



une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous immunothérapie en monothérapie** (62). 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 (63).

Comment évaluer la réponse ?

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

5.9. Oligométastases

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (1,64).
- Il est conseillé de se reporter au référentiel correspondant édité par les réseaux du Grand-Est et Ile de France.
- 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.

6. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

6.1. Au diagnostic initial

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de proposer un traitement de 1^{ère} ligne par osimertinib.

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion dans l'exon 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 a montré une amélioration significative de la survie sans progression (18,9 mois vs 10,2 mois ; HR=0,46 [0,37-0,57] ; p<0.001) (65) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 [0,641-0,957] ; p=0,0462) (66) en faveur du bras osimertinib. On notera qu'environ 30% des patients dans chaque bras n'ont pas bénéficié d'un traitement de seconde ligne. Le profil de tolérance (tous grades confondus et grades 3/4) est en faveur de l'osimertinib. On notera également la remarquable réponse à l'osimertinib à l'étage cérébral par comparaison au bras contrôle (67) (→ référentiel Métastases Cérébrales).

L'association erlotinib-bevacizumab (anti-VEGF) a démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul chez des patients japonais avec une mutation activatrice de l'EGFR (16 mois vs 9,7 mois ; HR=0,54 [0,36-0,79] ; P=0,0015) (68). Des données actualisées ont été présentées à l'ASCO 2018, montrant l'absence de différence en survie globale¹². Au même congrès, une autre étude japonaise au

¹² Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) : survival follow-up results of JO25567. ASCO 2018, #9007.

design similaire montrait une supériorité de l'association bevacizumab+erlotinib comparée à l'erlotinib seul sur la survie sans progression (HR 0.605 [0.417-0.877]) (69). Enfin, lors de l'ESMO 2019, les résultats de l'étude ARTEMIS menée en Chine montraient également une amélioration de la survie sans progression en faveur de l'association erlotinib + bevacizumab (11,3 vs. 18,0 mois ; HR 0,55 [0,41-0,75] $P < 0,001$)¹³. Une méta-analyse de ces essais confirme logiquement le bénéfice en termes de survie sans progression (70), au prix d'une majoration de la toxicité de grades 3-5, sans impact sur la survie globale. Lors de la rédaction de ce document, il y avait une AMM, mais pas de remboursement du bevacizumab en France dans cette indication. Le ramucirumab (anti-VEGFR) a également été testé dans cette indication, en association à l'erlotinib dans un essai randomisé contrôlé contre placebo. L'essai retrouve une amélioration de la survie sans progression à 19,4 mois (contre 12,4 mois ; HR=0,591 [0,461-0,760] ; $P < 0,0001$). Les données de survie globale ne sont pas matures à ce stade (71).

De même, l'association ITK (gefitinib) et chimiothérapie par doublet carboplatine-pemetrexed a été comparée au gefitinib seul dans deux études de phase III, l'une japonaise, l'autre indienne. Les résultats des deux études sont concordants, avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression au prix d'une majoration (attendue) de la toxicité. Ainsi dans l'étude Japonaise NEJ009, la survie sans progression est améliorée (HR 0,49 [0,39-0,62]; $P < 0,001$), tout comme la survie globale (HR 0,72 [0,55-0,95] ; $P = 0,021$) (72). Dans l'essai indien, la survie sans progression était également augmentée (0,51 [0,39 – 0,66]; $p < 0,001$) ; tout comme la survie globale (0,45 [0,31 – 0,65]; $p < 0,001$) (73). L'étude FLAURA 2 pose la même question avec l'osimertinib, comparant l'osimertinib seul à son association avec un doublet sel de platine-pemetrexed (NCT04035486). Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas de remboursement de l'association chimiothérapie-ITK de l'EGFR en France.

En cas de mutation *EGFR* «rare», la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP. En cas de mutation *EGFR* G719X ou S768I, des données sur l'efficacité de l'afatinib ont été rapportées : réponse objective 71,1% [IC 95% 54-84], durée de réponse 11,1 mois, survie sans progression 10,7 mois, survie globale 19,4 mois (74,75). Toutefois, des données françaises récentes incitent à envisager une chimiothérapie plutôt qu'un ITK en cas de mutations rares (hors T790M et insertions de l'exon 20) puisque la survie globale s'établit à 27,7 mois vs 16,9 mois sous ITK. Cependant, en cas de mutation L858R associée (28% des cas), il est préférable d'envisager un ITK (survie globale à 30,8 mois)(76).

En l'absence de mutation activatrice de l'*EGFR*, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indication à un traitement par ITK.

¹³ Zhou Q et al. CTONG 1509 : Phase 3 study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2019, #14800

Type	Etude	Bras	N	Survie sans progression		Survie globale	
				Médiane (mois)	HR (IC95%)	Médiane (mois)	HR (IC95%)
Anti-VEGF(R)	Zhou Q, CTONG 1509, ESMO 2019	Erlotinib	154	11,2	0,57 (0,44-0,75)	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	157	18,0			
	Saito H, NEJ-026 (69)	Erlotinib	114	13,3	0,61 (0,42-0,88) P = 0,016	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	114	16,9			
	Yamamoto N et al, JO25567, ASCO 2018	Erlotinib	77	9,7	0,54 (0,36-0,79) P = 0,0015	47,4	0,81 (0,53-1,23) P = 0,327
		Erlotinib-Bevacizumab	75	16,0			
	Nakagawa K et al. RELAY, (71)	Placebo + erlotinib	225	12,4	0,59 (0,46-0,76) P < 10 ⁻⁴	-	-
		Ramucirumab + erlotinib	224	19,4			
Kenmotsu H et al. WJOG 97172 ¹⁴	Osimertinib + placebo	61	20,2	0,86 (0,53-1,39) P=0,213	-	-	
	Osimertinib + Bevacizumab	61	22,1				
Chimiothérapie	Hosmi Y et al. NEJ-009 (72)	Gefitinib	172	11,2	0,49 (0,39-0,62) P < 0,001	38,8	0,72 (0,55-0,95) P = 0,021
		Carbo-Peme Gefitinib	170	20,9			
	Noronha V et al. (73)	Gefitinib	176	8,0	0,51 (0,39-0,66) P < 0,001	17,0	0,45 (0,31-0,65) P < 0,001
		Carbo-Peme Gefitinib	174	16,0			
	Cheng Y et al. (77)	Gefitinib	65	10,9	0,68 (0,48-0,96) P = 0,029	-	-
		Pemetrexed - Gefitinib	126	15,8			

Tableau 5 – Principaux essais évaluant l’association d’un traitement aux ITK de l’EGFR, en première ligne des CBNPC avec mutation activatrice de l’EGFR.

6.2. Insertions dans l’exon 20 EGFR

Ces anomalies constituent classiquement une résistance aux TKI habituels. Cependant des inhibiteurs spécifiques sont en cours de développement.

En 1^{ère} ligne, il faut privilégier l’inclusion dans un essai clinique.

Au-delà, en cas de mutation EGFR de l’exon 20, le recours à un accès compassionnel ou un accès précoce peut être envisagé :

- Mobocertinib/TAK-788 après progression sous chimiothérapie à base de platine¹⁵ en accès compassionnel.
- Poziotinib/NOV120101¹⁶ chez les patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement en accès compassionnel.
- Amivantamab en L2 après progression sous chimiothérapie à base de platine en accès précoce (78) (AMM européenne obtenue en décembre 2021).
- L’inclusion dans un essai clinique reste à privilégier.

¹⁴ Kenmotsu H et al. Primary results of a randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib monotherapy for untreated patients with non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations: WJOG9717L study ESMO 2021, #LBA44

¹⁵ Jänne PA et al. Antitumor Activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions, ASCO 2019, #9007

¹⁶ Le X et al. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. ASCO 2020, #9514

6.3. *EGFR : stratégie à progression tumorale*

-Progression sous un ITK de première ou deuxième génération

En cas de progression après un ITK de première ou deuxième génération, un prélèvement (sang/tissu) doit être réalisé à la recherche, notamment, d'une mutation T790M. Sa détection permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib 80mg/j (si non utilisé en 1^{ère} ligne) qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication (79–81).

En cas d'identification d'un autre mécanisme moléculaire de résistance, il est recommandé de proposer un essai clinique, le cas échéant adapté au mécanisme de progression identifié.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de première ou deuxième génération, sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. L'osimertinib n'a pas d'indication en deuxième ligne et lignes ultérieures en l'absence de documentation de mutation T790M. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

-Progression sous osimertinib

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par osimertinib, un prélèvement (sang/tissu) doit être fait à la recherche d'un mécanisme de résistance ciblable.

Plusieurs schémas thérapeutiques sont en cours d'évaluation et donnent des résultats intéressants comme :

-l'association Lazertinib + Amivantamab (Taux de contrôle à 64% ; durée médiane de réponse à 9,6 mois dans les études CHRYSALIS)¹⁷¹⁸.

-l'utilisation d'anticorps conjugués comme le Patritumab-Deruxtecan (dirigé contre le récepteur HER3), testé chez 57 patients atteints de CBNPC de stade 4, EGFR muté et préalablement traité par TKI. Le taux de réponse objective était de 39% [26-54%] et la médiane de survie sans progression de 8,2 mois (IC 95% 4,4-8,3) (82). De même, le datopotamab-deruxtecan (Anti-TROP2) a été étudié chez 34 patients atteints de CBNPC EGFR mutés, en post-osimertinib, dans le cadre de l'étude TROPION-PanTumor01. Le taux de réponse objective est de 35% et la durée de réponse de 9,5 mois (IC 95% 3,3-NR)¹⁹.

-L'inclusion dans des essais cliniques doit donc être privilégiée dans ces situations

En l'absence de mécanisme de résistance ciblable, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

¹⁷ Leigh N *et al.* Amivantamab monotherapy and in combination with lazertinib in post-osimertinib EGFR-mutant NSCLC: Analysis from the CHRYSALIS study ESMO 2021, #1192MO

¹⁸ Shu CA *et al.* Amivantamab plus lazertinib in post-osimertinib, post-platinum chemotherapy EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results from CHRYSALIS-2, ESMO 2021, #1193MO

¹⁹ Garon EB *et al.* Efficacy of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC) and actionable genomic alterations (AGAs): Preliminary results from the phase I TROPION-PanTumor01 study. ESMO 2021, #LBA49



Progression lente ou paucisymptomatique

En l'absence d'identification de mécanisme de résistance, chez les patients en progression lente et non ou pauci-symptomatique, il peut être rentable d'effectuer un second prélèvement d'ADN tumoral circulant à la recherche d'une mutation T790M, à distance du précédent, et si possible en utilisant une technique de détection plus sensible.

De manière générale, s'il existe un bénéfice clinique de l'ITK en cours, il est possible de maintenir ce traitement même en cas de progression radiologique.

Progression oligo-cible

En cas de progression sur une seule cible (connue ou non), et en l'absence de progression des autres cibles connues, un traitement local peut être envisagé.

Place de l'immunothérapie

-L'existence d'une mutation *EGFR* était un critère d'exclusion de l'essai Keynote-189 (Pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine en première ligne) (36).

-Les résultats de l'analyse du sous-groupe des 124 patients avec une mutation de l'*EGFR* de l'essai IMPower 150 qui a évalué l'association de l'atezolizumab à la combinaison carboplatine paclitaxel et bevacizumab suggèrent la possibilité d'un bénéfice en termes de survie globale (survie médiane non atteinte [NA-NA] vs 17,5 mois [11,7-NA] ; HR=0,31 [0,11-0,83]) (83). Lors de la rédaction de ce document, bien qu'il dispose d'une AMM dans cette indication, l'atezolizumab en association au carboplatine-paclitaxel et au bevacizumab n'est et ne sera pas remboursé en France en raison d'un SMR jugé insuffisant. L'inclusion dans les essais thérapeutiques est à privilégier.

-Concernant l'immunothérapie en monothérapie, en seconde ligne et au-delà, l'étude ImmunoTarget, retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation *EGFR* (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2,1 mois. Toutefois cette survie sans progression semble impactée par un statut PDL1 positif (2,8 mois vs. 1,7mois ; P=0.01) voire par le type de mutation (T790M/complexes < exon 19 < exon 21 < autres) (33). L'essai de phase 2 ATLANTIC investigait le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement dans plusieurs cohortes dont une ayant inclus des patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, les deux autres cohortes étant composées de patients ayant des tumeurs sauvages pour ces deux gènes. Globalement les patients *EGFR/ALK* positifs avaient de moins bonnes réponses, survie sans progression et globale, comparés aux patients *EGFR* sauvages. Toutefois, en analyse post-hoc de cette cohorte, la grande majorité des patients présentant une réponse objective étaient dans le groupe *EGFR* avec un PDL1≥25% (32). Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie seule chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine (→ [voir les traitements](#)) et chez les patients PDL1+ après nouvelle(s) recherche(s) de la mutation T790M pour ceux n'ayant pas reçu l'osimertinib en 1^{ère} ligne.

Recommandations

Cancers de stades avancés avec mutation activatrice de l'EGFR

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur l'osimertinib 80 mg/J.

En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.
- Le traitement recommandé en cas de mutation EGFR T790M documentée à la progression chez un patient sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est l'osimertinib 80 mg/j.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, sans mutation T790M, ou sous osimertinib, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie), en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PDL1 et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

OPTION : En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local et la poursuite de l'ITK (cf. référentiel métastases cérébrales).

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

OPTION : En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, l'inclusion dans un essai clinique dédié doit être discuté (dès la première ligne) ou à défaut un traitement par mobocertinib, poziotinib, ou amivantamab en accès compassionnel ou précoce peut être envisagé (en seconde ligne).



6.4. Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR

Dans les rares cas où le statut moléculaire minimal ne serait pas connu et qu'il soit nécessaire de débiter le traitement systémique en urgence, les schémas de chimiothérapie seule, sans immunothérapie, seront à privilégier, particulièrement chez les non-fumeurs.

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).

Chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, on propose de stopper prématurément l'immunothérapie pour éviter le risque de toxicité pulmonaire à l'introduction de l'osimertinib.

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 survie sans événement à 12 mois (68,4% vs 48,7%) (HR pour décès ou progression à 0,47 [IC95% 0,34-0,65]), $P < 0,001$ (84). 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 crizotinib(85). Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (86–89). 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 (90).

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) (91). 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 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*.

Le lorlatinib, ITK d'ALK de troisième génération, a été comparé en première ligne au crizotinib dans l'étude de phase III CROWN (92). 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 a un avis favorable du CHMP et de l'EMA²⁰, mais n'a pas de remboursement dans cette indication en France (publication au JO attendu en 2022).

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* (93,94). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib et le brigatinib doivent leur être préférés.

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_fr.pdf

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* mai 2009;4(5):568-77.
4. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doooms C, ElMBERGER G, García 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.
5. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* nov 2021;S1556086421033165.
6. 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;
7. 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>
8. 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):3S3-39.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* mars 2020;15(3):344-59.
17. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol.* déc 2020;15(12):1815-8.
18. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2020;38(19):2187-96.
19. 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.
20. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* janv 2022;23(1):104-14.
21. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
22. Aupérin A, Le Pechoux 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bruni A, Scotti V, Borghetti P, Vagge S, Cozzi S, D'Angelo E, et al. A Real-World, Multicenter, Observational Retrospective Study of Durvalumab After Concomitant or Sequential Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:744956.
26. Zhou Q, Chen M, Jiang O, Pan Y, Hu D, Lin Q, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2022;23(2):209-19.



27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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;
34. 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.
35. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier 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.
36. 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.
37. 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.
38. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Reck M, von Pawel J, Zatloukal 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.
45. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* oct 2021;6(5):100273.
46. 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.
47. 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.
48. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Ciuleanu T, Brodowicz T, 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.
53. Quoix E, Audigier-Valette C, Lavolé A, Molinier O, Westeel V, Barlesi F, et al. Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. *European Journal of Cancer.* oct 2020;138:193-201.

Cancer bronchiques non à petites cellules

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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).
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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;
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa 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.
70. 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.
71. 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;
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Yang J-C-H, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib 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.
76. 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.
77. 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.
78. Park K, Haura EB, Leigh NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *JCO.* 20 oct 2021;39(30):3391-402.
79. 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.
80. 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.



81. 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;
82. Jänne PA, Baik C, Su W-C, Johnson ML, Hayashi H, Nishio M, et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, *EGFR* -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* janv 2022;12(1):74-89.
83. 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.
84. 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.
85. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* août 2020;31(8):1056-64.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.
98. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
103. 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;
104. 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.
105. 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.
106. 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;
107. the Israel Lung Cancer Group, Dudnik E, Agbarya A, Grinberg R, Cyjon A, Bar J, et al. Clinical activity of brigatinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* déc 2020;22(12):2303-11.
108. Yun MR, Kim DH, Kim S-Y, Joo H-S, Lee YW, Choi HM, et al. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2020;26(13):3287-95.
109. 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.
110. 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.



Cancer bronchiques non à petites cellules

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Paik PK, Filip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 3 sept 2020;383(10):931-43.
116. 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.
117. Lipson D, Capelletti 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.
118. 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.
119. 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. *Onco Targets Ther*. 2019;12:4533-42.
120. 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.
121. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. juill 2021;22(7):959-69.
122. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, 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.
123. 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.
124. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 janv 2022;386(3):241-51.
125. Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyian N, Goldman JW, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol*. 29 nov 2021;JCO2101323.
126. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalcman G, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *HER2* Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. *JCO*. 24 janv 2022;JCO.21.01455.
127. 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.
128. 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.
129. 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).
130. 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.
131. 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.