

Tratamentul personalizat al cancerului

Doru Paul

REZUMAT TEZĂ

1. Cuvinte-cheie: medicină personalizată, tratament bazat pe analiza genelor tumorale, terapie „țintită”, cancer pulmonar, adenocarcinom pulmonar metastatic, mutații de tip *pilot* (“driver”), mutații epigenetice, oncogene, gene supresoare, supraviețuire fără progresia bolii, supraviețuire pe termen lung.

2. Cuprins:

1. INTRODUCERE

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

4. CONCLUZII FINALE

5. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

3. Sinteze ale părților principale ale tezei de doctorat

1. INTRODUCERE

Medicina personalizată este rezultatul direct al celor mai recente descoperiri științifice și tehnologice. Noul model al medicinei personalizate propune adaptarea actului medical la fiecare pacient în sine - deciziile de natură medicală, practicile terapeutice și/sau produsele folosite, devenind individualizate.

Oncologia constituie una dintre specialitățile medicale care a beneficiat în mod semnificativ de progresele biologiei moleculare; abordările personalizate în diagnostic și tratament sunt utilizate curent pentru a ghida managementul pacienților cu cancer.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Asistăm în prezent la înlocuirea treptată a tratamentelor „populaționale”, bazate pe studii statistice (protocoale identice pentru toți pacienții) la tratamente personalizate care se adresează caracteristicilor particulare ale pacientului și ale tumorii (terapie individualizată pentru fiecare pacient în parte). La nivel molecular nu există două cancere identice; fiecare tumoră are un profil genetic distinct și odată identificat acest profil unic cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară de genotipare

tumorală, cel puțin teoretic, fiecare tumoare canceroasă ar putea fi tratată printr-un protocol personalizat adresat tipului particular de alterări genetice prezente.

Concentrarea atenției asupra aspectelor genetice ale cancerului se datorește paradigmei dominante actuale din oncologie, dezvoltată în ultimele patru decenii, care descrie cancerul ca o boală cauzată în principal de alterări somatice (mutații, translocații, amplificări, etc.) ale genelor. Se consideră drept consecință a acestor alterări dereglarea căilor de semnalizare intracelulară și „dependența” celulelor canceroase aparținând unui anumit tip de cancer de (hiper)activitatea unei proteine alterate aparținând unei anumite căi de semnalizare intracelulară. Genele responsabile de crearea acestor „circuite bizare” prezente în interiorul celulelor canceroase se numesc gene *pilot* („driver”), pentru a evidenția importanța lor în oncogeneză (ele sunt acelea care “dirijează/conduc” oncogeneza), spre a le diferenția de genele „pasagere”; acestea din urmă au suferit și ele mutații în celula canceroasă, dar se consideră că sunt lipsite de relevanță fiziopatologică în oncogeneză. În teză, am prezentat pe scurt și un model original al cancerului metastazat publicat anul acesta în revista Oncolog Hematolog, [1] precum și alternative ale tratamentului personalizat genomic bazate pe noi paradigme ale oncogenezei clasificate într-un editorial recent [2] și amintite și într-un articol publicat acum doi ani [3]. Un tratament inovativ implementat de mine este actualmente testat într-un studiu clinic de Fază I care continuă să înroleze pacienți (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02130492>). Termenul de terapie „țintită biologic” sau, pe scurt, terapie „țintită” se referă la o generație nouă de medicamente anti-cancer care interferează cu o țintă moleculară cunoscută (de regulă, o proteină) dovedită a avea un rol esențial de pilot („driver”) în dezvoltarea tumorii sau în evoluția cancerului. În ultimii ani, introducerea în clinică de noi medicamente aparținând acestei clase de compuși a avut loc foarte rapid, în SUA, în prezent, fiind aprobați 31 de astfel de agenți terapeutici “țintiți” în tratamentul tumorilor solide avansate a căror utilizare clinică, rezultate și cost au fost descrise succint în lucrarea noastră. În general, agenți terapeutici „țintiți” sunt fie molecule mici inhibitoare („small molecule inhibitors”) administrați oral, fie anticorpi monoclonali, administrați intravenos. Primul agent terapeutic “țintit” a fost introdus în clinică de Brian J. Druker în 1996: acesta a folosit pentru prima dată STI571, o moleculă mică inhibitoare actualmente cunoscut sub numele de imatinib mesylate (Gleevec), pentru

tratamentul leucemiei mieloide cronice (LMC). Motivul pentru care imatinibul a dovedit o eficacitate spectaculoasă în tratamentul LMC este datorat fiziopatologiei specifice a acestei boli. În LMC tumorile dezvoltă „dependență” la o translocare unică *pilot*, activă la nivel constitutiv, a ABL-kinazei, care are rol cauzal în dezvoltarea LMC. Rezultatele pozitive din cazul particular al LMC nu trebuie extrapolate însă și la cazul tumorilor solide. În opoziție cu etiologia idiosincronică a LMC, care este dirijat de o singură alterare de tip *pilot* tumorile solide sunt mult mai complexe; în prezent, sunt descrise numeroase alterări de tip *pilot* pentru fiecare tip de tumoare solidă. Prezența unor alterări multiple de tip pilot per genom tumoral, precum și a căilor de semnalizare redundante sau alternative în celulele tumorale fac tumorile solide fie rezistente la tratamentul inițial, fie le fac să dobândească rezistență după o perioadă variabilă de tratament. Pe scurt, tumorile solide sunt mult mai greu de tratat decât LMC.

Cancerul pulmonar constituie una din cauzele mondiale cele mai frecvente de deces prin cancer, cauzând, pe glob, mai mult de 1,5 milioane anual (aproximativ 19% din decesele anuale) și determină mai multe decese decât următoarele trei cele mai comune tipuri de cancer combinate (mamar, prostată, colorectal). Adenocarcinomul este tipul histologic cel mai frecvent de cancer pulmonar și este adesea diagnosticat în fază metastatică; de asemenea, este tipul de cancer în tratamentul căruia a fost dovedită eficacitatea abordărilor personalizate bazate pe genomică. De aceea, pentru a investiga beneficiile clinice ale paradigmei personalizate genomice, am analizat beneficiul terapiei „țintite” în adenocarcinomul pulmonar metastatic (ADCM). Terapiile „țintite” au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie și calitatea vieții pacienților cu cancere pulmonare ale căror tumori conțin mutații somatice ale genei receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), iar genotipizarea tumorilor este acum folosită frecvent pentru a ghida tratamentul ADCM. Efectele benefice ale inhibitorilor tirozin-kinazei (TKIs) în tratamentul ADCM a fost demonstrat de mai multe studii clinice de faza III, care au comparat efectele TKIs în pacienții cu tumori pulmonare care au prezentat mutațiile genei EGFR cu efectele primei linii de chimioterapie standard. O meta-analiză [4] a datelor provenite de la 1502 pacienți înrolați în 8 trialuri, care a analizat rezultatele tratamentului cu gefitinib, erlotinib sau afatinib în ADCM în comparație cu chimioterapia standard a demonstrat o îmbunătățire a ratei de supraviețuire fără

progresia bolii (PFS), precum și îmbunătățirea ratei generale de răspuns la tratament (ORR), dar nu a demonstrat și o îmbunătățire a ratei de supraviețuire globală (OS) în cazul tratamentului cu TKIs pentru pacienții cu mutații ale genei EGFR. Supraviețuirea însă pe termen lung (long term survival=LTS) a pacienților cu ADCM care au participat la studiile clinice de fază III cu TKIs care au înrolat sute de pacienți nu a fost încă documentată.

3. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ca rezultat direct al celor mai noi descoperiri științifice, paradigma de tratament cu agenți „țintiți” bazați pe genomică a tumorilor solide, a început recent să fie pusă sub semnul întrebării de noi modalități de tratament cu mecanisme diferite, cum ar fi imunoterapia, „țintirea” micromediului tumoral, sau abordări bazate pe celule-sușă (stem) toate aflate în competiție acerbă pentru a deveni viitoarea linie întâi de tratament al cancerului. Dat fiind existența acestor varietăți de opțiuni de tratament aflate în concurență, este important să cunoaștem în detaliu beneficiile abordărilor terapeutice bazate pe genomică.

A1. Erlotinibul este primul agent terapeutic aprobat în SUA pentru cancerul pulmonar avansat cu mutații ale genei EGFR. Prin urmare, datele referitoare la efectele tratamentului cu erlotinib sunt cele mai numeroase, prin comparație cu alți agenți terapeutici „țintiți”. Tema principală a cercetării a constitui-o analiza factorilor care contribuie la supraviețuirea pe termen lung (LTS) a pacienților cu ADCM; în mod particular am fost interesați să aflăm dacă tratamentul cu erlotinib al pacienților cu ADCM ale căror tumori prezentau mutații ale genei EGFR duce la ameliorarea LTS. Informațiile referitoare la pacienți au fost preluate din registrul de cancer de la North Shore Hospital și din fișele medicale de tratament ai pacienților tratați la Monter Cancer Center. Monter Cancer Center, centru afiliat rețelei spitalicești North Shore LIJ (NSLIJ). Monter Cancer Center, unde activează 32 de medici specialiști oncologi titulari, este o unitate de tratament și cercetare de ultimă oră, care deservește aproximativ 4.000 de pacienți anual, în regim ambulatoriu și conține unul dintre cele mai importante programe de terapie anticancer din zona metropolitană a statului New York. Pentru a putea defini factorii cu rol în LTS, am efectuat o analiză univariată retrospectivă a 174 de pacienți diagnosticați cu ADCM între 2009-2011. Am ales ca dată inițială a studiului 2009, deoarece acesta a fost anul în care au fost

raportate în literatură rezultatele unui studiu randomizat pe scară largă, desfășurat în Asia (IPASS study)[5], care a demonstrat eficacitatea TKIs în terapia pacienților cu ADCM cu mutații ale genei EGFR. Ca urmare a acestui studiu, și a unui studiu european care a obținut rezultate asemănătoare, (EURTAC) [6], tratamentul cu erlotinib a fost aprobat în SUA de către agenția de aprobare a medicamentelor din SUA (FDA) și a început să fie folosit în linia întâi ca agent terapeutic pentru ADCM cu mutații ale genei EGFR. Majoritatea pacienților au primit tratamente multiple. Am estimat rata de supraviețuire generală utilizând estimatorul Kaplan-Meier și am comparat datele folosind testul log-rank. 19% (33) din totalul de 174 de pacienți au primit erlotinib, și 40% din aceștia (13/33) au prezentat mutații ale genei EGFR.

B1. Un al doilea set de întrebări se referă la numărul și natura genelor *pilot* („driver”) alterate în ADCM de tip „sălbatic”(„wild” type MAL i.e. ADCM fără mutații ale genei EGFR sau translocării ale genei ALK), precum și a posibilității de a folosi un tratament ”țintit” în aceste tumori; de asemenea, ne-am întrebat care este beneficiul clinic al tratamentului personalizat, bazat pe analiza genelor tumorale *pilot* în ADCM de tip „sălbatic”, utilizând tehnicile de analize genice moleculare cele mai performante actual, din **Noua Generație de Secvențializare (NGS)**. Pentru aceasta, am obținut informații de la departamentul de patologie al spitalului North Shore și, respectiv, din fișele medicale de la Monter Cancer Center, identificând astfel un număr de 42 de pacienți cu ADCM de tip „sălbatic”. Dată fiind că nu au existat doi pacienți cu tumori cu aceleași tip de alterări genice, fiecare pacient a fost analizat în amănunțime și privit ca un caz aparte.

A2. Rezultatele analizei retrospective univariate au arătat că atât rata de supraviețuire după 2 ani de la diagnostic și rata de supraviețuire pe termen mediu au fost statistic semnificativ ($p=0.0129$) superioare în cazul pacienților care au primit erlotinib urmat de chimioterapie față de pacienții care au primit exclusiv chimioterapie, însă nici una dintre aceste terapii nu a contribuit la îmbunătățirea ratei LTS (5 ani). Singura modalitate de tratament care a îmbunătățit semnificativ rata de supraviețuire a pacienților cu ADCM pe termen lung a fost rezecția chirurgicală a leziunilor pulmonare. Pentru pacienții aflați în grupul care a primit erlotinib și chimioterapie, indiferent de prezența mutațiilor genei EGFR, toate decesele observate până acum au avut loc la mai puțin de patru ani de la diagnostic. Factorii asociați statistic semnificativ cu supraviețuirea pe termen lung au fost: sexul

femeiesc ($p=0.009$), operația chirurgicală pulmonară ($p<0.0001$), stadiul incipient ganglionar N0, ($p=0.0083$) histologia bronho-alveolară ($p=0.0106$) și prezența metastazelor localizate exclusiv la nivel pulmonar ($p=0.0054$). Rata medie PFS a pacienților cu ADCM cu tumori cu mutații ale genei EGFR tratați cu erlotinib a fost de aproximativ 23.5 luni. Rezultatele preliminare ale studiului clinic au fost raportate recent la Conferința ASCO 2015 [6] și prezentate sub formă de poster la conferința IASLC în Septembrie, 2015 [7]. În grupul analizat de noi, din cei 33 de pacienți tratați cu erlotinib, am identificat 4 pacienți cu ADCM cu mutații EGFR, care au supraviețuit mai mult de 44 de luni. Doi dintre aceștia au prezentat mutații ale exonului 19 al genei EGFR, iar ceilalți 2 au prezentat mutații ale exonului 21 al genei EGFR. Trei din acești 4 pacienți au primit erlotinib timp de cel puțin 44 de luni.

B2. Rezultatele studiului genomic Am identificat un număr total de 78 alterări genice *pilot* la nivelul a 71 de gene; în medie, s-a constatat un număr de 4,4 alterări genice *pilot* per tumoare. **Cel mai frecvent număr de alterări/grup a fost de 4 alterări *pilot* /tumoare (10/42; 24%).** 30 din 42 de tumori au prezentat mutații ale genei TP53 (71%), iar 15 din 42 mutații ale genei KRAS (36%). Cea mai frecventă **funcție specifică** afectată în cazul alterărilor genice *pilot* a reprezentat-o alterarea căilor de transmitere a semnalului de la membrana celulară la nucleu (transduction pathways), prezentă în 21 din cele 71 de cazuri (30%). În mod surprinzător, a doua funcție în ordinea funcțiilor afectate de alterările genice *pilot* a reprezentat-o controlul epigenetic, alterat în 12 din 71 de cazuri (16%). **În grupul analizat, 43% (18/42) din pacienți au prezentat mutații *pilot* ale genelor implicate în controlul epigenetic, acesta fiind a doua alterare genică prezentă în lotul de pacienți, în ordinea frecvenței, după mutațiile genei TP53.** Privind numărul de alterări *pilot* prezente, în cadrul celor 78 de tipuri de alterări *pilot* ale celor 71 de gene, am înregistrat un număr total de 184 de alterări genetice *pilot*: **mutațiile genice** au reprezentat tipul cel mai comun de alterări *pilot* (127/184; 71%); **amplificările genice** s-au situat pe locul al doilea (46/184; 25%), **pierderea de funcție a unei gene**, pe locul al treilea (11/184; 6%). În ceea ce privește funcția diferitelor alterări genice *pilot*, 61 au fost prezente în căile de transmitere a semnalului de la membrana celulară la nucleu („transduction pathways”) (33%), 37 au fost legate de stabilitatea genomică (20%), 23 au fost legate de controlul epigenetic (13%), și, respectiv, 12, de reglarea ciclului celular (7%). Analiza noastră

a demonstrat de asemenea că majoritatea tumorilor, 34 din 42 (81%) au prezentat alterări atât în oncogene cât și în gene supresoare tumorale, 5 din 42 (12%) au prezentat exclusiv alterări în gene supresoare tumorale, iar 7% (3 din 42) au prezentat exclusiv alterări în oncogene. Per total, numărul de gene supresoare tumorale alterate în grupul analizat a fost mai mare decât numărul de oncogene alterate (95 gene cu rol supresor tumoral vs. 90 de oncogene). Din cei 42 de pacienți cu ADCM de tip „sălbatic”, tratamentul „țintit” a fost administrat numai la 5 (12%) dintre ei, iar răspunsuri favorabile la tratament s-au înregistrat numai la 2 pacienți. 30 din cei 42 de pacienți sunt acum decedați. În conformitate cu recomandările curente ale NCCN, am constatat că 5 din 30 de pacienți au prezentat mutații care, cel puțin teoretic, ar fi putut răspunde la un potențial tratament „țintit”. Din diverse motive însă (progresia rapidă a bolii, status de performanță redus, stadiul de cunoaștere în domeniu la momentul progresiei bolii, etc.), tratamentul „țintit” a fost încercat numai în cazul unei paciente cu mutație Her-2 neu, din păcate, fără rezultate pozitive. În prezent, 12 pacienți din grupul nostru sunt în viață, iar la 4 dintre aceștia au fost identificate alterări genetice potențial tratabile cu agenți „țintiți”. Tumorile a 3 din cele 4 paciente au prezentat mutații ale genei Her-2 neu, iar tumoarea celei de-a patra paciente a prezentat mutația V600E a genei BRAF. Una dintre pacientele cu mutații ale genei Her-2 neu a primit afatinib și trastuzumab, iar celelalte două paciente au primit numai afatinib. Una din cele două paciente care au primit afatinib a răspuns favorabil la tratament și primește în continuare acest tratament. Pacienta cu mutația V600E a genei BRAF a fost tratată cu vemurafenib și a răspuns favorabil, și continuă actualmente tratamentul.

A3. Nu este clar dacă terapia cu erlotinib îmbunătățește LTS în ADCM cu mutații ale genei EGFR și studiul nostru nu a răspuns definitiv la această întrebare. O observație interesantă este aceea că, în cazurile analizate de noi, deși la majoritatea pacienților cu ADCM cu tumori care prezentau mutații EGFR tratați cu erlotinib, boala a progresat după o perioadă, în medie, de 23.5 luni, am identificat doi pacienți tratați timp de mai mult de 44 de luni **fără să fi progresat**. Aceasta sugerează existența unui subgrup de pacienți cu mutații ale genei EGFR tratați cu erlotinib care au o rată de supraviețuire fără progresia bolii (PFS) neașteptat de lungă. Foarte recent un grup de cercetători din Japonia a prezentat la Conferința IASLC 2015 rezultatele unui studiu privind factorii care influențează supraviețuirea la

distanță a pacienților cu ADCM prezentând mutații ale genei EGFR tratați cu gefitinib. O analiză multivariată a diversilor factori a arătat că nici gefitinibul nici chimioterapia nu cresc supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu ADCM prezentând mutații ale genei EGFR tratați cu gefitinib [9].

B3. De curând, trialul clinic NCI-MATCH, care se adresează pacienților care prezintă tumori cu alterații genetice „țintibile”, a început să înroleze pacienți în SUA iar numărul „țintelor” tratabile a crescut față de numărul celor 7 ținte descrise în recomandările curente NCCN. Pe baza criteriilor de participare la acest trialul NCI-MATCH, 23-31(55-74%) dintre cei 42 de pacienți studiați de noi de ADCM de tip „sălbatic”, ar fi putut fi, teoretic, candidați pentru acest studiu.

Tratamentul personalizat al cancerului bazat pe analiza genomului tumoral este o paradigmă ale cărei beneficii privind supraviețuirea pe termen lung nu sunt încă dovedite. În alte localizări, cum ar fi cancerul de sân, s-au înregistrat cazuri de supraviețuire pe termen lung în urma aplicării tratamentului „țintit”, incluzând un caz recent publicat de Profesorul F. Bădulescu [10]. Deasemenea, am publicat și noi în 2014 [11] un caz de supraviețuire îndelungată al unei paciente cu cancer colorectal avansat vindecat, practic, cu ajutorul chimioterapiei clasice. Atât terapia “țintită” cât și chimioterapia au fiecare rolul lor în tratamentul pacienților cu cancer și tratamentul trebuie personalizat în funcțiile de caracteristice fiecăruia. Motivul pentru care eficacitatea agenților „țintiți” este limitată este, în opinia noastră, legat pe de o parte de apariția inevitabilă, pe parcursul utilizării lor, a fenomenului de rezistență, datorat, în principal, heterogeneității tumorale, pe de altă parte, datorită faptului că, în general, tratamentele „țintite”, selecționate pe baza analizei genelor tumorale, nu influențează procesul metastatic, care, atunci când nu este controlat, dictează cel mai frecvent prognosticul pacienților diagnosticați cu cancer.

4. CONCLUZII FINALE

1. Singura modalitate de tratament care a îmbunătățit semnificativ LTS a pacienților cu ADCM a fost rezecția chirurgicală a leziunilor pulmonare. Aceasta este o constatare importantă pentru că în general chirurgia pulmonară nu este recomandată de către ghiduri (de exemplu NCCN) în tratamentul adenocarcinomului pulmonar metastazat. Chirurgia poate fi propusă în mod selectiv pacienților cu tumori pulmonare cu stadiu ganglionar incipient (N0), operabile, fără alte leziuni la distanță.

2. Terapia „țintită” cu erlotinib îmbunătățește PFS a pacienților cu ADCM cu mutații ale genei EGFR însă nu este clar dacă îmbunătățește și LTS. O comparație directă între cele două grupuri cu șansa teoretică cea mai bună de LTS (un grup tratat cu chirurgia leziunilor pulmonare fără a primi erlotinib și un grup de pacienți cu mutații EGFR care a primit erlotinib) a demonstrat rezultate similare, curbele de supraviețuire Kaplan Meier fiind aproape suprapuse: în concluzie, **rezultatele studiului nostru arată că pentru pacienții operabili cu ADCM cea mai bună șansă de LTS este chirurgia iar pentru pacienții ne-operabili cu ADCM și mutații ale genei EGFR cea mai bună șansă de LTS o reprezintă tratamentul cu erlotinib.**

3. a) Analiza a 42 de tumori cu ADCM de tip „sălbatic” utilizând tehnicile de analize genice moleculare NGS a demonstrat că: fiecare tumoare pulmonară prezintă în medie 4 alterări ale genelor „pilot” și un procent de 43% (18 din 42) din pacienții cu ADCM de tip „sălbatic” au cu cel puțin o mutație a genelor cu rol de control epigenetic per tumoare, făcând ca acest tip de mutație să se afle pe locul al doilea ca frecvență, după mutațiile TP53. Observația noastră este confirmată și de studii genetice efectuate pe scară mai largă [12].

b) Deasemenea, (47% 7/15) din tumorile prezentând mutații ale genei KRAS, considerate, în general, netratabile, în mod direct prin terapia „țintită”, au prezentat o a doua alterare ale unei gene „pilot”, tratabilă, teoretic, cu un agent „țintit”.

4. Teoretic, cel puțin 74 % din ce 42 de pacienții cu ADCM de tip „sălbatic” ar fi putut beneficia de tratament personalizat de tip „țintit”, însă, practic, din cauza limitărilor logistice, a prezenței comorbidităților și a profilului clinic al pacienților, tratamentul „țintit” a fost administrat numai unei minorități dintre aceștia (12%), iar beneficiul clinic a fost modest (5%).

5. Tratamentul personalizat al cancerului pulmonar avansat folosind agenți „țintă” reprezintă un progres terapeutic semnificativ față de terapia clasică cu chimioterapie și ajută unii pacienți să aibă o calitate superioară a vieții.

La începutul „erei” imunoterapiei, rezultatele obținute de noi prin analiza pacienților cu ADCM constituie o referință de bază, utilizabilă pentru evaluări ulterioare ale diverselor tipuri de tratament personalizat.

5. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

[1]. **Paul, D.** Cancer: the big picture. Seeing the forest beyond the trees. *Oncolog Hematolog* 2015; 9: 30(1): 28-30. [2]. **Paul, D.** Cancer: the open question. *Current Health Sciences Journal*. 2015 (Manuscript accepted for publication). [3]. **Paul, D.** Taming cancer. *Romanian Journal of Oncology and Hematology*.(2013) 1(1);8-10. [4]. Haaland, B, Tan, PS, de Castro, G and Lopes G. Meta-Analysis of First-Line Therapies in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR-Activating Mutations. *J Thorac Oncol*. 2014;9: 805–811. [5]. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957. [6]. Rosell,R, Carcereny, E, Gervais, R,Vergnenegre,A ,Massuti, B, Felip, E,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. *LancetOncol* (2012) 13(3):239–46. [7]. **Paul, D,** Timony, D, Kohn, N, Buro-Cavasinni, R, Aziz, M, Glassman, L and Raftopoulos, H. Factors associated with long term survival of patients with metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e19130). [8]. **Paul, D,** Ghiuzeli, C, Timony, D, Kohn, N, Buro-Cavasinni, R, Aziz, et al. Long Term Survival of Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Lung in the Era of Targeted Agents. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(9) (suppl 2; abstr P2.01-036 Page S534). [9]. Nishino, K, Kimura, M, Inoue, T, Uchida, J, Kumagai, T and Imamura, F. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(9) Supplement 2: (AbstractP2.01-014.PageS526). [10]. Bădulescu F, Bădulescu A, **Paul D,** Popescu CF and Florescu C. More than 9 years of continuous trastuzumab treatment in metastatic breast cancer without cardiac toxicity: a case report and literature review. *Onco Targets Ther*.2014 Oct17;7:1911-7. [11]. **Paul D,** Gold, M and Nouraddin, N. Prolonged survival in metastatic colorectal cancer following chemotherapy. *Clin Case Rep*. 2014 Oct; 2(5):219-23. [12]. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014 July 31; 511(7511): 543–550.