

Nouveaux concepts thérapeutiques dans le cancer bronchique

Mécanismes oncogènes et marqueurs moléculaires

Sacha Rothschild^{a, b}, Alfred Zippelius^a, Daniel C. Betticher^c, Lukas Bubendorf^d, Mathias Gugger^e, Spasenija Savic^d, Alex Soltermann^f, Igor Letovanec^g, Joachim Diebold^h, Marie-Thérèse Henziⁱ, Martin Brutsche^j, Miklos Pless^k, Oliver Gautschi^{b, i}


Quintessence

- Une meilleure compréhension des bases moléculaires a à la fois permis de développer de nouveaux médicaments et d'utiliser de manière plus ciblée les médicaments existants chez les patients souffrant de cancer bronchique à un stade avancé («traitement individualisé»).
- Les mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) (fréquence d'env. 10%) constituent des oncogènes majeurs dans l'adénocarcinome et elles sont prédictives d'une très bonne réponse thérapeutique et d'une rémission durable sous traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR.
- L'activation de la tyrosine kinase ALK par translocation (fréquence d'env. 5%) constitue un autre mécanisme oncogène dans la survenue des adénocarcinomes. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK sont associés à des taux de réponse élevés chez ces patients.
- Des inhibiteurs sont actuellement en développement et en évaluation clinique pour d'autres mutations oncogènes ou surexpressions d'oncogènes (KRAS, HER2, BRAF, PI3K, FGFR, etc.).
- Les recommandations pour le diagnostic moléculaire et le traitement optimal des patients avec cancer bronchique sont en train d'évoluer et elles doivent constamment être adaptées aux nouvelles connaissances.

Introduction

Malgré des recherches intensives et l'introduction de nouveaux médicaments, le cancer bronchique reste la première cause de mortalité par cancer à l'échelle mondiale. Initialement, le «cancer du poumon» était considéré comme une entité pathologique unique émanant des tissus pulmonaires. Au cours des années 1970, il a été classifié en différents sous-types histologiques, qui présentent une sensibilité variable à la chimiothérapie [1]. Alors que l'incidence des cancers bronchiques à petites cellules (*small cell lung cancer*, CBPC) a considérablement diminué au fil des années, ne représentant aujourd'hui plus que 20% de tous les cancers bronchiques, l'incidence des cancers bronchiques non à petites cellules (*non-small cell lung cancer*, CBNPC) ne régresse que lentement, de sorte que le rapport évolue à l'avantage des CBNPC (env. 1:5).

Comme nous l'avons récemment expliqué, la subdivision histologique des CBNPC en adénocarcinomes (env. 60%), carcinomes épidermoïdes (env. 30%) et carcinomes à grandes cellules (env. 10%) revêt aujourd'hui une importance majeure pour le traitement, particulièrement pour les cas inopérables [2]. Par ailleurs, les cancers bron-

chiques peuvent également être classifiés en sous-groupes pertinents dans une optique thérapeutique sur la base des altérations moléculaires auxquelles ils sont associés (fig. 1 ). La découverte de mutations au niveau de gènes codant pour des molécules de signalisation fortement impliquées dans la prolifération et la survie des cellules tumorales (appelées *oncogenic driver mutations*) a révolutionné la compréhension de la maladie. L'inhibition ciblée de ces protéines mutées peut conduire à un arrêt de la prolifération ou un dépérissement des cellules tumorales et elle peut dès lors être utile sur le plan thérapeutique. La croissance de nombreuses tumeurs est dépendante de telles mutations et activations de signaux (*oncogene addiction*).

En l'absence de traitement, la durée moyenne de survie des patients atteints de CBNPC métastatique est de 4 à 6 mois. La chimiothérapie palliative à base de cisplatine fait passer la durée moyenne de survie à 8–12 mois. L'introduction de traitements ciblés et la sélection des patients sur la base des propriétés moléculaires des tumeurs a permis d'élever la durée moyenne de survie à plus de deux ans dans certaines populations de patients.

^a Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

^b Departement Klinische Forschung, Universität Bern

^c Medizinische Onkologie, Hôpital Cantonal, HFR Fribourg, Freiburg

^d Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel

^e Institut für Pathologie, Inselspital Bern

^f Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

^g Institut universitaire de pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^h Pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital, Luzern

ⁱ Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^j Klinik für Pneumologie, Kantonsspital St. Gallen

^k Medizinische Onkologie und Tumorzentrum, Kantonsspital Winterthur

Conflits d'intérêts potentiels

SIR: Aucun

AZ: Consultant pour Amgen, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer et Roche

DCB: Participation à des comités consultatifs pour AstraZeneca et Roche

LB: Consultant pour AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer et Roche

MG: Participation à des comités consultatifs pour Eli Lilly et AstraZeneca

SS: Aucun

AS: Participation à des comités consultatifs pour Eli Lilly

IL: Participation à des comités consultatifs pour Eli Lilly

JD: Consultant pour AstraZeneca, Pfizer et Roche

MTH: Aucun

MB: Aucun

MP: Participation à des comités consultatifs pour Roche, Eli Lilly, AstraZeneca et Sanofi Aventis

OG: Consultant pour AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer et Roche



Sacha Rothschild

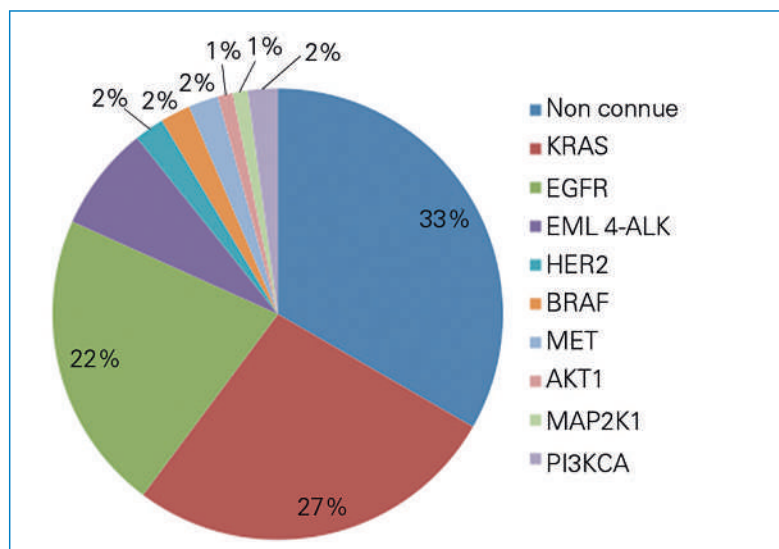


Figure 1
Mutations oncogènes représentées en fonction de leur fréquence dans les adénocarcinomes. Adapté d'après [54].

La sélection des patients pour certains traitements peut se faire sur la base de facteurs cliniques, histologiques ou moléculaires. Dans la suite de cet article, nous souhaitons aborder les principaux mécanismes oncogènes des CBNPC, en insistant sur les oncogènes pour lesquels des options thérapeutiques ciblées, sous forme d'anticorps ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), sont disponibles.

Matériel tumoral pour les analyses moléculaires

La nécessité d'une caractérisation plus précise du CBNPC par des analyses immunohistochimiques et génético-moléculaires supplémentaires augmente le besoin de matériel cytotologique, mais avant tout histologique. Jusqu'à présent, une analyse cytotologique, même une analyse des expectorations, était souvent suffisante pour poser le diagnostic et débiter le traitement. Désormais, les méthodes diagnostiques peu contraignantes et peu invasives ont tendance à être privilégiées en pneumologie clinique. Aujourd'hui, le médiastin peut par ex. faire l'objet d'une évaluation cytotologique non invasive grâce à l'aspiration à l'aiguille fine guidée par échographie endobronchique et d'une évaluation histologique sous forme de bloc cellulaire.

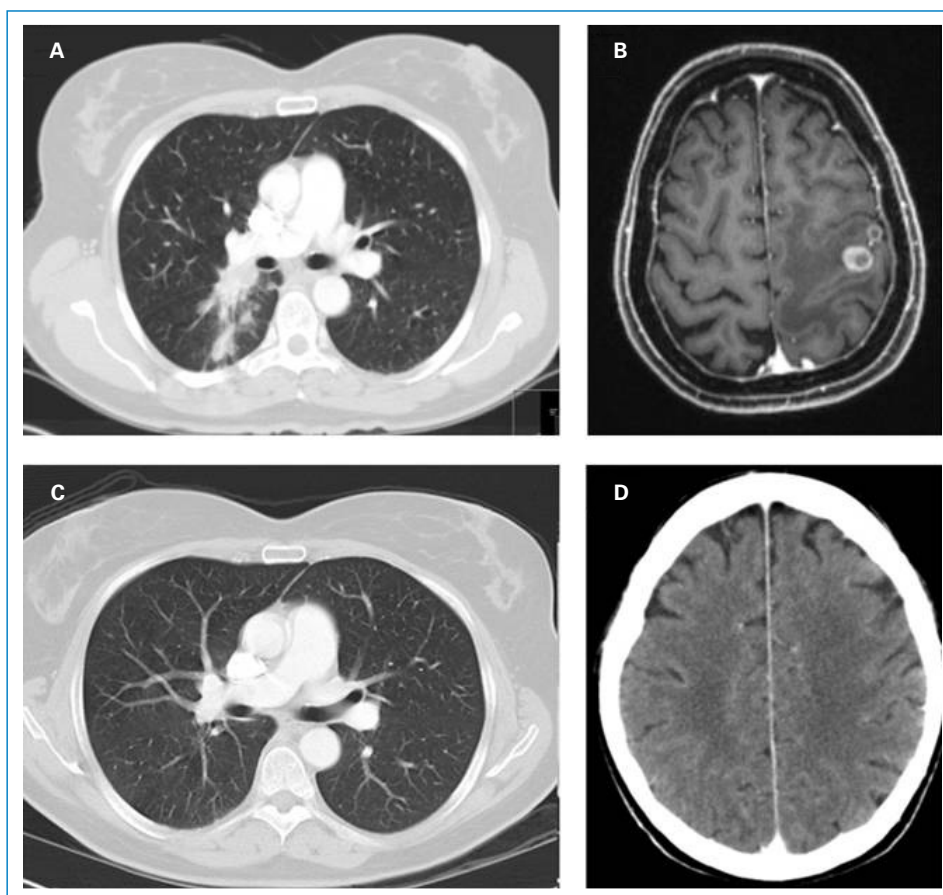
Cette tendance contraste avec le besoin accru de matériel diagnostique pour le typage moléculaire dans le cadre du CBNPC. Si nécessaire, il faudra veiller à prélever à l'avenir des quantités suffisantes de tissus à l'occasion d'une nouvelle bronchoscopie, d'une médiastinoscopie, d'une biopsie transthoracique guidée par TDM ou d'une intervention chirurgicale thoracique. Les méthodes endoscopiques pour obtenir une plus grande quantité de tissus, comme la cryobiopsie, doivent encore être peaufinées et évaluées. Il est demandé aux pathologistes d'utiliser le matériel tumoral disponible de la manière la plus efficace possible, afin que des quantités suffisantes soient encore disponibles pour les analyses moléculaires ultérieures. A cet effet, les échantillons cytotologiques et histo-

logiques d'un même patient devraient être évalués simultanément, ce qui améliore souvent la précision de la classification tumorale et évite des analyses immunohistochimiques inutiles. Il convient d'éviter les analyses immunohistochimiques extensives destinées à obtenir une classification histologique plus précise (adénocarcinome vs. carcinome épidermoïde) en raison des pertes potentielles de matériel. Pour un résultat fiable, deux à quatre marqueurs immunohistochimiques au maximum, par ex. TTF1 et CK7 (positifs en cas d'adénocarcinomes) ou p63 et CK5/6 (positifs en cas de carcinomes épidermoïdes), sont suffisants.

Récepteur du facteur de croissance épidermique

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) est un récepteur tyrosine kinase. Les mutations de l'EGFR conduisent à une activation constitutive de la tyrosine kinase et à une activation non contrôlée du récepteur des cascades de signalisation en aval. Les cancers bronchiques avec EGFR muté ont été décrits pour la première fois en 2004 et ils font aujourd'hui partie des sous-groupes de CBNPC les mieux étudiés. En Europe de l'Ouest, des mutations activatrices de l'EGFR sont retrouvées dans env. 8–15% de tous les CBNPC [3]. La plupart des mutations de l'EGFR surviennent dans la région de la tyrosine kinase. Les mutations dans les exons 19 et 21 représentent environ 80% de toutes les mutations de l'EGFR. Seules quelques mutations sont retrouvées en dehors des exons 18–21. Cette région code pour les domaines de la tyrosine kinase activés en cas de mutations. Des mutations de l'EGFR s'observent fréquemment pour les adénocarcinomes et chez les sujets non-fumeurs [4]. Il est supposé que chez les non-fumeurs, ces mutations jouent un rôle essentiel dans la carcinogenèse. Les facteurs déclenchants ne sont néanmoins pas encore connus. Pour les adénocarcinomes de stade M1a ou M1b (version 7 de la classification TNM), une analyse du statut mutationnel de l'EGFR devrait être réalisée [5]. Le séquençage direct des exons 18–21 est la technique la plus souvent utilisée. Ces tumeurs sont associées à un meilleur pronostic que les tumeurs avec EGFR non muté [6].

La durée moyenne de survie des patients atteints de tumeurs avec EGFR muté sous traitement par ITK de l'EGFR (erlotinib, gefitinib) est supérieure à deux ans [3]. Déjà dans les premières études ayant évalué les ITK de l'EGFR, des facteurs prédictifs cliniques ont été identifiés. Dans l'étude BR.21, les femmes, les non-fumeurs, les patients d'Asie de l'Est et les patients avec adénocarcinome présentaient des taux de réponse plus élevés par rapport à la population totale [7]. En 2006, le Groupe espagnol du cancer du poumon (*Grupo Español de Cáncer de Pulmón*, GECP) a rapporté que la réponse à l'erlotinib était supérieure à 80% chez les patients présentant un CBNPC avancé et métastatique avec mutations de l'EGFR [8]. Ce pourcentage est considérablement plus élevé que le taux de réponse qui peut être atteint dans une population de patients non sélectionnés recevant une chimiothérapie d'association. En Suisse, le gefitinib est autorisé

**Figure 2**

Exemple de cas: Patiente de 55 ans, n'ayant jamais fumé, atteinte d'un carcinome à grandes cellules métastatique. Absence de réponse à la chimiothérapie et mutation activatrice de l'EGFR. Thorax et cerveau avant l'initiation d'un traitement par erlotinib et radiothérapie cérébrale (**A + B**) et après 12 mois de traitement par erlotinib avec rémission complète persistante (**C + D**). Figures: Inselspital Bern et Luzerner Kantonsspital.

chez les patients avec adénocarcinome bronchique et mutation activatrice de l'EGFR, lorsqu'une chimiothérapie à base de platine a échoué ou est impossible. L'erlotinib est autorisé comme traitement de deuxième intention, indépendamment du statut mutationnel. La figure 2 [📖](#) présente le cas d'une patiente atteinte d'un carcinome bronchique à grandes cellules avec EGFR muté sous traitement par erlotinib.

En plus des mutations activant la tyrosine kinase, des mutations conduisant à une résistance aux ITK de l'EGFR ont également été décrites. La mutation T790M de l'EGFR est incriminée dans env. 50% de ces cas. Par ailleurs, des amplifications du gène MET et d'autres facteurs ont également été décrits [9]. Actuellement, de nouveaux ITK capables de surmonter ces résistances sont évalués. L'afatinib (BIBW 2992) bloque de manière irréversible à la fois la tyrosine kinase de l'EGFR/HER1 et celle de l'HER2 et cette substance est également active en présence de mutations secondaires [10]. Dans l'étude de phase IIb/III LUX-Lung-1, des patients avec adénocarcinome récidivant après chimiothérapie et traitement par erlotinib ou gefitinib ont été traités par afatinib ou placebo. L'afatinib était associé à une survie sans progression trois fois plus longue [11]. Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la survie globale; ces données ne sont pas encore disponibles et l'étude n'a pas encore été publiée. En Suisse, l'afatinib est disponible dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel après traitement préalable par ITK, ce qui signifie que les patients peuvent déjà profiter de ce médicament avant son autorisation officielle et en dehors d'études cliniques.

A côté des mutations de l'EGFR, la mise en évidence d'un nombre accru de copies du gène de l'EGFR (amplification du gène) par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) pourrait également être associée à une meilleure survie après traitement par ITK. Néanmoins, la pertinence du nombre de copies du gène de l'EGFR est très controversée, de sorte que la pratique de routine d'une analyse FISH de l'amplification de l'EGFR en tant que marqueur prédictif de la réponse aux ITK de l'EGFR n'est actuellement pas recommandée [12, 13]. Le nombre de copies du gène pourrait constituer un facteur prédictif du succès thérapeutique d'un traitement par l'anticorps monoclonal anti-EGFR cetuximab en association avec une chimiothérapie, ce qui est évalué dans une étude américaine [14]. Dans l'étude de phase III FLEX, un avantage est ressorti en faveur de l'association d'une chimiothérapie conventionnelle et de cetuximab par rapport à la chimiothérapie seule [15]. Des études supplémentaires sont encore nécessaires pour déterminer si l'analyse immunohistochimique de l'EGFR est utile pour sélectionner les patients en vue d'un traitement par cetuximab. Néanmoins, les analyses immunohistochimiques et FISH de l'EGFR ne sont pour l'instant pas recommandées dans la mesure où le cetuximab n'est pas approuvé pour le traitement du CBNPC.

Mutations KRAS

Des mutations du gène KRAS sont retrouvées dans 20–40% des cas d'adénocarcinome, contre moins de 5%

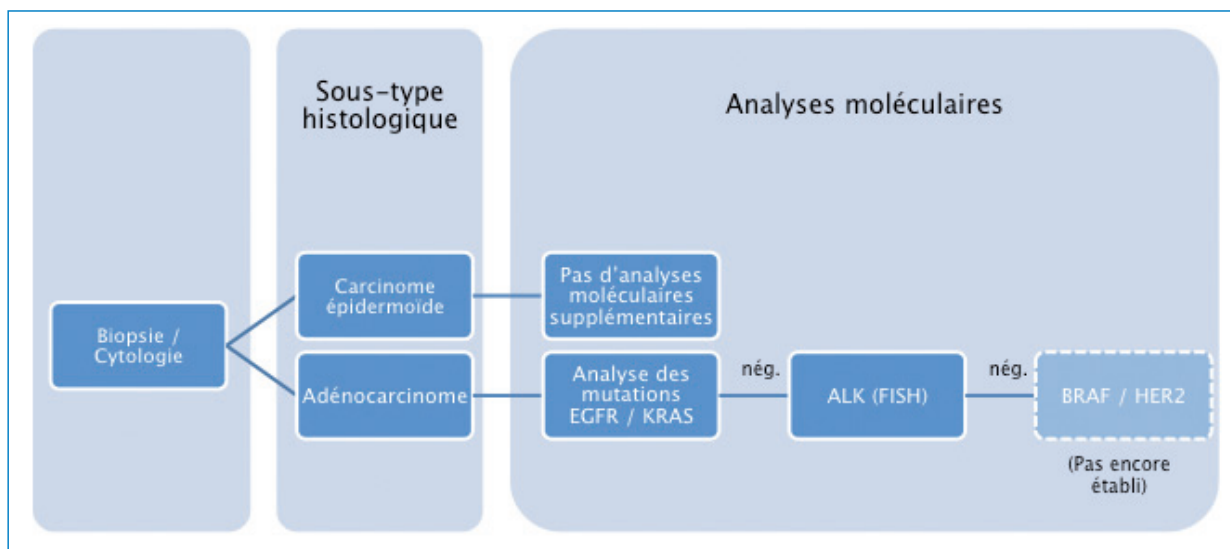


Figure 3

Algorithme pour l'analyse des mutations oncogènes et marqueurs prédictifs sur la base du sous-type histologique de CBNPC. Adapté d'après une recommandation du *Swiss Lung Pathology Working Group* (SLPG).

des cas de carcinome épidermoïde. Les mutations KRAS sont associées au statut tabagique. Dans le cadre des adénocarcinomes, les mutations KRAS sont cinq fois plus fréquentes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Trois principaux types de mutations KRAS ont été décrits pour le cancer bronchique (codons 12, 13 et 61). Plus de 85% de toutes les mutations concernent le codon 12; il s'agit le plus souvent de transversions de la guanine en thymidine (appelées transversions G-T) et ces mutations sont associées au tabagisme. En comparaison, chez les non-fumeurs, une transition de la guanine en adénine (transition G-A) est plus fréquente. Ces constats laissent supposer que les cancers bronchiques chez les fumeurs et les non-fumeurs se développent suite à des modifications au niveau de différentes cascades de signalisation moléculaire [16]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que chez les non-fumeurs, les mutations de l'EGFR sont beaucoup plus fréquentes (jusqu'à 60% des cas) que les mutations KRAS. De plus, des mutations KRAS et des mutations de l'EGFR ne coexistent pratiquement jamais dans une même tumeur. Le spectre mutationnel KRAS et EGFR dans les cancers bronchiques diffère de celui dans les cancers colorectaux, où les transitions G-A KRAS sont plus fréquentes et les mutations de l'EGFR ne s'observent pratiquement jamais. La pertinence clinique de ces différences doit encore être élucidée [17]. Alors que de nombreuses études ayant évalué la valeur pronostique des mutations KRAS sont parvenues à des résultats divergents, une grande méta-analyse a révélé que les patients porteurs d'une mutation KRAS présentaient un pronostic significativement plus défavorable (rapport des risques [RR] 1,35; IC à 95% 1,16–1,56) [18]. Toutefois, l'association des mutations KRAS avec le tabagisme – et donc avec le risque cardiovasculaire – rend difficile toute interprétation définitive.

Les tumeurs avec mutations KRAS sont associées à une réponse moindre aux ITK de l'EGFR [19, 20]. Il reste cependant controversé si les mutations KRAS conduisent directement à une résistance thérapeutique ou si cette

résistance thérapeutique résulte du fait que les mutations KRAS et les mutations de l'EGFR sont presque mutuellement exclusives. Les patients présentant un statut KRAS non-muté associé à une conformation de type sauvage de l'EGFR constituent néanmoins une population chez laquelle il est utile de tester la présence d'une translocation EML4-ALK (fig. 3). Cette pratique est controversée et en beaucoup de lieux en Suisse, l'analyse de KRAS n'est pas une mesure de routine. L'analyse des mutations KRAS se fait par séquençage de l'exon 2. Des données de l'étude américaine BATTLE indiquent que les cancers bronchiques avec mutation KRAS répondent à un traitement par sorafénib [21]. En Suisse, ce traitement n'est pas autorisé et des études prospectives supplémentaires sont requises.

Fusion du gène ALK

L'ALK est un récepteur tyrosine kinase jouant un rôle dans le développement du système nerveux. Dans le tissu pulmonaire normal, l'ALK n'est pas exprimé [22]. Cette kinase a initialement été décrite dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, où elle est fusionnée avec le gène de la nucléophosmine (NPM). La fusion de l'ALK avec l'EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) dans le cadre du CBNPC a pour la première fois été mise en évidence en 2007 [23]. La fusion de l'EML4 et de l'ALK repose sur plusieurs petites inversions ou délétions interstitielles dans la région du bras court du chromosome 2 [23–26]. Jusqu'à présent, au moins neuf translocations différentes ont été décrites. À côté de l'EML4, l'ALK fusionne aussi dans de rares cas avec d'autres partenaires (entre autres KIF5B) [27]. La fusion de l'EML4 ou d'autres partenaires avec l'ALK conduit à une activation constitutive de la kinase ALK [23–25]. Dans une expérience chez l'animal, des souris dont les cellules épithéliales pulmonaires exprimaient l'EML4-ALK ont développé de multiples adéno-

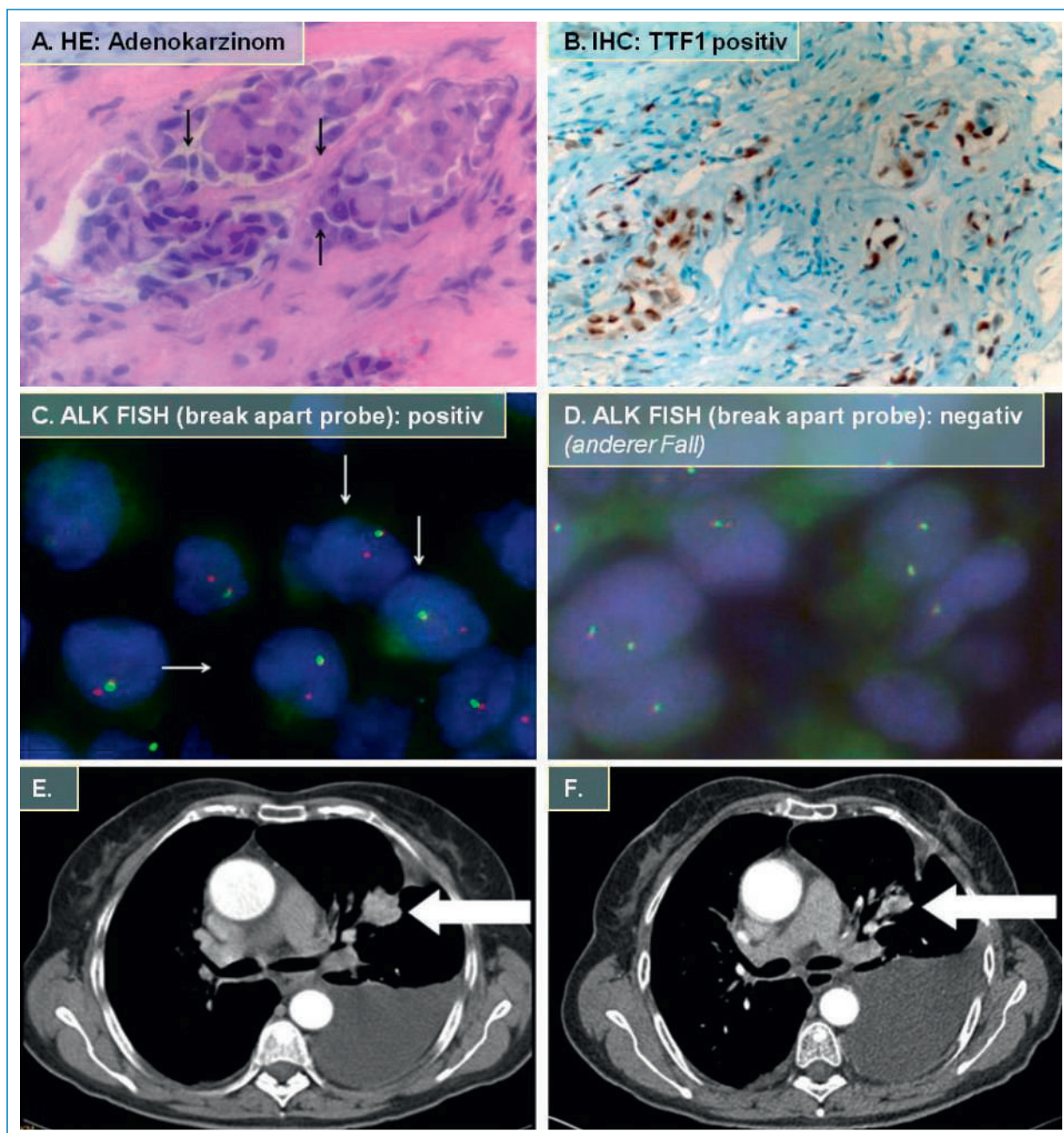


Figure 4

Exemple de cas: Patiente de 65 ans, ancienne fumeuse, atteinte d'un adénocarcinome métastatique. Absence de réponse à la chimiothérapie et mise en évidence d'une translocation ALK par hybridation *in situ* en fluorescence (C). A titre comparatif, analyse FISH négative chez un autre patient (D).

A: La coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) révèle des cellules adénocarcinomateuses typiques, avec en partie des cellules en bague à chaton (flèche).

B: L'immunohistochimie (IHC) pour le facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF1) est positive, ce qui constitue un critère essentiel pour caractériser l'adénocarcinome comme tumeur primitive du poumon et le distinguer de métastases d'une tumeur extra-pulmonaire.

C: L'analyse FISH montre trois noyaux cellulaires (flèches blanches) avec un signal très éloigné de la sonde verte et de la sonde rouge, ce qui prouve la fragmentation de l'ADN et la translocation ALK («break apart FISH»).

D: L'analyse FISH d'un autre patient avec adénocarcinome pulmonaire montre un mode de répartition normal des deux sondes FISH, dont le signal est très voisin.


E + F: Tumeur primitive (flèche) avant le début du traitement par crizotinib (**E**) et après quatre semaines, avec rémission partielle (**F**).

Figures: Luzerner Kantonsspital.

carcinomes des poumons [28]. Des translocations EML4-ALK s'observent dans 3–7% de tous les CBNPC [23–26]. Tout comme pour les mutations de l'EGFR, la fréquence des translocations impliquant l'ALK est plus élevée chez les patients avec adénocarcinomes et chez les patients

non-fumeurs ou fumant peu [25, 26]. L'aberration se retrouve normalement dans les tumeurs avec statut sauvage des gènes EGFR et KRAS [26]. Ainsi, dans des populations de patients strictement sélectionnés (non-fumeurs, adénocarcinomes avec EGFR et KRAS non mu-

tés), la fréquence des translocations impliquant l'ALK atteignait jusqu'à 45%.

La mise en évidence de la translocation se fait indirectement par hybridation *in situ* en fluorescence en détectant la fragmentation de l'ADN au niveau du locus du gène ALK (fig. 4 ) ou alternativement, par réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse (RT-PCR). Dans les tumeurs ALK-positives, l'expression protéique est nettement plus faible que dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Pour cette raison, l'immunohistochimie possède une faible sensibilité et n'est pour le moment pas recommandée comme examen diagnostique de routine, mais elle pourrait dans le futur gagner en importance en tant que test de dépistage [29, 30]. L'intérêt thérapeutique est lié au fait que les patients ayant une translocation ALK démontrée répondent au traitement par ITK de l'ALK. Dans une étude de phase I/II, 82 patients atteints de CBNPC métastatique avec ALK transloqué (96% d'adénocarcinomes) ont été traités par l'inhibiteur de l'ALK crizotinib à la dose de 2×250 mg. La majorité des patients avaient au préalable déjà au moins reçu une chimiothérapie. Le taux de réponse était de 57%; par ailleurs, 33% des patients ont obtenu une stabilisation de la maladie [31]. Actuellement, différentes études de phase III évaluant l'intérêt du crizotinib sont en cours. Ce médicament est disponible dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Entre-temps, des mutations secondaires ont déjà été décrites, conduisant à une résistance au crizotinib [32]. De nouveaux inhibiteurs de l'ALK plus spécifiques sont actuellement en développement [33–35]. Les patients avec tyrosine kinase ALK activée sont résistants aux ITK de l'EGFR erlotinib et gefitinib [26]. Une étude rétrospective a néanmoins montré une plus grande sensibilité au pemetrexed [36].

Amplification et mutations de MET

Le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (*hepatocyte growth factor receptor*, HGFR) est un récepteur tyrosine kinase, qui est codé par le gène MET. Dans une étude chez l'animal, il a pu être montré qu'une expression accrue de MET (amplification) était associée à des concentrations accrues de l'HGFR phosphorylé et que ce récepteur activé était à l'origine du développement tumoral [37]. À l'inverse, une inhibition de l'expression de l'HGFR dans les cellules avec amplification du gène MET provoquait un arrêt de la croissance tumorale et une apoptose [38]. Ces données montrent qu'une amplification de MET est suffisante pour la prolifération de cellules tumorales. L'amplification du gène MET est associée à une résistance secondaire aux ITK de l'EGFR [39, 40]. Une amplification est retrouvée dans environ 20% de toutes les tumeurs avec résistance acquise. Les amplifications MET s'observent à la fois dans les carcinomes épidermoïdes et dans les adénocarcinomes et dans ce dernier type, elles sont indépendantes de la présence de mutations KRAS ou d'une amplification de l'EGFR [41–43]. Dans l'ensemble, les amplifications de MET dans le cadre de CBNPC réséqués chirurgicalement sont associées à un pronostic plus défavorable [43].

Contrairement au cancer rénal et au cancer gastrique, les mutations de MET sont rares dans les CBNPC. La pertinence biologique de ces mutations de MET n'est pas claire. Actuellement, de nombreux inhibiteurs de bas poids moléculaire de l'HGFR et des anticorps monoclonaux thérapeutiques sont en cours d'évaluation clinique [44].

Autres mutations oncogènes

Tout comme l'EGFR, l'HER2 est un récepteur tyrosine kinase appartenant à la famille des HER. L'HER2 est surexprimé dans environ 20% de tous les CBNPC, alors qu'une amplification du gène HER2 est uniquement retrouvée dans 2% des cas [45, 46]. Une mutation du gène HER2 est présente dans 2% des cas, concernant à nouveau plus fréquemment les non-fumeurs, les femmes et les personnes d'origine asiatique. Les mutations HER2 et les mutations EGFR et KRAS sont mutuellement exclusives. Les tumeurs avec HER2 muté répondent à une inhibition combinée des gènes EGFR et HER2. Un ITK remplissant ces conditions (afatinib) est actuellement évalué dans des études cliniques.

La phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) est une lipide kinase qui régénère le phosphatidylinositol-3-phosphate. La PI3K est un médiateur essentiel entre les récepteurs des facteurs de croissance et les cascades de signalisation intracellulaire. Une mutation de la sous-unité p110 alpha s'observe dans environ 2% de tous les carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes. De nombreux inhibiteurs de la PI3K sont en évaluation clinique.

BRAF est une sérine-thréonine kinase impliquée dans la prolifération cellulaire. Les mutations BRAF ont initialement été décrites dans le cadre du mélanome malin. Dans le contexte des CBNPC, des mutations BRAF sont identifiées dans 1–3% de tous les cas, se limitant le plus souvent aux adénocarcinomes [47–49]. Les mutations BRAF et les mutations des gènes EGFR et KRAS sont mutuellement exclusives. Dans un modèle animal, il a été montré que la présence d'une mutation BRAF suffisait à entretenir les tumeurs pulmonaires [50]. De nombreux inhibiteurs de BRAF sont actuellement testés dans des études cliniques. Par ailleurs, 40–60% de tous les mélanomes malins sont porteurs d'une mutation BRAF, avec une mutation V600E présente dans plus de 90% de ces cas. PLX4032 est un inhibiteur de kinase ciblant spécifiquement cette mutation et il était associé à des taux de réponse étonnamment élevés dans une étude de phase I/II [51]. Cependant, d'autres mutations surviennent également dans les CBNPC.

Dans les carcinomes épidermoïdes également, une tendance en direction de traitements ciblés se dessine également. Il a récemment été montré que 20% des carcinomes épidermoïdes présentaient une amplification du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor receptor*, FGFR) [52]. Il y a peu, des mutations du gène de la kinase DDR2 ont également été découvertes dans 3% des carcinomes épidermoïdes [53]. Ces deux types de mutations sont des points d'attaque potentiels des inhibiteurs de la tyrosine kinase, offrant de nouvelles possibilités thérapeutiques qui sont actuellement évaluées dans des études cliniques.

Résumé et perspectives

La découverte de différentes mutations cliniquement pertinentes dans le CBNPC a amélioré la compréhension de la pathogenèse de la maladie. En conséquence, des grands espoirs et de grands efforts sont placés dans le développement de nouveaux médicaments, qui inhibent directement les produits de mutations de gènes et sont ainsi capables de désactiver le principal signal pour la progression tumorale.

A l'heure actuelle, l'histologie reste le principal critère décisionnel pour l'initiation d'un traitement en cas de cancer bronchique métastatique. La distinction entre carcinome épidermoïde et adénocarcinome est particulièrement importante. Le diagnostic d'«adénocarcinome» devrait donner lieu à la réalisation de tests moléculaires afin de rechercher des mutations oncogènes et le cas échéant, proposer un traitement spécifique au patient. Pour les adénocarcinomes, mise à part la recherche de mutations de l'EGFR et de translocations ALK, nous recommandons également de réaliser un séquençage destiné à mettre en évidence une mutation KRAS. Même si la valeur prédictive de cette analyse est controversée, il peut être utile d'identifier un statut KRAS sauvage en présence concomitante d'un statut EGFR sauvage afin de rechercher une translocation ALK. Dans l'état actuel des connaissances, les autres mutations oncogènes et amplifications abordées dans cet article sont encore trop peu établies pour pouvoir être utilisées dans la routine clinique. Les analyses portant sur ces mutations et amplifications peuvent être pertinentes au cas par cas, lorsque de nouvelles options thérapeutiques sont disponibles pour des patients sélectionnés dans le cadre d'études cliniques ou non. En raison des développements rapides dans ce domaine, les recommandations doivent constamment être actualisées. Le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK, www.sakk.ch)

s'attèle à cette tâche. Dans l'étude SAKK 19/09, il évalue de nouveaux traitements d'association sur la base d'un diagnostic moléculaire et garantit ainsi l'accès à un diagnostic et à un traitement adéquats pour les patients suisses. Nous espérons que cette étude débouchera sur de nouvelles avancées dans le développement, la validation et la mise en œuvre du diagnostic moléculaire et du traitement individualisé chez les patients atteints de cancer bronchique métastatique.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr I. Turkalj, médecin-chef du service de médecine interne, Gesundheitszentrum Fricktal, Spital Laufenburg, pour la revue critique du manuscrit, vu sous l'angle de l'interniste.

Correspondance:

Dr méd. et Dr phil. nat. Sacha Rothschild
 Universitätsspital Basel
 Medizinische Onkologie
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
[rothschilds\[at\]uhbs.ch](mailto:rothschilds[at]uhbs.ch)

Références recommandées

- Popper H, Wrba F, Gruber-Mösenbacher U, Hulla W, Pirker R, Hilbe W, et al. Histologie-basierter Algorithmus der molekularen Diagnostik des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorgens (epidermal growth factor receptor, egfr) beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, nscl). *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123:1–6.
- Marks JL, Broderick S, Zhou Q, Chitale D, Li AR, Zakowski MF, et al. Prognostic and therapeutic implications of egfr and kras mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2008;3:111–6.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming eml4-alk fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561–6.
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:175–80.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. La mutation de l'EGFR dans l'exon 19 ou 21...

- A est la mutation oncogène la plus fréquente dans les cancers bronchiques.
- B est caractéristique des carcinomes épidermoïdes du poumon.
- C est un marqueur prédictif pour le traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (erlotinib, gefitinib).
- D n'est pas recherchée en routine contrairement à l'amplification du gène recherchée par FISH.
- E conduit à une résistance accrue à différents agents de chimiothérapie.

2. La fusion du gène ALK...

- A doit être recherchée chez les patients avec adénocarcinome et statut sauvage pour les gènes KRAS et EGFR.
- B est souvent associée à des mutations de l'EGFR.
- C ne présente pas d'intérêt car il n'existe pas de traitement spécifique pour ce sous-groupe de patients.
- D est généralement dépistée par immunohistochimie.
- E est retrouvée dans plus de la moitié de tous les adénocarcinomes pulmonaires.

Neue Therapiekonzepte beim Bronchuskarzinom /

Nouveaux concepts thérapeutiques dans le cancer bronchique

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Hansen HH, Selawry OS, Simon R, Carr DT, van Wyk CE, Tucker RD, Sealy R: Combination chemotherapy of advanced lung cancer: A randomized trial. *Cancer* 1976;38:2201-2207.
- 2 Rothschild SI, Betticher DC, Ochsenbein A, Stahel R, Bubendorf L, Gugger M, Brutsche M, Pless M, Gautschi O: Bedeutung der histologie für die therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen bronchuskarzinoms. *Schweiz Med Forum* 2010;10:384-388.
- 3 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-967.
- 4 Zhang X, Chang A: Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor and non-small-cell lung cancer. *J Med Genet* 2007;44:166-172.
- 5 Popper H, Wrba F, Gruber-Mösenbacher U, Hulla W, Pirker R, Hilbe W, Studnicka M, Mohn-Staudner A, Ploner F, ÖGP-IAP udAPd: Histologie-basierter algorithmus der molekularen diagnostik des epidermalen wachstumsfaktor-rezeptorgens (epidermal growth factor receptor, egfr) beim nicht-kleinzelligen lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, nsclc). *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:1-6.
- 6 Marks JL, Broderick S, Zhou Q, Chitale D, Li AR, Zakowski MF, Kris MG, Rusch VW, Azzoli CG, Seshan VE, Ladanyi M, Pao W: Prognostic and therapeutic implications of egfr and kras mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2008;3:111-116.
- 7 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
- 8 Paz-Ares LG, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, Massuti B, López-Vivanco G, Provencio M, Montes A, Isla D, Amador ML, Rosell R: A prospective phase ii trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (nsclc) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (tk) domain of the epidermal growth factor receptor (egfr). *J Clin Oncol* 2006;24:7020.
- 9 Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H: 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.
- 10 Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, Padera RF, Shapiro GI, Baum A, Himmelsbach F, Rettig WJ, Meyerson M, Solca F, Greulich H, Wong KK: Bibw2992, an irreversible egfr/her2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008;27:4702-4711.
- 11 Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, Calcun Z, Oberdick M, Shahidi M, Yang C-H: Phase iib/iii double-blind randomized trial of bibw 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2 + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsclc failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (lux-lung 1). 35th European Society of Medical Oncology (ESMO) annual meeting, Milano 2010;abstract LBA1
- 12 Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, McCoy J, Bemis L, Xavier AC, Dziadziuszko R, Gumerlock P, Chansky K, West H, Gazdar AF, Crino L, Gandara DR, Franklin WA, Bunn PA, Jr.:

- Combination of egfr gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Ann Oncol* 2007;18:752-760.
- 13 D'Addario G, Rauch D, Stupp R, Pless M, Stahel R, Mach N, Jost L, Widmer L, Tapia C, Bihl M, Mayer M, Ribi K, Lerch S, Bubendorf L, Betticher DC: Multicenter phase ii trial of gefitinib first-line therapy followed by chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (nslc): Sakk protocol 19/03. *Ann Oncol* 2008;19:739-745.
- 14 Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, Franklin WA, Bunn PA, Jr., Varella-Garcia M, Gandara DR: Increased egfr gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3351-3357.
- 15 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnychenko I, Park K, Yu CT, Ganul V, Roh JK, Bajetta E, O'Byrne K, de Marinis F, Eberhardt W, Goddemeier T, Emig M, Gatzemeier U: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (flex): An open-label randomised phase iii trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
- 16 Sun S, Schiller JH, Gazdar AF: Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-790.
- 17 Mack PC, Gandara DR, Omori A, Grimminger P, Lenz H-J, Joshi MB, Harpole DH, Danenberg K: Kras mutation analysis in non-small cell lung cancer versus colorectal cancer. Implications for egfr-directed therapies. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4:S350(abstract B359.353).
- 18 Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Haller A, Lothaire P, Meert AP, Noel S, Lafitte JJ, Sculier JP: The role of ras oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:131-139.
- 19 Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, Zakowski MF, Heelan RT, Kris MG, Varmus HE: Kras mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
- 20 van Zandwijk N, Mathy A, Boerrigter L, Ruijter H, Tielen I, de Jong D, Baas P, Burgers S, Nederlof P: Egfr and kras mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: Retro- and prospective observations in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007;18:99-103.
- 21 Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein Jr. GR, Tsao A, Stewart DJ, Hicks ME, Erasmus Jr. J, Gupta S, Alden CM, Liu S, Tang X, Khuri FR, Tran HT, Johnson BE, Heymach JV, Mao L, Fossella F, Kies MS, Papadimitrakopoulou V, Davis SE, Lippman SM, Hong WK: The battle trial: Personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discovery* 2011;1
- 22 Morris SW, Naeve C, Mathew P, James PL, Kirstein MN, Cui X, Witte DP: Alk, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (ltk). *Oncogene* 1997;14:2175-2188.
- 23 Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H: Identification of the transforming eml4-alk fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-566.
- 24 Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Hamada T, Haruta H, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Ueno T, Takada S, Yamashita Y, Sugiyama Y, Ishikawa Y, Mano H: Identification of novel isoforms of the eml4-alk transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008;68:4971-4976.
- 25 Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, Choi HG, Kim J, Chiang D, Thomas R, Lee J, Richards WG, Sugarbaker DJ, Ducko C, Lindeman N, Marcoux JP, Engelman JA, Gray NS, Lee C, Meyerson M, Janne PA: Eml4-alk fusion gene and efficacy of an alk kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:4275-4283.
- 26 Horn L, Pao W: Eml4-alk: Honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4232-4235.
- 27 Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H: Kif5b-alk, a novel fusion oncokinase

- identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for alk-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3143-3149.
- 28 Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, Haruta H, Hamada T, Yamashita Y, Ishikawa Y, Sugiyama Y, Mano H: A mouse model for eml4-alk-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19893-19897.
- 29 Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, Roden AC, Oliveira AM, Aubry MC, Erickson-Johnson Mr, Caron BL, Li Y, Tang H, Stoddard S, Wampfler J, Kulig K, Yang P: Correlation of ihc and fish for alk gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: Ihc score algorithm for fish. *J Thorac Oncol* 2011;6:459-465.
- 30 Jokoji R, Yamasaki T, Minami S, Komuta K, Sakamaki Y, Takeuchi K, Tsujimoto M: Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of eml4-alk-positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2010;63:1066-1070.
- 31 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Janne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
- 32 Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H: Eml4-alk mutations in lung cancer that confer resistance to alk inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363:1734-1739.
- 33 Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshmia S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, Oikawa N, Tsukuda T, Ishii N, Aoki Y: A new selective alk inhibitor ch5424802 shows potent efficacy against alk-positive cancers including the gatekeeper mutant-driven tumors. In: *Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2011 Apr 2-6;Orlando, FL:abstract nr 3559.*
- 34 Kuromitsu S, Mori M, Shimada I, Kondoh Y, Shindoh N, Soga T, Furutani T, Konagai S, Sakagami H, Nakata M, Ueno Y, Saito R, Sasamata M, Mano H, Kudou M: Anti-tumor activity of asp3026, a novel and selective alk inhibitor. In: *Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2011;Orlando, FL:abstract nr 2821.*
- 35 Cheng M, Quail MR, Gingrich DE, Ott GR, Lu L, Wan W, Albom MS, Angeles TS, Aimone LD, Cristofani F, Machiorlatti R, Abele C, Ator MA, Dorsey BD, Inghirami G, Ruggeri BA: Identification and preclinical characterization of cep-28122, a highly potent and selective orally active inhibitor of anaplastic lymphoma kinase, in lymphoma and non-small cell lung cancer models. In: *Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2011;Orlando, FL:abstract nr 3574.*
- 36 Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Baron AE, Oton AB, Davies AM, Varella-Garcia M, Franklin W, Doebele RC: Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2011
- 37 Otsuka T, Takayama H, Sharp R, Celli G, LaRochelle WJ, Bottaro DP, Ellmore N, Vieira W, Owens JW, Anver M, Merlino G: C-met autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res* 1998;58:5157-5167.
- 38 Lutterbach B, Zeng Q, Davis LJ, Hatch H, Hang G, Kohl NE, Gibbs JB, Pan BS: Lung cancer cell lines harboring met gene amplification are dependent on met for growth and survival. *Cancer Res* 2007;67:2081-2088.
- 39 Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, Chitale D, Motoi N, Szoke J, Broderick S, Balak M, Chang WC, Yu CJ, Gazdar A, Pass H, Rusch V, Gerald W, Huang SF, Yang PC, Miller V, Ladanyi M, Yang CH, Pao W: 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;104:20932-20937.
- 40 Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, Lindeman N, Gale CM, Zhao X, Christensen J, Kosaka T, Holmes AJ, Rogers AM, Cappuzzo F, Mok T, Lee C, Johnson BE,

- Cantley LC, Janne PA: Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating erbb3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
- 41 Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T: Activation of met by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol* 2009;4:5-11.
- 42 Beau-Faller M, Ruppert AM, Voegeli AC, Neuville A, Meyer N, Guerin E, Legrain M, Mennequier B, Wihlm JM, Massard G, Quoix E, Oudet P, Gaub MP: Met gene copy number in non-small cell lung cancer: Molecular analysis in a targeted tyrosine kinase inhibitor naive cohort. *J Thorac Oncol* 2008;3:331-339.
- 43 Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, Del Grammastro M, Sciarrotta MG, Buttitta F, Incarbone M, Toschi L, Finocchiaro G, Destro A, Terracciano L, Roncalli M, Alloisio M, Santoro A, Varella-Garcia M: Increased met gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27:1667-1674.
- 44 Eder JP, Vande Woude GF, Boerner SA, LoRusso PM: Novel therapeutic inhibitors of the c-met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2207-2214.
- 45 Heinmoller P, Gross C, Beyser K, Schmidtgen C, Maass G, Pedrocchi M, Ruschoff J: Her2 status in non-small cell lung cancer: Results from patient screening for enrollment to a phase ii study of herceptin. *Clin Cancer Res* 2003;9:5238-5243.
- 46 Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, Stevens C, O'Meara S, Smith R, Parker A, Barthorpe A, Blow M, Brackenbury L, Butler A, Clarke O, Cole J, Dicks E, Dike A, Drozd A, Edwards K, Forbes S, Foster R, Gray K, Greenman C, Halliday K, Hills K, Kosmidou V, Lugg R, Menzies A, Perry J, Petty R, Raine K, Ratford L, Shepherd R, Small A, Stephens Y, Tofts C, Varian J, West S, Widaa S, Yates A, Brasseur F, Cooper CS, Flanagan AM, Knowles M, Leung SY, Louis DN, Looijenga LH, Malkowicz B, Pierotti MA, Teh B, Chenevix-Trench G, Weber BL, Yuen ST, Harris G, Goldstraw P, Nicholson AG, Futreal PA, Wooster R, Stratton MR: Lung cancer: Intragenic erbb2 kinase mutations in tumours. *Nature* 2004;431:525-526.
- 47 Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA: Mutations of the braf gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
- 48 Sasaki H, Kawano O, Endo K, Suzuki E, Haneda H, Yukiue H, Kobayashi Y, Yano M, Fujii Y: Uncommon v599e braf mutations in japanese patients with lung cancer. *J Surg Res* 2006;133:203-206.
- 49 Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M: Missense mutations of the braf gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7001-7003.
- 50 Ji H, Wang Z, Perera SA, Li D, Liang MC, Zaghlul S, McNamara K, Chen L, Albert M, Sun Y, Al-Hashem R, Chirieac LR, Padera R, Bronson RT, Thomas RK, Garraway LA, Janne PA, Johnson BE, Chin L, Wong KK: Mutations in braf and kras converge on activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in lung cancer mouse models. *Cancer Res* 2007;67:4933-4939.
- 51 Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB: Inhibition of mutated, activated braf in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-819.
- 52 Weiss J, Sos ML, Seidel D, Pfeifer M, Zander T, Heuckmann JM, Ullrich RT, Menon R, Maier S, Soltermann A, Moch H, Wagener P, Fischer F, Heynck S, Koker M, Schöttle J, Leenders F, Gabler F, Dabow I, Querings S, Heukamp LC, Balke-Want H, Ansén S, Rauh D, Baessmann I, Altmüller J, Wainer Z, Conron M, Wright G, Russell P, Solomon B, Brambilla E, Brambilla C, Lorimier P, Sollberg S, Brustugun OT, Engel-Riedel W, Ludwig C, Petersen I, Sängler J, Clement J, Groen H, Timens W, Sietsma H, Thunnissen E, Smit E, Heideman D, Cappuzzo F, Ligorio C, Damiani S, Hallek M, Beroukhim R, Pao W, Klebl B, Baumann M, Buettner R, Ernestus K, Stoelben E, Wolf J,

Nürnberg P, Perner S, Thomas RK: Frequent and focal fgfr1 amplification associates with therapeutically tractable fgfr1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2010;2:62ra93.

- 53 Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, Xu C, Dutt A, Zhou W, Brace LE, Woods BA, Lin W, Zhang J, Deng X, Lim SM, Heynck S, Pfeifer M, Simard Jr, Lawrence MS, Onofrio RC, Salvesen HB, Seidel D, Zander T, Heuckmann JM, Soltermann A, Moch H, Koker M, Leenders F, Gabler F, Querings S, Ansén S, Brambilla E, Brambilla C, Lorimier P, Brustugun OT, Helland A, Petersen I, Clement JH, Groen H, Timens W, Sietsma H, Stoelben E, Wolf J, Beer DG, Tsao MS, Hanna M, Hatton C, Eck MJ, Janne PA, Johnson BE, Winckler W, Greulich H, Bass AJ, Cho J, Rauh D, Gray NS, Wong KK, Haura EB, Thomas RK, Meyerson M: Mutations in the ddr2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discovery* 2011;1
- 54 Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175-180.