

Cancers bronchiques et thoraciques

Lung and thoracic cancers

D. Moro-Sibilot¹, P.J. Souquet², D. Planchard³, N. Charbonnier⁴, J. Cadranel⁵



D. Moro-Sibilot

Le thorax a été un des thèmes majeurs du congrès de l'ASCO® de 2018, avec une présentation en session plénière et le plus grand nombre d'abstracts par rapport aux autres thématiques. Le bouleversement entraîné par l'immunothérapie se poursuit et transforme nos référentiels thérapeutiques.

Immunothérapie des CBNPC

KEYNOTE-042

Avec la présentation en session plénière de l'étude KEYNOTE-042, la place de l'immunothérapie en première ligne se confirme. On utilise déjà de façon régulière le pembrolizumab en première ligne chez les patients dont la tumeur exprime fortement PD-L1 (*Tumour Proportion Score* [TPS] $\geq 50\%$). Cette nouvelle étude a comparé le pembrolizumab à la chimiothérapie (CT) [carboplatine + paclitaxel ou carboplatine + pémétréxed] chez 1274 patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique et une expression de PD-L1 beaucoup plus faible (TPS $\geq 1\%$). L'étude exclut les patients présentant des mutations sensibilisantes de l'EGFR ou des translocations d'ALK. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les 2 groupes, qui comptaient chacun 637 patients; plus de 70 % étaient des hommes et près de 70 % avaient un indice de performance ECOG de 1. Un peu moins de la moitié des sujets avaient un TPS $\geq 50\%$; 35 à 36 % avaient un TPS compris entre 1 et 20 %, et 16 à 18 % avaient un TPS compris entre 20 et 49 %. L'étude a atteint son objectif principal, avec une amélioration de la survie globale (SG) sous pembrolizumab. Dans la cohorte complète des patients TPS $\geq 1\%$, la SG médiane était de 16,7 mois avec le pembrolizumab et de 12,1 mois avec la CT (HR = 0,81; IC₉₅ : 0,71-0,93; p = 0,0018). Chez ceux de TPS $\geq 20\%$, la SG médiane était de 17,7 et 13,0 mois,

respectivement (HR = 0,77; IC₉₅ : 0,64-0,92; p = 0,0020). Enfin, chez les patients de TPS $\geq 50\%$, la SG médiane était de 20,0 et 12,2 mois, respectivement (HR = 0,69; IC₉₅ : 0,56-0,85; p = 0,0003). Une analyse exploratoire limitée aux patients dont le TPS était compris entre 1 et 49 % a été réalisée, et, dans ce groupe, la différence de SG n'était pas significative. La SG médiane était de 13,4 mois avec le pembrolizumab, et de 12,1 mois avec la CT (HR = 0,92; IC₉₅ : 0,77-1,11). Chez les patients de TPS $\geq 50\%$, la survie sans progression (SSP) médiane était de 7,1 et 6,4 mois, respectivement (HR = 0,81; IC₉₅ : 0,67-0,99; p = 0,0170). Chez les patients de TPS $\geq 20\%$, la médiane était de 6,2 et 6,6 mois, respectivement (HR = 0,94; IC₉₅ : 0,80-1,11). Chez les patients de TPS $\geq 1\%$, la SSP médiane était de 5,4 et 6,5 mois, respectivement (HR = 1,07; IC₉₅ : 0,94-1,21). Dans le groupe ayant le TPS le plus élevé, le taux de réponses était de 39,5 % avec le pembrolizumab et de 32,0 % avec la CT. Dans le groupe de TPS $\geq 20\%$, les taux de réponses étaient respectivement de 33,4 et 28,9 %; dans le groupe TPS $\geq 1\%$, ils étaient respectivement de 27,3 et 26,5 %. La durée de réponse était plus longue avec le pembrolizumab; dans l'ensemble de la cohorte TPS $\geq 1\%$, la durée médiane de réponse était de 20,2 mois, contre 8,3 mois avec la CT. Même si le nombre médian de cycles était plus élevé avec le pembrolizumab qu'avec la CT (9 versus 6, respectivement), un plus grand nombre de patients ont signalé des effets indésirables (EI) liés au traitement avec la CT (89,9 %) qu'avec le pembrolizumab (62,7 %). Il en va de même pour les EI liés au traitement de grade 3-5, signalés chez 41,0 % des patients du groupe CT et 17,8 % de ceux du groupe pembrolizumab. Les EI immunitaires de grade 3-5 et les réactions à la perfusion étaient plus fréquents avec le pembrolizumab (8,0 %) qu'avec la CT (1,5 %). Ces données confirment l'intérêt du pembrolizumab en monothérapie comme traitement de première ligne standard pour les patients atteints de tumeurs exprimant PD-L1. On doit noter cependant que les

¹ UM d'oncologie thoracique, PTV, CHU Grenoble-Alpes.

² Service de pneumologie, centre hospitalier Lyon-Sud.

³ Département d'oncologie médicale, Gustave Roussy Cancer Campus - Grand Paris, Villejuif.

⁴ Vaucresson.

⁵ Service de pneumologie, centre expert en oncologie thoracique, AP-HP, hôpital Tenon, Sorbonne université, Paris.

Points forts⁺⁺

- » L'étude ALEX, comparant alectinib et crizotinib, change le standard de traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ALK+.
- » Le pembrolizumab améliore la survie par rapport à la chimiothérapie en première ligne chez les patients exprimant PD-L1 sur 1 % des cellules tumorales ou plus.
- » Les associations chimiothérapie et immunothérapie améliorent la survie sans progression et la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule en première ligne des CBNPC.
- » L'association atézolizumab + bévacicumab + carboplatine + paclitaxel améliore la survie des patients porteurs d'anomalies d'EGFR ou d'ALK.

données de SG et de SSP relevées chez les patients avec un TPS \geq 50 % sont inférieures à celles de l'étude KEYNOTE-024 (1), ce qui laisse penser qu'il y a eu des différences dans la sélection des patients et dans la conduite de l'étude. L'importance du bénéfice en survie est très vraisemblablement liée au groupe de patients dont la tumeur exprimait fortement PD-L1.

IMpower150

L'essai IMpower150 a évalué l'ajout de l'atézolizumab chez les patients éligibles au traitement par carboplatine, paclitaxel et bévacicumab dans les CBNPC non épidermoïdes avancés. Cette étude comportait plusieurs objectifs principaux : SSP évaluée par les investigateurs (population sauvage en intention de traiter [ITT]), SSP évaluée par les investigateurs (population Teff-haut sauvage), SG dans la population sauvage en ITT.

Un bénéfice en SSP a été observé avec l'atézolizumab + carboplatine + paclitaxel/bévacicumab par rapport au carboplatine + paclitaxel + bévacicumab, indépendamment de l'expression de PD-L1. Lors du congrès, les résultats de SG ont été présentés. L'étude a inclus 1202 patients :

- groupe A (n = 402) : carboplatine + paclitaxel + atézolizumab ;
- groupe B (n = 400) : carboplatine + paclitaxel + bévacicumab + atézolizumab ;
- groupe C (n = 400) : carboplatine + paclitaxel + bévacicumab.

L'âge médian était de 63 ans, il y avait 60 % d'hommes, 80 % de fumeurs actuels et d'anciens fumeurs.

Après 20 mois de suivi médian, l'essai IMpower150 a atteint ses objectifs principaux, avec un bénéfice statistiquement et cliniquement significatif en SSP et SG. La SG a été améliorée dans le bras B par rapport au bras C (HR = 0,77 ; IC₉₅ : 0,63, 0,93 ; p = 0,016) dans la population de CBNPC en ITT et sans mutation oncogénique. Le bénéfice est observé dans tous les sous-groupes d'expression de PD-L1. Un bénéfice clinique et une amélioration de la survie ont été observés avec l'ajout du bévacicumab à l'atézolizumab et à la CT dans des sous-groupes clés de patients ayant des altérations génomiques

d'EGFR ou d'ALK et chez les patients présentant des métastases hépatiques au moment de l'inclusion. Ces données démontrent que l'association atézolizumab + bévacicumab et CT est une option de première ligne thérapeutique, en particulier pour les populations de patients clés tels ceux présentant des mutations oncogéniques.

Des EI liés au traitement de grade 3-4 ont été observés dans 43, 57 et 49 % des cas dans les bras A, B et C, respectivement.

CheckMate 227

L'étude de phase III CheckMate 227 (Borghaei H et al., *abstr. 9001*) est un essai de stratégie de première ligne complexe, incluant les CBNPC de tous sous-types histologiques (a priori non mutés) en 2 cohortes parallèles selon l'expression tumorale de PD-L1, inférieure à 1 % ou supérieure. Dans chaque groupe, les patients ont été randomisés en 3 sous-groupes :

- cohorte \geq 1 % :
 - groupe standard : CT adaptée à l'histologie (avec la possibilité du pémétréxed en entretien) [n = 397],
 - groupe investigationnel : nivolumab 3 mg/kg/2 sem. + ipilimumab 1 mg/kg/6 sem. (n = 396),
 - groupe investigationnel : nivolumab 240 mg/2 sem. (n = 396) ;
- cohorte < 1 % :
 - groupe standard : CT adaptée à l'histologie (avec la possibilité du pémétréxed en entretien) [n = 397],
 - groupe investigationnel : nivolumab 3 mg/kg/2 sem. + ipilimumab 1 mg/kg/6 sem. (n = 187),
 - groupe investigationnel : CT + nivolumab 360 mg/2 sem. (n = 177).

Par ailleurs, un amendement a introduit l'évaluation de la charge mutationnelle (*Tumor Mutation Burden* [TMB]) avec des résultats récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine* (2).

En session orale, étaient rapportés cette année les résultats de la cohorte \geq 1 % pour les groupes CT et CT + nivolumab (pendant 2 ans). Les caractéristiques cliniques étaient similaires dans les 2 groupes. La SSP était en faveur du groupe CT + nivolumab (HR = 0,74 ; IC₉₅ : 0,58-0,94), avec une amplitude de bénéfice équivalente entre les groupes. Le bénéfice était plus net pour les CBNPC non épider-

Mots-clés

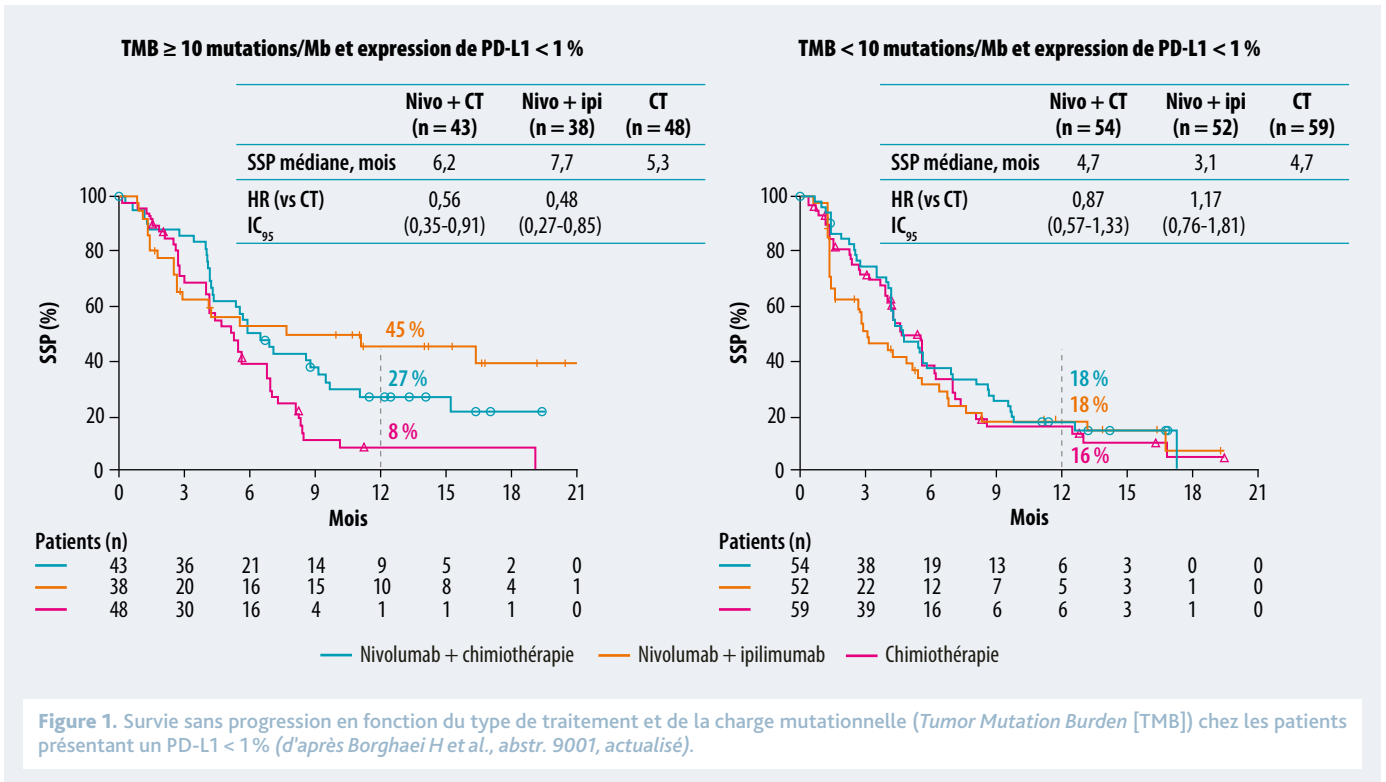
Cancer bronchique
Thérapeutiques ciblées
Inhibiteurs de *checkpoints*
Angiogenèse
Mésothéliome

Highlights

- » The ALEX study comparing alectinib and crizotinib changes the first-line treatment standard of ALK+ NSCLC.
- » Pembrolizumab improves survival compared to first-line chemotherapy in patients with more than 1% PD-L1 expression on tumor cells.
- » Chemotherapy and immunotherapy combinations improve PFS and OS compared to chemotherapy alone in the first-line treatment of NSCLC.
- » The combination of atezolizumab, bevacizumab, carboplatin and paclitaxel improves survival in patients with EGFR or ALK abnormalities.

Keywords

Lung cancer
Targeted therapies
Checkpoint inhibitors
Angiogenesis
Mesothelioma



moïdes (HR = 0,68) que pour les épidermoïdes (HR = 0,92). Un TMB > 10 mutations/Mb était prédictif d'un bénéfice en SSP avec l'association CT + immunothérapie ou avec la double immunothérapie. Chez les patients avec un TMB bas, en revanche, les associations avec l'immunothérapie n'étaient pas supérieures à la CT (figure 1). Le taux d'arrêts du traitement était similaire entre les groupes (≈ 13 %).

KEYNOTE-407

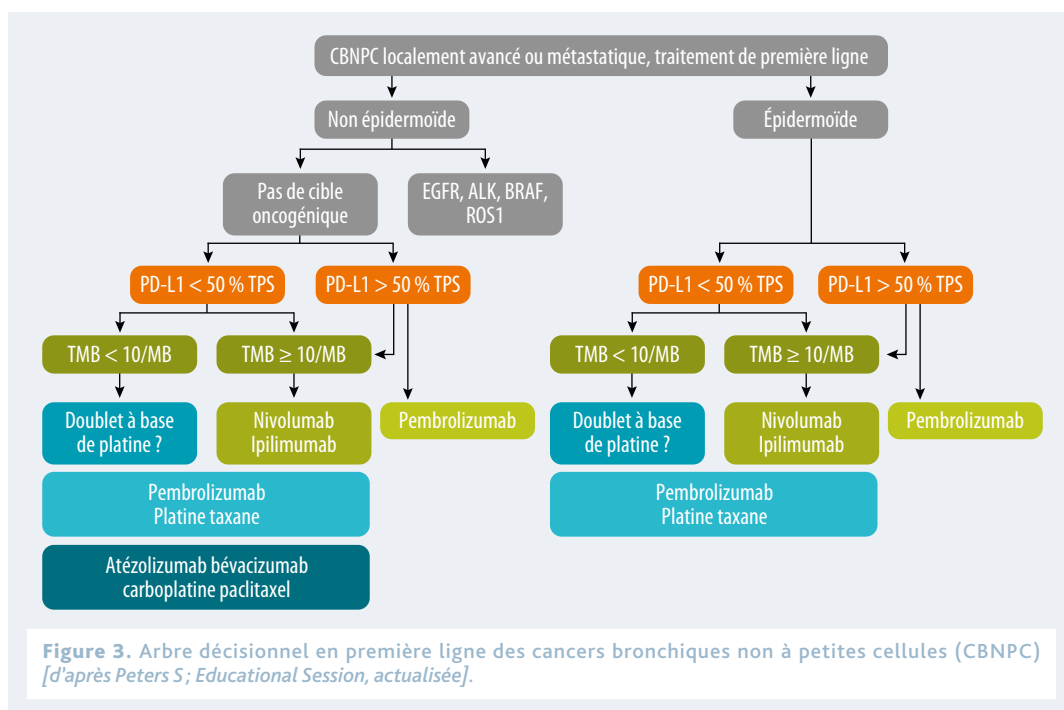
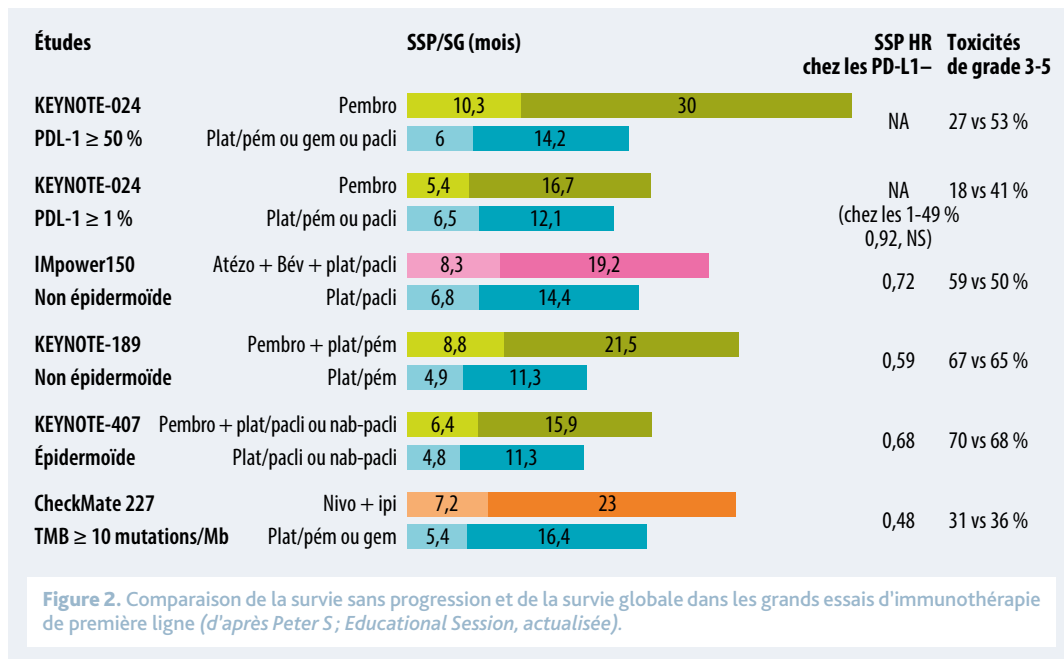
Concernant les cancers épidermoïdes, l'essai KEYNOTE-407 (Paz-Ares LG et al., abstr. 105) est une étude de phase III qui a comparé la CT (carboplatine + paclitaxel ou nab-paclitaxel) seule ou en association avec le pembrolizumab. Les objectifs principaux étaient la SSP et la SG. Un statut PD-L1 de 1 à 49 % était retrouvé chez 37 % des patients dans les 2 groupes, il était de plus de 50 % chez 26 % des patients, et de moins de 1 % dans 35 % des cas. La SG est significativement en faveur du groupe immunothérapie (médiane de 15,9 contre 11,3 mois; HR = 0,64), ainsi que la SSP (médiane de 6,4 contre 4,8 mois; HR = 0,56). Un bénéfice en faveur de l'immunothérapie est retrouvé dans les différents sous-groupes; plus le statut de PD-L1 est élevé, plus

il est important. Le profil de tolérance est classique, avec la toxicité de la CT et de l'immunothérapie. Ces données placent ainsi le pembrolizumab en association avec la CT comme une nouvelle option thérapeutique dans les cas de cancer épidermoïde, mais le pembrolizumab seul reste probablement préférable chez les patients ayant un statut PD-L1 > 50 %, et l'association chez ceux dont le niveau d'expression est plus faible ou nul.

IMpower131

L'essai IMpower131 est une étude de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab en association avec du carboplatine et du nab-paclitaxel ou du paclitaxel à une CT (carboplatine et nab-paclitaxel) en monothérapie dans les cancers épidermoïdes de stade IV.

Cet essai a recruté 1 021 patients qui ont été randomisés de façon égale (1:1:1): atézolizumab + carboplatine + paclitaxel (groupe A); atézolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel (groupe B); carboplatine + nab-paclitaxel (groupe C, bras contrôle). Les patients du groupe A ont reçu 4 ou 6 cycles d'atézolizumab + carboplatine + paclitaxel, suivis d'un



traitement d'entretien par atézolizumab toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou aussi longtemps que le bénéfice clinique était maintenu. Les patients du groupe B ont reçu 4 ou 6 cycles d'atézolizumab + carboplatine + nab-paclitaxel, suivis d'un traitement d'entretien par atézolizumab. Les patients du groupe C ont reçu 4 ou 6 cycles de carboplatine + nab-paclitaxel, suivis d'une phase de surveillance.

Les critères de jugement principaux étaient la SSP évaluée par les investigateurs dans la population en ITT (groupe B versus C), ainsi que la SG dans la population en ITT (groupe B versus C). Le nombre de patients inclus était de 338 pour le groupe A, 343 pour le groupe B et 340 pour le groupe C. Le suivi minimal était de 9,8 mois, et la SSP médiane, de 6,3 mois dans le groupe B, contre 5,6 mois dans

le groupe C (HR = 0,715 ; IC₉₅: 0,603-0,848 ; p = 0,0001). Un avantage de SSP a été observé dans tous les sous-groupes d'expression du PD-L1 et était plus prononcé dans le groupe des patients ayant une forte expression de PD-L1 sur les cellules tumorales TC3 ou les cellules immunitaires IC3. Le taux d'EI liés au traitement était de 91,3 % (groupe A), 94,6 % (groupe B) et 90,7 % (groupe C) ; le taux d'EI de grade 3-4 était de 42,8 % (groupe A), 68,0 % (groupe B) et 56,9 % (groupe C) ; le taux d'EI graves était de 22,3 % (groupe A), 20,4 % (groupe B) et 10,5 % (groupe C). Les données préliminaires de SG ont été présentées et ne montrent pas, pour l'instant, de différence significative. L'essai IMpower131 a atteint son objectif d'amélioration de la SSP du groupe B par rapport au groupe C. Le profil de tolérance était conforme aux risques connus des différentes molécules du traitement ; aucun nouveau signe n'a été identifié.

L'ensemble des données de survie de ces études est résumé dans la [figure 2, p. 423](#). L'algorithme de première ligne se complique encore si l'on met en parallèle les résultats de l'étude KEYNOTE-189, présentée à l'ACR, qui montrent la supériorité de l'association pembrolizumab + CT par rapport à la CT seule chez tous les patients, quelle que soit l'expression de PD-L1 (3). Quel sera le standard de première ligne : immunothérapie seule ou immunothérapie et CT ? Cette question s'ajoute à d'autres interrogations sur la définition du biomarqueur : PD-L1 sera-t-il le seul, ou le TMB le complétera-t-il ? Un arbre décisionnel a été proposé par S. Peters lors d'une session de synthèse des données du congrès ([figure 3, p. 423](#)).

Immunothérapie adjuvante dans les CBNPC de stade III

Étude du Hoosier Oncology Group

On sait depuis l'étude PACIFIC que l'immunothérapie utilisée en adjuvant de la radiochimiothérapie concomitante améliore très nettement la SSP et la SG dans les cas de stade III (4). Une étude de phase II du Hoosier Oncology Group (HOG) [[Durm GA et al., abstr. 8500](#)] a inclus 92 patients de stade III traités par CT (cisplatine + VP16, cisplatine + pémétréxed, carboplatine + paclitaxel) associée à une radiothérapie concomitante de 59,4 à 66,6 Gy, suivie éventuellement de 2 cycles de CT de consolidation. Un bilan d'imagerie était réalisé 4 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie, et, en cas de réponse objective ou de maladie stable, le patient recevait 200 mg/21 j de pembrolizumab pendant 12 mois. Les patients étaient à 65 % des hommes, 60 % présentaient des stades IIIA non résécables, 44 % étaient atteints de cancer épidermoïde. L'association carboplatine + paclitaxel était utilisée par plus de 70 % des patients ; seuls 4 % ont reçu une CT de consolidation. Sur les 53 patients dont le statut PD-L1 était connu, 31 avaient une expression de PD-L1 > 50 %, et 11, une expression < 0 %. Au total, 43,5 % des patients ont pu finir le schéma complet ; le nombre médian de cycles de pembrolizumab reçu était de 13,5 (extrêmes : 1,0-19,0).

Des toxicités pulmonaires ont été rapportées pour 16 patients (10 de grade 2, 4 de grade 3, 1 de grade 4 et 1 de grade 5). Le délai médian avant la survenue de pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) était de 8,4 semaines (extrêmes : 1,1-48,0). Soixante-quinze pour cent des toxicités de grade > 2 sont survenues dans les 3 premiers mois. Le [tableau](#) compare les résultats de cette étude et ceux de l'étude PACIFIC. Les résultats sont globalement comparables, même s'il est difficile de comparer une étude de phase II, avec des patients forcément sélectionnés, à une étude de phase III. Il faut noter que l'instauration du traitement était plus tardive dans l'essai du HOG que dans l'étude PACIFIC. Plus de toxicités pulmonaires sont observées, mais il est difficile de faire la part des choses entre celles liées à la chimioradiothérapie et la toxicité propre à l'immunothérapie.

Essai NICOLAS

L'essai NICOLAS ([Peters S et al., abstr. 8510](#)) de phase II étudie la tolérance de l'association CT +

Tableau. Comparaison des caractéristiques de survie des études de chimioradiothérapie et immunothérapie (d'après [Durm GA et al., abstr. 8500, actualisé](#)).

Objectif	LUN14-179	PACIFIC (durvalumab)	PACIFIC (placebo)
Suivi médian (mois)	18,6	14,5	14,5
Temps avant décès ou maladie métastatique			
Médiane (mois)	22,4	23,2	14,6
12 mois (%)	74,7		
18 mois (%)	60,0		
Survie sans progression			
Médiane (mois)	17,0	16,8	5,6
12 mois (%)	60,2	55,9	35,3
18 mois (%)	49,9	44,2	27,0
24 mois (%)	44,6		

irradiation thoracique + immunothérapie en première ligne dans les CBNPC de stade III. La question est de savoir si commencer l'immunothérapie dès le début de l'association CT et radiothérapie permet d'améliorer l'effet thérapeutique. Les patients recevaient 3 cycles d'un doublet à base de platine (associé à étoposide + vinorelbine ou pémétréxed) et une radiothérapie thoracique en fractionnement conventionnel de 66 Gy, commençant au moment du deuxième cycle de chimiothérapie. Le nivolumab (360 mg/3 sem.) était administré en même temps que la radiothérapie (4 cycles), puis à raison de 480 mg toutes les 4 semaines. Le critère principal était la tolérance : survenue d'une pneumopathie radique ou d'événements pulmonaires de grade 3 dans les 6 mois suivant la fin de la radiothérapie. L'objectif secondaire était la SSP à 12 mois.

Lors du congrès de l'ASCO®, S. Peters a rapporté dans l'analyse intermédiaire les données des 21 premiers patients sur les 62 actuellement recrutés, avec un suivi médian de 6,6 mois (âge médian : 63 ans). Les principaux EI étaient la fatigue et l'anémie.

Cette analyse intermédiaire n'a pas démontré de toxicité et laisse envisager la faisabilité d'une association CT + immunothérapie pendant le temps de la radiothérapie thoracique.

En attendant les résultats de phase III, seul le durvalumab est à utiliser en adjuvant en cas de cancer bronchique de stade III.

Ciblage des patients EGFR muté

Le traitement de première ligne des patients EGFR muté repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK). À ce jour, 3 ITK – l'erlotinib, le géfitinib (première génération) et l'afatinib (deuxième génération) – sont proposés dès la première ligne et supérieurs à la CT en termes de SSP. L'osimertinib, ITK de première génération, va probablement remplacer ces médicaments en première ligne du fait d'une SSP plus longue et d'une supériorité confirmée dans un essai de phase III (5).

Cependant, des solutions alternatives reposant sur des stratégies d'association ou sur des ITK de deuxième génération ont été proposées afin d'améliorer l'efficacité dès la première ligne.

Une étude de phase III, déjà présentée en 2017, a comparé en première ligne une deuxième génération d'inhibiteur de l'EGFR (dacomitinib, 45 mg/j) à la première génération (géfitinib, 250 mg/j) chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire EGFR

muté (*Linke G et al., abstr. 9004*). Les données de SSP étaient déjà connues et publiées, et très en faveur du dacomitinib (14,7 versus 9,2 mois) [6]. Le dacomitinib a montré une amélioration significative de la SG (HR = 0,76), avec une survie médiane de 34,1 mois (29,5-37,7), contre 26,8 mois (23,7-32,1) avec le géfitinib. Les taux de survie à 30 mois étaient de 56,2% avec le dacomitinib et de 46,3% avec le géfitinib. Seuls 9,7% des patients ont reçu lors de la progression un inhibiteur de troisième génération de l'EGFR dans le bras dacomitinib, et 11,0% dans le bras géfitinib. On retrouve, en revanche, un profil de tolérance en faveur du géfitinib. Dans le bras dacomitinib, les EI rapportés étaient des diarrhées de grade ≥ 3 (8,8%), des paronychies (7,5%), des rashes acnéiformes (13,7%) et des stomatites (3,5%). Le dacomitinib est le premier inhibiteur de l'EGFR de deuxième génération à démontrer un bénéfice en SG comparativement à un inhibiteur de première génération, et apparaît ainsi comme une option de traitement de première ligne chez les patients EGFR muté.

Les données de 2 études japonaises évaluant le bénéfice de l'ajout du bévaccizumab à l'erlotinib en première ligne dans le cancer pulmonaire EGFR muté ont été rapportées lors de la session orale. Il s'agit, pour l'une, des résultats de SG de l'étude JO25567 de phase II (*Furuya N et al., abstr. 9006*), dont les résultats sur la SSP étaient fortement en faveur de la combinaison en première ligne (16,4 versus 9,8 mois). La SG, en revanche, bien que globalement prolongée, n'est absolument pas significativement différente (47 mois pour la combinaison, contre 47 mois pour l'erlotinib seul; HR = 0,81) entre les 2 bras de traitement. Cette étude de phase II ne confirme donc pas le bénéfice du bévaccizumab sur la SSP. Il convient d'attendre les résultats de survie de l'étude de phase III NEJ026, qui fait la même comparaison, dans laquelle la SSP est en faveur de l'association (16,9 versus 13,3 mois; HR = 0,6). La tolérance de l'association est globalement bonne (*Yamamoto N et al., abstr. 9007*).

D'autres associations ont été proposées et présentées dans les sessions de posters (*Garcia Campelo R et al., abstr. 9012*; *Arrieta Rodriguez OG et al. 9013*; *Mazières J et al., abstr. 9097*). De faibles taux d'ARNm de BRCA1 étaient corrélés avec une SSP plus longue chez les patients atteints de CBNPC EGFR muté traités par erlotinib, alors qu'une SSP plus courte était associée à des taux de BRCA1 intermédiaires. Une étude (*Garcia Campelo R et al., abstr. 9012*) a évalué l'association de l'olaparib, un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), avec le

géfitinib dans le CBNPC EGFR muté. Un essai de phase I antérieur avait confirmé l'innocuité de cette combinaison. La dose recommandée pour la phase II était de 250 mg/j de géfitinib et de 200 mg × 3/j d'olaparib. Cent quatre-vingt-deux patients ont été randomisés : 91 dans le groupe géfitinib et 91 dans le groupe géfitinib + olaparib. L'association géfitinib + olaparib n'a pas apporté d'avantages significatifs par rapport au géfitinib seul.

La metformine a une activité antitumorale en impliquant le gène suppresseur de tumeur LKB1. L'inactivation de LKB1 est courante dans le CBNPC et associée à un phénotype clinique plus agressif. Des études rétrospectives ont montré que la metformine pourrait effectivement augmenter la sensibilité aux ITK dans le CBNPC, améliorant ainsi la SSP et ayant un impact potentiel sur la SG chez ces patients. Une étude randomisée a comparé l'effet de la metformine en association avec un ITK de l'EGFR par rapport à l'ITK seul chez des patients atteints d'adénocarcinome et porteurs de mutations d'EGFR (*Arrieta Rodriguez OG et al., abstr. 9013*). Dans cet essai clinique de phase II, 116 patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire de stade IV avec mutations d'EGFR ont été randomisés en 2 groupes : metformine + ITK de l'EGFR (n = 49) ou ITK seul (n = 67). Le critère d'évaluation principal était la SSP ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponses objectives (RO), le taux de contrôle de la maladie et la SG. Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement. Le suivi moyen des patients était de 12,9 mois. La SSP médiane était significativement plus longue chez les patients ayant reçu l'association que chez ceux ayant reçu l'ITK seul (14,0 versus 10,0 mois ; p = 0,017). Le taux de réponses était plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin (67,4 versus 47,5 % ; p = 0,044). La SG médiane était de 24,8 mois. Les patients recevant l'association avaient une SG plus longue (27,2 versus 19,0 mois ; p = 0,015). Cette étude suggère que l'ajout de la metformine à la thérapie standard par ITK de l'EGFR a un effet significatif sur la SSP, le taux de réponses et la SG des patients atteints de CBNPC, ce qui justifie de poursuivre les études dans l'espoir de confirmer ces résultats.

Enfin, J. Mazières (*Mazières J et al., abstr. 9097*) a présenté, au nom de l'Inter groupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT), un essai randomisé de phase II comparant un traitement par ITK de l'EGFR au même ITK associé à un antiestrogène, le fulvestrant, chez des femmes atteintes d'un CBNPC à un stade avancé (essai IFCT-1003

LADIE). Les études précliniques montraient que les associations d'ITK de l'EGFR combinées à des antiestrogènes pouvaient réduire ou retarder le risque de survenue d'une résistance aux ITK. L'étude a inclus des femmes postménopausées, de PS 0-2, ayant un adénocarcinome pulmonaire de stade avancé. Elles ont été traitées par géfitinib, contre géfitinib + fulvestrant dans le groupe EGFR muté, en première ou deuxième ligne. L'objectif principal était la SSP. L'ajout de géfitinib au fulvestrant n'a pas été associé à une amélioration significative de la SSP (9,9 versus 10,1 mois) ni de la SG (22,1 versus 29,9 mois). La tolérance des traitements était habituelle, sans surcroît de toxicité avec le fulvestrant, et aucun décès toxique n'a été à déplorer.

Un essai associant CT + géfitinib de façon soit séquentielle en alternance, soit concomitante, a été publié en 2013 (7). Il montrait une médiane de SG prometteuse, à plus de 40 mois, dans le groupe traité de façon concomitante. Un nouvel essai (*Nakamura A et al., abstr. 9005*) du même groupe d'investigateurs a inclus 345 patients atteints de CBNPC avec mutation d'EGFR, non traités antérieurement, âgés de 20 à 75 ans, de PS 0-1, avec une randomisation équilibrée (1:1) : pour le groupe contrôle, géfitinib seul suivi, après progression, d'une CT par carboplatine + pémétréxed puis d'un traitement d'entretien par pémétréxed jusqu'à progression ; pour le groupe expérimental, géfitinib tous les jours, avec 4 à 6 cycles de carboplatine + pémétréxed puis traitement d'entretien par pémétréxed jusqu'à progression ou toxicité, toujours associé au géfitinib (groupe association). L'objectif principal était la SG, les objectifs secondaires étaient les toxicités, la survie sans progression "1" (SSP1) entre le premier traitement et la rechute dans le groupe contrôle et la rechute dans le groupe association, et la SSP2 calculée après la reprise de l'évolution après la CT dans le groupe contrôle ou qui est analogue à la SSP1 du groupe association. Les taux de réponses ont significativement augmenté, de 67,4 à 84,0 %, avec très peu de patients en progression. La SSP1 est significativement plus importante dans le groupe association que dans le groupe contrôle (20,9 contre 11,2 mois). En revanche, la SSP2 dans le groupe séquentiel est identique à celle du groupe association (20,7 contre 20,9 mois). La SG est plus élevée dans le groupe association : 52,2 contre 38,8 mois. C'est le premier essai de phase III où des chiffres supérieurs à 50 mois de médiane de survie sont atteints pour des patients porteurs de mutations d'EGFR. Les toxicités sont avant tout celles de la CT.

Cet essai est important ; néanmoins, il ne prend pas en compte les mutations T790M et la place de l'osimertinib.

L'osimertinib a démontré une efficacité supérieure à celle des ITK de l'EGFR de première génération, en cas de délétion de l'exon 19 ou de mutations L858R et de mutation T790M, et sera le traitement de première ligne dans les pays où il sera commercialisé. On a cependant peu de données concernant son efficacité sur les mutations inhabituelles de l'EGFR. Dans une étude (*Ahn MJ et al., abstr. 9050*), 36 patients (âge : 59,5 ans ; 61 % d'hommes ; 44 % de non-fumeurs ; 97 % d'adénocarcinomes ; 61 % en première ligne thérapeutique), porteurs de mutations rares (hormis celles citées et les insertions de l'exon 20), ont été traités par osimertinib à la dose habituelle de 80 mg/j. Les toxicités étaient celles attendues, le taux de RO était de 50 % (7 des 9 patients avec mutation L861Q, 10 des 19 patients avec mutation G719A/C/D/S/X, 3 des 8 patients avec mutation S768I), avec des réponses majeures ; le taux de contrôle de la maladie était de 88,9 %, avec une SSP de 9,5 mois et une durée médiane de réponse de 7 mois. Sur les 9 patients ayant des métastases cérébrales, 5 RO, 2 stabilisations et 2 progressions ont été observées.

L'osimertinib a démontré son efficacité dans certains cas de mutations rares, mais il est surprenant que les insertions dans l'exon 20, qui représentent 4 à 8 % des mutations d'EGFR, n'aient pas été incluses dans cette étude.

Le TAK-788 (AP32788) cible l'exon 20 d'EGFR et de HER2. Une étude de phase I avec escalade de dose (3 + 3) a été présentée (*Doebele RC et al., abstr. 9015*). Les EI les plus courants (principalement de grade 1-2) étaient la diarrhée, les nausées et la fatigue. Quelques cas de pneumopathie étaient rapportés. Le taux de réponses était de 39 % (24 patients à une dose de 80-160 mg/j), avec des réponses observées aussi bien chez les patients avec mutation de l'exon d'EGFR que de HER2. Des réponses à plus de 10 mois étaient rapportées : il conviendra donc de suivre le développement de cette molécule. La dose de 160 mg/j a été retenue pour la phase II, qui est en cours.

Ciblage des patients avec réarrangement d'ALK

Plusieurs lignes d'ITK anti-ALK sont maintenant disponibles, et nous disposons d'ITK de première génération, comme le crizotinib ; de deuxième

génération, comme le céritinib et l'alectinib, et de troisième génération, le brigatinib et le lorlatinib. Ces dernières molécules se caractérisent par leur efficacité sur plusieurs mutations de résistance, dont la mutation G1202R.

L'étude ALEX, présentée au congrès de l'ASCO® de 2017 (8), a été actualisée. Il s'agissait de comparer l'alectinib 600 mg matin et soir au crizotinib 250 mg matin et soir (*Camidge DR, abstr. 9043*). L'alectinib améliore de façon importante la SSP, retarde le temps jusqu'à progression cérébrale et améliore le taux et la durée de réponse au niveau cérébral, cela avec un profil de tolérance plus favorable que celui du crizotinib. Ces données mises à jour montrent un gain supplémentaire de SSP par rapport à l'analyse initiale. L'alectinib s'est révélé supérieur au crizotinib (HR = 0,43), avec une SSP médiane de 34,8 mois. La réponse a été de plus longue durée et plus profonde avec l'alectinib qu'avec le crizotinib. L'alectinib a montré une meilleure tolérance que le crizotinib, malgré une durée de traitement plus longue, confortant ainsi l'alectinib comme traitement de première ligne pour ces patients.

Il n'y a pas de données témoignant de façon incontestable de l'intérêt de l'immunothérapie chez les patients ALK+, souvent peu représentés dans les grands essais d'immunothérapie, voire exclus de certaines études. Très souvent, on considère, par analogie avec les patients EGFR muté, qu'ils pourraient ne pas bénéficier de l'immunothérapie. Néanmoins, il apparaît capital de préciser l'intérêt de cette classe thérapeutique dans cette population dont l'état est fortement amélioré par les ITK mais qui, inéluctablement, finit par devenir résistante. Le réarrangement d'ALK est souvent associé à une expression de PD-L1 sur les cellules tumorales ; cependant, cette expression est plus vraisemblablement constitutionnelle qu'associée à une réponse immune. L'idée d'associer ITK anti-ALK et immunothérapie a déjà été étudiée, avec des travaux préliminaires combinant crizotinib et nivolumab (9) ou céritinib et nivolumab. Ces 2 études se sont caractérisées par un excès de toxicité cutanée et hépatique. Lors du congrès de l'ASCO® de 2018, les associations avélumab + crizotinib ou lorlatinib (essai JAVELIN Lung 101) [*Shaw AT et al., abstr. 9008*] et alectinib + atézolizumab (*Kim DW et al., abstr. 9009*) ont été présentées. Le profil de tolérance de ces 3 associations est beaucoup plus favorable ; néanmoins, les résultats en matière de réponses sont décevants et ne sont pas meilleurs qu'avec l'ITK utilisé seul.

Traitement des cancers à petites cellules

Aucun progrès réel dans les traitements des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) n'est apparu depuis plus de 20 ans. L'immunothérapie est un espoir, mais sa place dans la stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation.

D.C. Cho (*Cho DC et al., abstr. 8517*) a rapporté un essai de phase I dans les CBPC de stade IV. Le traitement comprenait l'association durvalumab (20 mg/kg toutes les 4 semaines) + trémélimumab (1 mg/kg pour 7 cycles de 4 semaines, suivis de 2 cycles séparés de 12 semaines), puis le durvalumab (20 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant 1 an. Un retraitement était possible en cas de réévoluation. Trente patients, de PS 0 ou 1, ont été inclus, en deuxième et troisième lignes majoritairement, mais 43 % étaient en première ligne thérapeutique. Le taux de RO était de 13,3 %, avec 2 réponses complètes (RC). La durée médiane de réponse était de 18,9 mois; la SSP, de 1,8 mois, et la SG, de 7,9 mois. Les EI les plus fréquents étaient la fatigue et l'atteinte cutanée (prurit, rash).

Cette association avait une toxicité modérée et attendue ainsi qu'une efficacité prometteuse avec des réponses durables mais un faible pourcentage de réponses, aussi bien chez les patients atteints d'un CBPC résistant aux sels de platine que chez ceux ayant un CBPC sensible.

J.W. Goldman (*Goldman JW et al., abstr. 8518*) a rapporté l'efficacité du durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an, chez 21 patients atteints d'un CBPC de stade IV en première (4 patients) ou en deuxième ligne thérapeutique et ultérieure chez les 17 autres. La RO était de 9,5 %, avec une durée de réponse prolongée dans les 2 cas. La SSP était de 1,8 mois, et la SG, de 4,8 mois. La toxicité était faible, de grade 2, comprenant nausées, fatigue et rash.

Le pembrolizumab a été évalué dans un essai *basket* de phase II, concernant 11 types tumoraux, dont des CBPC au-delà de la première ligne (*Chung HC et al., abstr. 8506*). Parmi les 107 patients inclus, 42 (39 %) avaient une tumeur PD-L1+, et 50 (47 %), une tumeur PD-L1-. Le taux de réponses au pembrolizumab était de 18,7 % (11,8-27,4) dans l'ensemble de la population, de 35,7 % (21,6-52,0) chez les patients atteints de tumeurs PD-L1+, et de seulement 6,0 % (1,3-16,5) chez ceux atteints de tumeurs PD-L1-. La SSP médiane était respectivement de 2,0 mois (1,9-2,1), 2,1 mois (2,0-9,9) et 1,9 mois (1,6-2,0). La SG médiane était de

9,1 mois (5,7-14,6), 14,6 mois (5,6-non estimable) et 7,7 mois (3,9-10,4). Le profil de tolérance était classique pour cette immunothérapie. Le pembrolizumab a montré une activité antitumorale prometteuse et des réponses durables dans ce type histologique, notamment chez les patients PD-L1+, ce qui n'avait jusque-là pas été clairement démontré dans des études de plus faibles effectifs. Ces abstracts démontrent qu'une monothérapie ou une association d'immunothérapie sont réalisables en lignes avancées de CBPC, avec un taux de réponses assez faible, mais des durées de réponse particulièrement longues.

Manifestement, l'immunothérapie ne peut être à elle seule la solution que l'on espère depuis plus de 30 ans... Les études CASPIAN (durvalumab ± trémélimumab + CT versus CT seule), l'essai BALTIC de phase II (durvalumab + trémélimumab en deuxième ligne dans les CBPC réfractaires aux sels de platine) et les essais avec atézolizumab ou nivolumab avec ou sans ipilimumab devraient mieux préciser la place de l'immunothérapie dans les CBPC.

L'étude TRINITY (*Carbone DP et al., abstr. 8507*) est un essai de phase II en ouvert évaluant le bénéfice du rovalpituzumab tésirine (rova-T) chez les patients atteints d'un CBPC déjà traité (troisième ligne et au-delà), surexprimant DLL3. Les patients recevaient une injection de rova-T à J1, puis une deuxième à 6 semaines. Soixante-dix pour cent des patients inclus avaient un niveau élevé de DLL3 (≥ 75 % de cellules tumorales positives par immunohistochimie). Au total, 339 patients ont été inclus, dont 23 % s'étaient montrés résistants en première ligne thérapeutique, 77 % en troisième ligne, 15 % en quatrième ligne et 8 % au-delà. Le taux de réponses selon les investigateurs était de 18,0 % (médiane de survie : 5,6 mois), et de 19,7 % (médiane de survie : 5,7 mois) chez les patients ayant un niveau élevé de DLL3. Les EI courants étaient la fatigue (38 %), la photosensibilité (36 %), l'épanchement pleural (32 %), l'œdème périphérique (31 %), la thrombocytopenie (25 %). Les EI de grade 3-4 liés au médicament étaient la thrombocytopenie (11 %), la photosensibilité (7 %), l'épanchement pleural (4 %) et la fatigue (4 %). Le rova-T confirme, dans cette phase II, les données publiées de la phase I, avec une activité antitumorale chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes pour un CBPC, avec un profil de tolérance maintenant bien connu pour ce traitement qui peut limiter son utilisation chez les patients fragiles. Le rova-T est actuellement en phase III dans 2 études (maintenance en première ligne et en deuxième ligne).

Traitement des mésothéliomes

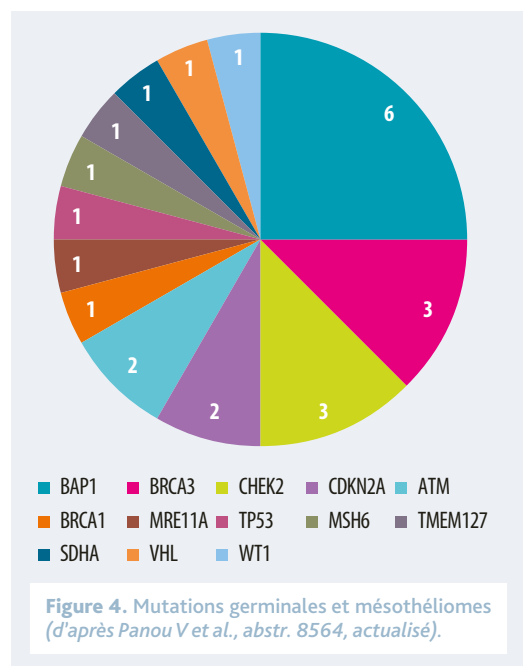
L'amiante est une cause reconnue de mésothéliome, mais seule une faible proportion des patients exposés développe cette tumeur rare, et certaines personnes ont un mésothéliome sans qu'une exposition asbestosique puisse être retrouvée. Une étude monocentrique a exploré la présence de mutations germinales dans les mésothéliomes.

Entre avril 2016 et septembre 2017, 198 patients consécutifs ont pu être étudiés (69 % d'hommes ; âge médian : 67 ans ; 78 % atteints de mésothéliome pleural ; 79 % avec histologie épithélioïde). Au total, 14 % des patients avaient un parent (premier degré) atteint d'un cancer ; 53 % avaient une exposition à l'amiante certaine ; 11 %, probable ; 18 %, possible, et 18 %, non retrouvée. La recherche de mutations germinales était effectuée sur du sang (n = 15) ou de la salive (n = 183), avec une recherche par NGS de 85 gènes. Vingt-trois des 198 patients avaient au moins 1 mutation germinale sur 13 gènes. BAP1 n'était retrouvé que chez 6 de ces patients. Les caractéristiques cliniques les plus fréquentes de ces 23 patients étaient les suivantes : un âge jeune, une atteinte péritonéale, un antécédent de cancer, l'absence d'exposition à l'amiante. La présence de mutations germinales de 6 gènes était plus fréquente dans cette population de patients atteints de mésothéliome que dans une population de patients sans cancer : BAP1, BRCA2, CDKN2A, TMEM127, VHL, WT1. Au total, 12 % des patients

atteints d'un mésothéliome ont au moins 1 mutation germinale, et BAP1 ne représente que 25 % des cas (figure 4). Cette surreprésentation de certains gènes est un argument en faveur d'une cause génétique au développement des mésothéliomes. Une recherche de mutations germinales chez les patients atteints d'un mésothéliome semble logique, surtout chez les sujets jeunes sans exposition évidente à l'amiante et ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer.

Depuis l'étude de Vogelzang présentée à l'ASCO® de 2002 (10), l'association pémétréxed + cisplatine s'est imposée comme standard thérapeutique des mésothéliomes inopérables. L'étude IFCT-GFPC-0701 : MAPS (Mesothelioma Avastin® cisplatine Pemetrexed Study) est un essai clinique dont la promotion était assurée par l'IFCT (11). Cette étude a comparé, en première ligne chez des patients présentant un mésothéliome pleural, l'association pémétréxed + cisplatine avec ou sans bévécizumab. Quatre cent quarante-huit patients ont été randomisés. Cette étude atteint son objectif principal d'amélioration de la SG, avec un gain de médiane de survie de 2,7 mois, au prix d'une augmentation modérée des EI, en particulier ceux liés au bévécizumab (hypertension artérielle, thrombose, hémorragie). Cette étude de phase III améliore la survie dans cette maladie et fait de l'association cisplatine + pémétréxed + bévécizumab le nouveau standard de référence, en l'absence toutefois de contre-indication au bévécizumab. Les résultats concernant la qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-LC13), un critère d'évaluation secondaire de MAPS, ont été présentés cette année. La survie sans détérioration de la qualité de vie a été évaluée. Sur les 448 patients inclus dans l'étude MAPS entre 2008 et 2014, 428 (95,5 %) ont rempli les questionnaires. L'ajout de bévécizumab au cisplatine et au pémétréxed améliorait significativement la douleur (HR = 0,81 ; IC₉₅ : 0,67-0,99 ; p = 0,041) et le risque d'apparition d'une neuropathie périphérique (HR = 0,73 ; IC₉₅ : 0,60-0,89 ; p = 0,002).

Trois essais de phase II (Hassan R et al., abstr. 8563 ; Desai A et al., abstr. 8565 ; Hamad H et al., abstr. 8569) ont étudié l'intérêt d'une immunothérapie (avélumab, pembrolizumab et nivolumab) en première ligne, en deuxième ligne ou au-delà chez des patients atteints de mésothéliome. Seule 1 étude a inclus des patients en première ligne (Hamad H et al., abstr. 8569). Les taux de réponses sont compris entre 18 et 24 %, la SSP est de 4,0 à 5,1 mois, avec une toxicité attendue et modérée. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la réponse et l'expression de PD-L1 dans l'étude de H. Hamad et al.,



mais une corrélation a été trouvée dans celle de A. Desai et al., entre le taux de réponses, de 7, 25 et 43 %, respectivement, et le statut PD-L1 (0 %, 1-49 %, ≥ 50 %). Dans cette étude, 22 % des patients avaient une expression de PD-L1 > 50 % ; 32 %, entre 1 et 49 %, et 44 %, < 1 %.

L'immunothérapie apparaît prometteuse dans les traitements de deuxième ligne des mésothéliomes, mais le faible nombre de patients inclus ne permet pas de tirer de conclusions définitives.

A.K. Nowak (Nowak AK et al., abstr. 8503) a rapporté une étude australienne de phase II avec la combinaison cisplatine + pémétrexed (6 cycles) + durvalumab à la dose de 1125 mg, toutes les 3 semaines pendant 2 mois. Cinquante-quatre patients étaient prévus dans cet essai suivant un schéma de Simon en 2 étapes. Les résultats des 31 patients de la première étape sont ainsi rapportés cette année. L'objectif principal était la SSP à 6 mois, avec passage en phase III si la SSP à 6 mois était supérieure à 65 %. Les critères d'inclusion étaient habituels : mésothéliome non traité antérieurement, PS 0 ou 1, maladie mesurable, pas de corticoïdes > 10 mg, étude de PD-L1 et autres biomarqueurs. Les 54 patients ont été inclus pendant 10 mois ; 97 % avaient une histologie épithélioïde.

À 6 mois, le taux de SSP était de 65 %, et la SSP médiane atteignait 7,3 mois. Les RO étaient : 55 % de RO sans RC et 23 % de stabilité et selon les critères mRECIST, 58 % de RO et 29 % de stabilité.

Les toxicités étaient celles attendues avec la CT, et les toxicités liées au durvalumab semblent faibles (grade > 3 : 1 insuffisance surrénale, 1 insuffisance rénale, élévation de la lipase). Ces résultats préliminaires sont en faveur de l'efficacité de l'association CT et immunothérapie en première ligne thérapeutique dans les mésothéliomes malins. Néanmoins, dans cet essai, il y a une grande majorité de mésothéliomes d'histologie épithélioïde. L'essai MAPS/IFCT avec l'association cisplatine + pémétrexed + bévaccinumab donnait une SSP de 9,2 mois, ce qui est supérieur aux 7,3 mois rapportés dans cette étude de phase II. On espère que l'association CT + immunothérapie donne des résultats favorables et que la future phase III utilise comme bras standard le cisplatine + pémétrexed + bévaccinumab.

Conclusion

Le congrès de l'ASCO® de 2018 introduit de profonds changements dans la prise en charge des CBNPC. L'immunothérapie va devenir présente dans toutes les lignes de traitement, et la CT, que nous imaginions en retrait, revient, en association avec l'immunothérapie. Les biomarqueurs PD-L1 et TMB sont complémentaires ; le premier est prédictif de la réponse à l'immunothérapie, alors que le second est plus sûrement le marqueur de l'efficacité à long terme de l'immunothérapie. ■

Les auteurs déclarent avoir des liens d'intérêts avec BMS, MSD, Lilly, Roche, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Takeda et Abbvie.

Références bibliographiques

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
2. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-104.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
6. Wu YL, Cheng Y, Zhou X et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-66.
7. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24:54-9.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
9. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation—positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol* 2018;13:682-8.
10. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
11. Zalcmán G, Mazieres J, Margery J et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-14.