

Recherche originale : Analyses de biomarqueurs dans un centre canadien pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules : évaluation des risques résiduels

Yunting Liu^{1,2}, Steven Shen³, Manav Shukla³, Janet Malowany^{3,4},
Shaheed Hakim^{3,4}, Zared Aziz^{3,4}, David N. Parente⁶, Victoria Cheung⁶,
Suneil Khanna⁵, Yoo-Joung Ko⁵, Wondwossen Kidanewold^{3,4},
Michael A. Ko⁶, Kelsie L. Thu^{3,7}, and Ju-Yoon Yoon^{8,9}

Affiliations des auteurs : 1. Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, ON

2. Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Sinai Health System, Toronto, ON

3. Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

4. Department of Laboratory Medicine, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

5. Division of Medical Oncology, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

6. Division of Thoracic Surgery, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

7. Keenan Research Centre for Biomedical Science, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

8. Département de pathologie, Shared Health Manitoba, Winnipeg, MB

9. Département de pathologie, Université de Manitoba, Winnipeg, MB

Les analyses de biomarqueurs sont essentielles pour orienter les décisions thérapeutiques et la prise en charge clinique des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Bien que l'utilité clinique des analyses complètes des mutations ponctuelles et des réarrangements génétiques soit bien établie, l'accès aux analyses basées sur le séquençage de nouvelle génération (SNG) en Ontario a été limité par le passé en raison des contraintes budgétaires provinciales.

Nous avons mené une étude rétrospective des dossiers médicaux de 215 patients diagnostiqués avec un adénocarcinome pulmonaire sur une période de cinq ans (2016 à 2021) et nous rapportons ici les pratiques observées en matière d'analyses des biomarqueurs. Les tests comprenaient principalement la détection par amplification en chaîne par polymérase (PCR) des mutations courantes du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et l'immunohistochimie (IHC) pour la surexpression de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), avec ou sans hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) de confirmation. L'IHC était utilisée pour l'expression du ligand 1 de mort programmée (PD-L1). L'utilisation de l'IHC, permettant de détecter la surexpression de ROS1 en tant que substitut de la fusion ROS1, a débuté au cours du premier trimestre 2020. Les analyses de routine de panels par SNG ont été adoptées au premier trimestre 2021. Pour tenir compte des différences dans l'évaluation de l'EGFR par PCR et par SNG, les risques de « faux négatifs » ont été estimés sur la base d'analyses bayésiennes. Compte tenu de la portée limitée des tests de PCR en termes de variants détectés, le risque résiduel d'un résultat EGFR « faux négatif » après le test a été estimé entre environ 1:90 chez les patients blancs de type caucasien et environ 1:9 chez les patients asiatiques.

Nous avons observé une mise en œuvre cohérente des tests pour établir le statut de l'EGFR, de ALK et du PD-L1 pendant la période d'étude, ce qui était conforme aux recommandations des lignes directrices 2017 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN). L'adoption tardive des analyses de ROS1 et du profil mutationnel par SNG, y compris les tests pour les altérations de MET et de RET, reflète toutefois les limites plus générales de la politique provinciale de financement et souligne la nécessité d'un accès équitable à des analyses exhaustives des biomarqueurs en Ontario.

Introduction

La prise en charge clinique du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) s'appuie de plus en plus sur l'analyse de biomarqueurs, qui sont devenus la pierre angulaire de l'oncologie de précision et font désormais partie intégrante des soins cliniques standards. L'utilisation de panels de séquençage de nouvelle génération (SNG) à large spectre est systématiquement recommandée pour les patients atteints de CPNPC afin d'identifier les facteurs oncogènes, notamment les mutations ponctuelles et les réarrangements génétiques, comme le reflètent les dernières lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)^{1,2}. Le coût élevé du SNG a cependant été un facteur limitant dans de nombreux endroits, y compris au Canada. En Ontario, l'introduction d'un programme « complet » d'analyses de biomarqueurs du cancer visait à élargir l'accès aux tests moléculaires pour le CPNPC, en intégrant à la fois le SNG et les évaluations par immunohistochimie (IHC) du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1). En 2021, Santé Ontario – Action Cancer Ontario (OH-CCO) a approuvé le SNG comme analyse initiale privilégiée au moment du diagnostic, en remplacement des tests monogéniques. Ce changement de politique fait suite à une période durant laquelle d'autres approches de tests moléculaires étaient plus couramment utilisées à la place du SNG.

La valeur des analyses de biomarqueurs pour établir un pronostic et orienter les thérapies ciblées est bien établie. Le SNG offre l'avantage de détecter simultanément un large éventail d'altérations qui peuvent être ciblées, notamment les mutations par saut de l'exon 14 du gène *MET* et les réarrangements du gène *RET*, fournissant ainsi un profil moléculaire plus complet de la tumeur de chaque patient. Grâce à un financement provincial cohérent, les patients diagnostiqués avec un CPNPC en Ontario sont plus susceptibles de bénéficier d'un accès équitable aux diagnostics moléculaires, ce qui permet aux cliniciens d'intégrer l'oncologie de

précision dans l'élaboration du plan de traitement. Les analyses de biomarqueurs fiables peuvent s'avérer particulièrement importantes dans une région métropolitaine diversifiée comme Toronto, où une grande partie des patients sont des immigrants originaires d'Asie de l'Est ou du Sud, ou des membres des communautés autochtones. Si l'on sait que les mutations de l'*EGFR* sont plus fréquentes dans certaines populations asiatiques³, la répartition des facteurs oncogènes pouvant être ciblés dans les cohortes multiethniques nord-américaines reste mal comprise.

Dans cette étude, nous avons examiné les pratiques en matière d'analyses de biomarqueurs chez les patients atteints d'un CPNPC diagnostiqué dans un seul centre universitaire de Toronto entre 2016 et 2021. Nous décrivons la transition de dépistages principalement non basés sur le SNG à la mise en œuvre d'un dépistage à base de panels de SNG et évaluons l'impact clinique potentiel d'une détection limitée des variants, y compris le risque de résultats faussement négatifs chez certains sous-groupes de patients.

Matériel et méthodologie

Plan de l'étude et sélection de la cohorte

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée au *Unity Health Toronto*, un hôpital universitaire de soins tertiaires situé en Ontario, au Canada. Au total, 265 patients consécutifs diagnostiqués avec un CPNPC entre 2016 et 2021 ont été identifiés à partir des dossiers médicaux électroniques (DME) et inclus dans l'étude à des fins de caractérisation démographique et clinique. Les patients diagnostiqués avec des néoplasies neuroendocriniennes (incluant les tumeurs carcinoïdes typiques, les carcinomes neuroendocriniens pulmonaires à grandes cellules et à petites cellules) ou des carcinomes pléomorphes ont été exclus. Pour analyser les schémas d'analyses de biomarqueurs, nous

nous sommes concentrés sur 215 patients présentant un adénocarcinome ou un carcinome adénoïdeux, confirmé par histologie, car ces sous-types histologiques sont systématiquement pris en compte pour des analyses moléculaires conformément aux lignes directrices cliniques. Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ($n = 50$) ont été exclus de l'analyse des tests de biomarqueurs en raison de la faible prévalence de mutations activatrices exploitables dans ce sous-groupe.

Méthodologie des analyses de biomarqueurs

Toutes les analyses de biomarqueurs ont été réalisées par des laboratoires de référence externes. Pour les analyses du gène de l'*EGFR*, des analyses par PCR ciblant les mutations sensibilisantes les plus courantes (délétions de l'exon 19 et substitutions p.L 858R de l'exon 21) ont été utilisées. Les réarrangements du gène *ALK* ont été évalués par IHC, généralement à l'aide du clone D5F3, avec une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) réalisée à la discrétion du laboratoire d'analyse. Les analyses de l'expression du PD-L1 ont généralement été réalisées à l'aide du clone SP263 ou 22C3, en fonction du protocole de l'établissement et de la disponibilité. Les analyses du réarrangement de *ROS1* par IHC (clone D4D6) ont été introduites au premier trimestre (T1) 2020.

Le SNG a été mis en œuvre au premier trimestre 2021 à l'aide d'un panel hybride captant les mutations ciblées (« hotspots »), les réarrangements génétiques et les altérations du nombre de copies. Avant 2021, les approches se basaient surtout sur l'analyse d'un seul gène. Les décisions relatives aux analyses de biomarqueurs étaient prises à la discrétion des oncologues ou des pathologistes traitants, généralement sur la base de l'histologie de la tumeur, du stade de la maladie et de la disponibilité des échantillons.

Classification démographique

La race et l'origine ethnique n'étaient pas indiquées distinctement dans les DME. Afin d'estimer la prévalence des mutations de l'*EGFR* selon la race, les patients ont été classés comme « asiatiques » ou « non asiatiques » à partir de leur nom de famille, complété par leur langue de préférence et leur pays de naissance, lorsque ces informations étaient disponibles. La catégorie « asiatique » comprenait les patients d'Asie de l'Est, du Sud-Est et du Sud;

les patients « non asiatiques » étaient présumés être principalement blancs/caucasiens. Cette classification a été utilisée pour la modélisation par sous-groupes du risque de faux négatifs associé à l'analyse de l'*EGFR* par PCR.

Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques de la cohorte et les fréquences des analyses de biomarqueurs. Les différences entre les fréquences de mutation observées et attendues ont été évaluées à l'aide de tests du Chi carré bilatéraux, avec une valeur de $p < 0,05$ considérée comme statistiquement significative.

Une modélisation bayésienne a été appliquée pour estimer le risque de résultats faussement négatifs associés aux analyses de l'*EGFR* basés sur la PCR. Les estimations publiées sur la prévalence des mutations *EGFR* dans les populations asiatiques et blanches ont été utilisées pour établir les probabilités pré-test. En supposant une sensibilité de 90 % et une spécificité d'environ 100 % pour les tests PCR, les probabilités post-test ont été calculées à l'aide du théorème de Bayes. Ce modèle a permis d'estimer le risque résiduel de mutations *EGFR* non détectées après un résultat PCR négatif, stratifié selon l'origine ethnique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées dans R (version de base 4.1.1).

Résultats

Les schémas des analyses de biomarqueurs dans la cohorte du CPNPN

L'âge médian au moment du diagnostic était de 68 ans. Les hommes représentaient une légère majorité des patients (137/265, soit 51,7 %). Parmi les patients dont le statut tabagique était connu, 144 sur 203 (70,9 %) ont déclaré avoir déjà consommé du tabac. L'adénocarcinome était le diagnostic histologique le plus fréquent, identifié chez 211 des 265 patients (79,6 %), suivi par 50 patients atteints d'un carcinome épidermoïde et 4 patients atteints d'un carcinome adénoïdeux. La plupart des patients (63,9 %) ont été diagnostiqués au stade I selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (8^e édition). Un patient a été diagnostiqué au stade 0, 167 au stade I, 31 au stade II, 41 au stade III et 23 au stade IV. Les données relatives au stade de la maladie n'étaient

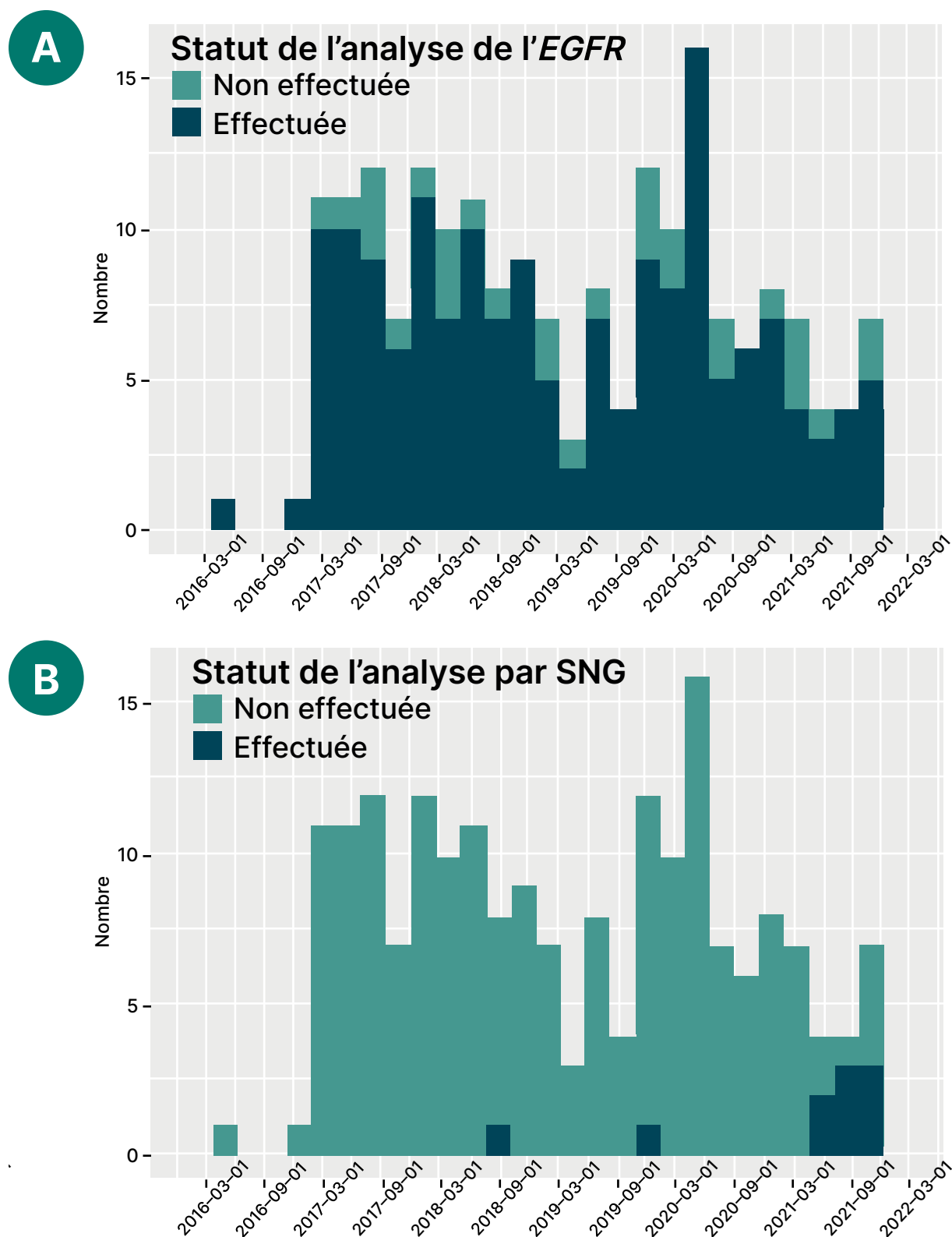


Figure 1. Schémas du statut des analyses de **A**) l'EGFR et de **B**) séquençage de nouvelle génération (SNG) au cours de la période de notre étude; avec l'aimable autorisation de Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, et Ju-Yoon Yoon.

pas disponibles pour deux patients. La durée médiane du suivi était de deux ans.

Toutes les analyses de biomarqueurs pendant la période de l'étude ont été réalisées par des laboratoires de référence externes. Pour les patients atteints d'adénocarcinome ou de carcinome adénoquameux ($n = 215$), les analyses de biomarqueurs consistaient principalement en : la détection par PCR des mutations courantes de l'*EGFR*, telles que les délétions de l'exon 19 et l'exon 21 p.L 858R; d'une IHC pour la surexpression de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), utilisée comme substitut du réarrangement du gène *ALK* et réalisée avec ou sans FISH; et d'une IHC pour l'expression du PD-L1 (**Figure 1**). Le test d'IHC pour *ROS1*, utilisé comme marqueur de substitution pour le réarrangement du gène *ROS1*, a été mis en place au premier trimestre de 2020. Les analyses de SNG de routine basées sur des panels ont été adoptées au premier trimestre 2021. À titre de comparaison, les lignes directrices 2017 du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) avaient déjà intégré les analyses de *ROS1* dans l'algorithme diagnostique principal et incluaient la possibilité d'effectuer des analyses par PCR ou par SNG pour les mutations de l'*EGFR*².

Évaluation de l'impact

En génétique constitutionnelle, l'analyse bayésienne a été utilisée pour calculer les probabilités pré- et post-test pour les variants germinaux pathogènes. Par exemple, le risque de fibrose kystique associé aux variants du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) diffère selon les groupes ethniques, certaines mutations étant plus fréquentes dans certaines populations. Par conséquent, la conception du test peut influencer considérablement le risque résiduel après un résultat négatif^{4,5}. Bien que ce canevas ne soit pas systématiquement appliqué en génétique du cancer, il peut fournir des informations utiles sur les différences de performance des analyses entre les populations⁶. Dans cette étude, nous avons appliqué l'analyse bayésienne pour estimer l'impact potentiel du recours à des méthodes non basées sur le SNG pour l'analyse des biomarqueurs du CPNPC.

Des mutations de l'*EGFR* ont été rapportées chez environ 10 % des patients blancs/caucasiens atteints de CPNPC, jusqu'à 19 % des patients noirs et jusqu'à 50 % des patients asiatiques^{3,7,8}. Les délétions de l'exon 19 et les variants p.L 858R de l'exon 21 représentent environ 85 à 90 %

des altérations de l'*EGFR*⁹. Les plateformes de PCR étant souvent limitées à la détection de ces variants courants, on peut en déduire que 10 à 15 % des mutations *EGFR* auraient été manquées. En supposant une sensibilité de 90 % et une spécificité quasi parfaite pour les tests de PCR pour l'*EGFR*, le risque d'un résultat faussement négatif est estimé à environ ($\sim$) 1:9 pour un patient asiatique et à $\sim$ 1:90 pour un patient blanc/caucasien (**Tableau 1**).

Parmi les 181 patients de notre cohorte dont le statut *EGFR* était connu, des altérations ont été identifiées chez 45 d'entre eux (24,9 %). Sur la base de la composition raciale de notre cohorte, et en supposant que les patients non asiatiques étaient principalement blancs, la prévalence attendue des altérations *EGFR* serait d'environ 14,4 % (26/181). Le SNG a été réalisé chez 20 patients et des altérations *EGFR* ont été détectées chez cinq d'entre eux. Parmi les 161 patients qui n'ont pas subi de SNG, le test PCR a identifié des mutations *EGFR* chez 7 des 21 patients (33,3 %) d'origine asiatique, un taux qui n'est pas statistiquement différent des 50 % attendus (Chi carré bilatéral $p = 0,1899$).

Des réarrangements de *ALK* ont été signalés dans environ 5 % des cas de CPNPC¹⁰. Dans notre cohorte, des réarrangements du gène *ALK* ont été identifiés chez 3 des 176 patients (1,7 %) ayant subi un test d'IHC pour ce gène, ce qui est nettement inférieur à la fréquence attendue (Chi carré bilatéral $p = 0,0401$). Des études précédentes ont rapporté une sensibilité d'environ 90 % pour la détection des réarrangements *ALK* par IHC^{11,12}. Certains réarrangements ont donc pu être manqués en utilisant l'IHC comme unique modalité de dépistage. Un réarrangement du gène *ROS1* a été identifié chez 1 des 42 patients évalués (2,4 %), une fréquence conforme aux estimations publiées de 1 à 2 %^{13,14}.

Discussion

Au cours de notre étude, nous avons observé une mise en œuvre rigoureuse des analyses de l'*EGFR*, de *ALK* et du PD-L1, principalement au moyen de tests de PCR et d'IHC, avec ou sans FISH. Toutefois, les analyses d'IHC pour le gène *ROS1* n'ont été introduites qu'au cours de la seconde moitié de la période étudiée. Le profil mutationnel à grande échelle à l'aide de panels de SNG a été limité à la dernière année de la période étudiée. En 2021, Santé Ontario – *Action Cancer Ontario* (OH-CCO) a élargi les analyses de biomarqueurs au moment du diagnostic pour inclure le SNG comme plateforme de première ligne, remplaçant

Statut du gène de l' <i>EGFR</i>	Patient asiatique		Patient blanc, caucasien	
	Muté	Type sauvage	Muté	Type sauvage
Probabilité pré-test	0,5	0,5	0,1	0,9
PCR négatif	0,1	~ 1	0,1	~ 1
Probabilité combinée	0,05	~ 0,5	0,01	~ 0,9
Probabilité <i>a posteriori</i>	~ 0,09	~ 0,91	~ 0,01	~ 0,99
Risque (résiduel)	~ 1:9		~ 1:90	

Tableau 1. Risque de résultats du statut de l'*EGFR* faussement négatifs chez un patient atteint d'un CPNPC, en fonction de l'origine ethnique; avec l'aimable autorisation de Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, et Ju-Yoon Yoon.

Abréviations : CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; *EGFR* : *epidermal growth factor receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique); PCR : amplification en chaîne par polymérase.

ainsi les tests monogéniques. Le schéma des analyses de biomarqueurs observé dans notre établissement reflète étroitement le modèle de financement provincial de l'Ontario pour le CPNPC. Bien que nos analyses pour l'*EGFR*, l'*ALK* et le PD-L1 soient conformes aux recommandations 2017 du NCCN, ces lignes directrices incluaient également les analyses de *ROS1* et le SNG, soulignant un retard important dans la mise en œuvre de stratégies complètes en matière de biomarqueurs en Ontario par rapport aux centres américains. Sur les 215 patients de notre cohorte atteints d'adénocarcinome/adénosquameux, et selon les prévalences rapportées de *ROS1* (~ 1-2 %) ^{13,14}, du saut de l'exon 14 de *MET* (~ 3-4 %) ^{15,16}, des réarrangements de *RET* (~ 1-2 %) ¹⁷ et considérant que 195 patients n'ont pas subi de SNG pendant la période d'étude, ces altérations génétiques ciblables ont pu être manquées chez environ 10 à 16 (~ 5-8 %) des patients de la cohorte.

Un facteur important à prendre en compte lors du choix d'une modalité pour analyser les biomarqueurs est la différence de sensibilité analytique. La détection des mutations de l'*EGFR* par PCR est très sensible et peut également être appliquée à des échantillons de biopsie liquide ^{18,19}. Bien que les différences entre les plateformes de PCR et de SNG aient été bien décrites, nous n'avons pas observé de preuve manifeste d'impact négatif dans notre cohorte limitée. Toutefois, l'absence de signification statistique est probablement attribuable à la taille de l'échantillon.

Le risque potentiel de résultats faussement négatifs demeure, en particulier chez les patients d'origine asiatique, chez lesquels la prévalence des mutations de l'*EGFR* est plus élevée.

Nos conclusions relatives au réarrangement de *ALK* suggèrent un taux de détection inférieur aux prévisions, ce qui soulève la possibilité que la sensibilité du test ait pu jouer un rôle. Bien que la sensibilité rapportée de l'IHC pour *ALK* soit élevée (~ 90 %) ^{11,12}, l'utilisation de l'IHC seule, par opposition au FISH ou au séquençage de l'ARN dès le départ, ne peut pas expliquer entièrement cette divergence.

Les risques estimés de résultats de l'*EGFR* faussement négatifs présentés dans le **tableau 1** sont basés uniquement sur l'origine ethnique. Ces risques toutefois sont également modulés par d'autres facteurs cliniques, tels que les antécédents tabagiques. De plus, les mutations activatrices dans l'adénocarcinome pulmonaire sont généralement mutuellement exclusives ²⁰. Par exemple, un patient dont l'analyse de la tumeur par SNG identifie une mutation *KRAS* p.G 12C aurait une probabilité quasi nulle de présenter également une mutation *EGFR*. Le principal avantage du SGN réside dans sa capacité à identifier de manière exhaustive les facteurs oncogènes mutuellement exclusifs, minimisant ainsi le risque de résultats faussement négatifs ou faussement positifs. Ceci souligne également l'importance de refaire des analyses dans les cas où le matériel diagnostique initial est insuffisant pour le SGN.

Conclusion

En résumé, cette étude rétrospective décrit les tendances réelles en matière des analyses de biomarqueurs pour le CPNPC dans un centre universitaire canadien pendant une période d'évolution de la politique de financement provinciale. Alors que les tests pour l'*EGFR*, l'*ALK* et le PD-L1 étaient bien établis et conformes aux lignes directrices, la mise en œuvre tardive des analyses de *ROS1* et du SNG reflète les obstacles systémiques à un profilage moléculaire complet. Nos conclusions soulignent l'importance d'un accès équitable à des analyses à large panel et mettent en évidence les limites des tests monogéniques, en particulier dans les populations ethniquement diversifiées. La poursuite des efforts visant à normaliser les pratiques dans les analyses des biomarqueurs dans toutes les instances sera essentielle pour optimiser l'oncologie de précision dans le traitement du cancer du poumon.

Auteur correspondant

Ju-Yoon Yoon, M.D., Ph.D, MS.c, FRCPC
 Courriel : jyoony@sharedhealthmb.ca

Divulgations des liens financiers

Tous les auteurs : Aucune déclarée.

Références

- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(4):249-74.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):504-35.
- Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncol. 2009;10(5):432-3.
- Ogino S, Wilson RB. Bayesian analysis and risk assessment in genetic counseling and testing. J Mol Diagn. 2004;6(1):1-9.
- Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). Human Genetics. 2002;111(6):477-500.
- Yoon J-Y, Rosenbaum JN, Vergara N, Cohen RB, Wilson RB. Bayesian approach to interpreting somatic cancer sequencing data: a case in point. Journal of clinical pathology. 2020.
- Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, Chitale DA, Nicastri AD, Soff GA, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. J Thorac Oncol. 2011;6(1):28-31.
- Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, Atikukke G, Gadgeel S, Soubani AO, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in African Americans with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(3):627-30.
- Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(24):7232-41.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363.
- Rosenbaum JN, Bloom R, Forsys JT, Hiken J, Armstrong JR, Branson J, et al. Genomic heterogeneity of ALK fusion breakpoints in non-small-cell lung cancer. Mod Pathol. 2018;31(5):791-808.
- Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, Schuurin E, Tsao MS, Yatabe Y, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. J Thorac Oncol. 2014;9(5):631-8.
- Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget. 2017;8(32):53336-51.
- Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013;24(9):2364-70.
- Champagnac A, Bringuier PP, Barritault M, Isaac S, Watkin E, Forest F, et al. Frequency of MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer according to technical approach in routine diagnosis: results from a real-life cohort of 2,369 patients. J Thorac Dis. 2020;12(5):2172-8.
- Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(7):721-30.
- Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(35):4352-9.
- Asano H, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, Ito S, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. Clin Cancer Res. 2006;12(1):43-8.
- Wang X, Gao Y, Wang B, Zhang Z, Liang C, Feng H, et al. Analytic and Clinical Validation of an Ultrasensitive, Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for EGFR Mutation Analysis With Circulating Tumor DNA. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2017;141(7):978-84.
- Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.