

## 5. Formes métastatiques - stade IV

### 5.1. Introduction

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic (→ [Bilan diagnostique](#)).

En cas d'insuffisance de tissu, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable. Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblables (*EGFR* 52% ; *ALK* 8% notamment), il est conseillé de systématiquement disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire AVANT de débiter le traitement, si l'état clinique du patient le permet (23). Le recours à l'ADNt circulant et/ou à la re-biopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.

En cas de positivité d'un biomarqueur obtenue au cours d'une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie et/ou immunothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne débutée selon les standards. La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2<sup>ème</sup> ligne après progression.

### 5.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*) chez les patients PS 0 ou 1

#### -Quelle que soit l'histologie et le niveau de PDL1 :

L'association de 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et du combo nivolumab + ipilimumab a obtenu un avis favorable du CHMP en 1<sup>ère</sup> ligne des CBNPC métastatiques sans mutation de l'*EGFR* ni translocation de *ALK*. A la date de rédaction de ce document, il existe une AMM européenne dans cette indication, en attente de validation par la HAS. En effet, l'essai CheckMate 9LA retrouve un bénéfice en survie sans progression et en survie globale significatif pour l'association chimiothérapie + nivolumab (360mg) + ipilimumab (1mg/kg/6sem) vs chimiothérapie seule : respectivement 6,7 contre 5,0 mois (HR = 0,68 ; IC95 : 0,57-0,82) et 15,6 contre 10,9 mois (HR = 0,66 ; IC95 : 0,55-0,80)<sup>7</sup>. Le bénéfice était retrouvé dans tous les sous-groupes, notamment pour les 2 histologies épidermoïde et non épidermoïde, et quelle que soit l'expression de PD-L1. Il n'y avait pas de sur-risque de progression ni de mortalité précoce dans le groupe expérimental. Le profil de tolérance de l'association chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab était conforme aux données connues avec l'immuno-chimiothérapie.

#### -Quelle que soit l'histologie, en cas de PDL1 ≥50 % :

L'utilisation du **pembrolizumab**, 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 (24,25). On notera cependant que les patients de PS>1, avec métastases cérébrales non contrôlées, sous glucocorticoïdes ou autre traitement immunosuppresseur, présentant une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active étaient exclus de ces études. Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'*EGFR*, *ALK*, ou *ROS1* est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PDL1. Il est recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débiter une immunothérapie (26,27).

Lorsque le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale stable ou en réponse il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines.

L'association d'une chimiothérapie par sels de platine–pemetrexed et pembrolizumab sur les tumeurs exprimant le PDL1 à plus de 50 % (non-épidermoïdes), apporterait un bénéfice supplémentaire en évitant notamment les progressions précoces (5 à 15 %) sous immunothérapie seule (28,29). Après la phase

<sup>7</sup> Reck M et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. ASCO 2020, #9501



d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, pendant 2 ans.

**-Quel que soit le niveau de PDL1 pour les CBNPC non épidermoïdes :**

Le **pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine** est indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PDL1 (30). Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant 2 ans.

L'association atezolizumab carboplatine, paclitaxel et bevacizumab dispose d'une AMM européenne mais n'est pas inscrite dans la liste en sus des GHS (31).

**-Quel que soit le niveau de PDL1 pour les CBNPC épidermoïdes :**

Le **pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel** (ou au nab-paclitaxel<sup>8</sup>), est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (32). Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.

**-En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou de contre-indication à une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, ou si une immunothérapie (seule ou combinée) n'est pas indiquée ou accessible (carcinome épidermoïde) :**

Une **chimiothérapie** est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (33,34). Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3<sup>ème</sup> génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (35).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en termes de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (36); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (37,38). L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bevacizumab (→ référentiel Métastases Cérébrales).

---

<sup>8</sup> Non disponible en France.



Cancer bronchiques non à petites cellules

## Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK, ROS1)

### Quelle que soit l'expression de PDL1:

- Platine (cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 pour 4 cycles ; suivi d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusque 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable.

### Si PDL1 ≥50% :

- Pembrolizumab 200mg IV J1-22

### En cas de contre-indication à l'immunothérapie :

- cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22 (ou vinorelbine orale 60 mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité)
- cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22
- carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert<sup>9</sup>) - paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22
- cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22 - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22
- cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1 - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :
  - 15 mg/kg /3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
  - 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

*NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>*

*NB : Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines dose totale*

<sup>9</sup> Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (39)



## Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (*EGFR, ALK, ROS1*)

### Quelle que soit l'expression de PDL1:

- Carboplatine (AUC 6), paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>), et pembrolizumab 200mg IV J1/J22 suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusque 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable.

### Si PDL1 ≥ 50% :

- Pembrolizumab 200mg IV J1-22

### En cas de contre-indication au pembrolizumab :

- cisplatine-vinorelbine  
cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22  
(ou vinorelbine orale 60 mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité)
- cisplatine-gemcitabine  
cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22
- carboplatine-paclitaxel  
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert<sup>10</sup>) - paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22
- cisplatine-docetaxel  
cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22 - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22

*NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>*

*NB : Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines*

S<sup>10</sup> Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (39)

### 5.3. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 2

Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) avec PDL1 ≥ 50%, la décision d'un traitement par pembrolizumab en monothérapie (hors contre-indication) dès la 1<sup>ère</sup> ligne est une option à discuter en RCP.

La chimiothérapie dans cette indication reste le standard en l'état actuel des connaissances.

## Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence d'altération ciblable

### Toutes histologies :

- carboplatine – paclitaxel :  
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert) - paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22
- carboplatine – paclitaxel :  
carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15, 29 en 1 heure
- carboplatine - gemcitabine  
carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22

### Carcinomes non-épidermoïdes :

- carboplatine - pemetrexed (28)  
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours

**NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

**OPTION :** Si PDL1 ≥ 50% : l'indication du pembrolizumab en monothérapie doit être discutée en RCP.

**OPTIONS :** Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22 ; OU vinorelbine hebdomadaire (30mg/m<sup>2</sup> IV ou per os 60mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité) ;

**OPTION :** Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

### 5.4. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients de plus de 70 ans

Une chimiothérapie est indiquée chez les patients de plus de 70 ans de PS 0 à 2. Il est recommandé de réaliser une association de carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire. Cette association a démontré son avantage en termes de réponse, de survie sans progression et de survie globale par rapport à une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) (40).

Dans l'essai KEYNOTE-024, il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour l'inclusion. Bien que la proportion de patients de plus de 70 ans n'ait pas été rapportée, l'âge maximum était de 90 ans dans le groupe pembrolizumab et 85 ans dans le groupe chimiothérapie. Enfin, en analyse de sous-groupe, le bénéfice du pembrolizumab était retrouvé en survie sans progression dans les deux groupes d'âge étudié (<65ans / ≥65ans). Par conséquent, l'utilisation du pembrolizumab, dans les conditions de l'AMM est possible au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 (41). Dans une analyse de sous groupe de plusieurs études, il



n'y avait pas de différence majeure d'efficacité ou de toxicité entre les plus de 75 ans et les moins de 75 ans traités par pembrolizumab en monothérapie<sup>11</sup>.

Lorsque le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale stable ou en réponse il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines.

De même, chez des patients sélectionnés, l'association d'une chimiothérapie à une immunothérapie par pembrolizumab est une option dans cette population (30,32). Dans les carcinomes non-épidermoïdes, le carboplatine sera privilégié. Le pembrolizumab est maintenu toutes les 3 semaines à la même dose jusque 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable. L'inclusion dans les essais ouverts est toutefois à privilégier dans cette indication.

### Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les sujets âgés de plus de 70 ans et en l'absence d'altération ciblable

**Si PDL1  $\geq$ 50% et PS0-1:** pembrolizumab en monothérapie (200mg IV) J1-22 jusqu'à toxicité ou progression

**Quel que soit le PDL1 et l'histologie, PS0-2 :**

-carboplatine - paclitaxel

carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 en 1 heure

**NB :** La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>

**NB :** Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines

**OPTION :** Chez des patients sélectionnés avec un PS 0-1

-Chez les non-épidermoïdes : carboplatine (AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 ; suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusque 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

-Chez les épidermoïdes : pembrolizumab 200mg IV carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) J1/J22 suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

**OPTIONS :** monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine (IV ou per os), ou autres schémas à base de sels de platine (platine-pemetrexed pour les non-épidermoïdes, platine-gemcitabine).

**OPTION :** Ajout de bevacizumab dans les non-épidermoïdes.

#### 5.5. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV

-Pour la chimiothérapie (hors association avec l'immunothérapie), il est recommandé de réaliser 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cycles en cas de stabilité, sans dépasser 6 cycles en cas de réponse.

-Le bevacizumab, s'il est utilisé, peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.

-La décision d'un traitement de maintenance après 4 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et de la stratégie thérapeutique ultérieure. Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité.

<sup>11</sup> Nosaki K et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab monotherapy in Elderly Patients with PDL1 Positive Advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 and KEYNOTE-042. ESMO 2019, #1030.

-Nous ne disposons actuellement d'aucune information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie. Dans les essais KEYNOTE évaluant le pembrolizumab, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles) (41).

### 5.6. Traitement de maintenance

-La **MAINTENANCE DE CONTINUATION** : consiste à continuer un des médicaments utilisé en première ligne. Cette maintenance de continuation doit être réservée à des patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles avec doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :

- Bevacizumab : Poursuite si cette molécule a été administrée au départ.
- Pemetrexed : le pemetrexed a démontré une amélioration en termes de survie sans progression quand il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed (42).
- La double maintenance par pemetrexed et bevacizumab est associée à une survie sans progression prolongée par rapport à la maintenance par bevacizumab seule (0.57, IC95% [0.44-0.75];  $p < 0.0001$ ) sans toutefois améliorer significativement la survie globale (HR 0.87 [0.63-1.21];  $p = 0.29$ ) (43,44). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.
- Pemetrexed – pembrolizumab : après 4 cycles de pemetrexed - sels de platine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles (2 ans), ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable pour les carcinomes non-épidermoïdes, tous PDL1.
- Pembrolizumab : après 4 cycles de paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles, ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable pour les carcinomes épidermoïdes, tous PDL1.

-La **SWITCH MAINTENANCE** : consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors des 4 premiers cycles :

- Pemetrexed en « *switch* maintenance » chez les patients stables ou répondeurs après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet de sels de platine. Cette « *switch* maintenance » permet d'augmenter la durée de vie sans progression et la durée de vie globale (45).
- L'essai IFCT MODEL rapporté à l'ESMO 2018 démontre qu'une *switch* maintenance par pemetrexed pour les non épidermoïdes ou par gemcitabine pour les épidermoïdes, chez les patients de plus de 70 ans n'ayant pas progressé après 4 cycles d'induction par carboplatine-paclitaxel hebdomadaire, n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Un surcroît de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance de même qu'une réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> Quoix E *et al.* Maintenance chemotherapy versus follow-up after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL randomised phase 3 trial. ESMO 2018, #3420.



## Recommandation

Une maintenance doit être systématiquement envisagée chez les patients stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction :

### Pour les carcinomes non-épidermoïdes :

- bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J22 en maintenance de continuation uniquement.
- pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> J1-J22 en maintenance de continuation ou en *switch*-maintenance
- pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>) – pembrolizumab (200mg/3sem) si association pemetrexed – sels de platine – pembrolizumab en induction, jusque 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.

### Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Quel que soit le PDL1 : Pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) si association paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab en induction), jusque 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.

### Après 70 ans :

Il n'est pas recommandé de proposer de *switch* maintenance après carboplatine-paclitaxel afin de ne pas compromettre l'accès à une seconde ligne.

**OPTION :** gemcitabine (1250mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22) en maintenance de continuation chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (46).

**OPTION :** double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup> J1, J22) chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (47,48).

### 5.7. *Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s)*

Chez les patients éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant, du PS et de l'histologie.

**A partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle** et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

Chez des patients sélectionnés, la reprise d'un traitement doit se discuter en RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée.

La ré-introduction d'une molécule d'immunothérapie chez un patient en ayant déjà reçu est en cours d'évaluation. L'avis d'une RCP doit être pris lorsque la question se pose.

#### **-Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1ère ligne**

Il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine, comme la 1ère ligne (cf. [traitements stades IV](#)), si l'état général le permet.

**-Patients ayant reçu une immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1ère ligne :**

Le traitement recommandé repose sur une chimiothérapie en monothérapie (cf. ci-dessous).

- Pour les carcinomes non épidermoïdes :
  - Le pemetrexed (s'il n'en ont pas reçu préalablement) est recommandé.
  - L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2° ou 3° ligne en termes de survie sans progression, comparé au docetaxel (49). Néanmoins le bevacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et il faut tenir compte des contre-indications habituelles et des précautions d'emploi.
- Quelle que soit l'histologie, le docetaxel est également un traitement recommandé.
- Chez des patients sans mutation *EGFR*, une méta-analyse montre une meilleure survie sans progression sous chimiothérapie, par rapport à l'erlotinib mais sans différence en termes de survie globale (50). L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a été modifiée par l'EMA pour ne considérer cette option que lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

**-Patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie en 1ère ligne sans association à une immunothérapie :**

En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, le traitement de référence est l'utilisation d'une immunothérapie, par atezolizumab (tout PDL1), ou nivolumab (tout PDL1), ou pembrolizumab (PDL1  $\geq$  1%) (51) (52) (53).

**Il n'y a actuellement aucun argument scientifique solide pour privilégier une molécule d'immunothérapie par rapport à une autre.**

## Protocoles recommandés en seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques

**-Patients ayant reçu une immunothérapie en 1ère ligne en monothérapie :**

Chimiothérapie à base de sels de platine sans immunothérapie, dont les modalités de choix (histologie, PS, âge) sont les mêmes que pour la 1<sup>ère</sup> ligne en cas de non-disponibilité ou contre-indication à l'immunothérapie.

**Patients ayant reçu une immunothérapie en association à une chimiothérapie en 1ère ligne :**

- Toutes histologies :
  - docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> J1-J22
  - Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os), erlotinib.
- Carcinome NON épidermoïdes :
  - pemetrexed : 500 mg/m<sup>2</sup> J1-J22
  - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8 et 15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours

**Patients ayant reçu une chimiothérapie sans association à une immunothérapie en 1ère ligne :**

- atezolizumab : 1200 mg J1-J22
- nivolumab : 240 mg J1-J15
- pembrolizumab si expression PDL1  $\geq$ 1% : 200 mg J1-J22 ou 400 mg toutes les 6 semaines

### 5.8. Evaluation de la réponse

**-Quand évaluer la réponse ?**

Pour la chimiothérapie, la réponse est évaluée après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles).

Pour l'immunothérapie la réponse doit être évaluée après 6 à 9 semaines selon la molécule utilisée. Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une hyperprogression ou une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous**



**immunothérapie en monothérapie** (54). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression, sous réserve d'une nouvelle imagerie rapide (55).

**Comment évaluer la réponse ?**

Elle s'effectue par tomодensitométrie (avec les critères RECIST) et évaluation du bénéfice clinique et éventuellement une fibroscopie bronchique.

**5.9. Oligométastases (stades M1b)**

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (3,56).
- Il est conseillé de se reporter au référentiel correspondant édité par les réseaux du Grand-Est.
- De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre :
  - o une chimiothérapie avec ou sans immunothérapie, avec ou sans poursuite d'une chimiothérapie et/ou immunothérapie de maintenance
  - o et/ou un traitement local (chirurgie / radiothérapie / autre) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle.
  - o La stratégie complète et l'ordre des séquences doivent être définis en RCP (→ référentiels métastases osseuses et cérébrales).

## Recommandation

Les patients présentant une maladie oligo-métastatique doivent être identifiés et discutés en RCP pour envisager la stratégie thérapeutique optimale.

## REFERENCES

1. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*. 1 mai 1996;77(9):1947-55.
2. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. mai 1995;13(5):1221-30.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2016;11(1):39-51.
4. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. nov 2015;10(11):1515-22.
5. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doooms C, Elmberger G, Garcia RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. févr 2016;71(2):177-84.
6. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
7. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):353-39.
8. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. juill 2009;34(1):17-41.
9. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
10. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. juill 2010;90(1):199-203.
11. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e314S-40S.
12. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoroscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. avr 2014;45(4):640-5.
13. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. sept 1998;114(3):675-80.
14. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):1031-6.
15. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 25 juill 1998;352(9124):257-63.
16. Giraud P, Lacombe T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother*. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
17. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 13 2018;379(24):2342-50.
20. Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mars 2016;34(9):953-62.
21. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 20 janv 2007;25(3):313-8.
22. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):1711-23.
23. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015;
24. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csószti T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
25. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 04 2019;393(10183):1819-30.
26. Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):521-36.
27. Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 24 mai 2019;
28. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2849-53.

29. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 01 2018;4(11):1543-52.
30. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92.
31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2288-301.
32. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
33. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 10 janv 2002;346(2):92-8.
34. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2008;26(21):3543-51.
35. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
36. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 14 déc 2006;355(24):2542-50.
37. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 1 janv 2013;24(1):20-30.
38. Reck M, von Pawel J, Załouk P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 10 mars 2009;27(8):1227-34.
39. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1748-56.
40. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
41. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csószti T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.
42. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 10 août 2013;31(23):2895-902.
43. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol.* 20 août 2013;31(24):3004-11.
44. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* mai 2014;25(5):1044-52.
45. Ciuleanu T, Brodowicz Z, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 24 oct 2009;374(9699):1432-40.
46. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1 oct 2012;30(28):3516-24.
47. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol.* 20 août 2013;31(24):3004-11.
48. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol.* 10 sept 2019;37(26):2360-7.
49. Cortot AB. weekly paclitaxel plus bevacizumab versus Docetaxel as second or third line in advanced non squamous NSCLC: results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. ASCO 2016. (abstract 9005).
50. Zhao N, Zhang X-C, Yan H-H, Yang J-J, Wu Y-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer.* juill 2014;85(1):66-73.
51. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
52. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
53. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 21 2017;389(10066):255-65.
54. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):748-62.



Cancer bronchiques non à petites cellules

55. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *European Journal of Radiology*. juill 2015;84(7):1259-68.
56. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *Journal of Thoracic Oncology*. déc 2019;14(12):2109-19.
57. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 18 nov 2017;
58. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 02 2020;382(1):41-50.
59. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 28 août 2018;JCO2018783118.
60. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):1236-44.
61. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):625-35.
62. Chen F, Chen N, Yu Y, Cui J. Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors Plus Antiangiogenic Agents as First-Line Treatments for Patients With Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 25 juin 2020;10:904.
63. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 4 oct 2019;
64. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol*. 4 nov 2019;JCO1901488.
65. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 14 août 2019;JCO1901154.
66. Cheng Y, Murakami H, Yang P-C, He J, Nakagawa K, Kang JH, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol*. 20 2016;34(27):3258-66.
67. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. août 2015;13(8):528-32.
68. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of a fatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):830-8.
69. Brindel A, Althakfi W, Barritault M, Watkin E, Maury J-M, Bringuier P-P, et al. Uncommon EGFR mutations in lung adenocarcinoma: features and response to tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Dis*. sept 2020;12(9):4643-50.
70. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;376(7):629-40.
71. Lemoine A, Couraud S, Fina F, Lantuejoul S, Lamy P-J, Denis M, et al. Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant. *Innov Ther Oncol*. 2016;2(5):225-32.
72. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 14 oct 2016;
73. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. mai 2019;7(5):387-401.
74. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
75. Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer*. sept 2017;82:27-33.
76. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. déc 2016;34(34):4079-85.
77. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 1 nov 2018;29(11):2214-22.
78. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. juill 2019;14(7):1233-43.
79. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. mai 2019;7(5):437-46.
80. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2027-39.
81. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Filip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2018-29.
82. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167-77.
83. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 4 mars 2017;389(10072):917-29.

84. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
85. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):234-42.
86. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.
87. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* sept 2017;12(9):1357-67.
88. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2490-8.
89. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* déc 2017;18(12):1590-9.
90. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han J-H, Sun J-M, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* janv 2013;79(1):40-5.
91. Mazières J, Zalcmán G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
92. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol.* 4 oct 2019;
93. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9.
94. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
95. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 25 oct 2019;
96. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):984-93.
97. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):642-50.
98. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* oct 2017;18(10):1307-16.
99. Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, Debieuvre D, Merlio J-P, Moreau L, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. *Eur J Cancer.* juill 2019;116:86-97.
100. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med.* juin 2019;25(6):941-6.
101. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):731-9.
102. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):944-57.
103. Lipson D, Cappelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):382-4.
104. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):378-81.
105. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2019;12:4533-42.
106. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov.* 2018;8(7):836-49.
107. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 août 2020;383(9):813-24.
108. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 24 sept 2020;383(13):1207-17.
109. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol.* mars 2013;24(3):586-97.
110. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, Franks K, Giuliani M, Guckenberger M, et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol.* avr 2018;8(2):e71-8.
111. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 01 2017;109(9).
112. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1240-2.
113. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60.