

Les avancées dans la prise en charge des cancers bronchopulmonaires : ce qui change pour le réanimateur

Advances in the Management of Lung Cancers

J. Pinsolle · N. Terzi · L. Ferrer · M. Giaj Levra · A.-C. Toffart · D. Moro-Sibilot

© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde, mais son pronostic tend à s'améliorer depuis une dizaine d'années grâce à de nouvelles classes de traitements : l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'immunothérapie stimule le système immunitaire afin d'engendrer une réponse antitumorale. Ces molécules peuvent être prescrites chez la plupart des patients avec un CBP non à petites cellules (CBNPC) métastatique et entraînent parfois des réponses tumorales majeures et durables pouvant dépasser les 24 mois. Toutefois, cette efficacité concerne entre 20 et 50 % des patients selon la ligne de traitement. Les thérapies ciblées sont des traitements oraux visant les cellules tumorales porteuses d'anomalies génétiques spécifiques (addictions oncogéniques) et intéressent moins de 15 % des patients avec CBNPC, majoritairement les non-fumeurs. Les deux principales sont les mutations du gène de l'*epithelial growth factor receptor (EGFR)* et les réarrangements d'*anaplastic lymphoma kinase (ALK)*. Ces anomalies peuvent être diagnostiquées en quelques jours, parfois sur un prélèvement sanguin

(biopsie liquide pour détecter les mutations *EGFR*). Les thérapies ciblées améliorent la survie globale des patients dont la médiane dépasse les 30 mois. Toutefois, ces deux classes de traitement entraînent des toxicités spécifiques, fréquentes mais souvent bénignes. Les hospitalisations en réanimation des patients porteurs de CBNPC sont croissantes. L'amélioration du pronostic de ces patients est à prendre en compte lors de la discussion d'admission en réanimation sans conduire à des prises en charge déraisonnables.

Mots clés Cancer pulmonaire · Immunothérapie · ALK · EGFR · Réanimation

Abstract Lung cancer is the first cause of death from cancer in the world. For 10 years, its prognosis has improved due to new therapeutic classes as the immunotherapy or targeted therapy drugs. The immunotherapy stimulates the immune system which induces an antitumor immune response. These drugs can be used in all patients with an advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and can lead to durable tumor responses longer than 24 months. However, only 20–50% of patients respond to these treatments. Targeted therapies are oral drugs used in advanced NSCLC with molecular aberrations as *epithelial growth factor receptor (EGFR)* mutations or *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* rearrangements. These alterations are reported in 15% of patients with advanced NSCLC, mainly nonsmokers. This molecular diagnosis can be quickly performed and, sometimes, obtained by blood tests (liquid biopsy for *EGFR* mutations). Targeted drugs improve overall survival of patients with a median of 30 months. However, immunotherapy and targeted therapies involve specific toxicities which are common but often benign. Intensive care unit (ICU) admissions for patients with NSCLC increased over time. Due to prognosis improvement of these patients, ICU admissions should be discussed, avoiding unreasonable care.

J. Pinsolle (✉) · L. Ferrer (✉) · M. Giaj Levra (✉) · A.-C. Toffart (✉) · D. Moro-Sibilot (✉)

Unité d'oncologie thoracique, service hospitalo-universitaire de pneumologie-physiologie, pôle thorax et vaisseaux, CHU Grenoble-Alpes, avenue Maquis-du Grésivaudan, F-38700 La Tronche, France
e-mail : jpinsolle@chu-grenoble.fr, lferrer@chu-grenoble.fr, mgiajlevra@chu-grenoble.fr, actoffart@chu-grenoble.fr, dmoro-sibilot@chu-grenoble.fr

J. Pinsolle · N. Terzi (✉) · A.-C. Toffart · D. Moro-Sibilot

Faculté de médecine, université Grenoble Alpes, 23 avenue Maquis du Grésivaudan, F-38700, La Tronche, France
e-mail : nterzi@chu-grenoble.fr

N. Terzi

Service de médecine intensive réanimation, CHU Grenoble-Alpes, F-38000 Grenoble, France

Inserm U1042, université Grenoble-Alpes, HP2, F-38000 Grenoble, France

Keywords Lung cancer · Immunotherapy · ALK · EGFR · Intensive care

Introduction

En France, le cancer bronchopulmonaire (CBP) est fréquent avec une incidence de plus de 49 000 nouveaux cas en 2017 et se situe au deuxième rang des cancers chez l'homme [1]. Il s'agit du cancer de moins bon pronostic dans le monde et également en France où il est rapporté près de 31 000 décès en 2017. La survie quel que soit le stade au diagnostic est faible avec 17 % des patients en vie à cinq ans et 10 % à dix ans. Toutefois, le développement, ces dix dernières années, de nouvelles classes de traitements antitumoraux (thérapies ciblées, inhibiteurs des points de contrôle de l'immunité), rallongeant la survie des patients et souvent mieux tolérés que la chimiothérapie standard, a permis une amélioration de l'espérance de vie des patients (médiane de survie globale de 30 mois pour les patients répondeurs à l'immunothérapie et jusqu'à 35 mois pour les patients avec un réarrangement d'*anaplastic lymphoma kinase (ALK)* sous alectinib).

Deux grands types histologiques sont à distinguer : les cancers pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80 % des cas et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), minoritaires. Les CBNPC se répartissent entre adénocarcinomes, les plus fréquents, carcinomes épidermoïdes et d'autres sous types plus rares. Seuls les stades localisés ou localement avancés sont accessibles à un traitement à visée curative (chirurgie, radiothérapie ou radiochimiothérapie). En cas de contre-indication à ce type de traitement ou en cas de maladie d'emblée métastatique, le traitement de référence est la chimiothérapie. Le stade avancé ou métastatique est le plus fréquent au diagnostic et est associé à un moins bon pronostic [2]. Les patients atteints d'un CBP sont très à risque de développer des complications en lien avec la pathologie tumorale elle-même ou avec les traitements antitumoraux reçus [3–5].

De ce fait, la question d'un transfert en réanimation peut se poser. Les hospitalisations en réanimation des patients atteints de CBP sont fréquentes et en constante augmentation depuis une vingtaine d'années [6]. Dans plus de trois cas sur quatre, le cancer est la cause directe ou indirecte de la prise en charge en réanimation [7]. Toutefois, la mortalité de ces patients reste élevée de l'ordre de 30 à 50 % au cours de l'hospitalisation et de 40 à 70 % dans les trois à six mois après la sortie si le patient a survécu [8–12]. De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés en lien avec la pathologie tumorale (stade TNM, progression récente de la maladie, état général du patient) ou liés à l'affection aiguë (réversibilité, nombre de défaillances d'organe, recours à la ventilation mécanique).

La politique d'admission en réanimation des patients atteints d'un cancer bronchique n'a pas changé de façon significative ces dernières années, les principaux facteurs pronostiques restant les mêmes. L'objectif de cette revue est de présenter l'impact des nouvelles thérapies utilisées en oncologie thoracique sur la prise en charge en réanimation des patients atteints d'un CBP.

Immunothérapie : inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Mécanisme d'action

L'immunothérapie a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique en cancérologie et notamment celui du CBP. Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui permettent une levée de l'inhibition exercée sur les cellules immunitaires. En effet, au cours du développement tumoral, les cellules malignes échappent à la pression sélective du système immunitaire, notamment par l'activation de voies inhibitrices ou « points de contrôle », supposée assurer l'homéostasie et empêcher le développement de maladies auto-immunes [13]. Parmi ces voies, on compte l'axe *programmed cell death ligand 1 (PD-L1)/programmed cell death 1 (PD-1)* dont l'inhibition par les molécules d'immunothérapie permet l'activation des lymphocytes T dans les tissus périphériques au cours de la réponse inflammatoire [14]. Actuellement en France, trois molécules ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le CBNPC (anti-PD-1 : nivolumab et pembrolizumab ; anti-PD-L1 : atezolizumab) et une est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [anti PD-L1 : durvalumab]. Une autre protéine clé est le *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)* qui intervient plus précocement dans la régulation de l'immunité, au niveau du ganglion, lors de l'activation du lymphocyte T en réponse à la présentation d'un antigène [14]. Ses inhibiteurs (ipilimumab, tremelimumab) sont utilisés dans les CBP dans le cadre d'essais thérapeutiques en association à un anti-PD-1 ou PD-L1.

Efficacité

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont d'abord obtenu leur AMM en seconde ligne de traitement, avec des médianes de survie globale atteignant les 12 mois contre neuf mois sous chimiothérapie [15]. Le délai médian d'apparition de la réponse au traitement (diminution de taille de plus de 30 % des lésions tumorales) est de deux mois. Des cas de réponse prolongée sous traitement sont également décrits allant de six à plus de 24 mois [15,16]. Ces réponses tumorales sont observées chez 20 % des patients, et le contrôle de la maladie tumorale (réponse et stabilité) chez 50 % (Fig. 1).

Les résultats sont également très encourageants en première ligne de traitement, puisque la survie globale des patients sous pembrolizumab (patients dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1) atteint les 30 mois [17]. Les réponses tumorales concernent 40 à 50 % des malades. À ce jour, seuls 30 % des patients (ceux dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment PD-L1)

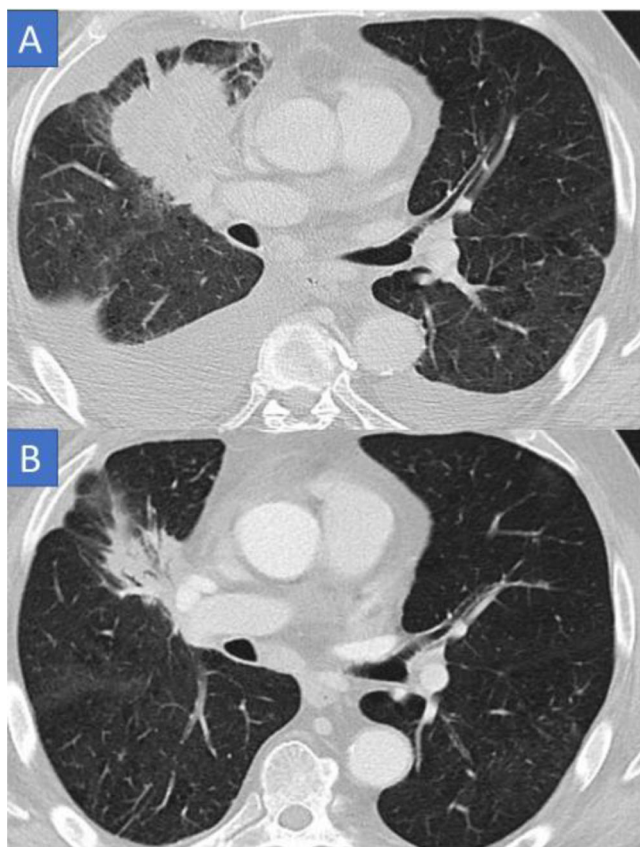


Fig. 1 Scanner thoracique en coupes axiales au niveau des lobes moyen et inférieur d'un patient avant (A) et après quatre cures de nivolumab (B). Régression en taille de la masse pulmonaire lobaire moyenne (passant de 80 à 23 mm) et de l'épaisseur des épanchements pleuraux après deux mois de traitement par nivolumab

peuvent bénéficier d'un inhibiteur de points de contrôle immunitaire en première ligne.

Des études récentes ont montré un intérêt pour l'association d'un anti-PD-1 ou PD-L1 à la chimiothérapie ou pour l'association d'un anti-PD-1 à un anti-CTLA4 en première ligne [18–20]. À ce jour, ces associations n'ont pas encore d'AMM.

Particularités évolutives sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaires : hyperprogression et pseudoprogression

Deux particularités évolutives peuvent survenir au cours de ces traitements : l'hyperprogression et la pseudoprogression.

L'hyperprogression est définie par une majoration de taille des lésions tumorales de plus de 50 % dans les deux mois suivant l'initiation de l'immunothérapie et survient dans 10 à 20 % des cas selon les séries et associée à une

aggravation de l'état général du patient [21]. Elle est associée à un risque de décès précoce [22].

La pseudoprogression correspond à une augmentation de taille significative des lésions scanographiques sur la première évaluation tumorale six à huit semaines après l'initiation du traitement. La réponse tumorale apparaît dans un second temps vers 12 semaines. Ce phénomène, en lien avec l'infiltrat lymphocytaire au sein de la tumeur, reste assez rare puisqu'il touche entre 1 et 9 % des patients selon les séries [22,23]. Il est parfois difficile de différencier une pseudoprogression d'une vraie progression, voire d'une hyperprogression. D'autres diagnostics différentiels sont une pneumopathie infectieuse ou une pneumopathie interstitielle liée à l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Il est important d'en faire le diagnostic précocement afin de ne pas retarder la prise en charge optimale.

Toxicités

Le profil de toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires est différent de celui des chimiothérapies en termes de nature, d'intensité et de chronologie. La survenue de ces symptômes pourrait être associée à une meilleure réponse et une meilleure survie des patients [24,25].

Les événements indésirables sont relativement fréquents, et leur taux est similaire sous anti-PD-1 et sous anti-PD-L1 (64 et 66 % respectivement). Les toxicités graves de grades 3–4 (nécessitant l'arrêt du traitement et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient) surviennent dans 10 à 20 % des cas, soit deux à cinq fois moins que sous chimiothérapie [16,17]. Le délai de survenue de ces symptômes est variable selon le type d'atteinte allant de quelques semaines après l'initiation du traitement jusqu'à 12 mois après l'arrêt.

Ces toxicités sont secondaires à la réaction inflammatoire provoquée par le blocage des voies inhibitrices du système immunitaire et peuvent toucher la plupart des organes. Ces traitements sont donc le plus souvent contre-indiqués chez les patients présentant une maladie auto-immune active [26].

La fatigue est décrite chez 20 % des patients. Parmi les effets spécifiques de l'immunothérapie, l'atteinte cutanée est la plus fréquente survenant chez 30 à 40 % des patients traités par inhibiteurs de l'axe PD-1–PD-L1. Elle se manifeste principalement par l'apparition de vitiligo ou d'éruptions érythémateuses [27]. Elle peut survenir précocement dans les deux mois suivant la première injection et reste généralement non grave et réversible sous traitement local. Les troubles digestifs concernent 10 à 20 % des patients sous anti-PD-1 ou PD-L1, mais les toxicités graves demeurent rares (1–2 %) [27,28]. Ils correspondent à des diarrhées, voire à des colites mimant une maladie de Crohn. Les explorations visent à éliminer une étiologie infectieuse et peuvent aller jusqu'à la coloscopie en cas de persistance des symptômes malgré un traitement symptomatique ou en cas de

toxicité grave d'emblée. Le traitement est une corticothérapie systémique à 2 mg/kg d'équivalent méthylprednisone. En cas d'inefficacité après trois jours, l'introduction d'infliximab est à discuter. Les toxicités endocriniennes touchent moins d'un patient sur dix sous inhibiteurs de l'axe PD-1–PD-L1 et se traduisent majoritairement par des dysthyroïdies, surtout des hypothyroïdies, mais peuvent également correspondre à des atteintes des axes hypophysaires et des atteintes surrénaliennes. Le traitement est celui de l'endocrinopathie. Plus rares, les atteintes hépatiques correspondent à une élévation des enzymes hépatiques dont l'exploration nécessite d'éliminer les hépatites virales et l'apparition de métastases hépatiques. En cas de cytolysse dépassant cinq fois la normale, une corticothérapie systémique est indiquée.

Les pneumopathies interstitielles provoquées par ces inhibiteurs surviennent rarement puisqu'elles sont constatées dans 3–5 % des cas [29–31]. En revanche, elles sont fréquemment sévères avec 45 % d'atteinte grave (grades 3–4), et près de 10 % de décès reliés à la pneumopathie ont été décrits dans une série française de 64 patients [31]. Cet effet indésirable est généralement précoce, apparaissant communément dans les deux à six mois suivant l'initiation du traitement. La présentation clinique est aspécifique puisque les patients rapportent surtout une dyspnée et/ou une toux. De même, il n'existe pas de tableau scanographique typique, et différentes présentations sont décrites : pneumopathie organisée le plus fréquemment, pneumopathie d'hypersensibilité ou pneumopathie interstitielle non spécifique (Fig. 2). Le lavage bronchoalvéolaire retrouve une alvéolite lymphocytaire ou macrophagique et élimine une origine infectieuse. Le traitement est également fondé sur une corticothérapie systémique allant de 1 à 4 mg/kg par jour selon la gravité. En cas d'échec après 48 heures de corticothérapie, un traitement immunosuppresseur par infliximab ou mycophénolate mofétyl est à discuter.

Les toxicités cardiaques sont peu fréquentes mais sûrement sous-diagnostiquées [32,33]. Des cas de myocardites ont été décrits, la plupart sous anti-PD-1 en monothérapie, et surviennent précocement (en médiane 27 jours après l'initiation du traitement), majoritairement chez des patients sans antécédent cardiovasculaire. Sur une série de 101 cas de myocardites sévères survenant sous immunothérapie, cette atteinte a été fatale pour 46 patients, en particulier ceux exposés à des combinaisons d'immunothérapie. D'autres atteintes cardiaques ont été décrites : dysfonction cardiaque gauche, syndrome de Tako Tsubo et des péricardites. Le traitement repose également sur la corticothérapie systémique.

Addictions oncogéniques et thérapies ciblées

Depuis une dizaine d'années, plusieurs anomalies génétiques tumorales appelées addictions oncogéniques ont été

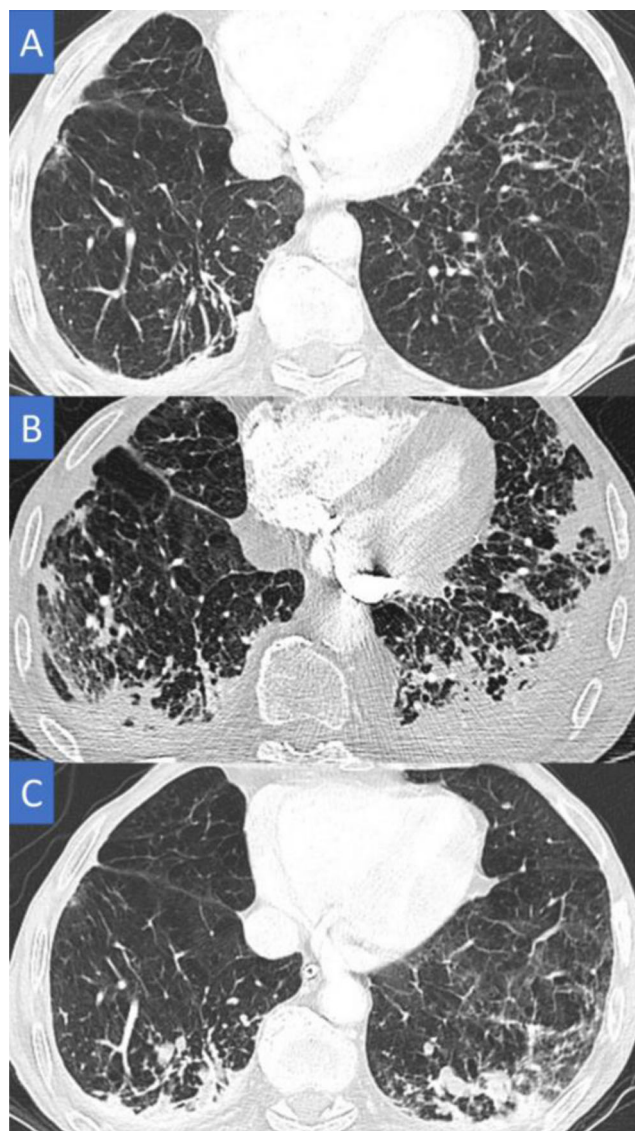


Fig. 2 Scanner thoracique en coupes axiales centrées sur les lobes inférieurs d'un patient sous nivolumab. Scanner d'évaluation après 24 mois de traitement (A). Pleuropneumopathie condensante bilatérale dont le bilan endoscopique comprenant un lavage bronchoalvéolaire est en faveur d'une toxicité pulmonaire liée à l'immunothérapie survenue après 27 mois de traitement (B). Évolution favorable de la pneumopathie après trois mois de traitement par corticoïdes systémiques (C)

mises en évidence dans les CBNPC, essentiellement non épidermoïdes. Si elles sont présentes, chacune de ces altérations est responsable à elle seule de l'activation de voies de signalisation intracellulaire permettant à la cellule d'acquérir des propriétés tumorales comme la survie et la prolifération [34]. Des données françaises récentes ont montré la présence de ces anomalies chez 15 à 20 % des patients porteurs de CBNPC (Fig. 3). Ce taux est bien plus important chez les patients non-fumeurs, de l'ordre de 60 % [35].

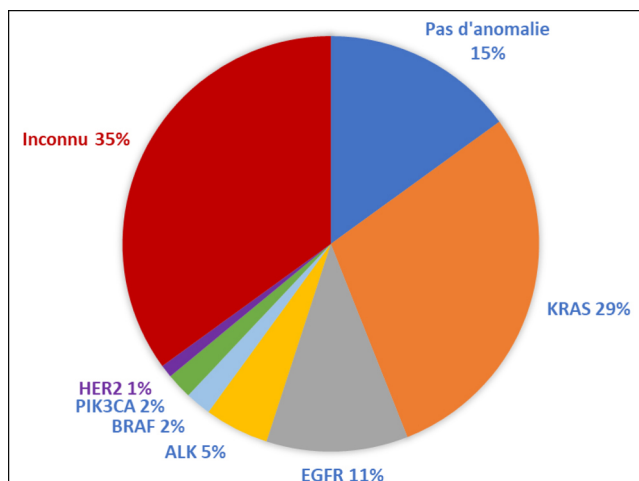


Fig. 3 Fréquence des principales addictions oncogéniques chez des patients porteurs d'un carcinome bronchopulmonaire non à petite cellule en France. D'après Barlesi et al. [35]

Mutations *EGFR*

Les *epithelial growth factor receptors* (EGFR) correspondent à une famille de récepteurs tyrosines-kinases dont les mutations du gène représentent des addictions oncogéniques [36]. Ces altérations concernent 11 % des CBNPC et près de la moitié des patients non-fumeurs présentant un CBNPC. Cette anomalie est à suspecter en priorité chez les femmes, d'origine asiatique, non-fumeuses (moins de 100 cigarettes au cours de la vie) ou « petites fumeuses » (tabagisme estimé à moins de dix paquets-année avec un sevrage datant de plus de 15 ans) présentant un CBNPC non épidermoïde métastatique [37,38]. Toutefois, les mutations de l'*EGFR* sont recherchées systématiquement sur les biopsies tumorales de tout patient porteur d'un CBNPC non épidermoïde et des patients non-fumeurs avec un CBNPC.

En cas de forte suspicion de CBNPC avec mutation de l'*EGFR* sans prélèvement tumoral disponible pour les analyses de biologie moléculaire, il est possible de faire cette analyse sur un prélèvement sanguin (biopsie liquide). Cette méthode vise à mettre en évidence une mutation *EGFR* au sein de l'ADN tumoral circulant relargué par les cellules cancéreuses dans la circulation sanguine [39]. Un résultat positif est contributif conduisant à la prescription d'un traitement spécifique alors qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic [40]. De plus, le rendu des résultats peut être très rapide de l'ordre de deux à trois jours, en prévenant le biologiste moléculaire au préalable, contre une dizaine de jours en moyenne pour des analyses sur biopsie solide.

Des molécules spécifiques (inhibiteurs de tyrosine-kinase ou ITK) ciblent et inhibent les récepteurs à l'EGF conduisant à une apoptose des cellules. Les ITK de première (erlotinib et gefitinib) et deuxième générations (afatinib) ont une

AMM chez les patients avec mutation *EGFR*, dès la première ligne de traitement au stade métastatique, avec une survie sans progression de l'ordre de dix à 13 mois contre quatre à huit mois dans les bras « chimiothérapie » et une survie globale allant jusqu'à plus de 30 mois [41]. Avec l'osimertinib (ITK de troisième génération) en première ligne, la survie sans progression des patients a atteint les 19 mois [42]. Ces différentes molécules sont également associées à des taux de réponse objective élevés de l'ordre de 60–80 %. Enfin, une autre caractéristique de l'efficacité de ces thérapies ciblées est la rapidité de réponse après initiation de la molécule (Fig. 4). En effet, près de 70 % des patients sous ITK anti-EGFR en première ligne présentent une réponse dans les six premières semaines après l'initiation de la molécule [42]. Cliniquement, cette réponse peut être constatée rapidement et est associée à une amélioration de l'état général [43].

Les effets indésirables sont surtout représentés par des atteintes cutanées dans 66 % des cas (éruptions cutanées

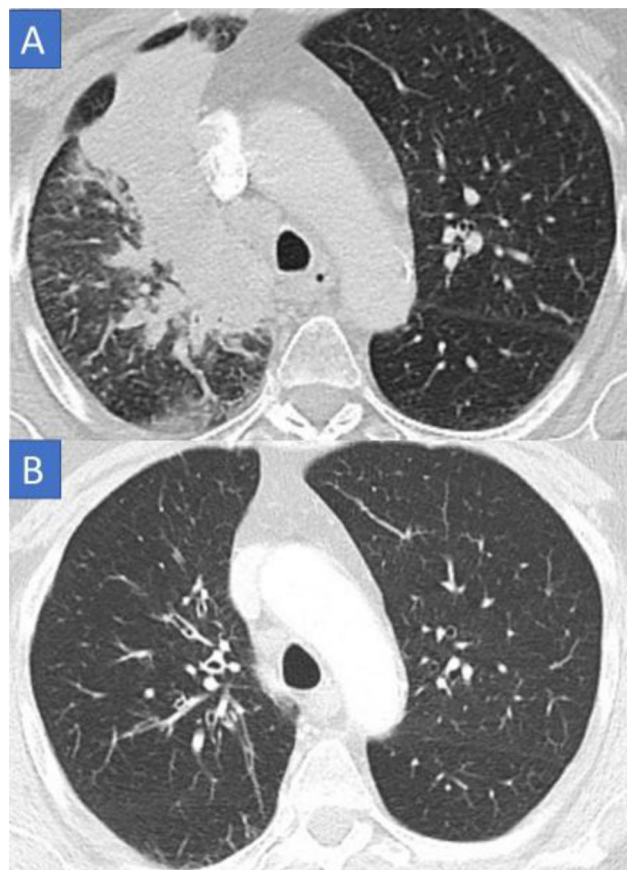


Fig. 4 Scanner thoracique en coupes axiales centrées sur les lobes supérieurs d'un patient avant (A) et après deux mois de traitement par afatinib (B) pour un carcinome bronchopulmonaire non à petite cellule avec mutation *EGFR* en première ligne. Régression totale de la masse pulmonaire lobaire supérieure droite après deux mois de thérapie ciblée

acnéiformes majoritairement, xérose, stomatite et paronychies) et des atteintes digestives correspondant à des diarrhées chez 53 % des malades [44]. Les cytopénies sont très rares. Le taux d'événements graves de grades 3–4 varie de 30 à 50 % [42,45]. Les toxicités graves correspondent principalement aux atteintes cutanées. Des pneumopathies interstitielles liées au traitement sont décrites dans 1 % des cas, dont la moitié sont sévères [46]. Il n'existe pas de tableau scanographique typique, et le traitement repose sur la corticothérapie [47]. Un autre événement potentiellement grave est l'allongement du QT survenant chez 4 à 10 % des patients selon la molécule [42,48]. Il convient d'être vigilant au risque d'interactions médicamenteuses chez ces patients, notamment les traitements bradycardisants ou à risque d'allonger le QT.

Réarrangements *ALK*

Les réarrangements du gène *ALK* sont plus rares, identifiés dans 5 % des CBNPC et chez 15 % des patients non-fumeurs [35]. Comme les mutations du gène *EGFR*, ce réarrangement est à l'origine de l'activation constitutive du récepteur tyrosine-kinase *ALK* et permet ainsi à la cellule d'acquérir des propriétés tumorales [49]. Cette anomalie est surtout rencontrée chez des patients jeunes (généralement moins de 60 ans), non-fumeurs ou « petits fumeurs » [50]. Ce réarrangement est recherché en même temps qu'une mutation de l'*EGFR* (tout patient porteur d'un CBNPC non épidermoïde et des patients non-fumeurs avec un CBNPC). Le résultat définitif est rendu en sept à dix jours, mais ce délai peut être raccourci dans les cas urgents au profil évocateur, en prévenant le pathologiste et le biologiste moléculaire.

Plusieurs traitements ciblés, c'est-à-dire des molécules inhibant le récepteur *ALK* et conduisant à l'apoptose de la cellule, ont été développés récemment. Cinq molécules sont disponibles à ce jour en France : molécules de première génération (crizotinib en AMM), de deuxième génération (alectinib, ceritinib, en AMM et brigatinib en ATU) et de troisième génération (lorlatinib en ATU). L'apport de ces thérapies est considérable pour ces patients, puisque leur survie globale médiane à partir du diagnostic au stade métastatique est de plus de 30 mois, sur des données en « vie réelle » [51]. Le nombre d'ITK disponibles permet en cas de progression de proposer au patient une autre thérapie ciblée et de repousser l'introduction d'une chimiothérapie plus tard dans l'histoire de la maladie tumorale. Cette stratégie d'enchaînement des traitements anti-*ALK* ciblés à progression est efficace puisqu'elle a démontré une survie globale de 90 mois [51]. Ces chiffres encourageants datent de 2015 et seront sûrement à revoir à la hausse dans les années à venir. En effet, récemment, une survie sans progression de 35 mois a été rapportée pour des patients traités par alectinib en première ligne [52,53]. L'efficacité intracérébrale de l'alectinib

est majeure avec 81 % de taux de réponse au niveau cérébral et seulement 9 % d'apparition de métastases cérébrales après 12 mois de traitement contre 41 % pour les patients sous crizotinib. Concernant les lignes de traitement ultérieures, les traitements ciblant le récepteur *ALK* gardent une efficacité notable avec des taux de réponse allant de 50 à 70 % selon les molécules en deuxième ligne, y compris au niveau cérébral [54–56]. Ces résultats sont constatés quel que soit le nombre de thérapies ciblées anti-*ALK* employées antérieurement (plus de 40 % de taux de réponse sous lorlatinib au-delà de la troisième ligne de traitement).

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont digestifs (diarrhées, nausées et vomissements), retrouvés chez 10 à plus de 80 % des patients selon les molécules [52,57]. Ils sont souvent bien contrôlés sous traitements symptomatiques. Les autres effets secondaires fréquents sont hépatiques (élévation des enzymes hépatiques chez 10 à 60 % des patients en fonction du traitement), d'évolution généralement favorable à la réduction de dose, vasculaires avec des œdèmes périphériques (15 à 30 % des cas) et oculaires correspondant à des flous visuels (jusqu'à 20 % des patients sous crizotinib). Les cytopénies interviennent dans moins de 30 % des cas sous crizotinib (21 % de neutropénie, 9 % d'anémie) [58]. Le taux d'événements indésirables graves de grades 3–4 est de 45–50 % et jusqu'à 78 % avec le ceritinib. Il s'agit majoritairement de troubles digestifs ou hépatiques d'évolution favorable. Plus rarement, dans 2 % des cas, des toxicités pulmonaires sont décrites sous anti-*ALK*, principalement des pneumopathies interstitielles [59]. Ces événements sont souvent graves avec 65 % de grades 3–4 et 9 % de décès. Après avoir éliminé une cause infectieuse, la prise en charge passe par une corticothérapie et l'arrêt de la molécule en cause. Comme les thérapies anti-*EGFR*, les ITK anti-*ALK* peuvent être responsables d'allongement de l'intervalle QT [60]. Cet effet est majoritairement bénin de grades 1–2 dans moins de 5 % des cas sous crizotinib. Les interactions médicamenteuses sont également fréquentes sous anti-*ALK*, et il est important d'éviter les traitements bradycardisants ou les inhibiteurs de la pompe à protons chez ces patients.

Thérapies ciblées en réanimation

Quelques cas cliniques de patients atteints d'un CBP en réanimation ont rapporté une efficacité rapide des ITK permettant aux patients de sortir vivants de réanimation [61–64]. Ces délais d'efficacité apparaissent compatibles avec une prise en charge en réanimation. De plus, dans une étude s'intéressant à 12 patients porteurs d'une addiction oncogénique et à des témoins sans addiction oncogénique, il a été rapporté que la survie à court terme (30 premiers jours) était identique pour les patients avec ou sans mutation. Par contre, la survie au-delà de 30 jours était significativement meilleure pour les

patients avec addiction oncogénique. Les patients vivants à 1 mois l'étaient encore à six mois [65]. Ces résultats, bien que sur de petits effectifs, incitent à envisager favorablement une admission en réanimation pour des patients porteurs d'une addiction oncogénique éligible à une thérapie ciblée, sous réserve que la situation aiguë soit potentiellement réversible.

Toutefois, il n'est pas recommandé de débiter ces traitements en probabiliste dans l'attente des résultats de biologie moléculaire. En cas de forte suspicion d'altération moléculaire de l'*EGFR* ou d'*ALK* (CBNPC non épidermoïde métastatique avec addiction oncogénique chez des patients jeunes, non ou peu fumeurs ou asiatiques), il est important d'avertir le pathologiste et le biologiste moléculaire de la demande en cours, afin d'accélérer le rendu des résultats. Certaines molécules peuvent être administrées par sonde nasogastrique d'après les « résumés des caractéristiques des produits » (afatinib, gefitinib, osimertinib).

Une particularité de ces traitements est le phénomène de « rebond » ou *flare up* qui correspond à la progression brutale et accélérée de la maladie tumorale, dans les jours suivant l'arrêt de la thérapie ciblée [66,67]. Il est donc fortement recommandé de ne pas stopper ces thérapies ciblées sans l'avis d'un médecin oncologue afin d'éviter un rebond de la pathologie et une aggravation clinique du malade.

Conclusion

Deux nouvelles classes thérapeutiques ont permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique des CBNPC ces dernières années : l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être prescrits à tout patient porteur d'un CBNPC métastatique. Leur efficacité peut être majeure et durable mais chez un nombre limité de patients (50 % des patients traités en première ligne et 20 % en deuxième ligne). Les effets indésirables sont d'ordre immunologique. Ils sont nombreux mais souvent bénins, et de rares cas de toxicités pulmonaires ou cardiaques peuvent s'avérer fatals.

Les thérapies ciblées ne s'adressent qu'à 15 % des patients avec un CBNPC non épidermoïde, ceux porteurs d'une mutation de l'*EGFR* ou d'un réarrangement *ALK*. Ces anomalies génétiques peuvent être mises en évidence rapidement après biopsie solide ou liquide (en l'absence de tissu tumoral disponible). Avec l'évolution favorable du pronostic des patients atteints d'un CBNPC, de nouvelles questions se posent concernant l'admission en réanimation de patients avec une addiction oncogénique éligible à une thérapie ciblée ou sous immunothérapie. Une relation étroite entre l'oncologue thoracique et l'intensiviste-réanimateur apparaît plus que jamais indispensable. Cette collaboration doit permettre de proposer une prise en charge optimale aux

patients sans perte de chance du fait d'une non-admission en réanimation en évitant toute admission jugée déraisonnable.

Liens d'intérêts : Le Dr Julian Pinsolle déclare avoir un lien d'intérêt avec les laboratoires MSD, Takeda, Roche et Pfizer. Le Pr Nicolas Terzi et le Dr Léonie Ferrer déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt. Le Dr Mattéo Giaj Levra déclare avoir un lien d'intérêt avec les laboratoires BMS et Astra Zeneca. Le Dr Anne-Claire Toffart déclare avoir un lien d'intérêt avec les laboratoires Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Pierre Fabre, Novartis, MSD, Pfizer, BMS et Lilly. Le Pr Denis Moro-Sibilot déclare avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires Roche, Lilly, MSD, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Astra Zeneca, Pfizer et Takeda.

Références

1. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-poumon>
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E, (2012) Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62: 220–241. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>
3. Dumas G, Canet E, (2016) Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation* 25: 123–136. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1161-4>
4. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group, (2017) New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 21: 89. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1>
5. Pistone A, Durieux V, Grigoriu B, Meert AP, (2018) Management of acute complications of targeted therapy in patients with cancer: a review of cases managed in ICU. *J Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1177/0885066618787788>
6. Cooke CR, Feemster LC, Wiener RS, O'Neil ME, Slatore CG, (2014) Aggressiveness of intensive care use among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *Chest* 146: 916–923. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0477>
7. Andréjak C, Terzi N, Thielen S, Bergot E, Zalcmán G, Charbonneau P, Jounieaux V, (2011) Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 11: 159. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-159>
8. Roques S, Parrot A, Lavole A, Ancel PY, Gounant V, Djibre M, Fartoukh M, (2009) Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 35: 2044–2050. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1625-y>
9. Soares M, Darmon M, Salluh JIF, Ferreira CG, Thiéry G, Schlemmer B, Spector N, Azoulay É, (2007) Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 131: 840–846. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2244>
10. Toffart AC, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, Quétant S, Moro-Sibilot D, Azoulay E, Timsit JF, (2011) Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 139: 101–108. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2863>

11. Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, Irrazábal C, Pattison N, Tobar E, Almeida BF, Silva UV, Azevedo LC, Rabbat A, Lamer C, Parrot A, Souza-Dantas VC, Wallet F, Blot F, Bourdin G, Piras C, Delemazure J, Durand M, Tejera D, Salluh JI, Azoulay E; Lung Cancer in Critical Care (LUCCA) Study Investigators, (2014) Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol* 25: 1829–1835. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu234>
12. Chen WC, Su VY, Yu WK, Chen YW, Yang KY, (2018) Prognostic factors of noninvasive mechanical ventilation in lung cancer patients with acute respiratory failure. *PLOS ONE* 13: e0191204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191204>
13. Disis ML, (2014) Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol* 41: S3–S13. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.09.004>
14. Pardoll DM, (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12: 252–264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR, (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
16. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators, (2016) Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375: 1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
18. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators, (2018) Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378: 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
19. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group, (2018) Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378: 2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
20. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, Minenza E, Linardou H, Burgers S, Salman P, Borghaei H, Ramalingam SS, Brahmer J, Reck M, O'Byrne KJ, Geese WJ, Green G, Chang H, Szustakowski J, Bhagavatheeswaran P, Healey D, Fu Y, Nathan F, Paz-Ares L, (2018) Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 378: 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
21. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, Chaput N, Eggermont A, Marabelle A, Soria JC, Ferté C, (2017) Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 23: 1920–1928. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>
22. Ferrara R, Caramella C, Texier M, Audigier-Valette C, Tessonnier L, Mezquita L, Lahmar J, Mazieres J, Zalcman G, Brosseau S, Westeel V, Le Moulec S, Leroy L, Duchemann B, Veillon R, Planchard D, Boucher M, Koscielny S, Soria J, Besse B, (2017) Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with anti PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO). Presented at: 2017 ESMO Congress; September 8–12, Madrid, Spain. Abstract 1306PD
23. Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, Shamai S, Hanovitch E, Grubstein A, Shochat T, Wollner M, Bar J, Merimsky O, Zer A, Goldstein DA, Hammerman A, Cyjon A, Shechtman Y, Abu-Amna M, Flex D, Roisman LC, Peled N; Israel Lung Cancer Group, (2018) Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer* 126: 217–223. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.015. Epub 2017 Nov 23
24. Ricciuti B, De Giglio A, Brambilla M, Bassanelli M, Metro G, Ludovini V, Baglivo S, Chiari R, (2018) Immune-related adverse events to predict survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a multicenter analysis. Presented at: 2018 ASCO Congress; June 1–5, Chicago, United States Of America. Abstract 9084
25. Moor RJ, Roberts KE, Mason R, Gunawan B, Feng S, Hong JH, Von Itzstein M, Hughes BGM, Lwin Z, Kumar Jain V, Bigby KJ, Azer MWF, Sanmugarajah J, O'Byrne KJ, (2018) Immune-related adverse events and nivolumab outcomes in non-small cell lung cancer patients: a multi-institutional, retrospective cohort study. Presented at: 2018 ASCO Congress; June 1–5, Chicago, United States Of America. Abstract 9067
26. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, Azimi R, Rizvi H, Riess JW, Hellmann MD, Awad MM, (2018) Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *J Clin Oncol* 36: 1905–1912. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0305>
27. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbone F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O, (2016) Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 54: 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.016>
28. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB, (2017) Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 8: 49. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
29. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS, (2016) Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2: 1607–1616. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453>
30. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaff JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon RA, Leduc C, Rekhtman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD, (2017) Pneumonitis in patients treated with anti-Programmed death-1/Programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 35: 709–717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005>

31. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, Meyer N, Gouyant V, Moro-Sibilot D, Michot JM, Raimbourg J, Girard N, Guisier F, Planchard D, Metivier AC, Tomasini P, Dansin E, Pérol M, Campana M, Gautschi O, Früh M, Fumet JD, Audigier-Valette C, Couraud S, Dalle S, Leccia MT, Jaffro M, Collot S, Prévot G, Milia J, Mazieres J, (2017) Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00050-2017>
32. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, (2018) Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 391: 933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30533-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30533-6)
33. Zhang JC, Chen WD, Alvarez JB, Jia K, Shi L, Wang Q, Zou N, He K, Zhu H, (2018) Cancer immune checkpoint blockade therapy and its associated autoimmune cardiotoxicity. *Acta Pharmacol Sin* 39: 1693–1698. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0062-2>
34. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ, (2009) Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell* 136: 823–837. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.024>
35. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquette I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier PP, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol JL, Sabourin JC, Penault-Llorca F, Denis MG, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranel J, Soria JC, Zalcman G; Biomarkers France contributors, (2016) Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 387: 1415–1426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0)
36. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM, (2008) Lung cancer. *N Engl J Med* 359: 1367–1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>
37. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H, (2004) EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 13306–13311. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405220101>
38. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M, (2009) Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
39. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, Walker J, Dearden S, Webster A, Milenkova T, McCormack R, (2014) Gefitinib treatment in EGFR mutated Caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 9: 1345–1353. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000263>
40. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohé C, Yokoi T, Morabito A, Novello S, Arriola E, Molinier O, McCormack R, Ratcliffe M, Normanno N, (2016) cDNA Determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: The ASSESS Study. *J Thorac Oncol* 11: 1682–1689. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.036>
41. Díaz-Serrano A, Gella P, Jiménez E, Zugazagoitia J, Paz-Ares Rodríguez L, (2018) Targeting EGFR in lung cancer: current standards and developments. *Drugs* 78: 893–911. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0916-4>
42. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators, (2018) Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378: 113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
43. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K; North East Japan Gefitinib Study Group, (2009) First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 27: 1394–1400. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7658>
44. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, Yang JC, Lee CK, (2017) Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine-kinase inhibitors: a meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 12: 633–643. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2236>
45. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorgiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators, (2017) Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. *N Engl J Med* 376: 629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
46. Suh CH, Park HS, Kim KW, Pyo J, Hatabu H, Nishino M, (2018) Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine-kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients. *Lung Cancer* 123: 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.06.032>
47. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T, (2003) Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 361: 137–139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12190-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12190-3)
48. Schiefer M, Hendriks LEL, Dinh T, Lalji U, Dingemans AC, (2018) Current perspective: osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring. *Eur J Cancer* 91: 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.011>
49. Sasaki T, Janne PA, (2011) New strategies for treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 17: 7213–7218. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1404>
50. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Mano H, Ishikawa Y, (2009) EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology and young onset. *Mod Pathol* 22: 508–515. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.2>
51. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, Descourt R, Dansin E, Audigier-Valette C, Moreau L, Hureauux J, Veillon R, Otto J, Madroszyk-Flandin A, Cortot A, Guichard F, Boudou-Rouquette P, Langlais A, Missy P, Morin F, Moro-Sibilot D, (2017) Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 8: 21903–21917. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15746>
52. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators, (2017) Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
53. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Cheema PK, Pavlakis N, De Marinis F, Stroyakovskiy DL, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Zeaiter AH, Mityr E, Balas B, Müller B, Shaw A,

- (2018) Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Presented at: 2018 ASCO Congress; June 1–5, Chicago, United States Of America. Abstract 9043
54. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E, (2017) Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK -rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 874–886. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
 55. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ, Leigh NB, Gettinger SN, Langer CJ, Paz-Ares Rodriguez LG, Smit EF, Kim ES, Reichmann W, Haluska FG, Kerstein D, Camidge DR, (2017) Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase–positive non–small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 35: 2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>
 56. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ, (2017) Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18: 1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)
 57. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr, (2017) 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* 389: 917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
 58. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators, (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371: 2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
 59. Pellegrino B, Facchinetti F, Bordi P, Silva M, Gnetti L, Tiseo M, (2018) Lung toxicity in non–small-cell lung cancer patients exposed to ALK inhibitors: report of a peculiar case and systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer* 19:e151–e161. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.008>
 60. Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, Lerose R, Lombardi L, Aieta M, (2015) Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol Lond Engl* 11: 2043–2048. <https://doi.org/10.2217/fon.15.47>
 61. Adam V, Doods C, Vansteenkiste J, (2015) Lung cancer at the intensive care unit: the era of targeted therapy. *Lung Cancer* 89: 218–221. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.05.009>
 62. Kerrigan K, Shoben A, Otterson G, (2016) Treatment of lung cancer patients with actionable mutations in the intensive care unit. *Clin Lung Cancer* 17: 523–527. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.04.004>
 63. Bosch-Barrera J, Sais E, Lorencio C, Porta R, Izquierdo A, Menéndez JA, Brunet J, Sirvent JM, Rosell R, (2014) Successful empirical erlotinib treatment of a mechanically ventilated patient newly diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 86: 102–104. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.010>
 64. Ahn HK, Jeon K, Yoo H, Han B, Lee SJ, Park H, Lee MJ, Ha SY, Han JH, Sun JM, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, (2013) Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non–small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 8: 250–253. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182746772>
 65. Toffart AC, Dhalluin X, Girard N, Chouaid C, Audigier-Valette C, Duruisseaux M, Mennecier B, Parrot A, Fournel P, Moro-Sibilot D, Timsit JF, (2015) Patients with advanced lung cancer harboring oncogenic mutations should be admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 41: 164–165. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3535-x>
 66. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ, (2011) Disease flare after tyrosine-kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 17: 6298–6303. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1468>
 67. Pop O, Pirvu A, Toffart AC, Moro-Sibilot D, (2012) Disease flare after treatment discontinuation in a patient with EML4-ALK lung cancer and acquired resistance to crizotinib. *J Thorac Oncol* 7: e1–e2. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318257fc1d>