

# Le cancer du poumon : au-delà de la chimiothérapie

## Lung cancer: beyond chemotherapy

MEKINDA NGONO Z. L.

Clinique d'Oncologie thoracique, Service de Pneumologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Le cancer broncho-pulmonaire est la première cause de mortalité par cancer en Belgique et dans le monde. Depuis des décennies, le standard thérapeutique de première ligne des cancers du poumon métastatiques a été la chimiothérapie associant un doublet avec un sel de platine.

Les progrès réalisés en anatomie pathologie et biologie moléculaire ont permis la taylorisation de la prise en charge de chaque patient porteur d'un cancer pulmonaire. La découverte des mutations activatrices ou des réarrangements génétiques a permis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase. Plus tard, la compréhension des points de contrôle de la réponse immunitaire (anti-PD1 et anti-PDL1) a permis de proposer les immunothérapies pour tout type de cancer broncho-pulmonaire.

Nous partons de deux observations cliniques de carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé afin d'expliquer l'arsenal thérapeutique au-delà de la chimiothérapie.

Le plan d'urgence sanitaire COVID-19 nous a amené à nous interroger plus que jamais sur la pertinence de certains choix thérapeutiques chez les patients porteurs d'un cancer du poumon afin de minimiser tout risque infectieux.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 421-426

### ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Belgium and worldwide. Smoking is the main risk factor for lung cancer. For several decades, platinum-based chemotherapy had been established as the standard of care in metastatic lung cancer. Recent advances in pathology and molecular biology including the discovery of specific target mutations and a better understanding of immune checkpoints allowed novel alternatives to chemotherapy: tyrosine kinase inhibitors, checkpoints inhibitors such as anti-PD1 and anti-PD-L1.

We report here two clinical histories of patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) to explain the different treatments available beyond chemotherapy.

The current SARS-Cov-2 pandemic emphasize the impact of the choice of each treatment in lung cancer patients.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 421-426

**Key words :** non-small cell lung cancer, checkpoints inhibitors, targeted therapy

## INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer. En Belgique, on diagnostique environ 7.000 nouveaux cas par an. Le tabagisme demeure la cause majeure (8 cas sur 10). Les autres facteurs de risque sont les expositions professionnelles (amiante, arsenic, nickel, chrome, goudrons) ou autres (radon, la pollution atmosphérique notamment par les particules fines). Certains cancers du poumon sont secondaires aux antécédents de radiothérapie thoracique (radio-induits) ou aux séquelles fibreuses de tuberculose pulmonaire.

Près de 85 % des cancers bronchiques sont non à petites

cellules (CBNPC) et 15 % à petites cellules. Au moment du diagnostic, 60 à 75 % des cancers du poumon CBNPC sont aux stades localement avancés et métastatiques (III et IV) et feront l'objet de traitements systémiques, chimiothérapies, thérapies ciblées ou immunothérapies.

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge des cancers du poumon a connu une révolution tant au niveau diagnostique (échographie endobronchique (EBUS), bronchoscopie guidée par navigation électromagnétique, cryobiopsies...) que thérapeutique. L'avènement des thérapies ciblées puis de l'immunothérapie a bouleversé les standards thérapeutiques de chimiothérapie et amélioré le pronostic des patients.

Nous partirons de deux observations cliniques, l'une concernant l'immunothérapie et la deuxième concernant la thérapie ciblée, afin de décrire les traitements du cancer du poumon CBNPC localement avancé non opérable (stade III) et métastatique (stade IV) au-delà de la chimiothérapie selon les recommandations des sociétés savantes (ESMO&ASCO). Seuls les traitements de première ligne seront évoqués. La prise en charge des CBNPC stades IV oligométastatiques qui reste controversée ne sera pas abordée.

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### Patiente n°1

Une femme de 62 ans, tabagique à 20 paquets/années, se présente à la consultation de pneumologie pour toux sèche, crachats hémoptoïques et une douleur basi-thoracique droite depuis 1 mois. Le bilan

standard (CT Scan Thorax, TEP-CT Scan (tomographie par émission de positrons), IRM cérébrale, bronchoscopie...) est en faveur d'un adénocarcinome lobaire supérieur droit classifié cT2N3M1c, avec envahissement osseux massif et épидурite au niveau TH4 (figure 1A) ; il s'agit d'un stade IV-B selon la classification IASLC 8<sup>e</sup> édition. Il n'y a pas de mutation sur le gène EGFR ni de translocation ALK et ROS1, tandis que l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales est estimée à 60 %.

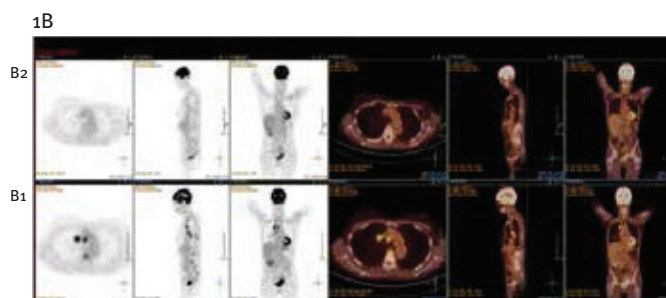
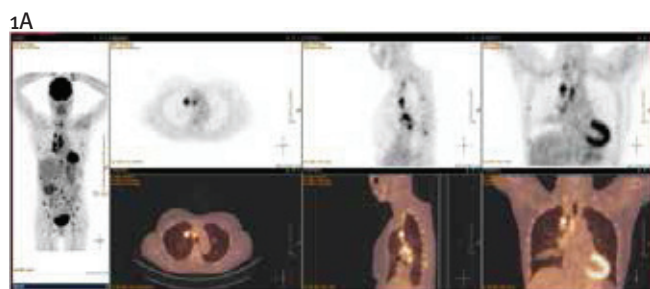
La prise en charge thérapeutique consiste en une séance de radiothérapie palliative de 8 Gy au niveau de la vertèbre dorsale TH4 suivi d'une immunothérapie à base de pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>) toutes les 3 semaines. Le bilan à 4 cycles de pembrolizumab montre une réponse complète (figure 1B). Deux ans après le diagnostic, on note une persistance de la réponse complète. La seule toxicité est une hypothyroïdie contrôlée par L-Thyroxine.

Figure 1

*Evolution tumorale sous traitement.*

*1A : PET-CT Scan du bilan diagnostique initial Masse du lobe supérieur droit avec envahissement ganglionnaire et osseux diffus.*

*1B : PET-CT Scan comparatif avant traitement par pembrolizumab (B1) et réponse complète (B2) après 4 cycles d'immunothérapie.*



### Patient n°2

Un homme de 64 ans, ancien fumeur ayant arrêté depuis 20 ans, est hospitalisé pour dyspnée, crachats hémoptoïques et lombalgies sévères. Au niveau de la biologie sanguine, on note une insuffisance rénale sévère (urée 520 mg/dl (N 15-40 mg/dl), créatinine 27,9 (N 0,7-1,2 mg/dl) sur fond d'hydronéphrose bilatérale. La prise en charge initiale consiste en la mise en place de sondes de néphrostomie percutanée bilatérales permettant une amélioration rapide de la fonction rénale (créatinine 1,5 mg/dl, filtration glomérulaire 45 ml/min). Le bilan est en faveur d'un adénocarcinome du lobe supérieur droit cT1N3M1b (stade IV selon la classification IASLC 7<sup>e</sup> édition), avec une épидурite au niveau de L5 et une carcinomatose péritonéale (figure 2A). Les analyses en biologie moléculaire des biopsies transbronchiques révèlent une mutation L858R du gène EGFR.

La prise en charge thérapeutique consiste en une séance de radiothérapie palliative de 8 Gy au niveau de L5 suivie d'un traitement par erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>). Le TEP-CT scan à 2 mois de traitement par erlotinib conclut à une excellente réponse partielle et le bilan à

1 an montre une réponse complète (figure 2B). Trente mois plus tard, on note une récurrence de la pathologie sous forme d'adénopathies médiastinales et de métastases surrenaliennes bilatérales. L'analyse en biologie moléculaire de la biopsie liquide (sang circulant) montre une mutation de résistance T790M de l'EGFR, d'où l'initiation d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne par osimertinib (Tagrisso<sup>®</sup>). Le bilan à 2 mois de traitement montre une réponse complète.

Six mois après le début de l'osimertinib, le patient est admis en urgence pour syndrome confusionnel. L'IRM cérébrale révèle de multiples métastases cérébrales. Le bilan extra-cérébral ne montrant pas de récurrence de la pathologie oncologique, on propose une radiothérapie panencéphalique et la poursuite du traitement par osimertinib.

## DISCUSSION

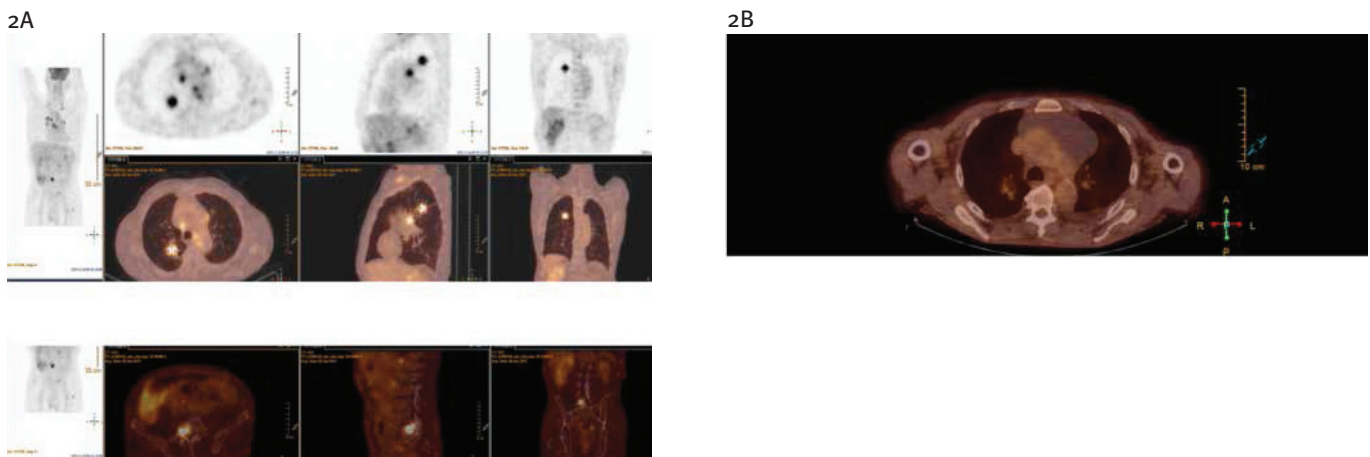
A l'ère de la médecine de précision, la stratégie thérapeutique des cancers du poumon est définie de façon consensuelle lors de réunions de concertation multidisciplinaire confrontant les données cliniques (indice

Figure 2

Evolution tumorale sous traitement.

2A : PET-CT Scan du bilan diagnostique initial : Masse du lobe supérieur droit avec envahissement ganglionnaire et épидurite L5.

2B : PET-CT Scan réponse métabolique complète (2B) après 1 an de traitement par Tarceva<sup>R</sup>.



de performance, comorbidités, médicaments...), d'imagerie, d'anatomopathologie et de biologie moléculaire. Le choix thérapeutique des CBNPC de stades IV dépend du type histologique (épидерmoïde ou non-épидерmoïde), de la présence d'addictions oncogéniques et du profil immunohistochimique anti-PD-L1.

L'addiction oncogénique signe la dépendance de la tumeur à un oncogène pour sa prolifération et sa survie ; c'est ainsi que l'inhibition de cet oncogène entraînera la mort cellulaire. Les différentes altérations moléculaires recherchées en routine sont soit des mutations de gènes (EGFR, KRAS, BRAF, HER2, METD14...) par la technique NGS (*Next Génération Sequencing*) ou des translocations ou réarrangement de gènes (ALK, ROS1, RET...) par immunohistochimie et hybridation in situ (FISH). L'expertise des centres d'anatomie pathologie et de biologie moléculaire est capitale pour l'identification de ces mécanismes génétiques autant pour l'initiation d'un nouveau traitement que pour l'identification des résistances acquises sous les thérapies ciblées.

## LES CANCERS DU POUMON NON À PETITES CELLULES DE STADES IV EN L'ABSENCE D'ADDICTION ONCOGÉNIQUE

### Les immunothérapies

Les immunothérapies font partie de l'offre thérapeutique incontournable pour les CBNPC. Ce sont des anticorps monoclonaux IgG4 ou IgG1 humanisés dirigés contre des points de contrôle du système immunitaire. Ils agissent en amplifiant l'action de l'immunité anti-tumorale en restaurant une réponse lymphocytaire T cytotoxique spécifique de la tumeur.

On distingue trois classes d'inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immune (*checkpoints inhibitors*) : les anti-PD1 (*programmed-cell death receptor 1*, IgG4) dont le nivolumab et le pembrolizumab, les anti-PD-L1 (*programmed-cell death receptor ligand 1*, IgG1)

dont le durvalumab et l'atezolizumab et les anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab)

**Recommandations<sup>1,2</sup>** : En l'absence d'addiction oncogénique, le choix thérapeutique de première ligne des CBNPC de stades IV se fera sur base du pourcentage d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales.

*En cas d'expression PD-L1  $\geq$  50 % des cellules tumorales*

L'étude Keynote-024 publiée en 2016<sup>3</sup> a démontré la supériorité en première ligne du pembrolizumab en monothérapie par rapport à une chimiothérapie standard à base de sels de platine en cas de forte expression de PD-L1. On note un taux de réponse globale de 44,8 % versus 27,8 % et une survie sans progression de 10,3 mois versus 6 mois. La mise à jour de l'étude publiée en 2019 montre une survie globale de 30 mois en faveur du pembrolizumab versus 14,2 mois dans le bras chimiothérapie<sup>4</sup>.

**Recommandations<sup>1,2</sup>** : Le standard thérapeutique des CBNPC de stades IV avec une expression de PD-L1  $\geq$  50 % est une monothérapie par pembrolizumab en l'absence de contre-indications à l'immunothérapie.

*En cas d'expression PD-L1  $<$  50 % des cellules tumorales :*

### Les CBNPC de type épидерmoïde

L'étude randomisée de phase III en double aveugle Keynote -407<sup>5</sup> comparant la chimiothérapie (Carboplatine-Paclitaxel/ Nab-paclitaxel) associée ou pas au pembrolizumab pour les CBNPC épидерmoïdes avec une expression de PD-L1  $<$  50 %, a démontré la supériorité de l'association avec immunothérapie avec une médiane de survie globale de 15,9 mois versus 11,3 mois ( $P = 0,0008$ ), et un taux de réponse de 57,9 % versus 38,4 %

( $P = 0,0004$ ).

**Recommandations<sup>1,2</sup>** : Le standard thérapeutique des CBNPC épидерmoïdes de stades IV est l'association car-

boplatine-paclitaxel (versus nab-paclitaxel) et pembrolizumab à raison de 4 cycles suivi d'une maintenance par pembrolizumab seul en cas de contrôle de la pathologie. Signalons que le nab-paclitaxel n'est pas disponible en Belgique.

### *Les carcinomes CBNPC de type non épidermoïde*

L'étude de phase III randomisée Keynote -189<sup>6,7</sup> comparant la chimiothérapie (cisplatine / carboplatine et pemetrexed) associée ou pas au pembrolizumab pour des CBNPC non-épidermoïdes avec une expression de PD-L1 < 50 %, a démontré la supériorité de l'association avec immunothérapie avec un taux de réponse de 47,6 % versus 18,9 % et une médiane de survie de 22 mois versus 10,3 mois.

**Recommandations<sup>1,2</sup>** : Le standard thérapeutique des CBNPC non-épidermoïdes de stades IV inopérables est une association à base de platine-pemetrexed-pembrolizumab à raison de 4 cycles suivi d'une maintenance par pemetrexed-pembrolizumab en cas de contrôle de la pathologie.

### **Les carcinomes non à petites cellules de stade III non résequables traités par radio-chimiothérapie**

L'étude de phase III randomisée contrôlée versus placebo PACIFIC qui évaluait l'apport du Durvalumab chez les patients porteurs de CBNPC de stade III sans progression après radio-chimiothérapie a montré une amélioration de la survie sans progression (16,8 mois versus 5,6 mois) et du taux de réponse global (30 % versus 17,8 %)<sup>8,9</sup>.

Les inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire anti-PD-1 et anti-PD-L1 sont devenus la base du traitement des CBNPC en l'absence d'addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1). Ils avaient déjà prouvé leur efficacité et supériorité en seconde ligne par rapport à la chimiothérapie. Actuellement leur positionnement en première ligne est recommandé. Ceci se justifie par le risque de dégradation rapide des patients liée à l'évolution de la pathologie oncologique et aux effets secondaires de certains cytotoxiques, ainsi qu'aux meilleures réponses et survie. La gestion des toxicités liées aux différentes immunothérapies se fait de façon bien codifiée, selon des recommandations de l'ASCO et ESMO<sup>1,2</sup>.

### **Les cancers du poumon non à petites cellules de stades IV avec addiction oncogénique**

L'identification des cibles oncogéniques est un prérequis à la décision de tout projet thérapeutique des patients porteurs d'un CBNPC. Ces différentes analyses anatomopathologiques et de biologie moléculaire (NGS) se font sur des prélèvements de petite taille et précieux : biopsies transbronchiques, cytologie (EBUS, ponction, liquide...), d'où la nécessité de les confier à des plateformes techniques de qualité et sensibles à la notion d'économie tissulaire.

**La biopsie liquide** est un prélèvement sanguin sur tube EDTA permettant la recherche d'anomalies moléculaires dans l'ADN tumoral circulant. Actuellement, la

principale indication est la recherche des mutations de l'EGFR (de sensibilité ou de résistance). Dans la pratique clinique quotidienne, les différentes mutations recherchées dans les CBNPC sont celles des gènes EGFR, KRAS, ALK, ROS1, HER2, MET exon 14, RET, NTRK.

Différentes thérapies ciblées ont été testées. Nous évoquerons celles qui ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Belgique, ainsi que quelques perspectives thérapeutiques.

### *Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR*

Les récepteurs de croissance anti-épithéliaux pour l'EGF (EGFR) présentent trois parties essentielles : le domaine extra-membranaire, transmembranaire et un domaine intra-membranaire. Ce dernier a une activité tyrosine kinase responsable de la traduction du signal qui déclenche la cascade de transcription des protéines responsables de la prolifération, de la migration cellulaire, de l'angiogenèse et de l'inhibition de l'apoptose.

Les mutations activatrices de l'EGFR (exon 18, exon 19, L858R exon 21...) sont présentes chez environ 15 % des CBNPC non-épidermoïdes dans nos populations européennes et 40 à 70 % chez les asiatiques. Elles sont plus fréquentes chez les femmes, les non-fumeurs, petits fumeurs (< 15 paquets/année) ou ex-fumeurs (> 10 ans), les adénocarcinomes (surtout lépidiques) et plus particulièrement en Asie. Elles prédisposent à l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR.

L'étude de phase III FLAURA comparant l'osimertinib (TKI de 3<sup>e</sup> génération, fixation irréversible) aux TKI de 1<sup>re</sup> génération chez des patients avec un CBNPC et une mutation de l'exon 19 ou L858R de l'EGFR, a montré la supériorité du TKI de 3<sup>e</sup> génération en termes de survie sans progression (18,9 mois vs 10,2 mois) et de survie globale (médiane de 38,6 mois versus 31,8 mois)<sup>10</sup>. Depuis 2019, le standard thérapeutique pour les CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR (délétion exon 19 ou L858R exon 21) est l'osimertinib (Tagrisso<sup>®</sup>)<sup>1,2</sup>. Pour les patients porteurs de mutations sur l'exon 18, on recommande un TKI de 2<sup>e</sup> génération, l'afatinib (Giotrif<sup>®</sup>) selon l'état général du patient (car on note une toxicité plus importante) ou un TKI de 1<sup>re</sup> génération, l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) ou le gefitinib (Iressa<sup>®</sup>)<sup>1,2</sup>. En cas d'apparition de la mutation T790M, signe de résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de première ou deuxième génération, l'osimertinib est recommandé.

### *Inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) anti-ALK*

Le réarrangement EML4-ALK (anaplasie lymphoma kinase) mis en évidence en 2007, est présent chez 2-5 % des CBNPC surtout dans les adénocarcinomes, chez les femmes, les jeunes non ou peu fumeurs.

Les études de phase III randomisées ALEX et J-ALEX<sup>11,12</sup> incluant des patients non traités ALK-positif porteurs de CBNPC localement avancés ou métastatiques ont démontré la supériorité de l'alectinib (TKI de seconde génération) sur le crizotinib (TKI de première génération). La médiane de survie sans progression était de 25,7 mois versus 10,4 mois, avec une moindre survenue de métastases cérébrales (taux d'incidence à 12 mois de 9,4 % versus 41,4 %) et un meilleur profil de tolérance

.L'alectinib est devenu le standard thérapeutique de première ligne<sup>1,2</sup>.

### Les anti-ROS1

ROS1 est un récepteur tyrosine kinase activateur oncogénique présent chez 1-2 % des patients porteurs de CBNPC. Sa dérégulation entraîne la croissance et la prolifération tumorale. Il est fréquent chez les femmes, les jeunes (< 50 ans), les patients peu ou non-fumeurs et surtout les adénocarcinomes. Le diagnostic se fait par FISH.

Depuis 2016, le traitement standard des CBNPC ROS1 positifs est le crizotinib avec un taux de réponse objective de 70 % et une survie sans progression médiane de 19,3 mois<sup>13,14</sup>. En cas de résistance au crizotinib, certaines molécules sont évaluées dans le cadre d'essais cliniques (ceritinib, brigatinib...).

## PERSPECTIVES

La mutation KRAS est la mutation oncogénique la plus fréquente dans les CBNPC (15-20 %) surtout parmi les adénocarcinomes pulmonaires (30-50 %). Pour la mutation G12C la plus fréquente (80 %), l'AMG 510 a déjà été approuvé par la FDA. L'autorisation de mise sur le marché en Europe est attendue<sup>15</sup>.

La mutation Met exon 14 skipping est présente dans 3-4 % des CBNPC et l'amplification MET chez 1-6 %. Une étude de phase II GEOMETRY mono 1, a démontré l'efficacité antitumorale du Capmatinib (Tabrecta<sup>®</sup>), un inhibiteur de la tyrosine kinase sélectif du récepteur MET, avec une durée moyenne de réponse de 12,6 mois et un taux de réponse global de 40 % chez les patients naïfs de tout traitement<sup>16</sup>, d'où son approbation par la FDA en mai 2020. Un programme compassionnel est disponible et son autorisation de mise sur le marché en Belgique est attendue.

Le réarrangement NTRK est présent dans 0,5-1 % des CBNPC<sup>16</sup>. A travers les récepteurs membranaires NTRK-A, NTRK-B, NTRK-C (Neurotrophic Trosomyosin/Tyrosine Receptor Kinases), il entraîne l'activation des voies MAPK, RAS, P13KCA pro-oncogéniques. Les études de phase 1 SCOUT et phase 2 NAVIGATE ont prouvé l'efficacité du Larotrectinib (VITRAKVI<sup>®</sup>) chez les patients porteurs d'une tumeur solide avec réarrangement NTRK, d'où son approbation par la FDA en 2018<sup>17</sup>. Un programme compassionnel est actuellement disponible en Belgique.

Le réarrangement RET est présent dans 1-2 % des CBNPC. Une étude de phase II a montré l'efficacité du

Cabozantinib chez ces patients avec un taux de réponse partielle de 66 % après 4 à 12 semaines et un taux de réponse globale de 28 %. C'est ainsi que le Cabozantinib (Cabometyx<sup>®</sup>) fait partie des recommandations du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)<sup>18</sup>.

Les résultats de l'étude de phase II multi-cibles Cabozantinib dans les CBNPC aux stades avancés en présence de mutations diverses (RET, ROS1, NTRK, MET) sont attendus en 2021.

## PANDÉMIE COVID 19 : COMMENT PRENDRE EN CHARGE CES CANCERS LOCALEMENT AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES EN TOUTE SÉCURITÉ ?

Le plan d'urgence sanitaire COVID-19 nous a amené à nous interroger plus que jamais sur la pertinence de certains choix thérapeutiques chez les patients à risque de SARS-CoV-2. L'initiation ou la poursuite de certains traitements et leurs modalités d'administration pendant la période restrictive liée au COVID-19 ont suscité des interrogations autant auprès des patients que des oncologues.

La création des trajets de soins spécifiques pour les patients oncologiques en traitement a permis de minimiser le risque infectieux : anamnèse téléphonique, rappel des mesures barrières, circuit balisé d'accès à l'unité de traitement ambulatoire, frottis de dépistage COVID-19 48 heures avant toute admission programmée, hospitalisation en chambre individuelle.

La décision de prise en charge dépendra de l'état général du patient (indice de performance 0 à 2), du type de traitement à initier ou en cours (chimiothérapie, immunothérapie, inhibiteurs de la tyrosine kinase, autres), des comorbidités (cardiovasculaires, BPCO, autres) et du pronostic de la maladie.

L'organisation mondiale de la santé a défini les catégories de patients les plus à risque de développer les formes sévères d'infection COVID-19 : patients âgés de 65 ans et plus, patients immunodéprimés (cancers sous traitement), pathologies cardiovasculaires, diabète insulino-dépendant, pathologies respiratoires chroniques, insuffisance hépatique, insuffisance rénale chronique dialysée, obésité sévère (BMI > 40).

Les recommandations de l'ESMO<sup>19</sup> et de l'ASCO<sup>20</sup> et de l'IFCT de 2020<sup>21</sup> sont un exemple de support scientifique dans ce domaine aidant à conférer des soins oncologiques optimaux en minimisant l'exposition au risque infectieux chez ces patients fragiles.

## CONCLUSION

Le renforcement de l'arsenal thérapeutique par de nouvelles médications (thérapies ciblées et immunothérapies) a un impact important sur la survie et la qualité de vie des patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) de stades localement avancés non opérables (III) et métastatiques (stade IV). Les analyses pharmaco-économiques démontrent que ces traitements ont un certain coût d'où l'indispensable rôle du clinicien pour la bonne sélection des patients pouvant en bénéficier. La décision thérapeutique doit obligatoirement se faire en réunion de concertation multidisciplinaire d'oncologie afin de proposer le meilleur parcours de soins selon les dernières recommandations scientifiques en vigueur. La pandémie COVID-19 a confirmé la nécessité de la mise en place de trajets de soins spécifiques pour les patients oncologiques à haut risque infectieux.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. ASCO guidelines. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Alterations. JCO. 2020;19:03022.
2. ESMO. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.01.2020
3. 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. 2016;375(19):1823-33.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A *et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazières J *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.
6. 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. 2018;378(22):2078-92.
7. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M *et al.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(14):1505-17.
8. 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. 2017;377(20):1919-29.
9. 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. 2018;379(24):2342-50.
10. 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. 2020;382(1):41-50.
11. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829-38.
12. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T *et al.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017 ;390(10089):29-39.
13. Bebb DG, Agulnik J, Albadine R, Banerji S, Bigras G, Butts C *et al.* Crizotinib inhibition of ROS1-positive tumours in advanced non-small-cell lung cancer: a Canadian perspective. Curr Oncol. 2019;26(4):e551-7.
14. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(11):1611-25.
15. Yang H, Liang SQ, Schmid RA, Peng RW. New Horizons in KRAS-Mutant Lung Cancer: Dawn After Darkness. Front Oncol. 2019;9:953.
16. Wolf J, Seto T, Han JY, 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. 2020;383(10):944-57.
17. Ricciuti B, Genova C, Crinò L, Libra M, Leonardi GC. Antitumor activity of larotrectinib in tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence. Onco Targets Ther. 2019;12:3171-9.
18. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018;13(1):27-45.
19. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: *primum non nocere*. ESMO Open. 2020;5(2):e000765.
20. Singh AP, Berman AT, Marmarelis ME, Haas AR, Feigenberg SJ, Braun J *et al.* Management of Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. JCO Oncol Pract. 2020;16(9):579-86.
21. Groupe d'oncologie SPLF. Propositions de prise en charge des patients dans le contexte de la pandémie COVID-19. IFCT 30.03.2020.

Travail reçu le 14 août 2020 ; accepté dans sa version définitive le 23 octobre 2020.

### CORRESPONDANCE :

Z. L. MEKINDA NGONO  
Hôpital Erasme  
Service de Pneumologie.  
Clinique d'Oncologie thoracique  
Route de Lennik, 808 - 1070 Anderlecht  
E-mail : Zita.Lea.Mekinda.Ngono@erasme.ulb.ac.be