

Cielená liečba karcinómu pľúc

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc. | Onkologické oddelenie,
Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Súhrn

Beržinec P. Cielená liečba karcinómu pľúc.
Farmakoterapia 2012;2(1):23–29.

V priebehu posledných rokov došlo k podstatnému zlepšeniu výsledkov liečby u časti pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Ide hlavne o skupinu, v ktorej sú definované riadiace génové zmeny/mutácie už dnes ovplyvniteľné dostupnými cieľenými liekmi. Tyrozínkinázové inhibitory erlotinib a gefitinib a monoklonová protilátka bevacizumab sa používajú pri NSCLC v bežnej klinickej praxi. Tyrozínkinázový inhibitor crizotinib bol nedávno schválený na použitie v USA a očakáva sa jeho rýchle schválenie aj v EÚ. Ďalšie poznatky o kancerogenéze a o nových molekulových cieľoch umožnia rozšíriť túto skupinu liekov a aj skupinu pacientov, ktorí budú mať úžitok z cieľenej liečby.

Kľúčové slová

riadiace mutácie, erlotinib, gefitinib, bevacizumab, crizotinib

Summary

Beržinec P. Targeted therapy of lung cancer.
Farmakoterapia 2012;2(1):23–29.

There has been a significant improvement of the treatment results in some patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) during the last years. Mainly, it is a group of patients with defined driver gene changes/mutations for which there are available targeted therapies at present. Tyrosine kinase inhibitors erlotinib and gefitinib as well as monoclonal antibody bevacizumab are used in common clinical practice. Crizotinib, another tyrosine kinase inhibitor, has been recently approved in the USA and in the EU its approval is expected soon. Further knowledge about carcinogenesis and about new molecular targets will help to enlarge the group of biological agents as well as a group of patients with benefit from targeted therapy.

Key words

driving mutations, erlotinib, gefitinib, bevacizumab, crizotinib

Úvod

Karcinóm pľúc je celosvetovo hlavnou príčinou úmrtí na nádorové ochorenia. Každoročne zomiera v jeho dôsledku vyše 1 000 000 ľudí, pričom na Slovensku takmer 2 000. V SR je karcinóm pľúc vedúcou príčinou úmrtí na nádorové ochorenia u mužov, čo je dobre známe. Menej známe je, že ide tiež o tretiu najčastejšiu príčinu medzi úmrtiami na nádory u žien – po karcinóme prsníka a kolorektálnom karcinóme.¹ Väčšina prípadov karcinómu pľúc je diagnostikovaná v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu, kde neprichádza do úvahy kuratívna lokálna liečba (resekcia alebo rádioterapia). Navyše u časti pacientov aj pôvodne priaznivejší nález časom progreduje do pokročilého štádia. Kľúčovou liečbou je tu systémová terapia, klasická chemoterapia alebo novšie cieľená liečba. Cielená liečba nádorových ochorení (označovaná tiež ako cieľená biologická liečba, cieľená molekulová liečba a pod.) súvisí s pokrokom v molekulovej biológii, ktoré umožnili poznať signálne cesty nádorového ochorenia a definovať možné ciele pre novú generáciu liekov. Pri karcinóme pľúc je pokrok v oblasti definovania molekulových cieľov, predovšetkým mutácií kľúčových génov – riadiacich mutácií (driver mutations) – a/alebo amplifikácií týchto génov, pozoruhodný a v priebehu posledných rokov viedol k zavedeniu niekoľkých nových liekov aj do bežnej klinickej praxe.

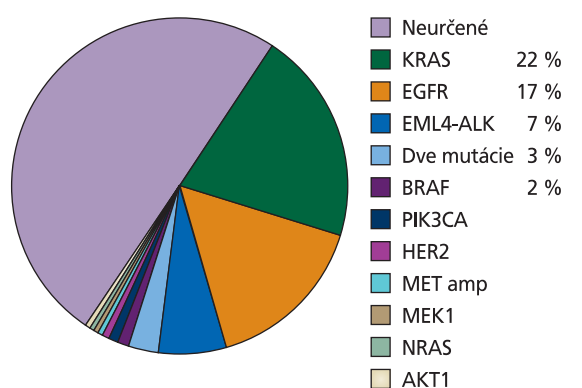
Možné ciele pri adenokarcinóme pľúc

Výskum pri adenokarcinóme (AC) pľúc, vzhľadom na to, že ide o najčastejší typ nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC), pokročil najviac. V priebehu roku 2011 boli publikované čiastočné výsledky práce skupiny The Lung Cancer Mutation Consortium, zamerané na výskyt génových mutácií pri AC pľúc. Popredné onkologické centrá v USA (pod vedením prof. Bunna z Denveru) spolupracujú pri centrálnom multiplexovom genetickom vyšetrení vzoriek novozistených AC (tiež ich uskladnení pre budúcnosť) a následne pri návrhu liečby – či už dostupnej, alebo v klinických štúdiách. Mutácie boli nájdené v 280 z 516 doteraz kompletne testovaných nádorov, t. j. v 54 % (95% CI: 50–59). Na obrázku 1 sú zhrnuté podľa prezentácie na

tabuľka 1 Nálezy viac ako jednej mutácie sú prítomné iba u 3 % pacientov s adenokarcinómom pľúc

Samostatné mutácie	ALK	AKT1	BRAF	EGFR	HER2	KRAS	MEK1	MET	NRAS	PIK3CA
ALK (38)	x		1	2		1		1		
AKT 1 (0)		x								
BRAF (9)			x							1
EGFR (89)				x				1		3
HER2 (3)					x					
KRAS (114)						x		1		1
MEK1 (2)							x	1		1
MET amp (3)								x		
NRAS (2)									x	
PIK3CA										x

obrázok 1 Riadiace mutácie pri adenokarcinóme pľúc



konferencii ASCO (American Society of Clinical Oncology) v roku 2011.²

Prakticky všetky zistené mutácie sú aktuálne cieľom výskumu – od laboratórneho až po rôzne fázy klinických skúšaní. Z vedeckého a samozrejme aj z praktického pohľadu je mimoriadne zaujímavá skutočnosť, že v absolútnej väčšine nádorových vzoriek pacientov s AC, t. j. s NSCLC typu adenokarcinómu (NSCLC-AC), bola až v 97 % zistená iba jedna mutácia. Naznačuje to, že pre vývoj ochorenia zrejme postačuje jedna kľúčová, riadiaca mutácia.² Iba v zriedkavých prípadoch bola zistená viac ako jedna mutácia (tabuľka 1).

Možné ciele pri skvamocelulárnom karcinóme pľúc

Skvamocelulárny (SQC) karcinóm sa v poslednom období dostal v porovnaní s AC do „druhého radu“ – väčšina pokrokov v systémovej liečbe, či už v chemoterapii alebo v cielenej liečbe, sa dosiahla pri karcinóme pľúc hlavne pri AC. O to väčšiu pozornosť si zasluhuje úsilie o charakteristiku genómu SQC NSCLC. Asi najvýznamnejší posun vpred v tejto oblasti bol publikovaný v rámci Presidential Symposium WCLC (Svetová konferencia o karcinóme pľúc) v Amsterdam, v roku 2011. Práca uskutočnená pod vedením NCI (National Cancer Institute, USA), na ktorej sa podieľali

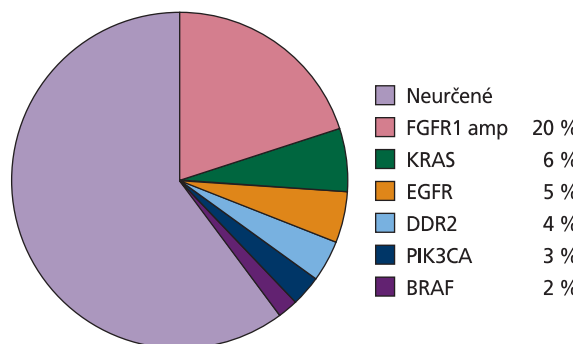
viaceré centrá v USA a jedno vo Veľkej Británii, uviedla výsledky detailnej genómovej analýzy 118 SQC NSCLC a k nim pridružených normálnych, nenádorových vzoriek.³ Zistené genómové abnormality sú zhrnuté v tabuľke 2.

V januári 2012 bol na internete publikovaný prehľad riadiacich mutácií (ku ktorým je možné priradiť už známe alebo vyvíjané liečivá) pri SQC NSCLC.⁴ Okrem mutácií EGFR, ktoré sú široko publikované a známe, ale pri SQC majú význam oveľa menší než pri NSCLC-AC, pútajú pozornosť hlavne

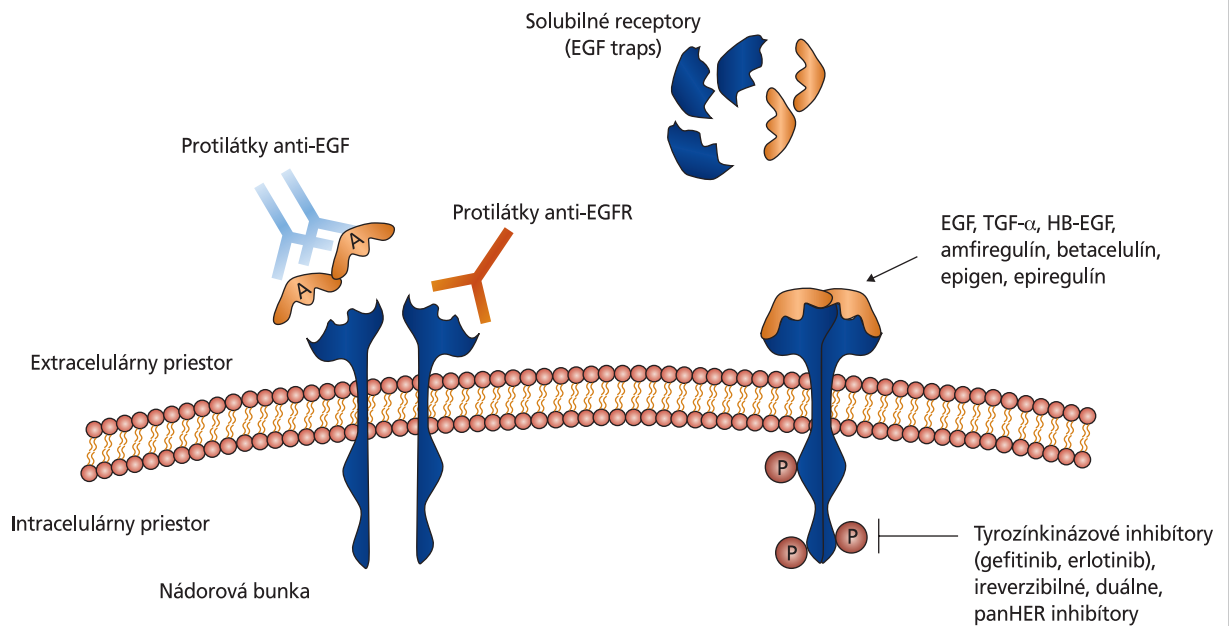
tabuľka 2 Hlavné genómové abnormality pri skvamocelulárnom karcinóme pľúc

Gén	Abnormalita	Výskyt
FGFR1	Amplifikácia	20–25 %
FGFR2	Mutácia	5 %
PIK3CA	Mutácia	9 %
PTEN	Mutácia/delécia	18 %
CCND1	Amplifikácia	8 %
CDKN2A	Mutácia/delécia	45 %
PDGFRA	Amplifikácia/mutácia	9 %
EGFR	Amplifikácia	10 %
MCL1	Amplifikácia	10 %
BRAF	Mutácia	3 %
DDR2	Mutácia	4 %
ERBB2	Amplifikácia	2 %

obrázok 2 Riadiace mutácie pri skvamocelulárnom karcinóme pľúc



obrázok 3 Možnosti inhibície EGF/EGFR



amplifikácia FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) a mutácie DDR2 (discoidin domain receptor 2) – obrázok 2.

teoretických poznatkov do klinickej praxe, púta mimoriadnu pozornosť aktivácia génu ALK.

Ciele liečby NSCLC v klinickej praxi

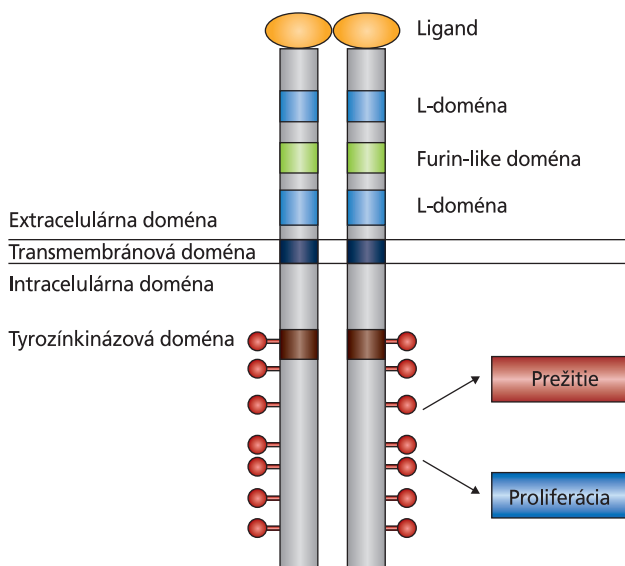
Najväčšiu pozornosť pri NSCLC pútajú dva ciele, resp. signálne cesty. Ide o EGF/EGFR (epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor) a VEGF/VEGFR (vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor). Úsilie venované výskumu v tejto oblasti viedlo k etablovaní troch liečiv v klinickej praxi; veľmi nádejných je aj niekoľko ďalších. Najnovšie, ako vzor rýchleho postupu

Inhibícia EGF/EGFR

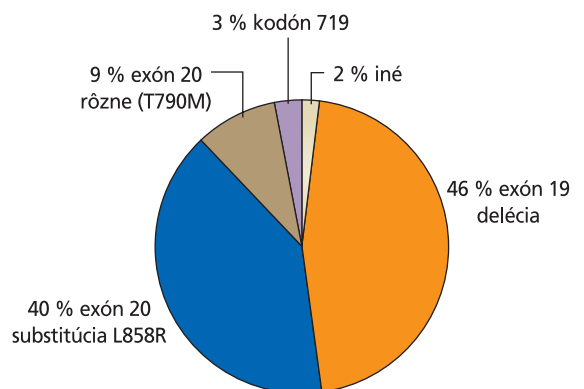
EGFR je členom skupiny receptorov HER/ErbB. Deregulácia aktivity EGF/EGFR pri nádorovom ochorení v konečnom dôsledku podporuje bunkový rast, bunkové prežitie, angiogénu, inváziu a metastázovanie). Možnosti inhibície signálnej cesty EGF/EGFR zahŕňajú použitie solubilných receptorov „traps“ (pascí) pre EGF, monoklonových protilátok (MAB) proti EGF, MAB proti EGFR a TKI – malých molekúl (obrázok 3).

Najväčšia pozornosť sa venuje TKI. Okrem tzv. prvogeneračných TKI (erlotinib, gefitinib) sa už v klinických štúdiách skúmajú možnosti novej generácie ireverzibilných TKI (ich väzbu môže nádor prekonať iba vytvorením nových

obrázok 4A Receptor pre EGF (EGFR)



obrázok 4B Výskyt mutácií v tyrozínkinázovej doméne EGFR



receptorov), duálnych inhibítorov (napr. afatinib – ireverzibilný inhibítor EGFR a HER2) a panHER inhibítorov (napr. dacomitinib – ireverzibilný inhibítor EGFR, HER2 a HER4). Aktuálne sa však v klinickej praxi uplatňujú výlučne dva TKI, schválené na použitie regulačnými orgánmi v EÚ (EMA – European Medicines Agency) a aj v iných krajinách – erlotinib a gefitinib.

Spomedzi MAB má za sebou najširší klinický výskum cetuximab (MAB proti EGFR). Na základe výsledkov úspešnej štúdie fázy III a vykonanej analýzy biomarkerov sa očakáva jeho registrácia EMA.^{5,6}

Gefitinib

Gefitinib je selektívny TKI EGFR, účinný bez ohľadu na líniu liečby pri NSCLC s aktivujúcimi mutáciami tyrozínkinázovej domény EGFR. Aktivujúce mutácie sa vyskytujú najčastejšie v exónoch 19 a 21, novšie boli zistené mutácie zodpovedné za rezistenciu na liečbu – asi 50 % z nich je dôsledkom bodovej mutácie T790M v exóne 20 (obrázok 4).⁷

Klinicky relevantná aktivita gefitinibu u pacientov s tumormi so známou negativitou EGFR mutácie sa nepreukázala. O gefitinibe bolo nedávno podrobne referované aj na stránkach časopisu *Farmakoterapia*.⁸ V súhrne, kľúčové štúdie fázy III IPASS a INTEREST preukázali lepšiu účinnosť monoterapie gefitinibom (zlepšenie času do progresie ochorenia a parametre kvality života) než kombinovanej chemoterapie v 1. línii alebo chemoterapie v monoterapii v 2. línii. Podľa EMA je gefitinib indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR-TK.⁹ Nie sú teda žiadne obmedzenia týkajúce sa histológie nádoru, výkonového stavu pacientov, veku a pod., čo otvára možnosť

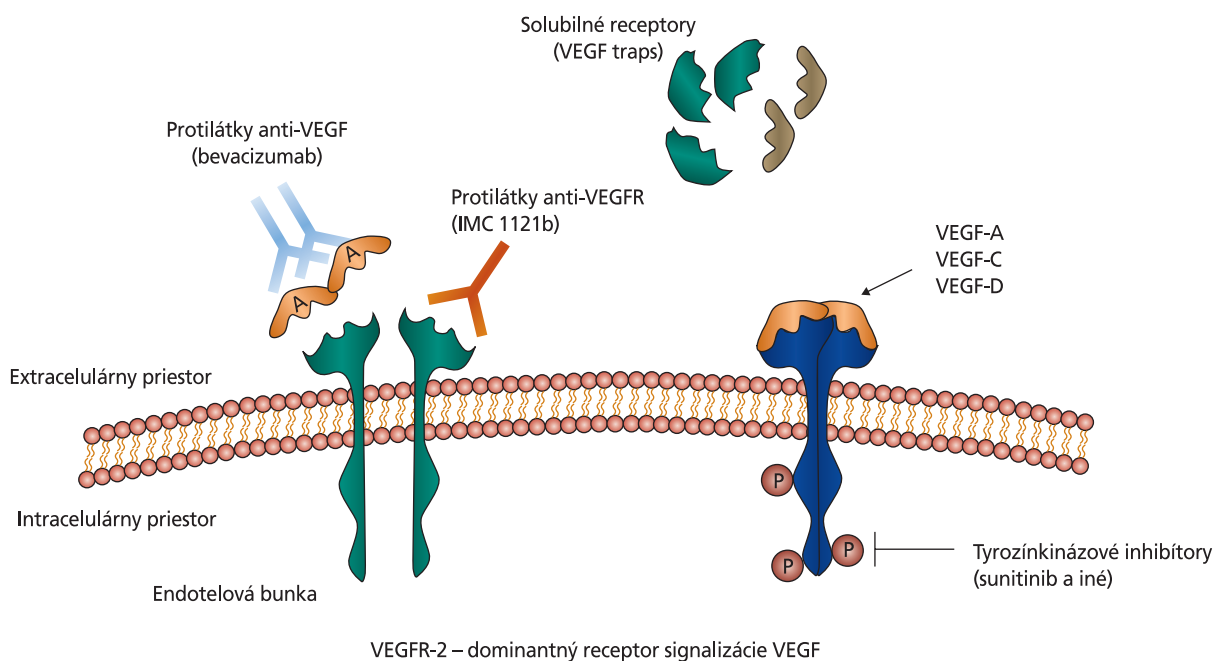
liečby pre každého pacienta, u ktorého je reálne očakávať úžitok z liečby.

Erlotinib

Erlotinib je rovnako ako gefitinib TKI EGFR, avšak tieto dva lieky sa líšia chemicky a aj použitou dávkou – pri erlotinibe je použitá maximálna tolerovaná dávka, pri gefitinibe „optimálna biologická dávka“. Tieto odlišnosti vysvetľujú účinnosť erlotinibu pri NSCLC aj bez senzitivizujúcich mutácií EGFR, zvlášť v 2. až 3. línii liečby.¹⁰ Pri použití v 1. línii je preukázaný prínos monoterapie erlotinibom (zvýšené percento odpovedí na liečbu a predĺženie času do progresie ochorenia) v porovnaní s kombinovanou chemoterapiou pri prítomnosti mutácií EGFR senzitivizujúcich na liečbu TKI EGFR.^{11,12} Prehľadný článok venovaný erlotinibu bol tiež nedávno publikovaný v časopise *Farmakoterapia*.¹³ Indikácie erlotinibu pri NSCLC podľa EMA sú postavené na základe výsledkov troch kľúčových, registračných štúdií EURTAC, SATURN a BR21.^{10,14,11} Aktuálne je v súlade s odporúčaniami EMA liečba erlotinibom pri NSCLC v 1. línii u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s aktivujúcimi mutáciami EGFR, udržiavacia liečba u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC so stabilizovaným ochorením po 4 cykloch štandardnej prvotníovej chemoterapie na báze platiny a liečba pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC po zlyhaní najmenej jedného predchádzajúceho režimu chemoterapie.¹⁵

Okrem prítomnosti mutácií EGFR senzitivizujúcich na liečbu, ktoré sa využívajú v rozhodovaní o liečbe v 1. línii, neexistuje v súčasnosti žiadny biomarker (expresia proteínu EGFR, amplifikácia génu EGFR, mutačný stav KRAS), ktorý by sa mohol podľa nedávno publikovanej metaanalýzy použiť

obrázok 5 Možnosti inhibície VEGF/VEGFR



na pozitívny alebo negatívny výber pacientov na erlotinib po prvoliniovej chemoterapii.¹⁶ Testovanie mutácií EGFR, aj keď má cenu pri prvoliniovom nasadení, by sa nemalo používať na pozitívny alebo negatívny výber pacientov na udržiavaciu alebo druholíniovú liečbu erlotinibom.¹⁶

Inhibícia VEGF/VEGFR

Nevyhnutnou podmienkou nádorového rastu a metastázovania je angiogenéza a tvorba nových ciev z už existujúcej vaskulatúry. Možnosti inhibície signálnej cesty VEGF/VEGFR sú v princípe podobné možnostiam pri inhibícii EGF/EGFR. Zahŕňajú použitie solubilných receptorov „traps“ (pasčí) pre VEGF, MAB proti VEGF, MAB proti VEGFR a TKI (malých molekúl) (obrázok 5).

Dôsledkom aktivity týchto liekov, resp. látok vo výskume, je regresia vaskularizácie nádorov, normalizácia zvýšeného cievneho zásobovania nádorov, obmedzenie tvorby nového cievneho zásobovania a v konečnom dôsledku inhibícia nádorového rastu. V centre záujmu sú MAB a TKI; pozornosť sa však dnes vo všeobecnosti zvlášť venuje vývoju viaccieľových TKI, napr. so zameraním na EGFR, HER2, VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3, Flt-3 alebo VEGFR, PDGFR, FGFR a tiež na iné kombinácie cieľov. Najúspešnejším liekom zameraným na inhibíciu VEGF/VEGFR a jediným v klinickej praxi pri NSCLC je bevacizumab.

Bevacizumab

Bevacizumab je humanizovaná MAB proti VEGF, vytvorená technológiou DNA v ovariálnych bunkách čínskeho

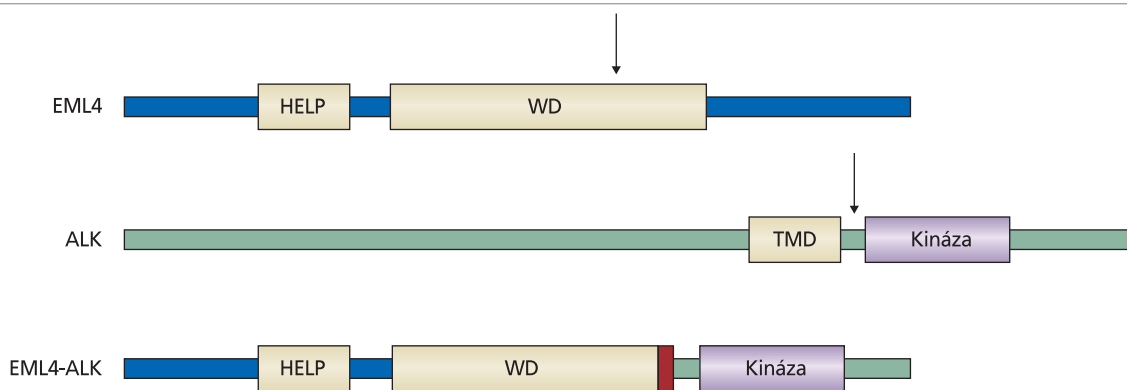
škrečka. V klinickom výskume lieku pri NSCLC došlo k obmedzeniu na neskvamocelulárny typ NSCLC vzhľadom na väčšie riziko závažných hemoptýz pri skvamocelulárnom type, kde je skôr nádor lokalizovaný centrálnne, býva rozsiahly, s rozpadmi, t. j. s faktormi zvyšujúcimi riziko hemoptýz.

Kľúčová registračná štúdia pri karcinóme pľúc ECOG 4599 porovnala kombináciu paklitaxel + karboplatina vs. paklitaxel + karboplatina a bevacizumab (s ďalším pokračovaním bevacizumabom pri docielenej stabilizácii alebo odpovedi ochorenia na liečbu). Participovalo celkom 878 pacientov s pokročilým/metastatickým neskvamocelulárnym NSCLC. V skupine s bevacizumabom sa dosiahol medián prežitia 12,3 mesiaca vs. 10,3 mesiaca v skupine bez bevacizumabu, medián času do progresie bol 6,2 vs. 4,5 mesiaca, odpoveď na liečbu bola u 35 % vs. 15 % pacientov.¹⁷ Ďalšie klinické štúdie fázy III a IV potvrdili účinnosť bevacizumabu aj pri použití iných kombinácií chemoterapie – predovšetkým zvýšené počty odpovedí na liečbu a predĺženie času do progresie ochorenia.^{18,19} Podľa EMA je bevacizumab pridaný k chemoterapii na báze platiny indikovaný ako liečba 1. línie u pacientov s neresekovateľným pokročilým, metastatickým alebo recidivujúcim NSCLC, s histologickým nálezom iným ako s prevahou skvamózných buniek.²⁰

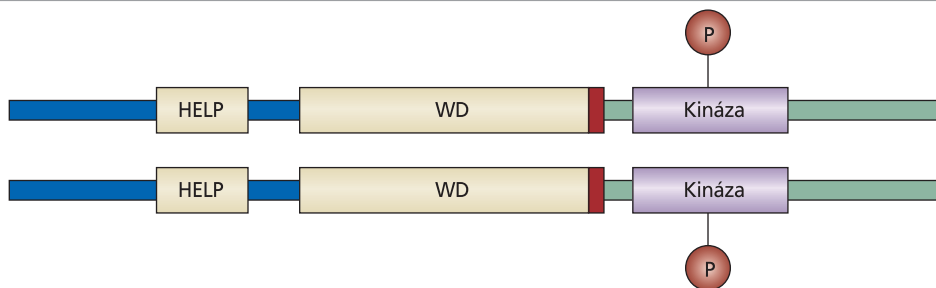
Aktivácia ALK a jeho inhibícia

Normálny ALK (anaplastic lymphoma kinase) je enzým indukujúci rast buniek, avšak fúzia napr. s EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4), teda najčastej-

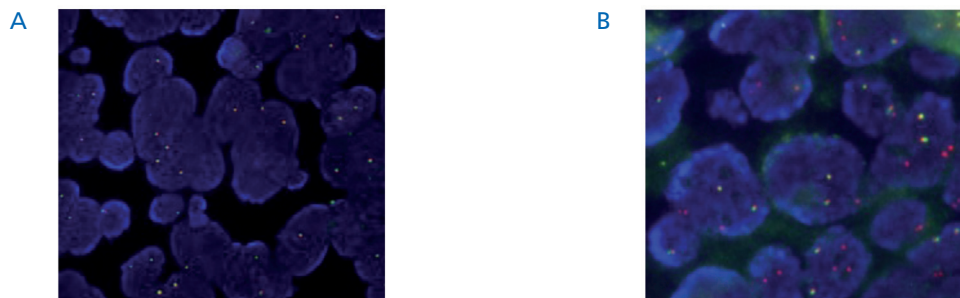
obrázok 6A Aktivácia génu ALK fúziou s EML4



obrázok 6B Interakcia domén HELP môže podporovať fosforyláciu kinázovej domény ALK a viesť k jej konštitutívnej aktivite



obrázok 7 Nádor s normálnym stavom ALK (A); nádor s rearanžovaním ALK (B)



Obrázky láskavo poskytnuté prof. MUDr. Lukášom Plankom, CSc., Martinské bioptické centrum, Martin.

šia fúzia pri NSCLC, vedie k výraznému zvýšeniu enzymatickej aktivity a indukuje nádorové ochorenie (obrázok 6).²¹

Gény ALK aj EML4 sú lokalizované na krátkom ramienku chromozómu 2. V súčasnosti sú už známe viaceré varianty fúzie, napr. fúzia medzi exónmi 20 až 29 ALK s exónom 13 EML4 (varianta 1, V1) alebo exónom 20 (V2), exónom 6 (V3a), a pod. Detekcia rearanžovania EML4-ALK sa v súčasnosti štandardne robí pomocou komerčne dostupnej sondy FISH (fluorescenčná *in situ* hybridizácia) (obrázok 7).

Látky schopné potlačiť aktivitu ALK by mali byť účinnými liekmi proti EML4-ALK-positívnym nádorom a vyvíja ich viaceré farmaceutických spoločností. Dramatický terapeutický účinok takýchto inhibítorov pri NSCLC s EML4-ALK už bol preukázaný.

Crizotinib

Crizotinib je prvý inhibítor aktivovaného ALK, schválený na liečbu pacientov regulačnými úradmi v USA (FDA). Schválenie v EÚ (EMA) sa očakáva v dohľadnom čase. Okrem inhibície ALK má crizotinib inhibičnú aktivitu aj voči ďalším receptorovým tyrozínkinázam – hlavne voči HGFR (receptor hepatocytového rastového faktora, c-MET) a RON (Recepteur d'Origine Nantais). Podľa FDA je crizotinib indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitivitou ALK, pri detekcii testom schváleným FDA (FISH).²² Indikácia bola určená na základe početnosti odpovedí na liečbu v dvoch multicentrických štúdiách. Zaradení boli pacienti s pokročilým metastatickým NSCLC, s pozitivitou ALK, bez ohľadu na líniu liečby, najčastejšie však s tromi a viacerými predchádzajúcimi líniami. Odpoveď na liečbu (kompletná a parciálna) bola v prvej štúdii 50 % (68 zo 136 pacientov), v druhej štúdii 61 %

(71 zo 119 pacientov). Medián trvania odpovedí (odhad podľa Kaplan – Meiera) bol 41,9 a 48,1 týždňa, medián času do progresie ochorenia bol v druhej štúdii 10 mesiacov.^{22–24} Štandardná chemoterapia pri NSCLC v 2. až 3. línii dosahuje parciálne alebo kompletne odpovede na liečbu v menej ako v 10 % prípadov a medián času do progresie ochorenia je do 12 týždňov. Pri zvážení týchto skutočností rýchla registrácia crizotinibu neprekvapuje.

Očakávajú sa ešte výsledky štúdií fázy III: PROFILE 1014 porovnáva pri lokálne pokročilom alebo metastatickom neskvamocelulárnom NSCLC s pozitivitou ALK monoterapiu crizotinibom voči kombinácii pemetrexed/cisplatina v 1. línii liečby, PROFILE 1007 porovnáva crizotinib oproti docetaxelu alebo pemetrexedu v 2. línii liečby NSCLC s pozitivitou ALK po zlyhaní prvolíniovej chemoterapie na báze platiny. Okrem ďalších klinických štúdií zameraných na inhibíciu aktivácie ALK prebieha aj klinický výskum (tu vo časnejších fázach), zameraný na crizotinib ako inhibítor c-MET s cieľom preukázať schopnosť crizotinibu prekonať rezistenciu na TKI EGFR spôsobenú aktivovanou signálnou cestou c-MET.

Záver

Ešte pred asi siedmimi, ôsmimi rokmi bola štandardom liečby lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC v 1. línii chemoterapia na báze cisplatiny a v 2. línii jediná liečba – docetaxel. Pokrok, ku ktorému od tých čias došlo hlavne vďaka poznatkom v molekulovej biológii, podstatne zlepšil vyhliadky časti pacientov. Ide hlavne o skupinu, v ktorej sú definované riadiace génové zmeny/mutácie už dnes ovplyvniteľné cieľnou liečbou. Poznatky o kancerogéneze a nových cieľoch pre nové cieľné lieky pomôžu túto skupinu ďalej rozšíriť.

Literatúra

- 1 Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2008. Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2009, 208.
- 2 Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstract CRA7506.
- 3 Sivachenko A, Hammerman P, Pho N, et al. Genomic characterization and targeted therapeutics in squamous cell lung cancer. *J Thor Oncol* 2011;6(Suppl):39.
- 4 Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene* 2012 Jan 23 [Epub ahead of print]
- 5 Pirker R, Pereira RJ, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–31.
- 6 Pirker R, Paz-Ares L, Eberhardt W, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thor Oncol* 2011;6(Suppl):276.
- 7 Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587–95.
- 8 Beržinec P. Účinnosť gefitinibu v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc. *Farmakoterapia* 2011;1:76–81.
- 9 European Medicines Agency. Iressa: EPAR – Product information. www.ema.europa.eu
- 10 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
- 11 Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European erlotinib versus chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstract 750.
- 12 Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735–42.
- 13 Kasan P. Erlotinib v 1. línii liečby nemalobunkového pľúcneho karcinómu. *Farmakoterapia* 2011;1:29–33.
- 14 Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521–9.
- 15 European Medicines Agency. Tarceva: EPAR – Product information. www.ema.europa.eu
- 16 Soulieres D, Wolf J, Shepherd F, et al. Meta-analysis of the predictive and prognostic value of erlotinib related biomarkers in phase III, placebo-controlled trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC): Recommendations of the BioLOGUE advisors. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstract 7533.
- 17 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
- 18 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–34.
- 19 Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAIL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010;11:733–40.
- 20 European Medicines Agency. Avastin: EPAR – Product information. www.ema.europa.eu
- 21 Crystal AS, Shaw AT. New targets in advanced NSCLC: EML4-ALK. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:207–14.
- 22 Xalkori (crizotinib). Full prescribing and patients information. <http://www.xalkori.com/>
- 23 Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl): abstract 2501.
- 24 Riely G, Kim D, Crinò L, et al. Phase 2 data for crizotinib (PF-02341066) in ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Thor Oncol* 2011;6(Suppl):763.