

# Mutationsbasierte Therapien beim fortgeschrittenen Bronchialkarzinom

*Eine Übersicht über derzeitige und künftige Optionen*

**In sehr kurzer Zeit haben neue Biomarker und molekular-gezielte Therapien für das Bronchialkarzinom den Weg in die Klinik geschafft. Am Anfang jeder molekularen Therapie steht dabei die molekulare Diagnostik, welche im Artikel von Kirsten Mertz und Kollegen für das Bronchialkarzinom auf den Seiten 6-10 beschrieben wird. Daneben steht die Immuntherapie als neue Option. Der Artikel fasst die relevanten Daten der zielgerichteten Therapie zusammen.**

OLIVER GAUTSCHI, JOACHIM DIEBOLD

SZO 2018; 1: 19-22.



Oliver Gautschi



Joachim Diebold

Die medikamentöse Behandlung des Bronchialkarzinoms revolutioniert sich derzeit mit beachtlicher Geschwindigkeit (1). Die mutationsbasierte Therapie nahm 2004 ihren Anfang, als drei Forschungsgruppen gleichzeitig die prädiktive Bedeutung von aktivierenden Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) für die Wirksamkeit von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) entdeckten (2–4). Fünf Jahre später wurden die Resultate der randomisierten IPASS-Studie publiziert (5). Die Studie war ein Meilenstein, denn sie zeigte beim Bronchialkarzinom erstmals die Überlegenheit einer molekular-gezielten Therapie (mit Gefitinib) im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie und etablierte die Mutationsanalyse in der Routinediagnostik. Es folgten Publikationen über weitere prädiktive Mutationen von ALK, ROS1, BRAF, MET, RET und NTRK (6). Heute gibt es zugelassene Therapien bei den im Folgenden beschriebenen molekularen Entitäten.

## Aktivierende EGFR-Mutation

Bei aktivierender EGFR-Mutation (Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Punktmutation L858R) sind für die Erstlinientherapie Gefitinib, Erlotinib und Afatinib zu-

gelassen. Sie sind in der Wirksamkeit vergleichbar (7). Bei den selteneren Exon-21-Mutationen L861Q, G719X, und S768I gibt es Daten für Afatinib (8). Bei Tumoren ohne EGFR-Mutation existiert zwar eine historische Zulassung für Erlotinib, Experten und auch die amerikanische FDA raten aber vom «ungezielten Einsatz gezielter Therapien» ab (9, 10). Bei Tumoren mit aktivierender EGFR-Mutation, Progression unter einem TKI und Nachweis der EGFR-Exon-20-Mutation T790M ist Osimertinib zugelassen (11). In vielen Fällen gelingt der Nachweis von T790M aus dem Blut, womit sich die «liquid biopsy» in der Klinik inzwischen etabliert hat. Osimertinib wird besser toleriert und hat eine bessere Wirkung im Hirn als die anderen EGFR-TKI. So war es nicht erstaunlich, dass die FLAURA-Studie (mit Beteiligung des Luzerner Kantonsspitals) kürzlich zeigen konnte, dass Osimertinib in der ersten Therapielinie länger wirkt als Gefitinib und Erlotinib (12). Folgerichtig gilt Osimertinib bereits heute als neuer Standard in der ersten Therapielinie; die Zulassungserweiterung in der Schweiz wird 2018 erwartet.

Bei Tumorprogress unter Osimertinib gibt es zwei unterschiedliche Szenarien: Bei lokalisiertem Progress sollte eine Bestrahlung erfolgen und Osimertinib fortgesetzt werden. Bei diffuser Progression ist der Wechsel auf eine platinbasierte Chemotherapie indiziert. Bei weiterem Progress kann Docetaxel oder eine Immuntherapie gegeben werden; letztere wirkt bei EGFR-mutierten Tumoren jedoch nicht besser als Docetaxel (13). Neue Studien untersuchen Osimertinib in Kombination mit Inhibitoren von MET, PD1, HER2, VEGF und anderen für die Resistenzentwicklung verantwortlichen Zielstrukturen (Abbildung 1).

### ABSTRACT

#### Mutation based therapies in advanced lung cancer

Targeted therapies are a standard-of-care for patients with metastatic lung cancer harboring activating EGFR mutations, ALK/ROS1 rearrangement, or BRAF V600E. This article summarizes the most relevant clinical data and the current treatment recommendations.

**Keywords:** lung cancer, targeted therapy, biomarker.

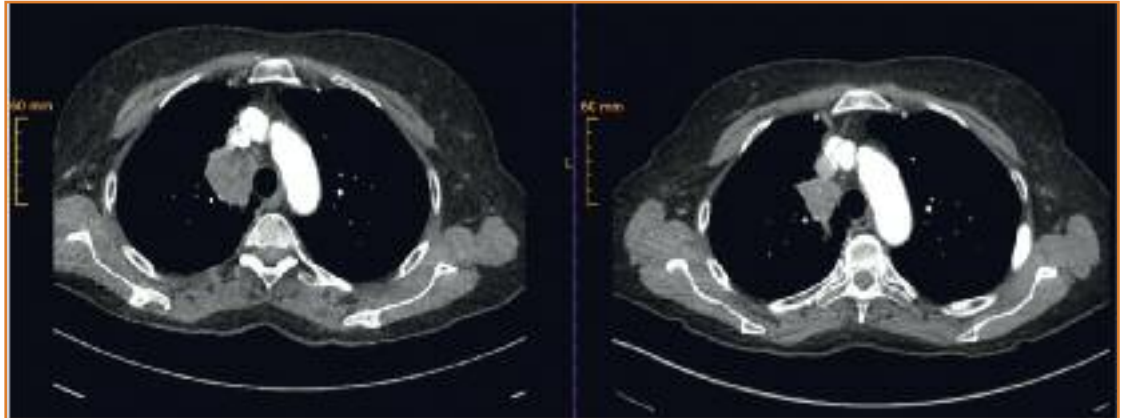


Abbildung 1: Ansprechen eines Bronchialkarzinoms auf Osimertinib

Patientin mit metastasiertem Bronchialkarzinom mit EGFR-L858R- sowie T790M-Mutation im Verlauf. Thorax-CT zum Zeitpunkt der Progression des Primärtumors unter Erlotinib (links) sowie 3 Monate nach Wechsel auf Osimertinib (rechts).

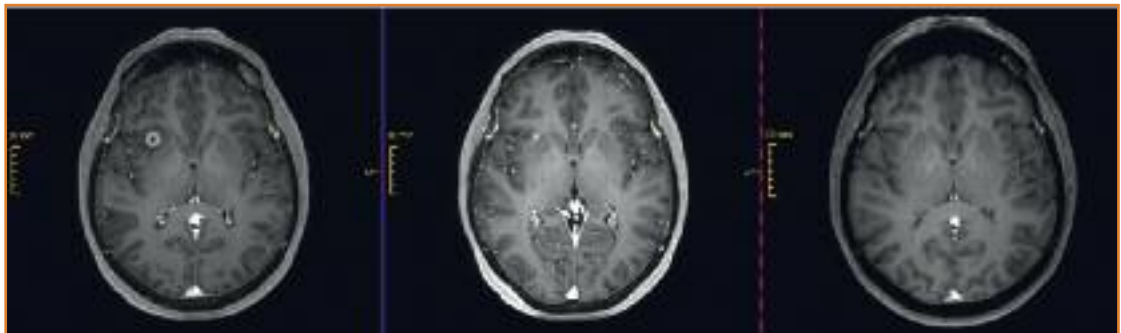


Abbildung 2: Wirkung von Alectinib auf Hirnmetastasen

Patientin mit ALK-positivem, metastasiertem Bronchialkarzinom und Entwicklung von Hirnmetastasen unter Crizotinib. MRI des Hirns bei Entdeckung der asymptomatischen Metastasen (links), partielle Remission 3 Monate nach Wechsel auf Alectinib (Mitte), Komplettremission nach 6 Monaten Therapie mit Alectinib (rechts).

### ALK-Rearrangement

Basierend auf der Studie PROFILE-1014 ist Crizotinib für die Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen Tumoren mit ALK-Rearrangement seit 2017 kassenpflichtig (14). Leider ist die Wirkung der Substanz im Hirn ungenügend, weshalb bei den Patienten regelmässig eine Bildgebung erfolgen muss. Ceritinib und Alectinib haben eine bessere Wirkung im Hirn, sind aber momentan erst ab der zweiten Linie und bei Crizotinib-Unverträglichkeit zugelassen (15, 16). Die optimale Tagesdosis für Ceritinib beträgt 450 mg (17). Kürzlich zeigte die ALEX-Studie, dass Alectinib in der ersten Linie besser wirkt als Crizotinib (18). Alectinib gilt deshalb als der neue Standard für die Erstlinientherapie, und die Zulassungserweiterung wird für 2018 erwartet (Abbildung 2).

Bei vorbehandelten Patienten stehen Brigatinib und Lorlatinib im Rahmen von «Named-patient-Programmen» (NPP) zur Verfügung (19, 20). Anzumerken ist, dass bei ALK-Positivität auch eine konventionelle Chemotherapie wirksam ist. Weniger klar ist hingegen die Rolle der Immuntherapie, weshalb wir gemeinsam mit anderen Zentren die Registerstudie IM-

MUNOTARGET durchführen. Erste Resultate werden wir Mitte 2018 kommunizieren.

### ROS1-Rearrangement

Crizotinib ist momentan die einzige bei ROS1-Positivität zugelassene gezielte Therapie, vor Behandlungsbeginn ist wegen der Limitation «ALK-Positivität» jedoch eine Rücksprache mit der Krankenkasse nötig. Die Ansprechrate in unserem EUROS1-Register (80%) war vergleichbar mit jener in der Zulassungsstudie PROFILE-1001 (72%), was die gute Wirksamkeit des Medikaments bei dieser seltenen Indikation unterstreicht (21, 22). Ebenfalls wirksam sind Ceritinib, Lorlatinib, Cabozantinib, Entrectinib und Chemotherapie, nicht jedoch Alectinib (20, 23–25)

### BRAF V600E

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib wurde 2017 für die Behandlung fortgeschrittener Bronchialkarzinome mit BRAF-V600E-Mutation nach Chemotherapie zugelassen (26, 27). Inzwischen gibt es sogar Studienresultate für die erste Linie, sodass viele Experten primär die gezielte Therapie und nicht

die Chemotherapie empfehlen, vorausgesetzt, die Krankenkasse unterstützt dies (28). Vemurafenib wäre ebenfalls wirksam, ist jedoch beim Bronchialkarzinom nicht zugelassen (29, 30). Bei den atypischen BRAF-Mutationen wirken BRAF-Inhibitoren meistens nicht (und sind auch nicht zugelassen), hier kommen Chemotherapie und Immuntherapie zum Einsatz (31, 32).

### Weitere Mutationen (noch ohne Therapiezulassung)

Bronchialkarzinome mit *HER2-Exon-20-Insertion* weisen gemäss unserer EUHER2-Studie eine gewisse Sensitivität für Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie auf (33). Am Luzerner Kantonsspital wurde bereits 2015 eine Patientin erfolgreich mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) behandelt (34). Unterdessen zeigte eine amerikanische Studie bei 44% der Patienten mit HER2-Mutation und bei 50% der Patienten mit HER2-Amplifikation ein Ansprechen auf T-DM1 (35). Studien mit TKI in dieser Tumorkonstellation fielen enttäuschend aus, Hoffnung besteht aber für neue TKI wie Pozotinib (36).

Bei *MET-Exon-14-Deletion* zeigte die PROFILE-1001-Studie eine Ansprechrate von über 30% unter Crizotinib (37). Die italienische METROS-Studie bestätigte aber, dass die Wirksamkeit von Crizotinib bei MET-Mutation geringer ist als bei ROS1-Positivität (38).

Bei *RET-Rearrangement* zeigte unser globales Register eine gewisse Wirksamkeit von verfügbaren TKI, die Wirkung war allerdings meist nur von kurzer Dauer (39). Neue RET-Inhibitoren wie LOXO-292 werden derzeit in Studien untersucht, und erste Resultate sind ermutigend (40). Deshalb nimmt das Luzerner Kantonsspital an einer LOXO-Studie für Patienten mit soliden Tumoren (inkl. Lunge und Schilddrüse) mit RET-Alteration teil.

Neue Therapien existieren auch für solide Tumoren mit *NTRK-Rearrangement* (41).

### Fazit

Heute ist die gezielte Therapie für einen Teil der Patienten mit pulmonalem Adenokarzinom Wirklichkeit. Anhand der Daten des Zentralschweizer Krebsregisters konnten wir zeigen, dass die moderne

molekulare Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms die Prognose der Patienten in unserem Einzugsgebiet signifikant verbessert haben (42). Vielversprechende neue Medikamente mit noch besserer Verträglichkeit, besserer Wirksamkeit im Hirn oder bei Resistenzentwicklung sowie für neue molekulare Zielstrukturen sind in Entwicklung. Wir setzen uns dafür ein, Patienten auch zukünftig diese Medikamente via Studien und in «named patient programs» so früh wie möglich zugänglich zu machen. ■

**Prof. Dr. med. Oliver Gautschi**  
(E-Mail: [oliver.gautschi@luks.ch](mailto:oliver.gautschi@luks.ch))  
Medizinische Onkologie  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16

**Prof. Dr. med. Joachim Diebold**  
(E-Mail: [joachim.diebold@luks.ch](mailto:joachim.diebold@luks.ch))  
Pathologie  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16

**Interessenkonflikte:** O.G. ist Prüfärzt für oben erwähnte Industriestudien (FLAURA, ASCEND-5, PROFILE-1014, LOXO-292) und nahm 2017 an einem «advisory board» von AstraZeneca Schweiz teil. J.D. nahm 2017 an «advisory boards» von Roche, Novartis und MSD teil. Alle Honorare beider Autoren gingen an das Luzerner Kantonsspital.

### Quellen:

1. Reck M, Rabe KF: Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 849–861.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350(21): 2129–2139.
3. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J: Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305(5687): 1163–1167.
4. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, et al.: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(36): 1306–1311.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947–957.
6. Rotow J, Bivona TG: Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(11): 637–658.
7. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al.: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017; 28(2): 270–277.
8. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, 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(7): 830–838.
9. Ho C, Davies AM, Lara PN, Gautschi O, Mack PC, et al.: Untargeted Use of Targeted Therapy: A Dilemma in Non-Small Cell Lung Cancer. In: Kaufman HL, Wadler S, Antman K (eds): *Molecular Targeting in Oncology.* Cancer Drug Discovery and Development. 2008.
10. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525739.htm>
11. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, et al.: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(18): 1689–1699.
12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, et al. (FLAURA Investigators): Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017. (epub: doi: 10.1056/NEJMoa1713137).
13. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, et al.: Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(2): 403–407.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, (PROFILE 1014 Investigators): First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177.
15. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, et al.: Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 874–886.

## Merkpunkte

**Beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom gibt es Swissmedic-Zulassungen für die folgenden gezielten Therapien:**

- Erlotinib, Gefitinib, Afatinib und Osimertinib bei EGFR-Mutation
- Crizotinib, Ceritinib und Alectinib bei ALK-Rearrangement
- Crizotinib bei ROS1-Rearrangement
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei BRAF V600E.

16. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, et al.: Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(34): 4079–4085.
17. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, Park K, et al.: ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2017; 12(9): 1357–1367.
18. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, et al. (ALEX Trial Investigators): Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829–838.
19. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al.: Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(22): 2490–2498.
20. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, et al.: 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.* 2017 Oct 23. (epub).
21. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 1963–1971.
22. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, Dingemans AM, Léna H, Monnet I, Rothschild SI, Cappuzzo F, Besse B, Thiberville L, Rouvière D, Dziadziuszko R, Smit EF, Wolf J, Spiring C, Pecuchet N, Leenders F, Heuckmann JM, Diebold J, Milia JD, Thomas RK, Gautschi O: Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol.* 2015; 33(9): 992–999.
23. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, Cho EK, 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(23): 2613–2618.
24. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, Vellore NA, Eide CA, 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(10): 2351–2358.
25. Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, Bauer TM, Farago AF, et al.: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STAR-TRK-1). *Cancer Discov.* 2017; 7(4): 400–409.
26. Planchard D, Kim TM, Mazières J, Quoix E, Riely G, et al.: Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 642–650.
27. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, 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(7): 984–993.
28. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, 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(7): 984–993.
29. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, Diebold J: A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(10): e23–4.
30. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 726–736.
31. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF, Wolf J, Peters S, Früh M, Koeberle D, Oulhouir Y, Schuler M, Curioni-Fontecedro A, Huret B, Kerjoun M, Michels S, Pall G, Rothschild S, Schmid-Bindert G, Scheffler M, Veillon R, Wannesson L, Diebold J, Zalcman G, Filleron T, Mazières J: Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(10): 1451–7.
32. Gautschi O, Peters S, Zoete V, Aebersold-Keller F, Strobel K, Schwizer B, Hirschmann A, Michelin O, Diebold J: Lung adenocarcinoma with BRAF G469L mutation refractory to vemurafenib. *Lung Cancer.* 2013; 82(2): 365–367.
33. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, Peters S, Dansin E, Früh M, Pless M, Rosell R, Wislez M, Fournel P, Westeel V, Cappuzzo F, Cortot A, Moro-Sibilot D, Milia J, Gautschi O: Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol.* 2016; 27(2): 281–6.
34. Weiler D, Diebold J, Strobel K, Aebi S, Gautschi O: Rapid response to trastuzumab emtansine in a patient with HER2-driven lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(4): e16–17.
35. Bob T, Li, Ronglai Shen, Darren Buonocore, et al.: Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35: 15\_suppl, 8510.
36. Han JY, Lee KH, Kim SW, Min YJ, Cho E, Lee Y, Lee SH, et al.: A Phase II Study of Pozotinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Adenocarcinoma Who Have Acquired Resistance to EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Res Treat.* 2017; 49(1): 10–19.
37. Alexander E, Drilon, D. Ross Camidge, Sai-Hong et al.: Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2016 34: 15\_suppl, 108.
38. Landi, Lorenza et al.: Crizotinib in ROS1 Rearranged or MET Deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results of the METROS Trial. *Journal of Thoracic Oncology, Volume 12, Issue 1, S 380–S 381.*
39. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, Camidge R, Narayanan V, Doebele RC, Besse B, Remon-Masip J, Janne PA, Awad MM, Peled N, Byoung CC, Karp DD, Van Den Heuvel M, Wakelee HA, Neal JW, Mok TSK, Yang JCH, Ou SI, Pall G, Froesch P, Zalcman G, Gandara DR, Riess JW, Velcheti V, Zeidler K, Diebold J, Früh M, Michels S, Monnet I, Po et al.: Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017; 35(13): 1403–1410.
40. Velcheti, V. et al.: LOXO-292, a Potent, Highly Selective RET Inhibitor, in MKI-Resistant RET Fusion-Positive Lung Cancer Patients with and without Brain Metastases. *J Thor Oncol* 2017; 12 (11): S 1778.
41. David Michael Hyman, Theodore Willis Laetsch, et al.: The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *JCO* 2017 35: 18\_suppl, LBA2501.
42. Schwegler C, Kaufmann D, Pfeiffer D, Aebi S, Diebold J, Gautschi O: Population-level effect of molecular testing and targeted therapy in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma: a prospective cohort study. *Virchows Archiv* 2017 Dec 2 (Epub).