

Hedefe Yönelik Tedavilerde Nereye Geldik?

Evaluation of Recent Targeted Treatments

Dr. Özlem ERCELEP, Dr. Perran Fulden YUMUK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. Agresif ve tedavi direnci yaygın olduğundan yönetimi oldukça zor bir kanserdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde karsinogeneze rol oynayan moleküler yolların daha iyi anlaşılması iki binli yılların başından itibaren malign hücrelerde spesifik moleküler yolları hedefleyen ajanların gelişmesine yol açmıştır. Bu derlemede küçük hücreli dışı akciğer kanserinde moleküler değişikliklere göre hedefli tedavilerin kullanımını yeni hedefli tedavi stratejilerini özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, hedefli tedavi, EGFR, ALK, ROS1.

SUMMARY

Lung cancer is the most common cause of cancer related deaths worldwide. Since it is both aggressive and resistant to treatment, its management is very difficult. The molecular pathways that play role in carcinogenesis in non-small cell lung cancer have been better understood since the early new millenium. This has led to the development of agents targeting specific molecular pathways in malignant cells. In this review, we aimed to summarize the use of treatments targeting molecular changes in non-small cell lung cancer and new strategies based on these treatments.

Keywords: Lung cancer, targeted therapy, EGFR, ALK, ROS1.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Özlem ERCELEP
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul
e-posta: fuldenyumuk@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.044

GİRİŞ

Akciğer kanserli hastaların tedavisi, hücre tipine (küçük hücreli veya dışı), tümörün evresine, moleküler özelliklerine ve hastanın genel durumunun değerlendirilmesine bağlıdır. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalar için tedavinin hedefleri, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesinin mümkün olduğunca arttırmak ve tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmektir. Günümüzde sitotoksik kemoterapi ajanları, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ileri evre KHDAK'de sistemik tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

İleri evre KHDAK'lerinin bir kısmında görülen epidermal büyüme faktörü reseptöründeki (EGFR) mutasyonlar veya anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geninin veya ROS1 geninin yeniden düzenlenmeleri, bu hastalar için spesifik moleküler tedavilerin gelişmesi, özellikle tirozin kinazların onkogenik aktivasyonunun belirlenmesi KHDAK tedavisinde çığır açmıştır.

İleri evre KHDAK'de hedefe yönelik tedavinin etkinliğini tahmin etmede en yararlı biyobelirteçler, "sürücü (driver) mutasyonlar" olarak bilinen somatik genom değişiklikleridir. Bu mutasyonlar, kanser hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması için kritik rol oynayan proteinleri kodlayan genlerde ortaya çıkar. KHDAK'de diğer birçok tekrarlayan moleküler farklılaşmalar saptanmıştır, bu mutasyonlar onkogenik fenotipi sürdürmek için çok daha az öneme sahiptir ve sıklıkla "yolcu (passenger) mutasyonlar" olarak adlandırılırlar. Sürücü mutasyonları tipik olarak konağın germ hattı (kansere olmayan) genomunda bulunmaz ve genellikle mutually exclusive (bir kanserin birden fazla sürücü mutasyonuna sahip olması muhtemel değildir) olarak görülür. Sürücü mutasyonları tipik olarak dönüştürücüdür, yani kanserli olmayan hücrelerin kansere dönüşümünü başlatırlar.

Bu mutasyonların ve diğer anormalliklerin taranmasında kullanılan yöntemler sürekli olarak gelişmektedir, günlük pratikte bu test sonuçlarının iki haftadan daha kısa sürede sonuçlanması istenmektedir. Yeni tanı konmuş skuamöz hücreli dışı ileri evre KHDAK hastalarının tamamında, hafif veya hiç sigara içmemiş skuamöz hücreli KHDAK'li hastalarda, başlangıçta EGFR (dokuda veya kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile); ALK (immünohistokimya (IHC) veya floresan in situ testi (FISH) ile), ve ROS1 (FISH ile) testi yapılmalıdır.

Anti EGFR Tedaviler

Tümör büyümesi hücre içi sinyal ileti yollarını kontrol eden reseptörlere bağlıdır, EGFR bu reseptörler-

den biridir. EGFR gen mutasyonları ATP bağlanma bölgesini etkilemekte, kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesine yol açmakta ve sonuç olarak hücrenin kansere dönüşmesini sağlamaktadır. En sık görülen aktive edici EGFR mutasyonları ekson 19'da delesyon mutasyonu ve ekson 21'de nokta mutasyonu (L858R) olup, bunlar tüm mutasyonların %85-90'ını oluşturmaktadır⁽¹⁾.

EGFR tirozin kinazdaki mutasyonlar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHDAK adenokarsinom alt tipinde yaklaşık %15 oranında görülmektedir⁽²⁾. Asya popülasyonlarında ise EGFR mutasyonlarının insidansı %62'ye kadar çıkmaktadır⁽³⁾.

EGFR'de aktive edici bir mutasyona sahip ileri evre KHDAK tanısı olan hastalarda EGFR-TKİ'leri platin bazlı kemoterapi çiftlerine kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) önemli ölçüde uzatırlar. Bununla birlikte, bu ajanların genel sağkalım (OS) üzerinde etkisi gösterilememiştir. Bunun sebebi muhtemelen bu ajanların kemoterapiden sonra ikinci basamak tedavide kullanılmasıdır. Birinci kuşak (erlotinib, gefitinib) ve ikinci kuşak (afatinib) TKİ'leri ilk basamakta standart EGFR TKİ tedavileri olmasına rağmen, yeni verilerde üçüncü jenerasyon ajan olan osimertinib de ilk basamak tedavide yerini almıştır (Tablo 1).

Erlotinib, ileri evre KHDAK'li hastalarda üç randomize çalışmada birinci basamak tedavide sitotoksik kemoterapiler ile karşılaştırılmıştı. Optimal çalışmasında 154 hasta erlotinib veya gemsitabin ve karboplatin tedavi kollarına randomize edilmişti⁽⁴⁾. Erlotinib, kemoterapi kolu ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamıştı (13.1 aya karşı 4.6 ay). OS'de anlamlı fark gösterememişti (22.8 aya karşı 27.2 ay, HR 1.19, %95 CI 0.83-1.71).

Eurtac çalışmasında 74 hasta, erlotinib veya bir platin bazlı kemoterapi çiftine randomize edildi⁽⁵⁾. Progresyonsuz sağkalım, kemoterapiye kıyasla erlotinib ile artmıştı (9.7 aya karşı 5.2 ay). OS'de kollar arasında fark yoktu (19.3 aya karşı 19.5 ay, HR 1.04; %95 CI 0.65-1.68).

Ensure çalışmasında ise 275 hasta erlotinib veya gemsitabin ve sisplatin ile randomize edildi⁽⁶⁾. Erlotinib kolundaki hastalar kemoterapi ile karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahipti. (11 aya karşı 5.5 ay). Medyan OS iki grupta benzerdi (26.3'e karşı 25.5 ay, HR 0.91; %95 CI 0.63-1.31).

Bir diğer birinci kuşak anti EGFR TKİ olan gefitinibin de ileri evre KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavide sitotoksik kemoterapiler ile karşı-

Tablo 1. Birinci basamakta anti EGFR TKI çalışmaları.

Çalışma	Hasta grubu	EGFR Mut+, n	RR, % (TKI vs. KT/TKI)	PFS, Mos (HR; %95 CI)	OS, Mos (HR; %95 CI)
FLAURA (Osimertinib vs. gefitinib veya erlotinib) ⁽²⁰⁾	Global, AC, EGFR mutas	556	80 vs. 76	18,9 vs. 10.2 (0.46; 0.37-0.57)	0.63 (0.45-0.88) (18 aylık os)
IPASS (Gefitinib vs. carb/pac) ^(7,8)	Doğu Asya, Az/hiç sigara, AC	261	71.2 vs. 47.3	9.8 vs. 6.4 (0.48; 0.36-0.64)	21.6 vs. 21.9 (1.00; 0.76-1.33) p= .990
WJTOG3405 (Gefitinib vs. cis/doc) ⁽⁹⁾	Japon, EGFR mutas.	172	62.1 vs. 32.2	9.2 vs. 6.3 (0.49; 0.34-0.71)	1.185 (0.77-1.83)
NEJGSG002 (Gefitinib vs. carb/pac) ⁽¹¹⁾	Japon, EGFR mutas.	224	73.7 vs. 30.7	10.8 vs. 5.4 (0.30; 0.22-0.41)	30.5 vs. 23.6 0.88 (0.634-1.241)
OPTIMAL (Erlotinib vs. gem/carb) ⁽⁶⁾	Çin, EGFR mutas.	154	83 vs. 36	13.1 vs. 4.6 (0.16; 0.10-0.26)	1.19 (0.83-1.71)
EURTAC (Erlotinib vs. plat/dbt) ⁽⁵⁾	Avrupa, EGFR mutas.	150	54.5 vs. 10.5	9.4 vs. 5.2 (0.37; 0.25-0.54)	22.9 vs. 18.8 0.80 (0.47-1.37)
LUX Lung 3 (Afatinib vs. cis/pem) ⁽¹⁵⁾	Global, AC, EGFR mutas.	330	56.1 vs. 22.6	11.1 vs. 6 0.58 (0.43-0.78)	0.88 0.66-1.17)
LUX Lung 6 (Afatinib vs. cis/pem) ⁽¹⁶⁾	Global, AC, EGFR mutas.		56.1 vs. 22.6	11 vs. 5.6 0.29 (0.20-0.33)	0.93 (0.72-1.22)

laştırıldığı üç randomize çalışma bulunmaktadır. En kapsamlı veriler, 1217 hastanın gefitinib veya karboplatin ve paklitaksel kollarına randomize edildiği IPASS çalışmasından elde edilmişti^(7,8). Bu çalışmadaki hastaların hepsi Asya'lı, adenokarsinom, hiç sigara içmemiş veya eski hafif sigara içicilerden oluşmaktaydı. Tüm hastaların analizinde progresyonsuz sağkalım gefitinib ile kemoterapiye kıyasla anlamlı olarak daha iyi idi (12 aylık PFS %25'e karşı %7), OS'deki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Değerlendirilen 437 hastanın %60'ında EGFR mutasyonları vardı; bunların %96'sında ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 (L858R) mutasyonu vardı. Çalışmada EGFR mutasyonu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım gefitinib ile karpoplatin ve paklitaksel tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde uzamıştı (medyan 9.5 aya karşı 6.3 ay)⁽⁷⁾. OS artışı görülmedi (her iki grupta da ortalama 22 ay)⁽⁸⁾. EGFR mutasyonu olmayanlarda progresyonsuz sağkalım gefitinib alanlarda anlamlı olarak daha kısaydı (median 1.5 aya karşı 6.5 ay)⁽⁷⁾. OS'deki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gefitinib tedavisi ile ilgili sadece EGFR mutasyonları olan hastalarda (Batı Japonya Onkoloji Grubu 172 çalışması^(9,10) ve Kuzey-Doğu Japonya Çalışma Grubu 002 çalışması^(11,12) olmak üzere iki ek faz III çalışma daha yapılmıştır. Bu çalışmaların sağkalım sonuçları IPASS çalışması ile benzer bulunmuştur.

Afatinib de, klinik aktivitesi kanıtlanmış geri dönüşümsüz bir EGFR TKİ'dir⁽¹³⁻¹⁷⁾. Afatinib, aktive edici mutasyonları olan hastalarda, iki faz III çalışmada birinci basamak tedavide kemoterapi ile karşılaştırıldı. Lux-Lung 3 çalışmasında, 345 hasta afatinib veya cisplatin ve pemetrexet kollarına randomize edilmişti^(15,16). Araştırmanın birincil sonlanım noktası bağımsız incelemeye dayanan PFS idi. Onaltı aylık ortalama takip sonucunda PFS, kemoterapi ile karşılaştırıldığında afatinib kolunda anlamlı olarak artmıştı (median 11.1 aya karşı 6.9 ay).

İkinci faz 3 çalışmada (Lux-Lung 6), 364 Asya'lı aktive edici mutasyonu olan ileri evre KHDAK'lı hastada afatinib ile gemsitabin ve cisplatin kemoterapisi karşılaştırılmıştı⁽¹⁸⁾. Afatinib kolunda daha iyi progres-

yonsuz sağkalım süresi (11 aya karşı 5.6 ay) ve daha iyi yanıt oranı (%67'e karşı %23) saptanmıştı. Bu iki çalışmanın birleşik analizinde (n= 709), medyan OS, afatinib ile kemoterapi karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde artmamıştı (medyan 25.8 aya karşı 24.5 ay)⁽¹⁹⁾. Kombine sonuçlar spesifik mutasyona göre analiz edildiğinde, ekzon 19 delesyonu olan hastalarda OS ve PFS'de afatinib kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir fayda görülmüştür. L858R mutasyonuna sahip olanlar için progresyonsuz sağkalımda anlamlı fayda görülürken, sağkalımda görülmemiştir.

İleri evre KHDAK'lı hastalarda Faz III FLAURA çalışmasında daha önce tedavi almamış aktive edici mutasyonu olan 556 hasta, üçüncü kuşak TKİ olan osimertinib'e karşı standart EGFR-TKİ tedavi koluna (gefitinib veya erlotinib) randomize edilmişti⁽²⁰⁾. Bu çalışmaya santral sinir sistemi (SSS) metastazı olan nörolojik olarak stabil hastalar da alınmıştı. Osimertinib, standart TKİ tedavi koluna göre PFS'de (18.9 aya karşı 10.2 ay) anlamlı iyileşme göstermişti. PFS yararı, beyin metastazı olan veya olmayan hastaları da içeren alt gruplar arasında tutarlıydı. OS'de iyileşmeye karşı belirgin bir eğilim vardı (HR 0.63); Ancak OS sonuçları henüz olgunlaşmamıştır. Onsekiz aylık OS osimertinib kolunda %83, standart tedavi kolunda %71 idi. Osimertinib ve Standart TKİ tedavisi için yanıt oranları sırasıyla %80 ve %76 idi. Derece 3 veya daha yüksek toksisiteler, osimertinib kolunda daha düşüktü (%45'e karşı %34).

PFS'nin iyileştirilmesi, daha fazla intrakraniyal etkinlik, daha iyi tolere edilebilirlik ve bu ajanı tümör T790M testi olmaksızın kullanabilme osimertinib tedavisinin avantajlı taraflarıdır, dezavantajı ise direnç mutasyonu edinmiş hastalar için etkili bir ikinci basamak hedefli tedavi ajanı eksikliğidir. Tedavi yaklaşımını ve sıralamayı belirlemede bu çalışmanın nihayi sağkalım datasının sonuçlarının etkisi olacaktır. Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, osimertinib önceki nesil EGFR TKİ'lerinin kabul edilebilir alternatifidir.

EGFR TKİ'lerine Karşı Direnç Mekanizmaları ve Tedavi Seçenekleri

Hemen hemen bir EGFR-TKİ'ne yanıt veren tüm hastalarda hastalık progresyonu gelişir. Kazanılan direncin nedenlerinin tamamı olarak anlaşılammıştır, fakat EGFR'de sekonder mutasyonlar ve MET amplifikasyonu bilinen en sık direnç mekanizmalarıdır. Bu ikincil mutasyonların en sık görüleni T790M mutasyonudur. EGFR TKİ'lere sağlanan dirençli vakaların yaklaşık olarak %50'sini oluşturur⁽²¹⁻²⁴⁾.

MET onkogenin amplifikasyonu, EGFR TKİ'leri (erlotinib veya gefitinib) ile progresif hastalığa sahip vakaların %5 ila %20'sinde dirençle ilişkili iken⁽²⁵⁻²⁷⁾, osimertinib'e karşı kazanılan direncin %30'undan sorumludur⁽²⁸⁾.

Bir EGFR TKİ ile tedavi edilen ve T790M mutasyonu gelişen hastalarda en iyi tedavi seçeneği osimertinib'dir. T790M mutasyonuna sahip olmayan veya osimertinib altında progresyon gelişen hastalarda kombine kemoterapi genellikle bir sonraki tedavi seçeneğidir. Osimertinib faz I/II çalışmasının sonuçlarına dayanarak, diğer EGFR-inhibe edici tedaviler ile progresyon gelişmiş ve T790M mutasyonuna sahip KHDAK'lı hastalarda FDA tarafından hızlandırılmış bir onay almıştı. Bu çalışmada yanıt oranı %61 ve medyan progresyonsuz sağkalım 10 ay bulunmuştu⁽²⁸⁾. Faz 3 çalışmasında birinci basamak EGFR TKİ tedavisi altında progresse olmuş T790M-pozitif KHDAK'lı 419 hasta osimertinib veya platin ve pemetrexet kemoterapisi ile karşılaştırılmıştı. PFS osimertinib ile daha iyi bulunmuştu (10.1 aya karşı 4.4 ay) ve objektif yanıt oranı (%31'e karşılık %71) da osimertinib kolunda daha iyi idi⁽³⁰⁾. Grade 3 ve daha yüksek toksisiteler osimertinib kolunda kemoterapiden daha düşük bulunmuştu. (%23'e karşı %47). SSS hastalığı olan 144 hasta arasında, medyan PFS, osimertinib ile kemoterapiden daha uzundu (8.5 aya karşı 4.2 ay; HR 0.32, %95 CI 0.21-0.49).

Geri dönüşümsüz EGFR TKİ afatinib'in de gefitinib veya erlotinib'e karşı dirençli hastalarda bazı aktiviteleri olabilir^(13,31). Hem kemoterapi hem de bir EGFR TKİ (erlotinib veya gefitinib) sonrasında ilerlemiş olan hastalarda bir faz III çalışmasının ilk sonuçları, afatinibin progresyonsuz sağkalımı artırdığı ancak genel sağkalımı iyileştirmediği yönündedir. Bu çalışmanın nihayi sonuçları henüz açıklanmamıştır⁽³¹⁾.

ALK inhibitörleri

EML4-ALK füzyon onkogeni veya varyantları pozitif olan hastalar hiç sigara içmemiş veya hafif sigara içme öyküsü olan, genç yaş ve taşlı yüzük hücreli veya asiner adenokanserler gibi klinikopatolojik özellikler ile ilişkilidir. ALK gen düzenlemeleri büyük ölçüde EGFR ve KRAS mutasyonları ile birlikte olmaz⁽³²⁾. KHDAK'deki bu füzyon geninin taranması, "ALK-pozitif" tümörleri belirlemek bu tümörlerin ALK-hedefli inhibitörlere duyarlılığı yüksek olduğundan oldukça önemlidir.

Seçilmemiş KHDAK popülasyonlarında, EML4-ALK füzyon onkogeni yaklaşık %4 civarında görülür⁽³³⁻⁴⁰⁾. Asya ve Batı popülasyonlarında sıklığı benzerdir⁽⁴¹⁾.

Adenokarsinom histolojisi olan sigara içmemiş hastalarda %22 oranında pozitiflik saptanırken, adenokarsinom, hiç sigara içmemiş ve EGFR mutasyonu olmayan hastalarda bu oran %33'e çıkmaktadır⁽⁴²⁾.

ALK pozitif tümörü olan hastalarda erişim mümkünse birinci basamakta bu tedaviler tercih edilir. Genotip testinin sonuçlanmasından önce acil sistemik tedavi gerekiyorsa sistemik kemoterapi başlanır⁽⁴³⁾. Kemoterapiye daha önce başlamış olan hastalarda ALK inhibitörlerinin optimal zamanlamasını doğrudan araştıran klinik çalışma yoktur, bu tür hastalar için, genotipleme sonuçları ALK-pozitif gelirse bir ALK inhibitörüne geçmek genellikle tercih edilir. Bununla birlikte, progresyon yoksa kemoterapiye devam etmek ve idame tedavide ALK inhibitörü kullanımını da diğer tedavi yaklaşımıdır.

İlk Basamak Tedavide Önerilen ALK İnhibitörleri

Alektinib hem birinci basamak tedavide hem de crizotinib sonrası progresse olan hastalar için ikinci basamak tedavide FDA tarafından onaylanmıştır. J-ALEX çalışmasında, 207 Japon ALK-pozitif hasta birinci basamak tedavide alektinibe karşı crizotinib tedavi koluna randomize edilmişti⁽⁴⁴⁾. Bu çalışmada medyan PFS alektinib kolunda ulaşılamamıştı, crizotinib kolunda ise 10.2 ay bulunmuştu (HR 0.34). Alektinibin tolerasyonu da daha iyiydi, fakat bu çalışmanın negatif yönü Asya kökenli bir popülasyonda yapılmış olmasıydı⁽⁴⁵⁾. ALEX çalışmasında; 303 hasta üzerinde yapılan global bir çalışmada birinci basamak tedavide alektinib'e karşı crizotinib randomize edildi⁽⁴⁶⁾. Bağımsız incelemeye göre medyan PFS alektinib ile 25.7 ay, crizotinib ile 10.4 ay (HR 0.50) bulundu. Bu çalışmanın genel sağkalım sonuçları henüz olgunlaşmadı. Santral sinir sistemi progresyonuna kadar geçen süre de alektinib kolunda daha iyi idi, grade 3 ve üstü toksisite alektinib ile daha az görülmüştü (%50'ye karşı %41).

Ceritinib, Crizotinib'den yaklaşık 20 kat daha güçlü olan, ALK'nın ikinci nesil bir inhibitörüdür. Ceritinib, 376 hastayı içeren ASCEND-4 çalışmasında birinci basamakta kombinasyon kemoterapisine (platin ve pemetrexet) göre daha yüksek etkinlik göstermişti. PFS (16.6 aya karşı 8.1 ay; HR 0.55), objektif yanıt oranı (%72.5'e karşı %26.7)⁽⁴⁷⁾.

Crizotinib, başlangıçta mezenkimal epitelyal geçiş büyüme faktörü (c-MET) inhibitörü olarak geliştirilen, multitarget küçük bir molekül olan TKİ'dir; aynı zamanda güçlü bir ALK fosforilasyon ve sinyal transdüksiyonu inhibitörüdür⁽³³⁾. Bu inhibisyon, G1-S fazında hücre siklusünün durdurulması ve ALK-pozitif

hücrelerde apoptozun indüklenmesi ile ilişkilidir⁽⁴⁸⁾. Crizotinib ayrıca ROS1 reseptörü tirozin kinazını da inhibe eder. Klinik olarak kullanılan ilk ALK inhibitörü olan Crizotinib, ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastalarında hem birinci basamakta hem de ikinci basamak tedavide kemoterapiye göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar göstermiştir^(49,50).

Bir randomize faz 3 çalışmada daha önce bir seri platin bazlı kemoterapi alan 347 hasta crizotinib ile tek ajan pemetrexet veya dosetaksel kemoterapisi karşılaştırılmıştı⁽⁵⁰⁾. Oniki aylık medyan izlemede, primer sonlanım noktası olan PFS, kemoterapiye kıyasla crizotinib kolunda artmıştı (median 7.7 aya karşı üç ay), objektif cevap oranı da %65'e karşı %20 crizotinib kolunda daha iyi idi. Genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu (medyan 20.3 aya karşı 22.8 ay) Bu çalışmada, kemoterapi kolundaki hastaların progresyon durumunda crizotinib ile tedavi edilmelerine izin verilmişti.

İkinci bir çalışmada kemoterapi almayan 343 hasta crizotinib veya pemetrexet ve cisplatin ya da karboplatin kemoterapi koluna randomize edilmişti⁽⁵¹⁾. Kemoterapi ile tedavi edilenler için progresyon durumunda crizotinib'e geçiş izni verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PFS, kemoterapiye kıyasla crizotinib ile zamandı (medyan 10.9 aya karşı yedi ay; HR 0.45). Objektif cevap oranı da artmıştı (%74'e karşı %45). Genel sağkalımdaki fark anlamlı değildi (HR 0.82, %95 CI 0.54-1.26).

ALK İnhibitörü İle Progresyondan Sonraki Tedaviler

ALK inhibitörleri ile tedavi genellikle hastalık progresyonu kanıtı olana kadar devam edilir. Dikkatle seçilmiş hastalarda (örneğin; lokal tedavi ile tedavi edilebilen izole rekürrens alanı, hafif semptomatik veya asemptomatik progresyonu olanlar), tedaviye devam edilebilir⁽⁵²⁾. Bunun dışındaki progresyonlarda bir sonraki nesil ALK inhibitörü veya standart kemoterapi verilebilir.

Crizotinib ALK-pozitif KHDAK'li hastalarda oldukça aktif iken, hemen hemen tüm hastalar, tedavinin ilk birkaç yılında ilaca direnç geliştirir. Crizotinib'e direnç geliştiren veya crizotinibi tolere edemeyen ALK pozitif hastaların ikinci jenerasyon ALK inhibitörlerinden olan brigatinib, alektinib veya ceritinib ile tedavi edilmesi önerilir. Bu konuda ilaçlar arasında kafa kafaya karşılaştırma olmamasına rağmen SSS ve sistemik etkinlik, tolerabilite göz önüne alındığında alektinib tercihi daha ön plandadır.

Dirençli vakaların yaklaşık üçte birinde, ALK tirozin kinaz domaininde ikincil bir mutasyon görülmüştür.

Crizotinib direncinin ikinci bir mekanizması, ALK füzyon geninin amplifikasyonudur, bu tek başına veya sekonder direnç mutasyonu ile birlikte olabilir. Alternatif veya by-pass sinyal yollarının aktivasyonunu diğer daha az görülen direnç mekanizmalarıdır. Bunlar, EGFR, KIT ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF1R) yollarındaki anormallikleri içerir ve bu dirençlerin üstesinden gelmek için kombinasyon terapilerine ihtiyaç vardır.

Alektinib, crizotinib'i tolere edemeyen veya bu tedavi ile progresyon gelişen ALK-pozitif metastatik KHDAK'li hastalarda klinik kullanım için onaylanmış bir ALK inhibitörüdür. Önceden platin bazlı kemoterapi veya crizotinib alan ve progresyon gelişen hastalarda yapılan iki faz II çalışmanın^(53,54), kombine analizinde, %51 kısmi cevap, %28 stabil hastalık saptanmıştı⁽⁵⁵⁾.

Ceritinib, FDA tarafından crizotinib sonrası onaylı bir diğer ALK inhibitörüdür. Randomize bir faz III çalışmada crizotinib ile progresse olan hastalarda ceritinib tek-ajan kemoterapisine göre daha iyi sonuçlar göstermiştir. ASCEND-5 çalışmasında, seritinib alan hastalarda daha iyi PFS (5.4 aya karşı 1.6 ay; HR 0.49) ve daha iyi objektif yanıt oranı görülmüştür (%39.1'e karşılık %6.9)⁽⁵⁶⁾.

Brigatinib, FDA tarafından crizotinib sonrası onaylı diğer bir ALK inhibitörüdür⁽⁵⁷⁾. Crizotinib-refrakter, ALK-pozitif KHDAK'i olan 222 hastanın faz II çalışmasında, brigatinib düşük doz ve yüksek doz olarak karşılaştırılmıştı. Her iki kolda derece ≥ 3 toksisite insidansı düşük iken, sırasıyla düşük ve yüksek dozda PFS 9.2 ve 12.9 ay olarak bulunmuştu⁽⁵⁸⁾. Bununla birlikte, brigatinib alan hastaların yaklaşık %9'unda erken pulmoner toksisite görülmüştü.

Yeni nesil ALK inhibitörleri ile progresyondan sonra standart tedavi kemoterapidir. Bununla birlikte preklinik ve erken klinik çalışmalar yeni nesil ALK inhibitörleri ile progresyon gelişen hastalardan ALK direnç mutasyonları saptanan hastaların halen ALK-bağımlı olabileceğini düşündürmektedir. Alektinib sonrası görülen en yaygın ALK direnç mutasyonu, üçüncü kuşak ALK inhibitörü olan lorlatinibe duyarlı G1202R' mutasyonudur. En yaygın ikinci ALK direnç mutasyonu ise, seritinib veya lorlatinibe duyarlı olan I1171 mutasyonlarıdır⁽⁵⁹⁾.

Lorlatinib'in (PF-06463922), daha önce en az bir seri ALK inhibitörü ile tedavi edilmiş olan 82 ALK pozitif hastayı içeren bir faz I/II çalışmasının ilk verilerinde, toplam cevap oranı %26 bulunmuştu⁽⁶⁰⁾. Lorlatinib, ALK G1202R' direnç mutasyonu taşıyan hastalarda

aktivite göstermişti. Bu mutasyon, ceritinib, alektinib ve brigatinib dahil olmak üzere diğer yeni nesil ALK inhibitörlerine karşı direnç kazandırır. Beyin metastazı olan hastalar arasında ise intrakranial objektif yanıt oranı %48 bulunmuştur. Hiperkolesterolemi, lorlatinib ile en sık görülen advers olaydır.

Bu gözlemler ışığında yeni nesil ALK inhibitörü ile progresse olan hastalarda tümör rebiopsisi almak önerilir, çünkü bir ALK direnç mutasyonunun tanımlanması bir sonraki ALK inhibitörü hattının seçimine veya bir klinik araştırmaya katılmaya yardımcı olabilir. Alektinib ile progresyondan sonra ALK direnç mutasyonlarının yokluğunda veriler bu tümörlerin artık ALK inhibitörü monoterapisine duyarlı olmayabileceğini düşündürmektedir⁽⁵⁹⁾. Bu ortamda, ALK-bazlı kombinasyonların veya kemoterapi gibi standart tedavi yaklaşımlarının denenmesi önerilmektedir. Bu konular ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

ROS1 Translokasyonunu Hedefleyen Tedaviler

ROS1 KHDAK'lerinin %1 ila 2'sinde sürücü onkogeni olarak görev yapan bir reseptör tirozin kinazdır⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. ROS1 translokasyonları ile ilişkili olan histolojik ve klinik özellikler adenokarsinom histolojisi, daha genç hastalar ve hiç sigara içmeyen hastalardır. ROS1 translokasyonları, ALK translokasyonlarına benzer şekilde FISH testi ile tanımlanır, yine tirozin kinaz alanları ALK'ya benzer şekilde crizotinib'e oldukça duyarlıdır⁽⁶¹⁾. Crizotinib ile tedavi, FDA onaylıdır ve kemoterapi alan veya hiç tedavi görmeyen ROS1 translokasyonu olan hastalar için önerilen bir tedavidir⁽⁶⁵⁾.

Açık etiketli uluslararası bir çalışmada, ROS1-translokasyonlu KHDAK'li 50 hastanın; hastaların %80'inden fazlası bir veya daha fazla kemoterapi rejimi almış; objektif yanıt oranı %72, medyan yanıt süresi 17.6 ay ve medyan PFS'si 19.2 ay bulunmuştu⁽⁶⁶⁾. ROS1-translokasyonlu KHDAK'li 127 Doğu Asya hastasında crizotinib faz II bir çalışmada benzer yanıt oranı göstermişti, bu çalışmada medyan PFS 15.9 ay bulunmuştu⁽⁶⁷⁾. Tedavi ile ilişkili yan etki profili, ALK-pozitif KHDAK'de crizotinib kullanıldığında görülenle tutarlıydı.

İkinci jenerasyon ALK inhibitörleri de ROS1 translokasyonu olan hastalarda etkinlik göstermektedir. Faz II çalışmasında ceritinib ile ROS1 pozitif 28 hastada objektif yanıt oranı %62, yanıt süresi 21 ay ve hastalık kontrol oranı %81 bulundu⁽⁶⁸⁾. Medyan PFS genel olarak 9.3 ay, crizotinib-naif hastalar için 19.3 ay, medyan genel sağkalım 24 aydı. Bu çalışmada beyin metastazı olan sekiz hastadan beşinde hastalık kontrolü sağlanmıştı. Bununla birlikte, ceritinibin

ROS1 translokasyonu olan hastalarda crizotinib ile karşılaştırılmamış olması ve ceritinibin crizotinib'e karşı kazanılmış direncin üstesinden gelebileceğine dair çok az kanıt olması göz önüne alındığında, ROS1-pozitif hastalar için ceritinibin rutin klinik kullanımından önce daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Diğer ikinci nesil inhibitörlerle ilgili olarak, alektinibin ROS1 inhibitör aktivitesi yoktur. Klinik öncesi çalışmalar ve vaka raporları, cabozantinib'in, daha fazla veriye ihtiyaç olmasına rağmen, crizotinib'e dirençli olan ROS1 translokasyonlu kanserlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Diğer Nadir Mutasyonlar ve Bu Mutasyonları Hedefleyen Tedaviler

BRAF mutasyonu: BRAF, KRAS'ın mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive eden aşağı sistem yolunun düzenleyicisidir. BRAF mutasyonu KHDAK'nin %1 ila 3'ünde görülmektedir ve genellikle sigara içme öyküsü ile ilişkilidir⁽⁷²⁻⁷⁶⁾.

Tek başına küçük molekülü TKİ'lerle (örneğin; vemurafenib, dabrafenib) BRAF inhibisyonu başlangıçta BRAF V600-mutant KHDAK'nin tedavisinde etkili bir strateji olarak ortaya çıkmıştır^(77,78).

Sonraki çalışmalar, BRAF ve MEK inhibitörlerinden oluşan kombinasyon tedavisinin tercih edilen tedavi stratejisi olduğunu gösterdi, dabrafenibve trametinib bu endikasyon için FDA onayı aldı⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

HER2 mutasyonu: HER2 (ERBB2) EGFR reseptörü tirozin kinazdır. HER2'deki mutasyonlar KHDAK'de yaklaşık %1 ila 3 oranında PCR veya yeni nesil sekanslama kullanılarak tespit edilmektedir⁽⁸²⁻⁸⁴⁾. HER2 amplifikasyonu ve HER2 mutasyonları arasında belirgin bir ilişki yoktur ve önceki çalışmalarda HER2-amplifiye olmuş KHDAK'de trastuzumab için herhangi bir fayda gösterilmemiştir. Bu nedenle bu test KHDAK'de önerilmemektedir^(85,86). Bu tümörler çoğunlukla adenokarsinomlar, hiç sigara içmeyenler ve kadınlar arasında daha yaygındır. Kemoterapi ile progrese olan, HER2 mutasyonu olan hastalar için, HER2-hedefli ajanlardan afatinib monoterapisi veya kombinasyon halinde trastuzumab (vinorelbin veya dosetaksel), veya ado-trastuzumab emtansinin⁽⁸⁷⁾ tedaviye dahil edilmesi önerilmektedir.

MET anormallikleri: MET hepatosit büyüme faktörü (HGF) için bir tirozin kinaz reseptörüdür. MET anormallikleri arasında MET ekson 14 skipping mutasyonları (akciğer adenokarsinomlarının %3'ünde ve pulmoner sarkomatoid karsinomlarda %20'ye kadar),

MET gen amplifikasyonu (tedavi naif KHDAK'nin %2 ila 4'ünde), MET ve EGFR'nin komutasyonu (EGFR inhibitörlerine direnç kazanmış EGFR mutasyonu olan KHDAK'nin 5 ila 20'si) görülmektedir⁽⁸⁸⁻¹⁰¹⁾. Kemoterapi ile progrese olmuş MET ekson 14 skipping mutasyonu veya MET amplifikasyonu olan hastalar için, tek ajan kemoterapi veya immünoterapiden ziyade bir MET inhibitörü olan crizotinib veya cabozantinib ile tedavi önerilmektedir.

RET translokasyonu: Adenokarsinomların %1 ila 2'sinde tanımlanmıştır, genç ve hiç sigara içmeyen hastalarda daha sık görülür⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾. Kemoterapi ile progrese olan hastalar için, tek ajan kemoterapi veya immünoterapiden ziyade cabozantinib, vandetanib veya alektinib gibi bir RET inhibitörü ile tedavi önerilmektedir.

Tedavi Sıralaması

EGFR mutasyonları veya ALK veya ROS1 translokasyonu olan hastalar birinci basamakta uygun hedefe yönelik tedavi ile tedavi edilmesi önerilir. Bununla birlikte, diğer sürücü mutasyonlarına (BRAF mutasyonu, HER2 mutasyonu, MET anormallikleri, RET translokasyonları gibi) sahip olan hastalar ilk basamakta kemoterapi ile veya yüksek seviyelerde programlanmış ölüm-ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu varsa immünoterapi ile tedavi edilir, progresyon sonrası henüz kemoterapi almayanlar için kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapi alan hastalar için sıradaki mevcut tedavi seçenekleri hedefli tedaviler veya immünoterapilerdir.

Sonuç

KHDAK farklı moleküler alttiplerden oluşan kompleks bir hastalıktır. Bu moleküler yolların öğrenilmesi ve hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesiyle ileri evre KHDAK tanılı hastaların tedavisinde ve sağkalımında önemli gelişmeler olmuştur, fakat bu gelişmelere rağmen halen sağkalım oldukça kötüdür. Moleküler analizler ve yeni hedefli tedavilerin geliştirilmesi, immünoterapilerle ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gatzdar AF Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: Role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitorsoncogene 2009; (28 Suppl 1): 24-31.
2. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. J Clin Oncol 2016; 34: 2247.

3. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9: 154.
4. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239.
6. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947.
8. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866.
9. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121.
10. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54.
11. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380.
12. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 2012; 17: 863.
13. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528.
14. Wu YL, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for Asian patients with EGFR mutation-positive advanced adenocarcinoma of the lung (abstract 8016). American Society of Clinical Oncology 2013 meeting.
15. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327.
16. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: A phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342.
17. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: A phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3335.
18. Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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.
19. Yang JC, Wu YL, Schuler M, 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; 16: 141.
20. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113.
21. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5764.
22. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6494.
23. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786.
24. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
25. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 20932.
26. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039.
27. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer* 2009; 63: 169.
28. Piotrowska Z, Thress KS, Mooradian M, et al. MET amplification (amp) as a resistance mechanism to osimertinib. *J Clin Oncol* 2017; 35S: ASCO #9020.
29. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689.
30. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629.
31. Miller V, Hirsh V, Cadranet J, et al. Phase IIB/III double-blind randomized trial of afatinib + best supportive care versus placebo + best supportive care in patients with NSCLC failing 1-2

- lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-1) (abstract). European Society of Medical Oncology 2014 meeting.
32. Moran T, Sequist LV. Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3330.
 33. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26: 1877.
 34. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239.
 35. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883.
 36. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121.
 37. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54.
 38. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380.
 39. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist* 2012; 17: 863.
 40. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528.
 41. Wu YL, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for Asian patients with EGFR mutation-positive advanced adenocarcinoma of the lung (abstract 8016). American Society of Clinical Oncology 2013 meeting.
 42. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
 43. Yang JC, Wu YL, Schuler M, 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; 16: 141.
 44. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. 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; 18: 1454.
 45. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* 2017; 116: 568.
 46. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3248.
 47. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. 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; 16: 830.
 48. Oxnard GR, Miller VA. Use of erlotinib or gefitinib as initial therapy in advanced NSCLC. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24: 392.
 49. Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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.
 50. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990.
 51. Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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.
 52. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4027.
 53. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6494.
 54. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786.
 55. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
 56. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20932.
 57. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
 58. Yu HA, Arcila ME, Rekhman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240.

59. Baglivo S, Ludovini V, Sidoni A, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Transformation and EGFR-T790M Mutation as Coexisting Mechanisms of Acquired Resistance to EGFR-TKIs in Lung Cancer. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1304.
60. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629.
61. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 863.
62. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4449.
63. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1625.
64. Lovly CM, Horn L, Pao W. ROS1 Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *My Cancer Genome* <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ros1/67/> (Updated March 25). 2016.
65. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202570s017lbl.pdf (Accessed on January 18, 2017).
66. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963.
67. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; JCO2017755587.
68. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2613.
69. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A Novel Crizotinib-Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-Rearranged Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2351.
70. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 166.
71. Chong CR, Bahcall M, Capelletti M, et al. Identification of Existing Drugs That Effectively Target NTRK1 and ROS1 Rearrangements in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 204.
72. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol* 2011; 22: 2616.
73. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2046.
74. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014; 25: 138.
75. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1669.
76. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2015; 121: 448.
77. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990.
78. Mok TSK, Kim SW, Wu YL, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4027.
79. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. 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* 2016; 17: 984.
80. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #107.
81. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: An open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307.
82. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4910.
83. Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1997.
84. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2017; 123: 4099.
85. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 19.
86. Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, et al. Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with Her2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: Report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with Her2-overexpressing disease. *Lung Cancer* 2004; 44: 99.
87. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: ASCO #8510.
88. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
89. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20932.

90. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1667.
91. Kubo T, Yamamoto H, Lockwood WW, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer* 2009; 124: 1778.
92. Chen HJ, Mok TS, Chen ZH, et al. Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer. *Pathol Oncol Res* 2009; 15: 651.
93. Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, et al. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 2280.
94. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, et al. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 5.
95. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169.
96. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039.
97. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 2010; 17: 77.
98. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol* 2016; 34: 721.
99. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015; 5: 850.
100. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol* 2016; 34: 794.
101. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015; 5: 842.
102. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18: 378.
103. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18: 375.
104. Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4352.
105. Mukhopadhyay S, Pennell NA, Ali SM, et al. RET-rearranged lung adenocarcinomas with lymphangitic spread, psammoma bodies, and clinical responses to cabozantinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1714.