

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vesna K. Čeriman Krstić

**Analiza kliničkih karakteristika i
prognostičkih faktora kod pacijenata sa
adenokarcinomom pluća koji poseduju
aktivišuću mutaciju u receptoru za
epidermalni faktor rasta**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Vesna K. Čeriman Krstić

**Analiza kliničkih karakteristika i
prognostičkih faktora kod pacijenata sa
adenokarcinomom pluća koji poseduju
aktivišuću mutaciju u receptoru za
epidermalni faktor rasta**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026

UNIVERSITY of BELGRADE

SCHOOL of MEDICINE

Vesna K. Čeriman Krstić

**Analysis of clinical features and
prognostic factors in patients with lung
adenocarcinoma harboring an activating
mutation in the epidermal growth factor
receptor**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2026

MENTOR

Doc dr Mihailo Stjepanović, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof dr Dragana Marić, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
2. Prof dr Ljudmila Nagorni Obradović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu, u penziji
3. Prof dr Nensi Lalić, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

Analiza kliničkih karakteristika i prognostičkih faktora kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća koji poseduju aktivišuću mutaciju u receptoru za epidermalni faktor rasta

Vesna Čeriman Krstić

Karcinom pluća predstavlja vodeći uzrok smrti u svetu kod oba pola. Karcinom pluća bio je najčešće dijagnostikovani karcinom kod muškaraca u 2022 godini, a drugi po redu kod žena. Nesitnoćelijski karcinom pluća (NSCLC) obuhvata oko 85% svih slučajeva karcinoma pluća. Kod većine pacijenata bolest se obično otkrije u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadijumu bolesti. U prošlosti lečenje je podrazumevalo primenu platinskog dubleta, čijom primenom je srednje ukupno preživljavanje iznosilo oko 8 meseci, dok je stopa odgovora bila manja od 20%. Sa otkrićem imunoterapije i molekularne terapije došlo je do značajnog napretka u lečenju ove grupe pacijenata.

Obuhvaćeni su svi pacijenti sa patohistološki potvrđenim adenokarcinomom pluća u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadijumu bolesti. Pacijenti su bili podeljeni u dve grupe- 105 pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom pluća, koji su svi lečeni primenom EGFR TKI; drugu grupu su činili pacijenti sa patohistološki potvrđenim adenokarcinomom pluća kod kojih nije dokazano postojanje EGFR pozitivne mutacije, EGFR wild type (njih 101), koji su lečeni primenom platinskog dubleta. Kod 35 pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća koji su postigli kontrolu bolesti i koji su bili živi u datom momentu, urađeno je dodatno testiranje na sPD-L1. Cilj istraživanja je bio procena ishoda lečenja u obe grupe, kao i analiza demografskih karakteristika i kliničkih faktora od značaja za prognozu i odgovor na terapiju EGFR TKI. Takođe ispitivali smo da li sPD-L1 može da bude prediktivni biomarker kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC. Rezultati: Postoji statistički značajna razlika po polu, starosti, pušačkom statusu i stadijumu bolesti među grupama. Nije bilo razlike po grupama u zavisnosti od prisustva HOBP. U grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom 42.9% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti postignuta kod 76.2% pacijenata. U kontrolnoj grupi 39% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti ostavljena kod 64% pacijenata. Razlika nije bila statistički značajna. Vreme do progresije iznosilo je 9 meseci za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća, dok je za pacijente sa EGFRwt PFS iznosio svega 4 meseca. Razlika je bila statistički značajna. OS za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća iznosio je 13 meseci nasuprot 16 meseci za pacijente sa EGFRwt. Razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti kod kojih je ispitivan

nivo sPD-L1 bili su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vrednosti za sPD-L1- grupa sa niskim vrednostima sPD-L1 (≤ 182.5 ng/L) i grupa sa visokim vrednostima sPD-L1 (> 182.5 ng/L). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa. Nije bilo statistički značajne razlike u odgovoru na terapiju. Vreme do progresije bolesti iznosilo je 18 meseci, za pacijente sa niskim vrednostima sPD-L1, dok je za pacijente sa visokim sPD-L1 iznosilo 25 meseci. Nije bilo statistički značajne razlike u PFS između grupa. Ukupno preživljavanje je iznosilo 34.4 meseca za pacijente sa niskim sPD-L1 i 84.1 mesec za pacijente sa visokim sPD-L1. Nije pokazana statistički značajna razlika. S obzirom na evidentanu korist od lečenja primenom EGFR TKI koju imaju pacijenti sa EGFRmut adenokarcinom pluća, neophodno je pravovremeno testiranje ovih pacijenata na EGFR mutacije i primena odgovarajuće terapije.

Ključne reči: adenokarcinom pluća, molekularna terapija, EGFR, EGFR TKI, PFS, OS, RR

Naučna oblast: Pulmologija

Uža naučna oblast: Torakalna onkologija

Analysis of clinical features and prognostic factors in patients with lung adenocarcinoma harboring an activating mutation in the epidermal growth factor receptor

Vesna Čeriman Krstić

Lung cancer is the leading cause of death in both sexes. Lung cancer was the most frequently diagnosed cancer in men in 2022, and the second in order in women. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of all lung cancer cases. In most patients, the disease is usually detected in the locally advanced or metastatic stage of the disease. In the past, treatment involved the use of a platinum doublet, with the use of which the median overall survival was about 8 months, while the response rate was less than 20%. With the discovery of immunotherapy and molecular therapy, significant progress has been made in the treatment of this group of patients.

All patients with pathohistologically confirmed adenocarcinoma of the lung in the locally advanced or metastatic stage of the disease were included. Patients were divided into two groups - 105 patients with EGFRmut adenocarcinoma of the lung, all of whom were treated with EGFR TKI; the second group consisted of patients with pathohistologically confirmed adenocarcinoma of the lung in whom the existence of EGFR positive mutation was not proven, EGFR wild type (101 of them), who were treated with the use of a platinum doublet. In 35 patients with EGFRpoz lung adenocarcinoma who achieved disease control and who were alive at that time, additional testing for sPD-L1 was performed. The aim of the research was to evaluate the outcome of treatment in both groups, as well as to analyze demographic characteristics and clinical factors important for prognosis and response to EGFR TKI therapy. We also investigated whether sPD-L1 could be a predictive biomarker in patients with EGFRpoz NSCLC. Results: There is a statistically significant difference in gender, age, smoking status and disease stage between the groups. There was no difference between the groups depending on the presence of COPD. In the group of patients with EGFRpoz adenocarcinoma, 42.9% of patients had a response to therapy, while disease control was achieved in 76.2% of patients. In the control group, 39% of patients had a response to therapy, while disease control was achieved in 64% of patients. The difference was not statistically significant. Time to progression was 9 months for patients with EGFRpoz lung adenocarcinoma, while for patients with EGFRwt PFS was only 4 months. The difference

was statistically significant. OS for patients with EGFR_{poz} lung adenocarcinoma was 13 months versus 16 months for patients with EGFR_{wt}. The difference was not statistically significant. Patients in whom the level of sPD-L1 was examined were divided into two groups depending on the value of sPD-L1 - a group with low values of sPD-L1 (≤ 182.5 ng/L) and a group with high values of sPD-L1 (> 182.5 ng/L). There was no statistically significant difference between the groups. There was no statistically significant difference in response to therapy. The time to disease progression was 18 months for patients with low sPD-L1 values, while for patients with high sPD-L1 it was 25 months. There was no statistically significant difference in PFS between groups. Overall survival was 34.4 months for patients with low sPD-L1 and 84.1 months for patients with high sPD-L1. No statistically significant difference was shown. Considering the proven benefit of EGFR TKI treatment for patients with EGFR_{mut} adenocarcinoma of the lung, timely testing of these patients for EGFR mutations and application of appropriate therapy is necessary.

Key words: lung adenocarcinoma, molecular therapy, EGFR, EGFR TKI, PFS, OS, RR

Scientific field: Pulmonology

Special topic: Thoracic oncology

SADRŽAJ

Uvod	1
- Mutacije u receptoru za epidermalni faktor rasta	2
Ciljevi istraživanja	7
Materijal i metode	8
Statistika	10
Rezultati	11
- Ishodi lečenja	20
- Analiza podgrupa	25
Diskusija	39
- Uloga sPD-L1 kao prediktivnog biomarkera kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća	51
Zaključak	54
Reference	58
Biografija	79
Prilozi	81
- Izjava o autorstvu	81
- Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	82
- Izjava o korišćenju	83

UVOD

Uprkos značajnom napretku u lečenju, karcinom pluća je i dalje vodeći uzrok smrti u svetu kod oba pola (1). Podaci iz „GLOBOCANA“ su pokazali da je karcinom pluća u 2022 godini, bio najčešće dijagnostikovani karcinom kod muškaraca, a drugi po redu kod žena, odmah iza karcinoma dojke (1).

Osnovna podela podrazumeva postojanje dva tipa karcinoma pluća- nesitnoćelijski (engl. *Non-small cell lung cancer*, NSCLC) i sitnoćelijski karcinom (engl. *Small cell lung cancer*, SCLC) (2,3). NSCLC obuhvata oko 85% svih slučajeva karcinoma pluća. Međutim vremenom je došlo do daljeg diferenciranja podtipova NSCLC, pa tako imamo tri osnovna podtipa: adenokarcinom (čini oko 50%), skvamocelularni karcinom (čini oko 30%) i large cell karcinom pluća, kao i nekoliko drugih podtipova koji su znatno ređi (2,3).

Adenokarcinomi obuhvataju adenokarcinom in situ, minimalno invazivni adenokarcinom, invazivni adenokarcinom, i varijante invazivnog adenokarcinoma (4). Adenokarcinom in situ predstavlja obično preinvazivnu, solitarnu nemucinoznu promenu (4). Minimalno invazivni adenokarcinom je solitarna diskretna nemucinozna promena sa maksimalnom zonom invazije do 5mm (4).

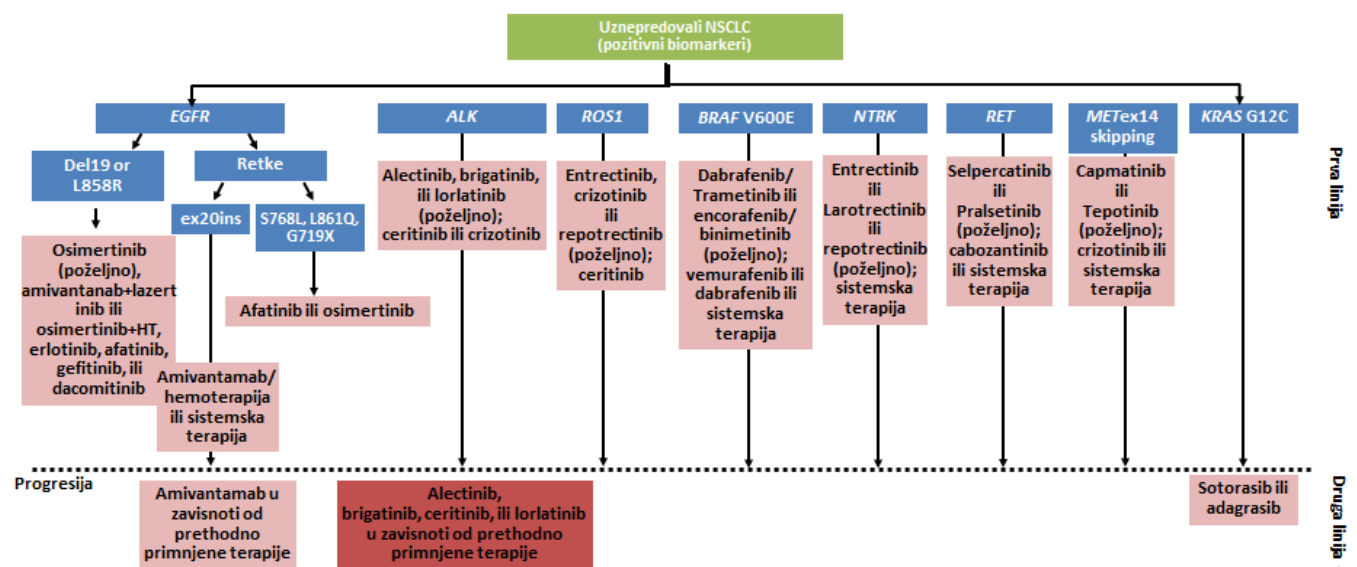
Skvamocelularni karcinom je maligni epitelni tumor koji pokazuje ili keratinizaciju i/ili intercelularne mostove, ili je nediferentovan NSCLC koji pokazuje pozitivnost na imunohistohemijske markere za skvamocelularni karcinom (4).

Dijagnoza large cell karcinoma se ne može postaviti iz male biopsije ili citologije, već iz resekata tumora (4). To su tumori bez morfološkog ili imunohistohemijski (IHH) jasnog dokaza porekla, sa negativnim ili neinformativnim razmazima za adenokarcinom i skvamocelularni karcinom (4).

Kod većine pacijenata sa NSCLC bolest se obično otkrije u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadijumu bolesti (2). U prošlosti kada je lečenje podrazumevalo primenu platinskog dubleta (2), srednje ukupno preživljavanje za pacijente sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim stadijumom bolesti iznosilo je oko 8 meseci, dok je stopa odgovora bila manja od 20% (5). Rezultati su bili slični bez obzira koji je platinski dublet primenjen (5), a

petogodišnje preživljavanje je iznosilo manje od 5 % (6). Pacijenti sa ECOG PS 0 ili 1 su imali bolje ishode u odnosu na pacijente sa ECOG PS 2 (5).

Sa otkrićem imunoterapije i molekularne terapije došlo je do značajnog napretka u lečenju ove grupe pacijenata. Stoga, dijagnostika karcinoma pluća danas podrazumeva ne samo morfologiju i osnovnu imunohistohemiju (TTF-1 ili Napsin A/p63 ili p40), već i dodatne molekularne i imunohistohemijske testove kako bi što preciznije odredili najbolji mogući terapijski pristup za svakog pacijenta pojedinačno.



Slika 1. Terapijski pristup u zavisnosti od otkrivene *driver* mutacije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastastskim NSCLC.

Mutacije u receptoru za epidermalni faktor rasta

Receptor za epidermalni faktor rasta (engl. *Epidermal growth factor receptor*, EGFR) je tirozin kinazni receptor koji se aktivira vezivanjem epidermalnog faktora rasta ili faktora rasta, čime se aktivira nekoliko nishodnih signilnih puteva, uključujući RAS/MAPK, PI3K/Akt i STAT, koji regulišu različite procese u ćeliji uključujući DNA sintezu i proliferaciju (7).

Takođe pokazano je da su mutacije u EGFR direktno povezane sa pojačanom ekspresijom PD-L1 kod pacijenata sa NSCLC, što može da dovede do izbegavanja imunog odgovora od strane tumora (8,9).

Postoje sugestije da se aktivirani STAT3 (signalni pretvarač i aktivator transkripcije 3) vezuje za PD-L1 i tako promoviše transkripciju PD-L1 (8,9). Istraživanja su pokazala da EGFR signalni put može da aktivira IL6/JAK/STAT3 signalni put, što može da implicira da EGFR signalni put može da reguliše PD-L1 ekspresiju preko IL6/JAK/STAT3 signalnog puta (10). Takođe EGFR aktivacija može da dovede do pojačane ekspresije PD-L1 preko p-ERK1/2/p-c-Jun (10).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da PD-L1 može da se nađe u nekoliko oblika: vezan za membranu ćelije, u solubilnom obliku (11), i u egzozomima (12). Nije pronađena povezanost između membranskog i solubilnog PD-L1, a postoje indicije da tumorska mikrosredina i nemaligne ćelije takođe mogu da proizvedu solubilnu formu (13). Pokazano je da se nalazi na površini različitih ćelija, a solubilnu formu mogu da oslobode kako PD-L1 pozitivne tumorske ćelije tako i imunske ćelije, pa se solubilna forma može naći u različitim bolestima pa i kod zdravih pojedinaca, sa najvišim nivoom između 51-70 godina (11,13,14).

Mutacije u receptoru za epidermalni faktor rasta se sreću u oko 10-15% pacijenata sa NSCLC koji su bele rase i u oko 40-50% pacijenata koji su Azijati (3,7,15). Značajno češće se javlja kod pacijenata sa histologijom adenokarcinoma (3,7). Aktivisane mutacije mogu da se nađu i kod pacijenata sa adenoskvamoznim karcinomom (16), dok se izuzetno retko javlju kod pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom (16,17). Takođe češće se sreće kod osoba ženskog pola i kod nepušača (7).

Stoga se testiranje na EGFR mutacije preporučuje kod svih pacijenata sa neskvamocelularnim nesitnoćelijskim karcinomom pluća, pre započinjanja lečenja, kao i kod pacijenata sa skvamocelularnim NSCLC ukoliko su bili nepušači ili bivši "laki" pušači (posebno ako je dostupan uzorak iz "male biopsije"), kao i kod pacijenata sa mešanom histologijom (15).

Mutacije u EGFR se najčešće sreću u egzonima 18-21, među kojima su najčešće delecija 19 i tačkasta mutacija u egzonu 21 L858R (7). Ove dve mutacije čine oko 90% svih EGFR mutacija i nazivaju se česte mutacije (7). Pacijenti sa NSCLC kod koji su otkrivene česte mutacije su osetljivi na lečenje EGFR tirozin-kinaznim inhibitorima (TKIs)- erlotinib,

gefitinib, afatinib, dakomitinib, osimerinib (15,18-20). Retke mutacije koje čine oko 10% i koje su takođe osetljive na EGFR TKI, obuhvataju L861Q, G719X, S768I (21).

Rezultati različitih studija su pokazali da pacijenti sa NSCLC i pomenutim mutacijama imaju značajno duže vreme do progresije bolesti, bolju stopu odgovora i bolji kvalitet života, dok nije pokazana prednost u ukupnom preživljavanju što se može objasniti visokom stopom prelaska pacijenata u grupu lečenih molekularnom terapijom nakon progresije bolesti (19,22-24). Takođe pojedina istraživanja sugerišu da pacijenti sa NSCLC i del 19 imaju bolje ishode u odnosu na pacijente sa L858R tačkastom mutacijom (25-27), dok pacijenti sa retkim mutacijama imaju najlošije ishode (28). Pacijenti sa insercijom/delecijom u egzonu 20, koji čine oko 2% pacijenata sa NSCLC, obično ne reaguju na lečenje EGFR TKI prve i druge generacije, izuzetak je mutacija p.A763_Y764insFQEA koja je osetljiva na EGFR TKI prve i treće generacije (29-32). Preporuka je da se kod ovih pacijenata kao prva, preferirana terapijska opcija primeni kombinacija Amivantamab, Pemetrexed, Platina ili sistemska terapija (33). Studija PAPILLON (33) je ispitala efikasnost ove kombinacije nasuprot HT u prvoj terapijskoj liniji kod pacijenata sa NSCLC i EGFR insercijom u egzonu 20. PFS je bio značajno duži u grupi pacijenata lečenih kombinacijom Amivantamab, Pemetrexed, Platina, 11.4 nasuprot 6.7 meseci, HR 0.40, $p < 0.001$, dok je HR za OS je iznosio 0.67. U slučaju progresije na kombinaciju Amivantamab, Pemetrexed, Platina, savetuje se primena Sunvozertiniba ili sistemske terapije (29,32,34). Ukoliko je kao prva terapijska opcija primenjena sistemska terapija, nakon progresije se savetuje mono-terapija Amivantamabom ili Sunvozertinib (29,32,34).

Primena imunoterapije se ne savetuje kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC, jer je pokazano da EGFRpoz pacijenti imaju loš odgovor na imunoterapiju (35-38).

U EGFR TKI prve generacije spadaju Gefitinib i Erlotinib koju su reverzibilni EGFR TKI, u drugu generaciju spadaju Afatinib i Dakomitinib koji su ireverzibilni EGFR TKI, dok u treću generaciju spada Osimertinib.

Najčešća mesta metastaziranja kod pacijenata sa NSCLC su mozak, kosti, pluća, jetra i nadbubrežne žlezde. Pacijenti sa metastazama u jetri čine otprilike petinu pacijenata i pokazano je da ova grupa pacijenata ima lošije ishode u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri (42,43). Prosečno preživljavanje za ovu grupu pacijenata iznosi 3-6 meseci (42,43). Rezultati jedne velike studije koja je obuhvatila više od 20000 pacijenata pokazali su da su metastaze u jetri bile prisutne u 20% pacijenata, metastaze u CNS kod 39%, u kostima

kod 34%, u plućima u 18% i u nadbubrežnim žlezdama u 8% pacijenata (43,44). Pacijenti sa metastazama u jetri su imali 53% veću šansu za smrtni ishod u poređenju sa pacijentima sa metastazama u glavi, dok su pacijenti sa metastazama u kostima imali 16% veću šansu za smrtni ishod u poređenju sa pacijentima sa metastazama u CNS (43,44). Pacijenti sa *driver* mutacijama i metastazama u jetri takođe su imali lošije ishode u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri (44-46).

Tabela 1. Studije faze III koje su poredile EGFR TKI sa hemioterapijom kod pacijenata sa IIIb/IV stadijumom NSCLC u prvoj terapijskoj liniji

Studija	Ispitivani lek	Srednji PFS (meseći)	HR	P value
IPASS (22)	Gefitinib	9.8 vs. 6.4	0.48	≤0.001
WJTOG3405 (39)	Gefitinib	9.2 vs. 6.3	0.489	<0.0001
OPTIMAL (40)	Erlotinib	13.1 vs. 4.6	0.16	<0.0001
EURTAC (23)	Erlotinib	9.7 vs. 5.2	0.37	<0.0001
LUX-Lung 3 (19)	Afatinib	11.1 vs. 6.9	0.58	0.001
LUX-Lung 6 (41)	Afatinib	11.0 vs. 5.6	0.28	<0.0001

Međutim pokazano je da bez obzira koji je lek primenjen, TKI prve ili druge generacije, dolazi do razvoja stečene rezistencije, obično nakon 9-13 meseci (47). Najčešći mehanizam rezistencije koji se javlja u oko 60% pacijenata je nastanak sekundarne mutacije T790M u egzonu 20 (48,49). Pacijenti sa ovim mehanizmom rezistencije osetljivi su na terapiju Osimertinibom, što je pokazano u studiji AURA. Ova studija ispitala je efikasnost Osimertiniba nasuprot HT kod pacijenata sa stečenom rezistencijom, pojavom sekundarne mutacije T790M u egzonu 20, nakon lečenja EGFR TKIs prve i druge generacije. Pokazano je da je u grupi pacijenata koji su lečeni Osimertinibom značajno duži PFS i ORR u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata koju bili lečeni primenom HT. Takođe bolji ishodi su pokazani i kod pacijenata sa metastazama u CNS (50). Daljim istraživanjima u real-world studijama pokazano je da je Osimertinib efikasan kod ove grupe pacijenata u drugoj ali i u narednim linijama lečenja (51-53).

Pokazano je da se karcinom pluća javlja pet puta češće kod pacijenata koji imaju hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) u poređenju sa pacijentima koji nemaju HOBP, a prisustvo

HOBP je povezano sa većom smrtnošću kod pacijenata sa karcinomom pluća (54). Takođe je dokazano da je HOBP nezavistan faktor rizika za razvoj karcinoma pluća (54). Pokazano je da je HOBP nezavisno povezan sa nižom prevalencom EGFRmut tumora (95% CI, 0.254–0.931, $p = 0.029$), a procenat EGFRmut se smanjuje sa povećanjem stepena opstrukcije kod HOBP (54). Kod nepušača, učestalost EGFR mutacija je bila značajno niža u grupi pacijenata sa HOBP-om, nasuprot grupi pacijenata bez HOBP (12.7% vs. 49.0%, $p = 0.002$) (54).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procena parametara odgovora na terapiju - PFS za obe grupe pacijenata (EGFRmut i EGFR wild type) kao i zasebno za podgrupe: PFS za pacijente sa mutacijom 19 u odnosu na mutaciju 21, kao i retke mutacije, kao i tip progresije. Procena ukupnog preživljavanja (OS) i stope odgovora na terapiju (RR). Procena vremena do obustave terapije.
2. Poređenje PFS i OS pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom nasuprot pacijenata sa EGFR wild type adenokarcinoma.
3. Analiza demografskih karakteristika (pol, starost, pušački status) i kliničkih faktora od značaja za prognozu i odgovor na terapiju EGFR TKI (osnovne karakteristike tumora, stadijum bolesti, prisustvo udaljenih metastaza).
4. Analiziraće se odgovor na terapiju kod pacijenata sa EGFRmut adenokacinomom i HOBP, nasuprot odgovora na terapiju kod pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom bez HOBP.

MATERIJAL I METODE

U radu je primenjen deskriptivni metod. Studija je bila delom retrospektivna, delom prospektivna. Sprovedena je studija slučajeva i kontrola, koja je obuhvatila sve pacijente sa patohistološki potvrđenim adenokarcinom pluća kod kojih je dokazano postojanje EGFR pozitivne mutacije, a koji su dijagnostikovani na Klinici za Pulmologiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od februara 2012 do januara 2017. Pacijenti su praćeni do oktobra 2024 ili do smrtnog ishoda, u zavisnosti šta se pre dogodilo. Kriterijumi za uključivanje u studiju su patohistološki potvrđen adenokarcinom pluća u uznapređovalom stadijumu bolesti, IIIb i IV. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su- pacijenti mlađi od 18 godina, niži stadijum bolesti i lošije opšte stanje pacijenata, tj pacijenti sa ECOG PS 2-4. Ukupno je obuhvaćeno 105 pacijenata sa EGFRmut adenokacinomom pluća, koji su svi lećeni primenom EGFR TKI prve ili druge generacije (gefitinib, erlotinib ili afatinib). Svi pacijenti su bili dobrog opšteg stanja, ECOG PS 0 ili 1, u uznapređovalom stadijumu bolesti, IIIb i IV. Prikupljani su sledeći podaci: pol, starost pacijenta, pušački status (nepušaći- manje od 100 cigareta u životu, bivši pušaći- oni koji su prestali da puše godinu dana pre zapoćinjanja lećenja, pušaći- svi ostali), TNM stadijum bolesti u vreme postavljanja dijagnoze (8. TNM klasifikacija po IASLC), kao i u vreme progresije bolesti, prisustvo udaljenih metastaza, vreme do progresije bolesti, vreme do obustave terapije, postojanje hroniće opstruktivne bolesti pluća kao komorbiditeta. Procena odgovora na terapiju vršena je jednom mesećno radiografijom grudnog koša i ultrazvućnim pregledom abdomena, kao i CT pregledom grudnog koša i gornjeg sprata abdomena jednom u tri meseca. Vreme do progresije bolesti raćunato je od datuma zapoćinjanja terapije do datuma obustavljanja terapije zbog progresije bolseti ili smrtnog ishoda, u zavisnosti šta se prvo dogodi. Ukupno preživljavanje praćeno je od datuma zapoćinjanja lećenja do smrtnog ishoda iz bilo kog razloga. Podaci o preživljavanju sakupljani su na osnovu dostupne baze podataka ili telefonskim kontaktom sa pacijentima ili ćlanovima njihove porodice (za preminule), ili putem redovne ambulantne kontrole.

Kontrolnu grupu, koju ćini 101 ispitanik, ćine pacijenti sa patohistološki potvrđenim adenokarcinom pluća kod kojih nije dokazano postojanje EGFR pozitivne mutacije, tj koji su EGFR wild type. Ukljućujući i iskljućujući kriterijumi za ovu grupu pacijenata su bili isti kao i za pacijente sa EGFRmut NSCLC- IIIb ili IV stadijum bolesti, dobro opšte stanja, tj ECOG PS 0 ili 1. Prikupljani su sledeći podaci: pol, starost pacijenta, vreme do progresije bolesti na

prvu liniju standardne hemioterapije, kao i preživljavanje. Parametri su praćeni na isti način kao i kod prve grupe pacijenata.

Kod 35 pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća kod kojih je postignuta kontrola bolesti i koji su bili živi u datom momentu, urađeno je dodatno testiranje na sPD-L1 da bi se ispitalo da li sPD-L1 može da bude prediktivni biomarker kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC. Kao materijal je korišćena periferna krv za analizu. S obzirom da ne postoji referentni opseg za sPD-L1, takođe smo analizirali uzorke 30 zdravih dobrovoljaca. Potom je nepatrametarskim testom izračunata referentna vrednost (55).

Uzorci su sakupljani u litijum-heparinske epruvete (BD Diagnostics, Wokingham, UK). Uzorci su razblaživani u odnosu 2:1, i ukupan volumen uzoraka je bio 0.1mL (prema uputstvu proizvođača). Izlovana je plazma koja je potom centrifugirana 1000x g RCF tokom 15 minuta. Tako obrađen uzorak potom je čuvan na -80°C do dalje analize. Korišćen je DuoSet ELISA system (R&D Systems Europe, Ltd., Abingdon, UK) za određivanje PD-L1 (B7-H1/CD274) u plazmi.

Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (prema revidiranoj verziji iz 2013. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve osobe od kojih su uzeti lični podaci i uzorci, potpisale su pristanak za učešće u studiji i obaveštene su o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

STATISTIKA

Normalnost raspodele podataka će biti proverena računskim metodama (koeficijent varijacije, vrednosti skewness i kurtosis, statistički test Shapiro-Wilk) kao i grafičkim metodama za proveru normalnosti (histogram, normalni Q–Q grafikon, detrendovan normalni Q–Q grafikon, grafikon kutije (engl. boxplot). Statistička analiza bi uključivala, pored deskriptivne statistike, primenu χ^2 testa za procenu da li se odgovarajući genotipovi nalaze u Hardy–Weinberg ekvilibrijumu i determinisanje značajnosti razlike u frekvenciji dobijenih genotipova ali i određenih ispitivanih karakteristika između ispitivanih pacijenata i kontrolne grupe. Značajnost razlike u učestalosti prisustva neke varijable, odnosno njenog nivoa, u studijskoj i kontrolnoj grupi procenjivala bi se univarijantnom logističkom regresionom analizom, na osnovu veličine i značajnosti odnosa šansi (engl. odds ratio, OR) sa intervalom poverenja od 95% (IP 95%).

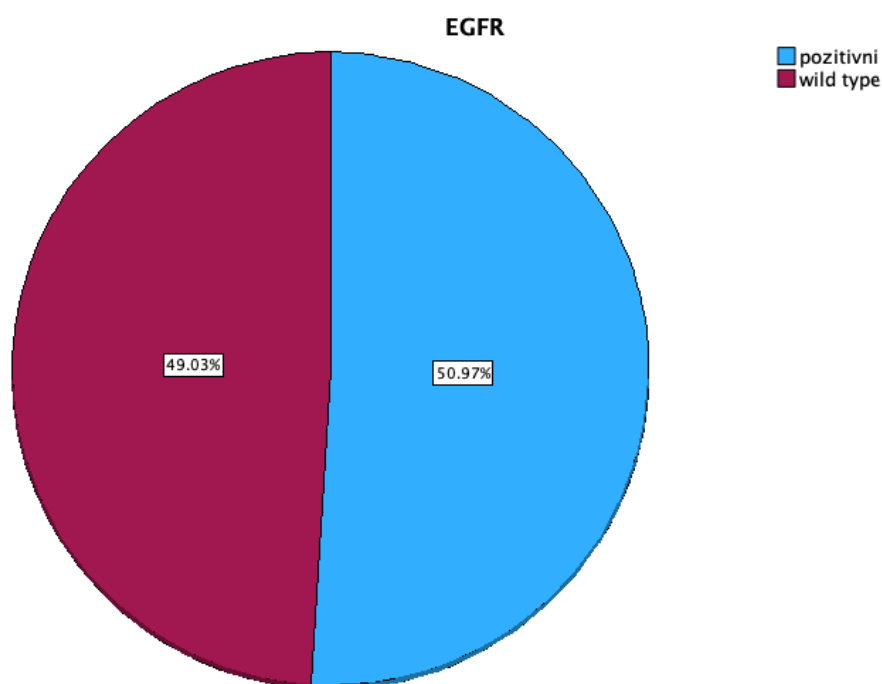
Preživljavanje bolesnika sa karcinomom pluća će biti analizirano pomoću Kaplan–Meier testa za procenu kumulativne verovatnoće preživljavanja. Prediktivna vrednost različitih genskih mutacija će se proceniti Cox regresionim modelom. Kao vreme praćenja, uzimaće se period od započinjanja terapije do trenutka smrti, odnosno poslednje provere ishoda.

REZULTATI

Ovo istraživanje je obuhvatilo ukupno 206 pacijenata sa lokalno uznapredovalim i metastatskim adenokarcinomom pluća, od kojih je 105 bilo sa EGFRpoz adenokarcinomom, dok je 101 pacijent imao EGFRwt adenokarcinom i oni su činili kontrolnu grupu pacijenata. Svi pacijenti sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća lečeni su primenom EGFR TKI- Gefitinib, Erlotinib ili Afatinib (većina pacijenata lečena je Gefitinibom), dok su pacijenti sa EGFRwt adenokarcinomom pluća lečeni primenom platinskog dubleta. U tabeli 2 prikazana je raspodele pacijenata po grupama, dok slika 2 prikazuje grafički raspodelu pacijenata po grupama.

Tabela 2. Pregled pacijenata po grupama

EGFR	N	%
EGFRpoz	105	51.0
EGFRwt	101	49.0
Ukupno	206	100.0

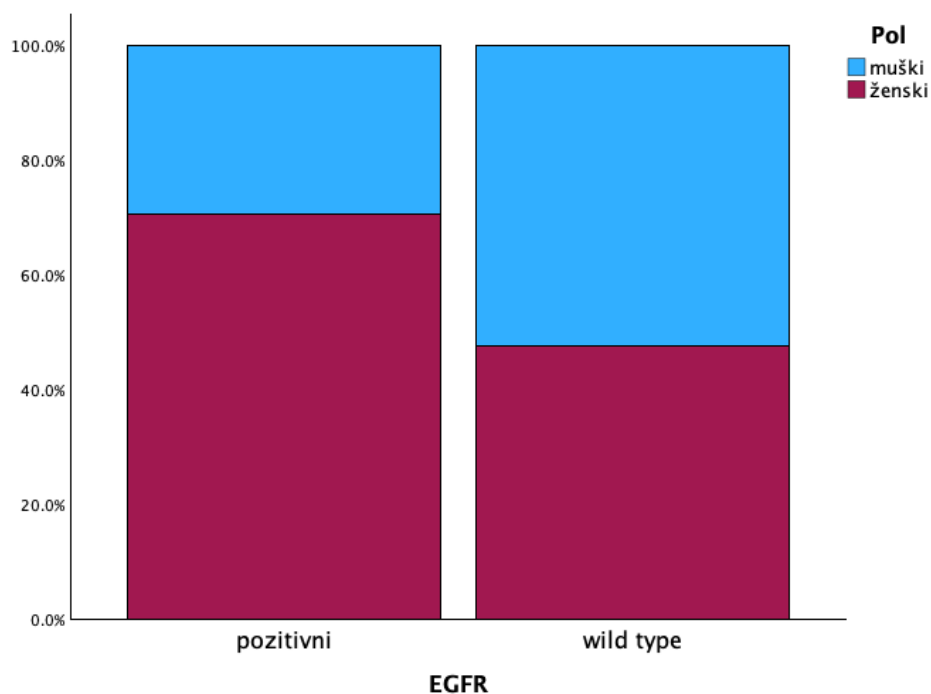


Slika 2. Grafički prikaz pacijenata u zavisnosti od statusa EGFR mutacije

U tabeli 3 prikazana je distribucija pacijenata po grupama prema polu. Postoji statistički značajna razlika po polu kod EGFRpoz i EGFRwt ($\chi^2=11,229$; $p<0,001$), sa dominacijom ženskog pola kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom, što je u skladu i sa rezultatima drugih studija. Slika 3 grafički prikazuje raspodelu pacijenata po polu.

Tabela 3. Raspodela pacijenata prema polu po grupama

		Pol		Ukupno	
		Muški	Ženski		
EGFR	pozitivni	N	31	74	105
		%	29.5%	70.5%	100.0%
	wild type	N	53	48	101
		%	52.5%	47.5%	100.0%



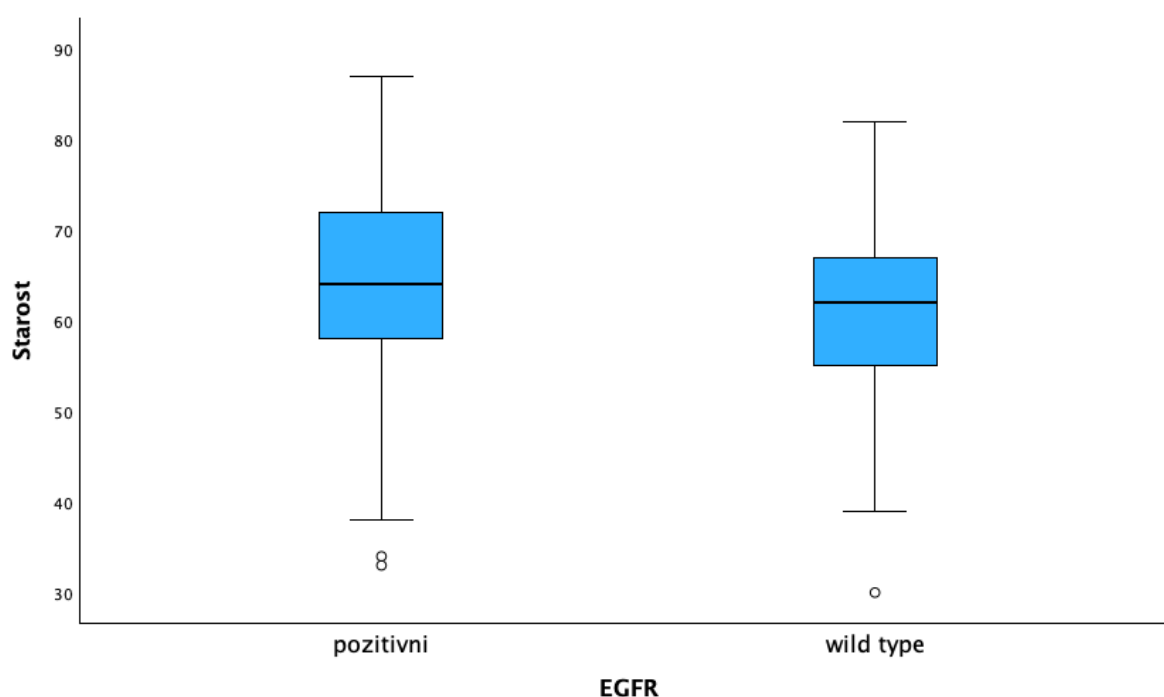
Slika 3. Grafički prikaz raspodele pacijenata po polu po grupama.

Tabela 4 prikazuje starost pacijenata po grupama. Postoji statistički značajna razlika po starosti po grupama ($p=0,024$). Pacijenti sa EGFRpoz NSCLC su bili stariji u odnosu na

pacijente sa EGFRwt; prosečna starost je iznosila 63.71 odnosno 60.59, godina redom. Slika 4 predstavlja grafički prikaz starosti pacijenata po grupama.

Tabela 4. Prikaz starosti pacijenata po grupama.

EGFR	N	AS	SD	Median	Min	Max
pozitivni	105	63.71	10.585	64.00	33	87
wild type	101	60.59	8.984	62.00	30	82

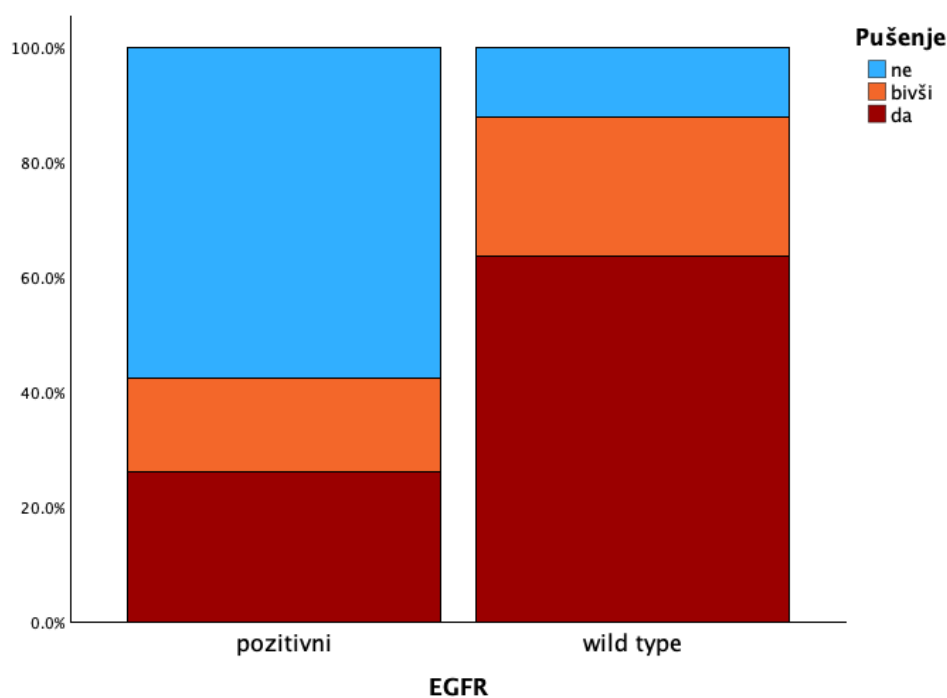


Slika 4. Grafički prikaz starosti pacijenata po grupama

U tabeli 5 prikazani su podatci o pušačkom statusu po grupama, postoji statistički značajna razlika ($p < 0,001$). Naime, u grupi pacijenata sa EGFRpoz NSCLC pacijenti su češće bili nepušači, dok su u grupi pacijenata sa EGFRwt češće bili pušači. Ovakvi podatci su dobijeni i u drugim studijama sa ovakvom ispitivanom populacijom. Slika 5 grafički prikazuje raspodelu pacijenata u zavisnosti od pušačkog statusa po grupama.

Tabela 5. Pregled pušačkog statusa pacijenata po grupama.

		Pušenje			Ukupno	
		Ne	Bivši	Da		
EGFR	pozitivni	N	60	17	27	104
		%	57.7%	16.3%	26.0%	100.0%
	wild type	N	12	24	63	99
		%	12.1%	24.2%	63.6%	100.0%

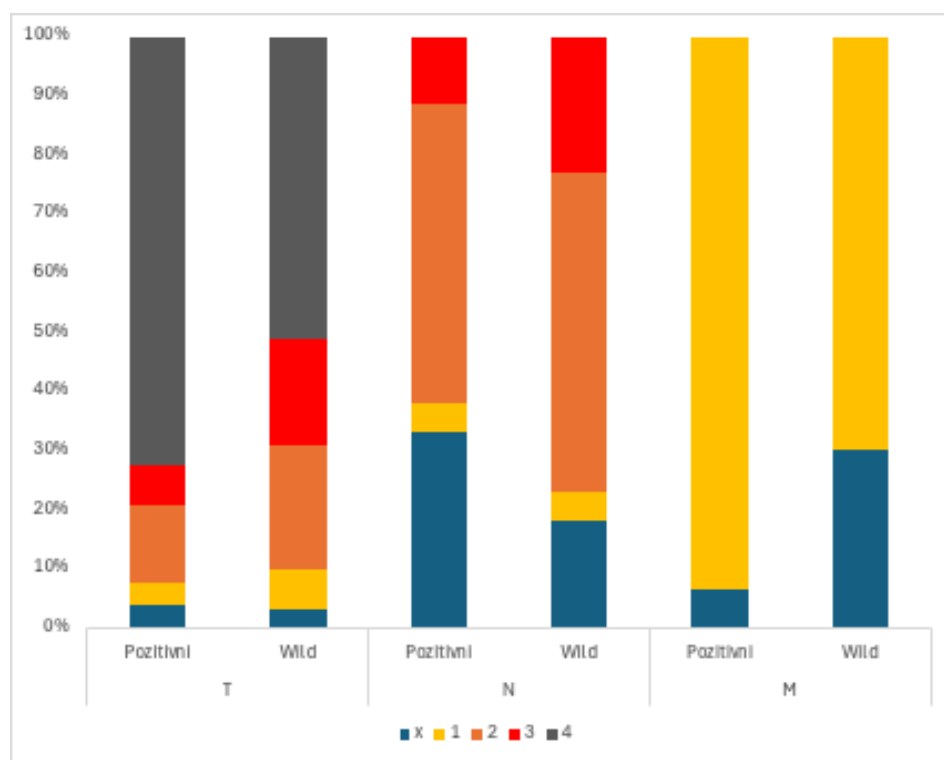


Slika 5. Grafički prikaz raspodele pacijenata po grupama u zavisnosti od pušačkog statusa.

U tabeli 6 prikazana je raspodela pacijenata po grupama u zavisnosti od TNM klasifikacije, postoji statistički značajna razlika po sva tri deskriptora. Većina pacijenata u obe grupe je imala tumore koji odgovaraju T4 deskriptoru. Takođe većina pacijenata u obe grupe imala je N2 bolest, dok je u grupi pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom njih 23% imalo N3. Ni jedan pacijent u grupi sa EGFRwt tumorima nije imao metastaze u više udaljenih organa. Slika 6 grafički prikazuje raspodelu pacijenata po TNM klasifikaciji.

Tabela 6. Prikaz po grupama u zavisnosti od TNM statusa.

		EGFR				Rezultat testiranja
		pozitivni		wild type		
		N	%	N	%	
T	X	4	3.8%	3	3.0%	U=4239
	1	4	3.8%	7	7.0%	Z=-2,740
	2	14	13.3%	21	21.0%	p=0,006
	3	7	6.7%	18	18.0%	
	4	76	72.4%	51	51.0%	
N	X	35	33.3%	18	18.0%	U=4129
	1	5	4.8%	5	5.0%	Z=-2,887
	2	53	50.5%	54	54.0%	p=0,004
	3	12	11.4%	23	23.0%	
M	X	7	6.7%	30	30.0%	U=3691
	1a	52	49.5%	33	33.0%	Z=-3,866
	1b	17	16.2%	37	37.0%	p<0,001
	1c	29	27.6%	0	0.0%	

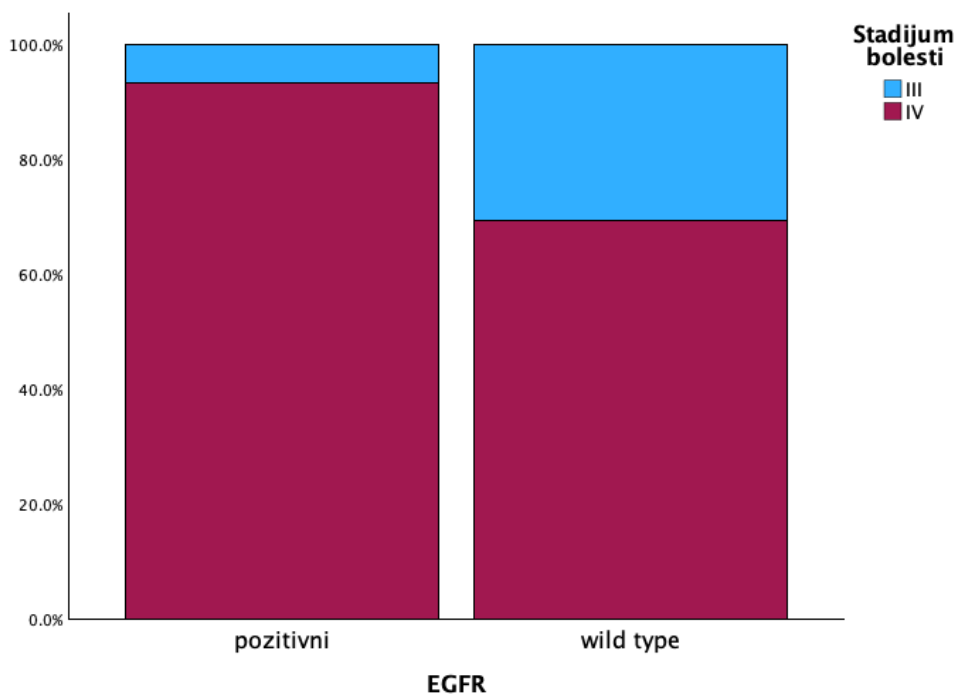


Slika 6. Grafički prikaz raspodele pacijenata u zavisnosti od TNM klasifikacije.

Tabela 7 prikazuje raspodelu pacijenata u zavisnosti od stadijuma bolesti. Postoji statistički značajna razlika po stadijumu bolesti ($p < 0.001$). Većina EGFRpoz pacijenata imala je IV stadijum bolesti (93.3%), nasuprot 69.3% pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća. Slika 7 grafički ilustruje raspodelu pacijenata u zavisnosti od stadijuma bolesti.

Tabela 7. Raspodela pacijenata u zavisnosti od stadijuma bolesti po grupama

EGFR		Stadijum bolesti		Ukupno
		III	IV	
Pozitivni	N	7	98	105
	%	6.7%	93.3%	100.0%
wild type	N	31	70	101
	%	30.7%	69.3%	100.0%



Slika 7. Grafički prikaz raspodele pacijenata u zavisnosti od stadijuma bolesti.

U tabeli 8 predstavljeni su podaci o učestalosti pojedinih mesta metastaza inicijalno u obe grupe. Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti metastaza u jetri, dok je blizu konvencionalnog nivoa po metastazama u kostima i CNS.

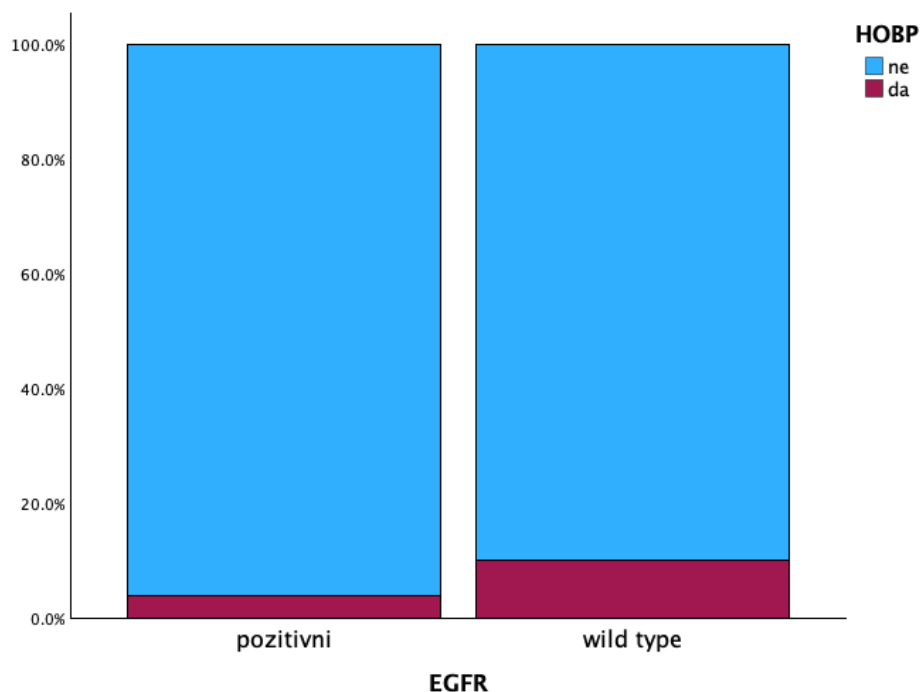
Tabela 8. Učestalost pojedinih metastatskih mesta po grupama.

		EGFR				Rezultati testiranja
		Pozitivni		wild type		
		N	%	N	%	
Jetra	Ne	89	84.8%	97	96.0%	$\chi^2=7.469$
	da	16	15.2%	4	4.0%	p=0.006
Kosti	Ne	86	81.9%	91	90.1%	$\chi^2=2.858$
	da	19	18.1%	10	9.9%	p=0.091
CNS	Ne	96	91.4%	84	83.2%	$\chi^2=3.185$
	da	9	8.6%	17	16.8%	p=0.074

Tabela 9 prikazuje raspodelu pacijenata u zavisnosti od pridržene HOBP. Nema razlike po grupama u zavisnosti od prisustva HOBP (p=0.086). Slika 8 grafički prikazuje raspodelu pacijenata sa i bez HOBP.

Tabela 9. Prikaz pacijenata sa/bez HOBP po grupama.

			HOBP		Ukupno
			Ne	Da	
EGFR	Pozitivni	N	99	4	103
		%	96.1%	3.9%	100.0%
	wild type	N	90	10	100
		%	90.0%	10.0%	100.0%

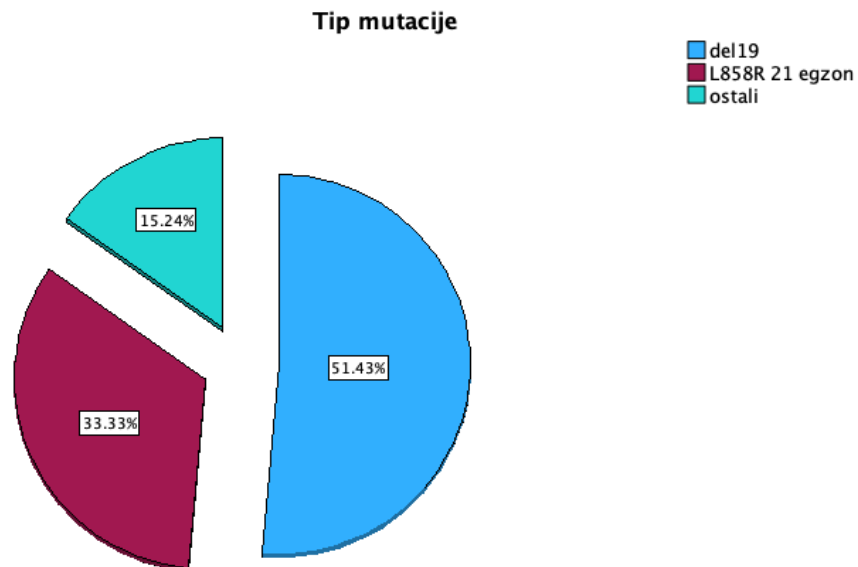


Slika 8. Grafički prikaz raspodele pacijenata u zavisnosti od prisustva HOBP.

U grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća većina ih je imala česte mutacije, del 19 i L858R pm u egzonu 21, (njih 84.7%), dok je kod 15.2% pacijenata nađeno da imaju retke EGFR mutacije. Tabela 10 prikazuje učestalost EGFR mutacija, dok je na slici 9 grafički prikazana njihova učestalost.

Tabela 10. Prikaz učestalosti različitih mutacija kod EGFRpoz pacijenata

Mutacija	N	%
Del 19	54	51.4
Egzon 21 L858R pm	35	33.3
Ostali	16	15.2
Ukupno	105	100.0

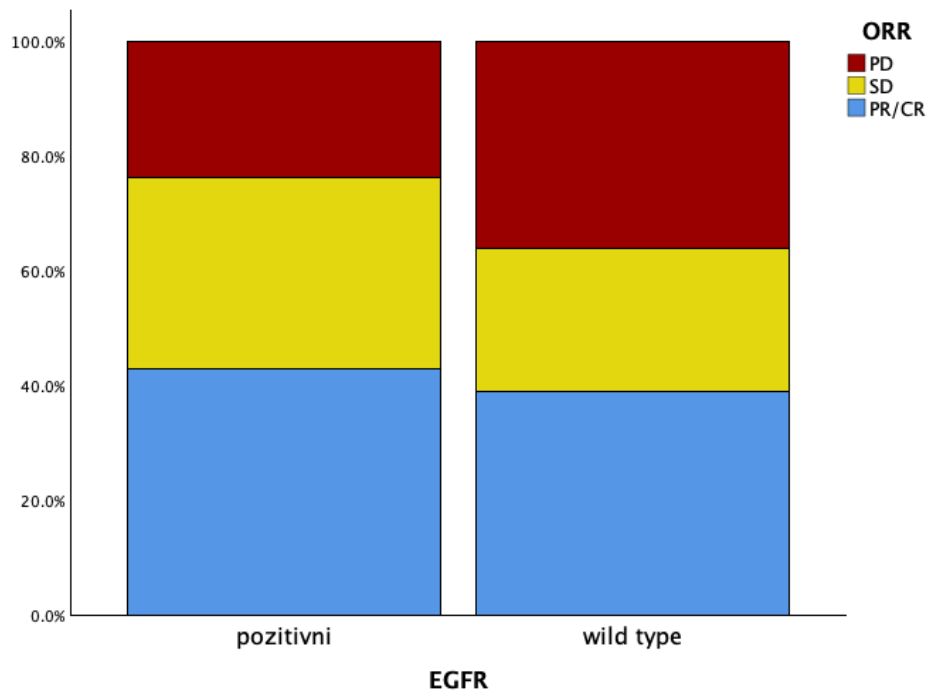


Slika 9. Grafički prikaz učestalosti EGFR mutacija u grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća.

Tabela 11 prikazuje stopu odgovora pacijenata na primenjenu terapiju po grupama. Razlika nije bila statistički značajna među grupama ($p=0.192$). U grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom 42.9% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti postignuta kod 76.2% pacijenata. U kontrolnoj grupi 39% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti ostavrena kod 64% pacijenata. Slika 10 grafički prikazuje stopu odgovora na primenjenu terapiju po grupama.

Tabela 11. Stopa odgovora na terapiju po grupama

		ORR			Ukupno	
		PD	SD	PR/CR		
EGFR	pozitivni	N	25	35	45	105
		%	23.8%	33.3%	42.9%	100.0%
	wild type	N	36	25	39	100
		%	36.0%	25.0%	39.0%	100.0%



Slika 10. Grafički prikaz stope odgovora na terapiju po grupama.

Ishodi lečenja

Tabela 12 prikazuje raspodelu pacijenata po grupama u zavisnosti od pojave progresije bolesti na prvu liniju lečenja. Nema statistički značajne razlike po grupama ($p=0.237$). U momentu preseka većina pacijenata u obe grupe je imala progresiju bolesti.

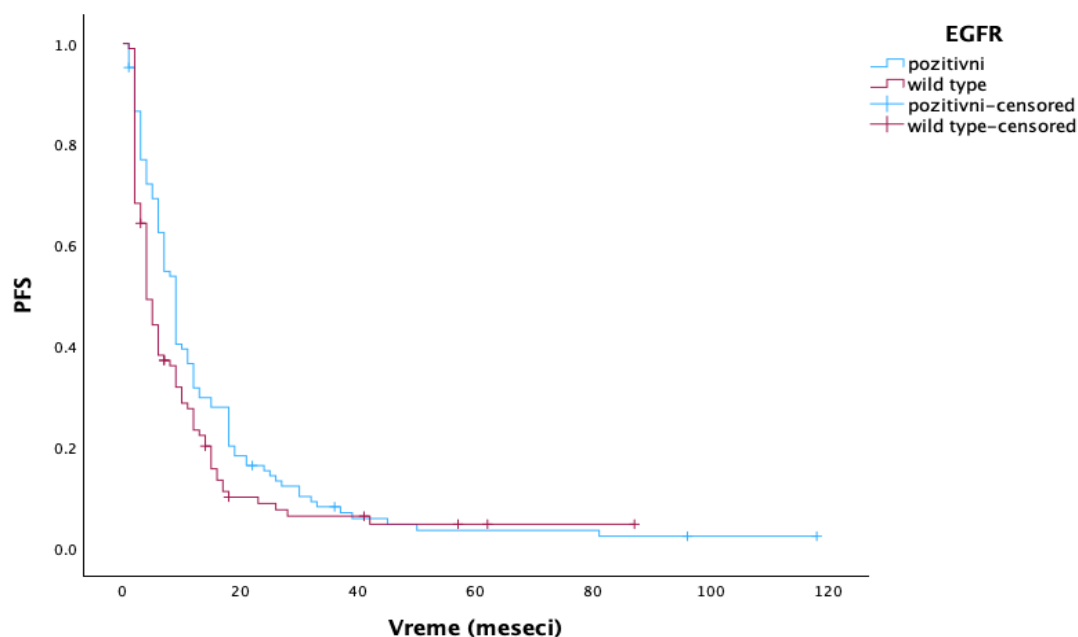
Vreme do progresije iznosilo je 9 meseci za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća, dok je za pacijente sa EGFRwt PFS iznosio svega 4 meseca. Razlika je bila statistički značajna ($p=0.036$), tabela 13. Naši podatci odgovaraju podacima iz literature. Slika 11 grafički prikazuje Kaplan-Meier krive za PFS za pacijente sa EGFRpoz i EGFRwt adenokarcinomom pluća.

Tabela 12. Prikaz pacijenata po grupama koji su u momentu preseka imali progresiju bolesti

EGFR	Ukupno	N	of Censored	
	N		Events	N
Pozitivni	105	100	5	4.8%
wild type	101	92	9	8.9%

Tabela 13. Vreme do progresije bolesti kod pacijenata sa EGFRpoz i EGFRwt adenokarcinomom pluća.

EGFR	Median			
	Estimate	SD	95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
Pozitivni	9.000	.652	7.721	10.279
wild type	4.000	.496	3.027	4.973

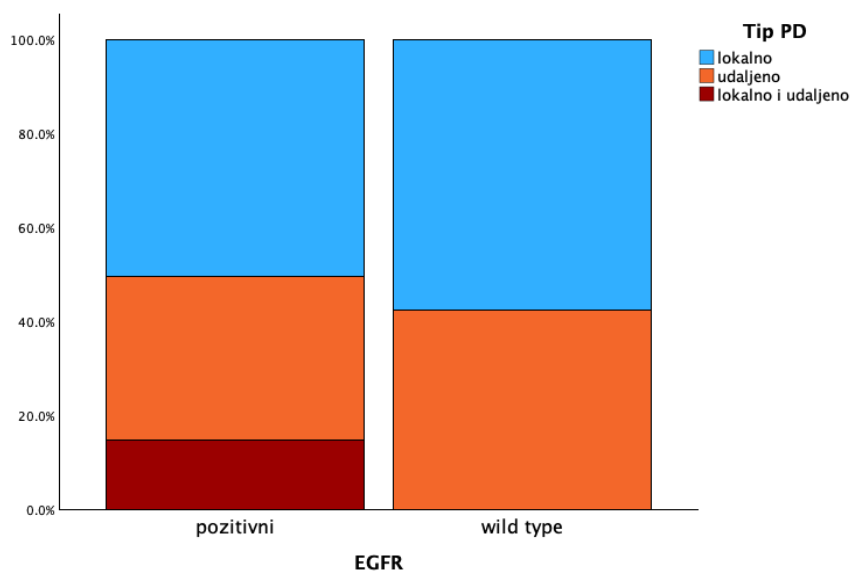


Slika 11. Kaplan- Meier krive za PFS za EGFRpoz i EGFRwt pacijente sa adenokarcinomom pluća.

Tabala 14 prikazuje način progresije bolesti po grupama. Postoji statistički značajna razlika po načinu progresije ($p < 0,001$). Ni jedan pacijent sa EGFRwt adenokarcinomom nije imao i lokalnu i udaljenu progresiju u momentu preseka, dok je u grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća 14.7% pacijenata imalo i udaljenu i lokalnu progresiju. Slika 12 grafički prikazuje raspodelu pacijenata po grupama u zavisnosti od tipa progresije bolesti.

Tabela 14. Način progresije bolesti po grupama.

			Tip PD			Ukupno
			Lokalno	Udaljeno	Lokalno i udaljeno	
EGFR	pozitivni	N	48	33	14	95
		%	50.5%	34.7%	14.7%	100.0%
	wild type	N	53	39	0	92
		%	57.6%	42.4%	0.0%	100.0%

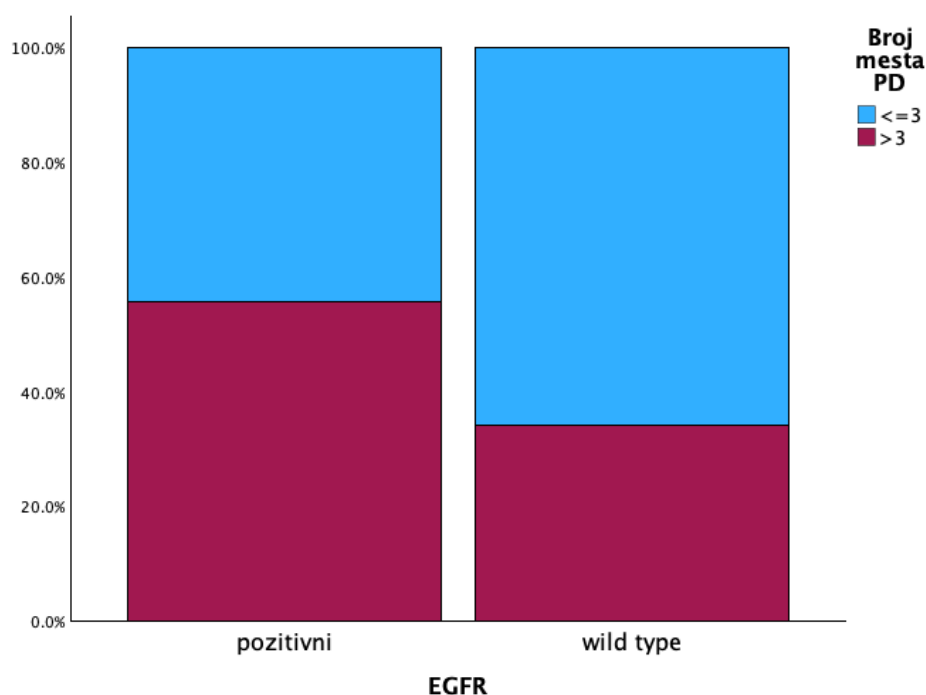


Slika 12. Grafički prikaz tipa progresije bolesti po grupama.

Tabela 15 prikazuje raspodelu pacijenata po grupama u zavisnosti od broja mesta progresije. Kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća veći broj pacijenata je imao više od 3 mesta progresije bolesti, njih 55.7%, za razliku od 34.1% pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća. Razlika je bila statistički značajna ($p=0,004$). Slika 13 grafički prikazuje raspodelu pacijenata u zavisnosti od broja mesta progresije.

Tabela 15. Prikaz raspodele pacijenata po grupama u zavisnosti od broja mesta progresije.

			Broj mesta PD		Ukupno
			<=3	>3	
EGFR	pozitivni	N	39	49	88
		%	44.3%	55.7%	100.0%
	wild type	N	60	31	91
		%	65.9%	34.1%	100.0%



Slika 13. Grafički prikaz raspodele pacijenata u zavisnosti od broja mesta progresije.

U momentu preseka 3 pacijenta sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća bilo je živo, nasuprot 6 pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom (tabela 16). U tabeli 17 prikazani su podatci za OS po grupama. OS za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća iznosio je 13 meseci nasuprot 16 meseci za pacijente sa EGFRwt. Razlika nije bila statistički značajna ($p=0.601$). Numerička prednost pokazana je kod pacijenata sa EGFRwt, što se može objasniti primenom novih modaliteta lečenja koji su primenjeni kod ove grupe pacijenata (primena imunoterapije), kao i činjenicom da je većina pacijenata u kontrolnoj grupi imala lokalno uznapredovalu bolest njih 69.3%, nasuprot 6.7% pacijenata u grupi sa EGFRpoz adenokarcinomom. Takođe u momentu progsrije većine pocijenata sa EGFRpoz

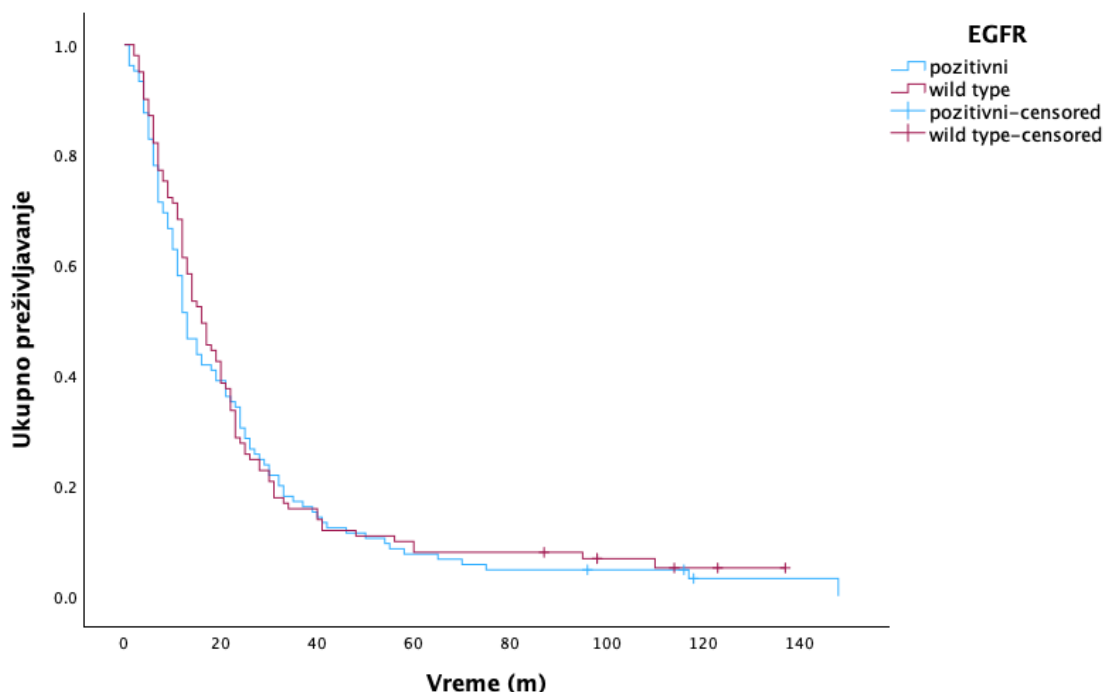
adenokarcinomom pluća, u našoj zemlji nije bila dostupna ciljana terapija treće generacije (kod oko 60% pacijenata koji progrediraju na EGFR TKIs prve i druge generacije, kao mehanizam rezistencije nađena je mutacija T790M u egzonu 20, koja je osjetljiva na osimertinib), već je većina ovih pacijenata u daljem toku lečena primenom hemioterapije. Slika 14 pokazuje Kaplan-Meier krive za OS po grupama.

Tabela 16. Procenat pacijenata koji su bili živi u momentu preseka po grupama

EGFR	Ukupno N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Pozitivni	105	102	3	2.9%
wild type	101	95	6	5.9%

Tabela 17. Ukupno preživljavanje pacijenata po grupama

EGFR	Median			
	Estimate	SD	95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
pozitivni	13.000	1.363	10.328	15.672
wild type	16.000	1.795	12.483	19.517



Slika 14. Kaplan-Meier krive za OS po grupama

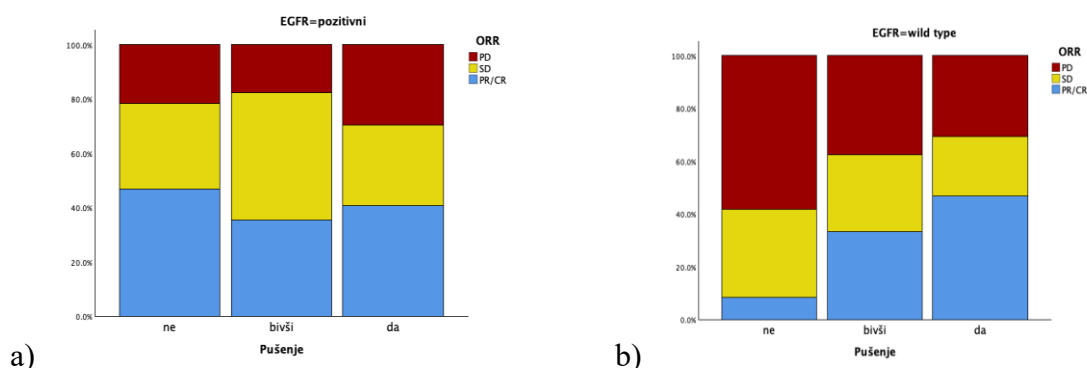
Jednogodišnja stopa OS za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća iznosila je 51.4%, dvogodišnja 30.5%, dok je petogodišnja stopa OS iznosila 6.7%.

Analiza podrgrupa

Sprovedena je dodatna analiza različitih podrgrupa i njihov uticaj na ishode pacijenata. Tabela 18 prikazuje stope odgovora na terapiju u zavisnosti od pušakog statusa po grupama. Slika 15a i 15b grafički prikazuju stopu odgovora na primenjenu terapiju u zavisnosti od pušakog statusa po grupama. Postoji značajna povezanost između pušakog statusa i odgovora na terapiju kod pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća (tabela 19). Naime 58.3% pacijenata koji su nepušači nisu imali odgovor na primenjenu hemioterapiju.

Tabela 18. Stopa odgovora po grupama u zavisnosti od pušačkog statusa

EGFR				ORR			Ukupno
				PD	SD	PR/CR	
Pozitivni	Pušenje	Ne	N	13	19	28	60
			%	21.7%	31.7%	46.7%	100.0%
	bivši	N	3	8	6	17	
		%	17.6%	47.1%	35.3%	100.0%	
	da	N	8	8	11	27	
		%	29.6%	29.6%	40.7%	100.0%	
	Ukupno		N	N	35	45	104
			%	%	33.7%	43.3%	100.0%
wild type	Pušenje	Ne	N	7	4	1	12
			%	58.3%	33.3%	8.3%	100.0%
	bivši	N	9	7	8	24	
		%	37.5%	29.2%	33.3%	100.0%	
	da	N	19	14	29	62	
		%	30.6%	22.6%	46.8%	100.0%	
	Ukupno		N	N	25	38	98
			%	%	25.5%	38.8%	100.0%



Slika 15a. Grafički prikaz stope odgovora na terapiju u zavisnosti od pušačkog statusa kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća; b) Grafički prikaz stope odgovora na terapiju u zavisnosti od pušačkog statusa kod pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća

Tabela 19. Povezanost pušenja sa stopom odgovora po grupama

Spearman's rho				
EGFR		ORR		
		Rho	p vrednost	N
Pozitivni	Pušenje	-.076	.446	104
wild type	Pušenje	.228	.024	98
TOTAL	Pušenje	.018	.796	202

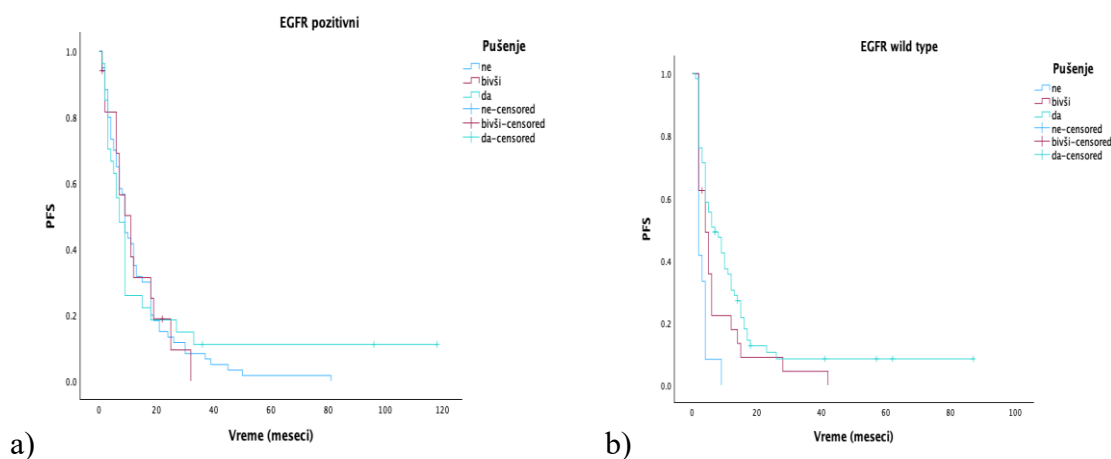
Tabela 20 prikazuje procenat pacijenata koji su bili bez progresije bolesti u momentu preseka u zavisnosti od pušačkog statusa. Nije bilo statistički značajne razlike u PFS (tabela 21) u zavisnosti od pušačkog statusa kod EGFR pozitivnih pacijenata ($p=0.963$), mada se vidi jasna numerička prednost za pacijente koji su bivši pušači. Statistički značajna razlika je uočena kod pacijenata sa EGFRwt tipom adenokarcinoma ($p<0.001$). Slika 16a i 16b prikazuje Kaplan-Meier krive za PFS u zavisnosti od pušačkog statusa po grupama.

Tabela 20. Učestalost pacijenata koji su imali progresiju u zavisnosti od pušačkog statusa

EGFR	Pušenje	Ukupno N	N Events	of Censored	
				N	Percent
Pozitivni	Ne	60	60	0	0.0%
	bivši	17	15	2	11.8%
	Da	27	24	3	11.1%
	Overall	104	99	5	4.8%
wild type	Ne	12	12	0	0.0%
	bivši	24	23	1	4.2%
	Da	63	55	8	12.7%
	Overall	99	90	9	9.1%

Tabela 21. PFS u zavisnosti od pušenja po grupama

EGFR	Pušenje	Median			
		Estimate	SD	95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
Pozitivni	Ne	9.000	.551	7.921	10.079
	Bivši	11.000	2.576	5.951	16.049
	Da	7.000	.974	5.092	8.908
	Overall	9.000	.665	7.697	10.303
wild type	Ne	2.000	.	.	.
	Bivši	4.000	1.160	1.726	6.274
	Da	7.000	1.918	3.241	10.759
	Overall	5.000	.587	3.849	6.151



Slika 16a) Kaplan-Meier krive za PFS kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom u zavisnosti od pušačkog statusa; b) Kaplan-Meier krive za PFS kod pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom u zavisnosti od pušačkog statusa

Tabela 22 prikazuje procenat pacijenata koji su bili živi u momentu preseka u zavisnosti od pušačkog statusa. Nije bilo statistički značajne razlike u OS (tabela 23) u zavisnosti od pušačkog statusa kod EGFR pozitivnih pacijenata ($p=0.810$), mada se vidi jasna numerička prednost za pacijente koji su bivši pušači. Statistički značajna razlika nije uočena ni kod pacijenata sa EGFRwt tipom adenokarcinoma ($p=0.061$), ali je na samoj granici statističke

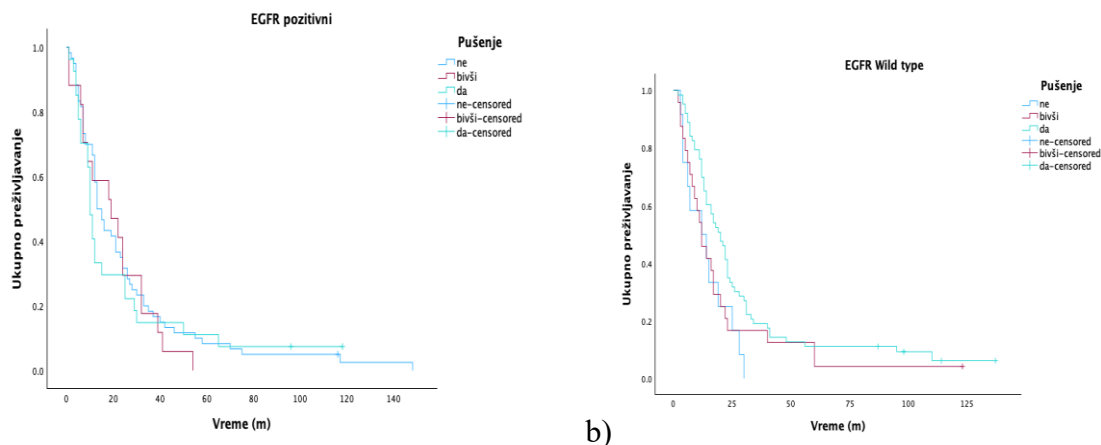
značajnosti. Slika 17a i 17b prikazuje Kaplan-Meier krive za OS u zavisnosti od pušačkog statusa po grupama.

Tabela 22. Prikaz preživljavanja u zavisnosti od pušačkog statusa.

EGFR	Pušenje	Ukupno N	N Events	of Censored	
				N	Percent
Pozitivni	Ne	60	59	1	1.7%
	bivši	17	17	0	0.0%
	Da	27	25	2	7.4%
	Overall	104	101	3	2.9%
wild type	Ne	12	12	0	0.0%
	bivši	24	23	1	4.2%
	Da	63	58	5	7.9%
	Overall	99	93	6	6.1%

Tabela 23. OS u zavisnosti od pušenja po grupama

EGFR	Pušenje	Median			
		Estimate	SD	95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
Pozitivni	Ne	13.000	1.721	9.626	16.374
	Bivši	19.000	7.546	4.210	33.790
	Da	10.000	.865	8.304	11.696
	Overall	13.000	1.357	10.339	15.661
wild type	Ne	12.000	6.062	.118	23.882
	Bivši	12.000	2.441	7.216	16.784
	Da	20.000	2.378	15.338	24.662
	Overall	16.000	1.777	12.518	19.482

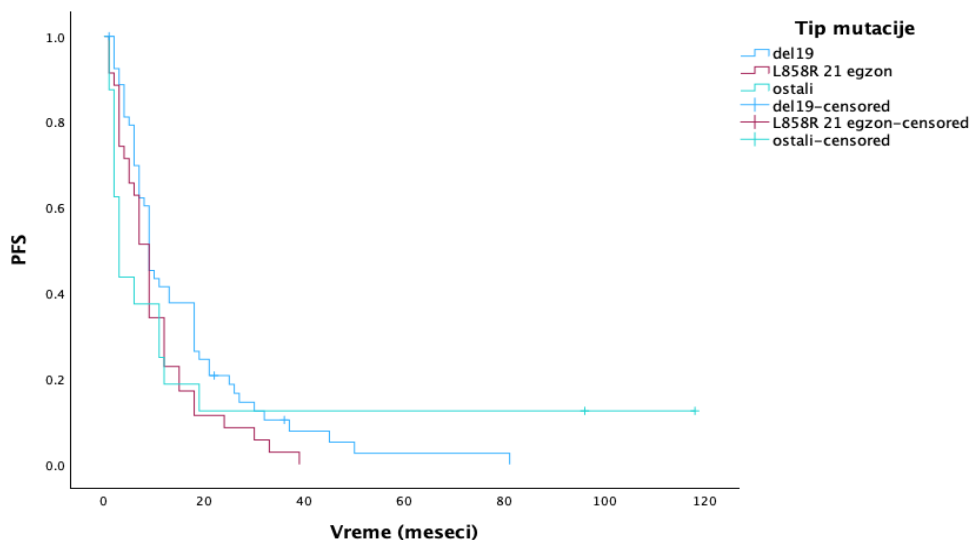


a) Slika 17a) Kaplan-Meier krive za OS kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom u zavisnosti od pušačkog statusa; b) Kaplan-Meier krive za OS kod pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom u zavisnosti od pušačkog statusa

Tabela 24 prikazuje PFS u zavisnosti od tipa mutacije. Nije pokazana statistički značajna razlika ($p=0.275$), međutim pacijenti sa čestim mutacijama numerički imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama. Slika 18 grafički prikazuje Kaplan-Meier krive za PFS u zavisnosti od mutacije.

Tabela 24. Vreme do progresije bolesti u zavisnosti od nađene mutacije kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća

Tip mutacije	Median			
	Estimate	SD	95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
Del 19	9.000	.805	7.422	10.578
L858R 21 egzon	9.000	.842	7.349	10.651
Ostali	3.000	.661	1.704	4.296
Overall	9.000	.652	7.721	10.279

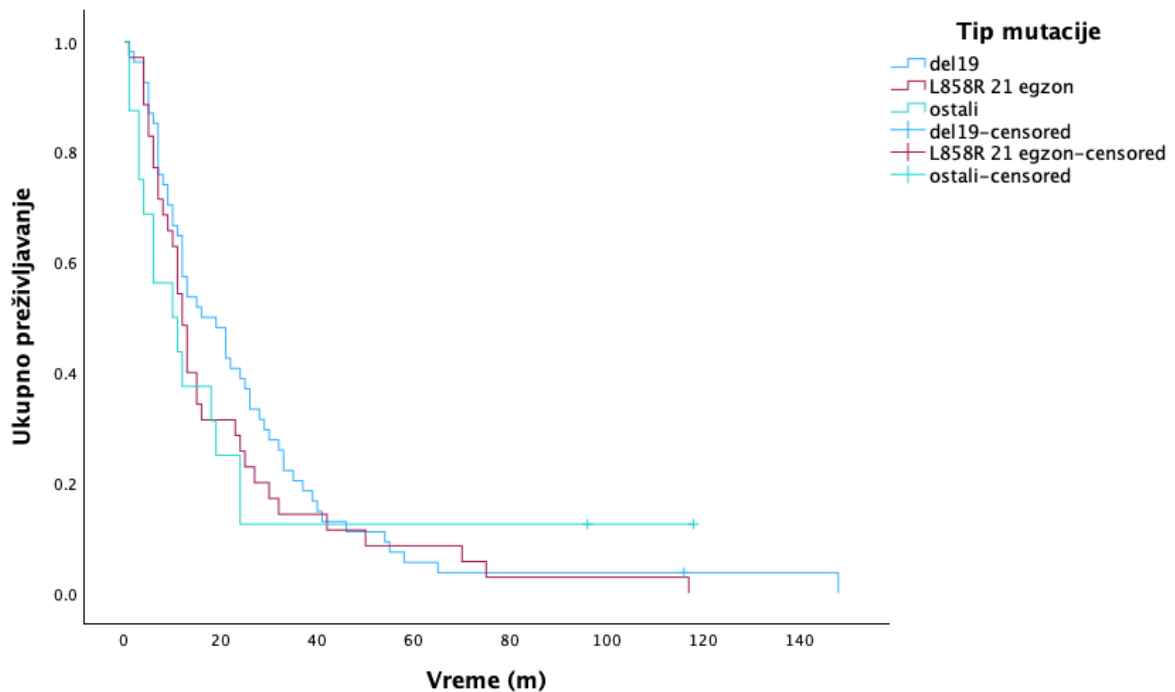


Slika 18. Kaplan-Meier krive za PFS u zavisnosti od mutacije

Tabela 25 prikazuje OS u zavisnosti od tipa mutacije. Nije pokazana statistički značajna razlika ($p=0.599$), ali je pokazana numerička prednost za pacijente sa del 19 u odnosu na pacijente sa pm L858R u egzonu 21 i u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama. Takođe pokazana je numerička prednost za pacijente sa pm L858R u egzonu 21 u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama. Slika 19 grafički prikazuje Kaplan-Meier krive za OS u zavisnosti od tipa mutacije.

Tabela 25. Ukupno preživljavanje u zavisnosti od mutacije

Tip mutacije	Median			
	Estimate	SD	95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
del19	16.000	4.134	7.898	24.102
L858R 21 egzon	12.000	1.109	9.827	14.173
Ostali	10.000	5.000	.200	19.800
Overall	13.000	1.363	10.328	15.672



Slika 19. Kaplan-Meier krive za OS u zavisnosti od mutacije.

Tabela 26 pokazuje demografske karakteristike pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća sa i bez metastaza u jetri. Nije bilo statistički značajne razlike po grupama po starosti, polu, pušaćkom statusu i tipu mutacije.

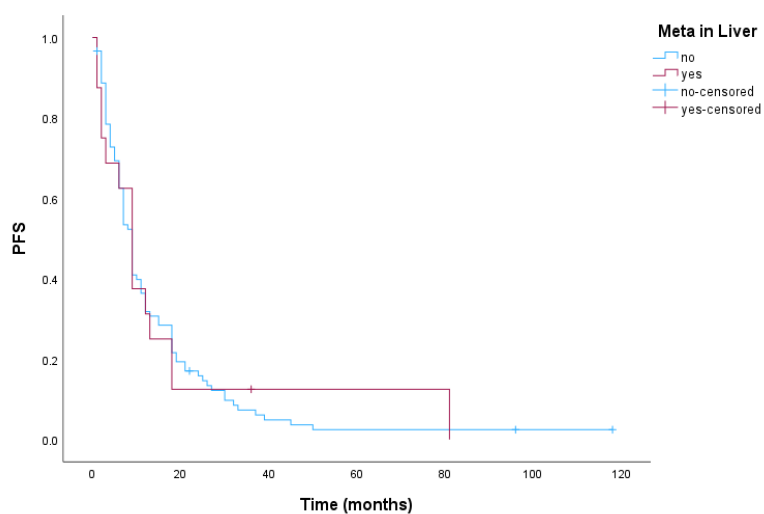
Kod pacijenata sa metastazama u jetri kontrola bolesti postignuta je kod 68.7% pacijenata, dok je kod pacijenata bez metastaza u jetri ostvarena kod 77.5% pacijenata. Polovina pacijenata sa metastazama u jetri su imali odgovor na terapiju nasuprot 41.65 pacijenata bez metastaza u jetri. Nije bilo statistički značajne razlike u stopi odgovora po grupama (Chi-square test, $p=0.206$) (Tabela 27). Slika 20 prikazuje Kaplan-Meier krive za PFS za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća sa i bez metastaza u jetri.

Tabela 26. Demografske karakteristike EGFRpoz pacijenata sa i bez metastaza u jetri

Demografske karakteristike	Pacijenti sa metastazama u jetri N=16	Pacijenti bez metastaza u jetri N=89	p vrednost
Starost, mean±sd	62.4±8.7	63.9±10.9	p=0.603 ^a
Pol			p=1.000 ^b
Ženski pol, n (%)	11 (69%)	63 (71%)	
Muški pol, n (%)	5 (31%)	26 (29%)	
Pušenje, n (%)			p=0.487 ^b
Nepušači	11 (69%)	49 (55%)	
Bivši pušači	1 (6%)	16 (18%)	
Pušači	4 (25%)	23 (26%)	
EGFR mutacije			p=0.248 ^b
Del 19	7 (44%)	47 (53%)	
L858R tačkasta mutacija u egzonu 21	8 (50%)	27 (30%)	
Retke mutacije	1 (6%)	15 (17%)	
Del 19 i T790M	1		
Del 20		1	
Egzon 18		1	
G719X egzon 18		3	
G719X egzon 18 i S768I egzon 20		2	
Egzon 20 insercije		7	
L828V		1	

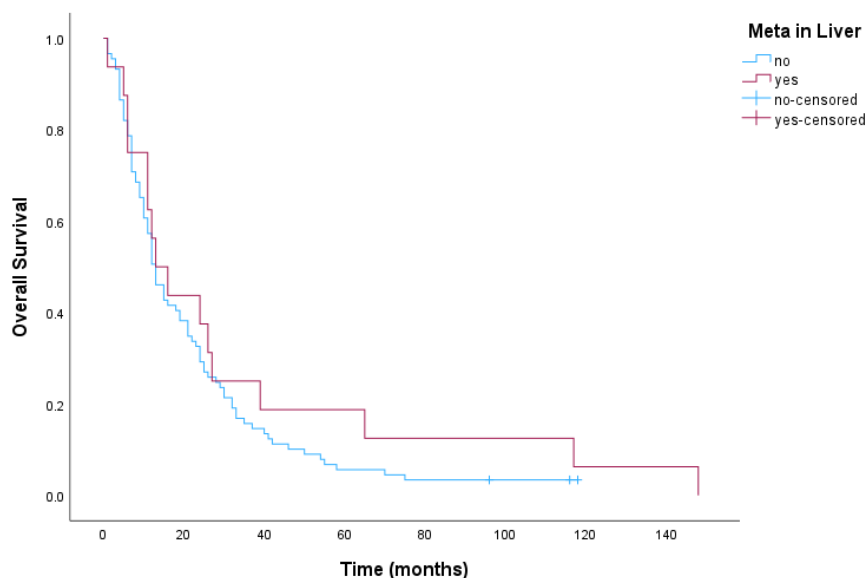
Tabela 27. Stope odgovora na terapiju kod EGFRpoz pacijenata sa i bez metastaza u jetri

Varijable	Pacijenti sa metastazama u jetri N=16	Pacijenti bez metastaza u jetri N=89
Kompletan odgovor	1/16 (6.3%)	2/89 (2.2%)
Parcijalan odgovor	7/16 (43.8%)	35/89 (39.3%)
Odgovor	8/16 (50%)	37/89 (41.6%)
Stabilna bolest	3/16 (18.8%)	32/89 (36.0%)
Kontrola bolesti	11/16 (68.7%)	69/89 (77.5%)
Progresija bolesti	5/16 (31.3%)	20/89 (22.5%)



Slika 20. Kaplan-Meier krive zaPFS kod pacijenata sa i bez metastaza u jetri (p=0.927)

OS za pacijente sa metastazama u jetri je iznosio 13 meseci, 95% CI (10.2-15.8), a za pacijente bez metastaza u jetri takođe 13 meseci, 95% CI (5.2-20.8). Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju između grupa (p=0.337). Slika 21 prikazuje Kaplan-Meier krive za OS za pacijente sa i bez metastaza u jetri.



Slika 21. Kaplan-Meier krive za OS kod EGFRpoz pacijenata sa i bez metastaza u jetri (p=0.337)

Od ukupno 105 pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom pluća, uzorci krvi su uzeti od 35 pacijenata za sPD-L1 analizu, koji su ostvarili kontrolu bolesti i koji su bili živi u momentu vađenja krvi. Referentne vrednosti su računane uz pomoć neparametarskog testa kao 2.5 i 97.5 percentil: sPD-L1: 31.0–182.5 ng/L, iz uoraka zdravih dobrovoljaca. Srednja vrednost za sPD-L1 kod pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom pluća iznosila je 155.74 ng/L, a 28.6% pacijenata je imalo vrednost sPD-L1 iznad gornje granice za zdrave kontrole. Stoga, pacijenti su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vrednosti za sPD-L1- grupa sa niskim vrednostima sPD-L1 (≤ 182.5 ng/L) i grupa sa visokim vrednostima sPD-L1 (> 182.5 ng/L). Osnovne demografske karakteristike su prikazane u tabeli 28. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa (Chi-square test).

Tabela 28. Demografske karakteristike pacijenata sa visokim i niskim vrednostima sPD-L1

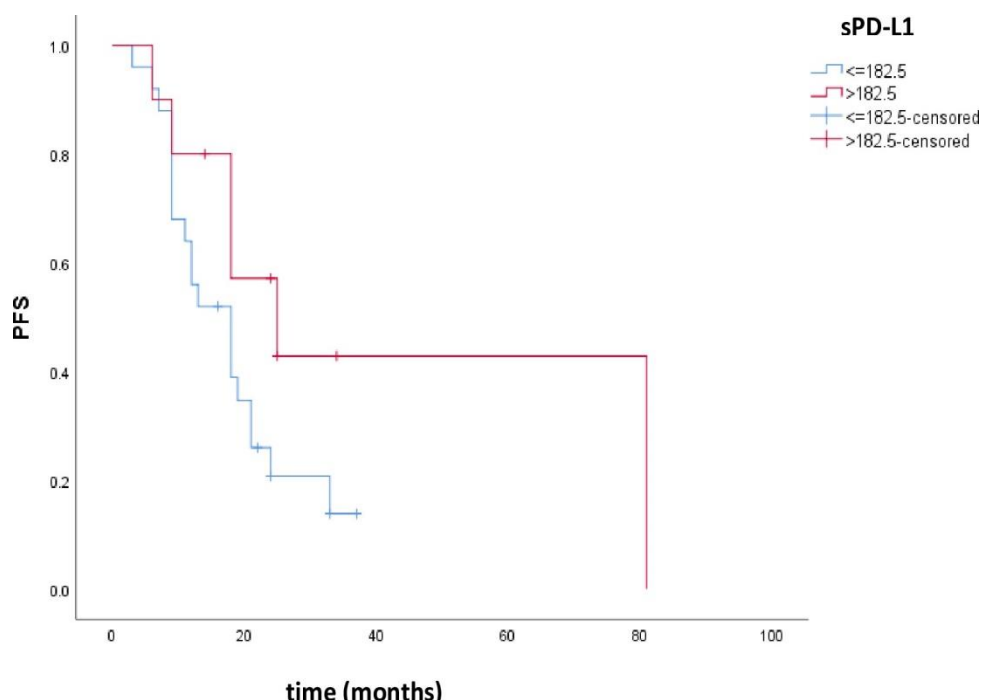
Demografske karakteristike	sPD-L1 ≤182.5 ng/L N=25	sPD-L1 >182.5 ng/L N=10	<i>p</i> vrednost
Starost, mean±sd	63.5	63.4	0.976
Ženski pol, n (%)	17 (68%)	7 (70%)	
Muški pol, n (%)	8 (32%)	3 (30%)	
Pušenje, n (%)			0.354
Nepušači	14 (56%)	5 (50%)	
Bivši pušači	6 (24%)	3 (30%)	
Pušači	5 (20%)	2 (20%)	
EGFR mutacije			0.749
Del 19	13 (52%)	7 (70%)	
L858R tačkasta mutacija u egzonu 21	9 (36%)	2 (20%)	
Retke mutacije	3 (12%)	1 (10%)	
Del 20	1		
G719X egzon 18	1	1	
G719X egzon 18 i S768I egzon 20	1		

Kontrola bolesti je postignuta kod svih pacijenata u obe grupe. U grupi pacijenata sa niskim sPD-L1 48% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je 30% pacijenata u grupi sa visokim sPD-L1 imalo odgovor na terapiju. Nije bilo statistički značajne razlike u odgovoru na terapiju (Chi-square test, $p=0.206$) (Tabla 29).

Tabela 29. Odgovor na EGFR TKIs po grupama ($p=0.206$).

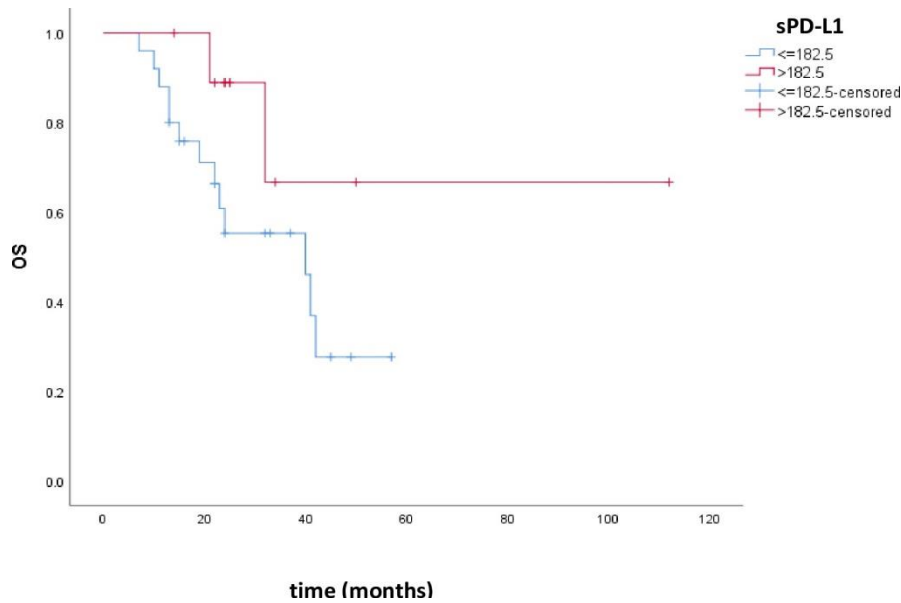
Varijable	sPD-L1 \leq 182.5 ng/L	sPD-L1 $>$ 182.5 ng/L
	N=25	N=10
Kompletan odgovor	0/25	1/10 (10%)
Parcijalni odgovor	12/25 (48%)	2/10 (20%)
Odgovor	12/25 (48%)	3/10 (30%)
Stabilna bolest	13/25 (52%)	7/10 (70%)
Kontrola bolesti	25/25 (100%)	10/10 (100%)

Vreme do progresije bolesti iznosilo je 18 meseci, 95% CI (11.1- 24.9), za pacijente sa niskim vrednostima sPD-L1, dok je za pacijente sa visokim sPD-L1 iznosilo 25 meseci, 95% CI (8.3-41.7). Nije bilo statistički značajne razlike u PFS između grupa ($p=0.100$). Slika 22 pokazuje Kaplan-Meier krive za PFS kod pacijenata sa niskim i visokim vrednostima sPD-L1.



Slika 22. Kaplan-Meier krive za PFS kod pacijenata sa niskim i visokim nivoom sPD-L1. Pacijenti sa visokim vrednostima sPD-L1 nivoa imali su duži PFS u odnosu na pacijente sa niskim vrednostima sPD-L1, ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0.100$).

Ukupno preživljavanje je iznosilo 34.4 meseca, 95% CI (26.6-42.2), za pacijente sa niskim sPD-L1 i 84.1 mesec, 95% CI (50.6-117.6), za pacijente sa visokim sPD-L1. Nije bilo statistički značajne razlike u OS između grupa ($p=0.114$). Slika 23 pokazuje Kaplan-Meier krive za za OS kod pacijenata sa niskim i visokim sPD-L1.



Slika 23. Kaplan-Meier krive za OS kod pacijenata sa niskim i visokim vrednostima sPD-L1. Pacijenti sa visokim vrednostima sPD-L1 imali su duži OS u poređenju sa pacijentima sa niskim sPD-L1, ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0.114$).

DISKUSIJA

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju slični su rezultatima ostalih studija u pogledu vremena do progresije bolesti, dok su rezultati dobijeni za ukupno preživljavanje lošiji, što se može objasniti činjenicom da u momentu progresije bolesti većine pacijenata iz ispitivane grupe nije bio dostupan osimertinib- EGFR TKI treće generacije. Takođe pacijenti praćeni u kontrolnoj grupi lećeni su novim modalitetima lećenja a takođe oko jedne trećine ih nije imalo metastatsku bolest.

Studija sprovedena od strane Moka i saradnika (IPASS) (22) ispitivala je efikasnost gefitiniba nasuprot HT (Paklitaksel, Karboplatina) u prvoj liniji lećenja u Azijskoj populaciji pacijenata sa loklano uznapredovalim ili metastaskim NSCLC. Obuhvatila je preko 1200 pacijenata koji su bili nepušaći ili bivši pušaći (22), 39.5% je u daljem toku lećeno gefitinibom. mPFS je bio 5.7 meseci za pacijente lećene gefitinibom i 5.8 u grupi lećenih HT (22). Jednogodišnja stopa OS iznosila je 24.9% i 6.7%, redom (22). Međutim testiranje na EGFR je urađeno samo kod 35.9% pacijenata, (437 pacijenata) od kojih je kod 59.7% nađena EGFR mutacija (22). Među pozitivnim pacijentima preko 90% pacijenata je imalo česte mutacije, del 19 i L858R pm (22). Proporcija pozitivnih pacijenata je bila slična u obe grupe. Kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC PFS je bio značajno duži ukoliko su lećeni gefitinibom u odnosu na pacijente koji su lećeni primenom HT, dok je kod pacijenata sa EGFRwt NSCLC PFS bio značajno bolji u grupi pacijenata koji su lećeni primenom HT (22). ORR je iznosio 71.2% i 47.3% kod EGFRpoz pacijenata ukoliko su lećeni gefitinibom, odnosno HT (22).

Daljim istraživanjem Maemondo i saradnici su pokazali značajno duži PFS kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC ukoliko su lećeni gefitinibom u poređenju sa pacijentima koji su lećeni HT (56). Studija je takođe obuhvatila azijsku populaciju- 230 pacijenata sa metastatskim EGFRpoz NSCLC. mPFS je iznosio 10.8 meseci nasuprot 5.4 meseca, dok je mOS iznosio 30.5 nasuprot 23.6 meseci, redom, a razlika nije bila statistički značajna (56). ORR je iznosio 73.3% nasuprot 30.7% (56). Nije bilo statistički značajne razlike u mPFS i ORR kod pacijenata sa del 19 i L858R pm. Kod 94.6% pacijenta lećenih primenom HT inicijalno, u drugoj liniji lećenja primenjen je gefitinib. ORR iznosio je 58.5% (56).

Još jedna studija je potvrdila efikasnost gefitiniba nasuprot HT, WJTOG3405 (39), kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim EGFRpoz NSCLC. mPFS je iznosio 9.2 meseca nasuprot 6.3 meseca (39). U ovoj studiji je bilo značajno kraće vreme praćenja u poređenju sa prethodnom.

EURTAC studija (23) ispitivala je efikasnost Erlotiniba nasuprot HT kod 174 pacijenta iz Evrope koji su imali lokalno uznapredovali ili metastatski EGFRpoz NSCLC u prvoj terapijskoj liniji. Studija je obuhvatila samo pacijente sa čestim mutacijama. mPFS je iznosio 9.7 meseci za pacijente lečene erlotinibom nasuprot 5.2 meseca za pacijente lečene primenom HT (23).

Prethodno je sprovedena OPTIMAL studija (40) koje je pokazala efikasnost erlotiniba kod azijske populacije. Bilo je uključeno 165 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su imali česte EGFR mutacije. mPFS je iznosio 13.1 mesec nasuprot 4.6 meseci (40).

S obzirom da pacijenti sa metastazama u CNS obično nisu bili uključivani u registracione studije, Yang i saradnici (57) su ispitivali bezbednost istovremene primene WBRT i erlotiniba kod 224 pacijenta sa NSCLC, nasuprot primene samo WBRT. mPFS intrakranijalno kod istovremene primene erlotiniba i WBRT iznosio je 11.2 meseca nasuprot 9.2 meseca ukoliko je primenjena samo WBRT (57). mPFS i mOS sveukupno iznosili su 5.3 i 4 meseca po grupama i 12.9 i 10.0 meseci, redom (57). U grupi pacijenata sa EGFRpoz NSCLC intrakranijalni PFS iznosio je 14.6 i 12.8 meseci, sveukupni PFS 8.8 i 6.4 meseca, dok je mOS iznosio 17.5 i 16.9 meseci, redom (57). Razlika nije bila statistički značajna. Zaključeno je da je istovremena primena erlotiniba i WBRT bezbedna za pacijenta (57).

Daljom analizom je pokazano da istovremena primena WBRT i erlotiniba nije uticala na pogoršanja kvaliteta života kako u opštoj populaciji tako ni kod EGFRpoz pacijenata (58). Takođe pokazano je poboljšanje skorova na skalama o kvalitetu života i sporije pogoršanje simptoma u poređenju sa primenom samo WBRT (58).

Gerber i saradnici (59) su podelili pacijente u tri grupe, u jednoj su bili pacijenti lečeni erlotinibom, u drugoj primenom WBRT i u trećoj primenom SRS. OS se nije statistički značajno razlikovalo između pacijenata sa WBRT i erlotinibom (35 i 26 meseci), dok je OS bio statistički značajno duži u grupi pacijenata kod kojih je primenjena SRS (64 meseca) u odnosu na grupu pacijenata lečenih inicijalno erlotinibom (59). Ali kod pacijenata koji su

progredirali, pacijenti u grupi sa WBRT su imali 24% šansu da progrediraju u CNS, za razliku od pacijenata lečenih erlotinibom kod kojih je šansa iznosila 58%, dok je u grupi kod koje je primenjen SRS šansa za progresiju bolesti u CNS iznosila 71% (59). Razlika je bila statistički značajna.

Zheng i saradnici (60) sprovedli su meta analizu koja je obuhvatila 622 pacijenta sa EGFRpoz NSCLC i metastazama u CNS. Rezultati su pokazali da su pacijenti lečeni primenom WBRT i erlotinibom/gefitinibom imali bolji RR, bolju stopu remisije u CNS, bolju kontrolu bolesti, duži OS i jednogodišnju stopu OS (60). Nije uočena značajna razlika u pojavi ozbiljnih neželjenih efekata kod pacijenata koji su istovremeno primali WBRT i erlotinib/gefitinib, nasuprot pacijenata koji su primali samo WBRT (60).

ARCHER1050 studija (20) ispitivala je efikasnost dakomitiniba u prvoj terapijskoj liniji kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim EGFRpoz NSCLC u poređenju sa gefitinibom. Bili su uključeni samo pacijenti sa čestim mutacijama. mPFS iznosio je 14.7 meseci nasuprot 9.2 meseca (20). Međutim nisu bili uključeni pacijenti sa metastazama u CNS (20).

Iako nisu bili uključeni pacijenti sa metastazama u CNS, neuroprotektivni efekat dakomitiniba pokazan je indirektno, naime bila je niža incidenca pojave metastaza u CNS (1.8% nasuprot 6.2%, HR 0.27) (61). mOS je iznosio 34.1 mesec za pacijente lečene dakomitinibom, nasuprot 26.8 meseci za pacijente lečene gefitinibom (62). S obzirom na značajno veću stopu neželjenih efekata, postojala je i potreba za redukcijom doze, što kako je pokazano nije uticalo na efikasnost (63).

Juang i saradnici (64) sprovedli su studiju faze II u kojoj su ispitivali efikasnost dakomitiniba kod 30 pacijenata sa metastazama u CNS, kod kojih prethodno nije sprovedena zračna terapija. Intrakranijalna ORR je iznosila impresivnih 96.7%, a kompletan intrakranijalni odgovor je postignut kod 63.3%. mPFS intrakranijalno nije dostignuto, dok su jednogodišnja i dvogodišnja stopa intrakranijalnog PFS iznosile 78.6% i 70.4%, redom (64). Što se tiče mPFS sveukupno iznosio je 17.5 meseci (64). Nešto manje od petine pacijenata je imalo neželjene efekte leka, a od njih 83.3% je zahtevalo redukciju doze (64). Ni kod jednog pacijenta nije obustavljena terapije zbog neželjenih efekata (64).

Lux-Lung 6 studija (41) ispitivala je efikasnost afatiniba nasuprot HT kod azijske populacije pacijenata sa EGFRpoz NSCLC. mPFS je bio značajno duži u grupi pacijenata lečenih afatinibom u poređenju sa pacijentima lečenim HT, 11.0 nasuprot 5.6 meseci, redom (41).

Lux-Lung 3 studija (19) takođe je pokazala superiornost afatiniba u odnosu na standardnu HT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim i metastatskim EGFRpoz NSCLC.

Analizom rezultata Lux-Lung 3 i Lux-Lung 6 studija, nije pokazana razlika u ukupnom preživljavanju ni u jednoj studiji između pacijenata lečenih afatinibom nasuprot pacijenata lečenih HT (Lux-Lung 3 28.2 meseca u obe grupe; Lux-Lung 6 23.1 nasuprot 23.5 meseca) (24). Međutim u obe studije je pokazano statistički duži OS kod pacijenata sa del 19 (Lux-Lung 3 33.3 nasuprot 21.1 mesec; Lux-Lung 6 31.4 nasuprot 18.4 meseca), dok kod pacijenata sa L858R pm nije bilo ststistički značajne razlike u OS u obe studije (Lux-lung 3 27.6 nasuprot 40.3 meseca; Lux-Lung 6 19.6 nasuprot 24.3 meseca) (24).

Lux-Lung 7 studija (65) ispitivala je efikasnost afatiniba nasuprot gefitinibu kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim EGFRpoz NSCLC. mPFS je bio statistički značajno duži u grupi pacijenata lečenih afatinibom, 11.0 nasuprot 10.9 meseci, ali kako je u apsolutnim brojevima ta razlika iznosila samo 7 dana, u smernicama su oba leka uvrštena sa istim nivoom preporuka (65). Neželjeni efekti su se češće javljali kod pacijenata lečenih afatinibom (65). Daljim praćenjem i analizom rezultata ove tri studije zaključeno je da je 10-12% pacijenata imalo odgovor na afatinib duži od 3 godine (66). Kliničke karakteristike ovih pacijenata nisu se razlikovale u odnosu na celokupnu populaciju (66). Daljom analizom podgrupa pokazano je da je afatinib aktivan i kod pacijenata sa retkim mutacijama (67).

Osimertinib, EGFR TKI treće generacije, poređen je u FLAURA studiji (68) sa EGFR TKIs prve generacije. Uključeno je 556 pacijenata sa čestim mutacijama, među kojima i pacijenti sa stabilnim metastazama u CNS (19% lečenih osimertinibom i 23% lečenih EGFR TKIs prve generacije) (68). Rezultati su pokazali značajno duže mPFS (18.9 nasuprot 10.2 meseca) i sličan bezbednosni profil, ali sa nižom stopom ozbiljnih neželjenih efekata (68). mOS je iznosio 38.6 nasuprot 31.8 meseci (69). Takođe pokazano je da je bio smanjen rizik od CNS progresije sa osimertinibom. mPFS u CNS nije dostignut za pacijente lečene osimertinibom nasuprot 13.9 meseci za pacijente lečene prvom generacijom EGFR TKIs. Razlika je bila statistički značajna (70).

Tabela 30. Pregled studija koje su ispitivale efikasnost EGFR TKI u prvoj liniji lečenja

Studija	Ispitivani lek	PFS (meseci)	OS (meseci)
IPASS (22)	Gefitinib	10.8 vs 5.4	30.5 vs 23.6; p=0.31
EURTAC (23)	Erlotinib	9.7 vs 5.2	/
ARCHER 1050 (20)	Dakomitinib	14.7 vs 9.2	34.1 vs 26.8
Lux Lung 3 (19)	Afatinib	11.1 vs 6.9	/
FLAURA (68,69)	Osimertinib	18.9 vs 10.2	38.6 vs 31.8
FLAURA 2 (71)	Osmertinib+HT	25.5 vs 16.7	NR vs 36.7
MARIPOSA (75)	Amivantanab+ lazertinib	23.7 vs 16.6	/

Dalja istraživanja išla su u pravcu primene kombinacije lekova. Tako je studija FLAURA2 ispitivala efikasnot osimertiniba u kombinaciji sa HT nasuprot samo osimertinibu (71). Studija je obuhvatila 557 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su imali česte mutacije. PFS je bio značajno duži u grupi pacijenata koji su lečeni kombinacijom osimertiniba i HT (25.5 meseci i 16.7 meseci redom), HR 0.62 (71). Jednogodišnja stopa PFS iznosila je 57% za pacijente lečene kombinacijom u odnosu na 41% za pacijente lečene samo osimertinibom (71). ORR je iznosio 83% i 76%, redom, a dužina trajanja odgovora 24 meseca odnosno 15.3 meseci (71). Očekivano neželjeni efekti su bili češći u grupi pacijenata lečenih kombinacijom i bili su uglavnom prethodno poznati vezano za svaku komponentu pojedinačno (72). Takođe pokazano je da su pacijenti lečeni kombinacijom imali bolju efikasnost u CNS, uključujući kasniju progresiju bolesti u CNS, bez obzira na inicijno prisutvo bolesi u CNS (73). Finalna analiza ukupnog preživljavanja pokazala je statistički značajno duže ukupno preživljavanje u grupi pacijenata lečenih kombinacijom osimertiniba i HT nasuprot samo osimertinibu, 47.5 meseci i 37.6 meseci, redom (74).

MARIPOSA studija (75) ispitivala je efikasnost lazertiniba (EGFR TKI treće generacije) i Amivantamaba (EGFR-MET bispecifično antitelo) nasuprot ili osimertinibu ili lazertinibu. mPFS je iznosio 23.7 meseci za kombinaciju, nasuprot 16.6 meseci za monoterapiju osimertinibom (75). Daljom analizom pokazano je da su pacijenti lečeni kombinacijom imali statistički značajno duže OS, a šansa za smrtni ishod bila je 25% manja ukoliko su pacijenti lečeni kombinacijom (HR 0.75) (76). Međutim i sa ovom kombinacijom je postojao veći broj neželjenih efekata (76).

Rezultati real-world studije potvrdili su efikasnost osimertiniba, mPFS iznosio je 16.9 meseci a mOS 32.0 meseci (77). Naime pacijenti su bili podeljeni u dve grupe, jednu su činili pacijenti koji su ispunjavali uključujuće kriterijume za studiju FLAURA, a drugu pacijenti koji ih nisu ispunjavali (najčešće kardiološki faktori rizika, loš ECOG PS, prisustvo retkih mutacija, i bubrežna insuficijencija). U grupi pacijenata koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju FLAURA mPFS iznosio je 31.1 mesec, mOS nije dostignut, dok je u grupi pacijenata koji nisu ispunjavali ove kriterijuma mPFS iznosio 12.2 meseca, mOS iznosio je 16.5 meseci (77). U grupi pacijenata koji nisu ispunjavali kriterijume za studiju FLAURA 25% pacijenata je imalo ECOG PS ≥ 2 (73). Za razliku od studije FLAURA ovde je bilo uključeno i 15% pacijenata sa retkim mutacijama (77).

Brzozowska i saradnici (78) objavili su rezultate analize OS kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC koji su lečeni EGFR TKIs prve i druge generacije u Poljskoj. Pacijenti su lečeni u prvoj ili drugoj terapijskoj liniji. mOS kod pacijenata lečenih afatinibom u prvoj liniji iznosio je 22.8 meseci, a 12-mesečna stopa OS iznosila je 75.4%, dok je kod pacijenata lečenih gefitinibom u prvoj liniji mOS iznosio 16 meseci, a 12-mesečna stopa OS iznosila je 64.2% (78). Za pacijente lečene erlotinibom nisu prikazani odvojeno podatci za pacijente lečene u prvoj liniji (78).

Druga analiza podataka iz Poljske pokazala je statistički značajno duže mPFS i 12-mesečnu stopu OS za pacijente lečene afatinibom u odnosu na erlotinib i gefitinib, (16.4 meseci, 12.1 mesec, 10.3 meseci, redom; 78.2%, 71.6%, 69.1%, redom) (79). Takođe pokazano je da su pacijenti koji su imali neželjene efekte imali bolje ishode u odnosu na pacijente bez neželjenih efekata, a među pacijentima sa neželjenim efektima bolje ishode su imali pacijenti sa neželjenim efektima gradusa 3-4 u odnosu na one sa neželjenim efektima gradusa 1-2 (79).

Jedna meta analiza analizirala je efikasnost afatiniba nasuprot erlotinibu i gefitinibu u prvoj liniji lečenja, kod različitih podgrupa azijske populacije pacijenata sa čestim mutacijama (80).

Obuhvaćeno je 11 retrospektivnih studija. OS je bio značajno duži kod pacijenata lečenih afatinibom i erlotinibom u odnosu na gefitinib, ali što se tiče PFS ta razlika je pokazana samo za afatinib u poređenju sa gefitinibom. Kod pacijenata sa L858R pm nije bilo razlike u OS između tri leka, međutim što se tiče PFS, afatinib je imao značajno duži PFS u poređenju sa erlotinibom i gefitinibom (80). Dok je kod pacijenata sa del 19 OS bio značajno duži u grupi lečenih afatinibom u odnosu na gefitinib (80). PFS je bio značajno duži kod pacijenata lečenih afatinibom i erlotinibom u poređenju sa gefitinibom (80). Što se tiče pacijenata sa metastazama u CNS, OS i PFS su bili značajno duži kod pacijenata lečenih afatinibom u poređenju sa pacijentima lečenih gefitinibom, dok su pacijenti lečeni erlotinibom imali duži PFS u odnosu na pacijente lečene gefitinibom (80).

REFLECT studija (81) obuhvatila je pacijente iz 4 evropske zemlje, njih ukupno 389, koji su lečeni u prvoj liniji primenom erlotiniba, gefitiniba i afatiniba. Bilo je uključeno 19% pacijenata koji su imali ECOG PS ≥ 2 . mPFS iznosio je 14.0 meseci, a mOS iznosio je 26.6 meseci (81). Prosečno vreme do razvoja metastaza u CNS iznosilo je 18.5 meseci (81).

Turnsek i saradnici (82) objavili su analizu efikasnosti kod pacijenata iz Slovenije sa EGFRpoz NSCLC lečenih u prvoj terapijskoj liniji EGFT TKIs prve i druge generacije. Studija je bila retrospektivna i obuhvatila je 120 pacijenata. mPFS iznosio je 15.6 meseci a mOS 28.9 meseci (82).

Jedna retrospektivna studija ispitivala je efikasnost afatiniba u prvoj liniji lečenja ili kao rechallenge. mPFS i mOS kod pacijenata lečenih u prvoj liniji iznosili su 17.8 meseci i 39.5 meseci, redom (83). RR iznosio je 64.4%. Daljom analizom pokazano je da su pacijenti kod kojih je redukovana doza imali duži mPFS u odnosu na pacijente kod kojih nije bilo potrebe za redukcijom doze, 18.5 meseci nasuprot 7.9 meseci, redom, razlika je bila statistički značajna (83).

Analiza pacijenata iz Holandije obuhvatila je 596 pacijenata lečenih u prvoj liniji EGFR TKIs prve i druge generacije. mOS iznosio je 20.2 meseca (84). Kod pacijenata sa metastazama u CNS erlotinib je pokazao najbolju efikasnost u poređenju sa gefitinibom, dok su rezultati bili slični kao kod pacijenata lečenih afatinibom (84).

Podatci dobijeni analizom skoro 1500 pacijenata iz Finske lečenih EGFR TKI prve i druge generacije, pokazali su da je preživljavanje bilo slično kao u registracionim studijama (85). Pacijenti lečeni afatinibom imali su numerički duže vreme na terapiji u odnosu na pacijente

lečene gefitinibom, 13.9 nasuprot 11.9 meseci (85). Takođe pacijenti lečeni afatinibom imali su duže preživljavanje u poređenju sa gefitinibom (HR 0.67). Osimertinib je primenjen kod samo 20% pacijenata u narednim linijama (85).

Jedna velika studija obuhvatila je preko 10000 pacijenata lečenih EGFR TKI prve i druge generacije. mOS iznosio je 24.2, 25.7 i 29.1 mesec za pacijente lečene gefitinibom, erlotinibom i afatinibom, redom (86). Razlika je bila statistički značajna. Ali HR iznosio je 0.85 i 0.91 u poređenju sa gefitinibom i erlotinibom redom (86). mPFS iznosio je 10.9, 11.7 i 13.4 meseca za gefitinib, erlotinib i afatinib redom (HR 0.79 i 0.89 za gefitinib i erlotinib, redom). Razlika je bila statistički značajna (86).

Real-world podatci su pokazali da su pacijenti lečeni afatinibom imali mPFS 13.4 meseca (14.3 i 10.1 mesec za česte i retke mutacije, redom) (87). Srednje vreme na terapiji bilo je najduže ukoliko je primenjivan afatinib pa potom osimertinib, i iznosilo je 32.8 meseci. mOS iznosio je 41.2 meseci (87).

Još jedna retrospektivna analiza pokazala je da je mOS iznosio 19.1, 22.9 i 35.6 meseci za gefitinib, erlotinib i afatinib, redom (88). Razlika je bila statistički značajna između gefitiniba i afatiniba. Takođe značajno duže mOS je pokazano za afatinib u odnosu na zbirnu analizu za erlotinib i gefitinib, iako je mPFS bio sličan (88). U ovoj studiji pokazano je da je mOS samo 3 meseca bio kraći u odnosu na rezultate registracione studije za osimertinib (88).

Lin i saradnici (89) su ispitivali efikasnost erlotiniba i gefitiniba kod 137 pacijenata sa metastatskim EGFR poz adenokarcinomom pluća. OS je računat od momenta započinjanja prve linije sistemske terapije za metastatsku bolest do smrtnog ishoda, a oko 68% pacijenta je lečeno primenom TKI u prvoj liniji lečenja (89). Srednje PFS i OS iznosili su 12.1 i 30.9 meseci, redom (89). Nakon pet godina 14.6% pacijenata je i dalje bilo živo. Multivarijantna analiza je pokazala da su pacijenti sa del 19, bez ekstratorakalnih ili metastaza u CNS, kao i pacijenti koji nisu aktivni pušači imali duži OS (89). Nasuprot, starost, pol, inicijalni stadijum bolesti (bili su uključeni i pacijenti koji su prethodno dijagnostikovani u I, II ili III stadijumu bolesti), prisustvo metastaza u jetri, kostima i nadbubrežnim žlezdama, primenjen lek, kao i linija lečenja nisu imali uticaj na OS (89).

Sprovedena je velika retrospektivna studija u Japanu koja je obuhvatila više od 1600 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim EGFRpoz NSCLC (90). Većina pacijenata je u nekom momentu lečena primenom EGFR TKIs. Većina, njih 81.3% je lečena

Gefitinibom, 14.8% erlotinibom, i samo 1 % afatinibom (90). U analizu su bili uključeni i pacijenti sa ECOG PS \geq 2, a 29.5% pacijenata je imalo metastaze u CNS (90). Srednje vreme praćenja je bilo 29.5 meseci, a mOS je iznosio 29.7 meseci. Petogodišnja stopa OS je iznosila 21.5% (računato od započinjanja prve terapijske linije) (90).

U drugoj velikoj studiji koja je obuhvatila više od 2000 pacijenata sa EGFRpoz NSCLC a koji su lečeni primenom EGFR TKI prve i druge generacije, stopa odgovora je bila 66.7%, a kontrola bolesti je postignuta kod 81.5% pacijenata. Prošćčna starost je bila 67 godina, a pacijenti koji su imali odgovor na terapiju su bili mlađi od pacijenata koji nisu imali odgovor na terapiju. Pacijenti koji su imali 65 godina ili manje, kao i pacijenti sa ECOG PS 0-1, imali su bolju stopu odgovora u odnosu na pacijente koji su bili stariji od 65 godina i onih koji su imali loš ECOG PS. Takođe pacijenti sa del 19 imali su bolju stopu odgovora u poređenju sa pacijentima sa pm L858R mutacijom. U ovom istraživanju nije pokazano da su pušački status i pol imali uticaj na ishode. Najčešćće mesto metastaziranja bile su kosti, 46.2%, potom pleura 45%, pluća 39.1%, CNS 29.7% i jetra 13.2%. Sva metastatska mesta, osim pluća, bila su povezana sa lošijim odgovorom na lećenje EGFR TKI prve i druge generacije (91).

Lin i sardnici su sprovedi analizu na oko 300 pacijenata sa EGFRpoz NSCLC. Pokazano je da je srednje OS iznosilo 37 meseci. Nije bilo razlike u PFS između pacijenata koji su lećeni gefitinibom, erlotinibom i afatinibom (92).

Dalje, Tompkins i saradnici (93) su sprovedi retrospektivnu analizu kojom su istraživali da li postoje demografske razlike i da li su nađene različite ko-mutacije kod pacijenata sa metastatskim NSCLC koji su lećeni prvom i drugom generacijom EGFR TKI a koji su živali duže od 5 godine u odnosu na one pacijente koji su živali kraće od 5 godina. Broj i ućestalost udrženih mutacija se nije razlikovao između ove dve grupe pacijenata, a najčešće su nađene TP53 i PIK3CA, sa sličnom ućestalošću u obe grupe (93). Rezultati su pokazali da su pacijenti koji su imali metastaze u CNS i pacijenti koji su pušaći imali veće šanse za smrtni ishod tokom 5 godina, ali nisu imali znaćajno lošiji OS, dok su pacijenti sa metastazama u jetri imali lošije petogodišnje preživljavanje, ali nisu imali veće šanse za smrtni ishod tokom 5 godina (93). Takođe pacijenti sa retkim mutacijama su imali lošiji OS i veće šanse za smrtni ishod tokom 5 godina (93).

Real-world studije su pokazale različite rezultate u pogledu efikasnosti osimertiniba u poređenju sa EGFR TKIs prve i druge generacije. Neke su pokazale superiornost Osimertiniba, dok se druge pokazale da nema razlike u efikasnosti.

Jedna studija poredila je efikasnost osimertiniba sa EGFR TKIs prve i druge generacije. Trećina pacijenata imala je metastaze u CNS i takođe trećina pacijenata je imala ECOG PS ≥ 2 (94). Pokazano je da su ishodi bili značajno bolji u grupi pacijenata lečenih osimertinibom u odnosu na pacijente lečene afatinibom, erlotinibom i gefitinibom. mPFS iznosio je 17.6 nasuprot 9.4 meseca, dok je mOS numerički bio duži kod pacijenata lečenih osimertinibom, ali razlika nije bila statistički značajna (33.8 nasuprot 24.2 meseca) (94).

U jednoj meta-analizi real-world rezultata efikasnosti EGFR TKIs prve, druge i treće generacije, pokazano je da su pacijenti lečeni afatinibom imali značajno duže OS u poređenju sa osimertinibom, HR 0.46, erlotinibom, HR 0.71 i gefitinibom, HR 0.56 (95). Zatim, kod pacijenata lečenih afatinibom PFS je bio duži u poređenju sa erlotinibom (HR 0.63) i gefitinibom (HR 0.45), ali ne i osimertinibom (95). Takođe pokazano je da su pacijenti lečeni afatinibom imali najveću šansu za dugo ukupno preživljavanje (95).

Skoro su objavljeni rezultati real-world istraživanja, koje je poredilo efikasnost osimertiniba sa EGFR TKIs prve i druge generacije (96). Interesantno, nije postojala razlika u ukupnom preživljavanju, iznosio je 16.9 meseci za osimertinib i 16.6 meseci za EGFR TKIs prve i druge generacije (96). Pacijenti sa retkim mutacijama imali su statistički lošije preživljavanje u odnosu na pacijente sa čestim mutacijama (96). Ova studija obuhvatila je i pacijente sa lošijim ECOG PS, i oni su činili oko trećinu pacijenata (96).

U još jednoj studiji koja je direktno poredila efikasnost EGFR TKIs druge i treće generacije, nije pokazana statistički značajna razlika u efikasnosti. Pokazana je numerička prednost Osimertiniba kod pacijenata sa del 19, dok kod pacijenata sa metastazama u CNS i del 19 mutacijom nije postojala statistički značajna razlika, ali je numerička prednost bila na strane EGFR TKIs druge generacije (97).

Retrospektivna observaciona studija sprovedena u Americi obuhvatila je preko 2500 pacijenata koji su lečeni EGFR TKIs prve, druge i treće generacije (98). Rezultati su pokazali bolje ishode za pacijente lečene osimertinibom (98). mPFS iznosio je 17.8 meseci, nasuprot 8.7 i 10.5 meseci za pacijente lečena EGFR TKI prve odnosno druge generacije, redom (98). Oko 60% pacijenata lečenih osimertinibom primilo je drugu liniju lečenja nasuprot oko 30% pacijenata lečenih prvom ili drugom generacijom EGFR TKI (98).

Iz rezultata TREAD Project 01 izvučeni su podaci za japansku populaciju. Nije pokazana razlika u OS između osimertiniba i EGFR TKIs prve i druge generacije u prvoj terapijskoj

liniji, 42.0 i 42.4 meseca, redom (99). Slični rezultati su dobijeni bez obzira na prisutnu mutaciju, del 19 ili L858R pm. mOS ukoliko je Osimertinib primenjivan u drugoj ili narednim linijama iznosio je 60.2 meseca. Takođe nije pokazana razlika između afatiniba, erlotiniba i gefitiniba (99).

Malo je real-world studija koje su poredile efikasnost Osimertiniba sa EGFR TKIs prve i druge generacije kod pacijenata sa retkim mutacijama. Barsouk i saradnici (100) su sprovedi retrospektivnu analizu, koja je obuhvatila 355 pacijenata sa metastatskim EGFRpoz NSCLC, od kojih je 10% imalo retke mutacije (G791X, exon 20, L861Q, S768I, C797S, 6 pacijenata je imalo udružene mutacije). Svi pacijenti su primali EGFR TKIs u prvoj liniji lečenja (100). Grupa pacijenata sa retkim mutacijama nije se značajno razlikovala od grupe pacijenata sa čestim mutacijama (100). Pokazano je da je Osimertinib bio superiorniji u pogledu i mPFS i mOS (22meseca, 32 meseca, redom), u odnosu na afatinib (12meseci, 21 mesec, redom) i erlotinib (9 meseci, 17 meseci, redom) (100). Razlika je bila statistički značajna. Takođe, redukcija doze i prekid terapije su bili značajno ređi kod pacijenata lečenih osimertinibom, u odnosu na pacijente lečena aftinibom i erlotinibom (100).

Pretraživanjem literature, nađen je samo jedan rad u kome su pokazani rezultati dugotrajnog praćenja pacijenata koji su lečeni prvom generacijom EGFR TKI.

Hirsh i saradnici (101) su prikazali rezultate dugotrajnog praćenja 191 pacijenta koji su lečeni Gefitinibom. Desetogodišnja i 15-godišnja stopa OS, iznosile su 86% i 59%, redom (101). Od svih pacijenata uključenih u analizu demografski podatci su bili dostupni za njih 79, a samo kod 17 (22%) pacijenata je bio poznat EGFR mutacioni status (10 pacijenata je imalo EGFR poz NSCLC) (101). Među pacijentima za koje su bili dostupni podatci većinu su činile žena, bivši pušači i nepušači (101).

Drugi dostupni podatci o dugotrajnom preživljavanju kod pacijenata lečenih EGFR TKI prve i druge generacije publikovani su u vidu prikaza slučaja (102-107).

Oligoprogresija podrazumeva da je došlo do progresije na ograničenom broju mesta (najčešće 3-5), dok su ostale lezije bez progresije (108-110). Svakako se savetuje rebiopsija, ukoliko su promene dostupne, radi utvrđivanja mehanizma rezistencije. Ukoliko je moguće potrebno je razmotriti lokalnu terapiju uz nastavak prethodne terapije. Takođe pokazano je da lokalni tretaman oligoprogresivnih lezija dovodi do boljih ishoda (108-110).

Jiang i saradnici (111) su ispitivali da li prisustvo metastaza u jetri ima uticaja na efikasnost EGFR TKI. Analiza je obuhvatila skoro 600 pacijenata sa NSCLC od kojih je 99 imalo metastaze u jetri, a 296 je imalo EGFRpoz NSCLC. Samo 56 pacijenata je primilo EGFR TKI u prvoj liniji lečenja (111). Pacijenti sa EGFRpoz NSCLC sa metastazama u jetri koji su lečeni EGFR TKI, imali su kraći PFS i OS u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri. Pacijenti sa metastazama u jetri koji su lečeni u prvoj liniji hemioterapijom, bez obzira na EGFR status, imali su sličan PFS i OS u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri (111).

Slični rezultati su prikazani od strane Wua i saradnika. Od 148 pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pluća koji su lečeni gefitinibom, njih 19 je imalo metastaze u jetri. Pacijenti sa metastazama u jetri su imali kraći PFS i OS u poređenju sa pacijentima bez metastaza u jetri (112).

Jedno zanimljivo istraživanje je pokazalo sličan OS kod EGFRwt i EGFRpoz pacijenata sa NSCLC koji su inicijalno imali metastaze u jetri. EGFRpoz pacijenti su lečeni primenom EGFR TKI, dok su EGFRwt pacijenti bili lečeni primenom hamioterapije ili simptomatskom terapijom ukoliko su bili lošeg ECOG PS. Bilo je uključeno 490 pacijenata od kojih je 39 bilo EGFRpoz i imalo metastaze u jetri (113).

Slično našim rezultatima Castanon i saradnici su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u OS kod pacijenata sa EGFRmut NSCLC i metastazama u jetri u poređenju sa pacijentima EGFRmut NSCLC i bez metastaza u jetri a koji su lečeni EGFR TKI (114).

Ni jedna studija nije pokazala dugotrajne rezultate praćenja kod pacijenata sa metastazama u jetri, osim prikaza slučaja objavljenog od strane Jovanović i saradnika (107).

Kao što je prethodno već pomenuto uprkos inicijalno dobrom odgovoru na EGFR TKI prve i druge generacije, u nekom momentu lečenja dolazi do razvoja stečene rezistencije najčešće zbog nastanka sekundarne mutacije T790M u egzonu 20. Međutim 20-30% pacijenata nema odgovor na TKI zbog postojanja primarne rezistencije (115).

Neka istraživanja su pokazala da se T790M mutacija češće javlja kod pacijenata sa inicijalno prisutnom del 19 nego kod pacijenata sa pm L858R mutacijom. Ova zbirna analiza je obuhvatila više od 1700 pacijenata, a učestalost T790M mutacije je iznosila 45.25%, kod pacijenata sa del 19 i L858R iznosila je 53% i 36%, redom (116).

Jednom drugom analizom je pokazano da pacijenti koji su imali parcijalni odgovor na prethodno lečenje EGFR TKI prve i druge generacije češće su razvijali rezistenciju pojavom T790M mutacije, kao i pacijenti kod kojih se progresija javila u vidu novih metastaza u plućima, dok se ređe javljala kod pacijenata sa novim metastazama u CNS. Takođe ova mutacija je češće nađena kod pacijenata sa del 19 u odnosu na L858R, ali razlika nije bila statistički značajna (117).

Lin i saradnici su pokazali da su pacijenti lečeni gefitinibom, oni koji su lečeni duže od 13 meseci, inicijalno prisustvo metastaza u jetri i pacijenti sa retkim mutacijama, češće imali T790M kao mehanizam stečene rezistencije (118).

Huang i saradnici su pokazali učestalost od 46.3% T790M u momentu progresije kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim i metastatskim NSCLC, koji su lečeni prvom generacijom EGFR TKI. Pacijenti koji su lečeni 11 meseci ili duže, kao i pacijenti sa del 19 češće su imali T790M mutaciju (119).

Postoje i sugestije da je postojanje udruženih mutacija razlog rezistencije na EGFR TKI (120-129).

Suprotno ovim rezultatima Bironzo i saradnici su analizirali 106 uzoraka, od kojih je kod 59 pokazano postojanje udruženih mutacija. Nije pokazana razlika u mOS, mPFS i ORR kod pacijenata sa i bez pridruženih mutacija. Takođe pokazano je da su pridružene mutacije bile češće kod mlađih pacijenata (130).

Uloga sPD-L1 kao prediktivnog biomarkera kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća

Za razliku od naših rezultata većina studija je pokazala da pacijenti sa povišenim vrednostima sPD-L1 imaju lošije ishode lečenja, bez obzira na primenjenu terapijsku opciju. Jedina studija u kojoj je pokazano da pacijenti sa višim vrednostim sPD-L1 imaju bolje ishode, bila je studija Zhenga i saradnika, ali je ova studija obuhvatala pacijente sa karcinomom želudca (131).

Poređenje rezultata različitih studija je otežano jer ne postoji konsenzus oko referentnog opsega za sPD-L1. U našoj studiji 28.6% pacijenata je imalo vrednosti iznad gornje granice za zdrave kontrole. Moguće objašnjenje za ovakav rezultat je to što su našu grupu pacijenata činili oni kod kojih je postignuta kontrola bolesti, a takođe i mali broj ispitanika.

Li i saradnici pokazali su da nije bilo razlike u nivou sPD-L1 između pacijenata sa NSCLC i zdravih kontrola. Međutim, većina pacijenata 76.5%, imali su I, II i IIIa stadijum bolesti, dok 86% pacijenata nije imalo udaljene metastaze. Takođe pokazano je da su pacijenti sa II, III i IV stadijumom bolesti imali veće nivoe sPD-L1 u poređenju sa pacijentima sa I stadijumom bolesti, ali razlika nije bila statistički značajna (132).

Druge dve studije su pokazale značajno više nivoe sPD-L1 kod pacijenata sa karcinomom pluća u odnosu na zdrave kontrole, ali su ove studije obuhvatile pacijente sa uznapredovalim stadijumom karcinoma pluća (133,134).

Malo je studija koje su ispitivale povezanost sPD-L1 sa ishodima lečenja kod pacijenata sa EGFRpoz NSCLC.

Zhang i saradnici su pokazali da i u ovoj grupi pacijenata kao i u celoj grupi pacijenti sa višim nivoima su imali lošiju prognozu, ali razlika nije bila statistički značajna (133).

Tiako Meyo i saradnici su poredili nivoe sPD-L1 kod EGFRpoz i EGFRwt. Pozitivni nivoui sPD-L1 kod pacijenata lečenih nivolumabom (EGFRwt) bili su povezani sa lošijim PFS, dok ta korelacija nije nađena kod EGFRpoz pacijenata (135).

Vecchiarelli i saradnici ispitivali su povezanost sPD-L1 i ishoda kod pacijenata sa uznapredovalim i metastatskim NSCLC. Pacijenti lečeni hemioterapijom imali su značajan porast sPD-L1 nakon 3 meseca lečenja. Pacijenti lečeni TKIs i imunoterapijom nisu imali značajne promene u srednjim nivoima sPD-L1. Nije bilo značajne razlike u ORR, PFS i OS između pacijenata sa visokim i niskim nivoima sPD-L1 (136).

Tabela 31. Pregled rezultata različitih studija koje su ispitivale ulogu sPD-L1 kao biomarkera.

Studija	Studijska populacija	Referentna vrednost za sPD-L1	Rezultati
Jin et al. (137)	SCLC	7.0 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima nisu reagovali na HT.
Okuma et al. (134)	Uznapredovali NSCLC	7.32 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima imali su lošiju prognozu.
Jia et al. (138)	EGFRpoz adenokarcinom pluća	568.19 pg/mL	Pacijenti sa višim vrednostima sPD-L1 inicijalno i pacijenti sa visokim vrednostima sPD-L1 tokom lečenja imali su lošiji PFS, ali razlika nije bila statistički značajna.
Zhang et al. (133)	NSCLC, zdrave kontrole	0.636 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima imali su lošiju prognozu; isti rezultati su pokazani kod pacijenata sa EGFRpoz tumorima, ali razlika nije bila statistički značajna.
Okuma et al. (139)	NSCLC	3.357 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima imali su lošiju prognozu.
Costantini et al. (140)	Uznapredovali NSCLC (EGFRwt, ALK negat)	0.0337 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima imali su lošiju prognozu.
Tiako Meyo et al. (135)	EGFRwt vs. EGFRmut	0.156 ng/mL	Pozitivni nivoi sPD-L1 kod pacijenata lečenih nivolumabom bili su povezani sa lošijim PFS; ta korelacija nije nađena kod EGFRpoz pacijenata. Nakon dva ciklusa nivolumaba, pacijenti sa porastom ili stabilnim nivoima sPD-1 imali su duži PFS i OS.
Zheng et al. (131)	Uznapredovali karcinom želudca	0.5993 ng/mL	Pacijenti sa višim nivoima imali su bolju prognozu.
Vecchiarelli et al. (136)	Uznapredovali NSCLC, zdrave kontrole	37.81 pg/mL	Pacijenti lečeni hemioterapijom imali su značajan porast sPD-L1 nakon 3 meseca lečenja. Pacijenti lečeni TKIs i imunoterapijom nisu imali značajne promene u srednjim nivoima sPD-L1. Nije bilo značajne razlike u ORR, PFS i OS između pacijenata sa visokim i niskim nivoima sPD-L1.

ZAKLJUČAK

- Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti u svetu kod oba pola. U 2022 godini, bio najčešće dijagnostikovani karcinom kod muškaraca, a drugi po redu kod žena.
- Postoje dva osnovna podtipa karcinoma pluća.
- Kod većine pacijenata bolest se otkrije u uznapredovalom stadijumu.
- Srednje ukupno preživljavanje primenom platinskog dubleta iznosi 8 meseci, a stopa odgovora 20%, dok petogodišnje preživljavanje iznosi manje od 5%.
- Molekularna i imunoterapija dovele su do značajnog poboljšanja ishoda.
- Mutacije u genu za EGFR sreću se u egzonomima 18-21, načešće se del 19 i pm L858R u egzonu 21.
- Pacijenti sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća imaju bolje ishode ukoliko se leče primenom EGFR TKIs.
- Pacijenti sa HOBP pet puta češće oboljevaju od karcinoma pluća i ova grupa pacijenata ima veću smrtnost.
- Obuhvatili smo 206 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom pluća, koji su bili podeljeni u dve grupe- 105 pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća i 101 pacijent sa EGFRwt adenokarcinomom pluća.
- Pokazana je značajna razlika po polu između grupa sa predominacijom ženskog pola u grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća što je u skladu sa prethodnim istraživanjima.
- Pacijenti sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća su bili nešto stariji od pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća.
- Što se pušačkog statusa tiče pacijenti sa EGFRpoz adenokarcinomom su češće bili nepušači za razliku od pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća koji su češće bili pušači, što je takođe u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja.
- Pacijenti sa EGFRwt adenokarcinomom pluća nisu imali metastaze u više udaljenih organa, dok je većina pacijenata u obe grupe imala T4 bolest.
- Većina EGFRpoz pacijenata imala je IV stadijum bolesti (93.3%), nasuprot 69.3% pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća.

- Pokazana je statistički značajna razlika u učestalosti metastaza u jetri, dok je blizu konvencionalnog nivoa po metastazama u kostima i CNS.
- Nije bilo razlike po grupama u zavisnosti od prisustva HOBP.
- U grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća većina ih je imala česte mutacije, del 19 i L858R pm u egzonu 21, (njih 84.7%), dok je kod 15.2% pacijenata nađeno da imaju retke EGFR mutacije.
- U grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom 42.9% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti postignuta kod 76.2% pacijenata. U kontrolnoj grupi 39% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je kontrola bolesti ostvarena kod 64% pacijenata.
- Vreme do progresije iznosilo je 9 meseci za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća, dok je za pacijente sa EGFRwt PFS iznosio svega 4 meseca. Razlika je bila statistički značajna.
- Ni jedan pacijent sa EGFRwt adenokarcinomom nije imao i lokalnu i udaljenu progresiju u momentu preseka, dok je u grupi pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća 14.7% pacijenata imalo i udaljenu i lokalnu progresiju.
- Kod pacijenata sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća veći broj pacijenata je imao više od 3 meseta progresije bolesti 55.7%, za razliku od 34.1% pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća. Razlika je bila statistički značajna.
- OS za pacijente sa EGFRpoz adenokarcinomom pluća iznosio je 13 meseci nasuprot 16 meseci za pacijente sa EGFRwt. Razlika nije bila statistički značajna.
- Postoji značajna povezanost između pušačkog statusa i odgovora na terapiju kod pacijenata sa EGFRwt adenokarcinomom pluća. Naime 58.3% pacijenata koji su nepušači nisu imali odgovor na primenjenu hemioterapiju.
- Nije bilo statistički značajne razlike u PFS u zavisnosti od pušačkog statusa kod EGFR pozitivnih pacijenata, mada se vidi jasna numerička prednost za pacijente koji su bivši pušači. Statistički značajna razlika je uočena kod pacijenata sa EGFRwt tipom adenokarcinoma.
- Nije bilo statistički značajne razlike u OS u zavisnosti od pušačkog statusa kod EGFR pozitivnih pacijenata, mada se vidi jasna numerička prednost za pacijente koji su bivši pušači. Statistički značajna razlika nije uočena ni kod pacijenata sa EGFRwt tipom adenokarcinoma, ali je na samoj granici statističke značajnosti.

- Nije pokazana statistički značajna razlika u PFS u zavisnosti od nađene mutacije, međutim pacijenti sa čestim mutacijama numerički imaju duži PFS u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama.
- Nije pokazana statistički značajna razlika u OS u zavisnosti od nađene mutacije, ali je pokazana numerička prednost za pacijente sa del 19 u odnosu na pacijente sa pm L858R u egzonu 21 i u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama. Takođe pokazana je numerička prednost za pacijente sa pm L858R u egzonu 21 u odnosu na pacijente sa retkim mutacijama.
- Kod pacijenata sa metastazama u jetri kontrola bolesti postignuta je kod 68.7% pacijenata, dok je kod pacijenata bez metastaza u jetri ostvarena kod 77.5% pacijenata. Polovina pacijenata sa metastazama u jetri su imali odgovor na terapiju nasuprot 41.65 pacijenata bez metastaza u jetri. Nije bilo statistički značajne razlike u stopi odgovora u zavisnosti od prisustva metastaza u jetri.
- OS za pacijente sa metastazama u jetri je iznosio 13 meseci, a za pacijente bez metastaza u jetri takođe 13 meseci. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju.
- Od ukupno 105 pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom pluća, uzorci krvi su uzeti od 35 pacijenata za sPD-L1 analizu, koji su ostvarili kontrolu bolesti i koji su bili živi u momentu vađenja krvi.
- Srednja vrednost za sPD-L1 kod pacijenata sa EGFRmut adenokarcinomom pluća iznosila je 155.74 ng/L, a 28.6% pacijenata je imalo vrednost sPD-L1 iznad gornje granice za zdrave kontrole.
- Pacijenti su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vrednosti za sPD-L1- grupa sa niskim vrednostima sPD-L1 (≤ 182.5 ng/L) i grupa sa visokim vrednostima sPD-L1 (> 182.5 ng/L).
- U grupi pacijenata sa niskim sPD-L1 48% pacijenata je imalo odgovor na terapiju, dok je 30% pacijenata u grupi sa visokim sPD-L1 imalo odgovor na terapiju. Nije bilo statistički značajne razlike u odgovoru na terapiju.
- Vreme do progresije bolesti iznosilo je 18 meseci za pacijente sa niskim vrednostima sPD-L1, dok je za pacijente sa visokim sPD-L1 iznosilo 25 meseci. Nije bilo statistički značajne razlike u PFS između grupa.

- Ukupno preživljavanje je iznosilo 34.4 meseca za pacijente sa niskim SPD-L1 i 84.1 mesec, 95% CI za pacijente sa visokim SPD-L1. Nije bilo statistički značajne razlike u OS između grupa.

Reference

1. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Parkin DM, Soerjomataram I, Bray F. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 Apr 1;156(7):1336-1346. doi: 10.1002/ijc.35278. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39688499.
2. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015 Sep 9;7(3):1815-46. doi: 10.3390/cancers7030864. PMID: 26371045; PMCID: PMC4586797.
3. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol*. 2014 Jan;232(2):121-33. doi: 10.1002/path.4275. PMID: 24114583; PMCID: PMC4285848.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244-85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221. PMID: 21252716; PMCID: PMC4513953.
5. Schiller, J.H.; Harrington, D.; Belani, C.P.; Langer, C.; Sandler, A.; Krook, J.; Zhu, J.; Johnson, D.H.; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8. doi: 10.1056/NEJMoa011954.
6. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*. 2009 Jul;136(1):260-271. doi: 10.1378/chest.08-0978. PMID: 19584208.
7. Russo A, Franchina T, Ricciardi GR, Picone A, Ferraro G, Zanghì M, Toscano G, Giordano A, Adamo V. A decade of EGFR inhibition in EGFR-mutated non small cell lung cancer (NSCLC): Old successes and future perspectives. *Oncotarget*. 2015 Sep 29;6(29):26814-25. doi: 10.18632/oncotarget.4254. PMID: 26308162; PMCID: PMC4694955.

8. Jia Y, Li X, Zhao C, Ren S, Su C, Gao G, Li W, Zhou F, Li J, Zhou C. Soluble PD-L1 as a Predictor of the Response to EGFR-TKIs in Non-small Cell Lung Cancer Patients With *EGFR* Mutations. *Front Oncol.* 2020 Aug 25;10:1455. doi: 10.3389/fonc.2020.01455. PMID: 32983977; PMCID: PMC7477347.
9. Zhang N, Zeng Y, Du W, Zhu J, Shen D, Liu Z, Huang JA. The EGFR pathway is involved in the regulation of PD-L1 expression via the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Int J Oncol.* 2016 Oct;49(4):1360-8. doi: 10.3892/ijo.2016.3632. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27499357.
10. Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, Zhang Y, He X, Zhou T, Qin T, Huang Y, Yi X, Zhang L. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol.* 2015 Jun;10(6):910-23. doi: 10.1097/JTO.0000000000000500. PMID: 25658629.
11. Abu Hejleh T, Furqan M, Ballas Z, Clamon G. The clinical significance of soluble PD-1 and PD-L1 in lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Nov;143:148-152. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.009. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31675543
12. Li C, Li C, Zhi C, Liang W, Wang X, Chen X, Lv T, Shen Q, Song Y, Lin D, Liu H. Clinical significance of PD-L1 expression in serum-derived exosomes in NSCLC patients. *J Transl Med.* 2019 Oct 29;17(1):355. doi: 10.1186/s12967-019-2101-2. PMID: 31665020; PMCID: PMC6820965.
13. Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017 May 31;8(57):97671-97682. doi: 10.18632/oncotarget.18311. PMID: 29228642; PMCID: PMC5722594.
14. Wei W, Xu B, Wang Y, Wu C, Jiang J, Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan;97(3):e9617. doi: 10.1097/MD.00000000000009617. PMID: 29504990; PMCID: PMC5779759.
15. Huang LY, Chang HP, Chang RY, Tai HY, Huang YW, Lee PC. First-line treatment and overall survival in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: a national cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Oct;26(20):7632-7640. doi: 10.26355/eurrev_202210_30039. PMID: 36314347
16. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, Moreira AL, Ladanyi M, Kris MG, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with

- a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther.* 2012 Nov;11(11):2535-40
17. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, Sacher AG, Cheng ML, Alden RS, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer.* 2020 Feb;140:35-41
 18. Brazel D, Kroening G, Nagasaka M. Non-small Cell Lung Cancer with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutations: Diagnosis and Treatment Options. *BioDrugs.* 2022 Nov;36(6):717-729.
 19. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
 20. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. 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 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
 21. O'Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters KM, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017 Jul;109:137-144
 22. 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, 947–957.
 23. 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 (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
 24. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):141-51.
 25. Won, Y.W.; Han, J.Y.; Lee, G.K.; Park, S.Y.; Lim, K.Y.; Yoon, K.A.; et al. Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer

- harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations. *J Clin Pathol.* 2011 Nov;64(11):947-52.
26. Jackman, D.M.; Yeap, B.Y.; Sequist, L.V.; Lindeman, N.; Holmes, A.J.; Joshi, V.A.; et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006 Jul 1;12(13):3908-14.
27. Riely, G.J.; Pao, W.; Pham, D.; Li, A.R.; Rizvi, N.; Venkatraman, E.S.; et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 1;12(3 Pt 1):839-44
28. Locatelli-Sanchez, M.; Couraud, S.; Arpin, D.; Riou, R.; Bringuier, P.P.; Souquet, P.J. Routine EGFR molecular analysis in non-small-cell lung cancer patients is feasible: exons 18-21 sequencing results of 753 patients and subsequent clinical outcomes. *Lung.* 2013 Oct;191(5):491-9.
29. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, Viteri S, Han JY, Kim SW, Lee CK, Sabari JK, Spira AI, Yang TY, Kim DW, Lee KH, Sanborn RE, Trigo J, Goto K, Lee JS, Yang JC, Govindan R, Bauml JM, Garrido P, Krebs MG, Reckamp KL, Xie J, Curtin JC, Haddish-Berhane N, Roshak A, Millington D, Lorenzini P, Thayu M, Knoblauch RE, Cho BC. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 20;39(30):3391-3402. doi: 10.1200/JCO.21.00662. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34339292; PMCID: PMC8791812.
30. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JC, Riely GJ, Mekhail T, Nguyen D, Garcia Campelo MR, Felip E, Vincent S, Jin S, Griffin C, Bunn V, Lin J, Lin HM, Mehta M, Jänne PA. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 1;7(12):e214761. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4761. Epub 2021 Dec 16. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2024 Oct 1;10(10):1443. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0062. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2022 Sep 1;8(9):1359. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4366. PMID: 34647988; PMCID: PMC8517885.
31. Vasconcelos PENS, Gergis C, Viray H, Varkaris A, Fujii M, Rangachari D, VanderLaan PA, Kobayashi IS, Kobayashi SS, Costa DB. EGFR-

- A763_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep.* 2020 Sep;1(3):100051. doi: 10.1016/j.jtocrr.2020.100051. Epub 2020 May 13. PMID: 34104899; PMCID: PMC8183979.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2026- December 2, 2025.
 33. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, Kitazono S, Thiagarajan M, Goldman JW, Sabari JK, Sanborn RE, Mansfield AS, Hung JY, Boyer M, Popat S, Mourão Dias J, Felip E, Majem M, Gumus M, Kim SW, Ono A, Xie J, Bhattacharya A, Agrawal T, Shreeve SM, Knoblauch RE, Park K, Girard N; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med.* 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. doi: 10.1056/NEJMoa2306441. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870976.
 34. Wang M, Yang JC, Mitchell PL, Fang J, Camidge DR, Nian W, Chiu CH, Zhou J, Zhao Y, Su WC, Yang TY, Zhu VW, Millward M, Fan Y, Huang WT, Cheng Y, Jiang L, Brungs D, Bazhenova L, Lee CK, Gao B, Xu Y, Hsu WH, Zheng L, Jänne PA. Sunvozertinib, a Selective EGFR Inhibitor for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Cancer Discov.* 2022 Jul 6;12(7):1676-1689. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1615. PMID: 35404393; PMCID: PMC9262839.
 35. Calles A, Riess JW, Brahmer JR. Checkpoint Blockade in Lung Cancer With Driver Mutation: Choose the Road Wisely. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020 May;40:372-384. doi: 10.1200/EDBK_280795. PMID: 32421452.
 36. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, Thai AA, Mascaux C, Couraud S, Veillon R, Van den Heuvel M, Neal J, Peled N, Früh M, Ng TL, Gounant V, Popat S, Diebold J, Sabari J, Zhu VW, Rothschild SI, Bironzo P, Martinez-Marti A, Curioni-Fontecedro A, Rosell R, Lattuca-Truc M, Wiesweg M, Besse B, Solomon B, Barlesi F, Schouten RD, Wakelee H, Camidge DR, Zalcman G, Novello S, Ou SI, Milia J, Gautschi O. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1321-1328. doi: 10.1093/annonc/mdz167. PMID: 31125062; PMCID: PMC7389252.

37. Kuribayashi, T.; Ohashi, K.; Nishii, K.; Ninomiya, K.; Tsubata, Y.; Ishikawa, N.; et al. Clinical characteristics of patients treated with immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: CS-Lung-003 prospective observational registry study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024 Feb 12;150(2):89.
38. Lee, C.K.; Man, J.; Lord, S.; Cooper, W.; Links, M.; GebSKI, V.; et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):210-216.
39. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. 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 Feb;11(2):121-8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20022809.
40. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. 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 Aug;12(8):735-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21783417.
41. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24439929.
42. Qin BD, Jiao XD, Liu J, Liu K, He X, Wu Y, Ling Y, Duan XP, Qin WX, Wang Z, Zang YS. The effect of liver metastasis on efficacy of immunotherapy plus chemotherapy in advanced lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Mar;147:102893. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102893. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32065969.

43. Riihimäki, M.; Hemminki, A.; Fallah, M.; Thomsen, H.; Sundquist, K.; Sundquist, J.; et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86:78–84. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020>
44. Qu, F.J.; Zhou, Y.; Wu, S. Progress of immune checkpoint inhibitors therapy for non-small cell lung cancer with liver metastases. *Br J Cancer*. 2024 Feb;130(2):165-175
45. Jiang, T.; Cheng, R.; Zhang, G.; Su, C.X.; Zhao, C.; Li, X.; et al. Characterization of liver metastasis and its effect on targeted therapy in EGFR-mutant NSCLC: A Multicenter Study. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:631–9.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2017.04.015>
46. Wu, K.L.; Tsai, M.J.; Yang, C.J.; Chang, W.A.; Hung, J.Y.; Yen, C.J.; et al. Liver metastasis predicts poorer prognosis in stage IV lung adenocarcinoma patients receiving first-line gefitinib. *Lung Cancer*. 2015;88:187–94. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.02.012>
47. Santoni-Rugiu, E.; Melchior, L.C.; Urbanska, E.M.; Jakobsen, J.N.; de Stricker, K.; Grauslund, M.; Sørensen, J.B. Intrinsic Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers* 2019, 11, 923.
48. Morgillo, F.; Della Corte, C.M.; Fasano, M.; Ciardiello, F. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. *ESMO Open*. 2016 May 11;1(3):e000060.
49. Hochmair, M.J.; Buder, A.; Schwab, S.; Burghuber, O.C.; Prosch, H.; Hilbe, W.; et al. Liquid-Biopsy-Based Identification of EGFR T790M Mutation-Mediated Resistance to Afatinib Treatment in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive NSCLC, and Subsequent Response to Osimertinib. *Target Oncol*. 2019 Feb;14(1):75-83.
50. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.
51. Peng MH, Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Lee PH, Chen KC, Chang GC, Yang TY. Osimertinib as Second- and \geq Third-Line Treatment in Advanced and Recurrence EGFR-Mutant NSCLC Patients Harboring Acquired T790M Mutation. *Cancers (Basel)*. 2024 Dec 14;16(24):4174. doi: 10.3390/cancers16244174. PMID: 39766072; PMCID: PMC11674345.

52. Ma J, Tan SH, Yin DXC, Tran NTA, Tan GS, Lai GGY, Ang MK, Kanesvaran R, Jain A, Rajasekaran T, Tan EH, Lim TKH, Tan DS, Lim DW, Ng QS, Tan WL. Real world efficacy of osimertinib in second line/beyond in patients with metastatic EGFR+ non-small cell lung cancer and role of paired tumour-plasma T790M testing at tyrosine kinase inhibitor resistance. *Transl Lung Cancer Res.* 2023 Apr 28;12(4):742-753. doi: 10.21037/tlcr-22-661. Epub 2023 Mar 15. PMID: 37197627; PMCID: PMC10183387.
53. Cheema P, Cho BC, Freitas H, Provencio M, Chen YM, Kim SW, Wu YL, Passaro A, Martin C, Tiseo M, Chang GC, Park K, Solomon B, Burghuber O, Laskin J, Wang Z, Lee SY, Hu Y, Vansteenkiste J, Zhang HL, Hanrahan E, Geldart T, Taylor R, Servidio L, Li J, Marinis F. A real-world study of second or later-line osimertinib in patients with EGFR T790M-positive NSCLC: the final ASTRIS data. *Future Oncol.* 2023 Jan;19(1):61-75. doi: 10.2217/fon-2022-0919. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36656302.
54. Lim JU, Yeo CD, Rhee CK, Kim YH, Park CK, Kim JS, Kim JW, Lee SH, Kim SJ, Yoon HK, Kim TJ, Lee KY. Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Related Non-Small-Cell Lung Cancer Exhibits a Low Prevalence of EGFR and ALK Driver Mutations. *PLoS One.* 2015 Nov 10;10(11):e0142306. doi: 10.1371/journal.pone.0142306. PMID: 26555338; PMCID: PMC4640806.
55. Alvarez JV, Greulich H, Sellers WR, Meyerson M, Frank DA. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for the oncogenic effects of non-small-cell lung cancer-associated mutations of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 2006 Mar 15;66(6):3162-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3757. PMID: 16540667.
56. 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, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8. doi: 10.1056/NEJMoa0909530. PMID: 20573926.
57. Yang Z, Zhang Y, Li R, Yisikandaer A, Ren B, Sun J, Li J, Chen L, Zhao R, Zhang J, Xia X, Liao Z, Carbone DP. Whole-brain radiotherapy with and without concurrent erlotinib in NSCLC with brain metastases: a multicenter, open-label, randomized,

- controlled phase III trial. *Neuro Oncol.* 2021 Jun 1;23(6):967-978. doi: 10.1093/neuonc/noaa281. PMID: 33331923; PMCID: PMC8168818.
58. Tang F, Zhang J, Xu Z, Zhang Y, Zhang X, Peng Y, Yang Z. Health-related quality of life analysis from ENTER, a randomized, controlled phase III trial of whole-brain radiotherapy with and without concurrent erlotinib in NSCLC with brain metastases. *Transl Lung Cancer Res.* 2024 Dec 31;13(12):3289-3302. doi: 10.21037/tlcr-24-481. Epub 2024 Dec 27. PMID: 39830774; PMCID: PMC11736605.
59. Gerber NK, Yamada Y, Rimmer A, Shi W, Riely GJ, Beal K, Yu HA, Chan TA, Zhang Z, Wu AJ. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jun 1;89(2):322-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.022. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24679729; PMCID: PMC5691362.
60. Zheng MH, Sun HT, Xu JG, Yang G, Huo LM, Zhang P, Tian JH, Yang KH. Combining Whole-Brain Radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for Brain Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5807346. doi: 10.1155/2016/5807346. Epub 2016 Feb 24. PMID: 27006948; PMCID: PMC4783530.
61. Zhou Q., Wu Y., Lin S., Linke R., Tan W., Mok T. P76.78 Evaluation of the development of brain metastases in patients treated with dacomitinib or gefitinib from ARCHER 1050 study. *J Thorac Oncol.* 2021;16:S622–S623.
62. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Nov 1;38(31):3725. doi: 10.1200/JCO.20.02783. PMID: 29864379.
63. Sun H, Wu YL. Dacomitinib in non-small-cell lung cancer: a comprehensive review for clinical application. *Future Oncol.* 2019 Aug;15(23):2769-2777. doi: 10.2217/fon-2018-0535. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31401844.
64. Jung HA, Park S, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Sun JM. Dacomitinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with brain metastasis: a single-arm, phase II study. *ESMO Open.* 2023 Dec;8(6):102068. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102068. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38016250; PMCID: PMC10774959.

65. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. 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 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083334.
66. Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, Hirsh V, Lee KH, Wu YL, Lu S, Zhou C, Feng J, Ellis SH, Samuelsen CH, Tang W, Märten A, Ehrnrooth E, Park K, Yang JC. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. *Lung Cancer*. 2019 Jul;133:10-19. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.006. Epub 2019 Apr 8. PMID: 31200814.
67. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, Yamamoto N, Yu CJ, Ou SH, Zhou C, Massey D, Zazulina V, Wu YL. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):830-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051236.
68. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.
69. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
70. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leighl N, Hodge R, McKeown A, Brown

- AP, Rukazenkov Y, Ramalingam SS, Vansteenkiste J. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 28;JCO2018783118. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118. Epub ahead of print. PMID: 30153097.
71. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenkov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.
72. Planchard D, Feng PH, Karaseva N, Kim SW, Kim TM, Lee CK, Poltoratskiy A, Yanagitani N, Marshall R, Huang X, Howarth P, Jänne PA, Kobayashi K. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021 Oct;6(5):100271. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100271. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543864; PMCID: PMC8453202.
73. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Cheng Y, Lee CK, Valdiviezo N, Laktionov K, Yang TY, Yu Y, Kato T, Jiang L, Chewaskulyong B, Lucien Geater S, Maurel JM, Rojas C, Takahashi T, Havel L, Shepherd FA, Tanaka K, Ghiorghiu D, Amin NP, Armenteros-Monterroso E, Huang X, Chaudhry AA, Yang JC. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Mar 1;42(7):808-820. doi: 10.1200/JCO.23.02219. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38042525; PMCID: PMC10906563.
74. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC, Liu Y, Valdiviezo N, Kim TM, Jiang L, Kagamu H, Yanagitani N, Wang J, Biswas B, Poltoratskiy A, Neron Y, Rojas C, Koubkova L, Escriu C, Ezeife DA, Mann H, Armenteros-Monterroso E, Rukazenkov Y, Lee CK; FLAURA2 Investigators. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2026 Jan 1;394(1):27-38. doi: 10.1056/NEJMoa2510308. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41104938.
75. Cho BC, Lu S, Filip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, Lee SH, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee KH,

- Xiong H, How SH, Cheng Y, Chang GC, Yoshioka H, Yang JC, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhash K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Passaro A, Kim SW, Gadgeel SM, Xie J, Sun T, Martinez M, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Millington D, Leconte I, Iwasawa R, Lorenzini P, Baig M, Shah S, Bauml JM, Shreeve SM, Sethi S, Knoblauch RE, Hayashi H; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1486-1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38924756.
76. Yang JC, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, Kim YJ, Lee SH, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Passaro A, Lee KH, Xiong H, How SH, Cheng Y, Chang GC, Yoshioka H, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhash K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Kim SW, Gadgeel SM, Owen S, Xie J, Sun T, Mehta J, Venkatasubramanian R, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Roshak A, Man J, Knoblauch RE, Bauml JM, Baig M, Shah S, Sethi S, Cho BC; MARIPOSA Investigators. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025 Oct 30;393(17):1681-1693. doi: 10.1056/NEJMoa2503001. Epub 2025 Sep 7. PMID: 40923797.
77. Viray H, Piper-Vallillo AJ, Widick P, Academia E, Shea M, Rangachari D, VanderLaan PA, Kobayashi SS, Costa DB. A Real-World Study of Patient Characteristics and Clinical Outcomes in *EGFR* Mutated Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib: Expanding the FLAURA Trial Results into Routine Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 7;16(6):1079. doi: 10.3390/cancers16061079. PMID: 38539415; PMCID: PMC10968877.
78. Brzozowska M, Wierzba W, Szafraniec-Buryło S, Czech M, Majkut G, Połowinczak-Przybyłek J, Potemski P, Śliwczyński A. Overall survival of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer treated with erlotinib, gefitinib or afatinib under drug programmes in Poland - real-world data. *Arch Med Sci*. 2019 Jan 22;17(6):1618-1627. doi: 10.5114/aoms.2018.80362. PMID: 34900041; PMCID: PMC8641509.

79. Pluzanski A, Krzakowski M, Kowalski D, Dziadziuszko R. Real-world clinical outcomes of first-generation and second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in a large cohort of European non-small-cell lung cancer patients. *ESMO Open*. 2020 Nov;5(6):e001011. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001011. PMID: 33148621; PMCID: PMC7640619.
80. Chang HC, Wang CC, Tseng CC, Huang KT, Chen YM, Chang YP, Lai CH, Fang WF, Lin MC, Chuang HY. Do patient characteristics affect EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment outcomes? A network meta-analysis of real-world survival outcomes of East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line EGFR-TKIs. *Thorac Cancer*. 2023 Nov;14(32):3208-3216. doi: 10.1111/1759-7714.15111. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37737541; PMCID: PMC10643796.
81. Janžič U, Turnšek N, Dediu M, Donev IS, Lupu R, Teodorescu G, Ciuleanu TE, Pluzanski A. Real-World Testing Practices, Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients from Central Eastern Europe with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Chart Review Study (REFLECT). *Curr Oncol*. 2022 Aug 17;29(8):5833-5845. doi: 10.3390/curroncol29080460. PMID: 36005198; PMCID: PMC9406426.
82. Turnsek N, Devjak R, Edelbaher N, Osrajnik I, Unk M, Vidovic D, Jeric T, Janzic U. Real-world outcomes, treatment patterns and T790M testing rates in non-small cell lung cancer patients treated with first-line first- or second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors from the Slovenian cohort of the REFLECT study. *Radiol Oncol*. 2022 Aug 14;56(3):371-379. doi: 10.2478/raon-2022-0025. PMID: 35853681; PMCID: PMC9400443.
83. Tanaka H, Taima K, Itoga M, Ishioka Y, Baba K, Shiratori T, Sakamoto H, Tsuchiya J, Nakagawa H, Hasegawa Y, Yasugahira H, Okudera K, Takanashi S, Tasaka S. Real-world study of afatinib in first-line or re-challenge settings for patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2019 May 14;36(6):57. doi: 10.1007/s12032-019-1278-9. PMID: 31089973.
84. Gijtenbeek RGP, Damhuis RAM, Groen HJM, van der Wekken AJ, van Geffen WH. Nationwide Real-world Cohort Study of First-line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Epidermal Growth Factor Receptor-mutated Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020 Nov;21(6):e647-e653. doi: 10.1016/j.clcc.2020.05.019. Epub 2020 May 22. PMID: 32636159.

85. Manninen O, Puuniemi L, Iivanainen S, Arffman M, Kaarteenaho R, Koivunen JP. Treatment outcomes of non-small cell lung cancers treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a real-world cohort study. *Acta Oncol.* 2023 Dec;62(12):1854-1861. doi: 10.1080/0284186X.2023.2274481. Epub 2023 Nov 25. PMID: 37934101.
86. Huang MY, Hsieh KP, Huang RY, Hung JY, Chen LT, Tsai MJ, Yang YH. Comparing survival and subsequent treatment of first-line tyrosine kinase inhibitors in patients of advanced lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation. *J Formos Med Assoc.* 2022 Jan;121(1 Pt 1):170-180. doi: 10.1016/j.jfma.2021.02.012. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33707140.
87. Yamaguchi T, Daga H, Tanaka H, Kijima T, Mizushima M. J-REGISTER: real-world study of Japanese patients with *EGFR* mutation-positive NSCLC treated with first-line afatinib. *Future Oncol.* 2025 Jul;21(16):2039-2052. doi: 10.1080/14796694.2025.2514423. Epub 2025 Jun 7. PMID: 40483538; PMCID: PMC12218542.
88. Ng WW, Lin CC, Cheng CY, Jiang JS, Kao SJ, Yeh DY. Real-world outcomes of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors first-line in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: A retrospective observational cohort study. *PLoS One.* 2021 Jun 24;16(6):e0253335. doi: 10.1371/journal.pone.0253335. PMID: 34166400; PMCID: PMC8224855.
89. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, Johnson BE. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol.* 2016 Apr;11(4):556-65. doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.103. Epub 2015 Dec 25. PMID: 26724471; PMCID: PMC4979601.
90. Okamoto I, Morita S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, Yamamoto N, Ohe Y, Nakagawa K, Fukuoka M. Real world treatment and outcomes in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. *Lung Cancer.* 2018 Mar;117:14-19. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.01.005. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29496250.
91. Chang JW, Huang CY, Fang YF, Chang CF, Yang CT, Kuo CS, Hsu PC, Wu CE. Risk Stratification Using a Novel Nomogram for 2190 EGFR-Mutant NSCLC Patients Receiving the First or Second Generation EGFR-TKI. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 15;14(4):977. doi: 10.3390/cancers14040977. PMID: 35205720; PMCID: PMC8870328.

92. Lin YT, Chen JS, Liao WY, Ho CC, Hsu CL, Yang CY, Chen KY, Lee JH, Lin ZZ, Shih JY, Yang JC, Yu CJ. Clinical outcomes and secondary epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation among first-line gefitinib, erlotinib and afatinib-treated non-small cell lung cancer patients with activating EGFR mutations. *Int J Cancer*. 2019 Jun 1;144(11):2887-2896. doi: 10.1002/ijc.32025. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30485437.
93. Tompkins W, Grady CB, Hwang WT, Chandrasekhara K, McCoach C, Sun F, Liu G, Patel D, Nieva J, Herrmann A, Marrone K, Lam VK, Velcheti V, Liu SV, Montenegro GLB, Patil T, Weiss J, Miller KL, Schwartzman W, Dowell JE, Shaverdashvili K, Villaruz L, Cass A, Iams W, Aisner D, Aggarwal C, Camidge DR, Marmarelis ME, Sun L. Characteristics of Long-Term Survivors With EGFR-Mutant Metastatic NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2024 Mar 26;5(8):100669. doi: 10.1016/j.jtocrr.2024.100669. PMID: 39157674; PMCID: PMC11328087.
94. Moser SS, Apter L, Solomon J, Chodick G, Wollner M, Siegelmann-Danieli N. Time on Treatment and Survival Outcomes for Patients Treated With First-line Osimertinib vs. Other Tyrosine Kinase Inhibitors, for EGFR Mutation-positive Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: Real-world Experience Data. *Anticancer Res*. 2024 Jan;44(1):257-265. doi: 10.21873/anticancer.16809. PMID: 38159972.
95. Chang HC, Huang KT, Tseng CC, Chen YM, Lai CH, Chang YP, Chen YC, Chuang HY, Wang CC. Survival outcomes of east Asian patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors: A network meta-analysis of real-world evidence. *Thorac Cancer*. 2023 Nov;14(32):3217-3225. doi: 10.1111/1759-7714.15112. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37704454; PMCID: PMC10643793.
96. Gomez-Randulfe I, Scanlon LA, Carter M, Moliner L, Cil E, Califano R, Summers Y, Blackhall F, Lindsay CR, Lewis J, Gomes F. First-line osimertinib compared to earlier generation TKIs in advanced EGFR-mutant NSCLC: A real-world survival analysis. *Lung Cancer*. 2025 Feb;200:108084. doi: 10.1016/j.lungcan.2025.108084. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39823701.
97. Chen HY, Chen CH, Liao WC, Lin YC, Chen HJ, Hsia TC, Cheng WC, Tu CY. Optimal first-line treatment for EGFR-mutated NSCLC: a comparative analysis of osimertinib and second-generation EGFR-TKIs. *BMC Pulm Med*. 2024 Oct 16;24(1):517. doi: 10.1186/s12890-024-03336-8. PMID: 39415161; PMCID: PMC11481380.

98. Shenolikar R, Liu S, Shah A, Tse J, Cao Y, Near A. Real-world treatment patterns of metastatic non-small cell lung cancer patients receiving epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Med.* 2023 Jan;12(1):159-169. doi: 10.1002/cam4.4918. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35702932; PMCID: PMC9844647.
99. Hibino M, Imamura Y, Shimoyama R, Fukui T, Fukai R, Iwase A, Tamura Y, Chihara Y, Okabe T, Uryu K, Okuda T, Taguri M, Minami H. Impact of First-Line Osimertinib and Other EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors on Overall Survival in Untreated Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer in Japan: Updated Data from TREAD Project 01. *Target Oncol.* 2024 Nov;19(6):925-939. doi: 10.1007/s11523-024-01094-5. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39302602; PMCID: PMC11557658.
100. Barsouk A, Elghawy O, Heidlauf A, Yu C, Wang L, Yang D, Kurian M, Goel K, Rushkin L, Anran Huang A, Reed-Guy L, Bleiberg B, Sun L, Singh A, Cohen RB, Aggarwal C, Marmarelis M, Langer C. Real-world outcomes of atypical EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) treated with osimertinib (osi) vs. Afatinib or erlotinib. *Lung Cancer.* 2024 Sep;195:107926. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107926. Epub 2024 Aug 10. PMID: 39137595.
101. Hirsch, F.R.; Sequist, L.V.; Gore, I.; Mooradian, M.; Simon, G.; Croft, E.F.; et al. Long-term safety and survival with gefitinib in select patients with advanced non-small cell lung cancer: Results from the US IRESSA Clinical Access Program (ICAP). *Cancer.* 2018 Jun 1;124(11):2407-2414
102. Ricciuti, B.; Baglivo, S.; Ludovini, V.; Sidoni, A.; Metro, G.; Brambilla, M.; et al. Long-term survival with erlotinib in advanced lung adenocarcinoma harboring synchronous EGFR G719S and KRAS G12C mutations. *Lung Cancer.* 2018 Jun;120:70-74.
103. Zhang, M.X.; Tan, W.; Zhang, R.X.; Tian, Y.L.; Gao, H.M.; Gao, Z.; et al. Long-term survival of non-small-cell lung cancer patients with EGFR inhibitor treatment. *Genet Mol Res.* 2014 Oct 27;13(4):8657-60.
104. Alkassis, S.; Alshare, B.; Ahmed, S. Maintained Complete Response and Long-Term Survival in Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Erlotinib. *Cureus.* 2021 Jan 3;13(1):e12451.
105. Kanbe, M.; Sunaga, N.; Hara, K.; Sawada, H.; Wakamatsu, I.; Hara, K.; et al. Durable response to afatinib rechallenge in a long-term survivor of non-small cell

- lung cancer harboring EGFR L858R and L747V mutations. *Thorac Cancer*. 2022 Nov;13(22):3225-3228.
106. Matsuzaki, T.; Iwami, E.; Sasahara, K.; Kuroda, A.; Nakajima, T.; Terashima, T. A case report of metastatic lung adenocarcinoma with long-term survival for over 11 years. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(4):e14100.
 107. Jovanovic, D.; Stevic, R.; Velinovic, M.; Kontic, M.; Maric, D.; Spasic, J.; et al. Durable complete remission of poor performance status metastatic lung adenocarcinoma patient treated with second-line erlotinib: a case report. *Onco Targets Ther*. 2017 Sep 6;10:4347-4354.
 108. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, Qiu H, Singh DP. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2022 Dec;14(12):4998-5011. doi: 10.21037/jtd-22-536. PMID: 36647502; PMCID: PMC9840049.
 109. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, Méndez Romero A, Nevens D, Palma D, Park C, Ricardi U, Scorsetti M, Yu J, Woodward WA. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157-166. doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32388150
 110. Girard N. New Strategies and Novel Combinations in EGFR TKI-Resistant Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Nov;23(11):1626-1644. doi: 10.1007/s11864-022-01022-7. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36242712.
 111. Jiang T, Cheng R, Zhang G, Su C, Zhao C, Li X, Zhang J, Wu F, Chen X, Gao G, Li W, Cai W, Zhou F, Zhao J, Xiong A, Ren S, Zhang G, Zhou C, Zhang J. Characterization of Liver Metastasis and Its Effect on Targeted Therapy in EGFR-mutant NSCLC: A Multicenter Study. *Clin Lung Cancer*. 2017 Nov;18(6):631-639.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.015. Epub 2017 May 5. PMID: 28549835.
 112. Wu KL, Tsai MJ, Yang CJ, Chang WA, Hung JY, Yen CJ, Shen CH, Kuo TY, Lee JY, Chou SH, Liu TC, Chong IW, Huang MS. Liver metastasis predicts poorer prognosis in stage IV lung adenocarcinoma patients receiving first-line gefitinib. *Lung Cancer*. 2015 May;88(2):187-94. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.02.012. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25747806.
 113. Chang YP, Chen YM, Lai CH, Lin CY, Fang WF, Huang CH, Li SH, Chen HC, Wang CC, Lin MC. The impact of de novo liver metastasis on clinical outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One*. 2017 Jun

- 7;12(6):e0178676. doi: 10.1371/journal.pone.0178676. PMID: 28591157; PMCID: PMC5462397.
114. Castañón E, Rolfo C, Viñal D, López I, Fusco JP, Santisteban M, Martín P, Zubiri L, Echeveste JI, Gil-Bazo I. Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations and their targeted treatment in the prognosis of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring liver metastasis. *J Transl Med.* 2015 Aug 7;13:257. doi: 10.1186/s12967-015-0622-x. PMID: 26248464; PMCID: PMC4528698.
115. Santoni-Rugiu, E.; Melchior, L.C.; Urbanska, E.M.; Jakobsen, J.N.; de Stricker, K.; Grauslund, M.; Sørensen, J.B. Intrinsic Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Differences and Similarities with Acquired Resistance. *Cancers* 2019, 11, 923.
116. Liang H, Pan Z, Wang W, Guo C, Chen D, Zhang J, Zhang Y, Tang S, He J, Liang W; written on behalf of AME Lung Cancer Cooperative Group. The alteration of T790M between 19 del and L858R in NSCLC in the course of EGFR-TKIs therapy: a literature-based pooled analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Apr;10(4):2311-2320. doi: 10.21037/jtd.2018.03.150. PMID: 29850136; PMCID: PMC5949462.
117. Chai CS, Liam CK, Poh ME, Ong DB, Pang YK, Cheah PL, Ho GF, Alip A. Predictors of Acquired *T790M* Mutation in Patients Failing First- or Second-Generation *Epidermal Growth Factor Receptor*-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 6;12:5439-5450. doi: 10.2147/CMAR.S253760. PMID: 32753961; PMCID: PMC7352023.
118. Lin YT, Chen JS, Liao WY, Ho CC, Hsu CL, Yang CY, Chen KY, Lee JH, Lin ZZ, Shih JY, Yang JC, Yu CJ. Clinical outcomes and secondary epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation among first-line gefitinib, erlotinib and afatinib-treated non-small cell lung cancer patients with activating EGFR mutations. *Int J Cancer.* 2019 Jun 1;144(11):2887-2896. doi: 10.1002/ijc.32025. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30485437.
119. Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Chen KC, Hsu CH, Su KY, Chen JJW, Chen HW, Yu SL, Yang TY, Chang GC. The Association of Acquired T790M Mutation with Clinical Characteristics after Resistance to First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2018 Oct;50(4):1294-1303. doi: 10.4143/crt.2017.512. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29334606; PMCID: PMC6192936.

120. Blakely, C.M.; Watkins, T.B.K.; Wu, W.; Gini, B.; Chabon, J.J.; McCoach, C.E.; et al. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. *Nat Genet.* 2017 Dec;49(12):1693-1704.
121. Barnet MB, O'Toole S, Horvath LG, Selinger C, Yu B, Ng CC, Boyer M, Cooper WA, Kao S. EGFR-Co-Mutated Advanced NSCLC and Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2017 Mar;12(3):585-590. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.001. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27639677.
122. Hong S, Gao F, Fu S, Wang Y, Fang W, Huang Y, Zhang L. Concomitant Genetic Alterations With Response to Treatment and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 May 1;4(5):739-742. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0049. PMID: 29596544; PMCID: PMC5885210.
123. Yu HA, Suzawa K, Jordan E, Zehir A, Ni A, Kim R, Kris MG, Hellmann MD, Li BT, Somwar R, Solit DB, Berger MF, Arcila M, Riely GJ, Ladanyi M. Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clin Cancer Res.* 2018 Jul 1;24(13):3108-3118. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2961. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29530932; PMCID: PMC6420806.
124. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, Wang M. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine.* 2019 Apr;42:304-310. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.023. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30878600; PMCID: PMC6491938.
125. Christopoulos P, Kirchner M, Roeper J, Saalfeld F, Janning M, Bozorgmehr F, Magios N, Kazdal D, Volckmar AL, Brückner LM, Bochtler T, Kriegsmann M, Endris V, Penzel R, Kriegsmann K, Eichhorn M, Herth FJF, Heussel CP, El Shafie RA, Schneider MA, Muley T, Meister M, Faehling M, Fischer JR, Heukamp L, Schirmacher P, Bischoff H, Wermke M, Loges S, Griesinger F, Stenzinger A, Thomas M. Risk stratification of EGFR⁺ lung cancer diagnosed with panel-based next-generation sequencing. *Lung Cancer.* 2020 Oct;148:105-112. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.007. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32871455.
126. Kim Y, Lee B, Shim JH, Lee SH, Park WY, Choi YL, Sun JM, Ahn JS, Ahn MJ, Park K. Concurrent Genetic Alterations Predict the Progression to Target

- Therapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019 Feb;14(2):193-202. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.150. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30391576.
127. Labbé C, Cabanero M, Korpanty GJ, Tomasini P, Doherty MK, Mascaux C, Jao K, Pitcher B, Wang R, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Liu G, Bradbury PA, Kamel-Reid S, Tsao MS, Shepherd FA. Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2017 Sep;111:23-29. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.06.014. Epub 2017 Jun 24. PMID: 28838393.
128. Guibert, N.; Barlesi, F.; Descourt, R.; Léna, H.; Besse, B.; Beau-Faller, M.; et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Lung Cancer Harboring Multiple Molecular Alterations: Results from the IFCT Study Biomarkers France. *J Thorac Oncol.* 2017 Jun;12(6):963-973.
129. VanderLaan, P.A.; Rangachari, D.; Mockus, S.M.; Spotlow, V.; Reddi, H.V.; Malcolm, J.; et al. Mutations in TP53, PIK3CA, PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: Correlation with clinical outcomes. *Lung Cancer.* 2017 Apr;106:17-21.
130. Bironzo P, Reale ML, Sperone T, Tabbò F, Caglio A, Listì A, Passiglia F, Di Maio M, Righi L, Bussolino F, Scagliotti GV, Novello S. Clinical and Molecular Features of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs): Predictive and Prognostic Role of Co-Mutations. *Cancers (Basel).* 2021 May 17;13(10):2425. doi: 10.3390/cancers13102425. PMID: 34067823; PMCID: PMC8156829.
131. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014 Feb;26(1):104-11. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08. PMID: 24653632; PMCID: PMC3937742.
132. Li C, Li C, Zhi C, Liang W, Wang X, Chen X, Lv T, Shen Q, Song Y, Lin D, Liu H. Clinical significance of PD-L1 expression in serum-derived exosomes in NSCLC patients. *J Transl Med.* 2019 Oct 29;17(1):355. doi: 10.1186/s12967-019-2101-2. PMID: 31665020; PMCID: PMC6820965.
133. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between

- the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac Cancer*. 2015 Jul;6(4):534-8. doi: 10.1111/1759-7714.12247. Epub 2015 Mar 5. PMID: 26273411; PMCID: PMC4511334.
134. Okuma, Y.; Hosomi, Y.; Nakahara, Y.; Watanabe, K.; Sagawa, Y.; Homma, S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer* 2017, *104*, 1–6.
 135. Tiako Meyo M, Jouinot A, Giroux-Leprieur E, Fabre E, Wislez M, Alifano M, Leroy K, Boudou-Rouquette P, Tlemsani C, Khoudour N, Arrondeau J, Thomas-Schoemann A, Blons H, Mansuet-Lupo A, Damotte D, Vidal M, Goldwasser F, Alexandre J, Blanchet B. Predictive Value of Soluble PD-1, PD-L1, VEGFA, CD40 Ligand and CD44 for Nivolumab Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 18;12(2):473. doi: 10.3390/cancers12020473. PMID: 32085544; PMCID: PMC7072584
 136. Vecchiarelli S, Passiglia F, D'Incecco A, Gallo M, De Luca A, Rossi E, D'Incà F, Minuti G, Landi L, Bennati C, Spreafico M, D'Arcangelo M, Mazza V, Normanno N, Cappuzzo F. Circulating programmed death ligand-1 (cPD-L1) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Oncotarget*. 2018 Apr 3;9(25):17554-17563. doi: 10.18632/oncotarget.24785. PMID: 29707129; PMCID: PMC5915137.
 137. Jin, J.; Si, J.; Liu, Y.; Wang, H.; Ni, R.; Wang, J. Elevated serum soluble programmed cell death ligand 1 concentration as a potential marker for poor prognosis in small cell lung cancer patients with chemotherapy. *Respir. Res.* 2018, *19*, 197.
 138. Jia, Y.; Li, X.; Zhao, C.; Ren, S.; Su, C.; Gao, G.; Li, W.; Zhou, F.; Li, J.; Zhou, C. Soluble PD-L1 as a Predictor of the Response to EGFR-TKIs in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations. *Front. Oncol.* 2020, *10*, 1455.
 139. Okuma, Y.; Wakui, H.; Utsumi, H.; Sagawa, Y.; Hosomi, Y.; Kuwano, K.; Homma, S. Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 as a Novel Biomarker for Nivolumab Therapy for Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* 2018, *19*, 410–417.e1.
 140. Costantini, A.; Julie, C.; Dumenil, C.; Hélias-Rodzewicz, Z.; Tisserand, J.; Dumoulin, J.; Giraud, V.; Labrune, S.; Chinet, T.; Emile, J.F.; et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology* 2018, *7*, e1452581.

BIOGRAFIJA

LIČNI PODACI

Ime i prezime: Vesna Čeriman Krstić

Datum i godina rođenja: 04.04.1984

Mesto rođenja: Beograd

Adresa stanovanja: Igora Vasiljeva 23a, Palilula, Beograd

Telefon: 064/2292154

E-mail: ceriman.vesna@gmail.com

OBRAZOVANJE

Završila je Prvu beogradsku gimnaziju u Beogradu 2002 godine. Nakon toga je iste godine upisala Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Diplomirala je u septembru 2009 godine sa prosečnom ocenom 8.54. Pripravnički staž je odradila u Univerzitetskom Kliničkom Centru Srbije, a stručni ispit je položila u junu 2010. godine. Od 01.06.2013.godine zaposlena je kao klinički lekar u Klinici za pulmologiju, UKCS.

Završila je specijalističke akademske studije iz pulmologije. Položila je sve ispite planirane programom sa prosečnom ocenom 9.09 i odbranila je temu pod nazivom Genetske alteracije nesitnoćelijskog karcinoma pluća i njihov značaj u određivanju terapijskog pristupa 21.04.2016.

Završila je specijalizaciju iz interne medicine, a završni specijalistički ispit je položila 08.07.2019 sa odličnim uspehom. Nakon toga je upisala užu specijalizaciju iz onkologije školske 2019/20. Položila je usmeni ispit u decembru 2020 sa najvišom ocenom, a potom je u novembru 2021 odbranila rad uže specijalizacije pod nazivom „Kliničke karakteristike pacijenata sa loklano uznapredovalim i metastaskim nesitnoćelijskim karcinomom pluća sa PD-L1 ekspresijom $\geq 50\%$ ».

Upisala je doktorske studije iz Pulmologije školske 2015/16. Položila je sve ispite predviđene planom i programom, sa prosečnom ocenom 9.5.

Od oktobra 2021 radi na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, kao klinički asistent na predmetu interna medicina.

Od jula 2023 obavlja poslove šefa kabineta za primenu hemioterapije Dnevne bolnice, Klinike za pulmologiju, UKCS.

Trenutno obavlja poslove lekara subspecijaliste na Klinici za pulmologiju, UKCS.

SEMINARI , KURSEVI, NAUČNO-ISTRAŽIVAČKI RAD

Autor i koautor je brojnih radova.

Bila je učesnik brojnih domaćih i stranih kongresa iz oblasti pulmologije i onkologije.

Član je lekarske komore Srbije, RUS, ESMO i ERS.

Nučno-istraživačkim radom u oblasti karcinoma pluća bavi se u okviru kliničkih studija na Klinici za pulmologiju, UKCS.

PRILOZI

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Vesna Ćeriman Krstić

Број индекса PL-03/15

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Analiza kliničkih karakteristika i prognostičkih faktora kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća koji poseduju aktivišuću mutaciju u receptoru za epidermalni faktor rasta“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Vesna Ćeriman Krstić

Број индекса PL-03/15

Студијски програм Pulmologija

Наслов рада „Analiza kliničkih karakteristika i prognostičkih faktora kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća koji poseduju aktivišuću mutaciju u receptoru za epidermalni faktor rasta“

Ментор Doc dr Mihailo Stjepanović

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Analiza kliničkih karakteristika i prognostičkih faktora kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća koji poseduju aktiviju mutaciju u receptoru za epidermalni faktor rasta“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 09.03.2026

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.