

GFPC 02-13 (METAL 2) – SYNOPSIS

1. Titre	Essai de phase III randomisé multicentrique comparant 2 stratégies chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques: une radiothérapie cérébrale initiale systématique suivie d'une chimiothérapie et une chimiothérapie initiale associée à une radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale
2. Promoteur	Centre hospitalier Intercommunal de Créteil
3. Centres participants	Investigateurs du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) (soit 40 à 45 centres)
4. Investigateur coordonnateur	Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil
5. Méthodologie	Etude de phase III randomisée, multicentrique, contrôlée, ouverte.
6. Durée de l'étude	- Durée d'inclusion : 2 ans - Durée totale de l'étude 2.5 ans (6 mois de suivi pour le dernier patient inclus) - Début prévu des inclusions : Troisième trimestre 2013
7. Rationnel	<p>Les patients porteurs de CBNPC présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales : 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution (1).</p> <p>Dans la majorité des cas, le traitement local (chirurgie, radiothérapie en condition stéréotaxique) n'est pas indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas. Dans cette situation, la prise en charge habituelle des patients repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale), considérée comme le standard de traitement (2).</p> <p>Longtemps discuté, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (3). Une étude de phase II (GFPC 07-01) vient de rapporter l'efficacité de l'association cisplatine-pemetrexed dans cette situation, avec un taux de réponse globale et cérébrale de 38% et 43% dans les formes non épidermoïdes (4). L'association carboplatine-pemetrexed a également donné des résultats intéressants (5). Très récemment l'essai BRAIN a montré l'efficacité et la bonne tolérance d'une chimiothérapie associée au bevacizumab en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne en cas de CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques (6).</p> <p>Par ailleurs, plusieurs études ont montré un intérêt en terme de survie sans progression et/ou de survie globale, à poursuivre un traitement de maintenance (soit de continuation soit switch maintenance) chez les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV non progressif après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de sel de platine (7, 8, 9). Enfin l'association à la chimiothérapie d'induction d'un traitement antiangiogénique par bévacizumab a amélioré les résultats en terme de survie (10,11) ; en cas d'absence de progression au terme du traitement d'induction le bévacizumab est alors poursuivi en maintenance,</p>

	<p>éventuellement en association avec le pemetrexed en cas d'induction par cisplatine-pemetrexed (12). Le profil de toxicité du bévacizumab permet maintenant de traiter les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (13).</p> <p>Chez les patients traités par chimiothérapie initiale, le rôle et le timing de la radiothérapie cérébrale ne sont pas clairement établis. Cet essai a pour but de déterminer si la radiothérapie cérébrale doit être effectuée systématiquement chez tous les patients ou uniquement chez ceux présentant une progression cérébrale clinique ou radiologique. Il comparera donc un bras « standard » (radiothérapie cérébrale première et systématique) et un bras « expérimental » (radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale ». La chimiothérapie comportera un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) plus pemetrexed avec ou sans bevacizumab en première ligne puis pemetrexed avec ou sans bevacizumab en maintenance.</p>
<p>8. Objectifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : déterminer s'il existe une différence en terme de survie sans progression entre une stratégie thérapeutique comportant radiothérapie cérébrale initiale systématique suivie d'une chimiothérapie par cis-platine/alimta et une stratégie comportant une chimiothérapie initiale par cis-platine/alimta avec radiothérapie cérébrale uniquement en cas de progression cérébrale chez des patients ayant un CBNPC avec métastases cérébrales asymptomatiques. • Secondaires : comparaison entre les 2 bras des critères suivants: survie globale, survie sans symptôme neurologique, survie sans progression cérébrale, taux de contrôle de la maladie (réponse + stabilité), tolérance du traitement, qualité de vie, nombre de patients nécessitant une irradiation cérébrale, cause du décès (progression cérébrale ou extra cérébrale)
<p>9. Méthodes</p>	<p>Essai de phase III multicentrique, ouverte. La randomisation des patients utilisera un rapport de randomisation équilibré de 1:1 et sera centralisée. Il sera effectué une stratification par PS, par statut de la tumeur primitive (contrôlée vs non contrôlée), par présence de métastases extra-cérébrales (oui vs non) et par éligibilité pour le bévacizumab (oui vs non).</p>
<p>10. Critères d'Inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde prouvé histologiquement ou cytologiquement, non muté EGFR (ou recherche de mutation non réalisable) 2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) sans traitement curatif possible (chirurgie, radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique). 3. Patients asymptomatiques d'emblée ou avec traitement corticoïdes ou anticonvulsivant à doses stabilisées. 4. Au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST. 5. ECOG Performance Status < 2. 6. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer sauf chimiothérapie adjuvante datant de plus de 18 mois. 7. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée. 8. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, et hémoglobine ≥ 9 g/dL), hépatique (bilirubine ≤ 1.5 fois la limite supérieure de la normale LSN, phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT) $\leq 3.0 \times LSN$ (ou $\leq 5 \times LSN$ en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CrCl) ≥ 60 mL/min par la formule standard de MDRD).

	<p>9. Contraception Pour les hommes : Ils doivent être chirurgicalement stériles ou accepter l'utilisation d'un moyen de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la période de traitement Pour les femmes : Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement</p> <p>10. Patients âgés de plus de 18 ans</p> <p>11. Survie estimée à au moins 12 semaines</p> <p>12. Consentement signé par le patient.</p> <p>13. Patient affilié à un régime de sécurité sociale.</p>
<p>11. Critères de non inclusion</p>	<p>1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour un traitement curatif (neurochirurgie ou radiochirurgie).</p> <p>2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s) malgré traitement symptomatique</p> <p>3. Carcinome épidermoïde</p> <p>4. Le bevacizumab est par ailleurs contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Traitement par antiagrégants plaquettaires (Aspirine \geq 325 mg/j, clopidrogel, ticlopidine, dipyridamole), par anti-vitamine K à dose curative, traitement antithrombotique à dose efficace (l'usage des anticoagulants à titre préventif n'est pas un critère d'exclusion) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens b. HTA non contrôlée par un traitement oral (TA > 155/100 mmHg) c. Protéinurie\geq++ (Les patients avec protéinurie\geq++, et dont le dosage de la protéinurie des 24 h est < 1 g/24h, sont éligibles) d. Hémoptysie (définie par la présence de plus d'une cuillère à café de sang) datant de moins de 3 mois e. Tumeur envahissant les gros vaisseaux sur le scanner (artère pulmonaire, veine cave supérieure); f. Toute hémorragie extériorisée de volume supérieur à une cuillère à soupe g. Coagulopathie héréditaire h. Antécédents d'infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois, de cardiopathie ischémique non contrôlée (angor instable), d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA \geq 2, d'arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement médical. Une fibrillation auriculaire régularisée, ralentie, contrôlée sous traitement ne constitue pas une contre-indication en soi, si elle ne nécessite pas d'anticoagulation à dose anticoagulante (avis cardiologique) i. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire datant de moins de 12 mois j. Présence d'un ulcère gastro-duodéal non cicatrisé k. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale ou abcès intra-abdominal datant de moins de 6 mois l. Présence d'une fracture osseuse m. Intervention chirurgicale majeure datant de moins de 28 jours ou absence de cicatrisation complète de la plaie, intervention chirurgicale prévue. La pose d'un dispositif veineux central implantable (DVCi) sous anesthésie locale est autorisée, un délai de deux jours devant cependant être respecté avant une cure de chimiothérapie. <p>5. Antécédent de radiothérapie pancrébrale.</p> <p>6. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude.</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Antécédent de cancer, à l'exception des cancers du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason<6) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence. 8. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance. 9. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est > 1300mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®). 10. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude. 11. Patients présentant une neuropathie de grade ≥ 2 selon les critères CTC v3.0. 12. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile. 13. Femme enceinte ou allaitante. 14. Perte de poids significative ($\geq 10\%$) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude. 15. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude. 16. Contre indication à la prise de corticoïdes 17. Personnes privées de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative 18. Participation concomitante à un autre essai
<p>12. Traitements</p>	<p><u>BRAS A :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Radiothérapie cérébrale (encéphale in toto, 30 gy 10 séances et 12j) immédiatement après la randomisation avant C1. Un délai d'1 semaine sera respecté entre la fin de la radiothérapie et la chimiothérapie. ➤ Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m² IV (avec hydratation adéquate) à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500mg/m² IV (perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes) avec ou sans bevacizumab 7,5 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines. En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple : œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), le cisplatine pourra être remplacé par le carboplatine (AUC 5) <u>En cas d'éligibilité au bevacizumab, celui-ci ne sera débuté qu'à C2.</u> <p><u>BRAS B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m² IV (avec hydratation adéquate) à J1 et pemetrexed (Alimta®) 500mg/m² IV (perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes) avec ou sans bevacizumab 7,5 mg/kg à J1 toutes les 3 semaines. En cas de contre-indication au cisplatine (par exemple : œdème cérébral, diminution de la FEVG, surdité), le carboplatine (AUC 5) pourra être utilisé.

	<p>➤ Radiothérapie cérébrale (encéphale in toto, 30 gy 10 séances et 12 j) proposée uniquement en cas de progression cérébrale clinique ou radiologique. Un délai de 3 semaines sera respecté si possible entre la radiothérapie et la chimiothérapie.</p> <p>Si la maladie est contrôlée (réponse + stabilité) après 4 cycles de chimiothérapie d'induction et si l'état du patient le permet, une chimiothérapie de maintenance par pemetrexed (500mg/m² IV en perfusion de 10 min tous les 21 jours) avec bevacizumab 7,5 mg/kg chez les patients recevant cette drogue depuis le départ, sera poursuivie dans les 2 bras jusqu'à progression.</p> <p>En cas de progression de la maladie, pour les patients éligibles à une seconde ligne, le traitement sera laissé au libre choix de l'investigateur.</p>
<p>13. Bilan initial et évaluation</p>	<p>Bilan à l'inclusion (EVA 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique - Biologie : NFP, ionogramme sanguin, créatininémie avec calcul de la clearance de la créatinine (selon MDRD), TGO, TGP, bilirubine (réalisé dans les 8 jours précédant le début du traitement) - Protéinurie par bandelette <p>Imagerie (réalisée dans les 28 jours précédant le début du traitement): cliché thoracique, scanner thoracique et scanner abdominal, IRM cérébrale. En cas de douleurs évocatrices de métastases osseuses, TEP scanner ou si impossible scintigraphie osseuse, une imagerie par RX standard, IRM ou scanner pourra être réalisée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroscopie bronchique avec biopsies bronchiques en cas de lésion accessible. - Biopsie percutanée ou chirurgicale d'un site de la maladie en cas d'absence de lésion accessible par endoscopie. - Une recherche de mutations d'EGFR, KRas et réarrangement ALK sera effectuée chaque fois que possible - ECG, échographie cardiaque si antécédents de cardiopathie. <p>Evaluation au cours du traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVA 2 précoce à J21 à 28 = répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables. • EVA 3 et suivantes: <u>toutes les 6 semaines</u> répétition des examens permettant l'évaluation des lésions mesurables. <p>Pour les patients ayant eu de la radiothérapie cérébrale en raison d'une progression (bras B) une évaluation identique sera effectuée 4 semaines après l'irradiation.</p>
<p>14. Critères de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Objectif principal: survie sans progression - Objectifs secondaires: survie globale, survie sans symptôme neurologique, survie sans progression cérébrale, taux de réponse globale et cérébrale, nombre de patients dont l'état a nécessité une radiothérapie cérébrale, cause exacte du décès (progression cérébrale ou extra-cérébrale), tolérance du traitement, qualité de vie (globale et neurologique). <p>Critères d'évaluation: Réponse: critères RECIST 1.1 Tolérance : échelle des toxicités NCI-CTCAE v3.0 Qualité de vie: EUROQOL 5D + MOCA</p>
<p>15. Surveillance et adaptation de doses</p>	<p>Surveillance : Avant chaque administration de chimiothérapie une numération-formule sanguine complète avec bilan biochimique (avec mesure de la clairance de</p>

la créatinine selon MDRD) sera réalisé, et pour les patients recevant du bévacizumab, un contrôle de la TA et une bandelette urinaire. Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³. La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min (MDRD) pour l'administration du cisplatine, et supérieure ou égale à 45 ml/min pour l'administration du pemetrexed en maintenance. Si la clairance de la créatinine est < 45 ml/min le traitement par pemetrexed doit être stoppé et le traitement ultérieur est au choix de l'investigateur. Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques. Un bilan biologique de surveillance (numération formule sanguine et plaquettes, créatininémie) sera effectué à J8 et J15.

Adaptation de doses :

En fonction de la toxicité hématologique :

Au nadir: PNN < 500 /mm³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm³
 75 % de la dose précédente (pemetrexed et cisplatine/carboplatine)
 Au nadir: plaquettes ≤ 50 000 /mm³ qq soit le taux de PNN
 50 % de la dose précédente (pemetrexed et cisplatine/carboplatine)

En fonction des toxicités non-hématologiques:

En cas de toxicité de grade ≥3 (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :

CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine/Carboplatine
Toxicité Gr3-4 sauf mucite	75%	75%
Diarrhée nécessitant une hospitalisation ou diarrhée de Gr3-4	75%	75%
Mucite Gr3-4	50%	100%

En fonction de la toxicité neurologique :

En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement doit être définitivement arrêté.

CTC grade	Dose pemetrexed	Dose Cisplatine / Carboplatine
0-1	100%	100%
2	100%	50%

Le traitement par pemetrexed doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux

réductions de dose, le cisplatine doit être stoppé immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr 3-4.

En fonction de la clairance à la créatinine :

Avant le début du cycle, pour les patients devant recevoir du cisplatine, la clairance doit être ≥ 60 ml/min (MDRD). Si la clairance de la créatinine du patient n'est pas ≥ 60 ml/min le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine (AUC 5). Si la clairance de la créatinine est < 45 ml/min le traitement par sel de platine et pemetrexed doit être stoppé et le traitement ultérieur est au choix de l'investigateur

Pour le bévacizumab

Les doses ne doivent pas être réduites, le bévacizumab doit être reporté si la chimiothérapie est reportée.

- HTA

Grade NCI	Traitement
Grade 1	Poursuite bévacizumab
Grade 2	Débuter un traitement anti-hypertenseur et continuer si TA $< 150/100$
Grade 3	Suspendre le bévacizumab si HTA persistante ou symptomatique, arrêt définitif si HTA non contrôlée
Grade 4	arrêt définitif du bévacizumab

- Protéinurie

1^{ère} survenue : si bandelette $> 2+$, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est $< 2g$, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit $< 2g$.

Survenues suivantes : si bandelette $> 3+$, contrôler la protéinurie des 24H. Si elle est $< 2g$, administration du bévacizumab, sinon suspendre le bévacizumab jusqu'à ce que la protéinurie soit $< 2g$.

En cas de syndrome néphrotique arrêt définitif du bévacizumab.

- Thrombose, embolie

Thrombose artérielle (y compris embolie pulmonaire) : arrêt définitif du bévacizumab.

Thrombose veineuse grade 3 ou 4 : arrêt du bevacizumab pendant 3 semaines puis reprendre si anticoagulation efficace.

- Hémorragie

Hémoptysie $>$ grade 2 : arrêt définitif du bévacizumab.

Hémorragie de grade 3 ou 4 : arrêt définitif du bévacizumab.

Un comité de surveillance sera mis en place afin de détecter d'éventuelles interactions entre radiothérapie, pemetrexed et bevacizumab.

16. Références

1. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.

2. [Tosoni A, Ermani M, Brandes AA](#). The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 52:199-215.

3. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, Annals of Oncology, 2001, 12,59-67.

4. Barlesi F, Gervais R, Léna H et al. Pemetrexed and cisplatin as first line

chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases (BM). a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Ann Oncol. 2011 Nov;22(11):2466-70.

5. Bailon O, Chouahnia K, Augier A et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma. Neuro Oncol. 2012 Apr; 14(4):491-5.

6. Besse B. Phase II study of bevacizumab in combination with 1st-line chemotherapy or 2nd-line erlotinib in non-squamous NSCLC (ns-NSCLC) patients with asymptomatic untreated brain metastases. ESMO 2012.

7. [Cappuzzo F](#), [Ciuleanu T](#), [Stelmakh L](#) et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet Oncology 2010 Jun;11(6):521-9

8. [Ciuleanu T](#), [Brodowicz T](#), [Zielinski C](#), et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. [Lancet](#). 2009 Oct 24 ; 374 (9699) : 432-40.

9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55

10. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2006; 355:2542-2550.

11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1227-34

12. Barlesi F, Scherpereel A, Gervais R et al AVAPERL1 (MO22089): Maintenance (mtc) bevacizumab (bev) with or without pemetrexed (pem) in patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem: Interim safety data. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 7562)

13. Crinò L, Dansin E, Garrido P et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol 2010; 11: 733–40