

# FORTBILDUNG

Zunehmende therapeutische Bedeutung onkogener Mutationen

## Molekulare Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms

Für die Therapie-Entscheidung in der Behandlung von Lungenkarzinomen ist die Histologie ein wichtiger prädiktiver Faktor. Aber auch die molekularen Kenntnisse spielen hierbei eine immer wichtigere Rolle. Dies ist besonders relevant für die Behandlung der Adenokarzinome der Lunge, die mit 50 bis 60 Prozent den häufigsten Subtyp der Nicht-Plattenepithel-Karzinome ausmachen. Daneben ist für eine optimale Behandlung seltener onkogener Aberrationen die Zusammenarbeit verschiedener Zentren von grosser Bedeutung.

**Pour la décision sur le traitement du cancer du poumon l'histologie est un facteur prédictif important. Cependant les connaissances moléculaires jouent un rôle de plus en plus important. Ceci est particulièrement pertinent pour le traitement des adénocarcinomes du poumon, lesquels, avec 50 à 60 pour cent, représentent le sous-type le plus commun des carcinomes à cellules non squameuses. En outre, la coopération entre les différents centres est très pertinente est de grande importance pour un traitement optimal des aberrations oncogènes rares.**

Aus Sicht der konventionellen Histologie (Morphologie und Immunhistochemie) differenzieren sich die Lungen- oder Bronchialkarzinome seit der Erstbeschreibung von Adler 1912 in nichtkleinzellige (NSCLC) und kleinzellige (SCLC) Typen. Die NSCLC werden in zwei weitere Subtypen unterteilt, nämlich Plattenepithel- und Nichtplattenepithel-Karzinome (im Wesentlichen Adenokarzinome). Letzterer ist mit zirka 50-60% der häufigste Subtyp. Die Subtypen unterscheiden sich nicht nur bezüglich histologischer Charakteristika und des klinischen Verlaufs, sondern auch auf molekularer Ebene.



Dr. med. Alessandra  
Curioni-Fontecedro  
Zürich



Dr. med. Dr. phil.  
Christian Britschgi  
Zürich



PD Dr. med.  
Oliver Gautschi  
Luzern

Noch vor zehn Jahren wurden alle NSCLC mit Kombinations-Chemotherapien behandelt, ohne wesentlichen Unterschied bezüglich des Ansprechens (1). Erst 2008 konnte ein signifikanter Unterschied in der Behandlung von Platten- versus Nichtplattenepithelkarzinomen gezeigt werden (2). In einer Subgruppenanalyse im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie von Scagliotti und Gandara zeigte sich ein klarer Vorteil der Kombination einer platinbasierten Chemotherapie mit Gemcitabine für die Plattenepithelkarzinome, während für Nichtplattenepithelkarzinome eine Kombination mit Pemetrexed von Vorteil war.

Die Histologie ist somit ein wichtiger prädiktiver Faktor für die Wahl der Chemotherapie, aber die molekularen Kenntnisse der zugrunde liegenden onkogenen Mutationen beeinflussen heutzutage zunehmend die therapeutischen Entscheidungen, vor allem bei den Adenokarzinomen der Lunge. Die molekularen Veränderungen, die untersucht werden, sind Mutationen, Amplifikationen sowie Translokationen von Genen. Viele dieser Aberrationen haben

wichtige Implikationen für die Therapie der fortgeschrittenen Adenokarzinome und werden deswegen in der Routine getestet.

## EGFR

Das EGFR-Gen kodiert für eine Tyrosinkinase mit einem extrazellulären und einem intrazellulären Anteil. Die meisten Mutationen treten im intrazellulären Anteil auf, im Bereich der Kinase-Domäne zwischen Exon 18 und 21. Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase und unkontrolliertem Wachstum der Tumorzellen. Sie können mittels Sequenzierung des EGFR-Gens am Tumorgewebe nachgewiesen werden und sind prädiktiv für ein Ansprechen auf eine Therapie mit spezifischen Hemmern. Diese sogenannten Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) hemmen die Aktivität der Kinase. Die ersten entwickelten Moleküle sind aktiv bei Mutationen der Exone 18, 19 und 21: Gefitinib und Erlotinib. Die beiden haben einen deutlichen Überlebensvorteil verglichen mit einer Standard-Chemotherapie gezeigt (3, 4), wie auch der zuletzt in der Schweiz zugelassene Hemmer der zweiten Generation: Afatinib (5). Das Ansprechen auf diese Medikamente ist oft eindrucklich, mit guten Remissionen in kurzer Zeit. Die Tumoren können jedoch unter dieser Behandlung eine Resistenz entwickeln, was im Durchschnitt etwa nach einem Jahr Behandlung eintritt (6). Eine Theorie dafür ist die mögliche Präsenz von resistenten Klonen, die sich „ab initio“ im Tumor befinden und unter der Behand-

lung selektioniert werden. Der häufigste Resistenz-Mechanismus ist eine Mutation im Exon 20, die mit einem Wechsel einer Aminosäure einhergeht (T790M). Diese Kenntnis führte zur Entwicklung von neuen TKI der dritten Generation, die auch EGFR mit zusätzlichen Exon-20-Mutationen blockieren können: Rocicetinib und AZD9291. Diese zwei Moleküle erreichten Ansprechraten um 60% in vorbehandelten Patienten (7, 8). Daher werden Tumoren von Patienten, die eine Resistenz auf einen Erstlinien-TKI zeigen, in der Routine für diese Resistenz-Mutation getestet. Grundsätzlich lässt sich T790M auch im Blut von Patienten nachweisen (9). Ob sich T790M-Bluttests für den breiten Einsatz eignen und ob die neuen TKI den älteren TKI in der Erstlinientherapie überlegen sind, wird zurzeit im Rahmen von klinischen Studien untersucht, auch an zahlreichen Schweizer Zentren. Da derzeit weder AZD9291 noch Rocicetinib zugelassen sind, erhalten die Patienten so einen Zugang zu diesen wirksamen Medikamenten.

## ALK

Das ALK-Gen kodiert für eine Tyrosinkinase mit einem extrazellulären und einem intrazellulären Anteil, welche wichtig für die Entwicklung des Nervensystems ist. In ca. 3–4% der Adenokarzinome kann eine Translokation des Gens im Sinne einer Inversion auftreten, welche zur Bildung des Fusionsproteins EML4-ALK führt. Diese Inversion kann mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybrid-

**TAB. 1 Mutations-spezifische Inhibitoren zur Behandlung des NSCLC**

| Genprodukt  | Funktion                     | Mutationen als prädiktive Faktoren                                   | führt zu verstärktem Zellwachstum durch:                                           | Inhibitoren                                                                                                                                                    |
|-------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EGFR</b> | Tyrosinkinase                | Exone 18, 19, 21                                                     | konstitutive Aktivierung der Kinase                                                | 1. Generation: Gefitinib, Erlotinib                                                                                                                            |
|             |                              | Resistenzmutationen: Punktmutation T790M (Exon 20)                   |                                                                                    | 2. Generation: Afatinib<br>3. Generation: Rocicetinib AZD9291                                                                                                  |
| <b>ALK</b>  | Tyrosinkinase                | Bildung eines Fusionsproteins: EML4-ALK                              | Hyperaktivierung der ALK-Kinase                                                    | Crizotinib                                                                                                                                                     |
|             |                              | Resistenzmechanismen: Punktmutation und Amplifikationen des ALK-Gens |                                                                                    | Ceritinib<br>Alectinib                                                                                                                                         |
| <b>BRAF</b> | Serin-Threoninkinase         | Punktmutation an Position 600 (BRAF <sup>V600E</sup> )               | konstitutive Aktivierung der BRAF-Kinase mit Hyperaktivierung des MAPK-Signalweges | Vemurafenib, Cobimetinib<br>Dabrafenib, Trametinib                                                                                                             |
| <b>ERB2</b> | Tyrosinkinase (HER2-Protein) | Mutation im Exon 20                                                  | Stimulation des RAS-MAPK-Signalweges                                               | Afatinib<br>Trastuzumab (T-DM1)                                                                                                                                |
| <b>ROS1</b> | Tyrosinkinase                | Gentranslokation                                                     | konstitutive Aktivierung der Kinase                                                | Crizotinib                                                                                                                                                     |
|             |                              | Resistenzmutationen                                                  |                                                                                    | Kombinationstherapie z.B. mit Alectinib                                                                                                                        |
| <b>MET</b>  | Tyrosinkinase                | Amplifikationen<br>In-frame-skip Mutationen in Exon 24               | Aktivierung der MET-Kinase des RAS-RAF-MAPK- und des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs      | Crizotinib                                                                                                                                                     |
| <b>RET</b>  | Tyrosinkinase                | RET-Translokationen (z.B. KIF5B)                                     | Aktivierung der Signalkaskade                                                      | Vandetanib<br>Cabozantinib<br>Alectinib                                                                                                                        |
| <b>KRAS</b> | GTP-ase (G-Protein)          | häufigste Punktmutation: G12C                                        | Mediator in EGFR-regulierten Signaltransduktions-kaskaden                          | keine spezifische Hemmung bekannt:<br>• Hemmung von KRAS-interagierenden Molekülen z.B. mit PI3K oder FAK<br>• KRAS-G12C-Inhibitoren in präklinischen Modellen |

*kursiv:* mögliche Therapien, noch keine Studien vorhanden.

sierung (FISH) am Tumorgewebe nachgewiesen werden. Das Fusionsprotein zeigt eine Hyperaktivierung der ALK-Kinase, was zum Tumorwachstum führt. Eine Blockierung der Kinase kann mit spezifischen TKI erreicht werden. Der erste entwickelte Hemmer ist Crizotinib, welcher eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt hatte, zuerst in der Zweitlinien- und danach auch in der Erstlinien Behandlung (10), jeweils verglichen mit Standard-Chemotherapie. Unter der Behandlung mit diesem Medikament können sich jedoch Resistenz-Mutationen entwickeln (11). Die häufigsten sind Punktmutationen des ALK-Gens sowie Amplifikationen. Neue ALK-TKIs wurden gezielt dafür entwickelt: Ceritinib und Alectinib, welche bei Patienten, die unter Crizotinib progredient waren, Ansprechraten von etwa 55% zeigten (12, 13). Ein Merkmal der ALK-positiven NSCLC ist die Häufigkeit von ZNS-Metastasierung im Verlauf, typischerweise diffus im Hirn sowie der Medulla. Als Grund wurde die niedrige Konzentration von Crizotinib im Liquor postuliert. Die neueren ALK-Inhibitoren hingegen sind im ZNS vermutlich besser wirksam und können zumindest eine vorübergehende Kontrolle nach einem Versagen auf Crizotinib sowohl systemisch wie auch im ZNS erreichen. Momentan laufen auch in der Schweiz klinische Studien mit Ceritinib und Alectinib. Auch erhielten erste Patienten diese Medikamente ausserhalb von Studien in „compassionate use“, sodass wir kürzlich ein Register eröffnet haben, das momentan ausgewertet wird. Neue Resultate von klinischen Studien mit HSP90-Inhibitoren und neuen ALK-TKIs nach Versagen aller bekannten Inhibitoren sind vielversprechend (14).

## BRAF

BRAF ist eine Serin-Threonin-Kinase, welche als Teil des Mitogen-aktivierten-Protein-Kinase (MAPK) -Signalweges MEK phosphoryliert und aktiviert. Mutationen des BRAF-Gens sind häufig im malignen Melanom zu entdecken (über 50% der Fälle), und in der überwiegenden Mehrheit der Fälle führen sie zu einer Substitution von Valin zu Glutamat an der Position 600 (BRAFV600E), was zu einer konstitutiven Aktivierung der BRAF-Kinase mit Hyperaktivierung des MAPK-Signalweges führt. In 2–3% der Adenokarzinome der Lunge konnte die gleiche BRAFV600E-Mutation entdeckt werden. Die Hemmung des mutierten Proteins ist im Melanom durch TKIs wie Vemurafenib und Dabrafenib klinisch erfolgreich. Diese Erkenntnisse führten zur Verwendung dieser TKI in BRAF-mutierten Adenokarzinomen der Lunge (15, 16). Die europäische EURAF-Kohortenstudie zeigte, dass auch in der Schweiz schon mit Erfolg BRAF-Inhibitoren im „off-label use“ verschrieben werden. Anhand der neuesten Daten der Melanom-Therapie, welche eine Verbesserung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Nebenwirkungsprofils durch eine Kombination mit einem MEK-Inhibitor gezeigt haben, ist eine solche Kombination auch für BRAF-mutierte NSCLC vielversprechend. Eine globale Studie mit Dabrafenib und Trametinib bei Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC ergab eine Ansprechrate von über 60% (17). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die Kombination als „breakthrough therapy“ bezeichnet und ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für NSCLC in Aussicht gestellt. Auch wenn sich gewisse Tumoren (z.B. Melanom und NSCLC) mit identischer Mutation (z.B. BRAF V600) unter gezielter Therapie ähnlich verhalten können, so sind Tumor-spezifische Studien und Zulassungen immer noch sinnvoll. Das feh-

lende Ansprechen von V600E-mutierten Kolonkarzinomen auf BRAF-Inhibitoren illustriert und beweist, dass eine rein molekularbiologische Sicht auf die Onkologie für klinische Entscheidungen nicht ausreicht. Sogenannte Basket-Studien, die für die Patientenrekrutierung anstatt Tumortypen einzelne wenige Biomarker verwenden, sind zwar interessant, haben aber noch zu keiner Zulassung geführt.

## ERBB2

Das ERBB2-Gen kodiert für das HER2-Protein. Dieses ist eine Tyrosinkinase, welche durch Dimerisierung aktiviert wird. Wie beim Mammakarzinom können auch in NSCLC Amplifikationen des Gens auftreten. Im Unterschied zur Situation beim Mammakarzinom ist bei NSCLC die Überexpression des Proteins ohne prädiktive Relevanz, dagegen sind es Exon-20-Mutationen. 2006 publizierte Cappuzzo aus Italien einen ersten Fallbericht mit Ansprechen eines HER2-mutierten NSCLC auf eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie (18). In der Folge konnte in einer europäischen Kohortenstudie von HER2-mutierten NSCLC eine passagere Krankheitskontrolle mittels des TKI Afatinib oder Trastuzumab bei 80% der Patienten gezeigt werden (19). Darunter befanden sich auch einige Schweizer Patienten, jedoch erlaubte die Kohorte keinen direkten Beweis zugunsten der molekularen Therapie, weil die meisten Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erhalten hatten. Inzwischen umfasst die Kohorte mehr als 100 Patienten und eine neue Publikation ist in Arbeit. Weitere klinische Studien für Patienten mit HER2-positiven NSCLC evaluieren prospektiv die Aktivität von Afatinib oder TDM1 (beide Studien sind am USZ offen). Bei einer Luzerner Patientin zeigte TDM1 bereits beeindruckende Wirkung (20). Aufgrund fehlender Zulassungen für NSCLC sollten Patienten mit HER2-Positivität wenn möglich in Studien behandelt werden.

## ROS1

Das ROS1-Gen kodiert für eine Tyrosinkinase, welche in den Wachstumsprozess normaler und Tumorzellen involviert ist. In 1–2% der NSCLC (auch Plattenepithelkarzinome) findet sich eine Translokation des Gens, welche zu einer konstitutiven Aktivierung der Kinase und folglich zu unkontrolliertem Zellwachstum führt. Der erste Bericht über ein ROS1-positives NSCLC wurde bereits 2007 publiziert (21), aber erst 2012 wurde der erste Patient mit Crizotinib behandelt und zeigte ein gewisses Ansprechen (22). In der Folge wurden diese Patienten in Studien mit Crizotinib eingeschlossen, welche zusammengefasst eine Ansprechrate von 70% zeigten (23). Diese hohe Ansprechrate von Crizotinib bestätigte die EUROS1-Kohorte (24). Derzeit läuft die europäische EUCROSS-Studie (Schweizer Zentrum: Basel). Dies beweist, dass trotz Seltenheit des Markers Studien durchführbar sind. Wir hoffen, dass damit eine Zulassungserweiterung von Crizotinib bei ROS1-positiven NSCLC erreichbar wird. Wie bei ALK-positiven NSCLC treten auch hier im Laufe der Behandlung Resistenzen auf, weshalb in nächster Zeit Kombinationstherapien und andere TKI mit ROS1-Inhibition (z.B. Alectinib) getestet werden müssen.

## MET

Das MET-Gen kodiert für eine Tyrosinkinase, welche sowohl den RAS-RAF-MAPK-, als auch den PI3K-AKT-mTOR-Signal-

weg aktiviert. MET-Amplifikationen können „de novo“ auftreten, wie auch als Resistenz-Mechanismus auf EGFR-TKIs bei Patienten mit EGFR-positivem NSCLC. Auch MET-Mutationen können in NSCLC auftreten. Diese führen zu einem „in-frame skip“ von Exon 14, was ebenfalls mit einer unregulierten Aktivierung der MET-Kinase einhergeht. Diese molekularen Veränderungen sind ein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf eine Therapie mit einem TKI wie zum Beispiel Crizotinib, welches ja ursprünglich als MET-Inhibitor entwickelt wurde und erst später seine Wirkung bei ALK/ROS1 positiven NSCLC zeigte (25). Der MET-Antikörper Onartuzumab zeigte leider bei NSCLC keine relevante Wirkung (26). In der Schweiz läuft derzeit eine Studie mit einem anderen MET-Antikörper bei Patienten mit NSCLC, bei welchen der Tumor im Verlauf einer EGFR-Therapie eine MET-Positivität entwickelt hat. Die Einschlusskriterien für molekulare Therapiestudien werden immer komplexer und die Rekrutierung in einem relativ kleinen Land wie der Schweiz schwieriger. Umso wichtiger wird die Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten.

## RET

Auch das RET-Gen kodiert für eine Tyrosinkinase. Es wurde zunächst im Schilddrüsen-Karzinom mit aktivierenden Mutationen beschrieben, wie auch als Translokationspartner. Bei NSCLC sind gemäss aktuellem Wissensstand vor allem die RET-Translokationen ein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie. Es wurde eine ganze Reihe von Translokationspartnern beschrieben (z.B. KIF5B), aber allen ist gemeinsam, dass es zu einer Aktivierung der RET-Kinase-Aktivität kommt, welche die Zellen auf eine Therapie mit einem TKI mit RET-Inhibition (Vandetanib, Cabozantinib, Alectinib, etc.) sensibilisiert (27–29). Erste Daten aus der EURET-Kohorte wurden 2014 präsentiert, und momentan wird die Kohorte aufdatiert und erneut analysiert (30). Daneben werden weitere Resultate aus Studien in den USA (Cabozantinib) und Asien (Vandetanib) erwartet. RET-Inhibitoren sind momentan lediglich für die Therapie von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zugelassen.

## KRAS

Die häufigsten Mutationen im nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom treten jedoch im KRAS-Gen auf (am häufigsten in Aminosäure Position 12: G12C). Nach wie vor gibt es jedoch keine Medikamente, welche spezifisch die KRAS-Aktivierung hemmen könnten und für die Behandlung von Patienten zur Verfügung stehen würden. Hemmer, welche auf mit KRAS interagierende Moleküle abzielen, werden jedoch zurzeit evaluiert und könnten vielversprechend sein (PI3K oder FAK (31,32)). Vielversprechend sind überdies einige spezifische KRAS-G12C-Inhibitoren in präklinischen Modellen (33).

Alle die oben erwähnten prädiktiven Faktoren werden zurzeit in der Routine der Adenokarzinome der Lunge getestet, weitere sind noch in Entwicklung. Jedoch wird die sehr schnelle Entdeckung neuer prädiktiver Faktoren zu einer immer komplexer werdenden Therapie-Entscheidung führen. In dieser Situation hat die Kollaboration mehrerer Zentren höchste Relevanz, um Patienten mit seltenen onkogenen Aberrationen die beste Behandlung homogen anbieten zu können. Während es für einige Indikationen (EGFR, ALK) zuge-

lassene molekulare Therapien gibt, sind die Möglichkeiten bei vorbehandelten Patienten und Patienten mit anderen Markern selbst für erfahrene Kliniker nicht immer auf Anhieb ersichtlich. Die Lungengrupsgruppe der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) pflegt deshalb seit 2014 einen regen Informationsaustausch und führt eine Liste von akademischen und industriellen Studien mit den Adressen der Schweizer Zentren, die Patienten mit molekularen NSCLC-Subtypen rekrutieren. Behandelnde Ärzte können sich bei Fragen an das nächstgelegene SAKK-Zentrumsspital wenden.

**Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro**

**Dr. med. Dr. phil. Christian Britschgi**

Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

alessandra.curioni@usz.ch

**PD Dr. med. Oliver Gautschi**

Klinik für Onkologie

Kantonsspital Luzern, 6000 Luzern 16

**Interessenkonflikt:** Curioni: Advisor for: MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim, Novartis, BMS, (without direct compensation). Expert Opinion: Pfizer, Astra Zeneca (without direct compensation). Britschgi: Advisor for Boehringer-Ingelheim

### Take-Home Message

- ◆ Die erwähnten prädiktiven Faktoren werden zurzeit in der Routine der Adenokarzinome der Lunge getestet
- ◆ Die Kollaboration kompetenter Zentren erleichtert den komplexen Therapieentscheid
- ◆ Zugelassenen molekulare Therapien gibt es für einige Marker wie EGFR und ALK
- ◆ Die Möglichkeiten bei vorbehandelten Patienten und Patienten mit anderen Markern sind selbst für erfahrene Kliniker nicht immer auf Anhieb ersichtlich

### Messages à retenir

- ◆ Les facteurs prédictifs mentionnés sont actuellement testés dans la routine des adénocarcinomes du poumon
- ◆ La collaboration des centres compétents facilite la décision de la thérapie complexe
- ◆ Les thérapies moléculaires approuvées existent pour certains marqueurs tels que l'EGFR et l'ALK
- ◆ Les options chez les patients prétraités et les patients avec d'autres marqueurs ne sont pas toujours immédiatement apparents même pour les cliniciens expérimentés



**Literatur:**

1. Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8
2. Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51
3. Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46
4. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57
5. Wu YL et al. 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;15:213-22
6. Riely GJ et al. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232-41
7. Sequist LV et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1700-9
8. Janne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99
9. Gautschi O. Successful AZD9291 therapy based on circulating T790M. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; in press
10. Solomon BJ et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77
11. Choi YL et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734-9
12. Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-97
13. Gadgeel SM et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28
14. Sang J et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2013;3:430-43
15. Gautschi O et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015 [Epub ahead of print]
16. Falchook GS et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893-1901
17. Planchard D. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). In ASCO, Chicago 2015
18. Cappuzzo F et al. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2619-21
19. Mazieres J et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003
20. Weiler D et al. Rapid response to trastuzumab emtansine in a patient with HER2-driven lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:e16-17
21. Rikova K et al. Global survey of phosphorylation signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131:1190-1203
22. Bergeth K et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70
23. Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71
24. Mazieres J et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-9
25. Ou SH et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6:942-6
26. Spigel DR. Onartuzumab plus erlotinib versus erlotinib in previously treated stage IIIb or IV NSCLC: Results from the pivotal phase III randomized, multicenter, placebo-controlled METLung (OAM4971g) global trial. In ASCO, Chicago 2014
27. Falchook GS, Ordonez NG, Bastida CC et al. Effect of the RET Inhibitor Vandetanib in a Patient With RET Fusion-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2014 Nov 3. pii: JCO.2013.50.5016
28. Kodama T et al. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2014;13:2910-8
29. Katayama R et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:166-74
30. Gautschi O. Lung adenocarcinoma with RET fusion: early experience with diagnosis and targeted therapy. In ELCC, Geneva 2014
31. Konstantinidou G et al. RHOA-FAK is a required signaling axis for the maintenance of KRAS-driven lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013;3:444-57
32. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-22
33. Ostrem JM et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature* 2013;503:548-51