

À propos des auteurs



Florence Levesque, M.D.

La D^{re} Florence Levesque est actuellement résidente sénior en oncologie médicale à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada



Sophie Richard, M.D.

La D^{re} Sophie Richard est actuellement résidente sénior en oncologie médicale à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada



Nicolas Marcoux, M.D.

Le Dr Nicolas Marcoux est hémato-oncologue au CHU de Québec où il est impliqué dans les soins aux patients souffrant de cancers thoraciques et génito-urinaires. Après avoir complété sa formation à l'Université Laval, il a suivi une formation post-fellowship au *Massachusetts General Hospital* à Boston où il a contribué à la recherche sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR et sur l'utilisation clinique de la biopsie liquide. Il dirige la recherche clinique sur le cancer du poumon au CHU de Québec et participe en tant que chercheur principal local à divers essais cliniques liés aux cancers thoraciques, génito-urinaires et cutanés.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada

Revue du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR en 2024

Florence Levesque, M.D.
Sophie Richard, M.D.
Nicolas Marcoux, M.D.

Introduction

Il y a vingt ans, notre compréhension du traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) a été révolutionnée par la démonstration d'une forte relation entre les mutations activatrices du domaine de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que le géfitinib. Ces expérimentations, parmi beaucoup d'autres, ont ouvert la voie à deux décennies de croissance exponentielle des thérapies dont nous avons été témoins.

Les cancers du poumon porteurs de mutations de l'EGFR représentent jusqu'à 23 % des cas de CPNPC diagnostiqués au Canada¹, avec des variations significatives en fonction de la géographie et de l'ethnicité, notamment une prévalence plus élevée dans les régions où la population asiatique est plus importante. Par conséquent, les données les plus récentes qui seront présentées dans cet article peuvent potentiellement améliorer les résultats pour un grand nombre de patients.

Approche péri-opératoire

L'osimertinib en adjuvant est approuvé par Santé Canada pour les patients atteints de CPNPC porteur d'un EGFR muté de stade IB à IIIA dont la tumeur a été complètement réséquée. L'osimertinib est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour une durée maximale de traitement de 36 mois. Cette approche a démontré un avantage évident dans l'essai ADAURA, publié pour la première fois en 2020². L'essai a montré que la survie sans maladie (SSM) était significativement plus longue avec l'osimertinib

en adjuvant qu'avec le placebo à 48 mois de suivi (70 % contre 29 % respectivement, avec un rapport des risques instantanés [RRI] de 0,23)³. Soulignons également la forte activité de l'osimertinib sur le système nerveux central (SNC), 92 % des patients du groupe osimertinib n'ont pas connu de rechute du SNC à 48 mois contre 81 % dans le groupe placebo, avec un RRI de 0,36. Les bénéfices substantiels de l'osimertinib sont encore plus prononcés dans le sous-groupe des patients atteints de CPNPC de stade II à IIIA. La survie globale (SG) à 5 ans a récemment été publiée, confirmant un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif (taux de survie de 88 % dans le groupe osimertinib à 5 ans contre 78 % dans le groupe placebo, RRI de 0,49)⁴. Actuellement, la prise en compte d'une chimiothérapie adjuvante dans le CPNPC ne dépend pas du génotype et peut donc être proposée aux patients avant le début du traitement par osimertinib. Toutefois, en cas de contre-indication à une chimiothérapie cytotoxique, l'osimertinib en adjuvant présente encore des avantages. Cela a été démontré dans le sous-groupe des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie en premier lieu (40 % de la population de l'étude avec un RRI de 0,47, similaire à la SG). Malgré les progrès récents de l'immunothérapie péri-opératoire, cette approche n'est pas recommandée en cas de cancer du poumon avec mutations de l'EGFR. En effet, son activité dans le cancer du poumon avec EGFR muté est généralement inférieure à celle de ses homologues de type sauvage, dans le contexte métastatique et localement avancé⁵. De plus, les données limitées de l'essai AEGEAN confirment l'absence de bénéfice à l'ajout de durvalumab à la chimiothérapie en péri-opératoire pour le sous-groupe de patients atteints de CPNPC avec

EGFR muté⁶. Il existe également des données suggérant que la toxicité peut être exacerbée lorsque les patients reçoivent une utilisation séquentielle immédiate d'une immunothérapie et d'un ITK⁷; certains experts recommandent d'attendre au moins 3 mois avant d'initier un traitement par osimertinib lorsque cela est cliniquement faisable⁷.

L'approche optimale pour la prise en charge des rechutes après un traitement adjuvant avec l'osimertinib doit être étudiée. On peut envisager de confirmer les résultats histologiques et la persistance de la mutation de l'EGFR par une nouvelle biopsie, puis de réessayer un traitement par l'osimertinib, s'il n'y a pas eu de progression pendant le traitement adjuvant. Le bénéfice de cette approche n'a toutefois pas été clairement évalué dans des essais cliniques. Si une rechute survient pendant le traitement adjuvant par osimertinib, la maladie doit être traitée comme un cancer du poumon métastatique avec mutation de l'EGFR qui progresse sur une thérapie ciblée, avec certaines stratégies spécifiques décrites ci-dessous.

Les essais NeoADAURA (NCT04351555)⁸ et LAURA (NCT03521154)⁹ étudient actuellement les avantages potentiels de l'osimertinib en néoadjuvant (avant la chirurgie), et de l'osimertinib en adjuvant après la chimioradiothérapie pour les patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations de l'EGFR de stade III non résécable, et pourraient potentiellement améliorer les résultats dans le cadre d'un traitement curatif. Par ailleurs, des données très intéressantes suggèrent que la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) avant ou après la résection est associée à une moins bonne SSM¹⁰. À l'avenir, la capacité de détecter l'ADNtc pourrait nous aider à identifier les patients qui présentent un risque élevé de rechute et qui seraient susceptibles de tirer un plus grand bénéfice d'un traitement adjuvant.

Maladie métastatique

Bien que les biopsies tissulaires soient généralement utilisées pour détecter les mutations de l'EGFR, des études soutiennent également l'utilisation des biopsies liquides au moment du diagnostic. Les techniques de biopsie liquide ont généralement une spécificité élevée, en particulier à un stade avancé de la maladie. La sensibilité étant imparfaite, en cas de résultat négatif, un panel de séquençage de nouvelle génération (SNG) doit être réalisé sur une biopsie tissulaire

afin d'identifier un sous-ensemble de CPNPC avec biomarqueur positif, y compris les altérations de l'EGFR¹¹.

L'osimertinib, un ITK de l'EGFR de troisième génération, a été spécifiquement développé pour surmonter la mutation de résistance T790M. Cette mutation s'observe dans environ 50 à 60 % des tumeurs après progression sous ITK de première et deuxième génération. L'osimertinib présente l'avantage majeur d'améliorer la pénétration du SNC et d'épargner l'EGFR de type sauvage, ce qui contribue à sa meilleure tolérabilité¹². L'osimertinib est actuellement le choix de première intention pour les délétions dans l'exon 19 de l'EGFR et les mutations *L858R* dans l'exon 21, qui représentent de 80 à 90 % de l'ensemble des mutations de l'EGFR¹³. L'essai de phase 3 FLAURA a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) (18,9 mois pour l'osimertinib contre 10,2 mois pour les ITK de première génération, RRI de 0,46) et de la SG à long terme actualisée (38,6 mois pour l'osimertinib contre 31 mois pour les ITK de première génération, RRI de 0,80)¹⁴. Les patients de l'étude présentaient un CPNPC localement avancé ou métastatique avec une délétion dans l'exon 19 ou une mutation *L858R* de l'EGFR¹⁵. Chez les patients présentant des métastases du SNC connues ou traitées, l'essai montre un bénéfice constant de SSP en faveur de l'osimertinib (15,2 mois contre 9,6 mois, RRI de 0,47), et un taux de réponse objective (TRO) de 76 % avec une durée médiane de la réponse de 13,8 mois¹⁵. Ces résultats sont importants si l'on considère que 25 %¹⁶ des patients porteurs de mutations de l'EGFR présentent des métastases du SNC au moment du diagnostic initial et que jusqu'à 70 %¹⁷ des patients finissent par développer des métastases cérébrales au cours de leur maladie.

Plus récemment, l'étude de phase 3 FLAURA2 a évalué l'ajout d'une chimiothérapie à base de sels de platine et de pemetrexed - à l'osimertinib dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR. Selon l'évaluation du chercheur, la SSP médiane a été améliorée de 8,8 mois avec la combinaison osimertinib et chimiothérapie par rapport à l'osimertinib en monothérapie (25,5 mois contre 16,7 mois, respectivement, RRI de 0,62). Le TRO était de 83 % pour l'osimertinib et la chimiothérapie contre 76 % pour l'osimertinib seul¹⁸. Le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales du SNC mesurables et non mesurables au départ a tiré un bénéfice

significatif du traitement combiné (SSP 24,9 mois contre 13,8 mois, RRI de 0,47). De plus, l'essai a montré une réponse intracrânienne complète de 59 % pour la thérapie combinée contre 43 % pour l'osimertinib seul. Les profils d'innocuité étaient conformes aux attentes pour chaque traitement, avec une toxicité accrue dans le bras de la thérapie combinée¹⁸. L'identification des patients nécessitant une intensification du traitement fait l'objet d'un débat continu au sein de la communauté médicale. Les études telles que SHEDDER (NCT04410796) et PACE-LUNG (NCT05281406) pourraient apporter plus de clarté sur cette question en évaluant l'ajout d'une chimiothérapie à l'osimertinib en première intention chez les patients qui présentent un ADNtc positif après quelques semaines d'osimertinib.

Une autre stratégie d'intensification est décrite dans l'étude de phase III MARIPOSA, qui a montré une amélioration de la SSP (23,7 mois contre 16,6 mois, RRI de 0,70) avec l'association d'amivantamab (un anticorps bispécifique se liant aux récepteurs de l'EGF et de MET), et de lazertinib (un ITK de troisième génération) par rapport à l'osimertinib en monothérapie. La thérapie combinée a montré un bénéfice constant chez les patients avec ou sans métastases cérébrales. Le traitement d'association a présenté des taux plus élevés d'effets indésirables de grades 1 et 2 liés à l'EGFR et à MET, tels que des éruptions cutanées, des diarrhées et des œdèmes périphériques, ainsi qu'un taux significatif de réactions liées à la perfusion, principalement limitées à la première perfusion d'amivantamab. Fait notable, il y a également eu un signal accru de thromboembolie veineuse chez 37 % des patients dans le groupe de l'association. Une anticoagulation prophylactique est désormais recommandée pendant les 4 premiers mois de traitement lorsque cette association est utilisée, ce qui augmente encore la charge thérapeutique par rapport à un médicament oral en monothérapie tel que l'osimertinib.

Au-delà des limites de l'accès aux médicaments et de leur remboursement, la stratégie d'intensification pour les patients en première ligne de traitement d'une maladie métastatique doit être individualisée en fonction des caractéristiques du patient, de ses préférences et du profil de toxicité du traitement d'association. Jusqu'à ce que des données de survie soient disponibles pour les deux essais, les approches des essais FLAURA2 ou MARIPOSA ne doivent pas être considérées comme de nouvelles

normes de soins largement applicables pour le CPNPC avancé avec un EGFR muté.

Pour les patients porteurs de mutations atypiques de l'EGFR (telles que *S768I*, *L861Q*, *G719X*), les lignes directrices actualisées du NCCN recommandent l'utilisation en première intention de l'osimertinib ou de l'afatinib. Les données cliniques relatives à l'afatinib proviennent en partie des études LUX-Lung qui permettaient d'inclure des mutations atypiques. Une analyse *a posteriori* a montré une activité clinique, en particulier chez les patients porteurs de mutations peu courantes de l'EGFR telles que *G719X*, *L861Q* et *S768I*²¹. De même, une étude randomisée de phase 3 évaluant l'afatinib par rapport à la chimiothérapie, chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement et présentant des mutations sensibilisantes peu communes, a montré un TRO de 61,4 % avec l'afatinib et une SSP de 10,6 mois²². L'efficacité de l'osimertinib dans les mutations peu communes de l'EGFR a été démontrée dans une série de cas rétrospectifs multicentriques nommée UNICORN. Les résultats ont montré que l'osimertinib avait un TRO systémique de 60 % et un TRO cérébral de 46 % chez les patients présentant des métastases cérébrales évaluable²³. Les données finales de SG de l'étude prospective de phase 2 KCSG-LU15-09 ont montré une SG médiane de 27 mois et un TRO de 51 % avec l'osimertinib²⁴. L'hétérogénéité des mutations atypiques de l'EGFR souligne l'importance d'individualiser le traitement pour chaque patient.

Malgré des taux de réponse initiaux élevés et une survie sans progression prolongée, une progression de la maladie est attendue chez tous les patients. Divers mécanismes moléculaires de résistance à l'osimertinib ont été décrits et peuvent être classés en trois catégories : **1)** des mutations secondaires et tertiaires de l'EGFR, **2)** l'activation de voies de signalisation parallèles alternatives, et **3)** une transformation histologique en carcinome pulmonaire à petites cellules et en carcinome épidermoïde. Lorsque cela est possible, il est recommandé de réaliser une biopsie à un endroit où la maladie progresse afin de déterminer si une mutation pouvant être ciblée par un traitement est présente et d'exclure une transformation histologique, ce qui peut aider à guider le choix d'un traitement de deuxième intention. Lorsqu'elles sont disponibles, les biopsies liquides peuvent également aider à identifier les mutations de résistance, bien qu'elles ne permettent pas d'exclure une transformation histologique.

On observe une amplification de MET chez 10 à 15 % des patients atteints de CPNPC porteurs de mutations de l'EGFR qui progressent sous l'osimertinib en première intention. Elle est souvent considérée comme le mécanisme de résistance le plus fréquent dans ce contexte²⁵. L'amplification de MET entraîne une activation persistante de plusieurs voies de signalisation effectrices communes en aval, indépendamment de la signalisation de l'EGFR. Ces voies de signalisation comprennent les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), le transducteur et activateur du signal de transcription (STAT) et la phosphatidylinositol 3-kinase / protéine kinase B (PI3K/AKT)²⁶. L'étude de phase II INSIGHT 2 (NCT03940703) a évalué le tépotinib en association avec l'osimertinib chez des patients atteints d'un CPNPC avec EGFR muté et amplification de MET précédemment traités par l'osimertinib. Les résultats de l'étude ont montré un TRO de 50 % lorsque l'amplification était détectée par hybridation fluorescente *in situ* (FISH) et un TRO de 54,8 % lorsqu'elle était détectée par biopsie liquide. La durée médiane de la réponse pour la détection par FISH ou par biopsie liquide était de 8,5 mois et de 5,7 mois, respectivement²⁷. Bien qu'elle soit plus fréquente après l'utilisation de l'osimertinib en deuxième intention, la mutation C797S dans l'exon 20 est le mécanisme de résistance tertiaire le plus fréquent à l'osimertinib en première intention. Des fusions oncogéniques ont également été reconnues dans 1 à 8 % des cas de résistance acquise à l'osimertinib en première intention. Par exemple, l'association de l'osimertinib et du selpercatinib, un ITK ciblant le RET, a montré un bénéfice clinique chez les patients présentant une fusion du gène *RET* acquise sous osimertinib en première intention, et a conduit à une durée médiane de traitement de 7,4 mois (intervalle : 0,6 à 6,7 mois)²⁸. En outre, des altérations génétiques acquises du cycle cellulaire ont été signalées dans 10 % des cas²⁵.

Si aucun mécanisme de résistance sous-jacent n'est identifié, un régime de chimiothérapie, tel qu'une combinaison de sels de platine et de pemetrexed, est recommandé comme traitement standard de deuxième ligne. L'étude de phase 2 MARIPOSA-2 a été la première à signaler que les associations amivantamab-chimiothérapie et amivantamab-lazertinib-chimiothérapie présentaient une amélioration de la SSP par

rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints de CPNPC avancé avec EGFR muté et dont la maladie avait progressé sous osimertinib, avec une réduction du risque de progression ou de décès de 52 % pour l'amivantamab-chimiothérapie et de 56 % pour l'amivantamab-lazertinib-chimiothérapie²⁹. Dans un autre essai de phase III, l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie dans un contexte post-ITK n'a cependant pas montré de bénéfice clinique²⁰. On s'attend à ce que de futurs essais visent à définir plus précisément les stratégies de séquences optimales pour le traitement du CPNPC métastatique porteur de mutations de l'EGFR.

Mutations de l'EGFR dans l'exon 20

Les insertions dans l'exon 20 du gène de l'EGFR sont responsables de 2 à 12 % de toutes les mutations de l'EGFR dans le CPNPC³⁰. Ces mutations sont moins sensibles aux ITK de l'EGFR actuellement approuvés et les taux de réponse à ces thérapies sont généralement assez faibles^{13,31}. L'amivantamab est présentement approuvé après une chimiothérapie de deuxième intention pour les tumeurs présentant ces mutations. L'étude de phase III PAPILLON, récemment publiée, a cependant montré un avantage significatif de SSP dans cette population avec un traitement de première ligne comprenant l'ajout d'amivantamab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (11,4 mois contre 6,7 mois, RRI de 0,4)³². À 18 mois, 31 % des patients du groupe amivantamab-chimiothérapie étaient toujours sans progression, contre 3 % dans le groupe chimiothérapie seule. Le taux de réponse a également été significativement plus élevé (73 % dans le groupe amivantamab-chimiothérapie contre 47 % dans le groupe chimiothérapie). Ces résultats sont prometteurs pour ce sous-groupe de patients; mais les données sur la SG restent cependant immatures. Bien que la norme de soins actuelle consiste généralement à un doublet de sels de platine en première intention, suivi de l'amivantamab en deuxième intention dans les juridictions où il est remboursé, mais les avantages significatifs rapportés dans l'étude PAPILLON pourraient justifier l'utilisation de la thérapie combinée en traitement de première ligne³³.

Conclusion

En conclusion, les récentes avancées thérapeutiques dans le CPNPC porteur de mutations de l'EGFR ont considérablement amélioré le pronostic de ce sous-groupe de patients atteints de ces types de tumeurs. Ces développements ont également soulevé de nouvelles questions concernant la séquence optimale des traitements et l'utilisation appropriée de l'intensification du traitement. Il s'agit d'une avancée majeure dans le domaine. Les recherches en cours devraient nous apporter des renseignements supplémentaires et il sera intéressant de suivre ces développements de près.

Auteur correspondant

D^r Nicolas Marcoux

Courriel : nicolas.marcoux.1@ulaval.ca

Divulgations des liens financiers

N.M. : Aucun à déclarer.

F.L. : Aucun à déclarer.

S.R. : Aucun à déclarer.

Références

1. Sara Kuruvilla M, Liu G, Syed I, Gwadry-Sridhar F, Sheffield BS, Sachdeva R, et al. EGFR mutation prevalence, real-world treatment patterns, and outcomes among patients with resected, early-stage, non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2022;173:58-66. doi:10.1016/j.lungcan.2022.08.023
2. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
3. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840. doi:10.1200/jco.22.02186
4. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594
5. Yan D. Hope and challenges: immunotherapy in EGFR-mutant NSCLC patients. *Biomedicines*. 2023;11(11). doi:10.3390/biomedicines11112916
6. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gaffey G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672-1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875
7. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30(5):839-844. doi:10.1093/annonc/mdz077
8. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, Blakely C, He J, Dacic S, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045-4055. doi:10.2217/fon-2021-0549
9. Lu S, Casarini I, Kato T, Cobo M, Özgüroğlu M, Hodge R, et al. Osimertinib maintenance after definitive chemoradiation in patients with unresectable EGFR mutation positive stage III non-small-cell lung cancer: LAURA trial in progress. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(4):371-375. doi:10.1016/j.clc.2020.11.004
10. Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, Lee SH, et al. Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA from plasma in patients with curative resected stages I to IIIa EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2023;18(9):1199-1208. doi:10.1016/j.jtho.2023.05.027
11. Franzini S, Seresini G, Borella P, Raviele PR, Bonitta G, Croci GA, et al. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis of state-of-the-art and future perspectives. *Front Genet*. 2023;14:1254839. doi:10.3389/fgene.2023.1254839
12. Lamb YN. Osimertinib: a review in previously untreated, EGFR mutation-positive, advanced NSCLC. *Target Oncol*. 2021;16(5):687-695. doi:10.1007/s11523-021-00839-w
13. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:167-179. doi:10.1016/j.semcancer.2019.09.015
14. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
15. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
16. Li WY, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Han Y, et al. The role of EGFR mutation as a prognostic factor in survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):145. doi:10.1186/s12885-019-5331-z
17. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS. Management of brain metastases in epidermal growth factor receptor mutant non-small-cell lung cancer. *Front Oncol*. 2018;8:208. doi:10.3389/fonc.2018.00208
18. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-1948. doi:10.1056/NEJMoa2306434

19. Cho BC, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J, Lee S, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1254-S1335. doi:10.1016/annonc/annonc1358
20. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, Fan Y, Marinis Fd, Okamoto I, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA9000-LBA9000. doi:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000
21. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):830-838. doi:10.1016/s1470-2045(15)00026-1
22. Miura S, Tanaka H, Misumi T, Yoshioka H, Kurata T, Tokiko T, et al. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology*. 2023;32:S1310-S1311. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.067
23. Bar J, Peled N, Schokrpur S, Wolner M, Rotem O, Girard N, et al. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-Line Setting (UNICORN). *J Thorac Oncol*. 2023;18(2):169-180. doi:10.1016/j.jtho.2022.10.004
24. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim HH, Park KU, Kang EJ, et al. Final overall survival analysis of osimertinib for patients with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations (KCSG-LU15-09). *Journal of Thoracic Surgery*. 2023;18(11). doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.206
25. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(9):725-737. doi:10.1038/s41416-019-0573-8
26. Coleman N, Hong L, Zhang J, Heymach J, Hong D, Le X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021;6(6):100319. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100319
27. Kim TM, Guarneri V, Jye VP, Yang J-J, Wislez M, Huang C, et al. Tepotinib + osimertinib in EGFR-mutant NSCLC with MET amplification following 1L osimertinib: INSIGHT 2 primary analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(11):S94. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.106
28. Rotow J, Patel J, Hanley M, Yu H, Goldman H, Nechustan H, et al. Combination osimertinib plus selpercatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired RET fusions. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S230. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.150
29. Passaro A, Cho BC, Wang Y, Melosky B, Califano R, Lee S-H, et al. Amivantamab plus chemotherapy (with or without lazertinib) vs chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC after progression on osimertinib: MARIPOSA-2, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1307. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.063
30. Pan B, Liang J, Shi H, Rao K, Guo W, Zhan C. Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2023;14(33):3247-3258. doi:10.1111/1759-7714.15127
31. O'Sullivan DE, Jarada TN, Yusuf A, Hu LXY, Gogna P, Brenner DR, et al. Prevalence, treatment patterns, and outcomes of individuals with EGFR positive metastatic non-small cell lung cancer in a Canadian real-world setting: a comparison of exon 19 deletion, L858R, and exon 20 insertion EGFR mutation carriers. *Curr Oncol*. 2022;29(10):7198-7208. doi:10.3390/curroncol29100567
32. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-2051. doi:10.1056/NEJMoa2306441
33. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-3402. doi:10.1200/jco.21.00662