

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavi

Targeted Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Dr. Ufuk YILMAZ

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

İleri evre akciğer kanseri tedavisinde standart kemoterapi ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü değildir. Akciğer kanserinin oluşumu ve progresyonundan sorumlu bazı genetik değişikliklerin saptanması, tedavide yeni hedeflerin oluşumunu sağlamıştır. Sürücü mutasyonları hedefleyen tedavilerin cevap oranları ve progresyonsuz yaşam sürelerini iyileştirmesi yeni bir umut oluşturmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, hedef, tedavi.

SUMMARY

The results with standard chemotherapy are not satisfactory in the treatment of advanced lung cancer. New targets for treatment were determined with detection of the genetic alterations responsible for the formation and progression of lung cancer, The driver mutations targeted therapies has created new hope to improve of the response rates and progression-free survival time.

Key Words: Lung cancer, the target, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Ufuk YILMAZ
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
e-mail: ufukyilmazdr@gmail.com

GİRİŞ

Akciğer kanserli hastaların tedavi seçimi, tümörün hücre tipi (küçük hücreli dışı akciğer kanseri, KHDAK ya da küçük hücreli akciğer kanseri, KHAK), moleküler özellikleri, tümör evresi ve hastanın performans durumu dikkate alınarak yapılır. Erken evre KHDAK'li hastalar genellikle, cerrahi veya radyoterapi kullanılarak şifa sağlama amacıyla tedavi edilir. Bazen de, tedavi yöntemlerine kemoterapi ilave edilir. Evre 4 KHDAK'li veya şifa amaçlı tedaviden sonra nüks gelişen hastalarda ise kemoterapi, palyatif sistemik tedavi olarak uygulanır.

Kemoterapi ile, bölünen ve sürekli büyüyen tümör hücrelerinin öldürülmesi amaçlanır ve bu sayede hastanın yakınmaları azalır, hayat kalitesi düzelir ve bazı hastalarda yaşam süresi uzar. Ancak KHDAK'de malinitenin oluşması ve devamından sorumlu moleküler yolakların tümör hücrelerinde tanımlanması ile moleküler yolaklar tedavide hedef haline gelmiştir.

İleri evre KHDAK'de hedefe yönelik tedavinin hangi hastada etkili olacağını önceden belirlemede en etkin biyobelirteç, "sürücü mutasyon" olarak isimlendirilen somatik genlerdeki değişikliklerdir. Bu mutasyonlar, hücrenin büyümesi ve ölümünde rol alan proteinlerin kodlandığı genlerde ortaya çıkmaktadır. Sürücü mutasyonlar, normal hücrelerde transformasyona yol açarak hücrenin malign karakter kazanmasına neden olurlar. Ayrıca, "yolcu mutasyonlar" olarak isimlendirilen, kanserin sürmesinde çok az rol alan bazı diğer moleküler değişikliklerde oluşabilmektedir. Sürücü mutasyonlardan bazıları, EGFR, ALK, ROS1, Her₂, MET, AKT₁, RAS, BRAF, PIK3CA, MAP2K1'dir^(1,2).

ErB ailesi reseptörler yapısal olarak birbirine benzeyen, dört adet protein içerir. Bunlar, epidermal growth factor receptor (EGFR veya Her 1), Her-2/ Erb-2, Her-3/Erb3 ve Her-4/Erb4 dir. Bu proteinler tirozin kinaz aktiviteli transmembran reseptörlerdir. Bu reseptörler, tümör hücrelerinin çoğalması, yaşamı, apoptozisi, migrasyon ve metastazını hücre için sinyal iletimleri yolu ile düzene koyarlar. Reseptörlerin (EGFR, Her-3, Her-4) hücre dışı kısımlarına, EGFR, TGF-alfa, amphiregulin, epiregulin gibi ligandların bağlanması üzerine reseptörün dış kısmı uygun değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler iki reseptörün hetero veya homodimerizasyonudur. Dimerizasyon sonrasında, hücre içindeki tirozin kinaz kısmı aktive olur ve ileri doğru sinyal iletimi aktive olur.

EGFR, diğer birçok solid tümörde olduğu gibi KHDAK'li hastalarda da ekspresyon edilir. Aşırı ekspresyonu ya da amplifikasyonu ile tümör hücreleri-

nin yaşamlarını sürdürme yeteneği kazandığı için EGFR tedavide bir hedef haline gelmiştir. Bu nedenle, monoklonal antikolar (örneğin; cetuximab) ya da küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin; erlotinib, gefitinib) geliştirilmiştir. İleri evre KHDAK'de EGFR tirozin kinaz mutasyonlarının varlığı, daha iyi bir prognozu işaret etmenin yanında, EGFR-TKI duyarlılık yönünden de iyi bir belirteçdir.

Bazı KHDAK'li hastaların tümör hücrelerinde, 2. kromozomda mevcut echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) geni ile anaplastic lymphoma kinase (ALK) geni yer değiştirerek yeni bir füzyon onkogeni (EML4-ALK) oluşturmuşlardır⁽³⁾. Bu füzyon onkogene sahip tümörler KHDAK'li hastalarda bir alt grup oluştururlar. Bu hastalar çoklukla sigara içmemiş ya da az sigara içmiş, genç (< 65 yaş), asiner histoloji veya taşlı yüzük görünümüne sahip adenokarsinomlu olgulardır. Bu özelliğe sahip tümörlere "ALK pozitif" tümörler denir.

ALK füzyon onkogeninin saptanması tedavide yeni bir kapı açmıştır. Tümör hücrelerinde ALK genindeki yeni düzen veya füzyon proteinleri, fluorescence in situ hybridization (FISH), immünohistokimya (IHC) ve reverse transcription polymerase chain reaction of cDNA (RT-PCR) yöntemleri ile tespit edilebilir. FISH yöntemi ALK-pozitif KHDAK'li hastaların tanımlanmasında altın standarttır. IHC yönteminde kullanılacak birçok multipl monoklonal antikor geliştirilmiştir. ALK pozitifliğini tanımlamak için bir tarama yöntemi olarak değerlendirilebilir ancak, pozitif sonuçların, FISH yöntemi ile doğrulanmasına gereksinim vardır⁽⁴⁾.

Herhangi bir ön eleme uygulanmayan KHDAK'li olgularda, ALK füzyon onkogen sıklığı %5 civarındadır. Ancak hiç sigara içmeyen ya da az sigara içmiş olgularda ALK pozitiflik oranı %22 iken, EGFR'da negatif olgularda ALK pozitiflik oranı %33'e ulaşır.

RAS onkogen ailesi, rat sarcoma (ras) çalışmaları içinde tanımlanmıştır. RAS proteinleri, hücre çoğalması ve apoptozisi kontrol eden mitogen-activated protein kinase (MAPK), signal transducer and activator of transcription (STAT) ve phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sinyal yolaklarının ana mediatörüdür. Aktive edici KRAS mutasyonları en sık rastlanan mutasyon tipi olup (%20-25) sigara içenlerde daha sık rastlanır. Evre 4 KHDAK'de olumsuz prognostik bir gösterge olmasına rağmen rezeke olgularda bu prognostik etki kaybolabilmektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Aynı zamanda KRAS mutant tümörlerin, EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığına etkisi konusunda net olmayan bilgilerde mevcuttur^(9,10).

GERİDÖNÜŞÜMLÜ EGFR-TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ; Erlotinib, Gefitinib

EGFR mutasyon durumu bilinmeksizin, kemoterapiye dirençli ileri evre KHDAK'li hastalarda EGFR-TKI tedavisi ile %10'ların altında bir cevap oranı elde olunmasına rağmen, bu hastalar içinde TKI'ne cevap veren bazı hastaların uzun dönem yaşadıkları görülmüştür⁽¹¹⁾. Sistemik kemoterapi sonrası 2. ve 3. basamak tedavide erlotinib ile destek tedavisinin karşılaştırıldığı araştırmada cevap oranları, PYS, TYS'de düzelmeler elde edilirken, gefitinib ile yapılan araştırmalarda ise istatistiki anlamlı bir fark saptanamamıştır^(12,13). Birinci basamak tedavide, erlotinib ve gefitinibin platin bazlı kemoterapiler ile kombin edilmesi, ileri evre KHDAK'li mutasyon durumu bilinmeyen hastalarda bir yarar sağlamamıştır⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Çeşitli faz II çalışmalarda, EGFR somatik mutasyon pozitif hastalarda TKI kullanılması ile kemoterapi ile benzer sonuçların elde edilmesi faz III araştırmaların yolunu açmıştır^(18,19). IPASS çalışması^(20,21), uzak doğulu, adenokarsinomu mevcut, az veya hiç sigara içmemiş hasta grubunda ilk sıra TKI (gefitinib) ile kombinasyon kemoterapisini (carboplatin/paclitaxel) karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, progresyonsuz yaşam süresi (PYS) açısından gefitinib, kemoterapiden daha iyi bir sonuç sağlamıştır (HR; 0.74, %95 GA 0.65-0.85, p < 0.001). Alt grup analizinde, sağlanan yarar EGFR aktive eden mutasyonu pozitif hasta grubunun oluşturduğu görülmüştür. EGFR mutasyonu pozitif olgularda objektif yanıt oranı daha yüksek bulundu (%71.2 vs. %47.3, p < 0.0001). PYS'de gefitinib lehine bulundu (9.5 ay vs 6.3 ay; HR 0.48 p < 0.001). EGFR mutasyon negatif hasta grubunda ise sonuçlar kemoterapi lehine bulundu. Bu sonuçlar daha sonra 5 faz III araştırmada da gösterildi (Tablo 1)⁽²⁰⁻²⁸⁾.

EGFR mut (+) olgularda birinci sıra EGFR-TKI kullanımı ile PYS'de kemoterapiye göre daha iyi cevap oranı ve PYS elde edilmesine rağmen toplam yaşam süresinde (TYS) bu fark gösterilememektedir. Bu-

nun sebebi, kemoterapi alan ve progrese hastalarda EGFR-TKI'lerinin kullanılmış olmasıdır. EGFR mutasyonu olmayan hasta grubunda ise sistemik kemoterapi daha iyi sonuçlar sağlamıştır^(20,29). Progresyonsuz yaşam süresindeki uzama ve hayat kalitesindeki düzelme nedeni ile EGFR aktive edici mutasyon gösteren olgularda ilk sıra tedavide EGFR-TKI seçilmesi görüşü birçok merkezde yerleşmiştir. Tedavinin, semptomatik progresyon oluşuncaya kadar devamı önerilmektedir⁽³⁰⁾.

GERİDÖNÜŞÜMLÜ TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ; Afatinib

Gefitinib ve erlotinib gibi geridönüşümlü EGFR-TK inhibitörleri, somatik aktive edici EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK'li olgularda oldukça iyi sonuçlar sağlamaktadır. Ancak nihayetinde, hemen hemen tüm hastalarda kazanılmış direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. EGFR-TK inhibitörlerine karşı gelişmiş kazanılmış direncin mekanizmaları hakkında sınırlı bilgimiz mevcuttur. Sınırlı sayıda olgu içeren bir araştırmaya göre, EGFR T790M mutasyonu (%49), MET gen amplifikasyonu (%5), PIK3CA gen mutasyonu (%5), epitelial-mezanşimal geçiş (%5), KHDAK'den KHAK'ne dönüş (%14) bu dirençlerden sorumludur.

Hedef proteini geridönüşümsüz olarak inhibe eden TK inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu tür TKI'leri sadece EGFR-TK inhibe etmezler aynı zamanda ERB-B ailesi reseptör tirozin kinazlarını da inhibe ederler. Afatinib, ERB-B ailesi reseptörleri geridönüşümsüz olarak inhibe eden bir moleküldür. Doğal veya mutant form EGFR, HER2, ErB B4 tirozin kinazlarını inhibe eder. Oral formda farmokokinetik özelliğinde iyi olan afatinib, 50 mg/gün dozunda faz II araştırmalar için önerilmiştir. İlk sıra tedavi veya ilk sıra tedavide erlotinib ve gefitinibe karşı direnç gelişmiş EGFR mutant KHDAK'li olgular ile LUX-Lung klinik araştırma programları başlatılmıştır.

Tablo 1. EGFR mutant tümörlerde EGFR-TKI ile standart kemoterapi karşılaştırma çalışmaları.

Çalışma	No	Tedavi	PYS (medyan)	P-değeri	TYS (medyan)	P-değeri
IPASS	261	Gefitinib vs. Carbo/paclitaxel	9.5 ay 6.3 ay	< 0.001	BY	
WJTOG	177	Gefitinib vs. cis/docetaxel	9.2 ay 6.3 ay	< 0.0001	BY	
NEJ002	230	Gefitinib vs. carbo/paclitaxel	10.4 ay 5.5 ay	< 0.001	30.5 ay 23.6 ay	NS
CTONG	154	Erlotinib vs. Carbo/Gem	13.1 ay 4.6 ay	< 0.0001	BY	
EURTAC	174	Erlotinib vs. Platin bazlı KT	9.7 ay 5.3 ay	< 0.0001	19.3 ay 19.5 ay	NS
LUX-lung 3	345	Afatinib vs. cis/pemetrexed	11.1 ay 6.9 ay	< 0.0004	BY	

LUX-Lung 1 çalışmasında, daha önce bir veya iki sıra kemoterapi alan ve erlotinib/gefitinib sonrası progrese olan adenokarsinomlu olgularda, afatinib ile PYS (3.3 ay), plaseboya (1.1 ay) göre daha iyi idi (HR; 0.38, %95 GA; 0.31-0.48 $p < 0.0001$)⁽³¹⁾. LUX-Lung 4 ve 5 araştırmalarında da benzer etkinlikler saptandı^(34,35). LUX-Lung 3 randomize, faz III bir klinik araştırmadır. EGFR mutant adenokarsinomlu olgularda ilk sıra tedavi olarak, afatinib (40 mg/gün) ile sisplatin/pemetrexed etkinliği karşılaştırıldı. Medyan PYS afatinib için 11.2 ay, kemoterapi kolu için 6.9 aydır ($p = 0.0004$). Yaşam süresi analizi yanında cevap oranı, kanser ilişkili semptom ve hayat kalitesi yönünden de afatinib kolu daha iyi bulundu. LUX-Lung 2 ve 3 araştırmalarında sık saptanan EGFR aktive edici mutasyona sahip olgularda, ilk sıra afatinib ile PYS'nin 13-14 aylara ulaşmıştır^(32,33). Bu nedenle LUX-Lung 7 çalışmasında (NCT01466660), ilk sıra tedavide afatinib ve gefitinib etkinliği araştırılmaya başlandı.

LUX-Lung bir ve beş araştırmalarının alt grup analizleri, EGFR-doğal tip olgularda afatinibin etkisinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. EGFR T790M mutasyonu mevcut olgularda afatinibin etkinliği şüphelidir. EGFR del 19 ve EGFR L858R değişikliğine sahip olgularda afatinibin etkinliği, daha az rastlanan mutasyonlara göre daha iyi görünmektedir. Afatinibe karşı kazanılmış direncin nedeni açık olmasa da, önerilen klinik dozların EGFR T790M mutant hücrelerde etkili olacağı beklenmemelidir. Bu tür olgularda, afatinib ve EGFR monoklonal antikor (cetuximab) kombinasyonunun etkinliği araştırma döneminde.

LUX-Lung araştırmalarında, afatinib ile gözlenen yan etkiler diyare, döküntü ve akne dir. 50 mg/gün afatinib dozu ile yan etki, 40 mg/gün'e göre daha siktir.

ALK TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ; Crizotinib

Crizotinib, küçük moleküler özelliğe sahip çok hedefe yönelik bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Mesenchymal epithelial transition growth factor (c-MET) inhibisyonu, ROS1 reseptör tirozin kinaz inhibisyonu yanı sıra ALK fosforilasyon ve sinyal iletiminin güçlü bir inhibitörüdür. Bu inhibisyon sonrasında G1-S fazında hücre siklusu duraksar ve apoptozis artar⁽³⁶⁾. Farmakokinetik çalışmalarda, tek doz kullanımından dört saat sonra crizotinib'in zirve plazma konsantrasyonu seviyelerine ulaştığı görülmüştür. Crizotinib 250 mg'lık tablet formunda, günde iki defa alınmaya başlandıktan 15 gün sonra sabit-durum konsantrasyonuna ulaşmıştır. Bu dozda, ortalama sabit plazma konsantrasyonu 274 mg/mL olmuştur. Bu seviye,

MET ve ALK inhibisyonu için önceden tanımlanmış hedef seviyelerin üzerindedir. Farmakokinetik olarak açlık veya tokluk halinden etkilenmez.

ALK pozitif KHDAK'li, %57'si daha önce iki sıra tıbbi tedavi almış 119 hastanın crizotinib ile tedavi edildiği, açık etiketli faz I çalışmada, objektif yanıt oranı %61 (%95 GA; 52-70), ortanca progresyonsuz yaşam süresi (PYS) 10 (%95 GA; 8.2-14.7) aydır. Çok merkezli faz II araştırmada (Profile 1005), FISH testi ile ALK pozitif, çoğu adenokarsinomlu (%94), çoğu daha önce iki sıra kemoterapi almış (%88), çoklukla hiç sigara içmemiş (%67) ilk 261 hastanın etkinlik analizinde, objektif yanıt oranı %59,8 (%95 GA; 53.6-65.9), medyan PYS 8.1 ay (%95 GA; 6.8-9.7) olarak saptandı⁽³⁷⁾.

Daha önce bir kez platin bazlı kemoterapi alarak progresyon gösteren ALK pozitif 347 hasta, faz III araştırmada (Profile 1007) bir kısmı crizotinib diğer kısmı ise pemetrexed veya docetaxel olmak üzere randomize edildiler. Ortanca progresyonsuz yaşam süresi crizotinib grubunda 7.7 ay kemoterapi grubunda 3.0 ay (HR; 0,49, %95CI 0.37- 0.64; $p < 0.001$) idi. Cevap oranı crizotinib ile %66 iken kemoterapi grubunda %20 olarak saptandı. Toplam yaşam süresinde (20.3 ay-22.8 ay) ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Semptomatik ve hayat kalitesinde düzelme yönünden crizotinib daha başarılı bulundu. Görsel ve gastrointestinal yan etkiler ile transaminaz seviyesinde yükselme crizotinib kolunda daha yüksektir⁽³⁸⁾.

Hedefe yönelik tedavilerde, uzun süreli ilaç kullanımını sonrasında tirozin kinaz inhibisyonuna karşı direnç gelişimi söz konusudur. ALK-pozitif KHDAK'li tümörlerde, crizotinib tedavisi sonrasında dirençten sorumlu, çeşitli mutasyonlar (L1196M, G1269A yerini alma, nokta mutasyon, k-ras veya EGFR mutasyon) tanımlanmıştır. Bunlardan birisi de ALK kinaz'ın aktif bölümüne crizotinibin bağlanmasını engelleyen, "bekçi mutasyon" (L1196M)'dur.

KAYNAKLAR

1. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-80
2. Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, 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(18):A7506
3. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:2081-6.
4. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, Varela-Garcia M, Doebele RC, Camidge DR. Diagnostic assays for identifica-

- tion of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2013;119(8):467-77.
5. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon JP, Graziano S, Douillard JY, Brambilla E, Le Chevalier T, Seymour L, Bourredjem A, Le Teuff G, Pirker R, Filipits M, Rosell R, Kratzke R, Bandarchi B, Ma X, Capelletti M, Soria JC, Tsao MS. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2173-81.
 6. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Haller A, Lothaire P, Meert AP, Noel S, Lafitte JJ, Sculier JP. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(1):131-9.
 7. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, Mazieres J, Whittom R, Ward C, Mayne K, Trunzer K, Cappuzzo F. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4113-20.
 8. Johnson ML, Sima CS, Chافت J, Paik PK, Pao W, Kris MG, Ladanyi M, Riely GJ. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2013;119(2):356-62.
 9. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, Ince WL, Jänne PA, Januario T, Johnson DH, Klein P, Miller VA, Ostland MA, Ramies DA, Sebisano D, Stinson JA, Zhang YR, Seshagiri S, Hillan KJ. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5900-9.
 10. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, Zhang T, Marrano P, Whitehead M, Squire JA, Kamel-Reid S, Seymour L, Shepherd FA, Tsao MS, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2008 Sep;26(26):4268-75.
 11. Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5813-24.
 12. 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.
 13. 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;366:1527-37.
 14. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:1545-52.
 15. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:5892-9.
 16. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22:777-84.
 17. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22:785-94.
 18. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-39.
 19. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
 20. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
 21. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866.
 22. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2): 21-8.
 23. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24(1): 54-9.
 24. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25): 2380-8.
 25. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012;17(6): 863-70.
 26. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8): 735-42.
 27. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
 28. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3, 75ra26.
 29. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30:1122-8.

30. Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:357-60.
31. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 528-38.
32. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13: 539-48.
33. Yang JC-H, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Hirsh V, Mok T, Geater SL, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2012;30 (A7500).
34. Murakami H, Tamura T, Takahashi T, Nokihara H, Naito T, Nakamura Y, et al. Phase I study of continuous afatinib (BIBW 2992) in patients with advanced non-small cell lung cancer after prior chemotherapy/erlotinib/gefitinib (LUX-Lung 4). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69: 891-9.
35. Martin H, Schuler DP, Yang JC-H, Kim J-H, De Marinis F, Chen Y-M, et al. Interim analysis of afatinib monotherapy in patients with metastatic NSCLC progressing after chemotherapy and erlotinib/gefitinib (E/G) in a trial of afatinib plus paclitaxel versus investigator's choice chemotherapy following progression on afatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30 (A7557).
36. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, Li Q, Lee JH, et al. Cyto-reductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(12 Pt 1):3314.
37. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15) A7514
38. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *NEJM.* 2013;368(25): 2385-94.