School, National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
 134. Planchard, D., et al., *Ann Oncol*, 2019. 30(5): p. 863-870.
 135. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017; 116(5):568–74. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.456> PMID: 28103612
 136. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27):3248–57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4154> PMID: 27022112
 137. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, 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. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11):1454–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3) PMID: 28958502
 138. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-SmallCell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22):2244–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994> PMID: 29864379
 139. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):577–89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X) PMID: 27083334
 140. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017; 28(2):270–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611> PMID: 28426106

141. Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, Kalinka-Warzocha E, Winiarczyk K, Stencel K, et al. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncol Lett*. 2017; 13(6):4433–44. [https://doi.org/ 10.3892/ol.2017.5980](https://doi.org/10.3892/ol.2017.5980) PMID: 28599445
142. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):113–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137> PMID: 29151359
143. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2019; 382(1):41–50.