

Grosse Fortschritte ermöglichen bessere Prognose bei einigen Patienten

Systemtherapie beim metastasierten Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)

In der Therapie der metastasierten Erkrankung wurden in den letzten Jahren grosse Fortschritte erzielt, insbesondere was die molekulare Subtypisierung mit möglicher zielgerichteter Therapie oder das Feld der Immuntherapie betrifft, so dass heute die Prognose bei einigen Patienten deutlich weitergefasst werden kann und nicht mehr dem bis vor Kurzem beschriebenen medianen Überleben von 8–12 Monaten entspricht. Nachfolgend werden die initialen pathologischen Tests sowie die wichtigsten Therapieoptionen mit neuen Studienergebnissen vorgestellt.

Dans le traitement de la maladie métastatique des progrès importants ont été réalisés ces dernières années, en particulier en ce qui concerne le sous-typage moléculaire avec un potentiel thérapeutique ciblé, ou dans le domaine de l'immunothérapie, de sorte qu'aujourd'hui, le pronostic peut être élargi considérablement chez certains patients et ne correspond plus à une survie médiane de 8 à 12 mois comme décrite jusqu'à récemment. Par la suite, les tests pathologiques initiaux et les principales options de traitement sont présentés avec de nouveaux résultats d'études.

In der Schweiz erkranken pro Jahr 4100 Patienten neu an Lungenkrebs und dieser führt mit 3100 Todesfällen / Jahr die Liste bei den krebsbedingten Todesfällen klar an (<https://www.krebsliga.ch>). Das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom (NSCLC) macht ca. 85% aller Lungenkrebskrankungen aus und wird in einem Grossteil der Fälle erst in fortgeschrittenen nicht mehr kurativ angehbaren Stadien diagnostiziert.

Wichtige molekulare Alterationen

Epidermal growth factor receptor (EGFR) - Mutationen und anaplastic lymphoma kinase (ALK) - Translokationen werden in 10–15% resp. 3–7% der Adenokarzinome der Lunge gefunden (1, 2) und durch zielgerichtete Therapien mit EGFR- und ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) konnten hier in randomisierten Studien die Ansprechraten, das progressionsfreie Überleben sowie auch die Lebensqualität gegenüber einer Standard-Chemotherapie klar verbessert werden (3–7). Zudem ist die Wirksamkeit von Crizotinib in ROS1-positiven Patienten (Inzidenz von 1%) aufgrund von Ansprechraten von 70% und progressionsfreiem Überleben von 13.4–19 Monaten trotz Fehlen von randomisierten Studien nun klar belegt (Goto ASCO 2016, Shaw N Engl J Med 2014). In der Ära des Next-Generation-Sequencing (NGS) und der konsekutiv weitverbreiteten Testung von multiplen Genen im klinischen Alltag werden zunehmend auch seltenere molekulare Alterationen beschrieben, die mit TKIs behandelt werden können wie BRAFV600E-, HER2- und MET-Mutationen (exon 14 skipping), MET-Amplifikationen sowie RET- und NTRK1-Translokationen.



Dr. med. Sabine Schmid
St. Gallen



PDDr. med. Martin Früh
St. Gallen

EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren

Eine Therapie mit den EGFR-TKI Gefitinib, Erlotinib und Afatinib ist bei Vorliegen einer typischen EGFR-Mutation (Del.19 oder L858A Exon 21) einer Standard- Erstlinienchemotherapie in Bezug auf Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben klar überlegen (3-5), ein Überlebensvorteil konnte in keiner der randomisierten Studien nachgewiesen werden, was am ehesten auf die hohe Crossoverraten zurückgeführt wird. In der Lux Lung 7 Phase IIB Studie erfolgte der erste Head-to-head-Vergleich von Afatinib mit dem Erstgenerations-TKI Gefitinib bei therapienaiven Patienten, wobei sich ein signifikanter PFS-Benefit mit Afatinib bei jedoch erhöhter Nebenwirkungsrate zeigte. Die Therapieabbruchraten aufgrund von Toxizität waren jedoch nicht unterschiedlich zwischen den Armen (8, 9).

Die Kombination des VEGF-Antikörpers Bevacizumab mit Erlotinib in therapienaiven EGFR-mutierten Patienten wurde in einer einarmigen Phase II Studie (BELIEF) untersucht, wobei insbesondere in der Subgruppe der bereits initial T790M-positiven Patienten (Substudy One) ein sehr vielversprechendes PFS von 16 Monaten erreicht werden konnte (10). Zu bemerken ist, dass in dieser Studie ein sensitiverer molekularer Test (PNA probe-based TaqMan assay) verwendet wurde, welcher bei insgesamt 34% der behandlungsnaiven Patienten eine T790M Mutation fand (normal 3%).

Auch bei initial sehr guter Wirksamkeit kommt es nach median 10-13 Monaten zu einem Progress der Erkrankung aufgrund verschiedener Resistenzmechanismen – in über 50% der Fälle in Form einer neuen Mutation im Exon 20 T790M –, welche zu einer sterischen Veränderung in der ATP-Bindungstasche und verminderter Bindungsaffinität von Erst- und Zweitgenerations-TKI führt. Seltener führen auch Aktivierung von alternativen Aktivierungswegen wie MET-Amplifikationen, HER2-Amplifikationen oder PI3K-Mutationen oder eine Transformation in ein kleinzelliges Bronchialkarzinom zur Resistenzentwicklung (11).

Mit Osimertinib ist seit Sommer 2016 in der Schweiz ein mutati-
onsspezifischer Drittgenerations-EGFR-TKI zugelassen, für den
nach Versagen einer Erstlinien-TKI-Therapie und Nachweis einer
T790M-Gatekeeper-Mutation ein klarer Benefit gegenüber einer
Erstlinien-Chemotherapie gezeigt werden konnte (AURA3-Stu-
die) mit Ansprechraten von 70% vs. 31% und einem PFS von 10
vs. 4.4 Monaten bei geringerer Rate höhergradiger Toxizitäten (12).
Durch die Spezifität für den mutierten Rezeptor treten die der Blo-
ckierung des EGFR-Wildtyp-Rezeptors geschuldeten Nebenwir-
kungen der Erst- und Zweitgenerations-TKI wie Hauttoxizität und
Diarrhö kaum mehr auf. Bezüglich des Einsatzes der Drittgene-
rations-TKI in der ersten Therapielinie wurden an der ELCC 2016
die Erstlinien-Expansions-Kohorten der AURA-I/II-Studien prä-
sentiert, mit einem vielversprechenden PFS von 19 Monaten für die
Dosis von 160 mg/d (med PFS in der Kohorte mit 80mg/d noch nicht
erreicht) (13), wobei hier sicherlich die Resultate der grossen Phase-
III-FLAURA-Studie abgewartet werden müssen, welche Osimerti-
nib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib bei therapienaiven Patienten
untersucht (NCT02296125, Rekrutierung abgeschlossen). Ebenfalls
aktuell in Studien untersucht wird die Kombination von Osimerti-
nib mit VEGF-Inhibitoren (Phase I/II: NCT02803203 laufend, ran-
domisierte Phase II Booster: NCT03133546, geplant in mehreren
Schweizer Zentren) sowie mit dem Checkpoint-Inhibitor Durval-
umab (TATTON Trial), wobei letztere Studie aktuell aufgrund von

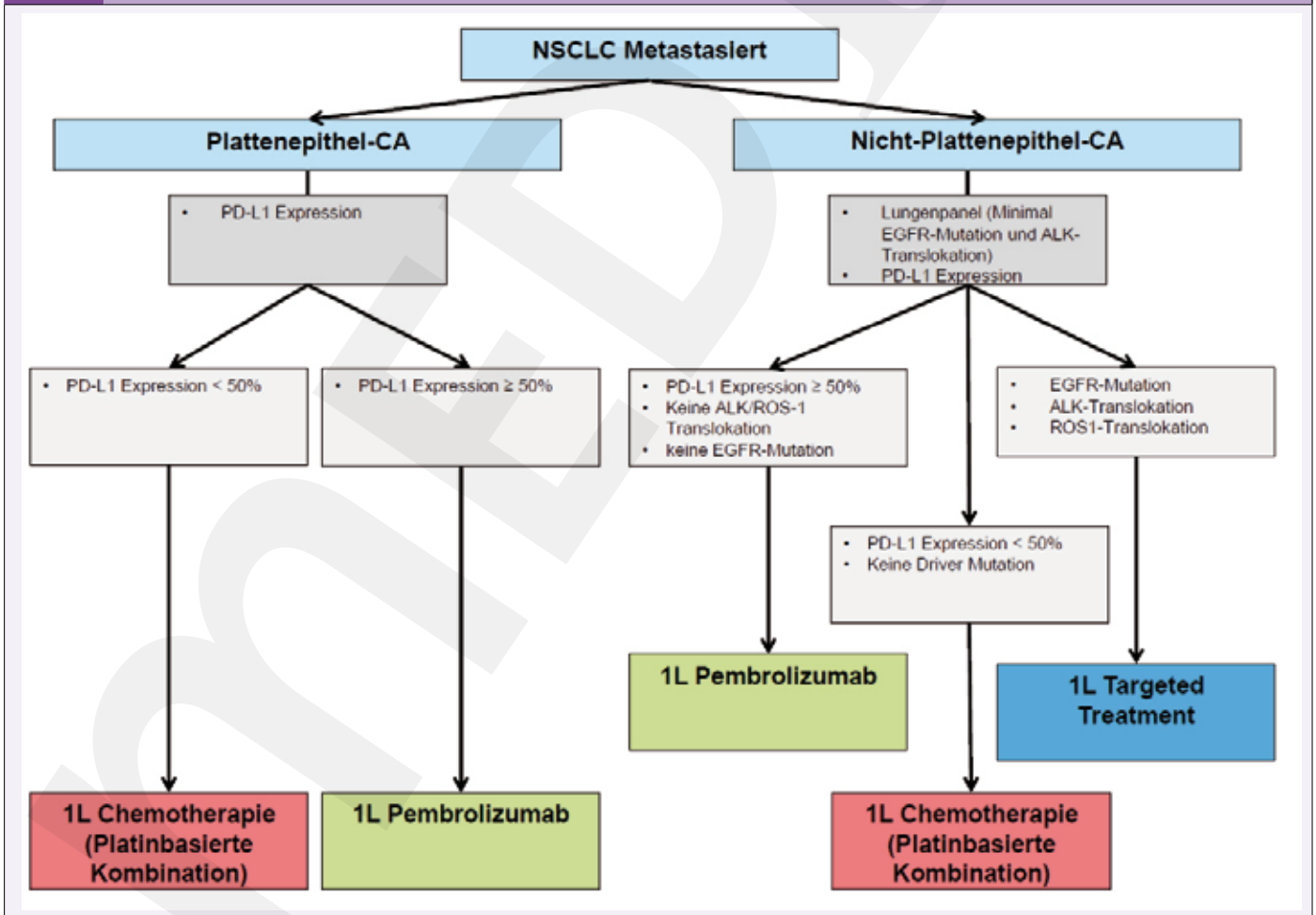
überproportional mehr Pneumonitiden im Kombinationsarm (64%)
«on hold» ist (14).

Aufgrund der relevanten therapeutischen Konsequenzen bei Nach-
weis einer T790M-Mutation kommt der Re-Biopsie mit erneuter
Mutationstestung bei Progress unter Erstlinientherapie eine emi-
nente Bedeutung zu, wobei dies im klinischen Alltag häufig schwie-
rig ist. Eine gute Alternative stellt hier heutzutage die Untersuchung
an zirkulierender DNA im Sinne einer «liquid biopsy» dar. In einer
gepoolten Analyse der AURA-I/II-Studien zeigte sich eine positive
und negative Übereinstimmung der Plasma- und Gewebetestung
für die T790M-Mutation in 60% respektive 79% der Fälle (ELCC
2016). Bei Nachweis einer T90M-Mutation aus dem peripheren
Blut ist der Einsatz von Osimertinib gerechtfertigt, wobei bei feh-
lendem Nachweis eine zusätzliche Gewebetestung empfohlen ist bei
möglicherweise falsch-negativem Resultat (15).

ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren

Auch bei Patienten mit nachgewiesener ALK-Translokation ist eine
Therapie mit dem Erstgeneration ALK-TKI Crizotinib einer Chemo-
therapie sowohl in der ersten wie auch der zweiten Linie überlegen
,mit Ansprechraten von 74% vs 45% respektive 65% vs 20% (6, 7). Eine
Resistenzentwicklung tritt im Median nach 7–10 Monaten auf, wobei
hier im Gegensatz zu den EGFR-mutierten Patienten keine spezifi-
sche Gatekeepermutation, sondern eine Vielzahl möglicher Punkt-
mutationen in der ALK-Kinase-Domäne (L1196M, G1269A, G1202R

ABB. 1 Möglicher initialer Diagnostik- und Therapiealgorithmus



etc.) sowie andere Resistenzmechanismen identifiziert werden konnten (16). Zudem rezidivieren über 50 % der Patienten cerebral. Ceritinib wurde in einer Phase-III-Studie bei therapienaiven Patienten gegenüber einer Platin-Pemetrexed-Kombinationstherapie, gefolgt von einer Pemetrexed-Maintenance untersucht, mit Ansprechraten um die 70% und insbesondere einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS auf 16.6 Monate bei zudem auch klar besserer cerebraler Wirksamkeit (17). Alectinib wurde ebenfalls in der ersten Linie gegenüber Crizotinib untersucht. Die Studie (ALEX-Trial, NCT02075840) wurde am ASCO 2017 präsentiert und hat einen deutlichen Vorteil bezüglich ORR und PFS von Alectinib gezeigt. Die Resultate der ALEX-Studie bestätigten die Ergebnisse einer analogen, rein japanischen Studie (J-ALEX), welche bereits ein Jahr zuvor einen ORR- und PFS-Benefit bei geringerer Toxizität von Alectinib gegenüber Crizotinib gezeigt hatte (ASCO 2016). Aktuell auch untersucht wird Brigantini versus Crizotinib bei ALK-TKI-naiven Patienten in einer Phase-III-Studie (ALTA-1L, NCT02737501).

Zweit- und Drittgenerations-ALK-TKI zeichnen sich bei grösserer Wirksamkeit als Crizotinib insbesondere durch ihre bessere Wirksamkeit im ZNS und Aktivität nach Crizotinib Versagen aus (18–20). Sowohl Ceritinib wie auch Alectinib wurden von der Swissmedic zur Behandlung nach Versagen einer Therapie mit Crizotinib nun zugelassen.

Ein neuer bislang noch nicht zugelassener vielversprechender Drittgeneration-ALK-TKI ist Lorlatinib, welcher gegen die meisten bekannten Resistenzmutationen, insbesondere bei der G1202R-Mutation, Wirksamkeit zeigt. Nach Präsentation der Phase-I-Daten am ASCO 2016 mit eindrücklicher Wirksamkeit bei therapienaiven wie auch TKI-vorbehandelten Patienten (≥ 1 Linie) (21) wird aktuell die Wirksamkeit in der Erstlinie gegenüber Crizotinib ebenfalls in einer Phase III Studie untersucht (NCT03052608).

Zielgerichtete Therapie bei ROS1- und seltenen Aterationen

Für andere seltenere molekulare Alterationen konnte trotz Fehlen von randomisierten Studien eine Wirksamkeit von spezifischen TKI-Therapien gezeigt werden. Basierend auf den Daten einer Phase-I-Expansionskohorte wurde der ALK-, ROS- MET-Inhibitor Crizotinib für Patienten mit einer ROS1-Translokation von der Swissmedic, dem FDA und EMEA zugelassen (22).

Für Patienten mit einer BRAFV600E-Mutation gibt es vielversprechende Phase II Daten sowohl für eine Monotherapie mit den BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib wie auch für die Kombination von Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib (23–25). Die Kombinationstherapie von Dabrafenib und Trametinib wurde von der EMEA zugelassen und wir erwarten die Swissmediczulassung nächstens. Möglicherweise profitieren auch Patienten mit einer MET-Amplifikation bzw. einer Met Exon14 splice site Mutation von einer Therapie mit Crizotinib (26,27), wobei diese Therapien in der Schweiz so nicht zugelassen sind.

NSCLC ohne molekulare Alterationen-Chemotherapie

In der ersten Linie stellt eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Ansprechraten von 30–40% bis heute der Standard für die meisten Patienten dar (28). Für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen konnte durch Hinzunahme von Necitumumab zu einer Standard-Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine ein zusätzlicher OS-Benefit gezeigt werden (Med. OS 11.5 versus 9.9 Monate) (29). Necitumumab wurde von der EMEA, nicht jedoch von der Swissmedic zugelassen.

In der zweiten Linie zeigte eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit Nintedanib, einem oralen VEGF-Tyrosinkinaseinhibitor, bei nicht-plattenepithelialen NSCLC, dass PFS und OS gegenüber Docetaxel zusätzlich verbessert werden (30). Nintedanib wurde von der EMEA in dieser Indikation zugelassen, bislang jedoch noch nicht von der Swissmedic. Das gleich gilt für den Anti-VEGF2-AK Ramucirumab unabhängig von der Histologie (31).

Immuntherapie

Als neue Therapieoption mit Potential für eine langanhaltende Krankheitskontrolle in zirka 15% der Patienten kamen in den letzten 2 Jahren die Checkpoint-Inhibitoren ins Spiel.

In der zweiten Therapielinie nach Versagen einer platinbasierten Kombinationstherapie konnte sowohl für Plattenepithel- wie auch Adenokarzinome eine Verbesserung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens durch eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab gegenüber dem bisherigen Standard Docetaxel gezeigt wer-

Take-Home Message

- ◆ In den letzten Jahren wurden viele therapeutische Fortschritte erzielt, insbesondere im Bereich der molekularen Subtypisierung und konsekutiv möglicher zielgerichteter Therapien sowie im Bereich der Immuntherapie.
- ◆ Bei Patienten mit EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen konnten durch zielgerichtete TKI-Therapien Ansprechraten, progressionsfreies Überleben und Lebensqualität gegenüber Chemotherapien klar verbessert werden, der Fokus der Forschung liegt nun in erster Linie in der Erforschung von Resistenzmechanismen und deren Prävention sowie Therapie.
- ◆ Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren stellen bei Patienten ohne behandelbare molekulare Alterationen in der zweiten und bei einer PD-L1 Expression $>50\%$ neu auch in der ersten Linie einen neuen Therapiestandard dar, wobei hier der Fokus in der Forschung nun vor allem auf der Beschreibung von prädiktiven Biomarkern sowie der Evaluation von Kombinationsstrategien mit Chemotherapie oder anderen Immuntherapien und den besten Therapiesequenzen liegt.

Message à retenir

- ◆ De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années, en particulier dans le domaine du sous-typage moléculaire et consécutivement en ce qui concerne les thérapies ciblées potentielles ainsi que dans le domaine de l'immunothérapie.
- ◆ Chez les patients présentant des mutations de l'EGFR et des translocations de l'ALK, le taux de réponses, la survie libre de progressions et la qualité de vie, en comparaison avec la chimiothérapie, ont pu être nettement augmentés grâce à des thérapies de TKI ciblées. L'objectif principal des recherches actuelles comporte l'exploration des mécanismes de résistance ainsi que leur prévention et traitement.
- ◆ Les immunothérapies avec inhibiteurs de checkpoint représentent un nouveau standard chez les patients sans altérations moléculaires traitables dans la seconde ligne et lors d'une expression de PD-L1 $>50\%$ maintenant aussi en première ligne. Dans ce cas, l'accent dans la recherche est maintenant mis sur la description de biomarqueurs prédictifs ainsi que sur l'évaluation des stratégies de combinaison avec la chimiothérapie ou d'autres immunothérapies et les meilleures séquences de thérapie.

den (32, 33). Ähnliche Resultate erzielten vergleichbare Studien in diesem Setting mit dem anderen PD-1-Antikörper Pembrolizumab (falls Tumoren PD-L1 exprimieren) (34) und dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab (35). Relevant ist auch die Dauer des Ansprechens mit nun vorliegenden Daten zu Langzeitüberlebenden aus der Phase- I-Studie mit Nivolumab, die dieses Jahr am AACR Meeting präsentiert wurden (36). Die mediane Rate von Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben lag in der Studie bei historischen 16%, insgesamt zwar höher bei den Patienten mit hoher PD-L1-Expression, jedoch nicht auf diese begrenzt, so dass letztlich keine Identifizierung dieser Langzeitüberlebenden basierend auf der PD-L1-Expression gemacht werden kann.

Bei Patienten mit einer PD-L1 Expression > 50% konnte auch bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ein Vorteil einer Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Kombinationstherapie dokumentiert werden, mit Ansprechraten von 44% und einem signifikant längeren Gesamtüberleben (med. OS in beiden Armen aber noch nicht erreicht) (37). Bislang konnte die Patientenpopulation, welche von Checkpoint-Inhibitoren profitiert, nur ungenügend charakterisiert werden und die PD-L1-Expression auf Tumorzellen, wenn auch in den meisten Studien korrelierend zum Ansprechen, wird kontrovers diskutiert und ist als alleiniger prädiktiver Biomarker sicherlich ungenügend. Dies insbesondere aufgrund von möglichen dynamischen Veränderungen, intratumoraler Heterogenität und auch verschiedenen Testmethoden mit unterschiedlichen Cut-off-Werten (38, 39). Andere potentiell prädiktive Biomarker wie tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) oder eine hohe Mutationsrate werden diskutiert, sind

aber aktuell im täglichen klinischen Alltag noch nicht verfügbar und wahrscheinlich auch nur Teil eines Mosaiks (40, 41).

Nebst einer besseren Patientenselektion durch prädiktive Biomarker liegt der Fokus der Forschung sicherlich auf Kombinationsstrategien, sei es mit Chemotherapie, Anti-VEGF-Antikörpern oder anderen Immunmodulatoren wie CTL4-Antikörpern oder auch Agonisten an stimulierenden Rezeptoren wie OX40, GITR und vielen anderen.

Diagnostikbaum/Entscheidungslauf 1. Linie

Für die optimale individuelle Festlegung des Therapiekonzeptes kommt der initialen Diagnostik, insbesondere der pathologischen Aufarbeitung des oft spärlichen Gewebes zwecks molekularer Subtypisierung und Evaluation der PD-L1-Expression eine zentrale Bedeutung zu, da diese weichenstellend für die Wahl der Erstlinienbehandlung sein können (Abb. 1).

Dr. med. Sabine Schmid

PDDr. med. Martin Früh

Departement für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
martin.früh@kssg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
- Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387: 1415-1426.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
- 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: 239-246.
- 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: 3327-3334.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
- Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-589.
- Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K 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: 270-277.
- Rosell R, Dafni U, Felip E et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017.
- Ohashi K, Maruyka YE, Michor F, Pao W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1070-1080.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016.
- Ramalingam S, Yang JC, Lee CK et al. LBA1_PR: Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *J Thorac Oncol* 2016; 11: S152.
- Ahn MJ, Yang J, Yu H et al. 1360: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016; 11: S115.
- Jenkins S, Yang J, Ramalingam S et al. 1340_PR: Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *JTO* 2016.
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6: 1118-1133.
- Soria JC, Tan DS, Chiari R et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917-929.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189-1197.
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 234-242.
- Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1683-1696.
- Solomon B, Bauer T, Felip E et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO* 2016 2016.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963-1971.
- 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: 984-993.
- Planchard D, Kim TM, Mazieres J 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: 642-650.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373: 726-736.
- Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol* 2017; 12: 15-26.
- Caparica R, Yen CT, Coudry R et al. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 141-144.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
- Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 763-774.
- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143-155.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665-673.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-1846.
- Brahmer J, et al. E. Five-Year Follow-up From the CA209-003 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Characteristics of Long-term Survivors. *Abstr 003 AACR* 2017. 2017.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.
- Socinski M, Creelan B, Horn L et al. LBA: CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage iv/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC. *Annals of Oncology* 2016.
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497-1508.
- Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discov* 2015; 5: 915-919.
- Ilie M, Long-Mira E, Bence C et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Ann Oncol* 2016; 27: 147-153.
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-128.
- Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 847-856.