

Thérapie ciblée dans le cancer bronchique non à petites cellules avec addiction oncogénique



E. KERBOUA, S. LANASRI,
S. OULDHADJ, K. BOUZID,
Unité Homme, Service d'Oncologie Médicale,
Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

Résumé

La découverte d'anomalies moléculaires des cellules tumorales des cancers pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) jouant un rôle d'addiction oncogénique a modifié considérablement la prise en charge de ces tumeurs. Un nombre non négligeable de patients sont porteurs de ces anomalies. Les cibles principales sont epidermal growth factor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK) pour lesquels le traitement de référence est maintenant en première ligne, une thérapie ciblée. D'autres anomalies moléculaires sont identifiées, certaines ont accès à des traitements spécifiques (ROS1, BRAF) en pratique courante et d'autres prochainement (Kras, HER2, MET). Les progrès sont très rapides, et de nouvelles molécules ciblant les mécanismes de résistance au traitement de première ligne sont en cours de développement (EGFR, ALK). L'arsenal thérapeutique s'enrichit, et de nouvelles stratégies de traitement sont en cours de développement (association thérapeutique, séquences thérapeutiques, etc.).

>>> Mots-clés :

CBNPC, addictions oncogéniques, thérapie ciblée.

Introduction

Les dix dernières années ont vu l'émergence de l'histologie (cancers épidermoïdes versus non épidermoïdes) comme un facteur déterminant dans la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon, mais surtout, il existe une proportion importante de tumeurs porteuses d'anomalies moléculaires accessibles à un

Abstract

Significant advances have been made in recent years on knowledge of oncogenesis of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) particularly in the discovery of specific oncogenic drivers playing major role in oncogenic addiction responsible for the occurrence of NSCLC. The main targets are Epithelium Growth Factor Receptor (EGFR) mutation, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) rearrangement for which the standard treatment in first line is a specific inhibitor. Other molecular abnormalities like ROS1, BRAF, have access to specific treatments in clinical practice and others (KRAS, HER2, MET) very soon. The mechanisms of resistance to first generation treatment in particular for EGFR TKI begins to be well known and specific treatments are under development. The therapeutic possibilities are growing and the best treatment scheme has not been defined. (Drug, sequence, treatment combination, etc.

>>> Key-words :

NSCLC, oncogenic drivers, target therapy

ciblage thérapeutique (mutations, gène de fusion). Actuellement, la majorité de ces cibles visées par le traitement personnalisé appartient à la catégorie des adénocarcinomes pulmonaires.

Nous allons aborder les plus avancés sur le plan thérapeutique.

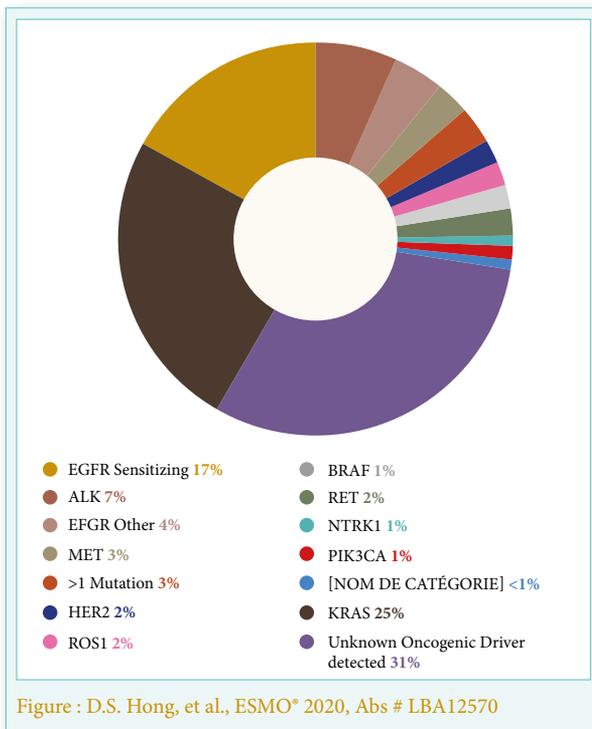


Figure : D.S. Hong, et al., ESMO® 2020, Abs # LBA12570

Inhibiteurs de l'EGFR

a. L'EGFR fait partie de la famille la plus connue de récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (TK). Les inhibiteurs de TK (TKI) Erlotinib, Géfitinib, basés sur la présence des mutations activatrices de l'EGFR, ont été les chefs de file de la thérapie ciblée du cancer du poumon dès le début des années 2000 ^(1,2).

Ainsi 10 à 15% des patients caucasiens et plus de 40% des patients asiatiques atteints d'adénocarcinome pulmonaire ont une tumeur avec mutation activatrice du récepteur à l'EGF, qui les rend particulièrement sensibles à l'action des TKI de l'EGFR, d'abord en deuxième ligne après chimiothérapie, puis en première ligne grâce à des essais randomisés ^(2,3). L'étude IPASS ⁽⁴⁾ a permis de démontrer l'efficacité du Géfitinib sur la SSP avec un Hazard Ratio de 0,48 ; une médiane de SSP de 9,5 mois dans le bras Géfitinib versus 6,3 mois dans le bras carboplatine/paclitaxel, le taux de réponse objective a été de 71,2% dans le bras Géfitinib versus 47,3% dans le bras doublet platine $p < 0,001$.

D'autres molécules sont venues enrichir le panel thérapeutique, en 2012, dans l'étude LUX-LUNG3, 345 patients avec mutation EGFR ont été randomisés en première ligne pour recevoir soit un TKI de deuxième génération, l'afatinib, soit la chimiothérapie de référence le doublet Pémétréxed-Cisplatyl, cet essai a confirmé

un doublement de la survie sans progression (SSP) sous TKI par rapport à ceux sous chimiothérapie, correspondant à une réduction du risque de progression de 42% avec une médiane de 11 versus 7 mois dans le bras chimiothérapie. Ces résultats ont abouti à l'AMM en premier ligne.

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (TKI de 3^{ème} génération) à un traitement par TKI de 1^{ère} génération (Erlotinib ou Géfitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion 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] ; $p < 0,001$) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 (0,641-0,957) ; $p = 0,0462$) ^(5,6) en faveur du bras osimertinib. 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 ⁽⁷⁾ l'osimertinib a ainsi obtenu l'AMM en première ligne.

La tolérance de ces molécules s'est révélée sans commune mesure avec celle de la chimiothérapie, et ces patients porteurs de mutations EGFR peuvent recevoir ces TKI pendant plusieurs années, malgré une toxicité cutanée à type de rash ou de dermite séborrhéique pouvant être sur le long terme contraignante nécessitant des traitements préventifs, par topiques locaux corticoïdes et antibiotiques, voire par des cyclines orales et pouvant justifier des réductions posologiques sans risque majeur de progression. La diarrhée doit aussi être prévenue, notamment chez les sujets âgés.

De même, plusieurs molécules avec une efficacité sur les mutations (non T790M) de l'exon 20 sont en cours de développement et il est conseillé de rechercher une inclusion dans un essai clinique. Enfin, des données récentes incitent à envisager une chimiothérapie plutôt qu'un TKI 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 TKI. Cependant, en cas de mutation L858R associée (28% des cas), il est préférable d'envisager un TKI (survie globale à 30,8 mois).

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.

b. Recherche du mécanisme de résistance : En cas de progression, un prélèvement (sang/tissus) doit être fait.

Une recherche de la mutation T790M sur ADN tumoral

circulant peut être réalisée. Sa détection permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib 80mg/j (si non utilisé en 1^{ère} ligne) et qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication ^(8,9).

En l'absence de détection de mutation T790M dans l'ADN circulant, il est recommandé de re-biopsier (tissu) le patient à la recherche du mécanisme de résistance (trans-différenciation en cancer à petites cellules, autre altération moléculaire, ou mutation T790M). En cas de mutation T790M, l'osimertinib est la molécule de choix, si bien sûr elle n'a pas été utilisée en première intention ⁽¹⁰⁾. 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 TKI, 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 ultérieures, en l'absence de documentation de mutation T790M. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt du TKI, il est recommandé de stopper le TKI 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.

Tumeurs avec réarrangement ALK

a. Le dénombrement moléculaire des CBNPC notamment par séquençage génomique de nouvelle génération (NGS), a permis l'existence de réarrangements chromosomiques multiples, générant des gènes de fusion qui codent pour des oncoprotéines responsables de phénomènes d'addiction oncogéniques se comportant comme des drivers oncogéniques. Ces oncoprotéines contiennent toutes le domaine tyrosine kinase d'un récepteur à tyrosine kinase RTK, fusionné en N-Terminale au domaine coiled-coil (super enroulé) d'un autre gène, domaine permettant l'homodimérisation de ces oncoprotéines localisées dans le cytoplasme, cette homodimérisation étant responsable d'une modification conformationnelle du domaine kinase, qui est alors constitutivement activé, c'est ainsi que les réarrangements d'EMLA-ALK par inversion d'un fragment chromosomique 2p ont été décrits dans les adénocarcinomes, ces réarrangements mettent bout à bout les séquences d'ADN codant pour le domaine coiled-coil

d'un gène du développement embryonnaire EML4 et le domaine catalytique du RTKALK1 chez 5% des patients. Le premier inhibiteur de la tyrosine kinase ALK, le crizotinib a connu un développement clinique rapide puisque la publication princeps du réarrangement ALK remonte à 2007 ⁽¹¹⁾ ; et que le premier essai de phase I testant le crizotinib a été publié dans le New England Journal of Medicine en 2010 ⁽¹²⁾, permettant du fait de l'ampleur du bénéfice obtenu, son enregistrement aux États-Unis, ce qui constitue un cas unique depuis l'enregistrement de l'imatinib dans la LMC.

Dans cet essai sur 1.500 patients, 82 présentent un réarrangement d'ALK et ont reçu en deuxième ou troisième ligne de traitement du crizotinib avec des réponses majeures spectaculaires avec un taux de réponses objectives de 57% et une SSP à 6 mois de 72% ; un risque de progression diminué de 51% et une médiane de SSP non atteinte lors de la publication, 24 mois après le début de l'essai.

Cette étude a été confirmée par un essai de phase III, PROFILE 1007, qui a randomisé 318 patients avec un réarrangement ALK après une première ligne de chimiothérapie à base de platine, pour une chimiothérapie de deuxième ligne par pémétréxed ou docétaxel versus crizotinib. Le crizotinib a permis un allongement de SSP de 2,6 (docétaxel) et 4,7 (pémétréxed) à 7,7 mois ($p < 0,001$) avec un taux de RO de 65,5% (versus respectivement 6,9 et 29,3%), permettant l'obtention de l'AMM en deuxième ligne. La toxicité s'est révélée très modeste, consistant à des troubles visuels transitoires de l'accommodation, et en de rares diarrhées, l'essai PROFILE a permis l'obtention de l'AMM en première ligne.

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 ^(13,14). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, une troisième molécule a démontré sa supériorité, il s'agit de l'alectinib (600 mg x 2/j), avec 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]), $P < 0,001$ ⁽¹³⁾. 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. Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. L'alectinib a une AMM dans cette indication.

Il doit être considéré comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK. L'étude ALESIA au design identique mais chez des patients asiatiques a montré un bénéfice de survie globale (HR 028 (IC95% 0,12-0,68), P = 0,0027) bien que celle-ci soit encore immature ⁽¹⁷⁾.

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) ⁽¹⁷⁾. Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par TKI 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 intracrânienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54] ⁽¹⁸⁾).

b. Recherche du mécanisme de résistance : 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, la fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type du TKI 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 pré-cliniques au crizotinib et à l'alectinib) est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib ⁽¹⁹⁾.

- En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le TKI, avec une réévaluation précoce.
- En cas de première progression sous TKI, il est possible d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible.
- En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser le Anti ALK qui n'a pas été utilisé auparavant

Tumeurs avec réarrangement ROS1

a. Un nouveau réarrangement a été décrit début 2012 ⁽²⁰⁾ chez moins de 1% des patients atteints de CBNPC impliquant là encore le domaine kinase d'un RTK peu connu, ROS1, qui avait été décrit sous forme de fusion oncogénique dans certains glioblastomes, chez

20 patients évaluables de la publication princeps, le crizotinib s'est encore là avéré spectaculairement efficace avec plus de 50% de réponse et 70% de contrôle de la maladie après 8 semaines de traitement, c'est ainsi que le crizotinib a une AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de ROS1 ⁽²¹⁾. Les données Françaises de l'étude ACSé confirment toutefois son efficacité ⁽²²⁾.

Le lorlatinib a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez 69 patients ROS1 dont 21 étaient naïfs de tout traitement par TKI ⁽²³⁾. Le taux de réponse objective est de 62% chez les TKI-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.

Tumeur avec mutation de BRAF V600E

Chez les patients présentant une mutation BRAF V600E, l'association dabrafenib (ciblant BRAF, 150 mg x2/j) et tramétinib (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement ⁽²⁴⁻²⁵⁾. Les résultats de la cohorte française ACSé ont également été rapportés à l'ESMO 2018 pour les mutations V600E. Il s'agissait de patients prétraités (≥ 1 ligne), parfois lourdement, non éligibles à des essais thérapeutiques (N=101) et traités par vemurafénib. Le taux de réponse était de 45% et la durée médiane de réponse de 6,4 mois. Le vemurafénib n'a pas d'AMM dans cette indication.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par TKI, une chimiothérapie à base de sels de platine est indiquée, et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients, peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients présentant une altération de BRAF présentent un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PDL1. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les BRAF non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois) ⁽²⁶⁾.

Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pémétréxed soit le doublet permettant les meilleurs événements en survie chez les patients avec mutation de BRAF ⁽²⁷⁾.

Tumeur avec fusion de NTRK

Une étude groupée de trois études de phase 1 et 2, totalisant

55 patients (adultes et enfants) avec une tumeur solide présentant une fusion de NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) traités par larotrectinib, a été publiée en 2018. Dans cette étude, 4 patients présentant un cancer du poumon ; 4 patients étaient PS 2, 1 patient présentait des métastases cérébrales, et 27 patients n'avaient reçu aucune ligne ou seulement une préalablement.

Le taux de réponse objective était de 75% (taux de contrôle 88%). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte après un suivi médian de 9,9 mois ⁽²⁸⁾.

Suite à cette étude, le larotrectinib a obtenu une ATU de cohorte avec l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ».

Le traitement est à poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Une AMM a été obtenue en septembre 2019.

L'entrectinib a également été testé dans cette situation dans 2 études de phase 1 totalisant 54 patients (dont 10 atteints de cancers bronchiques) ⁽²⁹⁾. Les résultats montrent un taux de réponse objective de 57% (70% pour les cancers bronchiques), grâce à ces données, la FDA a approuvé ce médicament aux États-Unis pour les cancers avec fusion NTRK.

Tumeur avec mutations dans l'exon 14 de MET

L'étude Française ACSé crizotinib a récemment été publiée ⁽²²⁾. Au total, 28 patients ont été traités par crizotinib dans le cadre de l'essai. Le taux de réponse objective à deux cycles était de 10,7% et le meilleur taux de réponse était de 36%. La médiane de survie sans progression dans cette cohorte s'établissait à 2,4 mois. Suite à ces résultats, une ATU est demandée pour le crizotinib, pour les mutations de MET exon 14 uniquement.

Plus récemment, les résultats d'inhibiteurs spécifiques ont été rapportés. Ainsi, le tepotinib a été testé dans l'étude VISION auprès de 87 patients (48 avec une biopsie liquide et 51 avec une biopsie tissulaire). Le taux de réponse objective était de 50% (taux de contrôle 66,7%) dans la cohorte biopsie liquide et 45,1% (72,5%) dans la cohorte biopsie tissulaire. On notera que certains

patients étaient traités en 1ère ligne avec une réponse objective de bonne qualité (58,8% et 44,4% respectivement). Enfin, le profil de tolérance était correct (19,5% de grades 3 et plus) ⁽³⁰⁾.

Tumeur avec réarrangement de RET

On estime que 1 à 2% des CBNPC présentent une fusion dans RET ^(31,32). Dans une méta-analyse récente, il semble que les caractéristiques cliniques des patients présentant ce type d'anomalie soient le sexe féminin et le jeune âge (<60 ans), sans impact évident du statut tabagique ⁽³³⁾. Le pralsetinib (BLU-667) est un inhibiteur avec une haute affinité pour RET ⁽³⁴⁾.

A l'ASCO 2019, Gainor ⁽³⁵⁾ a rapporté les premiers résultats de l'étude ARROW évaluant le Pralsetinib (400mg x 1/j) chez des patients avec un cancer broncho-pulmonaire présentant un réarrangement RET avant 1^{ère} ligne par sel de platine (N=40) ; ou progressant après une première ligne de platine (N=80).

Le taux de réponse objective de l'ensemble de la population était de 58% (Taux de contrôle à 96%) sur les 58 patients évaluable (60% et 100% respectivement chez les 35 patients préalablement traités par sels de platine et évaluable).

Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de RET.

Il a montré son intérêt dans l'étude LIBRETTO rapportée au WCLC 2019 ⁽³⁶⁾, auprès de 105 patients avec un cancer bronchique, tous préalablement traités. Le taux de réponse objective était de 68% (Taux de contrôle à 94%) avec une médiane de survie sans progression de 18,4 mois.

Conclusion

Au total la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon évolue de manière spectaculaire grâce au développement des plateformes de biologie moléculaire et aux traitements de plus en plus personnalisés et efficaces.

Date de soumission

27 Janvier 2021

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau : Différents TKI dans le CBNPC avec addictions ONCO

Tki	Posologie	Dosages	Adaptation (/ prise)	Cible (s)	Autorisation
Afatinib* GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)	40 mg x 1 /J	20 mg 30 mg 40 mg 50 mg	/ 10 à 20 mg	EGFR	AMM
Alectinib ALECENSA (Chugai / Roche)	600 mg x 2/J	150 mg	/ 150 mg	ALK	AMM
Brigatinib* ALUNBRIG (Takeda)	90 mg x 1/J 7J Puis 180 mg x 1/J	30 mg 90 mg 180 mg	Voir notice	ALK	AMM
BLU-667 Pralsetinib* (Blueprint)	400 mg x 1/J	100mg		RET	ATU Nominative
Capmatinib* (Novartis)	400 mg x 2/J	200 mg	/ 100 mg	MET (Mt ex 14)	ATU Nominative
Ceritinib* ZYKADIA (Novartis)	450 mg x 1/J	150 mg	/ 150 mg	ALK	AMM
Crizotinib XALKORI (Pfizer)	250 mg x 2/J	200 mg 250 mg	A 200 mg x 2 Ou à 250 mg x 1	ALK ROS1	AMM
Dabrafenib* TAFINLAR (Novartis)	150 mg x 2/J	50 mg 75 mg	/ 50 mg	BRAF	AMM
Entrectinib ROZLYTREK (Roche)	600 mg x 1/ J	100 mg 200 mg	/ 200 mg	ROS1 ALK NTRK	
Erlotinib* TARCEVA (Roche)	150 mg x 1/J	25 mg 100 mg 150 mg	/ 50 mg	EGFR	AMM
Gefitinib* IRESSA (Astra Zeneca) & génériques	250 mg x 1/J	250 mg	Aucune	EGFR	AMM

Références

1. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman J et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer 2014 pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann oncol* 2014, 25 (9) 1681 – 90
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciulneau T et al. Erlotinib in previously treated non –small-cell lung cancer *N Engl J Med* 2005, 353 (2) : 123 – 32
3. UT, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer : implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013, 31(8) : 1039-49

4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S and al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009 Sep 3,361(10):947-57
5. Chen DS, DS, SikikBl. Molecular pathways regulation and therapeutic implication of multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 2012 : 18(7) : 1863 - 9
6. 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.
7. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 28 août 2018;JCO2018783118
8. 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.
 9. 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 Thérapeutiques En Oncol*. 2016;2(5):225-32.
 10. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pre-treated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 14 oct 2016
 11. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EMLA-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 ; 448 (7153):561-6
 12. Kwak EL, Bangji, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363 (18):1693-703
 13. 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.
 14. 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 Lond Engl*. 4 mars 2017;389(10072):917-29.
 15. 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.
 16. 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 OxfEngl* 1990.sept 2017;82:27-33.
 17. 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. *Lancet Respir Med*. mai 2019;7(5):437-46.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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 EU-ROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2015;33(9):992-9.
 21. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 4 oct 2019;
 22. 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;
 23. 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.
 24. 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. *Lancet Oncol*. oct 2017;18(10):1307-16
 25. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 24 mai 2019;
 26. 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 OxfEngl* 1990,juill 2019;116:86-97.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Paik P.K. et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with exon 14 MET mutations. ASCO 2019, #9005.
 30. Lipsos 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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
 34. Gainor J.F, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2019, #9008. Accessible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008
 35. Drilon A. et al. Registration results of LIBRETTO-001: a phase ½ trial of Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET fusion positive Lung Cancer. WCLC 2019, #PL02.08