

6.4. Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR

Chez un patient, ayant débuté une chimiothérapie de première ligne, et dont la présence d'une mutation EGFR activatrice est documentée, au cours de celle-ci, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf progression, qui sera évaluée à 2 cures, ou toxicité). L'ITK pourra être introduit soit en traitement de maintenance, ou en traitement de deuxième ligne (à progression).

7. Tumeur avec réarrangement de ALK

7.1. Traitement de 1ère ligne

L'alectinib (600 mg x 2/j) a démontré une efficacité supérieure au crizotinib (250 mg x 2/j) en première ligne en termes de taux de survies sans événement à 12 mois (68,4% vs 48,7%) (HR pour décès ou progression à 0,47 [IC95% 0,34-0,65]), P<0,001 (74). Récemment, des données de survie globale actualisée ont été rapportées avec un taux de survie à 4 ans de 64,5% (IC95% 55,6-73,4) dans le bras alectinib et 52,2% dans le bras crizotinib¹⁷. Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (75–78). L'étude ALESIA au design identique mais chez des patients asiatiques a montré un bénéfice de survie globale (HR 0,28 (IC95% 0,12–0,68), P = 0,0027) bien que celle-ci soit encore immature (79). L'étude ALTA-1L a comparé le brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) au crizotinib (250 mg x2/j) (80). Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie. Le HR pour la survie sans progression était de 0,49 (IC95% 0,33-0,74, P<0,001) pour une médiane de survie à 9,8 mois dans le bras crizotinib et non-atteinte dans le bras brigatinib. Le taux de survie sans progression à 1 an était de 67% (IC95% 56-75) dans le bras brigatinib contre 43% (IC95% 32-53) dans le bras crizotinib. La survie sans progression intracranienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54]). L'alectinib et le brigatinib (remboursement 1ère ligne non disponible à la date de rédaction de ce document) ont une AMM et sont disponibles en France dans cette indication. Ils doivent être considérés comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK.

| Etude | Bras | N | Médiane de PFS | HR PFS | Tx PFS 1 an | Tx sans progression cérébrale à 1 an | %G3-5 |
|---|------------|-----|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|-------|
| ALEX Peters, NEJM, 2017 Camidge, JTO, 2019 Mok, ESMO 2019, #3850 | Alectinib | 152 | 34,8 (17,7-NE) | 0,43 [0,32-0,58] | 68,4% [61,0-75,9] | - | 45% |
| | Crizotinib | 151 | 10,9 (9,1-12,9) | | 48,7% [40,4-56,9] | - | 51% |
| ALTA-1L Camidge, NEJM, 2018 | Brigatinib | 137 | NR | 0,49 [0,33-0,74] | 67% [56-75] | 78% (68-85) | 61% |
| | Crizotinib | 138 | 9,8 (9,0-12,9) | | 43 [32-53] | 61% (50-71) | 55% |
| CROWN Shaw, NEJM, 2020 | Lorlatinib | 149 | NR (NR-NR) | 0,28 [0,19- 0,41] | 78% [70-84] | 96% (91-98) | 72% |
| | Crizotinib | 147 | 9,3 (7,6-11,1) | | 39% [40-38] | 60% (49-69) | 56% |

Tableau 6 – Comparaison des essais randomisés comparant lmes ITK en 1ère ligne de CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

¹⁷ Mok T et al. ESMO 2019#1484PD



Le lorlatinib, ITK d'ALK de troisième génération, a été comparé en première ligne au crizotinib dans l'étude de phase III CROWN (81). L'analyse intermédiaire de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant a montré une survie sans progression médiane de 9,3 mois avec le crizotinib alors qu'elle n'était pas atteinte avec le lorlatinib (HR=0,28 ; IC95 % 0,19-0,41). A la date de rédaction, le lorlatinib n'a pas d'AMM en première ligne en France.

Le crizotinib (250 mg x 2/j) et le ceritinib (750 mg/j) avaient démontré leur supériorité comparés à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC avec réarrangement de *ALK* (82,83). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib et le brigatinib doivent leur être préférés.

7.2. Progression sous ITK de première ligne

-Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN tumoral circulant et/ou re-biopsie. En effet, sur données précliniques, le profil de sensibilité des différents ITK est différent en fonction de la mutation de résistance considérée (cf. Tableau 7) (84). De même la fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type d'ITK anti-*ALK* préalablement utilisé. Ainsi les mutations de résistance *ALK* sont plus fréquentes avec le brigatinib (71%), le ceritinib (54%), l'alectinib (53%), tandis qu'elles restent peu fréquentes après crizotinib (20%). La mutation G1202R (sensible en données précliniques au crizotinib et à l'alectinib) est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib (84).

-En cas de progression sur un site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local avec la poursuite de l'ITK.

-En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK, avec une réévaluation précoce.

-En cas de première progression sous ITK, il est possible d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistances si celui-ci est disponible.

-En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant (85), ou le brigatinib s'il n'a pas été utilisé auparavant, ou le ceritinib (86) ou le lorlatinib.

-Concernant le ceritinib, on notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques (au lieu de 750 mg à jeun), une efficacité comparable et une meilleure tolérance (87).

-Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistances si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors. Le recours au brigatinib (88) ou au lorlatinib doit être considéré (89). La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique doit être systématiquement posée.

-En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, une chimiothérapie doit être privilégiée. Cette dernière doit être un doublet à base de pemetrexed, avec ou sans bevacizumab (90). L'utilisation de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie n'est pas recommandée. En effet, l'étude Keynote-189 n'intégrait pas les patients avec réarrangement de *ALK* et les résultats de l'étude IMPower-150 n'ont pas conduit à un remboursement dans cette indication (25,31).

-L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude ImmunoTarget a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, en monothérapie, dans cette population avec un taux de réponse objective de 0%, un taux de contrôle de 32%, et une médiane de survie sans progression de 2.5 mois (27). L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement en monothérapie ne retrouve aucune réponse objective chez les patients avec réarrangement de *ALK*. Par conséquent, l'immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication (26).



Cellular ALK Phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

| Mutation status | Crizotinib | Ceritinib | Alectinib | Brigatinib | Lorlatinib |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Parental Ba/F3 | 763.9 | 885.7 | 890.1 | 2774.0 | 11293.8 |
| EML4 -- ALK V1 | 38.6 | 4.9 | 11.4 | 10.7 | 2.3 |
| EML4 – ALK C1156Y | 61.9 | 5.3 | 11.6 | 4.5 | 4.6 |
| EML4 – ALK I1171N | 130.1 | 8.2 | 397.7 | 26.1 | 49.0 |
| EML4 – ALK I1171S | 94.1 | 3.8 | 117.0 | 17.8 | 30.4 |
| EML4 – ALK I1171T | 51.4 | 1.7 | 33.6a | 6.1 | 11.5 |
| EML4 – ALK F1174C | 115.0 | 38.0a | 27.0 | 18.0 | 8.0 |
| EML4 – ALK L1196M | 339.0 | 9.3 | 117.6 | 26.5 | 34.0 |
| AML4 – ALK L1198F | 0.4 | 196.2 | 42.3 | 13.9 | 14.8 |
| EML4 – ALK G1202R | 381.6 | 124.4 | 706.6 | 129.5 | 49.9 |
| EML4 – ALK G1202del | 58.4 | 50.1 | 58.8 | 95.8 | 5.2 |
| EML4 – ALK D1203N | 116.3 | 35.3 | 27.9 | 34.6 | 11.1 |
| EML4 – ALK E1210K | 42.8 | 5.8 | 31.6 | 24.0 | 1.7 |
| EML4 – ALK G1269A | 117.0 | 0.4 | 25.0 | ND | 10.0 |
| EML4 – ALK D1203N + F1174C | 338.8 | 237.8 | 75.1 | 123.4 | 69.8 |
| EML4 – ALK D1203 + E1210K | 153.0 | 97.8 | 82.8 | 136.0 | 26.6 |

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L

IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L

IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Tableau 7 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (84).

Recommandations – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ALK* (quel que soit le statut de *PDL1*)

- Le traitement de 1^{ère} ligne est l'alectinib (600 mg x 2/j) ou le brigatinib (90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j, lorsqu'il sera remboursé).
- Le traitement de seconde ligne repose
 - sur un autre ITK anti-*ALK* adapté au profil moléculaire à la progression,
 - ou un autre ITK (non utilisé au préalable) choisi parmi l'alectinib, le brigatinib, ou le ceritinib (450mg/j au cours du repas), ou le lorlatinib (100mg x1/j).
- Le traitement de 3^{ème} ligne et plus repose sur un ITK anti-*ALK* adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles, et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab).
- En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab. L'association à l'immunothérapie n'est pas indiquée.

OPTION : Recherche des mutations de résistance aux ITK d'*ALK* sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP pour inclusion dans un essai si disponible ou traitement par un autre ITK auquel la tumeur est sensible.

8. Réarrangements de *ROS1*

Le crizotinib a une AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de *ROS1* et dispose désormais d'un remboursement dans cette indication à la date de rédaction de ce document¹⁸ (91). Les données Françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité (92).

Lors de la progression, il est conseillé de rechercher les mécanismes de résistance sur ADN circulant ou re-biopsie tissulaire.

L'entrectinib a été évalué dans trois études de phase 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs d'ITK (93). Il ne dispose pas d'AMM dans cette indication. Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de *ROS1* chez les patients non traités par ITK antérieurement mais ne dispose pas d'AMM dans cette indication (94).

Le lorlatinib a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez 69 patients *ROS1* dont 21 étaient naïfs de tout traitement par ITK (95). Le taux de réponse objective est de 62% chez les ITK-naïfs et 35% chez les antérieurement traités (taux de contrôle de la maladie de 91% et 75% respectivement). Le temps médian de réponse est de 25,3 mois et 13,8 mois respectivement. Cette molécule n'est pas disponible en France dans cette indication à l'heure de la rédaction de ce document.

Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de pemetrexed.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ROS1*

- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg x 2/j).

¹⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18042_XALKORI_ROS1_PIC_REEV_AvisDef_CT18042.pdf

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 thoracoscopic 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, Lacomberie 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, Gümmüs 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, Mauguén 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. Ramucicromab 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.