

Ako zlepšiť prvolíniovú liečbu EGFR mutačne pozitívneho NSCLC?

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

EGFR-TKI (tyrozínkinázové inhibitory receptora epidermového rastového faktora) v skupine pacientov s pokročilým NSCLC (nemalobunkovým karcinómom pľúc) s aktivujúcimi mutáciami EGFR (EGFRM+ NSCLC) výrazne predĺžili prežitie bez progresie ochorenia (PFS) a zlepšili kvalitu života. Ale liečba s EGFR-TKI nie je kuratívna a mediány PFS sa pohybujú približne medzi 10 – 13 mesiacmi. V klinických štúdiách je viacero nových postupov, ktoré by mali zlepšiť prvolíniovú liečbu pacientov s pokročilým EGFRM+ NSCLC. Zatiaľ najviac študovaná je kombinácia EGFR-TKI a inhibítorov angiogenézy. Kombinácia erlotinibu s bevacizumabom bola nedávno schválená na používanie v EÚ. Ďalšími študovanými liečebnými stratégiami sú kombinácie EGFR-TKI s pemetrexedom alebo s blokátormi imunitných kontrolných bodov. Prebiehajú aj klinické štúdie fázy III s tretogeneračnými EGFR-TKI (osimertinibom a ASP8273) v prvej línii liečby.

Kľúčové slová: NSCLC, EGFR mutácie, EGFR-TKI, nové liečebné možnosti

How to improve the first line treatment of NSCLC with EGFR mutation?

Progression free survival (PFS) and quality of life have been improved significantly with EGFR-TKIs (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors) in a group of patients with advanced NSCLC (non-small cell lung cancer) harbouring activating EGFR mutations (EGFRM+ NSCLC). However, the treatment with EGFR-TKIs is not curative and medians of PFS are approximately between 10 – 13 months. Several new approaches, which should improve the first line treatment in patients with advanced EGFRM+ NSCLC, are in clinical trials. Combinations of EGFR-TKIs and angiogenesis inhibitors are so far best studied, and combination of erlotinib with bevacizumab has been recently approved in the EU. Other studied treatment strategies are combinations of EGFR-TKI with pemetrexed, or with immune checkpoint blockers. Also phase III trials with the 3rd generation EGFR-TKIs (osimertinib and ASP8273) in the first line treatment are ongoing.

Key words: NSCLC, EGFR mutations, EGFR-TKIs, new treatments

Úvod

Poznatky o mutáciách EGFR (receptora epidermového rastového faktora) zvyšujúcich citlivosť na EGFR-TKI (EGFR – tyrozínkinázové inhibitory) znamenali medzník v liečbe pokročilého NSCLC (nemalobunkového karcinómu pľúc) a viedli k využitiu molekulovo cielej liečby pri tomto ochorení. Prežitie bez progresie ochorenia (PFS) sa s EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) v klinických štúdiách fázy III zlepšilo v mediáne približne na 10 – 13 mesiacov, pri zlepšení kvality života v porovnaní s chemoterapiou (1, 2, 3). Veľká časť takto liečených onkologicky chorých môže viesť plnohodnotný život, prakticky bez významnejších obmedzení. Žiaľ, EGFR-TKI pri pokročilom NSCLC nemajú kuratívny potenciál. Progresia ochorenia je bežne spojená so zhoršením celkového stavu a so zhoršením kvality života. Snaha predĺžiť PFS viedla ku skúšaniam nových stratégií v prvolíniovej liečbe pokročilého EGFR mutačne pozitívneho (EGFRM+) NSCLC. Aktuálne je najväčšia pozornosť venovaná nasledujúcim možnostiam: kombinácia EGFR-TKI a inhibítorov angiogenézy, kombinácia EGFR-TKI a pemetrexedu, kombinácia EGFR-TKI a imunoterapie a použitie tretogeneračných EGFR-TKI (príkladom je osimertinib) vyvinutých na prekonanie získanej rezistencie na liečbu EGFR-TKI na podklade mutácie T790M,

ale so zaujímavou aktivitou aj pri bežných mutáciách EGFR.

Kombinácia EGFR-TKI a inhibítorov angiogenézy

Teoreticky sú veľmi dobré predpoklady na uplatnenie tejto kombinácie. Zjednodušene, liečba cieleňá na nádor kontrolujúca rast nádorovej bunky a signálne dráhy jej delenia (EGFR-TKI) je podporená redukciami nádorovej vaskulatury a krvného zásobenia nádoru (inhibítor angiogenézy). Viaceré predklinické štúdie naznačili možný synergistický efekt liečby – VEGF (vaskulárny endotelový rastový faktor) a EGFR majú spoločné niektoré signálne dráhy (4, 5). Kombinácia bevacizumabu s erlotinibom patrí medzi najlepšie preskúmané kombinácie cieleňých liekov. Klinické štúdie fázy (F) I – II určili a overili maximálne tolerovanú dávku kombinácie: erlotinib 150 mg p.o. raz denne + bevacizumab 15 mg/1 kg hmotnosti i.v. raz za tri týždne v skupinách pacientov s pokročilým NSCLC bez ohľadu na mutačný stav EGFR (6). Výsledky dvoch štúdií F III v skupinách pacientov bez určenia mutácií EGFR boli publikované v rokoch 2011 a 2013 (7, 8). Ukázali zlepšenie PFS pri použití kombinácie bevacizumabu s erlotinibom oproti erlotinibu samotnému v druhej línii liečby pokročilého NSCLC, medián PFS: 3,4 vs 1,7 mes., HR: 0,62, 95 % CI: 0,52

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 374–376

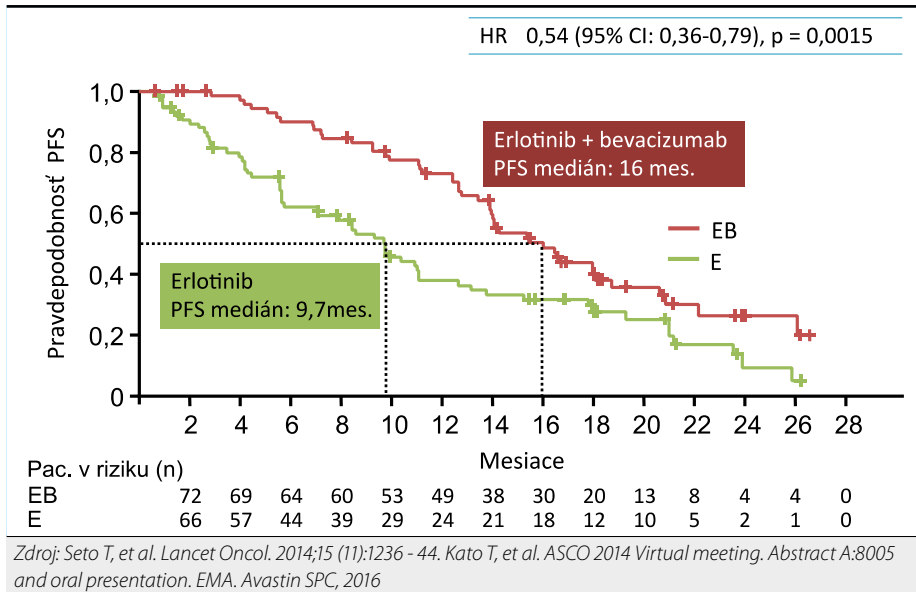
– 0,75 (7) a oproti bevacizumabu v udržiavacej liečbe, medián PFS 4,76 vs 3,71 mes., HR: 0,708, 95 % CI: 0,580 – 0,864 (8). Hlavný cieľ, zlepšenie OS (celkového prežitia), však nebol dosiahnutý.

Kľúčová randomizovaná štúdia FII, JO25567, zameraná na prvú líniu liečby pokročilého NSCLC v skupine pacientov so senzitivizujúcimi mutáciami EGFR (delécie v exóne 19 alebo bodová mutácia v exóne 21 - L858R) bola publikovaná v roku 2014 na konferencii ASCO a následne in extenzo (9, 10). Kombinácia erlotinibu s bevacizumabom oproti samotnému erlotinibu zlepšila mieru kontroly ochorenia (tabuľka 1) a výrazne zlepšila PFS (graf), pri rovnakej kvalite života v oboch ramenách štúdie (9, 10, 11).

Tabuľka 1. Odpoveď na liečbu v štúdiu JO25567

| | Erlotinib/bevacizumab (n = 75) | Erlotinib (n = 77) | P |
|-----|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| CR | 3 (4 %) | 1 (1 %) | – |
| PR | 49 (65 %) | 48 (62 %) | – |
| SD | 22 (29 %) | 19 (25 %) | – |
| PD | 0 (0 %) | 6 (8 %) | – |
| NE | 1 (1 %) | 3 (4 %) | – |
| ORR | 69 % | 64 % | 0,4951 |
| DCR | 99 % | 88 % | 0,0177 |

Vysvetlivky: CR – kompletná odpoveď, PR – parciálna odpoveď, SD – stabilizované ochorenie, PD – progresujúce ochorenie, NE – neposuditeľné, ORR – celková miera odpovedí, DCR – miera kontroly ochorenia

Graf. Prežitie bez progresie ochorenia (PFS) v štúdiu J025567

Pozornosť pri pohľade na graf vzbudzuje rýchle rozdelenie kriviek PFS medzi kombinovanou liečbou a monoterapiou. V štúdiách porovnávajúcich EGFR-TKI oproti chemoterapii k takému výraznému rozdeleniu kriviek v prospech EGFR-TKI dochádzalo prakticky až pri ukončení chemoterapie. Údaje o OS sú ešte nedostatočné, resp. „nezrelé“, približne pri 45 % udalostí odhad OS presahoval 48 mesiacov v oboch ramenách štúdie (11). Predĺženie PFS kombináciou erlotinib a bevacizumab bolo prítomné vo všetkých analyzovaných podskupinách – podľa pohlavia, veku (nad 75 rokov alebo 75 rokov a menej), výkonového stavu (0 alebo 1) a ďalších, vrátane typu mutácií – delécia v exóne 19 (medián PFS 18,0 mes. vs 10,3 pri samotnom erlotinibe) alebo mutácia L858R v exóne 21 (medián PFS 13,9 mes. vs 7,1 mes. pri samotnom erlotinibe). Výsledky J025567 boli podporené aj predbežnými výsledkami štúdie FII ETOP (European Thoracic Oncology Platform) BELIEF (12) a viedli k registrácii kombinácie erlotinibu a bevacizumabu k prvolíniovej liečbe „neresekovateľného pokročilého, metastatického alebo rekurentného neskvamocelulárneho NSCLC s EGFR aktivujúcimi mutáciami“ v EÚ a následne k povoleniu marketingu lieku v EÚ v júni 2016. Podobné výsledky ako v štúdiu J025567 boli pozorované aj v štúdiu FII s gefitinibom a bevacizumabom. Štúdia však bola menšia (n = 42) a mala iba jedno rameno (13). Prehľad ďalších prebiehajúcich štúdií kombinácií EGFR-TKI a antiangiogénnych liekov je v tabuľke 2 (prehľad z www.ClinicalTrials.gov).

Kombinácia EGFR-TKI a pemetrexedu

Kombinácie EGFR-TKI a chemoterapie boli široko skúmané v štúdiách FII – III v skupinách pacientov bez ohľadu na prítomnosť mutácií EGFR.

Aktuálne púta pozornosť kombinácia EGFR-TKI a pemetrexedu. Ako ukázal predklinický výskum – dôležitú úlohu má správna administrácia týchto liekov. Pemetrexed blokuje nádorové bunky v S-fáze (syntéza DNA), EGFR-TKI v G1 fáze (prvá fáza rastu) bunkového cyklu. V experimente podávaný erlotinib *pred* pemetrexedom mal antagonistický efekt. Išlo o výsledok blokády na erlotinib senzitivných buniek vo fáze G1, a tým ich ochrane pred cytotoxickým efektom pemetrexedu. Tejto negatívnej interakcii sa dalo vyhnúť odstránením erlotinibu z bunkovej kultúry na dostatočný čas (najmenej 8 hodín) pred podaním pemetrexedu. Podanie erlotinibu *po* pemetrexede alebo *súčasne* s pemetrexedom, malo synergistický efekt (14).

Nedávno bola publikovaná prvá randomizovaná štúdia FII, v ktorej bola použitá kombinácia EGFR-TKI (gefitinibu) a pemetrexedu u pacientov výlučne s EGFR mutačne pozitívnym NSCLC – delécie v exóne 19 a L858R v exóne 21 (15). K prvolíniovej liečbe gefitinibom a pemetrexedom bolo zaradených 129 pacientov s pokročilým NSCLC, k liečbe samotným gefitinibom 66. Hlavný cieľ, preukazné zlepšenie PFS, bol dosiahnutý. Kombinácia zlepšila medián PFS oproti samotnému gefitinibu z 10,9 na 15,8 mes., HR: 0,68, 95 % CI: 0,48 – 0,96, p = 0,029. Zlepšenie PFS v podskupine s L858R mutáciou bolo v mediáne z 10,9 na 12,6 mes., v skupine s deléciou v exóne 19 z 11,1 na 17,1 mes., ale redukcia rizika PD bola celkovo výraznejšia pri mutácii v exóne 21 L858R – o 42 %, než pri mutáciách v exóne 19 – 33 %. V štúdiu participovala výlučne ázijská populácia (15). Prebieha niekoľko ďalších štúdií zameraných na použitie EGFR-TKI v kombinácii s pemetrexedom pri EGFR M+ NSCLC – sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 2. Prebiehajúce štúdie zamerané na prvolíniovú liečbu EGFR M+ NSCLC kombináciou EGFR-TKI a inhibítorov angiogenézy (www.ClinicalTrials.gov, cit. 30. 9. 2016)

| Štúdia | Fáza | Dizajn |
|----------------------------|------|---------------------------|
| NCT02633189 (BEVERLY) | 3 | Erlotinib ± bevacizumab |
| NCT01532089 (ACCRU RC1126) | 2 | Erlotinib ± bevacizumab |
| NCT02411448 (RELAY) | 1b/3 | Erlotinib ± ramucirumab |
| NCT02803203 | 1/2 | Osimertinib + bevacizumab |
| NCT00998296 | 1 | Afatinib + nintedanib |
| NCT02789345 | 1 | Osimertinib + ramucirumab |
| OKLCSG T110 | 2 | Gefitinib + bevacizumab |

Tabuľka 3. Prebiehajúce štúdie zamerané na prvolíniovú liečbu EGFR M+ NSCLC kombináciou EGFR-TKI a pemetrexedu (www.ClinicalTrials.gov, cit. 30. 9. 2016)

| Štúdia | Fáza | Dizajn |
|------------------------------|-------|----------------------------|
| NCT02031601 | 4 | *EGFR-TKI ± PMTX/P (Dcx/P) |
| NCT02148380 (Chest 20140001) | (2/3) | Gefitinib ± PMTX/C |
| NCT02066038 | 2 | Erlotinib ± PMTX/C |
| NCT01169675 | 1 | Afatinib + PMTX |

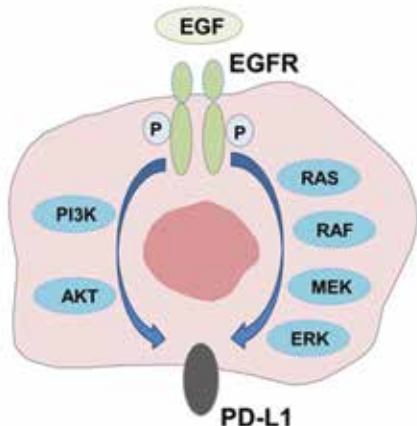
Vysvetlivky: PMTX – pemetrexed, P – cisplatina, Dcx – docetaxel, C – karboplatina
*Interkalácia EGFR-TKI a chemoterapie

Kombinácia EGFR-TKI a imunoterapie

Blokáda imunitných kontrolných bodov monoklonovými protilátkami je nová modalita liečby v klinickej onkológii. Aktuálny pohľad na liečbu pokročilého EGFRM+ NSCLC anti PD-1 (proteín programovanej smrti 1) alebo anti PD-L1 (ligand PD-1) monoklonovými protilátkami (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab a ďalšími v klinickom výskume) je, že EGFRM+ NSCLC by mal byť najprv liečený cieľovou liečbou, t. j. EGFR-TKI, a až po vyčerpaní možnosti cieľovej liečby prichádza na rad imunoterapia. Tento pohľad sa však mení. EGFRM+ NSCLC má vyššiu expresiu PD-L1 než NSCLC bez mutácií EGFR. Predklinické štúdie ukazujú, že signalizácia mutovaného EGFR vedie k zvýšenej expresii PD-L1 a podobne aj stimulácia EGF (obrázok) (16).

Predbežné výsledky kombinácie nivolumabu s erlotinibom ukázali klinický benefit (RR: 19 %) a prijateľnú toxicitu u pacientov s EGFRM+ NSCLC so získanou rezistenciou na EGFR-TKI (17). Podobne bola naznačená aktivita gefitinibu s durvalumabom u ťažko predliečených pacientov s EGFR M+ NSCLC (18). Ďalšie štúdie FI a FII s kombináciami EGFR-TKI a anti PD-1 alebo anti-PD-L1 blokátormi u neliečených pacientov s pokročilým

Obrázok. Modulácia PD-L1 expresie EGFR sprostredkovanou signalizáciou. PD-L1 expresia je indukovaná aktiváciou EGFR signálnych dráh pri EGFR mutáciách alebo pri stimulácii EGF.



Zdroj: Sasada T, et al. Immune Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Their Application for Cancer Treatment. *Front Pharmacol.* 2016 Oct 26;7:405. Review (16). Open access publication. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EGFR+ NSCLC sú v príprave alebo prebiehajú. Doterajšie výsledky však naznačujú aj zvýšené riziko toxicity – zvlášť pulmonálnej (19).

EGFR-TKI inhibítory 3. generácie

EGFR-TKI 3. generácie boli vyvinuté s hlavným cieľom prekonať získanú rezistenciu na predchádzajúcu liečbu EGFR-TKI na podklade mutácie T790M. Zistila sa však zaujímavá aktivita aj pri bežných mutáciách EGFR. Výsledky osimertinibu v prvej línii liečby pokročilého EGFR+ NSCLC v štúdií FI boli publikované na ASCO 2015 (20). Odpoveď na liečbu a ďalšie výsledky sú v tabuľke 4.

Aktuálne prebieha štúdia FI III FLAURA, v ktorej je osimertinib v prvej línii liečby pokročilého EGFR+ NSCLC porovnávaný s erlotinibom alebo gefitinibom. V podobnej štúdií FI III SOLAR je oproti gefitinibu alebo erlotinibu porovnávaný tretjogeneračný EGFR-TKI ASP8273. Olmutinib je skúšaný v prvej línii v štúdií FI.

Výsledky týchto štúdií budú v každom prípade veľmi zaujímavé. Otázka totiž je, či tretjogeneračné EGFR-TKI dokážu samotné predĺžiť PFS prinajmenšom do tej miery ako doterajšia prvá lúnia EGFR-TKI nasledovaná pri PD druhou lúniou – osimertinibom.

Záver

Predĺženie PFS v prvej línii liečby pacientov s pokročilým EGFR+ NSCLC je v súčasnosti jednou z intenzívne skúmaných otázok pri NSCLC. V klinickom výskume sú zvlášť kombinácie EGFR-TKI s inhibítormi angiogenézy, s chemoterapiou (aktuálne pozornosť púta pemetrexed), s imunoterapiou (monoklonové protilátky proti PD-1, PD-L1) a monoterapiou s tretjogeneračnými EGFR-

Tabuľka 4. Výsledky osimertinibu v prvej línii liečby pokročilého EGFR+ NSCLC v štúdií FI

| Dávka/n | 80 mg, n = 30 | 150 mg, n = 30 | Spolu, N = 60 |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| RR (%) | 63 (95 % CI: 44 – 80) | 83 (95 % CI: 65 – 94) | 73 (95 % CI: 60 – 84) |
| DCR (%) | 93 (95 % CI: 78 – 99) | 100 (95 % CI: 88 – 100) | 97 (95 % CI: 89 – 100) |
| Bez PD po 9 mes. | 83 % (95 % CI: 64 – 93) | 78 % (95 % CI: 57 – 89) | 81 % (95 % CI: 68 – 89) |
| Bez PD po 12 mes. | 73% (95 % CI: 51 – 87) | NC | 72 % (95 % CI: 52- 94) |

Vysvetlivky: ORR – celková miera odpovedí, DCR – miera kontroly ochorenia, PD – progresia ochorenia

TKI. Prvý úspech zaznamenala kombinácia erlotinibu s bevacizumabom. Predĺženie mediánu PFS na 16 mesiacov, pri rovnakej kvalite života pacientov liečených kombinovanou liečbou ako pri monoterapii erlotinibom, viedlo k nedávnomu schváleniu kombinácie erlotinibu s bevacizumabom regulačnými úradmi v EÚ. Viacero prebiehajúcich štúdií FI III dáva nádej, že v blízkej budúcnosti bude spektrum možností liečby pokročilého EGFR+ NSCLC v prvej línii ďalej rozšírené.

Literatúra

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–57.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, 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, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–46.
- 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(27):3327–34.
- Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2001;7(5):1459–1465.
- Hirata A, Ogawa S, Komatsu T, et al. ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res.* 2002;62(9):2554–2560.
- Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(11):2544–2555.
- Herbst RS, Ansari R, Bustin F, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377(9780):1846–1854.
- Johnson BE, Kabbavar F, Fehrenbacher L, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3926–3934.
- Kato T, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial. ASCO 2014 Virtual meeting. Abstract A:8005 and oral presentation. <http://meetinglibrary.asco.org/content/127760-144>. Citované 10.12.2016.
- Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-

squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236–1244.

11. Avastin. Summary of product characteristics [online]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf>. Citované 10.12.2015.

12. Stahel RA, Dafni U, Gautschi O, et al. A phase II trial of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790M mutation. The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) and the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) BELIEF trial. *European J Cancer.* 2014;51(3):S711–S712.

13. Ichihara E, Hotta K, Nogami N, et al. Phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR gene mutations: the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1001. *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):486–491.

14. Li T, Ling Y-H, Goldman ID, Perez-Soler R. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2007;13(11):3413–3422.

15. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3258–3266.

16. Sasada T, Azuma K, Ohtake J, Fujimoto Y. Immune Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Their Application for Cancer Treatment. *Front Pharmacol.* 2016; 7:405, eCollection 2016. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00405/full>. Citované 10.12.2016.

17. Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H, et al. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. ASCO Meeting Abstracts. 2014: A8022.

18. Gibbons DL, Chow LQ, Kim DW, et al. Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib (G): A phase I expansion in TKI-naïve patients (pts) with EGFR mutant NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4 Suppl):S79.

19. Remon J, Besse B. Unravelling signal escape through maintained EGFR activation in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): new treatment options. *ESMO Open.* 2016; 1(4):e000081. eCollection 2016.

20. Ramalingam SS, Yang JC-H, Lee CK, et al. AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase I expansion cohort. *J Clin Oncol.* 33, 2015;(suppl); abstr 8000.

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Kláštorská 134, 949 08 Nitra
berzinec@snzobor.sk

