



# Molekulare therapeutische Stratifizierung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

Die aktuellen Fortschritte bei der Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) sind beeindruckend und im Wesentlichen durch die Einführung der Immuntherapie geprägt. Zielgerichtete Therapien haben ihre Bedeutung für Subgruppen von Patienten mit Treibermutationen jedoch nicht verloren. Neue Treibermutationen mit neuen medikamentösen Optionen stellen den behandelnden Arzt und Pathologen vor die Herausforderung, molekulare Targets kurzfristig zu analysieren, um die bestmögliche Erstlinien- und Folgetherapie festzulegen. Im Folgenden werden die molekular stratifizierten therapeutischen Optionen beim NSCLC dargestellt.

## Zielgerichtete Therapien bei Treibermutationen

Mit der Einführung zielgerichteter Therapien für Patienten mit Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (*EGFR*)- oder B-Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma (*BRAF*)-p.V600E-Mutationen, Anaplastic-Lymphoma-Kinase (*ALK*)- oder ROS-Proto-Oncogene-1 (*ROS1*)-Translokationen oder Mesenchymal-Epithelial-Transition (*MET*)-Amplifikationen konnte im Mittel eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von etwa 1,5 Jahren erreicht werden gegenüber

Dieser Beitrag wurde in der Zeitschrift *Der Onkologe* 8 · (2020) 26:727–735. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00787-6> erstpubliziert. Zweitpublikation mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Patienten, die nicht mit zielgerichteten Therapien behandelt wurden [1].

Seither ist es Standard, eine Mutationsanalyse durchzuführen, um die Option einer individuellen zielgerichteten Therapie durch Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zu prüfen. Dies gilt auch im Zeitalter der Immuntherapie, da treibermutierte nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) schlechter auf Immuntherapien ansprechen oder es sogar zu einer Hyperprogression kommen kann. Aus den Analysen des Cancer Genome Atlas geht hervor, dass eine inverse Korrelation zwischen *EGFR*-Mutation und PD-L1-Expression besteht. Neben der PD-L1-Expression gelten als weitere prognostische Faktoren für ein Ansprechen der Immuntherapie der Raucherstatus und die Tumormutationslast (TMB, „tumor mutational burden“). Patienten mit *EGFR*-Mutationen sind jedoch häufig Nie- oder Leichtraucher, und die Tumoren haben nur eine geringe TMB [9]. In der Metaanalyse von Lee et al. wurden 5 randomisierte Studien mit verschiedenen Checkpointinhibitoren in der zweiten Therapielinie im Vergleich zur Standardtherapie mit Docetaxel analysiert. In der Subgruppe von Patienten mit *EGFR*-Mutationen fand sich ein schlechteres Outcome vs. Docetaxel (Hazard Ratio, HR, für OS: 1,11; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 0,80–1,53) [21].

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, vor Einleitung der Erstlinientherapie als Mindestanforderung *EGFR*-Mutationen in den Exonen 18–21, *ALK*-

Fusionen und *ROS1*-Fusionen, *BRAF*-V600-Mutationen, innerhalb von 10 Arbeitstagen bei nichtplatteneithelialen NSCLC zu bestimmen. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nierauchern oder Leichtrauchern [20].

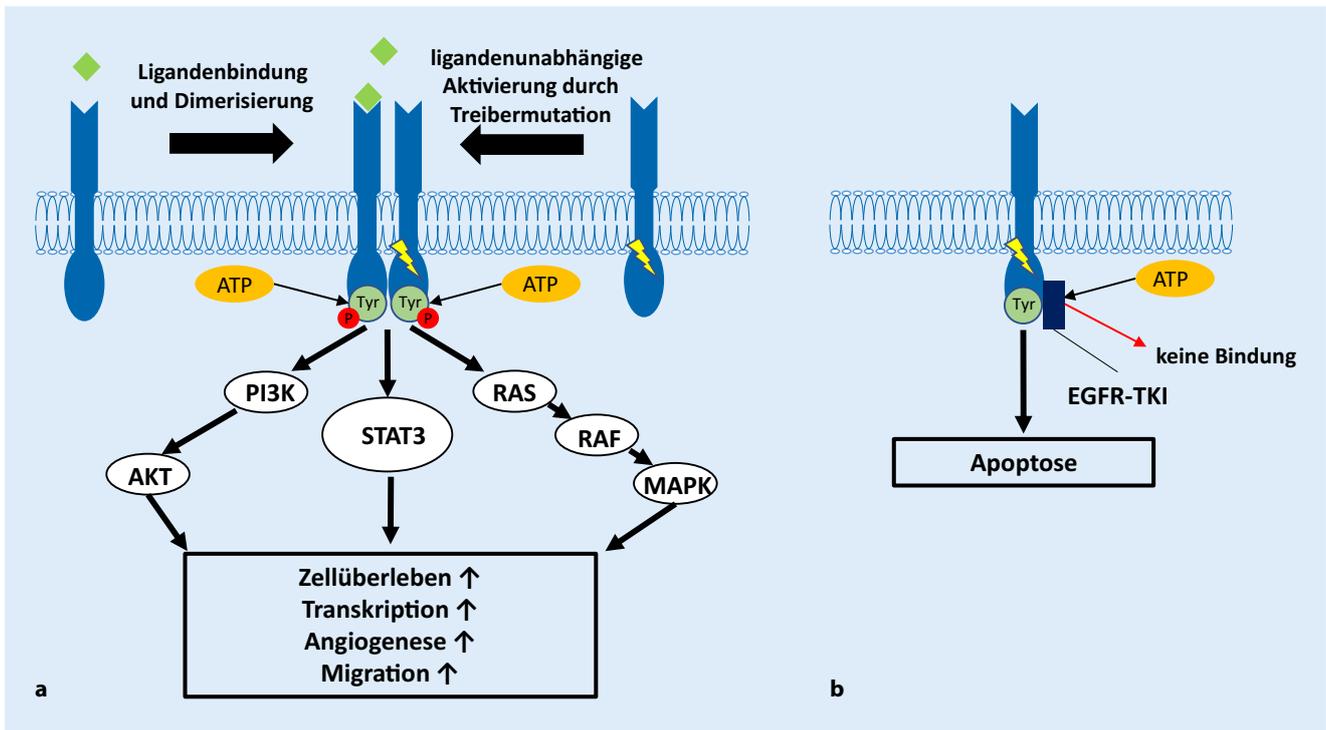
## Treibermutationen mit den meisten Behandlungsoptionen

Aktivierende *EGFR*-Mutationen und *ALK*-Translokationen sind aktuell die beiden molekularen Treibermutationen mit den meisten Behandlungsoptionen.

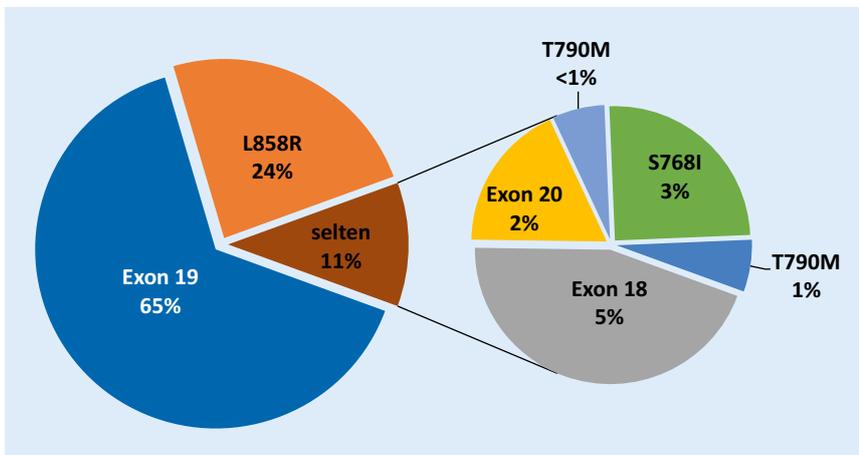
## Aktivierende *EGFR*-Mutationen

Der EGF-Rezeptor ist ein Transmembranmolekül aus der Human-Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (HER)-Wachstumsfaktor-Genfamilie. Das *EGFR*-Molekül besteht aus einer extrazellulären Ligandenbindungs- und einer intrazellulären Tyrosinkinasedomäne. Nach Bindung an einen passenden Liganden formieren sich Homo- oder Heterodimere, die zur Autophosphorylierung des Moleküls führen und den Signalweg aktivieren. Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne des EGF-Rezeptors führen zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung der EGF-Rezeptor-Signalkaskade und verschaffen der Tumorzelle einen Überlebensvorteil (■ **Abb. 1**).

In Europa weisen etwa 12–20% der pulmonalen Adenokarzinome aktivierende *EGFR*-Mutationen auf. Im asiatischen Raum können bis zu 48% der Adenokarzinome Mutationen aufwei-



**Abb. 1** a Schematische Darstellung der Aktivierung des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) durch Ligandenbindung oder aktivierende Mutation mit nachfolgenden Signalwegen; b Inhibition der Bindung von Adenosintriphosphat (ATP) durch Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)



**Abb. 2** Häufigkeiten ausgewählter aktivierender EGFR-Mutationen (Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor) in Europa. (Mod. nach Graham et al., 2018 [13])

sen. Die Mutationen in Exon 19 sowie die L858R-Mutation werden als häufige Mutationen, d. h. „common mutations“, die seltener auftretenden Mutationen als „uncommon mutations“ bezeichnet (Abb. 2; [13]).

Die nachgewiesenen Mutationen des EGFR-Gens sprechen z. T. unterschiedlich auf die Blockade durch TKI an. We-

sentliche, klinisch relevante Mutationen beim NSCLC sind in Tab. 1 dargestellt.

### Klinische Besonderheiten

EGFR-Mutationen treten häufiger bei Nicht- oder Leichtrauchern, Frauen oder Patienten mit asiatischer Herkunft auf [13].

### Molekulare Diagnostik

Mutationen im EGFR-Gen werden durch Sequenzierungstechniken der Exons 18–20 des EGFR-Gens detektiert. Neben der Diagnostik im Tumormaterial ist auch eine Mutationsanalyse aus der zirkulierenden Tumor-DNA in einer „liquid biopsy“ möglich. Diese Methode erfordert lediglich eine Blutentnahme und ermöglicht den Nachweis von Mutationen, Deletionen und Amplifikationen aus zirkulierenden Tumorzellen („circulating tumor cells“, CTC) und aus zellfreier DNA („cell-free DNA“, cfDNA), die aus Tumorzellen in den Blutstrom abgegeben wird.

» Die Trefferquote der „liquid biopsy“ ist niedriger als bei Biopsien, doch die Spezifität ist hoch

Im Gegensatz zu Biopsiematerial ist die Trefferquote der „liquid biopsy“ zwar niedriger, die Spezifität ist jedoch hoch. Im ambulanten Setting ist die Testung

Wien klin Mag 2020 · 23:288–296 <https://doi.org/10.1007/s00740-020-00371-z>  
© Der/die Autor(en) 2020

S. Lang · T. Rachow

## Molekulare therapeutische Stratifizierung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Therapiemöglichkeiten des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Das Überleben der Patienten wurde durch die zielgerichtete Behandlung von Tumoren mit *EGFR*-, *BRAF*-Mutationen, *EML4/ALK*- und *ROS1*-Translokationen verbessert. Durch die Entwicklung neuer Therapieoptionen wird die molekulare Stratifizierung der Therapie für den behandelnden Arzt immer schwieriger. **Ziel der Arbeit.** Die Übersicht gibt einen aktuellen Überblick über die molekular stratifizierten therapeutischen Optionen beim NSCLC.

**Ergebnisse.** Durch reversible EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ließ sich das Überleben

von NSCLC-Patienten mit *EGFR*-Mutation verlängern. Im Verlauf kommt es jedoch unweigerlich zur Resistenzentwicklung, die durch irreversible EGFR-TKI z. T. überwunden werden konnte. Aktuelle Studien zeigen einen möglichen Vorteil der Kombination von TKI mit Angiogeneseinhibitoren oder Chemotherapie. Bei *EML4/ALK*- (und *ROS1*-)positiven NSCLC war der Multityrosinkinaseinhibitor Crizotinib als Erstes verfügbar. Potentere Zweitgenerations-ALK-TKI vermochten die Crizotinibresistenz zu durchbrechen. Mit der Einführung eines hochpotenten Drittgenerations-TKI konnten weitere ALK-Resistenzen überwunden werden. Für *BRAF*-, *HER2*-, *MET*-Exon-14-Skipping und *RET*-Mutationen stehen zielgerichtete Substanzen

zur Verfügung, die z. T. bereits zugelassen sind. Larotrectinib erhielt als erste Substanz in der EU eine tumorunabhängige Zulassung für *NTRK*-positive Tumoren.

**Schlussfolgerung.** Die Weiterentwicklung zielgerichteter Therapien erfordern die molekulare Analyse des Tumorgewebes und molekulare Stratifizierung der Therapie. Unklar bleiben die optimale Therapiesequenz und mögliche Verbesserungen durch Kombinationstherapien.

### Schlüsselwörter

Zelloberflächenrezeptoren · Anaplastische Lymphomkinase · Protein-Tyrosinkinase · EGFR-Protein, humanes · Protoonkogenproteine

## Molecular treatment stratification of non-small cell lung cancer

### Abstract

**Background.** Treatment modalities for stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) have vastly improved over the last few years. Targeted therapies of tumours with *EGFR* and *BRAF* mutations, *EML4/ALK* and *ROS1* rearrangements offer improved survival. New targets are being studied and it is increasingly demanding for the treating physician to decide which therapy best fits the individual molecular profile of the tumour.

**Objectives.** The review offers an up-to-date survey of current molecular targets and treatment options.

**Results.** First-generation reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) have led to improved survival in patients with *EGFR*-mutated tumours, but resistance invariably

occurs with continuing treatment. Irreversible EGFR TKIs have been developed to counter such resistance. Recent studies indicate further improvements by combining TKIs with angiogenesis inhibitors or chemotherapy. In the case of *EML4/ALK*- (and *ROS1*-)positive NSCLC, crizotinib, a multitarget TKI was the first available treatment choice; meanwhile some more potent second-generation ALK TKIs have been developed to overcome crizotinib resistance and recently a potent and highly selective third-generation inhibitor was introduced to overcome known *ALK* resistance mutations. *BRAF*, *MET* exon 14 skipping, *HER2* and *RET* mutations also have viable treatment options and larotrectinib received a tissue-

agnostic EU approval for tumours bearing *NTRK* fusions.

**Conclusion.** The wealth of therapeutic options for the treatment of druggable molecular targets makes a molecular workup of the tumour and treatment guided by molecular targets mandatory. The optimal sequence of therapy and possible improvement by combinations with chemotherapy or angiogenesis inhibitors remain a matter of debate.

### Keywords

Cell surface receptors · Anaplastic lymphoma kinase · Protein-tyrosine kinases · EGFR protein, human · Proto-oncogene proteins

auf *EGFR*-Mutationen seit 2018 erstattungsfähig. Im klinischen Alltag hat die „liquid biopsy“ einen besonderen Stellenwert (a) bei Patienten, denen eine invasive Prozedur nicht zugemutet werden kann, oder (b) bei ungünstiger Lage des Tumors und (c) im Verlauf bei wiederholten Untersuchungen auf Resistenzmutationen.

### Therapieoptionen

Die Erstgenerationspräparate Erlotinib und Gefitinib binden reversibel an die

Tyrosinkinasedomäne des EGFR-Moleküls. Zweitgenerations-TKI, wie Afatinib oder Dacomitinib, hingegen entfalten ihre Wirkung durch eine irreversible Bindung (■ Tab. 2). Letztlich resultiert die Blockade einer Bindungsstelle für Adenosintriphosphat (ATP), wodurch die Aktivierung der nachfolgenden Signalkaskade verhindert wird. Afatinib hat zudem eine deutlich höhere Affinität zur Kinasedomäne als die Substanzen der ersten Generation. Klinisch übersetzte sich dies in der LUX-Lung-7-Studie in

ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (PFS) bei der Behandlung mit Afatinib im Vergleich zu einer Therapie mit Gefitinib [32]. Dacomitinib bindet auch an weitere HER-Moleküle wie „erythroblastic oncogene B 2“ (ERBB2) und ERBB4. In der ARCHER-1050-Studie wurde die klinische Effektivität von Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib bei Patienten ohne Hirnmetastasen untersucht. Es zeigten sich auch hier signifikante Vorteile, sowohl für das PFS als auch für das OS [25].

**Tab. 1** Auswahl einiger klinisch relevanter EGFR-Genveränderungen und deren Ansprechen auf Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

Exon	Art der Mutation	Ansprechen auf TKI
Typische Mutationen („common mutations“)		
19	Deletion	Alle zugelassenen TKI
21	L858R-Mutation	Alle zugelassenen TKI
Seltene Mutationen („uncommon mutations“)		
18	G719X	Alle zugelassenen TKI
19	Insertion	Alle zugelassenen TKI
20	S768I	Alle zugelassenen TKI
	C797S	Osimertinib
	A763_Y764insFQEA	Alle zugelassenen TKI
	Andere Exon-20-Insertionen	Schlechtes Ansprechen
21	L861Q	Alle zugelassenen TKI

Der Drittgenerations-EGFR-TKI Osimertinib bindet ebenfalls kovalent und irreversibel an seine Zielstruktur, unterscheidet sich jedoch von den anderen Substanzen v. a. durch eine höhere Affinität zu mutierten EGFR-Molekülen. Nachdem die Substanz zunächst in der Zweitlinie bei Nachweis der T790M-Mutation zugelassen wurde, konnte seine Überlegenheit auch in der Erstlinie gezeigt werden. Im Vergleich zu Gefitinib oder Erlotinib ergaben sich unter Osimertinib signifikante Vorteile sowohl für das PFS als auch für das OS [37]. Aufgrund dieser Daten wird der Einsatz von Osimertinib in der Erstlinientherapie empfohlen. In der aktuellen Onkopedia-Leitlinie werden Osimertinib oder Dacomitinib oder Afatinib empfohlen. Vergleichende Daten von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor [2].

Mit Ausnahme der Exon-20-Insertionen sprechen auch die selteneren Mutationen (■ Tab. 1) in der Regel gut auf EGFR-TKI an, wobei eine Behandlung mit Zweit- oder Drittgenerations-TKI einen besseren Therapieerfolg ver-

**Tab. 2** Charakteristika aktuell verfügbarer Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

	Erstgenerations-TKI	Zweitgenerations-TKI	Drittgenerations-TKI
Charakteristika	Reversible Bindung im Bereich der Tyrosinkinasedomäne	Irreversible Bindung	Überwindung der T790M-Mutation möglich
Zugelassene Substanzen	Erlotinib (+Bevacizumab) Gefitinib	Afatinib Dacomitinib	Osimertinib

spricht als eine Behandlung mit Erlotinib oder Gefitinib [45].

Nahezu alle Insertionen im Exon 20 (■ Tab. 1) sollten, aufgrund der schlechten Wirksamkeit der bisher einsetzbaren TKI, analog zu Tumoren ohne nachgewiesene Treibermutation behandelt werden.

Monoklonale EGFR-Antikörper wie beispielsweise Cetuximab sind gegen die extrazellulären Anteile des EGF-Rezeptors gerichtet und verhindern durch ihre Bindung die ligandenabhängige Rezeptoraktivierung. Sie spielen bei der Behandlung von Lungenkarzinomen keine Rolle.

### Kombinationstherapien

Die Kombination von EGFR-TKI mit anderen Formen der Systemtherapie wurde in aktuellen Studien untersucht. Kürzlich wurde in einer japanischen Arbeit gezeigt, dass eine Behandlung mit Gefitinib und Carboplatin/Pemetrexed im Vergleich zur Chemotherapie zu verbesserten Ansprechraten führt [16]. Dies galt auch für eine indische Studie mit 350 Patienten, in der unter der Kombination von Gefitinib mit Carboplatin/Pemetrexed gegenüber der alleinigen Chemotherapie ein verlängertes Überleben erreicht wurde [27].

Auch die duale Blockade des EGFR- und Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Signalwegs durch Erlotinib plus Ramucirumab hat vielversprechende Ergebnisse bzgl. des PFS gezeigt [26].

### Resistenzentwicklung

Eine Behandlung mit EGFR-TKI führt, auch bei zunächst gutem Ansprechen, in der Regel im weiteren Verlauf zur Krankheitsprogression. Eine wesentliche Ursache hierfür sind resistenzvermittelnde Mutationen, die im Median nach etwa 12 Monaten auftreten. Bei einem Rezidiv bzw. Progress der Erkrankung sollte

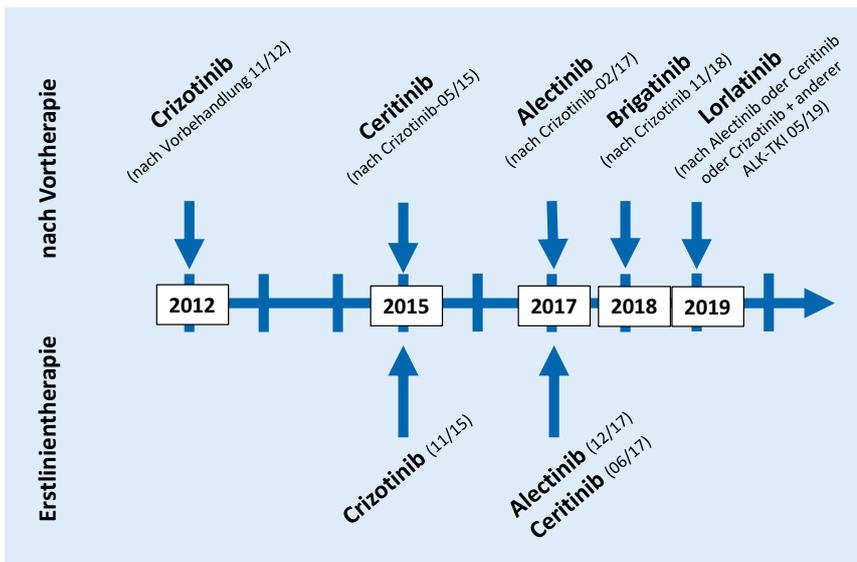
eine Rebiopsie angestrebt werden, um auf entsprechende Mutationen zu testen. Alternativ kann die EGFR-T790M-Mutationsanalyse über die „liquid biopsy“ erfolgen [29].

**T790M-Mutation.** Die häufigste resistenzvermittelnde Mutation, die in etwa 50 % der sekundären EGFR-TKI-Resistenzen nachgewiesen werden konnte, ist die T790M-Punktmutation, welche über den Austausch von Methionin gegen Threonin an der Position 790 zu einer verstärkten ATP-Bindungsaffinität und damit zu einem Wirkverlust der Erst- und Zweitgenerations-EGFR-TKI führt [31]. In der AURA-Studie wurde gezeigt, dass der Drittgenerations-EGFR-TKI Osimertinib diesen Resistenzmechanismus erfolgreich überwinden kann [12].

**C797S-Mutation.** Die resistenzvermittelnde C797S-Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Cystein zu Serin in der Position 797 auf dem Exon 20. Die damit verbundene Strukturänderung des EGF-Rezeptors verhindert eine Bindung von Erst-, Zweit- und auch Drittgenerations-EGFR-TKI. Diese Mutation konnte in TKI-naiven Tumoren nicht nachgewiesen werden und wird erst im Laufe der Behandlung mit einem TKI erworben [28]. Aktuell befinden sich allosterische EGFR-Inhibitoren zur Überwindung der C797S-Mutation in der Entwicklung [17].

» Bei Versagen der zielgerichteten Therapie mit EGFR-TKI kommt eine Immunchemotherapie infrage

Weitere EGFR-unabhängige Resistenzmechanismen, die zu einem Versagen der



**Abb. 3** ▲ Zeitlicher Verlauf von Neuzulassungen von ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (Anaplastic-Lymphoma-Kinase-TKI) in der Erstlinientherapie oder nach erfolgter Vorbehandlung durch die European Medicines Agency (EMA)

EGFR-gerichteten Therapie führen, sind *MET*- und *HER2*/neu-Amplifikationen, PI3-Kinase-Mutationen oder eine Transformation in ein kleinzelliges Karzinom.

Bei Versagen einer zielgerichteten Therapie mit EGFR-TKI kann eine Immunchemotherapie erfolgreich eingesetzt werden. In der IMpower-150-Studie wurden Patienten mit *EGFR*-Mutation oder *ALK*-Translokation nach ausgeschöpfter TKI-Therapie mit einer Kombination von Atezolizumab, Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab behandelt. Es zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben mit einer HR von 0,61 (95%-KI: 0,29–1,28) [39]. Diese Therapie kann nach TKI-Versagen eingesetzt werden.

### EML4/ALK-Translokationen

Onkogene Fusionsmoleküle der anaplastischen Lymphomkinase (*ALK*) wurden 2007 erstmals bei Lungenkarzinomen nachgewiesen [42]. Der häufigste Fusionspartner ist *EML4* („echinoderm microtubule-associated protein-like 4“), und die meisten Fusionen resultieren aus einer Inversion auf dem kurzen Arm des Chromosoms 2. Bei etwa 5% der NSCLC (überwiegend Adenokarzinome) können *ALK*-Translokationen nachgewiesen werden.

### Klinische Besonderheiten

Patienten mit einer *ALK*-Translokation sind oftmals jünger, häufiger Nicht- oder Leichtraucher und befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (besonders Leber-, Hirnmetastasen, Pleura- oder Perikardergüsse) [5]. Die Gruppe um Rangachari et al. verfolgte eine Kohorte von 21 Patienten mit *ALK*-Translokation über 4 Jahre und konnte eine kontinuierliche Zunahme der Hirnmetastasen von 23,8% im 1. Jahr auf 45,5% im 2. Jahr und 58,4% im 3. Jahr nachweisen [38]. Eine weitere Besonderheit ist das erhöhte Risiko thromboembolischer Ereignisse, mit einer 3- bis 5-fach erhöhten Inzidenz und schwerem Verlauf [44].

### Molekulare Diagnostik

Die FISH-Analyse gilt als Goldstandard in der Diagnostik von *ALK*-Translokationen bei Patienten mit pulmonalem Adenokarzinom, da *ALK*-Fusionen jedoch auch zu einer verstärkten Proteinexpression an der Zelloberfläche führen, ist eine Analyse mittels Immunhistochemie (IHC) ebenfalls möglich.

### Therapieoptionen

Der Multityrosinkinaseinhibitor Crizotinib, der ursprünglich als MET-Inhibitor entwickelt wurde, führte zu einem gu-

ten Therapieansprechen bei *EML4/ALK*-translozierten Lungenkarzinomen. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine zielgerichtete Therapie mit Crizotinib bei Vorhandensein einer *ALK*-Translokation der klassischen Chemotherapie sowohl in der Erst-, aber auch in der Zweitlinientherapie deutlich überlegen ist [41, 43]. Dies galt jedoch nicht für Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS).

Der Zweitgenerations ALK-TKI Alectinib weist eine bessere Wirksamkeit im ZNS auf und ist Crizotinib im Hinblick auf das PFS signifikant überlegen [33]. Alectinib ist derzeit die Standard-Erstlinientherapie bei metastasiertem NSCLC mit einer *EML4/ALK*-Translokation [36]. Auch für weitere Zweitgenerations-ALK-Inhibitoren wie Ceritinib oder Brigatinib konnte eine gute Wirksamkeit im ZNS gezeigt werden.

Der Next-Generation-TKI Lorlatinib ist ein reversibler ATP-kompetitiver makrozyklischer TKI mit dem breitesten Wirkspektrum der aktuell zugelassenen ALK-TKI. Bei unvorbehandelten Patienten betrug die Ansprechrate 90%. Lorlatinib ist auch nach Vorbehandlung mit Crizotinib, Alectinib, Brigatinib oder Ceritinib wirksam [40].

Unterdessen sind für diese seltene Subgruppe von Patienten mit *ALK*-Translokation eine Reihe von TKI zugelassen (■ Abb. 3).

### Resistenzentwicklung

Nach etwa 1–2 Jahren tritt üblicherweise eine Resistenz gegenüber dem ALK-TKI Crizotinib auf. Resistenzvermittelnd sind sog. On-Target-Mechanismen (sekundäre Mutationen in der ALK-Tyrosinasedomäne, Fusionsgenamplifikationen) oder Off-Target-Mechanismen (Hochregulation alternativer onkogener Signalwege, z. B. EGFR-, IGF-, RAS/SRC-, AKT/mTOR-Signalwege). Anhand des resistenzvermittelnden Mechanismus kann die weitere Therapie geplant werden. Beispielsweise können eine duale ALK- und EGFR-Inhibition oder eine duale ALK- und KIT-Inhibition bei bestehender EGFR-Aktivierung oder KIT-Amplifikation erfolgversprechend sein, sind aber noch nicht zugelassen [19].

Die Art der resistenzvermittelnden Mutation hat eine entscheidende Bedeutung. Codon-1196-Mutationen vermindern die Kinase-ATP-Interaktion von Crizotinib. Dieser Resistenzmechanismus kann jedoch durch potentere ALK-Inhibitoren überwunden werden.

Im Gegensatz dazu führen im Verlauf auftretende Mutationen im Codon 1202 zu einer Resistenz gegenüber den meisten verfügbaren ALK-Inhibitoren mit Ausnahme von Lorlatinib. Die G1202R-Mutation macht nach Versagen einer Therapie mit Zweitgenerations-TKI (Standardtherapie mit Alectinib) den größten Anteil resistenzvermittelnder Mutationen aus [11].

### » Die Art der resistenzvermittelnden Mutation hat eine entscheidende Bedeutung

Angesichts der verschiedenen bekannten Resistenzmechanismen und der damit verbundenen unterschiedlichen Sensitivität gegenüber den aktuell zugelassenen Inhibitoren sollte vor einer Therapieumstellung eine Rebiopsie zur erneuten molekularen Testung des Tumormaterials angestrebt werden.

### Weitere molekulare Treiber mit zugelassenen TKI

Aktivierende molekulare Treibermutationen/Genfusionen mit der Option einer zielgerichteten Therapie konnten in den Genen *BRAF*, *ROS1* und *NTRK* nachgewiesen werden.

### Translokationen von *ROS1*

Bei etwa 1–2% der Lungenkarzinome (Adenokarzinome) können *ROS1*-Genfusionen nachgewiesen werden.

*ROS1* ist eine Rezeptortyrosinkinase, die Strukturähnlichkeiten mit ALK aufweist. Es sind viele mögliche Fusionspartner (z. B. *CD74*, *SLC42A2*, *EZR* oder *FIG1*) bekannt. Vermutlich beruht die onkogene Wirkung auf der Aktivierung von PI3-Kinase-, STAT3- und RAS/MAPK-Signalwegen.

### Klinische Besonderheiten

Der klinische Phänotyp ähnelt dem von Patienten mit *ALK*-Translokationen. Patienten, bei denen eine *ROS1*-Translokation nachgewiesen werden konnte, sind meist jünger und haben nie oder kaum geraucht. In einer großen Fallsammlung von 257 Patienten mit Treibermutationen (*ROS1*,  $n=53$ ; *ALK*,  $n=87$ ; *EGFR*,  $n=117$ ) wurde gezeigt, dass bei *ROS1*-positiven Patienten weniger häufig Hirnmetastasen (*ROS1* 9%; *ALK* 25%; *EGFR* 40%;  $p<0,04$ ) und extrathorakale Metastasen (*ROS1* 49%; *ALK* 75%; *EGFR* 72%;  $p<0,01$ ), jedoch häufiger Lymphknotenmetastasen (*ROS1*, 15%; *EGFR*, 2%;  $p<0,01$ ) und sklerosierende Knochenmetastasen (*ROS1*, 17%; *EGFR*, 6%;  $p<0,01$ ) auftraten [8]. Die Gruppe um Chiari konnte in einer prospektiven Phase-II-Studie zur Wirksamkeit von Crizotinib zeigen, dass das Risiko thromboembolischer Ereignisse bei 48 Patienten mit *ROS1*-Translokation um 14% höher war als bei den anderen Patienten mit Treibermutationen [6].

### Molekulare Diagnostik

*ROS1*-Translokationen können mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in der Routine nachgewiesen werden (Goldstandard). Angesichts der niedrigen Frequenz des Auftretens der Veränderung hat es sich in der Praxis jedoch bewährt, zunächst eine immunhistochemische Testung und nachfolgend eine FISH-Analyse oder andere molekulare Methoden als Bestätigungstest durchzuführen. Die Leitlinien empfehlen die *ROS1*-Testung bei allen Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge, unabhängig von klinischen Charakteristika [18].

### Therapie

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Crizotinib – ein Multikinase-MET/ALK/*ROS1*-TKI – auch Wirksamkeit bei *ROS1*-translozierten Lungenkarzinomen hat [23]. In einer Phase-I-Studie fand sich ein objektives Ansprechen von 72% und ein medianes PFS von 19,2 Monaten. Momentan ist Crizotinib der Standard in der Erstlinientherapie.

Unter der Behandlung mit Lorlatinib wurde bei 6 von 12 Patienten ein partiell-

le Remission und bei 2 weiteren Krankheitskontrolle erreicht – mit einer mittleren Dauer des Ansprechens von 12 Monaten (95%-KI: 5,7–NR, nicht erreicht) [33].

Entrectinib ist ein Multikinase-TRKA-, TRKB-, TRKC-, *ROS1*- und *ALK*-TKI. Bei 51 Erwachsenen mit NSCLC und *ROS1*-Translokation, die mit Entrectinib behandelt wurden, zeigte sich eine objektive Ansprechrate (ORR) von 78%. Die Dauer des Ansprechens lag bei 55% der Patienten bei 12 Monaten oder mehr. Aufgrund dieser Ergebnisse hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) in Bezug auf Entrectinib grünes Licht für die Therapie des metastasierten *ROS1*-positiven NSCLC gegeben [14].

In Deutschland ist aktuell nur Crizotinib für die Behandlung des fortgeschrittenen *ROS1*-positiven NSCLC zugelassen.

### *BRAF*-Onkogen

In der Literatur werden Mutationen im *BRAF*-Gen mit einer Häufigkeit von 1–4% der Lungenkarzinome vom Adenokarzinomtyp angegeben.

### » Sowohl aktivierende als auch inaktivierende Mutationen tragen paradoxerweise zum Tumorwachstum bei

*BRAF* ist eine Serin-/Threoninkinase im RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg. Am häufigsten findet sich der Austausch einer Glutaminsäure durch Valin an der Position 600 (*BRAF* V600E) in der Proteinkinasedomäne. Aktivierende Mutationen führen über eine Phosphorylierung von *MEK* durch *BRAF* letztlich zum Zellwachstum, zur Proliferation und zum Überleben von Tumorzellen. Seltener kommen inaktivierende Mutationen (z. B. *BRAF* G466V oder *BRAF* Y472C) im *BRAF*-Gen vor. Sowohl aktivierende als auch inaktivierende Mutationen tragen paradoxerweise zum Tumorwachstum bei. Im Gegensatz zum malignen Melanom findet man beim NSCLC in weniger als 50% der Fälle die V600E-Mutation. Die zweithäufigste

**Tab. 3** Weitere molekulare Targets mit therapeutischen Optionen

Gen	Mutation	Therapieoptionen	Literatur
NTRK	Fusion der Tyrosinkinasedomäne mit einem von mehr als 50 bekannten Fusionspartnern	Larotrectinib <sup>a</sup> Entrectinib	Guo [14]
MET	Exon-14-Skipping Amplifikation	Crizotinib Capmatinib Tepotinib Savolitinib	Drilon [10]
KRAS	G12C	MRTX849 AMG 510	Dafna Bar-Sagi [4]
ERBB2/HER2	HER2/ERBB2-Amplifikationen und HER2/ERBB2-Mutationen	Afatinib Neratinib Lapatinib	Pillaj [34]
MAP2K1 (MEK1)	15q22.31	ERK1/2-Inhibitor LY3214996 Vistusertib Abemaciclib	Arcila [3]
FGFR1	Amplifikation Mutation	Nintedanib plus Docetaxel (°2L) Dovitinib	Guo [14]
RET-Rearrangement	Chromosom 10q11.2	Cabozantinib, Vandetanib Selpercatinib	Guo [14]

<sup>a</sup> Zugelassen, 1L (Erstlinientherapie)

Mutation beim Lungenkarzinom ist die G469A-Mutation (39%). Weitere Non-V600-Mutationen finden sich in einigen Hotspots im Bereich des Exons 11 und 15 [30]. BRAF-V600E-Mutationen treten oftmals isoliert auf, Non-V600-Mutationen sind hingegen häufig mit weiteren onkogenen Mutationen, wie beispielsweise im EGFR- oder KRAS-Gen assoziiert [14].

### Klinische Besonderheiten

Generell weisen Patienten mit BRAF-Mutationen dieselben Charakteristika (Alter, Geschlecht, Rasse, Raucherstatus, Stadium) auf wie Patienten ohne onkogene Treibermutation. Die Subgruppe der V600-Mutation tritt jedoch häufiger bei Leicht- /Nichtrauchern auf und geht häufiger mit intrathorakalen Metastasen einher, während bei Non-V600-Mutationen intraabdominelle Metastasen häufiger sind [24].

### Molekulare Diagnostik

Der Nachweis von BRAF-Mutationen kann durch DNA-basierte Methoden (Multiplex-Primer-Extension-basierte Methoden oder „next-generation se-

quencing“) oder mittels Immunhistochemie für die häufigste Mutation (BRAF V600E) erfolgen.

### Therapie

Im Vergleich zu anderen zielgerichteten Therapien waren die therapeutischen Erfolge einer BRAF-Blockade mit einer Ansprechrate von 33 % und einer Dauer des Ansprechens von 9,6 Monaten zunächst eher enttäuschend. In 2 Studien konnten mit der Kombination des MEK-Inhibitors Trametinib mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib eine Ansprechrate von 63 % bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem Adenokarzinom und ein medianes Überleben von 24,6 Monaten bei unvorbehandelten Patienten erreicht werden [35].

Retrospektive Analysen des klinischen Verlaufs von Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC ergaben ein heterogenes Bild in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben mit Werten zwischen 15,2 und 56,5 Monaten [22]. Eine große Kohorte umfasste 72 Patienten mit BRAF-Mutationen. Davon erhielten nur 20 Patienten einen BRAF/MEK-Inhibitor in der zweiten Therapielinie oder später.

Das mediane OS betrug 56,5 (95%-KI: 13,4–89,1) Monate im Vergleich zu 27,2 (10,6–64,6) Monaten bei Patienten, die keine zielgerichtete Therapie erhalten hatten [15]. In der French Cooperative Thoracic Intergroup Biomarkers France Study fanden sich bei 83 Patienten mit BRAF-Mutationen, von denen nur 21 mit einem BRAF/MEK-Inhibitor behandelt wurden, keine Unterschiede bezüglich PFS und „disease control rate“ (DCR) [7].

Die molekulare Stratifizierung des NSCLC schreitet weiter voran, und es werden weitere molekulare Treiber, auch solche, die für Resistenzen verantwortlich gemacht werden, in Studien untersucht. Zum Teil sind auch schon Behandlungsoptionen zugelassen. Einige onkogene Treiber sind in [Tab. 3](#) zusammengefasst.

### Fazit für die Praxis

- Die Subgruppe der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und behandelbaren Treibermutationen profitiert von einer zielgerichteten Therapie.
- Die molekulare Diagnostik ist Basis für die Therapieplanung in der Erstlinientherapie.
- Rebiopsie oder „liquid biopsy“ sind erforderlich, um Resistenzmechanismen aufzuspüren und zielgerichtet weiterzubehandeln.
- Für EGFR-mutierte Tumoren sind Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) der 1. (Erlotinib, Gefitinib), 2. (Afatinib, Dacomitinib) und 3. Generation (Osimertinib) zugelassen.
- Die Kombination TKI und VEGF-Inhibitor bzw. TKI und Chemotherapie stellt möglicherweise eine Verbesserung dar.
- Für Tumoren mit EML4/ALK-Translokation sind Crizotinib, Ceritinib und Alectinib für die Erstlinientherapie, Brigatinib nach Crizotinibversagen und Lorlatinib nach Versagen der ersten TKI-Therapie zugelassen.
- Für Tumoren mit ROS1-Translokation, BRAF-Mutation, NTRK-Fusionen, HER2-Mutation, MET-Exon-14-Skipping stehen zielgerichtete Substan-

zen zur Verfügung, die z. T. schon zugelassen sind.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Susanne M. Lang**

Klinik für Innere Medizin II, Sektion Pneumologische Onkologie, Universitätsklinikum Jena  
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland  
susanne.lang@med.uni-jena.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Lang gibt an, Honorare für Vortragstätigkeit, Beteiligung an klinischen Studien, Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat von AstraZeneca, BMS, Boehringer, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und Roche erhalten zu haben. T. Rachow gibt an, Honorare für Vortragstätigkeit, Beteiligung an klinischen Studien von BMS und Pfizer erhalten zu haben.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.



## Das erste theragnostische Tandem für GEP-NET

**Theragnostik ist der neue Weg in der Nuklearmedizin: Zielgerichtete nuklearmedizinische Therapie und Diagnostik können mit demselben Target kombiniert werden. Bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) kommt dieser Behandlungsansatz bereits zum Einsatz. Weitere Indikationen, zum Beispiel das Prostata-Karzinom, werden in den nächsten Jahren folgen.**

Ursprünglich für die präzise diagnostische Bildgebung in Form von Szintigraphie, Positronen-Emissionstomographie (PET, in Verbindung mit CT und MRT) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) eingesetzt, rückten in den vergangenen Jahren nuklearmedizinische Therapien wie die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) in den Fokus der Forschung und Anwendung. „Bei Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren findet die PRRT ab der Zweitlinie Anwendung“, so Prof. Dr. Marianne Pavel vom Universitätsklinikum Erlangen in einem online-Expertengespräch von Advanced Accelerator Applications - AAA. Die Wirksamkeit der PRRT basiere auf der Tumorbilogie der NET. Deshalb gelte es jeweils individuell abzuwägen, welche Patienten zu welchem Zeitpunkt der Behandlung von einer PRRT profitieren. Bei Dünndarm-NET sei die PRRT bereits jetzt die häufigste Option der Zweitlinientherapie.

### ➤ NETTER-1 zeigt Wirkung

Die erste Phase-III-Studie mit der Bezeichnung NETTER-1, die Wirksamkeit und Sicherheit von <sup>177</sup>Lu-Dotatate, eines mit <sup>177</sup>Lu markierten Somatostatin-Analog-Peptids, bei Patienten mit gut differenzierten (G1 und G2) GEP-NET untersuchte, zeigte, ein signifikant verlängertes Progressionsfreies Überleben (PFS) für Patienten unter einer <sup>177</sup>Lu-Dotatate-Therapie im Vergleich zu

einer Behandlung mit Somatostatin-Analoga (SSA). Dabei wurde das Risiko für einen Krankheitsfortschritt um 79 Prozent verringert. Als Meilenstein-Studie bezeichnete Prof. Dr. Markus Essler, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn, NETTER-1, die den Durchbruch der theragnostischen Nuklearmedizin bedeute. Sie habe evidenzbasiert aufgezeigt, wie gering die Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe sind. Die Langzeitwirkung müsse nun noch untersucht werden. „PRRT ist eine Therapie für viele, aber nicht für alle.“ Für die richtige Patientenauswahl bedarf es großer Expertise, betonte auch Pavel. Hier komme dem Mehrwert eines interdisziplinären Teams im Tumorboard große Bedeutung zu.

### ➤ Ein Spin off des CERN

Mit SomaKit TOC™, einem Kit zur Synthese einer <sup>68</sup>Ga-Edotretotidlösung für die PET, und dem PRRT-Arzneimittel Lutathera bietet das Unternehmen Advanced Accelerator Applications – AAA das erste zugelassene theragnostische Tandem zur Diagnose beziehungsweise Behandlung von gut differenzierten (G1 oder G2) Somatostatinrezeptor-positiven GEP-NET an. AAA ist ursprünglich ein Spin-off des CERN in Genf und seit 2018 100 prozentiges Tochterunternehmen von Novartis.

**Quelle: Presseinformation Advanced Accelerator Applications – AAA**

### Originalpublikation:

**NETTER-1: Strosberg J et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125–135.**

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Aisner DL, Sholl LM, Berry LD et al (2018) The impact of smoking and TP53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations – the Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res* 24:1038–1047
- Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Ukena D, Waller C, Wolf J, Wolf M, Wörmann B (2019) Onkopedia Leitlinie nicht-kleinzelliges Lungenzonkarzinom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@@guideline/html/index.html>. Zugegriffen: 28.05.2020
- Arcila ME, Drilon A, Sylvester BE et al (2015) MAP2K1 (MEK1) mutations define a distinct subset of lung adenocarcinoma associated with smoking. *Clin Cancer Res* 21:1935–1943
- Bar-Sagi D, Knelson EH, Sequist LV (2020) A bright future for KRAS inhibitors. *Nat Cancer* 1:25–27
- Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A et al (2014) Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 6:423–432
- Chiari R, Ricciuti B, Landi L et al (2020) ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism: analysis from a phase II, prospective, multicenter, two-arms trial (METROS). *Clin Lung Cancer* 21:15–20
- Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C et al (2019) Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. *Eur J Cancer* 116:86–97
- Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ et al (2020) Computed tomography imaging features and distribution of metastases in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 21(2):153–159.e3
- Dong ZY, Zhang JT, Liu SY et al (2017) EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Oncol Immunology* 6:e1356145
- Drilon A, Clark JW, Weiss J et al (2020) Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 26:47–51
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S et al (2016) Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 6:1118–1133
- Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al (2016) Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17:1643–1652
- Graham RP, Treece AL, Lindeman NI et al (2018) Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations. *Arch Pathol Lab Med* 142:163–167
- Guo Y, Cao R, Zhang X et al (2019) Recent progress in rare oncogenic drivers and targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 12:10343–10360
- Horn L, Bauml J, Forde PM et al (2019) Real-world treatment patterns and survival of patients with BRAF V600-mutated metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 128:74–90
- Hosomi Y, Morita S, Sugawara S et al (2020) Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 38:115–123
- Jia Y, Yun CH, Park E et al (2016) Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature* 534:129–132
- Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB et al (2018) Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 36:911–919
- Katayama R, Friboulet L, Koike S et al (2014) Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res* 20:5686–5696
- Leitlinienprogramm Onkologie (2018) S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenzonkarzinoms. AWMF-Registernummer: 020/007OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>. Zugegriffen: 28.05.2020
- Lee CK, Man J, Lord S et al (2018) 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* 4:210–216
- Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al (2011) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 29:3574–3579
- Mazieres J, Zalcmán G, Crino L et al (2015) Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 33:992–999
- Mendoza DP, Dagogo-Jack I, Chen T et al (2019) Imaging characteristics of BRAF-mutant non-small cell lung cancer by functional class. *Lung Cancer* 129:80–84
- Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al (2018) 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* 36:2244–2250
- Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al (2019) Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:1655–1669
- Noronha V, Patil VM, Joshi A et al (2020) Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 38:124–136
- Oscorbin IP, Shadrina AS, Kozlov VV et al (2019) Absence of EGFR C797S mutation in tyrosine kinase inhibitor-naive non-small cell lung cancer tissues. *Pathol Oncol Res*. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00683-4>
- Oxnard GR, Thress KS, Alden RS et al (2016) Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34:3375–3382
- Paik PK, Arcila ME, Fara M et al (2011) Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 29:2046–2051
- Pao W, Miller VA, Politi KA et al (2005) Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2:e73
- Park K, Tan EH, O'Byrne K et al (2016) 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* 17:577–589
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al (2017) Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:829–838
- Pillai RN, Behera M, Berry LD et al (2017) HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 123:4099–4105
- Planchard D, Besse B, Groen HJM et al (2016) Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:984–993
- Planchard D, Popat S, Kerr K et al (2019) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:863–870
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al (2020) Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41–50
- Rangachari D, Yamaguchi N, Vanderlaan PA et al (2015) Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 88:108–111
- Reck M, Mok TSK, Nishio M et al (2019) Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7:387–401
- Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al (2017) Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18:1590–1599
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al (2013) Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368:2385–2394
- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561–566
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177
- Zer A, Moskovitz M, Hwang DM et al (2017) ALK-rearranged non-small-cell lung cancer is associated with a high rate of venous thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 18:156–161
- Zhang T, Wan B, Zhao Y et al (2019) Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res* 8:302–316