

# Actualités concernant les thérapies ciblées en oncologie thoracique en 2011

Update about targeted therapies in thoracic oncology in 2011

R. Veillon\*, L. Greillier\*\*, J. Mazières\*\*

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) se trouve actuellement à un moment charnière. D'un traitement standardisé au début des années 2000, comportant 1 des 4 doublets associant sel de platine et molécule de troisième génération (pémétréxed, docétaxel, gemcitabine, paclitaxel et vinorelbine), globalement équivalents en termes de résultat (obtention d'une médiane de survie d'environ 8 mois), on s'est orienté progressivement vers un traitement de plus en plus personnalisé, essentiellement fondé sur des marqueurs biologiques. Ces traitements, administrés à des patients sélectionnés, sont associés à des taux de réponse bien supérieurs et, dans une moindre mesure, à des bénéfices en termes de survie globale. L'enthousiasme qui accompagne le développement de ces nouvelles molécules ne doit

pas dispenser d'une recherche clinique rigoureuse et d'une validation des concepts biologiques.

Les 2 dernières années ont été particulièrement riches dans le domaine des traitements biologiques des CBNPC, et nous détaillerons les principales nouveautés ainsi que ce qui définit l'utilisation optimale des biomarqueurs. Concernant le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) et le mésothéliome pleural malin (MPM), nous insisterons sur les résultats les plus marquants des 5 dernières années.

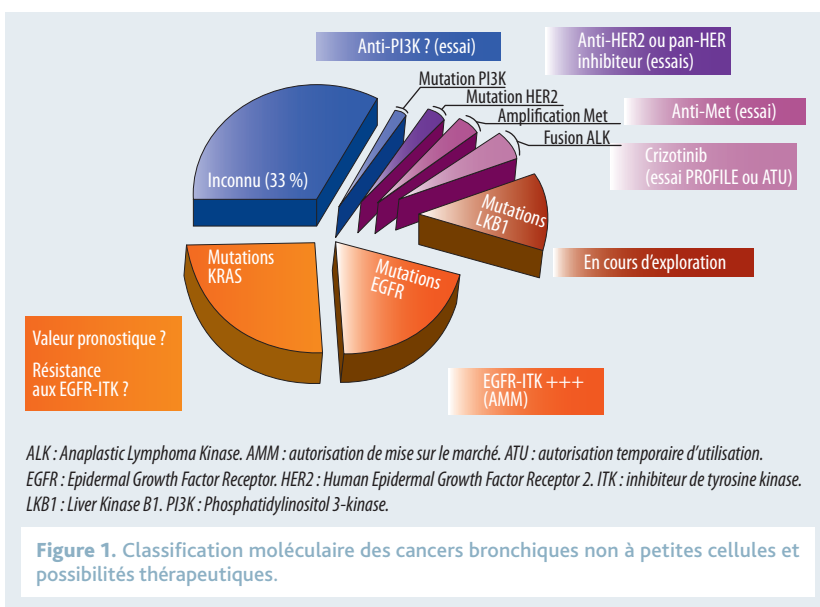
## Bases conceptuelles des traitements biologiques des cancers

Les mécanismes de la cancérogenèse sont de mieux en mieux "disséqués" et décryptés depuis une vingtaine d'années. Les différentes étapes du processus cancéreux ont été résumées en 2000 par D. Hanahan et R.A. Weinberg (1), qui en ont publié une réactualisation récente (2).

Pour définir les cibles à privilégier parmi ces différents mécanismes, la notion d'addiction oncogénique est décrite depuis 2002 (3) comme désignant la dépendance physiologique des cellules tumorales à l'activité spécifique d'un oncogène activé ou surexprimé. Ces altérations oncogéniques dites motrices sont nécessaires au maintien du phénotype tumoral, et une même altération peut être impliquée dans plusieurs étapes de l'oncogenèse. Ce modèle se retrouve en oncologie thoracique, notamment dans les CBNPC, avec la dépendance à la voie de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) lorsque celle-ci est activée. Les principales altérations motrices ciblées sont EGFR, ALK, BRAF, HER2 et PI3K/AKT (figure 1).

\* Unité d'oncologie thoracique, service de pneumologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse; Inserm U563, université Toulouse-III (Paul-Sabatier).

\*\* Service d'oncologie multidisciplinaire et d'innovations thérapeutiques, Assistance publique-hôpitaux de Marseille; Inserm UMR 911, université Aix-Marseille.



# Points forts<sup>+</sup>

- » La présence de mutations de l'EGFR est associée à une meilleure réponse et à une meilleure survie sans progression lors d'un traitement par EGFR-ITK en première ligne thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules.
- » La translocation EML4-ALK est un nouveau biomarqueur qui permet de déterminer quels patients peuvent bénéficier d'un traitement par crizotinib.
- » De nouveaux biomarqueurs doivent désormais être évalués afin de faire bénéficier le plus grand nombre de patients de thérapies ciblées dans le cadre d'essais de recherche clinique.
- » Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de thérapie ciblée validée dans le cancer bronchique à petites cellules et le mésothéliome, mais les antiangiogéniques apparaissent comme des molécules prometteuses.

## Mots-clés

Cancer bronchique  
Mésothéliome  
Thérapies ciblées  
EGFR  
EML4-ALK  
KRAS

## Cancer bronchique non à petites cellules

### Nouveautés biologiques inhibant les anomalies motrices

#### ◆ La voie de l'EGFR

La voie de signalisation du récepteur de l'EGF est sans doute la plus étudiée parmi les altérations motrices. Son activation fréquente dans les CBNPC contrôle les mécanismes d'apoptose, de prolifération cellulaire, de transformation et d'angiogenèse, ce qui en fait une cible thérapeutique de choix. Des molécules inhibitrices de la fonction tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-ITK) ont ainsi d'abord été développées dans des populations non sélectionnées chez les patients métastatiques en deuxième ou en troisième ligne. L'erlotinib a montré son intérêt dès 2005, avec un profil de patient répondeur non fumeur, de sexe féminin, d'origine asiatique, atteint d'adénocarcinome (4).

C'est en 2004 qu'a été mise en évidence l'importance des mutations de la partie du gène codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur et sa corrélation avec la réponse aux ITK : mutations dites activatrices sur les exons 19 et 21 et inhibitrices sur l'exon 20 (T790M). En première ligne, un essai de phase II retrouve un taux de réponse de 75 % chez des patients sélectionnés sur la mutation EGFR, les seuls non-répondeurs étant mutés T790M (5). De même, R. Rosell et al. rapportent un taux de réponse de 70,6 %, un taux de contrôle de la maladie de 89,8 %, une survie sans progression de 14 mois et une survie globale de 27 mois chez des patients espagnols mutés traités par erlotinib (6). L'essai de phase III mené par T.S. Mok et al. rapporte un bénéfice en termes de survie sans progression en faveur du géfitinib comparativement à une bichimiothérapie (7) dans une population sélectionnée selon des critères cliniques (adénocarcinomes chez des patients non ou anciens fumeurs). Réel essentiellement dans le sous-groupe de patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR, ce bénéfice se confirme définitivement dans les essais ne comprenant que des patients mutés EGFR, avec des survies sans progression de 10,8 et 9,3 mois chez des patients traités par EGFR-ITK versus 5,4 à

6,3 mois chez les patients traités par bichimiothérapie (8, 9). L'étude asiatique OPTIMAL comparant l'erlotinib à l'association gemcitabine-carboplatine retrouve une survie sans progression de 13,1 mois versus 4,6 mois pour un hazard-ratio (HR) à 0,13 en faveur des EGFR-ITK (10). Selon le même schéma, l'étude européenne EURTAC, présentée en 2011 à l'ASCO<sup>®</sup>, qui compare l'erlotinib à une bichimiothérapie, retrouve des survies sans progression conformes aux précédents résultats (9,4 versus 5,2 mois ; HR = 0,42) chez des patients porteurs de mutations de l'EGFR (11).

Ce bénéfice majeur pour la survie sans progression peine à se retrouver en termes de survie globale, chez des patients qui sont quasiment tous exposés à un EGFR-ITK ultérieurement lorsqu'ils ont été traités initialement par chimiothérapie, ce qui laisse en suspens la question de la séquence thérapeutique idéale. En effet, en étudiant de manière rétrospective la survie des patients exposés à l'erlotinib, R. Rosell et al. ne retrouvent pas de différence significative de survie sans progression entre les patients traités par erlotinib en première ligne et ceux traités en deuxième ligne, en définissant la survie sans progression comme la durée depuis la date d'instauration du traitement jusqu'à la progression (6). Toutefois, dans l'étude de M. Maemondo et al. (8), le taux de réponse à l'EGFR-ITK, de 73,7 % chez les patients traités par géfitinib en première ligne, tombe à 58,5 % chez les patients du bras chimiothérapie traités par géfitinib en deuxième ligne après *cross-over*, pour une survie globale médiane de 30,5 mois dans le bras géfitinib versus 23,6 mois pour le bras chimiothérapie (différence non significative), dans lequel 95 % des patients ont bénéficié du géfitinib en deuxième ligne.

#### ◆ Les résistances aux EGFR-ITK

Un certain nombre de patients sont résistants d'emblée aux EGFR-ITK malgré la présence de mutations activatrices, et la totalité des patients développe une résistance secondaire dans des délais variables. Le développement optimal de ce type de traitements nécessite donc une meilleure compréhension de leur mécanisme d'action. Les principales voies de recherche sur les résistances aux EGFR-ITK s'intéressent actuellement à :

### Highlights

- » *Presence of EGFR mutation is associated with a better response to therapy and a better progression-free survival with a treatment by EGFR-ITK in non small-cell lung cancer first line therapy.*
- » *EML4-ALK translocation is a new biomarker which permits to determine which patients can benefit from a treatment by crizotinib.*
- » *New biomarkers must be assessed now to make largest number of patients benefit from targeted therapies managed in clinical trials.*
- » *There is, at the moment, no targeted therapy validated in small-cell lung cancer and mesothelioma, but angiogenesis inhibitors appears as promising molecules.*

### Keywords

Lung cancer  
Mesothelioma  
Targeted therapies  
EGFR  
EML4-ALK  
KRAS

- l'apparition de mutations associées à une résistance aux EGFR-ITK. La plus connue, la mutation T790M, se produit au sein de l'exon 20. Son effet sur les plans thérapeutique et pronostique reste incertain (12). Des inhibiteurs irréversibles sont développés dans le but d'inhiber de manière plus durable la signalisation de l'EGFR et doivent être privilégiés. Les premiers résultats d'études cliniques témoignent d'un intérêt en termes de réponse et de survie sans progression (mais non de survie globale) chez les patients ayant déjà tiré un bénéfice des EGFR-ITK, mais sans que soit déterminé à ce jour si ce bénéfice est directement lié à une inhibition de la mutation T790M (13). Enfin, l'association du BIW2992 et du cétuximab, bien que toxique, apporte dans cette population de patients prétraités 50 % de taux de réponse. Ces chiffres sont prometteurs mais paraissent indépendants du statut T790M (14);
- l'activation de c-Met par amplification génique. Elle est également associée à une résistance en restaurant la signalisation de la voie PI3K-AKT normalement "éteinte" par les EGFR-ITK. De nouveaux inhibiteurs spécifiques ou multicible sont actuellement en développement. L'association d'un inhibiteur de c-Met (MetMab, Genentech) avec l'erlotinib n'apporte pas de gain pour la totalité des patients, mais il existe un bénéfice net pour les patients surexprimant c-Met (HR = 0,53 pour la survie sans progression; HR = 0,37 pour la survie globale), alors que l'association est néfaste pour les patients n'exprimant pas c-Met (15);
- l'activation de la voie de signalisation PI3K-AKT. Elle est souvent associée à une résistance aux EGFR-ITK, puisque c'est la voie cruciale dans les mécanismes de survie qui guide donc les mécanismes d'addiction oncogénique. Une activation d'AKT ou des dérégulations de nombreux effecteurs tels que mTor, PTEN ou PP2A ont été décrites comme pouvant être associées à une résistance acquise ou primaire. Là aussi, de nombreux inhibiteurs sont en cours de développement clinique.

#### ◆ La voie EML4-ALK

Une autre voie associée à une anomalie moléculaire motrice a été récemment mise en évidence : il s'agit de la translocation EML4-ALK. Des inversions chromosomiques se produisent dans 5 à 7 % des CBNPC et aboutissent à la formation d'un gène de fusion entre le domaine actif de la kinase ALK1 et EML4, ce qui induit une activation constitutionnelle de la kinase ALK, dont le rôle sur la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose est bien connu. Un inhibiteur de c-Met qui s'est ensuite révélé être

un inhibiteur puissant de ALK-EML4 a été évalué. Dans une première étude, 90 % des patients porteurs de l'anomalie et traités par crizotinib ont répondu positivement, et plus de la moitié (57 %) ont vu leur tumeur régresser après 8 semaines (16). Deux études de phase III sont actuellement en cours. Une étude, dont les résultats ont été rapportés au dernier congrès de l'ASCO<sup>®</sup>, a comparé la survie des patients avec réarrangement EML4-ALK, traités ou non par crizotinib, à celle des patients souffrant d'un adénocarcinome sans réarrangement EML4-ALK ni mutation EGFR. Le réarrangement EML4-ALK n'a pas de rôle pronostique, mais la survie des patients traités paraît supérieure à celle des non-traités (17). Enfin, des mutations du gène codant pour ALK ont été décrites et sont associées à une résistance au crizotinib (18).

La technique utilisée pour rechercher ces anomalies moléculaires est un point clé. La technique de référence est la FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) : 2 sondes fluorescentes se fixent, proches l'une de l'autre, au gène ALK; la présence d'une translocation se traduit par l'éloignement des 2 sondes. La FISH est considérée comme positive si l'on retrouve la translocation dans plus de 15 % des cellules. Néanmoins l'immunohistochimie (IHC), qui utilise des anticorps (Ac) anti-ALK, apparaît désormais comme fiable, fortement corrélée aux résultats en FISH tout en étant plus rapide, moins coûteuse, et aisément réalisable, et ce sur de petits échantillons de tissu; elle a été décrite par T. Mitsudomi et al. à l'ASCO<sup>®</sup> 2011 (19) et peut s'intégrer dans l'étude par IHC d'une tumeur (au même titre qu'une recherche de TTF1).

### Stratégie fondée sur les biomarqueurs

#### ◆ Supériorité de la biologie moléculaire sur la clinique

Au regard du taux de réponse au géfitinib, de 1 %, chez les patients non mutés, il ne paraît pas licite de proposer un EGFR-ITK en première ligne à des patients non mutés EGFR et accessibles à une bichimiothérapie. Les AMM en première ligne du géfitinib et de l'erlotinib sont donc restreintes aux patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR. Il est actuellement établi qu'il faut proposer un *screening* exhaustif à tous les patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques, avec une possible extension à la totalité des CBNPC du fait des anomalies moléculaires retrouvées dans les cancers épidermoïdes. Concernant la recherche de la translocation ALK, cette anomalie a le plus souvent été rapportée dans les adénocarcinomes bronchiques, de type mucineux,

chez des patients jeunes, sans influence apparente du tabac (ce qui n'exclut donc pas les fumeurs), ne répondant pas aux traitements anti-EGFR et répondant comme les patients n'ayant pas d'anomalie de ALK aux chimiothérapies conventionnelles. D.R. Camidge et al. ont récemment proposé de sélectionner les patients en fonction de 2 critères : non ou peu fumeurs, et non mutés pour EGFR et KRAS ; 45 % des patients ainsi sélectionnés sont porteurs de la translocation EML4-ALK (20).

#### ◆ Quels tests ?

Le niveau d'expression (IHC) ou d'amplification (FISH) n'étant pas corrélé à la réponse aux EGFR-ITK, c'est la recherche de mutations de l'EGFR qui est le standard avant traitement. En France, ces mutations sont recherchées dans 29 plateformes de biologie moléculaire, au sein desquelles les techniques diffèrent, allant du séquençage de tout le génome codant pour le domaine tyrosine kinase de l'EGFR à une détection plus sensible des mutations des exons 19 et 21. Depuis cette année, l'INCa finance, pour tous les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde métastatique, la recherche de 6 biomarqueurs : EGFR (dont l'exon 20), KRAS, ALK, PI3K, HER2 et BRAF. Une proposition de stratégie s'appuyant sur les biomarqueurs est résumée dans la *figure 2*.

## Cancer bronchique à petites cellules et mésothéliome pleural malin

Plusieurs essais thérapeutiques ont évalué des traitements biologiques ciblés chez des patients souffrant de MPM ou de CBPC. Les résultats sont présentés selon la classification de D. Hanahan et R.A. Weinberg (1, 2).

### Inhibiteurs des signaux de prolifération

Les EGFR-ITK (erlotinib, gefitinib) ont été évalués dans des essais de phase II chez des patients souffrant de CBPC ou de MPM. Ces études sont toutes négatives, avec des taux de réponse variant de 0 à 4 % (21). Cela s'explique vraisemblablement par l'extrême rareté des mutations activatrices de l'EGFR dans ces types histologiques. Les inhibiteurs du *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR) et de c-Kit, tels que l'imatinib et le dasatinib, se sont avérés également décevants. Administrées en

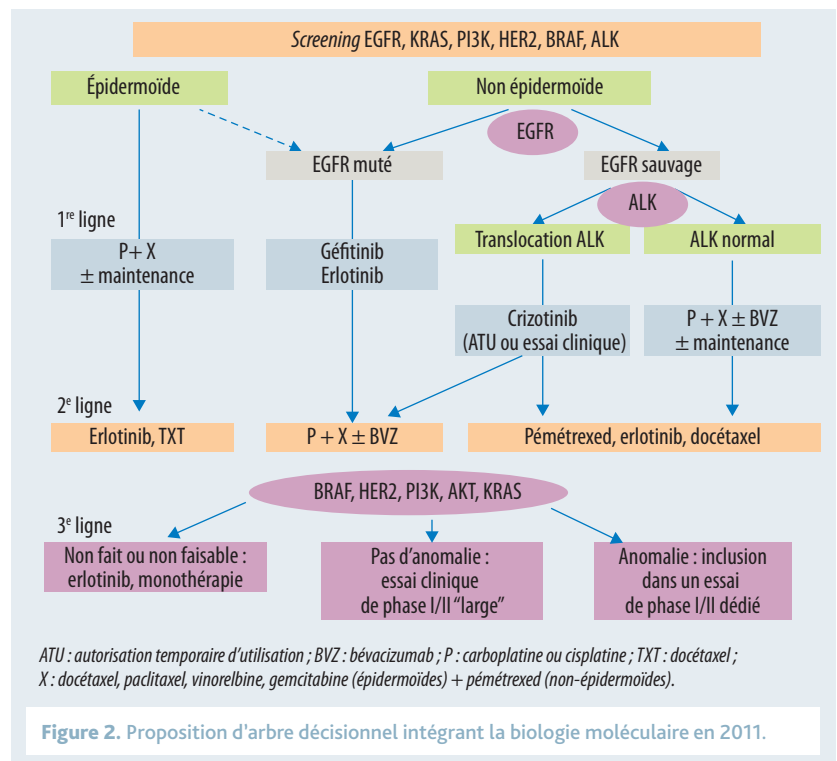


Figure 2. Proposition d'arbre décisionnel intégrant la biologie moléculaire en 2011.

première ou en deuxième-troisième ligne, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, ces molécules n'ont été associées à aucun bénéfice clinique (21).

Parmi les inhibiteurs de mTOR, le temsirolimus et l'évérolimus ont été évalués dans le CBPC, le premier en tant que traitement de maintenance, le second en deuxième ligne. Les résultats de ces études de phase II n'ont pas été encourageants (21).

Trois inhibiteurs des histones désacétylases ont été évalués dans le MPM : le bélinostat, l'acide valproïque et le vorinostat (22). Ce dernier a fait l'objet d'un essai de phase III, randomisé versus placebo, pour le traitement de deuxième ligne du MPM (23). Cet essai s'est révélé négatif pour son objectif principal, qui était la survie globale (HR = 0,98 ; IC<sub>95</sub> : 0,83-1,17). La médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le bras vorinostat (HR = 0,75 ; IC<sub>95</sub> : 0,63-0,88), mais sans aucune pertinence clinique, puisqu'elle correspondait à un gain de seulement 1,5 jour.

### Traitements proapoptotiques

L'oblimersen, un oligonucléotide anti-sens de l'ARNm de Bcl-2 (protéine antiapoptotique), a été évalué dans une étude de phase II randomisée, en

association avec une chimiothérapie de première ligne dans le CBPC disséminé (27). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de réponse entre le bras standard (60 %) et le bras expérimental (61 %). En revanche, la survie sans progression et la survie globale étaient plus courtes dans le bras expérimental.

L'obatoclax, un autre inhibiteur de la famille de Bcl-2, a été évalué dans une étude de phase II, en association avec une chimiothérapie par topotécan, en situation de deuxième ligne dans le CBPC : les résultats sont comparables à ceux du topotécan en monothérapie (27). L'obatoclax a ensuite été évalué en première ligne, en association avec une chimiothérapie par carboplatine-étoposide (24). Cette étude de phase II randomisée a suggéré qu'il y avait un bénéfice à l'ajout de la thérapie ciblée en termes de survie sans progression (HR = 0,79 ; p = 0,084) et de survie globale (HR = 0,73 ; p = 0,052), mais que ce bénéfice n'était pas statistiquement significatif.

### Inhibiteurs de l'angiogénèse

Les propriétés antiangiogéniques du thalidomide, autrefois utilisé comme sédatif puis abandonné à cause de ses effets tératogènes, ont été évaluées dans le CBPC. Deux études de phase III l'ont testé en association avec une chimiothérapie de première ligne, mais les résultats étaient négatifs (25, 26). Dans le MPM, le thalidomide a fait l'objet d'une étude de phase III, en tant que traitement de maintenance après une chimiothérapie de première ligne (27). Ce traitement n'a eu d'effet ni sur la survie sans progression (HR = 1,0 ; IC<sub>95</sub> : 0,8-1,4 ; p = 0,83) ni sur la survie globale (HR = 0,78 ; IC<sub>95</sub> : 0,57-1,1 ; p = 0,09). Le bévacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, a été évalué dans le cadre du traitement de première ligne du MPM. Parmi les différents essais cliniques, on retiendra surtout l'étude française MAPS-IFCT-GFPC 0701, essai randomisé de phase II/III comparant une chimiothérapie standard par cisplatine et pémétréxed au même régime de chimiothérapie auquel est ajouté du bévacizumab. Au cours de la phase II de l'étude, un contrôle de la

maladie a été obtenu dans 57,4 % des cas dans le bras expérimental, versus 45,7 % des cas dans le bras contrôle (28). L'objectif primaire de la phase II ayant été atteint, l'essai est actuellement en phase III. Dans les CBPC localisés, une étude de phase II a été menée sur 29 patients, traités par l'association de bévacizumab avec une radiochimiothérapie concomitante (27). Bien que le traitement semble efficace, l'étude a été arrêtée précocement, car 2 patients ont présenté une fistule trachéo-œsophagienne et 1 patient une hématomérose létale. Au stade diffus de CBPC, le bévacizumab a également été évalué, dans une étude de phase II randomisée versus placebo, en association avec une chimiothérapie de première ligne du type platine-étoposide (29). L'adjonction de bévacizumab était corrélée à une augmentation du taux de réponse (58 % versus 48 %) et de la survie sans progression (HR = 0,53 ; IC<sub>95</sub> = 0,32-0,8). Quant à l'effet sur la survie globale, il faut maintenant attendre les résultats de l'essai français IFCT-0802. Enfin, plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase, dirigés entre autres contre le VEGF, ont été évalués dans le CBPC et le MPM (dans le cadre d'essais de phase II). On citera notamment le vatalanib, le sunitinib, le sorafénib, le cédiranib et le vandétanib (21, 22). Les résultats de ces études, y compris les plus récents, ont été globalement décevants.

### Conclusion

On décompose désormais le vaste groupe des CBNPC en sous-groupes, selon la présence d'anomalies moléculaires. Au-delà de l'aspect nosographique, ces données permettent le développement de molécules ciblées dont certaines ont fait récemment la preuve de leur efficacité. En revanche, aucune thérapie ciblée n'a vu son efficacité démontrée à ce jour, dans le CBPC ni dans le MPM, même si les résultats de certaines études de phase II sont encourageants. L'avenir des traitements biologiques passe par la poursuite concomitante de l'identification de nouvelles cibles biologiques, par l'élaboration d'inhibiteurs spécifiques et par leur validation par une recherche clinique adaptée. ■

## Références bibliographiques

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2010;144:646-74.
3. Weinstein B. Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heel of cancer. *Science* 2002;297:63-4.
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
5. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006;24:3340-6.
6. Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-67.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
9. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
10. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM), in Chinese advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR activating mutations. *ESMO 2010*, abstract LBA13.
11. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURLAC) phase III randomized trial. *ASCO 2011*, abstract 7503.
12. Zhou W, Ercan D, Chen L et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* 2009;462(7276):1070-4.
13. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al. Phase IIB/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-LUNG 1). *ESMO 2010*, abstract 4089.
14. Janjigian YY, Groen HJ, Horn L et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *ASCO 2011*, abstract 7525.
15. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau R et al. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *ASCO 2011*, abstract 7505.
16. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-703.
17. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *ASCO 2011*, abstract 7507.
18. Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010;363(18):1734-9.
19. Mitsudomi T, Tomizawa K, Horio Y et al. Comparison of high sensitive IHC, FISH and RT-PCR direct sequencing for detection of ALK translocation in lung cancer. *ASCO 2011*, abstract 7534.
20. Camidge DR, Kono SA, Flacco A et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 2010;16:5581-90.
21. Greillier L. Cibler aussi le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique à petites cellules. *Rev Mal Respir Actual* 2011;3:416-22.
22. Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. *Anticancer Drugs* 2011;22:199-205.
23. Krug LM, Kindler HL, Calvert H et al. VANTAGE 014: Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (MPM) previously treated with pemetrexed and either cisplatin or carboplatin therapy: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *ESMO 2011*, abstract 3BA.
24. Langer CJ, Albert I, Kovacs P et al. A randomized phase II study of carboplatin (C) and etoposide (E) with or without pan-BCL-2 antagonist obatoclax (Ob) in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *ASCO 2011*, abstract 7001.
25. Pujol JL, Breton JL, Gervais R et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 2007;25:3945-51.
26. Lee SM, Woll PJ, Rudd R et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1049-57.
27. Baas P, Buikhuisen W, Dalesio O et al. A multicenter, randomized phase III maintenance study of thalidomide (arm A) versus observation (arm B) in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) after induction chemotherapy. *ASCO 2011*, abstract 7006.
28. Zalcmán G, Margery J, Scherpereel A et al. IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *ASCO 2010*, abstract 7020.
29. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2215-22.

## Agenda

## ➔ Cours intensifs de TDM multicoupe du thorax

Lille, du 2 au 4 février 2012, du 13 au 15 septembre 2012 et du 13 au 15 décembre 2012.

**Organisation :** Pr M. Rémy-Jardin, Pr J. Rémy, Dr J.B. Faivre.  
Ce cours intensif de TDM thoracique est destiné à un public de médecins en cours de formation ou de spécialistes confirmés.

**Renseignements :** secrétariat du service de radiologie, hôpital Calmette, boulevard du Pr-Jules-Leclercq – 59037 Lille Cedex.  
Tél. : 03 20 44 43 11. Fax : 03 20 44 47 20.  
**E-mail :** [martine.remy@chru-lille.fr](mailto:martine.remy@chru-lille.fr)