

Mise à jour

2020

Cancer bronchique non à petites cellules

**16^{ème}
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique**

Pr. Sébastien Couraud
Coordonnateur

**Pr. Virginie Westeel – Dr. Florence Ranchon
Dr. Anne-Claire Toffart - Pr. Pierre-Jean Souquet
Et le comité de rédaction de l'édition 2019**

Une édition



Sous licence *Creative Commons* BY-NC-ND 4.0

SOMMAIRE

→ Ce sommaire est interactif : cliquez sur les titres pour accéder à la page. Cliquez sur « SOMMAIRE » en haut de page pour revenir au sommaire.

SOMMAIRE	2
GRUPE DE TRAVAIL CBNPC	4
COMITE DE RÉDACTION	5
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	6
INTRODUCTION.....	7
CLASSIFICATION TNM 8 ^{ÈME} ÉDITION	8
BILAN DIAGNOSTIQUE.....	11
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	13
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?.....	13
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?.....	13
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?	14
4. Comment évaluer l'extension métastatique ?.....	15
5. Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension	16
6. Evaluation gériatrique.....	16
7. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique	18
TRAITEMENT	20
1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable	20
1.1. Attitude thérapeutique	20
1.2. Exérèse incomplète	21
1.3. pN0- N1- N2.....	21
1.4. Divers.....	22
2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables.....	22
3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC).....	22
3.1. Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables.....	23
3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables.....	23
3.3. Stade III A : cas particulier des T4.....	24
3.4. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »).....	24
4. Formes métastatiques - stade IV.....	25
4.1. Introduction.....	25
4.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 0 ou 1.....	25
4.3. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 2.....	28
4.4. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients de plus de 70 ans.....	28
4.5. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV	29
4.6. Traitement de maintenance.....	30
4.7. Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s).....	31
4.8. Evaluation de la réponse	32
4.9. Oligométastases (stades M1b).....	33



5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR	34
5.1. Au diagnostic initial	34
5.2. Stratégie à progression tumorale	36
5.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR	38
6. Tumeur avec réarrangement de ALK	39
6.1. Traitement de 1 ^{ère} ligne	39
6.2. Progression sous ITK de première ligne	39
7. Réarrangements de ROS1	42
8. Tumeur avec mutation de BRAF V600E	42
9. Fusion de NTRK :	43
10. Mutations dans l'exon 14 de MET :	43
11. Réarrangement de RET :	44
12. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes :	44
13. Inhibiteurs des Tyrosines Kinases utilisés dans les CBNPC	45
CANCER RADIO-OCULTE	48
SURVEILLANCE	49
1 CBNPC opérés	49
2 CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique	49
3 Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante 50	
4 Carcinomes bronchiques de stades IV	51
ARBRES DECISIONNELS	53
1. Stades I et II	53
2. Stades cIIIA	54
3. Stades IIIB - IIIC	55
4. Tumeurs de l'apex	56
5. Stade IV / Carcinome épidermoïde / 1^{ère} ligne	57
6. Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne	58
7. Stade IV / Seconde ligne	59
8. Mutation EGFR	60
9. Réarrangement ALK	61
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (111,112)	62
REFERENCES	66
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	72
MENTIONS LEGALES ET LICENCE	73

GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Pr Sébastien Couraud (coord.)

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon.

Pr Virginie Westeel

Service de pneumologie et oncologie thoracique
CHU de Besançon

Dr Florence Ranchon

Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques, Service de Pharmacie
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble.

Pr Pierre-Jean Souquet

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Dr. ARBIB François, Grenoble
 Dr. ARPIN Dominique, Villefranche sur Saône
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon
 Dr BOMBARON Pierre, Lyon
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon
 Dr. BOUSSAGEON Maxime, Lyon
 Pr. BREVET Marie, Lyon
 Dr. BRUN Philippe, Valence
 Dr. CAILLET Bruno, Lyon
 Dr. CHADEYRAS Jean-Baptiste, Clermont- Ferrand
 Dr. CHALABREYSSE Lara, Lyon
 Me. CHALBET Sophie, Valence
 Dr. CHUMBI-FLORES Washington René, Lyon
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
 Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
 Dr. DARRASON Marie, Lyon
 Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon
 Me. DESAGE Anne Laure, St Etienne
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy
 Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
 Dr. FILAIRE Marc, Clermont- Ferrand
 Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
 Dr. FRAISSE Cléa, Bourg en Bresse
 Dr. FRAPPAT Violaine, Chambéry
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
 Dr. GINOUX Marylise, Lyon
 Dr. GRIMA Renaud, Lyon
 M. GROLEAU Emmanuel, Lyon
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon
 Dr. HERREMAN Chloé, Chambéry
 Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy
 Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand
 Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
 Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
 Dr. LAFITE Claire, Lyon
 Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
 Dr. LE BON Marielle, Lyon
 Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
 Dr. LUCIANI Stéphanie, Bourgoin-Jallieu
 Dr. MARICHY Catherine, Vienne
 Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
 Dr. MAS Patrick, Vénissieux
 Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
 Me. MAUGUIN Pauline, Lyon
 M. MEERSSEMAN Corentin, Lyon

Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
 Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne
 Dr. PAULUS Valérie, Valence
 Dr. PEROL Maurice, Lyon
 Me. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne
 Dr. PERROT Emilie, Lyon
 Dr. RANCHON Florence, Lyon
 Dr. RAVEL Anne Claire, Lyon
 Dr. RIVOIRARD Romain, St Etienne
 Dr. ROMAND Philippe, Thonon
 Dr. ROQUET Gaétane, Lyon
 Dr. SAKHRI Linda, Grenoble
 Dr. SANSON Christian, Montbrison
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
 Dr. STAUB-SARRAZIN Elsie, Lyon
 Me. SWALDUZ Aurélie, Lyon
 Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
 Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
 Dr. TIFFET Olivier, St Etienne
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
 Pr. TRONC François, Lyon
 Me. VALET Orion, Lyon
 Dr. VEAUDOR Martin, Lyon
 Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, Lyon
 Dr. WATKIN Emmanuel, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
 Dr. BERARD Henri, Toulon
 Dr. BERNARDI Marie, Aix-en-Provence
 Dr. BIGAY GAME Laurence, Toulouse
 Dr. CANELLAS Anthony, Paris
 Dr. CHALEAT Solène, Marseille
 Dr. CURCIO Hubert, Caen
 Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
 Pr. GIRARD Nicolas, Paris
 Dr. FAVIER Laure, Dijon
 Dr. GERVAIS Radj, Caen
 Dr. GONZALEZ Gille, Mâcon
 Dr. GOUNANT Valérie, Paris
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon sur Saône
 Dr. LAVOLE Armelle, Paris
 Dr. LARIVE Sébastien, Mâcon
 Dr. LE TREUT Jacques, Marseille
 Dr. NAKAD Assaad, Bar-Le-Duc
 Dr. OWEIS Haitham, Chalon en Champagne
 Dr. PAGES Pierre Benoit, Dijon
 Dr. TASSY Louis, Marseille
 Pr. ZALCMAN Gérard, Paris

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du stade TNM, du type histologique, des caractéristiques moléculaires, et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.
- Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie

INTRODUCTION

Le **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. Il est la première cause de décès par cancer dans la population masculine. Son incidence est estimée entre 40 et 70 pour 100 000 en France pour l'homme.

Les principaux facteurs pronostiques défavorables connus restent toujours :

- pour les patients opérés (1) :
 - le stade croissant de la maladie
 - et le *performance status* élevé ;
- et pour les patients non opérés (2) :
 - le stade élevé,
 - le *performance status* élevé,
 - l'amaigrissement,
 - le taux de LDH élevé, l'anémie et l'hyperleucocytose.

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))
La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

CLASSIFICATION PAR STADE

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (4))
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1



Cancer bronchiques non à petites cellules

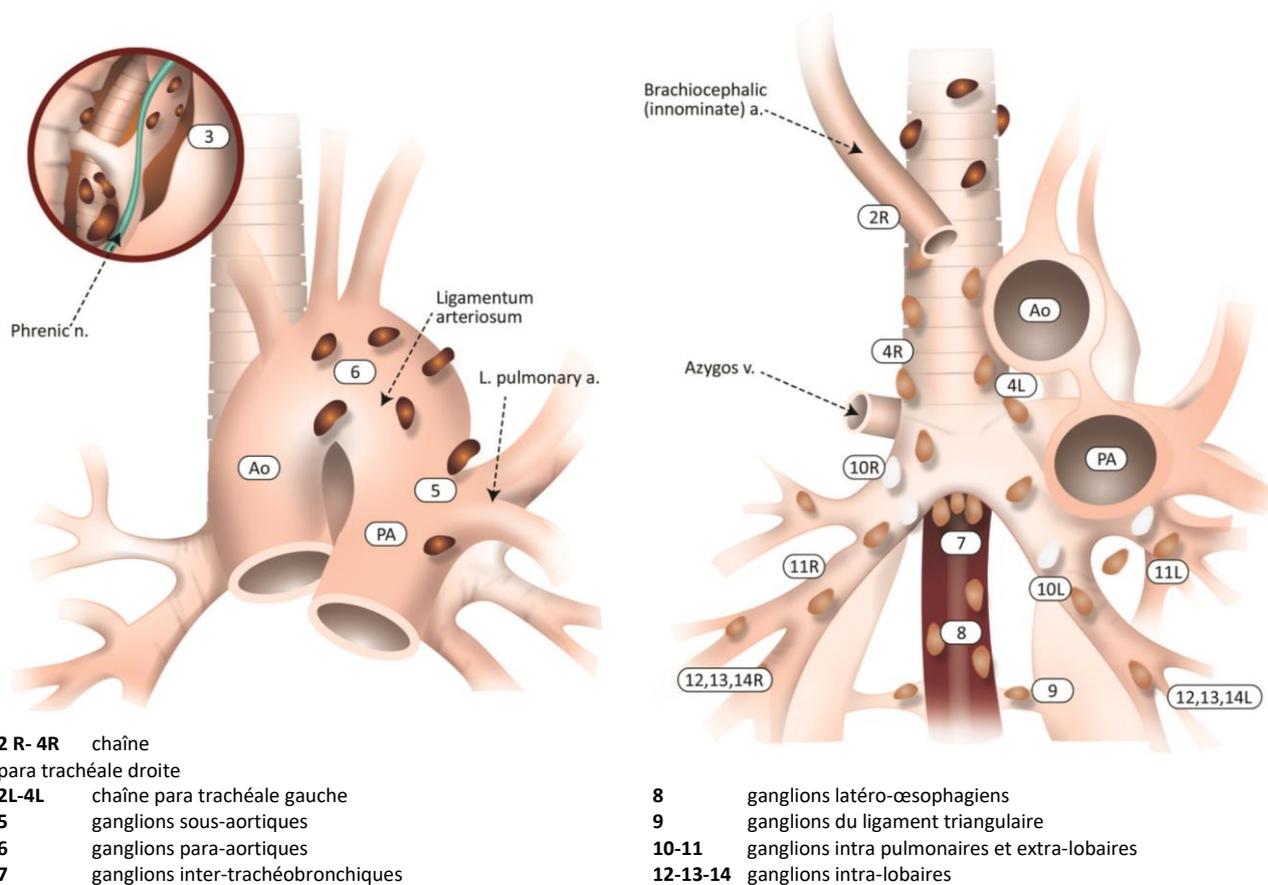


Figure 2 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux. (4)

BILAN DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les cytoblocs permettent également la réalisation d'études moléculaires.

Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 5 (5). Depuis 2016, l'*European Expert Group* recommande au moins 5 biopsies pour le diagnostic **ET** 5 biopsies supplémentaires pour phénotypage et génotypage (5). En cas de biopsies trans thoraciques sous TDM pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser 1 à 2 carottes, en gauge 18 et en coaxial. La fixation des prélèvements histologiques doit utiliser le formol. Il faut proscrire les fixateurs à base d'acide picrique et d'AFA et éviter les sur-fixations ou les sous-fixations.

S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une recherche des mucines et/ou une étude en immunohistochimie (IHC) avec les anticorps anti TTF1 et P40. Les marqueurs neuroendocrines ne doivent être demandés que s'il y a une morphologie neuroendocrine; l'utilisation des cytokératines 7 et 20 ne doit pas être systématique.

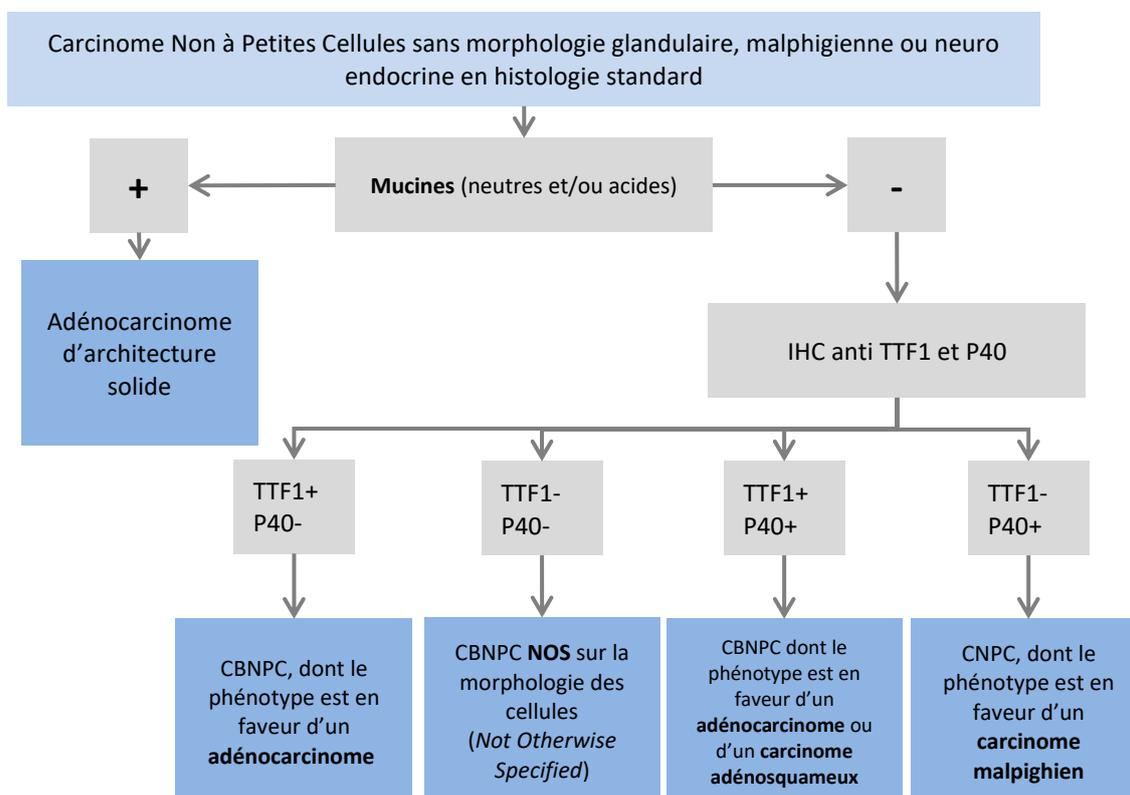


Figure 3 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés.

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde de stade avancé chez les non-fumeurs ;
- Cette recherche d'altérations moléculaires doit être effectuée au maximum dans les 3 semaines calendaires suivant la date de prélèvement dont 2 semaines après demande auprès du laboratoire.
- La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables.

Cancer bronchiques non à petites cellules

-Il est recommandé de disposer des résultats de certaines altérations avant de débiter la 1ère ligne de traitement (particulièrement EGFR, ALK et ROS1 chez les non-fumeurs). D'autres altérations peuvent attendre la seconde ligne. La proposition de panel minimal recommandé est présentée dans la figure 4 ci-dessous.

-Une recherche de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules pour les stades IIIA non résécables à IV. L'utilisation des cyto blocs semble possible (en cours de validation). Il est recommandé d'utiliser des tests (ou kits) validés cliniquement sur plateformes dédiées (tests SP263 sur automate Ventana, 22C3 et 28.8 sur automate Dako) mais il est possible d'utiliser d'autres anticorps sur d'autres plateformes si la technique d'immunohistochimie est faite dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité.

-L'immunohistochimie ALK peut être suffisante pour établir le diagnostic sous réserve de respect des critères qualité. L'IHC ROS1 ne dispose pas à ce jour des mêmes performances et n'est pas suffisante. Elle doit être confirmée par biologie moléculaire. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais.

En cas d'insuffisance de tissus, l'utilisation des techniques de biopsies liquides pour l'analyse moléculaire est souhaitable, particulièrement chez les patients non-fumeurs.

	Avant L1	Avant L2
PDL1	IHC	
EGFR		
KRAS		
BRAF		
HER2		
MET ex14		
Autres MET		
ALK	IHC	
ROS1		
RET	si dispo	si dispo
NTRK		
NRG1		si dispo
RB1	IHC / TNE	
STK11	TNE	
TP53	TNE	

Légende

- Avoir le résultat systématiquement
- En option
- IHC Immuno-Histochimie
- Technique habituelle/disponible si vide
- TNE En cas de Tumeur Neuro-endocrine (hors CBPC)

Figure 4 – Proposition de panel minimal de biologie moléculaire pour les CBNPC de stade avancé



Recommandations

La recherche du statut d'expression PDL1 en Immunohistochimie est recommandée dans tous les CBNPC de stades IIIA non résécable à IV, dès le diagnostic initial.

La recherche d'altérations moléculaires doit être effectuée au maximum dans les 3 semaines calendaires suivant la date de prélèvement dont 2 semaines après demande auprès du laboratoire.

La recherche des anomalies moléculaires suivantes est recommandée dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs de stades avancés :

- Dès le diagnostic initial : PDL1, *EGFR*, *KRAS*, les fusions *ALK*, *ROS 1*.
- En option au diagnostic initial et systématiquement avant la seconde ligne : *BRAF*, mutations dans l'exon 14 de *MET*, fusions de *RET* (si technique disponible) et de *NTRK*.
- Systématiquement avant la seconde ligne : les autres altérations de *MET*, les mutations *HER2*, et les fusions *NRG1*.

-Chez les non-fumeurs, le statut *EGFR*, *ALK* et *ROS1* doit impérativement être connu avant de débuter le traitement de 1ère ligne.

OPTION : Sous réserve d'utilisation d'un anticorps adéquat, l'immunohistochimie ALK est suffisante pour le diagnostic des réarrangements ALK.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment de l'accessibilité aux examens et de l'état physiologique du patient (6).

1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?

La **tomodensitométrie** (TDM) est l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut être utile pour apprécier les rapports avec les vaisseaux et le cœur.

La **fibroscopie bronchique**, examen diagnostique, est également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration ou bourgeonnement). La localisation anatomique de ces anomalies oriente la suite des examens.

L'**écho-endoscopie** trans-bronchique et trans-œsophagienne sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne.

2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?

La **radiographie thoracique conventionnelle** permet de voir les lésions évidentes (lyse costale, atteinte pleurale majeure).

L'**examen tomodensitométrique (TDM)** affine le diagnostic d'extension pleuro-pariétale : s'il existe une lyse costale, l'atteinte pariétale est certaine. A l'opposé, si la lésion est à distance de la paroi, on peut conclure à l'intégrité de la plèvre. Si un liseré graisseux extrapleurale est visible entre la tumeur et la paroi, l'extension pariétale peut être écartée.

En cas de doute sur l'extension pariétale à l'examen TDM, l'**IRM** est recommandée car elle précise :

- l'atteinte de la gouttière costo-vertébrale,
- l'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace périural,
- l'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex,



- l'extension diaphragmatique.

En cas d'épanchement pleural visible à la radiographie ou au scanner, la ponction pleurale pour examen cytologique est recommandée. Si l'épanchement est minime, l'échographie en facilite le repérage. En cas de négativité de la cytologie, une **thoracoscopie** est recommandée lorsqu'il n'existe pas d'autre contre-indication à l'exérèse, afin de préciser le caractère néoplasique ou non de l'épanchement.

3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?

Dès la **fibroscopie**, on peut suspecter la présence d'adénopathies comprimant les voies aériennes. Des ponctions per-endoscopiques trans-bronchiques à l'aiguille de Wang peuvent être réalisées. La TDM s'attache à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie. Le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique. Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent (de l'ordre de 30 % pour les adénopathies entre 1 et 2 cm, et de plus de 70 % au-delà de 2 cm).

Dans cette indication, l'IRM n'est pas supérieure à la TDM, et le couplage de ces deux méthodes ne donne pas d'information supplémentaire.

L'échographie endo-bronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies 2, 3, 4, 7, 10, 11 ; (cf. Figure 2). L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration et la ponction éventuelle d'adénopathies sous-carénaires (ganglion n°7) para-œsophagiennes (ganglions n°8 et 9) ou dans la fenêtre aorto-pulmonaire (ganglion n°5).

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner a une plus grande spécificité et sensibilité que le scanner pour dépister les extensions ganglionnaires, même s'il existe des faux positifs et négatifs. Un TEP-scan doit être réalisé chez les patients potentiellement opérables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative. L'extension ganglionnaire dépistée au TEP-scan doit néanmoins être confirmée, si cela est réalisable, par une médiastinoscopie ou une échographie avec ponction trans-bronchique ou trans-oesophagienne, si cela doit changer la prise en charge.

La **médiastinoscopie** est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1 % selon les séries publiées) ; elle permet d'explorer la face latérale droite et antérieure de la trachée, et la face latérale gauche, la carène, l'axe de la bronche souche droite (2, 4R et 4L, 7, 10R). La médiastinoscopie n'est pas indispensable en l'absence d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP-scan.

Une **thoracoscopie gauche** est possible pour explorer les chaînes ganglionnaires 5 et 6.



Site	Ganglion	Echo-endoscopie bronchique	Echo-endoscopie oesophagienne	Mediastinoscopie	Thoracoscopie gauche
2R-4R	Chaîne para trachéale droite		4R		
2L-4L	Chaîne para trachéale gauche		4L		
5	Ganglions sous-aortiques				
6	Ganglions para-aortiques				
7	Ganglions inter-trachéobronchiques (sous carénaire)				
8	Ganglions latéro-œsophagiens				
9	Ganglions du ligament triangulaire				
10-11	Ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires			Hilaire droit (10R)	Hilaire gauche (10L)
12-14	Ganglions intra-lobaires				



Tableau 2 – Accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux en fonction des voies d'abord.

4. Comment évaluer l'extension métastatique ?

La recherche de tous les sites métastatiques n'est pas forcément nécessaire chez le sujet avec déjà un ou plusieurs sites métastatiques (en dehors des situations «oligo-métastatiques» ou des inclusions dans des essais thérapeutiques).

La recherche de la preuve histologique d'une lésion métastatique n'est justifiée que si celle-ci est unique et si cela peut modifier la stratégie thérapeutique.

La radiographie thoracique, l'endoscopie bronchique et le scanner thoracique effectués dans le cadre du bilan locorégional permettent la recherche d'une éventuelle extension métastatique broncho-pulmonaire homo- ou controlatérale. Seul un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (ponction trans-thoracique guidée par TDM et/ou TEP-scan).

Le scanner thoracique initial doit être associé à des coupes abdomino-pelviennes explorant notamment les glandes surrénales en totalité. Ce scanner doit être injecté (sauf contre-indication) et l'acquisition doit se faire au temps portal pour permettre une meilleure exploration du parenchyme hépatique.

Le TEP-scan est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse **pour mettre en évidence les métastases osseuses** du cancer bronchique. Celui-ci peut être réalisé dans le cadre du bilan d'extension lorsqu'il n'existe pas d'indication de TEP-scan ou en cas de suspicion clinique de métastases osseuses. Il faut néanmoins souligner que seule la présence d'une lyse osseuse visualisée par les radiographies dirigées et/ou la TDM et/ou l'IRM affirmera avec une bonne fiabilité, l'extension osseuse. Les zones fixantes doivent être explorées par des examens radiologiques appropriés.

La recherche de métastases cérébrales est recommandée. L'examen de référence est l'IRM (TDM avec injection en cas de délai excessif). Le TEP-scan a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques et osseuses. Il ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau.

Le **TEP-scan** est particulièrement recommandé chez les patients **opérables**, ceux pouvant bénéficier d'une **radiothérapie curative** et ceux présentant une **métastase apparemment unique**.

5. Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension

Dans l'état actuel des connaissances, compte tenu des faibles sensibilités et spécificités des marqueurs sériques utilisables dans les CBNPC, ils ne peuvent influencer ni le bilan d'extension ni la décision thérapeutique initiale, ni le suivi (7). **Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs.**

6. Evaluation gériatrique

L'utilisation de scores gériatriques chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge.

Recommandations

- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé.
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner (> 1,5 cm petit axe), des explorations complémentaires sont utiles.
- Pour les patients opérables avec tumeur résécable, un TEP-scan est recommandé.
- Pour les patients relevant d'une radiothérapie curative un TEP –scan est recommandé.
- En cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal au TEP-scan, une confirmation histo-cytologique est recommandée.
- Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale suspectée au scanner.
- En cas de suspicion de maladie oligo-métastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique du site métastatique. Le dossier devra être systématiquement présenté en RCP.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant au TEP-Scan et en l'absence de diffusion métastatique :
 - la médiastinoscopie (ou autre exploration chirurgicale du médiastin), qui est la méthode de référence pour explorer les chaînes ganglionnaires médiastinales,
 - les ponctions trans-bronchiques et/ou œsophagiennes sous écho-endoscopie.
- Les marqueurs sériques ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic, la décision thérapeutique, le suivi et le pronostic des cancers bronchiques.
- L'utilisation de scores gériatriques est recommandée pour les patients de plus de 70 ans (aucun score validé en oncologie thoracique), avec si besoin une évaluation gériatrique complémentaire.

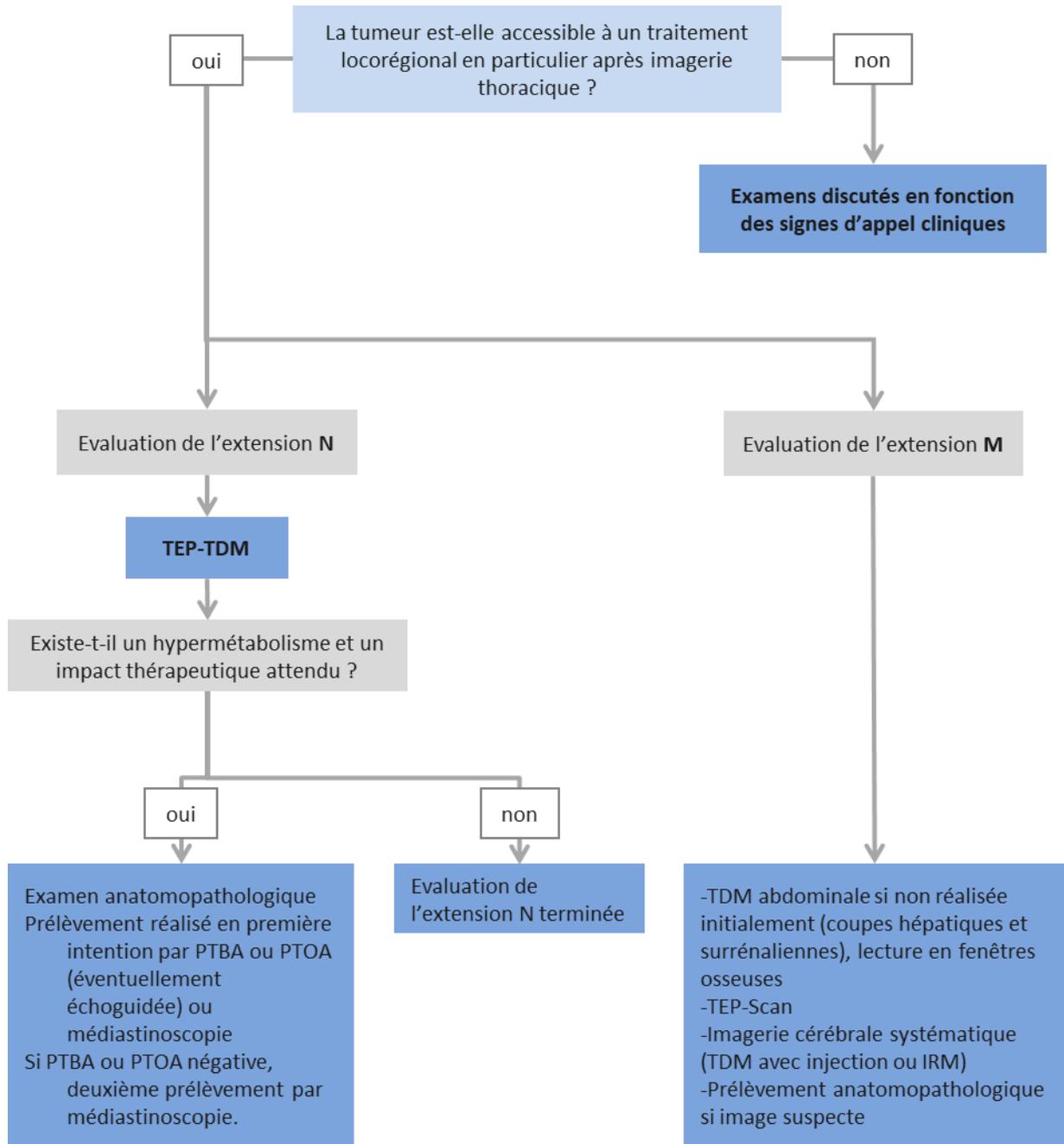


Figure 5 – Arbre d’aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d’un cancer bronchique (INCa, Adapté de (6))

PTBA : Ponction trans-bronchique à l’aiguille – PTOA : Ponction trans-oesophagienne à l’aiguille



Cancer bronchiques non à petites cellules

7. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

Il existe deux types de recommandations : les européennes (8) (Cf. Figure 6) et les américaines (9) (cf. Figure 7). Dans les recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères cliniques et biologiques (Tableau 3) (10). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même que des investigations fonctionnelles respiratoires plus poussées. Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes. Une scintigraphie de ventilation et perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limitée.

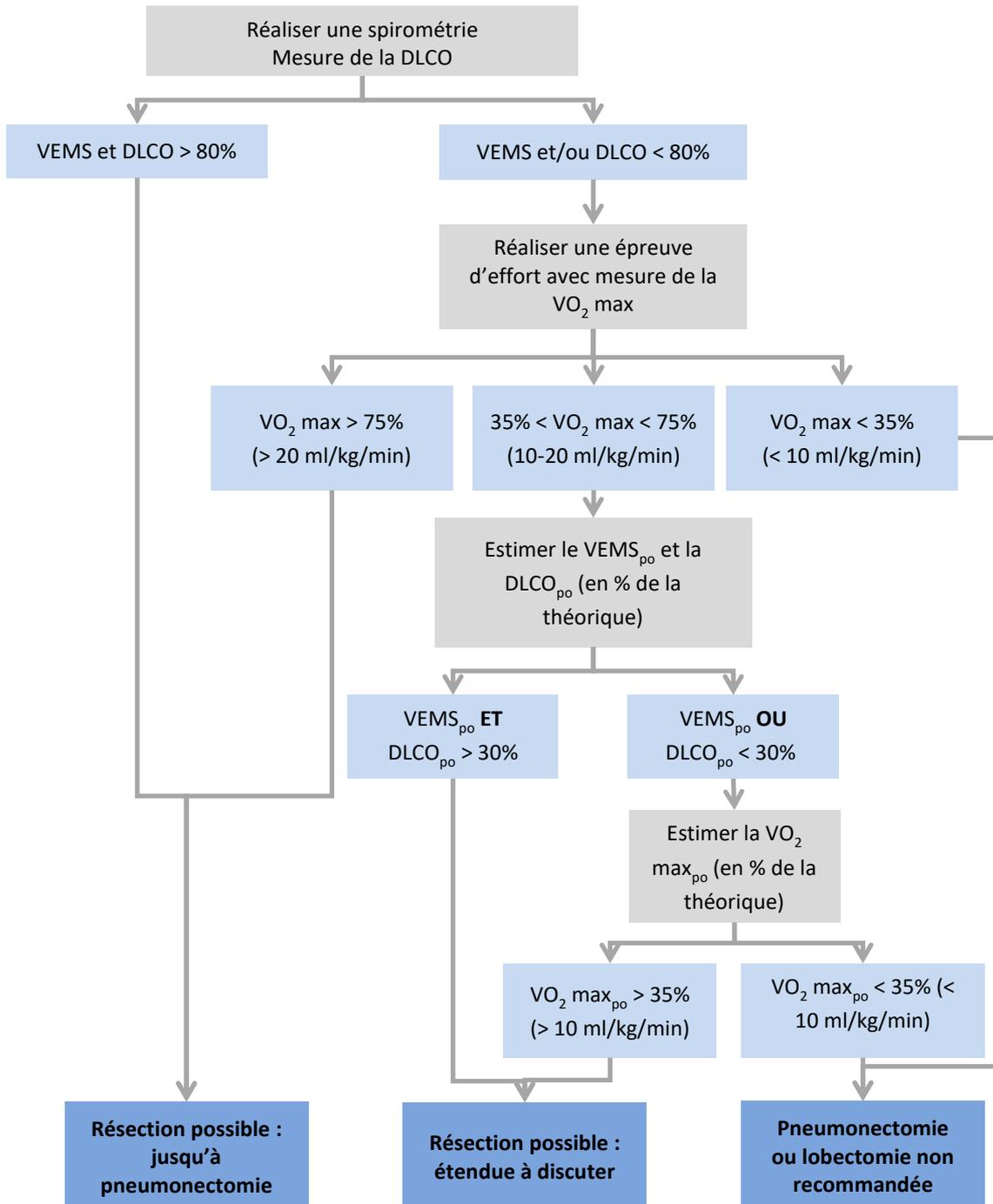


Figure 6 – Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (8)). po : post-opératoire

Facteurs de risque	Score
Créatinine > 176 µMoles/l	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumonectomie envisagée	1,5
Interprétation :	Mortalité post-opératoire
Valeur du score	
Score = 0 (A)	1.5%
Score 1 à 1,5 (B)	5.8%
Score >1,5-2,5 (C)	9%
Score >2,5 (D)	23%

Tableau 3 – Facteurs de risque cardiovasculaire (10)

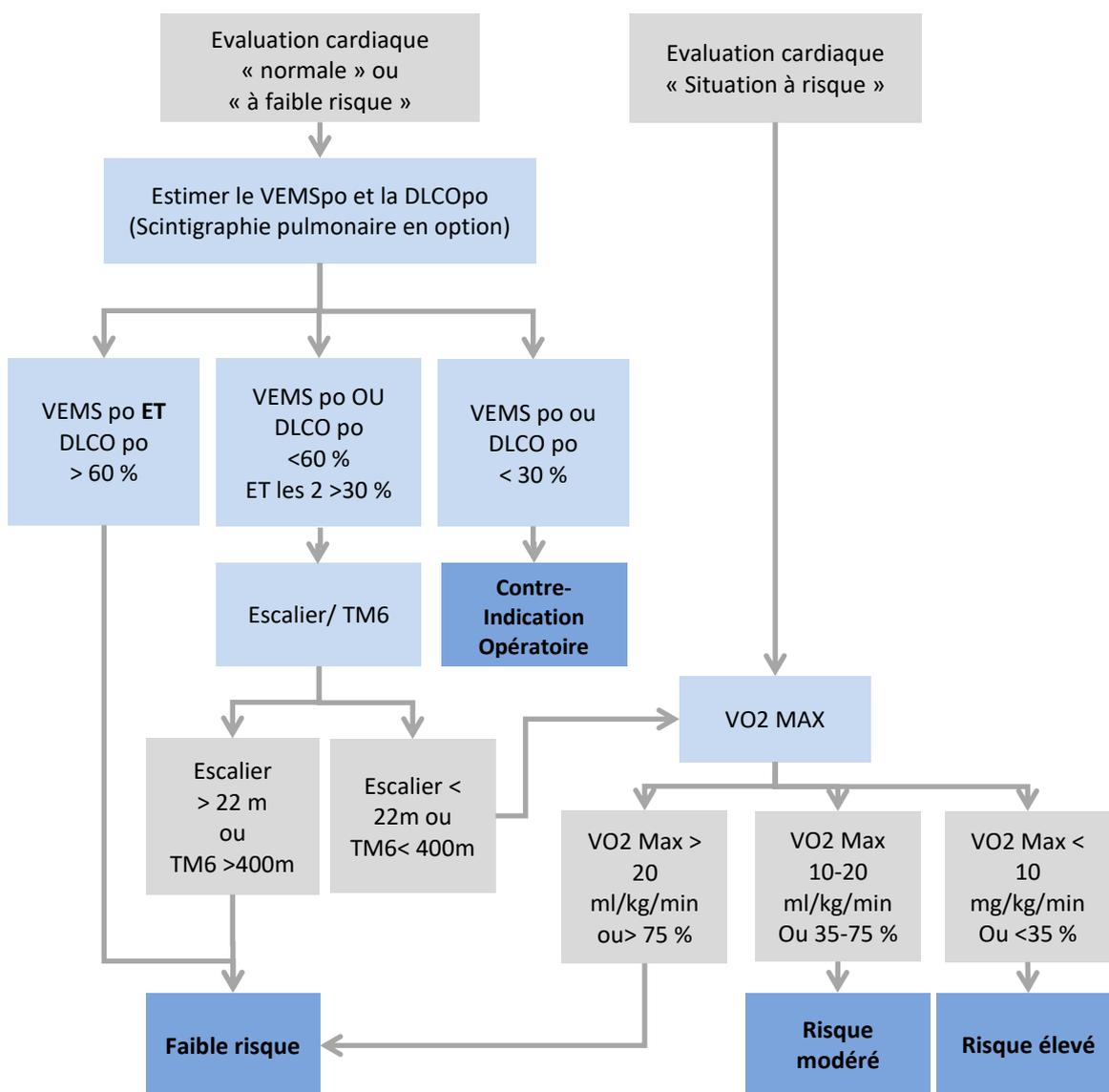


Figure 7 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d'après (9)) po : Post-opératoire.

TRAITEMENT

1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable

1.1. Attitude thérapeutique

Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (4,11) est recommandée.

La lobectomie reste le standard.

La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (12). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) ¹.

Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant :

- Pour l'exérèse du lobe supérieur droit ou du lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
- Pour l'exérèse des lobes inférieurs droit et gauche = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire.
- Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
- Si atteinte 7 ou 4L, indication de curage du médiastin supérieur (2&3).

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.

OPTION : une chimiothérapie préopératoire peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP.

Recommandations

Il est recommandé :

- que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté,
- dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées (13).

Résection R	Définition
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines.
R1	Marges histologiquement non saines. Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

Tableau 4 – Définition SFCTCV de la qualité de la résection (d'après (14))

¹ Lim E et al. In Hospital Clinical efficacy, Safety and Oncologic Outcomes for VIOLET: a UK multicenter RCT of VATS versus open Lobectomy for lung cancer, WCLC 2019, #PLO2-06



1.2. Exérèse incomplète

Si résidu macroscopique (R2), indication d'une association chimio-radiothérapie comme pour un cancer localement avancé (cf. ci-après).

Si résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive), un traitement complémentaire est licite, à discuter en concertation multidisciplinaire : soit la reprise chirurgicale si elle est possible, soit la radiothérapie, suivant l'état clinique et fonctionnel du patient.

S'il s'agit d'un carcinome *in situ* aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limite (< 1 cm de la tumeur), une simple surveillance est logique.

1.3. pN0- N1- N2

-La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades pII et pIII. L'utilisation d'un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégiée suivant un schéma 21 jours, 4 cycles.

Recommandations

**La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades pII et pIII :
cisplatine 80 mg/m² J1, vinorelbine 30 mg/m² J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles (ou vinorelbine orale).**

-La chimiothérapie est préférentiellement débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. En cas de contre-indication au cisplatine (âge > 75 ans, PS, comorbidités...), l'efficacité d'une chimiothérapie n'a pas été démontrée.

-L'essai JIPANG, une étude japonaise, a évalué la supériorité d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine et pemetrexed par rapport au doublet cisplatine et vinorelbine chez 804 patients. Cette étude est négative puisqu'elle ne retrouve pas de supériorité du cisplatine-pemetrexed mais il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression ou de survie globale à 3 ans entre les deux groupes; à noter que l'on retrouvait une moindre toxicité avec le doublet à base de pemetrexed².

OPTION : Chimiothérapie adjuvante par cisplatine (75mg/m²) et pemetrexed (500mg/m²) dans les CBNPC non-épidermoïde chez les patients en état physique et physiologique de la recevoir, de stade pII et pIII (hors AMM).

OPTION : En cas de contre-indication documentée au cisplatine, une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée dans des cas particuliers après avis d'une RCP.

² Kenmotsu H et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin versus vinorelbine/cisplatin for completely resected non-squamous non-small cell lung cancer : the JIPANG study. ASCO 2019, #8501.



-Il n'y a pas d'indication de radiothérapie médiastinale post-opératoire pour les pN0-1 (15).

OPTION : La radiothérapie médiastinale post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locorégionale pour les stades III A N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie.

-En cas de décision de radiothérapie, elle sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.

-Pour les stades pI (stades I post-opératoires), la chimiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique. De même, il n'y a pas d'indication aux thérapies ciblées en situation adjuvante, hors essais cliniques.

-Une caractérisation moléculaire des mutations oncogéniques peut être réalisée, si des essais thérapeutiques sont disponibles en situation adjuvante, avec des thérapies ciblées.

1.4. Divers

-Dans le cas de patients ayant une EFR "limite", âgés ou fragiles, il est licite de n'effectuer **qu'un geste limité** (segmentectomie de préférence) même si la fréquence des récidives locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en RCP.

-En cas de tumeur de petite taille (inférieure à 2 cm), une exérèse limitée par segmentectomie avec curage peut être discutée pour les cN0.

-En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité à réaliser une radiothérapie post-opératoire. En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse, une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables

Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0. En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée en RCP devant une lésion suspecte au scanner, évolutive (dans les 3 mois) et hyper métabolique au TEP-scan (après élimination d'une cause infectieuse respiratoire) (→ Référentiel nodules). Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie conventionnelle (normo voire hypo-fractionnée).

Pour les stades IIB, l'indication de chimiothérapie associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

OPTION : Ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm

3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC)

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

Les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers (*cf. infra*). Les limites de la résécabilité concernent les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En effet, si les adénopathies circonscrites de petit volume à droite, para-trachéales basses ou inter-trachéo-bronchiques, à gauche sous-aortiques, para-aortiques ou inter-trachéo-bronchiques, peuvent être réséquées en totalité, les adénopathies para-trachéales hautes volumineuses avec rupture capsulaire, témoignant d'un envahissement médiastinal "en bloc", constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une médiastinoscopie dans les cas difficiles permet de mieux juger de l'opérabilité. Il est démontré qu'un envahissement microscopique est de moins mauvais pronostic qu'un envahissement massif et qu'une atteinte d'un seul relais ganglionnaire est moins péjorative qu'une atteinte de plusieurs niveaux.

Tous les dossiers doivent être discutés en RCP pour déterminer la stratégie optimale (séquence traitement systémique et traitement local).



3.1. Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables

-Deux attitudes peuvent être proposées :

- Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication. Un doublet contenant du carboplatine est recommandé en cas de contre-indication au cisplatine.
- Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire
- La chimiothérapie répond aux mêmes règles que [ci-dessus](#).
- Les dossiers doivent être discutés en RCP.

-En cas d'exérèse incomplète une radiothérapie post-opératoire doit être systématiquement discutée en RCP.

OPTION : La radiothérapie post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades IIIA N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie (15).

-La chimio-radiothérapie préopératoire n'a pas d'indication.

-Pour les IIIA N2 marginalement résécables, l'indication opératoire devra être soigneusement évaluée en RCP ; particulièrement si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie.

3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables

Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet.

La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles dans l'article de Giraud *et al* (16).

-**L'association chimio-radiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats (17). Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base de cisplatine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai). Il n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.

-Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée (ce seuil a été fixé sur une étude en sous-groupe non prévue, à la demande des autorités de santé) et en l'absence de progression ou de contre-indication (18,19). Au moment de la rédaction de ce document, le durvalumab est toujours financé dans le cadre du dispositif post ATU. On notera que l'AMM européenne du durvalumab ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable³.

Une RTU concernant les patients présentant une tumeur n'exprimant pas le PDL1 (PDL1 < 1%) a été publiée et devrait être opérationnelle en début d'année 2020, ouvrant la possibilité de traiter ces patients par durvalumab.

-**L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles.

³ Extrait du résumé des caractéristiques du produit : durvalumab « as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on $\geq 1\%$ of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy ». AMM européenne du 30/10/2018 disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (consulté le 07/01/2019).

-La **radio sensibilisation** par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) ou autre drogue, hebdomadaire, à faible dose, dans le but unique de radio sensibilisation sans action systémique n'est pas recommandée.

Recommandations

Les 2 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie sont :

- cisplatine 80 mg/m² J1 et vinorelbine 15 mg/m² J1, 8 avec une intercure de 21j
- carboplatine AUC 2, J1,8,15 et paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15 avec une intercure de 21j.

Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication.

OPTION :

-cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (20) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes

-cisplatine 50 mg/m², J1, 8, 29, 36 et etoposide 50 mg/m², J1-5 et 29-33

OPTION : Traitement par durvalumab des PDL1<1% dans le cadre d'une RTU.

3.3. *Stade III A : cas particulier des T4*

Les T4 ne doivent pas être systématiquement exclus d'un traitement local.

3.4. *Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)*

-Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy (21).

-Chez les patients **fragiles**, non opérables, une association radio-chimiothérapie est réalisée, voire une radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général.

-En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

Recommandations

Dans le cas des tumeurs de l'apex, il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie (hors N2) et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy. Les protocoles de chimiothérapie à utiliser sont ceux des stades IIIB/C.

OPTION : Association radiothérapie préopératoire, chirurgie puis chimiothérapie post-opératoire.



4. Formes métastatiques - stade IV

4.1. Introduction

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic (→ [Bilan diagnostique](#)).

En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable. Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblables (*EGFR* 52% ; *ALK* 8% notamment), il est conseillé de systématiquement disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire AVANT de débuter le traitement, si l'état clinique du patient le permet (22). Le recours à l'ADNt circulant et/ou à la re-biopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.

En cas de positivité d'un biomarqueur obtenue au cours d'une 1ère ligne de chimiothérapie et/ou immunothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne débutée selon les standards. La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2ème ligne après progression.

4.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*) chez les patients PS 0 ou 1

-Quelle que soit l'histologie, en cas de PDL1 ≥50 % :

L'utilisation du **pembrolizumab**, 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 (23,24). On notera cependant que les patients de PS>1, avec métastases cérébrales non contrôlées, sous glucocorticoïdes ou autre traitement immunosuppresseur, présentant une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active étaient exclus de ces études. Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'*EGFR*, *ALK*, ou *ROS1* est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PDL1. Il est recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débuter une immunothérapie (25,26).

Lorsque le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale stable ou en réponse il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines.

L'**association d'une chimiothérapie par sels de platine-pemetrexed et pembrolizumab** sur les tumeurs exprimant le PDL1 à plus de 50 % (non-épidermoïdes), apporterait un bénéfice supplémentaire en évitant notamment les progressions précoces (5 à 15 %) sous immunothérapie seule (27,28). Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, pendant 2 ans.

-Quel que soit le niveau de PDL1 pour les CBNPC non épidermoïdes :

Le **pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine** est indiqué en 1ère ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PDL1 (29). Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant 2 ans.

L'association atezolizumab carboplatine, paclitaxel et bevacizumab dispose d'une AMM européenne mais n'est pas mais n'est pas inscrit dans la liste en sus des GHS (30).

-Quel que soit le niveau de PDL1 pour les CBNPC épidermoïdes :

Le **pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel** (ou au nab-paclitaxel⁴), est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (31). Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication ; elle pourra être prescrite dès qu'elle sera remboursée.

⁴ Non disponible en France.

-En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou de contre-indication à une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, ou si une immunothérapie (seule ou combinée) n'est pas indiquée ou accessible (carcinome épidermoïdes) :

Une chimiothérapie est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (32,33). Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3^{ème} génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (34).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en termes de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (35); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (36,37). L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine ; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bevacizumab (→ référentiel Métastases Cérébrales).

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (EGFR, ALK, ROS1)

Si PDL1 ≥50% :

- Pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22
- Platine (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22 ; suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable.

Si PDL1 < 50% :

- Platine (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22 pour 4 cycles ; suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie :

- cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22 (ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert⁵) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22
- cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
- Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :
 - 15 mg/kg /3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
 - 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

NB : Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines dose totale

⁵ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (38)



Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC épidermoïdes métastatiques, PS 0 ou 1, en l'absence d'altération ciblable (*EGFR, ALK, ROS1*)

Si PDL1 \geq 50% :

- Pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22
- Dès que le remboursement sera disponible : carboplatine (AUC 6), paclitaxel (200mg/m²), et pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1/J22 suivi d'une maintenance par pembrolizumab seul à la même dose jusque 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable..

Si PDL1 < 50% :

- Dès que le remboursement sera disponible, pour les épidermoïdes : pembrolizumab 200mg IV (dose unique) carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m²) J1/J22 suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusque 35 cycles , ou progression, ou toxicité inacceptable.

En attendant le remboursemet de l'association chimiothérapie-pembrolizumab ou en cas de contre-indication au pembrolizumab :

- cisplatine-vinorelbine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22
(ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- cisplatine-gemcitabine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- carboplatine-paclitaxel
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert⁶) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- cisplatine-docetaxel
cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

NB : Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines dose totale

S⁶ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (38)

4.3. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 2

Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) avec PDL1 \geq 50%, la décision d'un traitement par pembrolizumab en monothérapie (hors contre-indication) dès la 1^{ère} ligne est une option à discuter en RCP.

La chimiothérapie dans cette indication reste le standard en l'état actuel des connaissances.

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence d'altération ciblable

Toutes histologies :

- carboplatine – paclitaxel :
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- carboplatine – paclitaxel :
carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15, 29 en 1 heure
- carboplatine - gemcitabine
carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22

Carcinomes non-épidermoïdes :

- carboplatine - pemetrexed (27)
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

OPTION : Si PDL1 \geq 50% : l'indication du pembrolizumab en monothérapie doit être discutée en RCP.

OPTIONS : Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m² J1, J8, J22 ; OU vinorelbine hebdomadaire (30mg/m² IV ou per os 60mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité) ;

OPTION : Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

4.4. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients de plus de 70 ans

Une chimiothérapie est indiquée chez les patients de plus de 70 ans de PS 0 à 2. Il est recommandé de réaliser une association de carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire. Cette association a démontré son avantage en termes de réponse, de survie sans progression et de survie globale par rapport à une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) (39).

Dans l'essai KEYNOTE-024, il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour l'inclusion. Bien que la proportion de patients de plus de 70 ans n'ait pas été rapportée, l'âge maximum était de 90 ans dans le groupe pembrolizumab et 85 ans dans le groupe chimiothérapie. Enfin, en analyse de sous-groupe, le bénéfice du pembrolizumab était retrouvé en survie sans progression dans les deux groupes d'âge étudié (<65ans / \geq 65ans). Par conséquent, l'utilisation du pembrolizumab, dans les conditions de l'AMM est possible au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 (40). Dans une analyse de sous groupe de plusieurs études, il



n'y avait pas de différence majeure d'efficacité ou de toxicité entre les plus de 75 ans et les moins de 75 ans traités par pembrolizumab en monothérapie⁷.

Lorsque le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale stable ou en réponse il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines.

De même, chez des patients sélectionnés, l'association d'une chimiothérapie à une immunothérapie par pembrolizumab est une option dans cette population (29,31). Dans les carcinomes non-épidermoïdes, le carboplatine sera privilégié. Dans les carcinomes épidermoïdes, cette association n'est pas encore remboursée. Le pembrolizumab est maintenu toutes les 3 semaines à la même dose jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable. L'inclusion dans les essais ouverts est toutefois à privilégier dans cette indication.

Protocoles recommandés en première ligne dans les CBNPC métastatiques chez les sujets âgés de plus de 70 ans et en l'absence d'altération ciblable

Si PDL1 \geq 50% et PS0-1: pembrolizumab en monothérapie (200mg IV) J1-22 jusqu'à toxicité ou progression

Quel que soit le PDL1 et l'histologie, PS0-2 :

-carboplatine - paclitaxel

carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15 en 1 heure

NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

NB : Au cours de la phase de maintenance, il est possible de proposer du Pembrolizumab 400mg / 6 semaines dose totale

OPTION : Chez des patients sélectionnés avec un PS 0-1

-Chez les non-épidermoïdes : carboplatine (AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22 ; suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

-Chez les épidermoïdes, lorsque cette association sera disponible : pembrolizumab 200mg IV (dose unique) carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m²) J1/J22 suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.

OPTIONS : monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine (IV ou per os), ou autres schémas à base de sels de platine (platine-pemetrexed pour les non-épidermoïdes, platine-gemcitabine).

OPTION : Ajout de bevacizumab dans les non-épidermoïdes.

4.5. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV

-Pour la chimiothérapie (hors association avec l'immunothérapie), il est recommandé de réaliser 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cycles en cas de stabilité, sans dépasser 6 cycles en cas de réponse.

-Le bevacizumab, s'il est utilisé, peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.

-La décision d'un traitement de maintenance après 4 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de

⁷ Nosaki K et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab monotherapy in Elderly Patients with PDL1 Positive Advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 and KEYNOTE-042. ESMO 2019, #1030.

chimiothérapie et de la stratégie thérapeutique ultérieure. Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité.

-Nous ne disposons actuellement d'aucune information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie. Dans les essais KEYNOTE évaluant le pembrolizumab, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles) (40).

4.6. Traitement de maintenance

-La **MAINTENANCE DE CONTINUATION** : consiste à continuer un des médicaments utilisés en première ligne. Cette maintenance de continuation doit être réservée à des patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles avec doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :

- Bevacizumab : Poursuite si cette molécule a été administrée au départ.
- Pemetrexed : le pemetrexed a démontré une amélioration en termes de survie sans progression quand il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed (41).
- La double maintenance par pemetrexed et bevacizumab est associée à une survie sans progression prolongée par rapport à la maintenance par bevacizumab seule (0.57, IC95% [0.44-0.75]; $p < 0.0001$) sans toutefois améliorer significativement la survie globale (HR 0.87 [0.63-1.21]; $p = 0.29$) (42,43). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.
- Pemetrexed – pembrolizumab : après 4 cycles de pemetrexed - sels de platine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles (2ans), ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable pour les carcinomes non-épidermoïdes, tous PDL1.
- Pembrolizumab : après 4 cycles de paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles, ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable (quand le remboursement sera disponible) pour les carcinomes épidermoïdes, tous PDL1.

-La **SWITCH MAINTENANCE** : consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors des 4 premiers cycles :

- Pemetrexed en « *switch* maintenance » chez les patients stables ou répondeurs après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet de sels de platine. Cette « *switch* maintenance » permet d'augmenter la durée de vie sans progression et la durée de vie globale (44).
- L'essai IFCT MODEL rapporté à l'ESMO 2018 démontre qu'une *switch* maintenance par pemetrexed pour les non épidermoïdes ou par gemcitabine pour les épidermoïdes, chez les patients de plus de 70 ans n'ayant pas progressé après 4 cycles d'induction par carboplatine-paclitaxel hebdomadaire, n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Un surcroit de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance de même qu'une réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle⁸.

⁸ Quiox E *et al.* Maintenance chemotherapy versus follow-up after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL randomised phase 3 trial. ESMO 2018, #3420.



Recommandation

Une maintenance doit être systématiquement envisagée chez les patients stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction :

Pour les carcinomes non-épidermoïdes :

- bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J22 en maintenance de continuation uniquement.
- pemetrexed 500mg/m² J1-J22 en maintenance de continuation ou en *switch*-maintenance
- pemetrexed (500mg/m²) – pembrolizumab (200mg/3sem) si association pemetrexed – sels de platine – pembrolizumab en induction, jusque 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Quel que soit le PDL1 : Pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) si paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab en induction), jusque 35 cycles, progression ou toxicité inacceptable.

Après 70 ans :

Il n'est pas recommandé de proposer de *switch* maintenance après carboplatine-paclitaxel afin de ne pas compromettre l'accès à une seconde ligne.

OPTION : gemcitabine (1250mg/m² J1, J8, J22) en maintenance de continuation chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (45).

OPTION : double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m² J1, J22) chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (46,47).

4.7. *Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s)*

Chez les patients éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant, du PS et de l'histologie.

A partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

Chez des patients sélectionnés, la reprise d'un traitement doit se discuter en RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée.

La ré-introduction d'une molécule d'immunothérapie chez un patient en ayant déjà reçu est en cours d'évaluation. L'avis d'une RCP doit être pris lorsque la question se pose.

-Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1ère ligne

Il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine, comme la 1ère ligne (cf. [traitements stades IV](#)), si l'état général le permet.



-Patients ayant reçu une immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1ère ligne :

Le traitement recommandé repose sur une chimiothérapie en monothérapie (cf. ci-dessous).

- Pour les carcinomes non épidermoïdes :
 - Le pemetrexed (s'il n'en ont pas reçu préalablement) est recommandé.
 - L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2° ou 3° ligne en termes de survie sans progression, comparé au docetaxel (48). Néanmoins le bevacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et il faut tenir compte des contre-indications habituelles et des précautions d'emploi.
- Quelle que soit l'histologie, le docetaxel est également un traitement recommandé.
- Chez des patients sans mutation *EGFR*, une méta-analyse montre une meilleure survie sans progression sous chimiothérapie, par rapport à l'erlotinib mais sans différence en termes de survie globale (49). L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a été modifiée par l'EMA pour ne considérer cette option que lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

-Patients ayant reçu un doublet de chimiothérapie en 1ère ligne sans association à une immunothérapie :

En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, le traitement de référence est l'utilisation d'une immunothérapie, par atezolizumab (tout PDL1), ou nivolumab (tout PDL1), ou pembrolizumab (PDL1 \geq 1%)(50) (51) (52).

Il n'y a actuellement aucun argument scientifique solide pour privilégier une molécule d'immunothérapie par rapport à une autre.

Protocoles recommandés en seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques

-Patients ayant reçu une immunothérapie en 1ère ligne en monothérapie :

Chimiothérapie à base de sels de platine sans immunothérapie, dont les modalités de choix (histologie, PS, âge) sont les mêmes que pour la 1^{ère} ligne en cas de non-disponibilité ou contre-indication à l'immunothérapie.

Patients ayant reçu une immunothérapie en association à une chimiothérapie en 1ère ligne :

- Toutes histologies :
 - docetaxel : 75 mg/m² J1-J22
 - Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os), erlotinib.
- Carcinome NON épidermoïdes :
 - pemetrexed : 500 mg/m² J1-J22
 - paclitaxel 90 mg/m², J1, 8 et 15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours

Patients ayant reçu une chimiothérapie sans association à une immunothérapie en 1ère ligne :

- atezolizumab : 1200 mg J1-J22
- nivolumab : 3 mg/kg ou 240 mg dose totale J1-J15
- pembrolizumab si expression PDL1 \geq 1% : 2mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22 ou 400 mg toutes les 6 semaines

4.8. Evaluation de la réponse

-Quand évaluer la réponse ?

Pour la chimiothérapie, la réponse est évaluée après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles).

Pour l'immunothérapie la réponse doit être évaluée après 6 à 9 semaines selon la molécule utilisée. Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une hyperprogression ou



une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous immunothérapie en monothérapie** (53). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression, sous réserve d'une nouvelle imagerie rapide (54).

Comment évaluer la réponse ?

Elle s'effectue par tomographie par émission de positons (avec les critères RECIST) et évaluation du bénéfice clinique et éventuellement une fibroscopie bronchique.

4.9. Oligométastases (stades M1b)

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (3,55).
- Il est conseillé de se reporter au référentiel correspondant édité par les réseaux du Grand-Est.
- De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre :
 - o une chimiothérapie avec ou sans poursuite d'une chimiothérapie de maintenance
 - o et/ou un traitement local (chirurgie / radiothérapie / autre) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle.
 - o La stratégie complète et l'ordre des séquences doivent être définis en RCP (→ référentiels métastases osseuses et cérébrales).

Recommandation

Les patients présentant une maladie oligo-métastatique doivent être identifiés et discutés en RCP pour envisager la stratégie thérapeutique optimale.



5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

5.1. Au diagnostic initial

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de proposer un traitement de 1^{ère} ligne par ITK (Inhibiteur des Tyrosines Kinases) anti-EGFR.

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21, a montré une amélioration significative de la survie sans progression (18,9 mois vs 10,2 mois ; HR=0,46 [0,37-0,57] ; p<0.001) (56) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 (0,641-0,957) ; p=0,0462) (57) en faveur du bras osimertinib. On notera qu'environ 30% des patients dans chaque bras n'ont pas bénéficié d'un traitement de seconde ligne. Le profil de tolérance (tous grades confondus et grades 3/4) est en faveur de l'osimertinib. On notera également la remarquable réponse à l'osimertinib à l'étage cérébral par comparaison au bras contrôle (58) (→ référentiel Métastases Cérébrales). Lors de la rédaction de ce document, dans cette indication, l'osimertinib a obtenu une AMM mais il n'est toujours pas remboursé (en attente de l'avis de la commission de transparence). Les ITK de 1^{ère} (erlotinib (150 mg/j), ou gefitinib (250 mg/j)) et seconde générations (afatinib (40 mg/j)) ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression (59). Il ne semble pas exister de différences significatives d'efficacité entre ces molécules dans cette indication dans les quelques essais randomisés disponibles.

Auteur, étude (REF)	Ligne	Population	Molécules (effectif dans le bras)	Médiane de SSP (mois)	Hazard ratio pour la SSP (IC95%), P Value	Médiane de SG (mois)	Hazard ratio pour la SG (IC95%), P Value
Yang, CTONG (60)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Gefitinib (N=128) Erlotinib (N=128)	10,4 13,0	0,81 (0,62-1,05), P=NR	20,1 22,9	0,84 (0,63-1,13), P=0,250
Paz-Ares, LUX-LUNG 7 (61)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Afatinib (N=146) Gefitinib (N=151)	11,0 10,9	0,74 (0,57-0,95), P=0,0178	27,9 24,5	0,86 (0,66-1,12), P=0,258
Wu, ARCHER 1050 (62,63)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=227) Gefitinib (N=225)	14,7 9,2	0,59 (0,47-0,74), P<0,0001	34,1 26,8	0,760 (0,582-0,993), P=0,044
Ramalingam, ARCHER 1009 & A7471028 (analyse groupée) (64)	2	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=66+53) Erlotinib (N=55+48)	10,9 9,6	0,815 (0,542-1,224), P=0,320	26,6 24,1	0,958 (0,596-1,538), P=0,861
Urata, WJOG 5108L (65)	2	Tous statut EGFR (MT 71,7%)*.	Erlotinib (N=198) Gefitinib (N=203)	10,0 8,3	1,093 (0,879-1,358), P=0,424	26,5 31,4	1,189 (0,900-1,570), P=0,221

*L'analyse ne porte que sur les EGFR mutés. NR : Non rapporté.

Le dacomitinib n'est actuellement pas disponible en France.

Tableau 5 – Principaux essais randomisés comparant les ITK anti-EGFR de 1^{ère} et 2^{ème} générations entre eux.

Des résultats intéressants ont été rapportés pour le dacomitinib, en première ligne et en comparaison à l'erlotinib dans deux études randomisées (64). Les résultats de l'étude de phase 3 comparant cette molécule au gefitinib en première ligne dans les mutations des exons 19 et 21, ont été récemment publiés. Ils montrent une amélioration significative de la survie sans progression dans le bras dacomitinib par rapport au gefitinib (14,7 mois vs. 9,2 mois ; HR 0,59 [0,47-0,74] ; p<10⁻⁴) (62). La survie globale est également significativement améliorée sous dacomitinib (0,760 [0,582-0,993], p=0.044) (63). Cette molécule n'est toutefois pas disponible en France (demande d'AMM en cours).



L'association erlotinib-bevacizumab (anti-VEGF) a démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul chez des patients japonais avec une mutation activatrice de l'*EGFR* (16 mois vs 9,7 mois ; HR=0,54 [0,36-0,79] ; P=0,0015) (66). Des données actualisées ont été présentées à l'ASCO 2018, montrant l'absence de différence en survie globale⁹. Au même congrès, une autre étude japonaise au design similaire montrait une supériorité de l'association bevacizumab+erlotinib comparé à l'erlotinib seul sur la survie sans progression (HR 0.605 [0.417-0.877]) (67). Enfin, lors de l'ESMO 2019, les résultats de l'étude ARTEMIS menée en Chine montraient également une amélioration de la survie sans progression en faveur de l'association erlotinib + bevacizumab (11,3 vs. 18,0 mois ; HR 0,55 [0,41-0,75] P<0,001)¹⁰. Lors de la rédaction de ce document, il y avait une AMM, mais pas de remboursement du bevacizumab en France dans cette indication. Le ramucirumab (anti-VEGFR) a également été testé dans cette indication, en association à l'erlotinib dans un essai randomisé contrôlé contre placebo. L'essai retrouve une amélioration de la survie sans progression à 19,4 mois (contre 12,4 mois ; HR=0,591 [0,461-0,760] ; P<0,0001). Les données de survie globale ne sont pas matures à ce stade (68).

De même, l'association ITK (gefitinib) et chimiothérapie par doublet carboplatine-pemetrexed a été comparée au gefitinib seul dans deux études de phase III, l'une japonaise, l'autre indienne. Les résultats des deux études sont concordants, avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression au prix d'une majoration (attendue) de la toxicité. Ainsi dans l'étude Japonaise NEJ009, la survie sans progression est améliorée (HR 0,49 [0,39-0,62]; P<0,001), tout comme la survie globale (HR 0,72 [0,55-0,95] ; P = 0,021) (69). Dans l'essai indien, la survie sans progression était également augmentée (0,51 [0,39 – 0,66]; p < 0,001) ; tout comme la survie globale (0,45 [0,31 – 0,65]; p < 0,001) (70). Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas de remboursement de l'association chimiothérapie-ITK de l'*EGFR* en France.

⁹ Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) : survival follow-up results of JO25567. ASCO 2018, #9007.

¹⁰ Zhou Q et al. CTONG 1509 : Phase 3 study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2019, #14800

Type	Etude	Bras	N	Survie sans progression		Survie globale	
				Médiane (mois)	HR (IC95%)	Médiane (mois)	HR (IC95%)
Anti-VEGF(R)	Zhou Q, CTONG 1509, ESMO 2019	Erlotinib	154	11,2	0,57 (0,44-0,75)	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	157	18,0		-	
	Saito H, NEJ-026 (67)	Erlotinib	114	13,3	0,61 (0,42-0,88) P = 0,016	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	114	16,9		-	
	Yamamoto N et al, JO25567, ASCO 2018	Erlotinib	77	9,7	0,54 (0,36-0,79) P=0,0015	47,4	0,81 (0,53-1,23) P = 0,327
		Erlotinib-Bevacizumab	75	16,0		47	
Nakagawa K et al. RELAY, (68)	Placebo + erlotinib	225	12,4	0,59 (0,46-0,76) P<10-4	-	-	
	Ramucirumab + erlotinib	224	19,4		-		
Chimiothérapie	Hosmi Y et al. NEJ-009 (69)	Gefitinib	172	11,2	0,49 (0,39-0,62) P<0,001	38,8	0,72 (0,55-0,95) P = 0,021
		Carboplatine-Pemetrexed Gefitinib	170	20,9		50,9	
	Noronha V et al. (70)	Gefitinib	176	8,0	0,51 (0,39-0,66) P < 0,001	17,0	0,45 (0,31-0,65) P < 0,001
		Carboplatine-Pemetrexed Gefitinib	174	16,0		NR	
	Cheng Y et al. (71)	Gefitinib	65	10,9	0,68 (0,48-0,96) P = 0,029	-	-
		Pemetrexed - Gefitinib	126	15,8		-	

Tableau 6 – Principaux essais évaluant l’association d’un traitement aux ITK de l’EGFR, en première ligne des CBNPC avec mutation activatrice de l’EGFR.

En cas de mutation *EGFR* «rare», il est recommandé de se référer au site <https://www.mycancergenome.org/> pour la stratégie thérapeutique qui doit être discutée en RCP. En cas de mutation *EGFR* G719X ou S768I, des données sur l’efficacité de l’afatinib ont été rapportées (72). De même, plusieurs molécules avec une efficacité sur les mutations (non T790M) de l’exon 20 sont en cours de développement et il est conseillé de rechercher une inclusion dans un essai clinique. Enfin, des données françaises récentes incitent à envisager une chimiothérapie plutôt qu’un ITK en cas de mutations rares (hors T790M et insertions de l’exon 20) puisque la survie globale s’établit à 27,7 mois vs 16,9 mois sous ITK. Cependant, en cas de mutation L858R associée (28% des cas), il est préférable d’envisager un ITK (survie globale à 30,8 mois)¹¹.

En l’absence de mutation activatrice de l’*EGFR*, ou si le statut mutationnel de la tumeur n’est pas disponible ou incertain, il n’y a pas d’indication à un traitement par ITK.

5.2. Stratégie à progression tumorale

Recherche du mécanisme de résistance

En cas de progression, un prélèvement (sang/tissus) doit être fait. Une recherche de la mutation T790M sur ADN tumoral circulant peut être réalisée. Sa détection permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib 80mg/j (si non utilisé en 1^{ère} ligne) et qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication (73,74).

¹¹ Brindel A et al. Uncommon EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical features and response to tyrosine kinase inhibitors. ESMO 2018, #LBA60



En l'absence de détection de mutation T790M dans l'ADN circulant, il est recommandé de re-biopsier (tissu) le patient à la recherche du mécanisme de résistance (trans différenciation en cancer à petites cellules, autre altération moléculaire, ou mutation T790M). En cas de mutation T790M, il est recommandé d'utiliser l'osimertinib (s'il n'a pas été utilisé en première ligne) (75). En cas d'identification d'un autre mécanisme moléculaire de résistance, il est recommandé de proposer un essai clinique, le cas échéant adapté au mécanisme de progression identifié.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK, sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. L'osimertinib n'a pas d'indication en deuxième ligne et ultérieures en l'absence de documentation de mutation T790M. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

Progression lente ou paucisymptomatique

En l'absence d'identification de mécanisme de résistance, chez les patients en progression lente et non ou pauci-symptomatique, il peut être rentable d'effectuer un second prélèvement d'ADN tumoral circulant à la recherche d'une mutation T790M, à distance du précédent, et si possible en utilisant une technique de détection plus sensible.

De manière générale, s'il existe un bénéfice clinique de l'ITK en cours, il est possible de maintenir ce traitement même en cas de progression radiologique.

Progression oligo-cible

En cas de progression sur une seule cible (connue ou non), et en l'absence de progression des autres cibles connues, un traitement local peut être envisagé.

Place de l'immunothérapie

-L'existence d'une mutation *EGFR* était un critère d'exclusion de l'essai Keynote-189 (Pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine en première ligne) (29).

-Les résultats de l'analyse du sous-groupe des 124 patients avec une mutation de l'*EGFR* de l'essai IMPower 150 qui a évalué l'association de l'atezolizumab à la combinaison carboplatine paclitaxel et bevacizumab suggèrent la possibilité d'un bénéfice en termes de survie globale (survie médiane non atteinte [NA-NA] vs 17,5 mois [11,7-NA] ; HR=0,31 [0,11-0,83]) (76). Lors de la rédaction de ce document, bien qu'il dispose d'une AMM dans cette indication, l'atezolizumab en association au carboplatine-paclitaxel et au bevacizumab, n'est et ne sera pas remboursé en France dans cette indication en raison d'un SMR jugé insuffisant. L'inclusion dans les essais thérapeutiques est à privilégier.

-Concernant l'immunothérapie en monothérapie, en seconde ligne et au-delà, l'étude ImmunoTarget, retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation *EGFR* (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2,1 mois. Toutefois cette survie sans progression semble impactée par un statut PDL1 positif (2,8 mois vs. 1,7mois ; P=0.01) voire par le type de mutation (T790M/complexes < exon 19 < exon 21 < autres) (26). L'essai de phase 2 ATLANTIC investigait le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement dans plusieurs cohortes dont une ayant inclus des patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, les deux autres cohortes étant composées de patients ayant des tumeurs sauvages pour ces deux gènes. Globalement les patients *EGFR/ALK* positifs avaient de moins bonnes réponses, survie sans progression et globale, comparés aux patients *EGFR* sauvages. Toutefois, en analyse post-hoc de cette cohorte, la grande majorité des patients présentant une réponse objective étaient dans le groupe *EGFR* avec un PDL1≥25% (25). Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie

seule chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine (→ [voir les traitements](#)) et chez les patients PDL1+ après nouvelle(s) recherche(s) de la mutation T790M pour ceux n'ayant pas reçu l'osimertinib en 1^{ère} ligne.

Recommandations

Cancers de stades avancés avec mutation activatrice de l'*EGFR*

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur une thérapie ciblée orale :

- osimertinib 80 mg/j est à privilégier dans cette indication malgré l'absence de remboursement dans cet indication lors de la rédaction de ce document.

En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.
- Le traitement recommandé en cas de mutation *EGFR* T790M documentée à la progression chez un patient sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est l'osimertinib 80 mg/j.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, sans mutation T790M, ou sous osimertinib, une chimiothérapie à base de sels de platine (mais sans immunothérapie), en l'absence de contre-indication, doit être utilisée quel que soit le statut PDL1 et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

OPTION : En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local et la poursuite de l'ITK (*cf.* référentiel métastases cérébrales).

OPTION : En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

OPTION : Les autres ITK sont recommandés en 1^{ère} ligne uniquement en cas de non-disponibilité de l'osimertinib :

- afatinib 40mg/j
- erlotinib 150mg/j
- gefitinib 250mg/j

5.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l'*EGFR*

Chez un patient, ayant débuté une chimiothérapie de première ligne, et dont la présence d'une mutation *EGFR* activatrice est documentée, au cours de celle-ci, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf progression, qui sera évaluée à 2 cures, ou toxicité). L'ITK pourra être introduit soit en traitement de maintenance, ou en traitement de deuxième ligne (à progression).

6. Tumeur avec réarrangement de ALK

6.1. Traitement de 1^{ère} ligne

L'alectinib (600 mg x 2/j) a démontré une efficacité supérieure au crizotinib (250 mg x 2/j) en première ligne en termes de taux de survie sans événement à 12 mois (68,4% vs 48,7%) (HR pour décès ou progression à 0,47 [IC95% 0,34-0,65]), $P < 0,001$ (77). Récemment, des données de survie globale actualisée ont été rapportées avec un taux de survie à 4 ans de 64,5% (IC95% 55,6-73,4) dans le bras alectinib et 52,2% dans le bras crizotinib¹². Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (78–81). L'alectinib a une AMM et est disponible en France dans cette indication. Il doit être considéré comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK. L'étude ALESIA au design identique mais chez des patients asiatiques a montré un bénéfice de survie globale (HR 028 (IC95% 0,12–0,68), $P = 0,0027$) bien que celle-ci soit encore immature (82).

L'étude ALTA-1L a comparé le brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) au crizotinib (250 mg x2/j) (83). Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie. Le HR pour la survie sans progression était de 0,49 (IC95% 0,33-0,74, $P < 0,001$) pour une médiane de survie à 9.8 mois dans le bras crizotinib et non-atteinte dans le bras brigatinib. Le taux de survie sans progression à 1 an était de 67% (IC95% 56-75) dans le bras brigatinib contre 43% (IC95% 32-53) dans le bras crizotinib. La survie sans progression intracranienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54]). A la date de rédaction de ce document, le brigatinib n'avait pas d'AMM dans cette indication de 1^{ère} ligne.

Le crizotinib (250 mg x 2/j) et le ceritinib (750 mg/j) avaient démontré leur supériorité comparés à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC avec réarrangement de ALK (84,85). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib doit leur être préféré. Concernant le ceritinib, on notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques (au lieu de 750 mg à jeun), une efficacité comparable et une meilleure tolérance (86).

6.2. Progression sous ITK de première ligne

-Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN tumoral circulant et/ou re-biopsie. En effet, sur données précliniques, le profil de sensibilité des différents ITK est différent en fonction de la mutation de résistance considérée (cf. Tableau 7) (87). De même la fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type d'ITK anti-ALK préalablement utilisé. Ainsi les mutations de résistance ALK sont plus fréquentes avec le brigatinib (71%), le ceritinib (54%), l'alectinib (53%), tandis qu'elles restent peu fréquentes après crizotinib (20%). La mutation G1202R (sensible en données précliniques au crizotinib et à l'alectinib) est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib (87).

-En cas de progression sur un site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local avec la poursuite de l'ITK.

-En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK, avec une réévaluation précoce.

-En cas de première progression sous ITK, il est possible d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible.

-En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant (88), ou le brigatinib¹³ (dans le cadre de son AMM), ou le ceritinib (89), ou le lorlatinib selon les

¹² Mok T et al. ESMO 2019 #1484PD

¹³ L'AMM du brigatinib stipule une utilisation en seconde ligne après crizotinib. Toutefois, dans l'avis d'évaluation du service médical rendu, la proposition d'intégration du brigatinib dans la séquence thérapeutique propose de l'utiliser « en cas de résistance liée à une mutation ALK-dépendante comme une éventuelle option après traitement par ITK de 1^{ère} ligne (préférentiellement alectinib), en cas de mutation ALK



Cancer bronchiques non à petites cellules

termes de l'avis d'évaluation du service médical rendu (dispositif post ATU en rétrocession hospitalière à la date de rédaction de ce document)¹⁴.

-Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors. Le recours au brigatinib (90) ou au lorlatinib (dispositif post ATU en rétrocession hospitalière à la date de rédaction de ce document) doit être considéré (91). La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique doit être systématiquement posée.

-En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, une chimiothérapie doit être privilégiée. Cette dernière doit être un doublet à base de pemetrexed, avec ou sans bevacizumab (92). L'utilisation de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie n'est pas recommandée. En effet, l'étude Keynote-189 n'intégrait pas les patients avec réarrangement de *ALK* et les résultats de l'étude IMPower-150 n'ont pas conduit à un remboursement dans cette indication (24,30).

-L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude ImmunoTarget a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, en monothérapie, dans cette population avec un taux de réponse objective de 0%, un taux de contrôle de 32%, et une médiane de survie sans progression de 2.5 mois (26). L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en monothérapie ne retrouve aucune réponse objective chez les patients avec réarrangement de *ALK*. Par conséquent, l'immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication (25).

sensible à cette molécule (tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance par « biopsie liquide » ou prélèvement in situ). Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des anti-ALK de 2ème génération (alectinib, céritinib) en première ligne et en l'absence de données spécifiques chez les patients en échec à une première ligne par ces anti-ALK, la place d'ALUNBRIG reste à préciser dans cette situation ». https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118131/fr/alunbrig

¹⁴ « Avis favorable au remboursement dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme 1er traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK, ou crizotinib et au moins un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ALK. En l'état actuel des données, la Commission considère que LORVIQUA est une option de traitement en 2ème ou 3ème ligne. Faute de donnée comparative, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir ». https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146314/fr/lorviqua



Cellular ALK Phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
EML4 -- ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
EML4 – ALK C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
EML4 – ALK I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
EML4 – ALK I1171S	94.1	3.8	117.0	17.8	30.4
EML4 – ALK I1171T	51.4	1.7	33.6a	6.1	11.5
EML4 – ALK F1174C	115.0	38.0a	27.0	18.0	8.0
EML4 – ALK L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
AML4 – ALK L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
EML4 – ALK G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
EML4 – ALK G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
EML4 – ALK D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
EML4 – ALK E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
EML4 – ALK G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
EML4 – ALK D1203N + F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
EML4 – ALK D1203 + E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L

IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L

IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Tableau 7 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (87).

Recommandations – Cancres de stades avancés avec réarrangement ALK (quel que soit le statut de PDL1)

- Le traitement de 1^{ère} ligne est l’alectinib (600 mg x 2/j).
- Le traitement de seconde ligne repose
 - sur un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression,
 - ou un autre ITK choisi parmi l’alectinib si non utilisé au préalable, le brigatinib (90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j), ou le ceritinib (450mg/j au cours du repas), ou le lorlatinib (100mg x1/j).
- Le traitement de 3^{ème} ligne et plus repose sur un ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l’utilisation séquentielle des différents ITK disponibles (alectinib si non utilisé préalablement, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib), et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab).
- En cas d’échec des ITK, il est recommandé d’utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab. L’association à l’immunothérapie n’est pas indiquée.

OPTION : Recherche des mutations de résistance aux ITK d’ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d’une mutation de résistance, le dossier

doit être discuté en RCP pour inclusion dans un essai si disponible ou traitement par un autre ITK auquel la tumeur est sensible.

7. Réarrangements de *ROS1*

Le crizotinib a une AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de *ROS1* mais ne dispose pas encore de prix dans cette indication à la date de rédaction de ce document¹⁵ (93). Les données Françaises de l'étude ACSé confirment toutefois son efficacité (94).

Lors de la progression, il est conseillé de rechercher les mécanismes de résistances sur ADN circulant ou re-biopsie tissulaire.

L'entrectinib va être évalué en première ligne en 2020 (95). Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de *ROS1* chez les patients non traités par ITK antérieurement mais ne dispose pas d'AMM dans cette indication (96).

Le lorlatinib a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez 69 patients *ROS1* dont 21 étaient naïfs de tout traitement par ITK (97). Le taux de réponse objective est de 62% chez les ITK-naïfs et 35% chez les antérieurement traités (taux de contrôle de la maladie de 91% et 75% respectivement). Le temps médian de réponse est de 25,3 mois et 13,8 mois respectivement. Cette molécule n'est pas disponible en France dans cette indication à l'heure de la rédaction de ce document.

Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de pemetrexed.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ROS1*

- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg x 2/j).

8. Tumeur avec mutation de *BRAF V600E*

Chez les patients présentant une mutation *BRAF V600E*, l'association dabrafenib (ciblant *BRAF*, 150 mg x2/j) et tramétinib (ciblant *MEK*, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (98–100). Le service médical rendu à récemment été réévalué par les autorités de santé, ce qui permet d'envisager rapidement un remboursement dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé uniquement chez les patients porteurs d'une mutation *BRAF V600E*, en 2^{ème} ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.

Les résultats de la cohorte française ACSé ont également été rapportés à l'ESMO 2018 pour les mutations *V600E*. Il s'agissait de patients prétraités (≥1 ligne), parfois lourdement, non éligibles à des essais thérapeutiques (N=101) et traités par vemurafénib. Le taux de réponse était de 45% et la durée médiane de réponse de 6,4 mois¹⁶. Le vemurafénib n'a pas d'AMM dans cette indication.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. Il est également souhaitable d'évaluer l'opportunité d'inclusion dans des essais thérapeutiques.

L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients, peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients présentant une altération de *BRAF* présentent un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impacté par le statut *PDL1*. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les *BRAF* non *V600E* (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les *V600E* (médiane de survie sans progression à 1,8 mois) (26).

¹⁵ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15718_XALKORI_PIC_EI_ROS1_AvisPostAud_CT15718.pdf

¹⁶ Mazière J et al. ESMO2018 #1488P



Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pemetrexed soit le doublet permettant les meilleurs événements en survie chez les patients avec mutation de *BRAF* (101).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation *BRAF*

-L'association dabrafénib (150 mg x2/j) et tramétinib (2 mg x 1/j) est indiquée en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation *BRAF* V600E. Elle devrait obtenir rapidement son remboursement dans cette indication.

9. Fusion de *NTRK*

Une étude groupée de trois études de phase 1 et 2, totalisant 55 patients (adultes et enfants) avec une tumeur solide présentant une fusion de *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) traités par Larotrectinib, a été publiée en 2018. Dans cette étude, 4 patients présentant un cancer du poumon ; 4 patients étaient PS 2 ; 1 patient présentait des métastases cérébrales ; et 27 patients n'avaient reçu aucune ligne ou seulement une préalablement. Le taux de réponse objective était de 75% (taux de contrôle 88%). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte après un suivi médian de 9,9 mois (102). Suite à cette étude, le larotrectinib a obtenu une ATU de cohorte avec l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion *NTRK*, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ». Le traitement est à poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Une AMM a été obtenue en septembre 2019 et l'ATU de cohorte a pris fin en Novembre 2019. A la date de rédaction de ce document, le médicament est disponible sous le régime du post-ATU en rétrocession hospitalière, sous sa forme en solution buvable uniquement.

L'entrectinib a également été testé dans cette situation dans 2 études de phase 1 totalisant 54 patients (dont 10 atteints de cancers bronchiques) (103). Les résultats montrent un taux de réponse objective de 57% (70% pour les cancers bronchiques). Ces données ont contribué à l'obtention d'une labélisation par la FDA de ce médicament aux Etats-Unis pour les cancers avec fusion *NTRK*.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *NTRK*

-Le larotrectinib (100 mg x 2/j) est indiquée en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion *NTRK*, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (disponible en post-ATU en rétrocession hospitalière).

10. Mutations dans l'exon 14 de *MET*

L'étude Française ACSé crizotinib a récemment été publiée (94). Au total, 28 patients ont été traités par crizotinib dans le cadre de l'essai. Le taux de réponse objective à deux cycles était de 10,7% et le meilleur taux de réponse était de 36%. La médiane de survie sans progression dans cette cohorte s'établissait à 2.4 mois. Suite à ces résultats, une RTU est en cours d'ouverture (à la date de rédaction) pour le crizotinib, pour les mutations de *MET* exon 14. Cette demande ne concerne pas les autres altérations de *MET*.

Plus récemment, les résultats d'inhibiteurs spécifiques ont été rapportés. Ainsi, le tepotinib a été testé dans l'étude VISION auprès de 87 patients (48 avec une biopsie liquide et 51 avec une biopsie tissulaire)¹⁷. Le taux de

¹⁷ Paik P.K. et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with exon 14 MET mutations. ASCO 2019, #9005.

réponse objective était de 50% (taux de contrôle 66,7%) dans la cohorte biopsie liquide et 45,1% (72,5%) dans la cohorte biopsie tissulaire. On notera que certains patients étaient traités en 1^{ère} ligne avec une réponse objective de bonne qualité (58,8% et 44,4% respectivement). Enfin, le profil de tolérance était correct (19,5% de grades 3 et plus). De même, les données concernant le capmatinib ont été rapportées à l'ASCO 2019¹⁸. Au total, 69 patients pré-traités et 28 patients de 1^{ère} ligne ont été étudiés. Le taux de réponse objective était respectivement de 40,6% et 67,9% et le taux de contrôle de 78,3% et 96,4%. Le profil de tolérance était correct avec 35,6% de grades 3 et plus.

OPTION : En cas de mutation dans l'exon 14 de MET, une inclusion dans un essai thérapeutique dédié doit être privilégié. Alternativement, une ATU nominative pour le capmatinib peut être demandée en seconde ligne.

11. Réarrangement de RET

On estime que 1 à 2% des CBNPC présentent une fusion dans *RET* (104,105). Dans une méta-analyse récente, il semble que les caractéristiques cliniques des patients présentant ce type d'anomalie soient le sexe féminin et le jeune âge (<60 ans), sans impact évident du statut tabagique (106).

Le pralsetinib (BLU-667) est un inhibiteur avec une haute affinité pour *RET* (107). A l'ASCO 2019, Gainor a rapporté les premiers résultats de l'étude ARROW évaluant le Pralsetinib (400mg x 1/j) chez des patients avec un cancer broncho-pulmonaire présentant un réarrangement *RET* avant 1^{ère} ligne par sel de platine (N=40) ; ou progressant après une première ligne de platine (N=80)¹⁹. Le taux de réponse objective de l'ensemble de la population était de 58% (Taux de contrôle à 96%) sur les 58 patients évaluable (60% et 100% respectivement chez les 35 patients préalablement traités par sels de platine et évaluables).

Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de RET. Il a montré son intérêt dans l'étude LIBRETTO rapportée au WCLC 2019²⁰, auprès de 105 patients avec un cancer bronchique, tous préalablement traités. Le taux de réponse objective était de 68% (Taux de contrôle à 94%) avec une médiane de survie sans progression de 18,4 mois.

OPTION : Les patients présentant un réarrangement de *RET* doivent être orientés vers des essais cliniques. Alternativement, une ATU nominative pour du Pralsetinib ou du Selpercatinib peut être demandée à partir de la seconde ligne.

12. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes

Les dossiers des patients présentant une altération oncogénique cliniquement pertinente (mutations *HER2*, autres altérations de *MET*, réarrangements *NRG1*, mutations G12C de *KRAS*) doivent être discutés dans des RCP intégrant des biologistes moléculaires en vue d'inclusion en essais cliniques notamment.

Concernant les amplifications de MET (≥ 6 copies), 25 patients ont été traité par crizotinib dans la cohorte ACSé. Les résultats étaient décevant avec un taux de réponse objective à deux cycles de 16%, un taux de contrôle de la maladie à 4 cycles de 52% et une médiane de survie sans progression de 3,2 mois (94).

On notera également l'émergence récente d'inhibiteurs spécifiques pour les mutations de *KRAS* G12C.

¹⁸ Wolf J et al. Capmatinib in METex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. ASCO 2019, #9004.

¹⁹ Gainor J.F., et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2019, #9008. Accessible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9008

²⁰ Drilon A. et al. Registration results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of Selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET fusion positive Lung Cancer. WCLC 2019, #PL02.08



13. Inhibiteurs des Tyrosines Kinases utilisés dans les CBNPC

Le tableau 8 reprend les principales modalités de prescription et de surveillance des ITK qui peuvent être utilisés dans les CBNPC.



Cancer bronchiques non à petites cellules

TKI	Posologie	Forme	Dosages	Adaptation (/prise)	Cible(s)	Autorisation	Repas	Surveillance biologique	Surveillance Clinique (Appareils)	Autres surveillances
Afatinib* GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)	40mg x1/j		20mg 30mg 40mg 50mg	/ 10 à 20mg	EGFR	AMM		BH, iono (K), créat	Digestif – Cutané - Pulmonaire - Oculaire ORL (épistaxis, rhinorrhée) - Général, Déshydratation	FEVG / 3 mois
Alectinib* ALECENSA (Chugai / Roche)	600mg x2/j		150mg	/ 150mg	ALK	AMM		NFS, BH, CPK	Digestif – Cutané - Myalgie – Bradycardie - Pulmonaire – Oculaire – Œdèmes - Anémie	
Brigatinib# ALUNBRIG (Takeda)	90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j		30mg 90mg 180mg	Voir notice	ALK	AMM		NFS, BH, CPK Lipase, Amylase, Gly, iono, créat	Digestif, pancréatique - Général – Hyperglycémie - Pulmonaire – Oculaire - Cardiaque (HTA, Bradycardie) - Œdème - Céphalées, neuropathies périphériques - Cutané - Musculaire	ECG (QT)
BLU-667 Pralsetinib# (Blueprint)	400mg x1/j		100mg	-	RET	ATU nominative		BH, NFS, CPK	Digestif – Pulmonaire - Cardiaque (HTA)	
Capmatinib# (Novartis)	400mg x2/j		200mg	/ 100mg	MET (Mt ex 14)	ATU nominative		BH, Lipase, Amylase, Albumine, iono, créat, NFS	Digestif - Général - Cutané - Œdèmes	ECG (QT)
Ceritinib* ZYKADIA (Novartis)	450mg x1/j		150mg	/ 150mg	ALK	AMM		NFS, BH, Amylase, Lipase, Iono (K), créat, Glycémie	Anémie - Hyperglycémie, hypophosphatémie Pulmonaire – Oculaire - Cardiaque (bradycardie, péricardite, QT) - Digestif, pancréatite - Cutané - Général	ECG (QT)
Crizotinib* XALKORI (Pfizer)	250mg x2/j		200mg 250mg	A 200mgx2 ou à 250mgx1	ALK, ROS1	AMM		BH, NFS, iono (K), créat	Digestif - Cardiaque (bradycardie, QT) Cutané – hématologique - Pulmonaire - Oculaire	ECG (QT)
Dabrafenib* TAFINLAR (Novartis)	150mg x2/j		50mg 75mg	/ 50mg	BRAF	AMM		BH, créat	Hypophosphatémie, hyperglycémie - Céphalées - Pulmonaire – Oculaire - Digestif – Cutané - Musculaire - Général	Examen dermato /mois, jusque 6mois après arrêt (Cancers cutanés)
Entrectinib ROZLYTREK (Roche)	600mg x1/j		100mg 200mg	/ 200mg	ROS1 ALK NTRK			BH, Uricémie, NFS, créat, Lipase, Amylase, Albumine, iono, Gly	Neurologique – Musculo-squelettique – Oculaire – Général – Digestif – Pulmonaire – Déshydratation – Cutané – Hypotension	FEVG, ECG (QT)
Erlotinib* TARCEVA (Roche)	150mg x1/j		25mg 100mg 150mg	/ 50mg	EGFR	AMM		BH, iono, créat	Cutané – Digestif – Pulmonaire – Oculaire - Général	
Gefitinib* IRESSA (Astra Zeneca) & génériques	250mg x1/j		250mg	Aucune	EGFR	AMM		BH, iono (K), créat	Digestif – Cutané – Pulmonaire – Oculaire - Epistaxis	



Larotrectinib* VITRAKVI (Bayer)	100mg x2/j	Sol. Buv.	20mg/ml	/ 25mg	NTRK	AMM, Post-ATU, en rétrocession Hosp.	NFS, BH	Neurologique (vertige, trouble de la marche, paresthésies) – Digestif - Musculo-squelettique - Général	
Lorlatinib* LORVIQUA (Pfizer)	100mg x1/j	⊕	25mg 100mg	/ 25mg	ALK, ROS1	AMM (ALK) Post-ATU, en rétrocession Hosp.	NFS, Lipase, Amylase, Cholesterol, Triglycérides	Général – Psychiatrique – Neurologique – Cutané – Oculaire - Musculo-squelettique - Digestif, pancréatique – Oedèmes	ECG (PR)
LOXO-292 Selpercatinib* (Loxo/Lilly)	160mg x2/j	⊖	20mg 80mg	-	RET	ATU nominative	BH, créat	Digestif - Cardiaque (HTA) – Général – Œdèmes - Céphalées	
Osimertinib* TAGRISSO (Astra-Zeneca)	80mg x1/j	⊕	40mg 80mg	/ 40mg	EGFR	AMM	NFS, BH, iono, créat	Digestif – Cutané – Pulmonaire - Hématologique	ECG (QT)
Trametinib* MEKINIST (Novartis)	2mg x1/j	⊕	0,5mg 2mg	/ 0,5mg	MEK²	AMM	NFS, BH, CPK	Digestif – Oculaire – Musculaire – Cutané – Général – Œdème - Cardiaque (HTA, Altération FEVG) – Pulmonaire - Hématologique	Tension artérielle FEVG /3 mois
Vemurafenib* ZELBORAF (Roche)	960mg x2/j	⊕	240mg	/ 240mg	BRAF	Hors AMM ¹	BH, iono (K), NFS	Digestif – Cutané – Musculaire – Générale - Cardiaque (Trouble du rythme, QT) – Œdème - Oculaire	Examen dermato /mois, jusque 6mois après arrêt (photosensibilité) ECG (QT)

Tableau 8 - Principales modalités d'utilisation des ITK indiqués dans les CBNPC.

Sources : * Société Française de Pharmacie Oncologique, Oncolien®, Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux, <https://oncolien.sfpo.com/> - # Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, Base de données THERIAQUE, v4.2.4 déployé le 29/08/2017 et mise à jour le 04/11/2019, <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> - & Site de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, Résumé des Caractéristiques du Produit. - * Données de la littérature.

Notes : 1. Le vemurafenib ne dispose pas d'AMM dans le cancer du poumon. 2. Utilisé en association au Dabrafénib pour cibler les BRAF V600E.

Repas : ROUGE : A prendre en dehors des repas (pas de prise entre 1h avant et 3h après le repas) - VERT : A prendre au cours des repas - JAUNE : Pendant ou au cours des repas - GRIS : Inconnu.

Abréviations : BH : Bilan Hépatique, Iono : Ionogramme Sanguin, K : Kaliémie, NFS : Numération Formule Sanguine (+Plaquettes), Créat : Créatinine, CPK : Créatine Kinase, ECG : Electrocardiogramme, FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche, QT : Espace QT corrigé, PR : Espace PR.



CANCER RADIO-OCCULTE

Se rapporter au référentiel endoscopie.

En cas de cancer *in situ* il convient de réaliser une évaluation endoscopique bronchique complète compte tenu de la fréquence de la cancérogenèse multifocale (auto-fluorescence). Un traitement conservateur local endobronchique est préconisé compte tenu de la fréquence des seconds cancers : photochimiothérapie ou cryothérapie en 1^{ère} intention, curiethérapie endobronchique si échec, avec une surveillance ultérieure attentive.

OPTION : thermo coagulation.

Un cancer micro-invasif est traité soit chirurgicalement, soit par un traitement conservateur (curiethérapie) suivant l'état fonctionnel et général du patient.



SURVEILLANCE

Quel que soit le stade, le type histologique et les caractéristiques moléculaires de la maladie, **la surveillance doit être organisée pour permettre la prise en charge sans délai de tout nouveau symptôme, qu'il soit évocateur d'une évolution tumorale ou d'un effet secondaire des traitements instaurés.**

Le TEP-Scan n'a pas d'indication dans la surveillance des patients.

1 CBNPC opérés

Dans le but d'allonger la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer un second cancer ou une rechute accessible à un traitement performant.

L'arrêt du tabac est impératif pour diminuer le risque de second cancer (→ référentiel Tabac).

Les comorbidités doivent être prises en charge, au premier rang desquelles la BPCO et les pathologies cardiovasculaires.

Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance, que le patient ait été traité par chirurgie, +/- chimiothérapie et/ou radiothérapie.

L'essai IFCT 0302 - surveillance a été rapporté à l'ESMO 2017²¹. Il avait pour objectif de comparer deux stratégies de surveillance des patients opérés (stades I à IIIA de la 6^{ème} TNM) : une stratégie minimale basée sur la radiographie thoracique, et une stratégie maximale basée sur le scanner thoraco-abdominal injecté. Il faut noter que 82% des patients inclus avaient un CBNPC de stade I ou II. Il apparaît que les deux stratégies ne sont pas différentes en termes de survie. Pendant les deux premières années (période à risque de rechute métastatique et/ou locorégionale), la détection plus précoce des récurrences par un scanner thoraco-abdominal semestriel était sans influence sur la survie. Une analyse exploratoire suggère, qu'à partir de la troisième année, le scanner thoracique annuel pourrait être plus performant, notamment pour détecter les seconds cancers. Il est nécessaire de prendre en compte la dimension liée à l'irradiation par scanners répétés, et on préférera un scanner faiblement dosé sans injection, en particulier au-delà de 5 ans. A titre de comparaison, un scanner basse dose annuel correspond à moins de 6 mois d'irradiation naturelle en France ou 50 radiographies thoraciques (108).

En pratique, on peut proposer un schéma de surveillance reposant sur un examen clinique et une imagerie thoracique tous les 6 mois (dont au moins un scanner thoraco-abdominal avec injection annuel) pendant 2 ans puis au moins un scanner thoracique annuel jusqu'à au moins 5 ans, et poursuivre au-delà tous les 1 à 2 ans par un scanner thoracique faiblement dosé et non-injecté. L'arrêt de la surveillance doit se discuter en cas d'altération significative de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères.

OPTION : Un scanner thoracique annuel à partir de la 3^{ème} année pourrait être utile pour détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires dans les CBNPC de stades I à IIIA opérés.

2 CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique

L'objectif de la surveillance est principalement de détecter les ré-évolutions tumorales susceptibles de faire l'objet d'un traitement curatif, les deuxièmes cancers broncho-pulmonaires primitifs et les effets indésirables à court, moyen et long terme du traitement. La difficulté de la surveillance après radiothérapie stéréotaxique vient des modifications tomodensitométriques induites par l'irradiation.

²¹ Westeel V et al. Results Of The Phase III Ifct-0302 Trial Assessing Minimal Versus Ct-Scan-Based Follow-Up For Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO 2017, #12730

L'arrêt du tabac est impératif pour diminuer le risque de second cancer (→ référentiel Tabac).

Les comorbidités doivent être prises en charge, au premier rang desquelles la BPCO et les pathologies cardiovasculaires.

Les modifications tomodensitométriques consécutives à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire, en particulier dans les 6 à 12 premiers mois, consistent en des aspects de consolidation et de verre dépoli. Au-delà de 6 à 12 mois, l'aspect tomodensitométrique peut être celui d'une fibrose post-radique classique (condensation(s), perte volumique, bronchectasies) de volume supérieur au volume de la tumeur irradiée, d'une fibrose cicatricielle, d'une fibrose pseudo-tumorale (condensation(s) bien circonscrite(s) limitée(s) à la zone d'irradiation à forte dose), d'une fibrose sous-pleurale, d'un bronchogramme aérique. Les images qui doivent faire suspecter une récurrence locale sont :

- l'infiltration des structures adjacentes,
- des marges bombantes,
- la croissance persistante,
- la croissance prenant l'aspect d'une masse,
- la croissance sphérique,
- la croissance crânio-caudale,
- la perte du bronchogramme aérique.

En cas de forte suspicion de récurrence locale, un TEP-Scan peut être proposé en gardant en mémoire que les lésions post-radiques peuvent être hypermétaboliques.

Un suivi clinique et par scanner thoracique (dont thoraco-abdominal avec injection au moins une fois par an) peut être proposé. Le bénéfice du scanner thoracique n'a jamais été démontré. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 12, 18, et 24 mois puis chaque année jusqu'à 5 ans (109).

La problématique au-delà de 5 ans étant la même qu'après chirurgie d'un CBNPC, la poursuite du suivi clinique et tomodensitométrique, de préférence à l'aide d'un scanner thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, tous les un à deux ans, peut être proposée avec l'objectif de détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires. Les modalités d'arrêt du suivi sont identiques aux CBNPC opérés.

3 Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante

La réalisation d'un premier scanner, rapidement après la fin de la chimio-radiothérapie est recommandée, pour pouvoir débiter le traitement par durvalumab dans les 42 jours. Son objectif est de poser l'indication d'un traitement par durvalumab chez les patients éligibles et après s'être assuré de l'absence de progression tumorale et/ou de toxicité pulmonaire du traitement par chimio-radiothérapie.

Par la suite, dans la mesure où le traitement a été délivré avec une intention curatrice, les objectifs sont de détecter les ré-évolutions tumorales susceptibles de faire l'objet d'un traitement curatif, les deuxièmes cancers broncho-pulmonaires primitifs et les effets indésirables à court, moyen et long terme du traitement. Les modifications tomodensitométriques induites par l'irradiation rendent difficile le diagnostic différentiel avec la récurrence locale.

Bien que son bénéfice n'ait jamais été démontré, un suivi clinique et par scanner peut être proposé. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 9 (en cas de traitement par durvalumab), 12, 18, 24 mois (dont au moins un scanner thoraco-abdominal avec injection annuel), puis annuellement jusqu'à 5 ans. Une imagerie encéphalique peut être envisagée chez ces malades à haut-risque à 6 mois, 12 mois et 24 mois.

La problématique au-delà de 5 ans étant la même qu'après chirurgie d'un CBNPC, la poursuite du suivi clinique et tomodensitométrique, de préférence à l'aide d'un scanner thoracique faible dose sans injection de produit de contraste, tous les un à deux ans, peut être proposée avec l'objectif de détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires. Les modalités d'arrêt du suivi sont identiques aux CBNPC opérés.



En cas de forte suspicion de récurrence, un TEP-scan peut être proposé en gardant en mémoire que les lésions post-radiques peuvent être hyper-métaboliques.

4 Carcinomes bronchiques de stades IV

La surveillance des patients recevant un traitement systémique a pour objectif d'évaluer la réponse selon les critères RECIST, et de détecter les éventuels effets secondaires pulmonaires dans un objectif de *monitoring* thérapeutique.

Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer un rythme de surveillance avec un niveau de preuve suffisant. Le télé-suivi des symptômes est une approche prometteuse et en cours de développement (110).

De manière arbitraire, en se basant sur les pratiques courantes, une réévaluation clinique avant chaque renouvellement de traitement s'impose et une imagerie thoraco-abdominale avec injection (et éventuellement cérébrale), ainsi que de l'ensemble des sites métastatiques initiaux peut être proposée selon un rythme trimestriel. Lorsque le même traitement, en particulier une immunothérapie ou un ITK sont poursuivis au-delà de 2 ans, l'évaluation tumorale peut être élargie à un rythme semestriel.

En cas d'immunothérapie, le 1er bilan doit être réalisé plus précocement (8 ou 9 semaines selon la molécule utilisée).

Dans le cas particulier des patients recevant une thérapie ciblée pour une altération oncogénique ou une immunothérapie prolongée, compte-tenu du risque élevé de progression encéphalique ou leptoméningée, une imagerie encéphalique (IRM cérébrale de préférence) peut être considérée dans le cadre du bilan d'évaluation, même en l'absence d'atteinte cérébro-méningée au bilan initial.



	J15	S8/9	M3	M6	M9	M12	M18	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	/an ou /2ans [§]
CBNPC opéré				T*		TA ⁱ	T*	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC RT stéréotaxique			T	T		TA ⁱ	T	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC stades III non opérés	T [#]		T	TA ⁱ C	T [#]	TA ⁱ C	T	TA ⁱ C	T	T	T	T
CBNPC stade IV		TA ⁱ (C) Ci ^μ	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci / 3 mois et à chaque changement de ligne Imagerie cérébrale (IRM) systématique pour les patients ALK/EGFR sous ITK. Possibilité d'élargir à /6mois à partir de 2ans sous ITK/immunothérapie					

T : Scanner Thoracique – A : Scanner Abdominal – C : Imagerie Cérébrale – Ci : Imagerie des cibles connues – ⁱ : injection de produit de contraste iodé
 *Ou radiographie thoracique - # : En cas de traitement par durvalumab - § : Arrêt à discuter en cas d'altération significative de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères - μ : Première évaluation précoce en cas de traitement par immunothérapie (8 à 9 semaines selon la molécule utilisée), puis/3 mois.

Tableau 9 - Proposition de surveillance minimale des CBNPC



ARBRES DECISIONNELS

1. Stades I et II

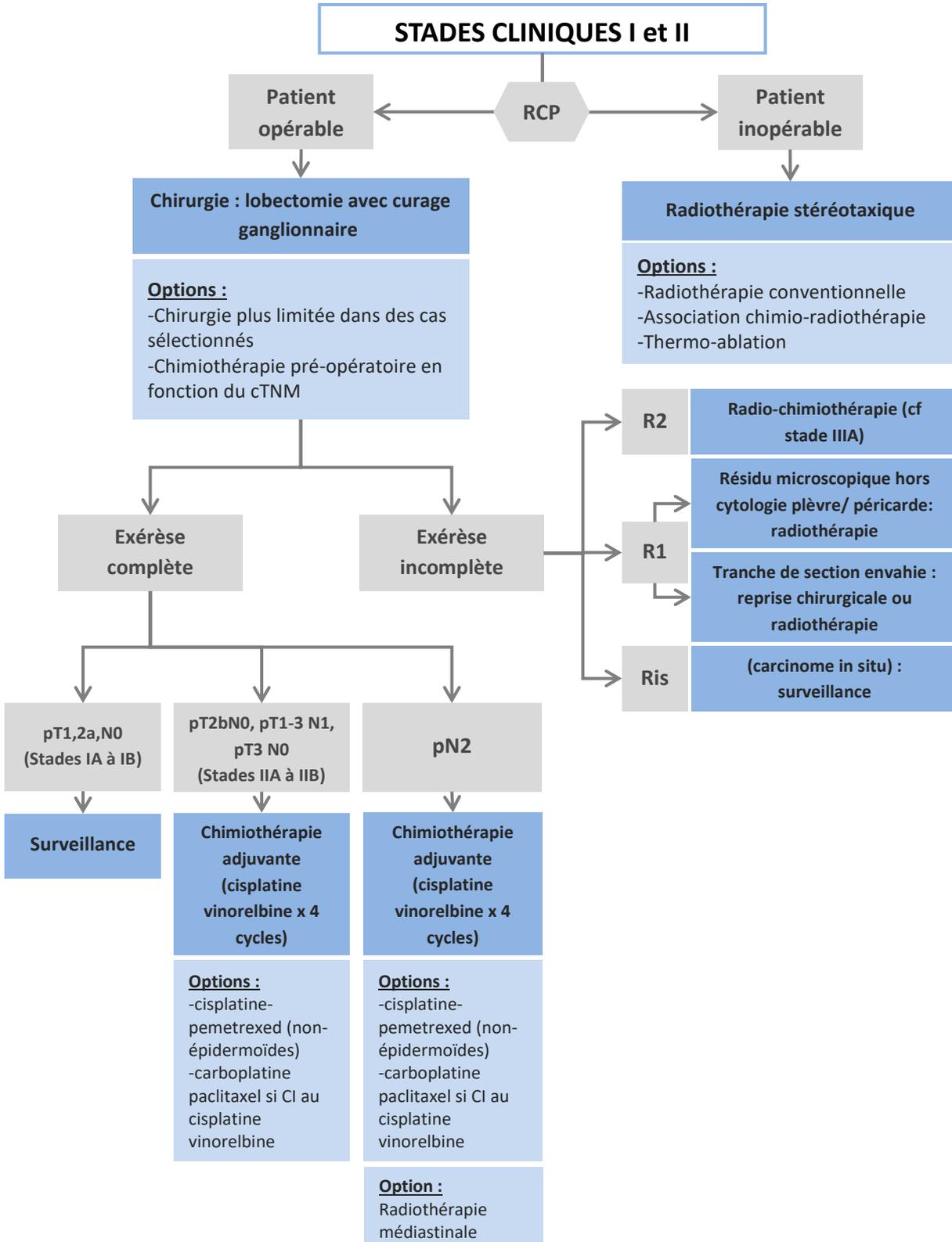


Figure 8 - Arbre décisionnel pour les stades cl et cII



2. Stades cIIIA

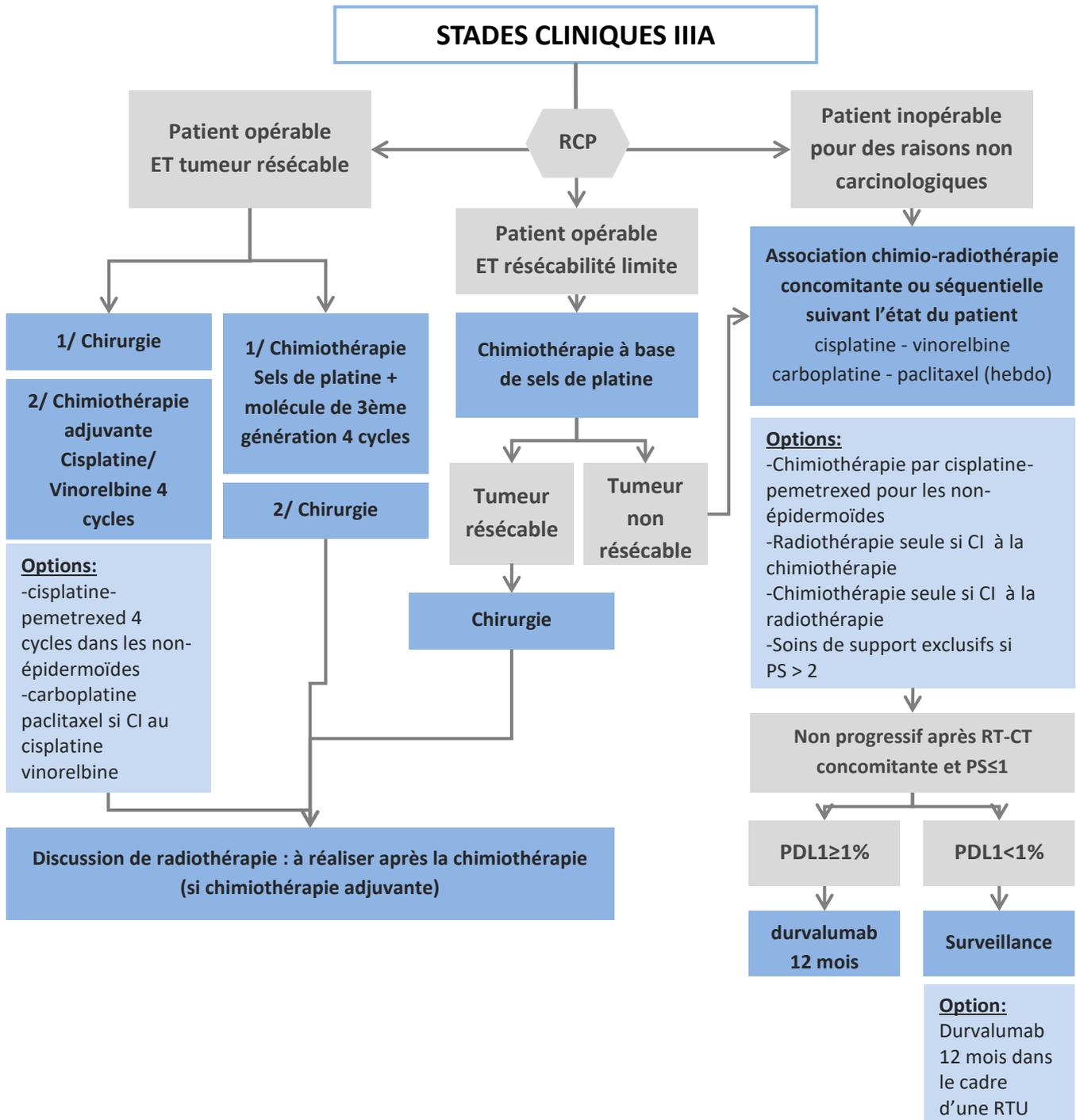


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA



3. Stades IIIB - IIIC

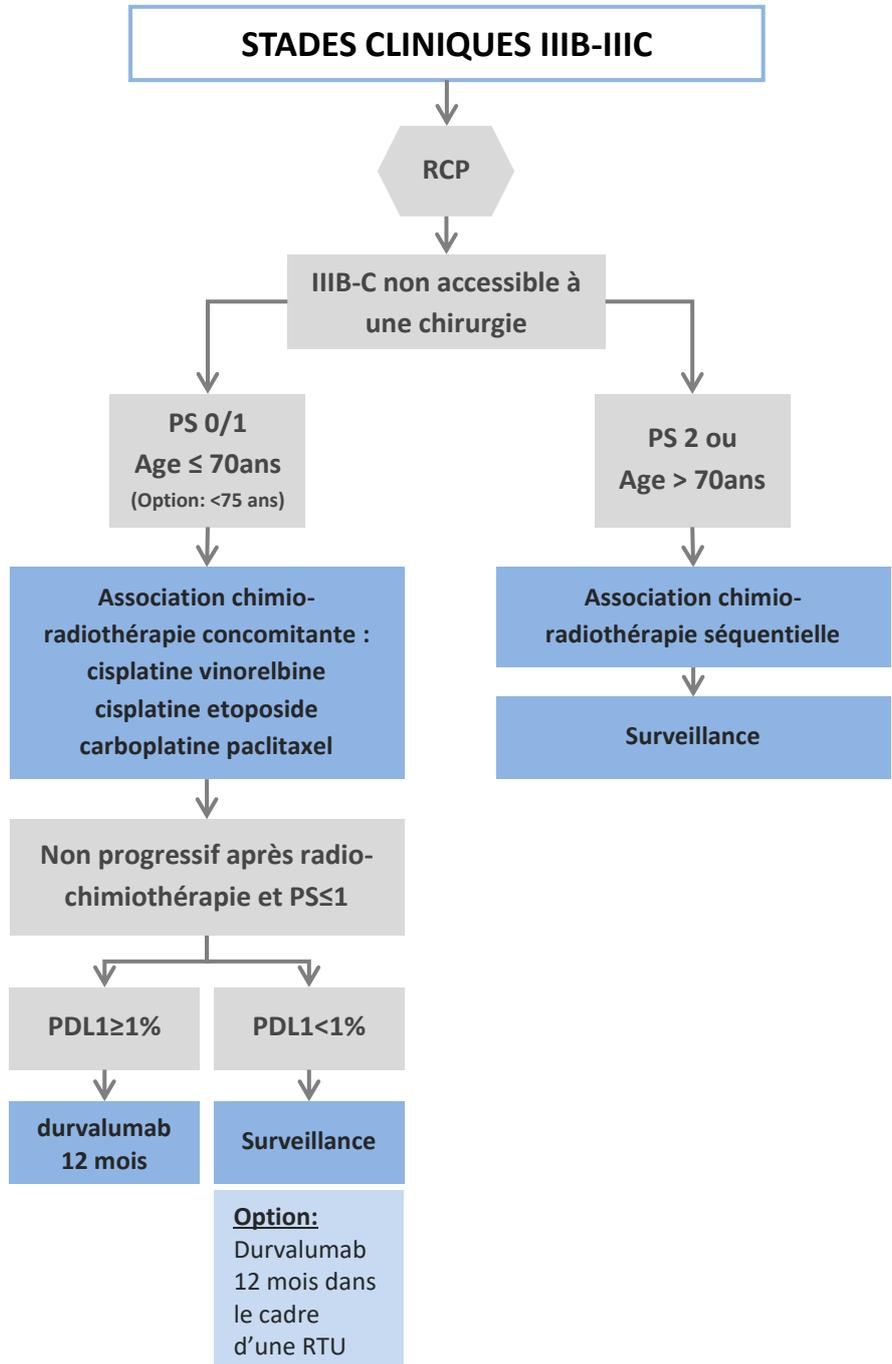


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIB-IIIC

4. Tumeurs de l'apex

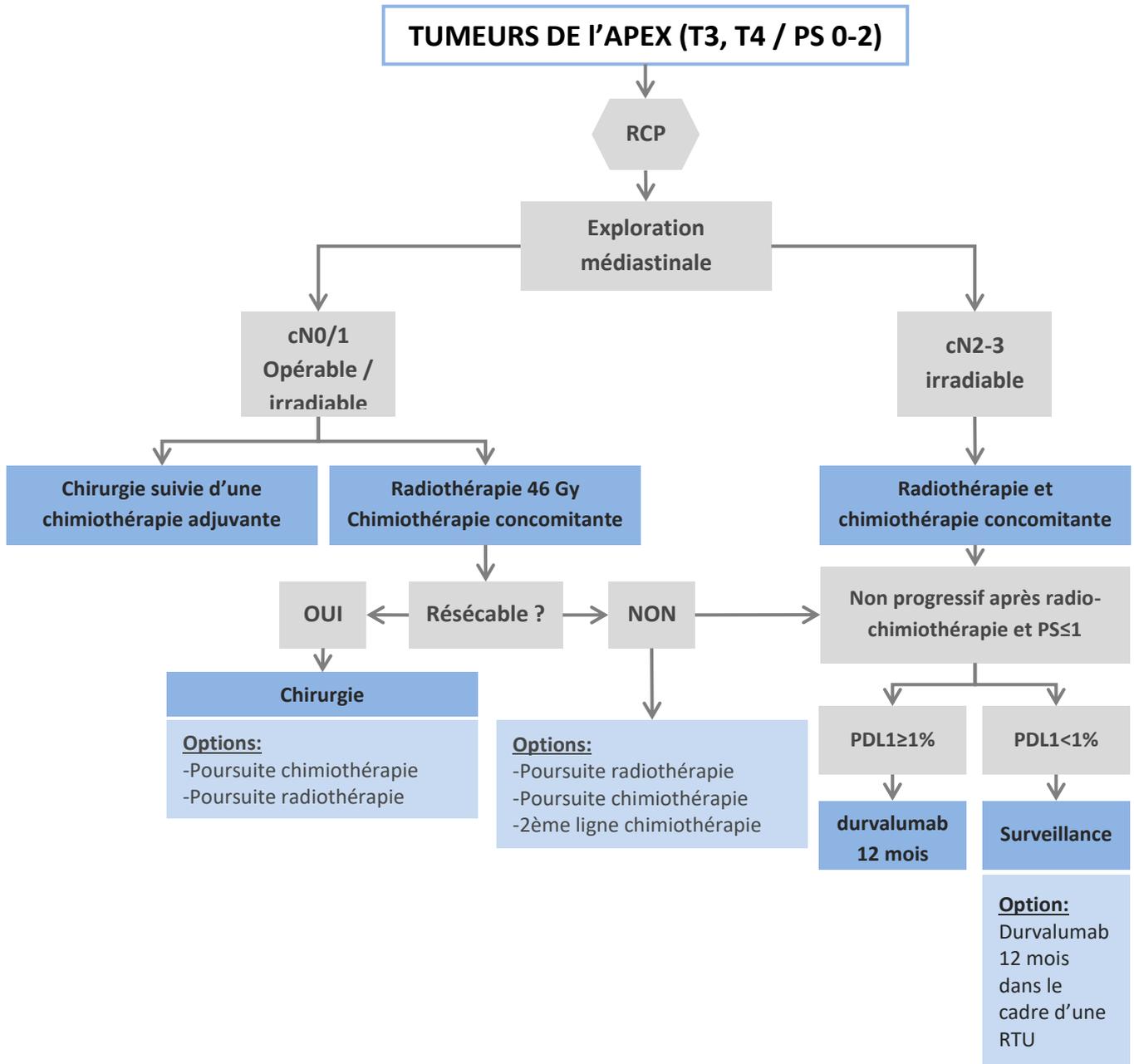
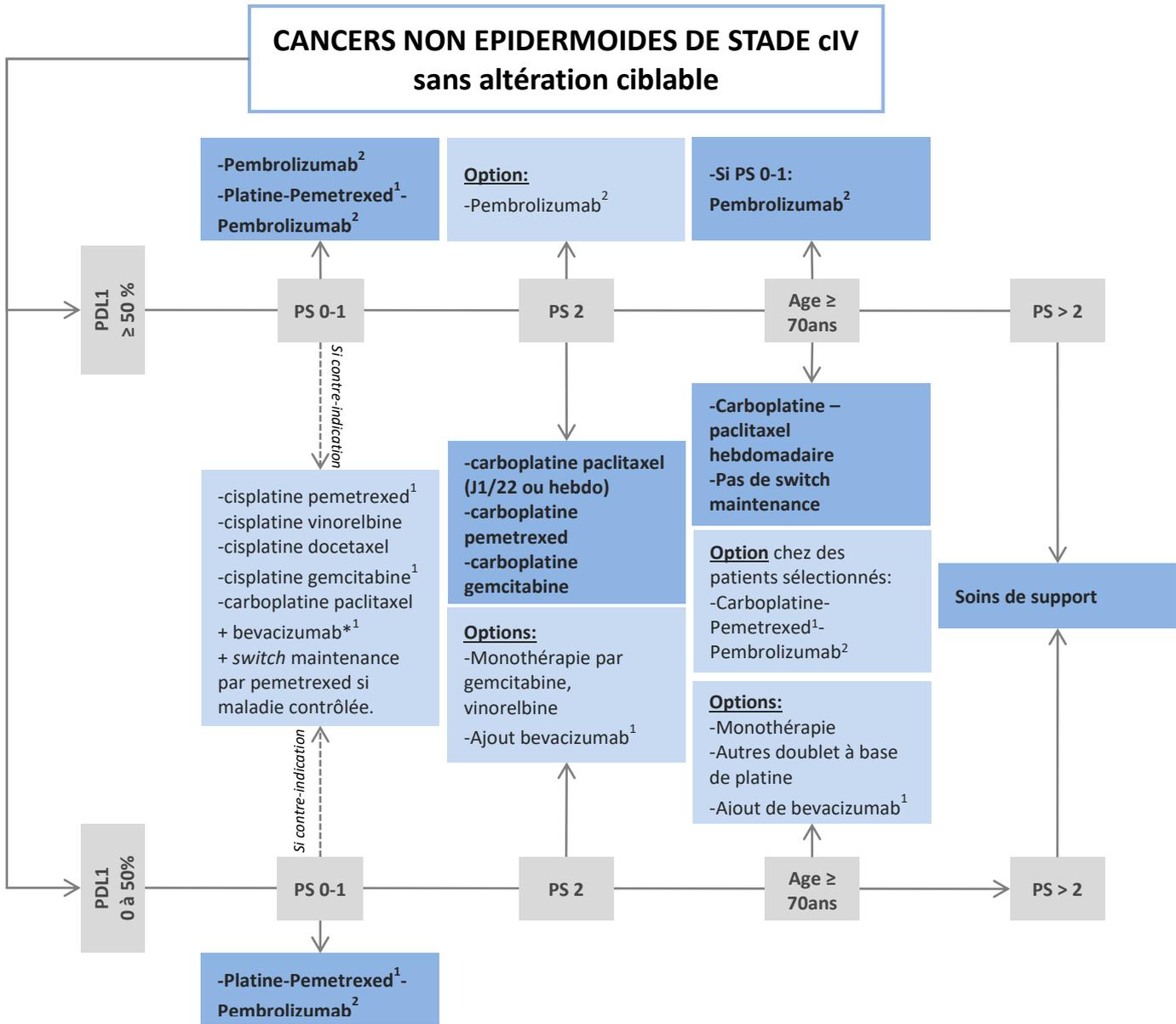


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex

5. Stade IV / Carcinome NON épidermoïde / 1^{ère} ligne



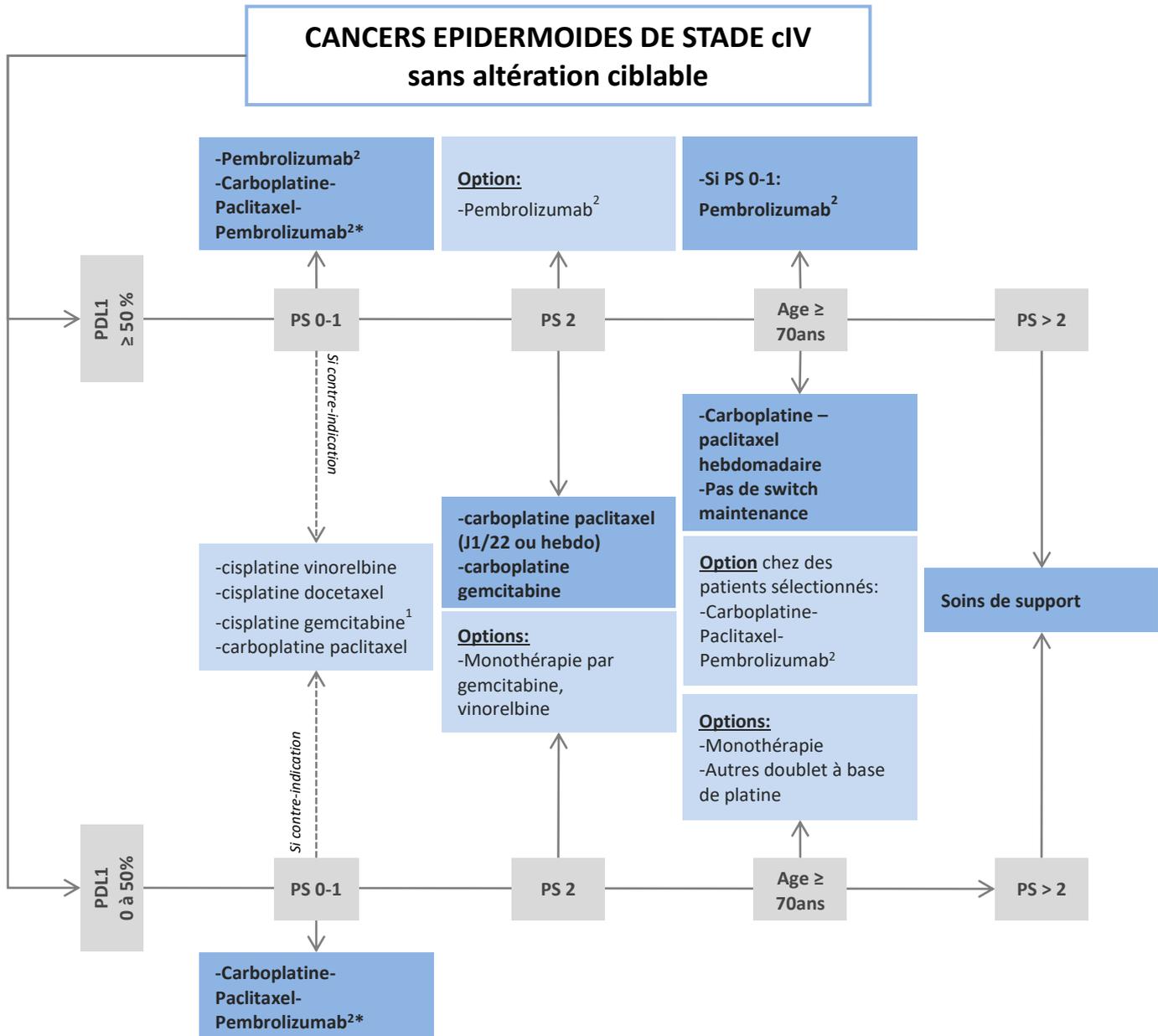
1. Suivie d’une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu’à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
 2. Poursuivie jusqu’à progression, toxicité inacceptable, ou 35 cycles
 *Option: Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu’à progression ou toxicité inacceptable

Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV.



Cancer bronchiques non à petites cellules

6. Stade IV / épidermoïde / 1^{ère} ligne



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)

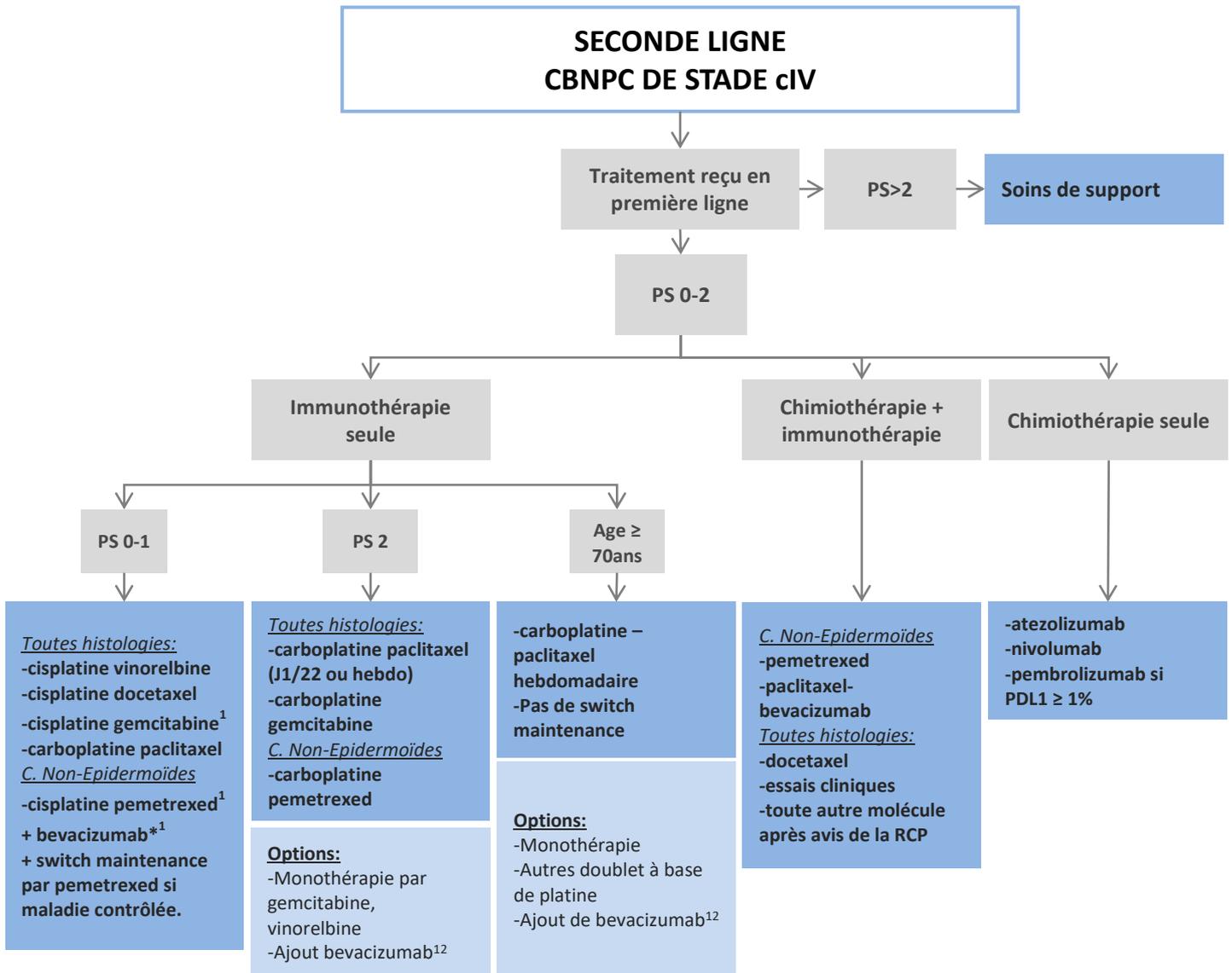
2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou 35 cycles

*Lorsque cette association sera disponible

Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance)



7. Stade IV / Seconde ligne



1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)

2. Uniquement dans les non-épidermoïdes

***Option:** Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

Figure 14 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV en seconde ligne



8. Mutation EGFR

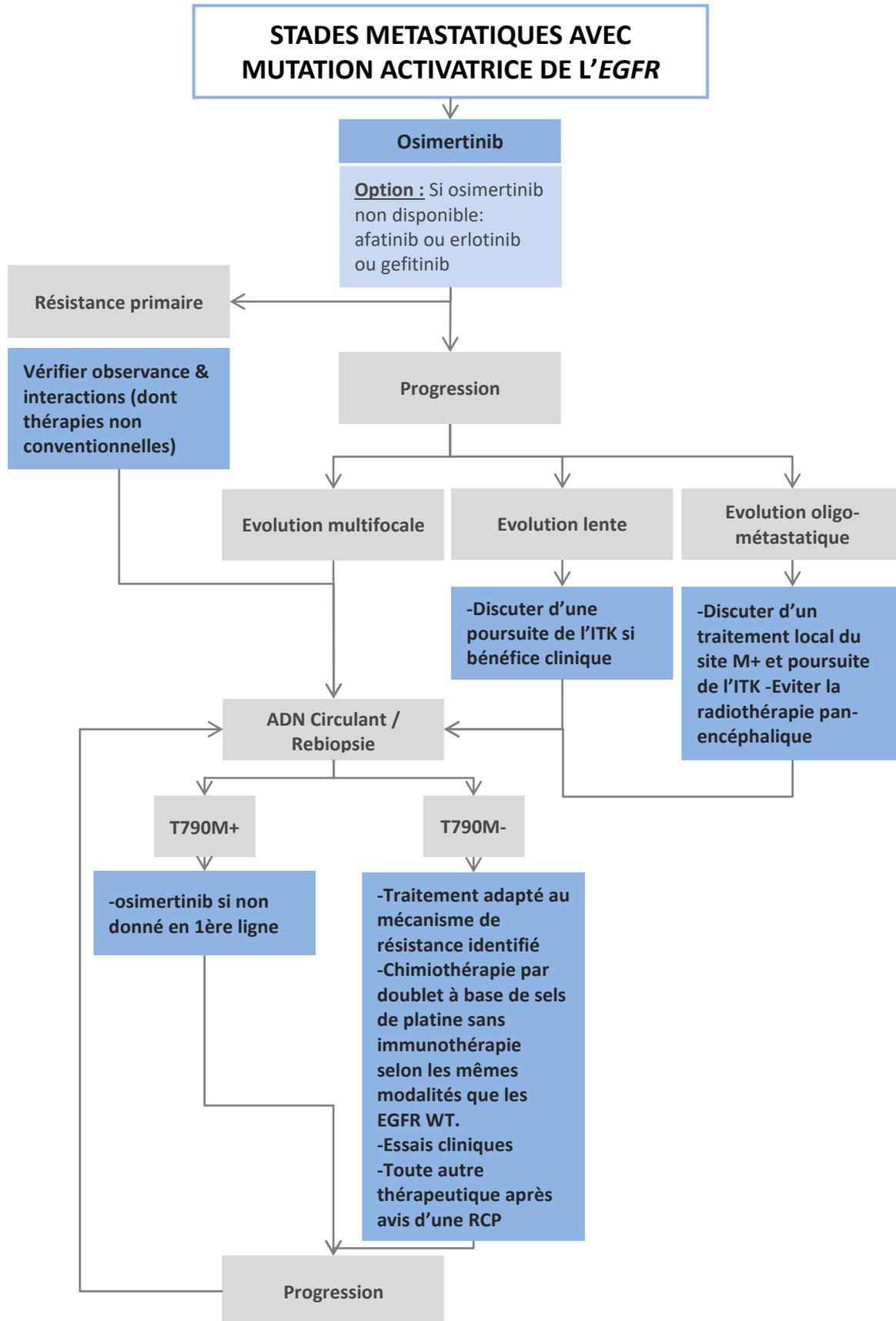
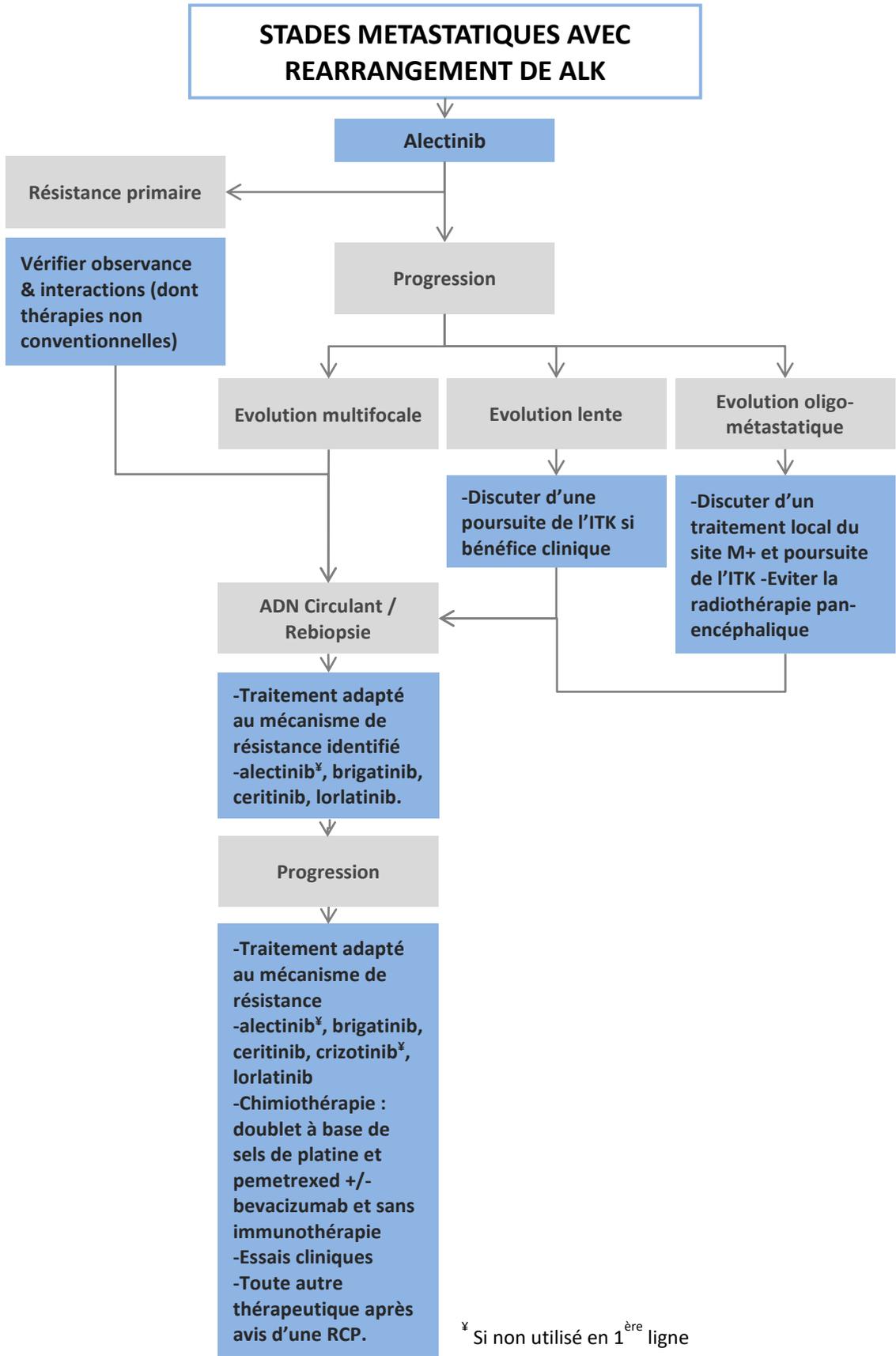


Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



9. Réarrangement ALK



* Si non utilisé en 1^{ère} ligne

Figure 16 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK



ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (111,112)

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
TUMEURS EPITHELIALES	
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire†	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloidé†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinomes adénosquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Autres carcinomes et carcinomes inclassés	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3

**Tumeurs de type glandes salivaires**

Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0

Papillomes

Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0

Adénomes

Pneumocytome sclérosant†	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0

Tumeurs mésoenchymateuses

Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioliomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 †	8842/3
Tumeurs myoépithéliales †	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3

Tumeurs lymphohistiocytiques

Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules †	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1

Tumeurs d'origine ectopique

Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intra pulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

†nouveaux termes ou termes modifiés depuis la classification OMS 2004



Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologies/colorations spéciales	Classification OMS 2015 sur pièces opératoires
Adénocarcinome (décrire les architectures)	Morphologie d'adénocarcinome	Adénocarcinome Architecture : Lépidique Acinaire Papillaire Solide Micro papillaire
Adénocarcinome avec architecture lépidique (si pur, préciser que sur petits prélèvements, on ne peut exclure à un adénocarcinome invasif)		Adénocarcinome avec invasion minimale, adénocarcinome <i>in situ</i> , adénocarcinome invasif avec architecture lépidique
Adénocarcinome invasif mucineux (décrire les architectures ; utiliser le terme d'adénocarcinome mucineux avec architecture lépidique si architecture lépidique pure sur petits prélèvements)		Adénocarcinome invasif mucineux
Adénocarcinome colloïde		Adénocarcinome colloïde
Adénocarcinome fœtal		Adénocarcinome fœtal
Adénocarcinome de type entérique		Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC TTF1 (napsine A) positive	Adénocarcinome d'architecture solide
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente (ponts d'union, kératinisation)	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Carcinome non à petites cellules avec p40 positif	Carcinome malpighien
Carcinome non à petites cellules sans spécification (« NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou NE ; P40 et TTF1 négatifs, marqueurs NE négatifs ou TTF1 et P40 positifs	Carcinome à grandes cellules
Carcinome à petites cellules	Morphologie et expression marqueurs NE et TTF1	Carcinome à petites cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE : carcinome NE à grandes cellules possible	Marqueurs NE positifs	Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules	Marqueurs NE négatifs	Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec contingents glandulaire et malpighien : suspicion de carcinome adénosquameux		Carcinome adénosquameux si chaque contingent glandulaire et malpighien représente plus de 10%
Carcinome non à petites cellules avec contingent à cellules géantes ou fusiformes (mentionner si un contingent glandulaire ou malpighien est aussi présent)		Carcinome sarcomatoïde pléomorphe, à cellules géantes et/ou fusiformes

Tableau 5 – Terminologie pour les adénocarcinomes, carcinomes malpighiens et carcinomes non à petites cellules sur biopsies et cytologies en comparaison à celle sur pièces opératoires (d'après (34,35))



Sous-type	Critères diagnostiques
Adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidique pure ✓ Absence d'invasion stromale, vasculaire ou pleurale ✓ Absence d'architecture invasive (acinaire, papillaire, micro papillaire, solide, colloïde, de type intestinal, fœtal ou mucineux invasif) ✓ Pas de dissémination endoalvéolaire ✓ Cellules le plus souvent non mucineuses (pneumonocytes type II ou cellules de Clara), rarement mucineuses (cellules cylindriques avec noyau basal et abondant mucus intracytoplasmique et parfois des aspects de cellules à gobelet) ✓ Atypies nucléaires absentes ou discrètes ✓ Parois alvéolaires fibreuses ou riches en fibres élastiques, notamment dans les AIS non mucineux
Adénocarcinome avec invasion minime (MIA)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidique prédominante ✓ Invasion ≤ 0,5 cm (dans ses grandes dimensions et par foyer) ✓ Composante invasive (à mesurer) : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1) foyer d'architecture acinaire, papillaire, micro papillaire, solide, colloïde, fœtal ou mucineux invasif ○ 2) infiltration tumorale, suscitant une réaction du stroma ✓ Diagnostic de MIA exclu si <ul style="list-style-type: none"> ○ 1) invasion des vaisseaux lymphatiques, sanguins ou de la plèvre ○ 2) nécrose tumorale ○ 3) dissémination aérienne (STAS) ✓ Cellules non mucipares (pneumocytes de type II ou cellules de Clara), plus rarement mucineux

Tableau 6 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (111,112))

REFERENCES

1. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*. 1 mai 1996;77(9):1947-55.
2. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1995;13(5):1221-30.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.
4. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
5. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. févr 2016;71(2):177-84.
6. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
7. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):353-39.
8. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. juill 2009;34(1):17-41.
9. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
10. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. juill 2010;90(1):199-203.
11. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e314S-40S.
12. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. avr 2014;45(4):640-5.
13. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. sept 1998;114(3):675-80.
14. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):1031-6.
15. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 25 juill 1998;352(9124):257-63.
16. Giraud P, Laceronerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
17. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 13 2018;379(24):2342-50.
20. Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2016;34(9):953-62.
21. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2007;25(3):313-8.



22. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015;
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
24. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 04 2019;393(10183):1819-30.
25. Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):521-36.
26. Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 24 mai 2019;
27. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2849-53.
28. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(11):1543-52.
29. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
30. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301.
31. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
32. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
33. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
34. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
35. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50.
36. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1 janv 2013;24(1):20-30.
37. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1227-34.
38. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. nov 1989;7(11):1748-56.
39. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
40. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33.
41. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2895-902.
42. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11.
43. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbounova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2014;25(5):1044-52.



Cancer bronchiques non à petites cellules

44. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, 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 Lond Engl.* 24 oct 2009;374(9699):1432-40.
45. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2012;30(28):3516-24.
46. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2013;31(24):3004-11.
47. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2019;37(26):2360-7.
48. Cortot AB. weekly paclitaxel plus bevacizumab versus Docetaxel as second or third line in advanced non squamous NSCLC: results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. ASCO 2016. (abstract 9005).
49. Zhao N, Zhang X-C, Yan H-H, Yang J-J, Wu Y-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2014;85(1):66-73.
50. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
51. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
52. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 21 2017;389(10066):255-65.
53. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):748-62.
54. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *Eur J Radiol.* juill 2015;84(7):1259-68.
55. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* déc 2019;14(12):2109-19.
56. Soria J-C, 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.* 18 nov 2017;
57. 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.* 02 2020;382(1):41-50.
58. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118.
59. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2015;33(17):1958-65.
60. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 28 févr 2017;116(5):568-74.
61. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2017;28(2):270-7.
62. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-66.
63. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2018;36(22):2244-50.
64. Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Jänne PA, Zhang H, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2016;27(3):423-9.
65. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2016;34(27):3248-57.



Cancer bronchiques non à petites cellules

66. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* oct 2014;15(11):1236-44.
67. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):625-35.
68. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 4 oct 2019;
69. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 4 nov 2019;JCO1901488.
70. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 14 août 2019;JCO1901154.
71. Cheng Y, Murakami H, Yang P-C, He J, Nakagawa K, Kang JH, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2016;34(27):3258-66.
72. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* août 2015;13(8):528-32.
73. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40.
74. Lemoine A, Couraud S, Fina F, Lantuejoul S, Lamy P-J, Denis M, et al. Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 2016;2(5):225-32.
75. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14 oct 2016;
76. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* mai 2019;7(5):387-401.
77. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 2017;377(9):829-38.
78. Gandhi L, Ou S-HI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans A-MC, Kim D-W, et al. Efficacy of alectinib in central nervous system metastases in crizotinib-resistant ALK-positive non-small-cell lung cancer: Comparison of RECIST 1.1 and RANO-HGG criteria. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2017;82:27-33.
79. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* déc 2016;34(34):4079-85.
80. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214-22.
81. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* juill 2019;14(7):1233-43.
82. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med.* mai 2019;7(5):437-46.
83. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
84. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2167-77.
85. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. 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 Lond Engl.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
86. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* sept 2017;12(9):1357-67.



Cancer bronchiques non à petites cellules

87. Gainor JF, Dardaoui L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
88. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):234-42.
89. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.
90. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2490-8.
91. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. 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.* déc 2017;18(12):1590-9.
92. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han J-H, Sun J-M, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* janv 2013;79(1):40-5.
93. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
94. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 4 oct 2019;
95. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R, et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem.* 14 avr 2016;59(7):3392-408.
96. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
97. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 25 oct 2019;
98. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):984-93.
99. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):642-50.
100. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1307-16.
101. Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, Debieuvre D, Merlio J-P, Moreau L, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* juill 2019;116:86-97.
102. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):731-9.
103. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9.
104. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):382-4.
105. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):378-81.
106. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2019;12:4533-42.
107. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov.* 2018;8(7):836-49.
108. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2013;24(3):586-97.
109. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, Franks K, Giuliani M, Guckenberger M, et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol.* avr 2018;8(2):e71-8.
110. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 01 2017;109(9).



111. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1240-2.
112. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2015;10(9):1243-60.



Cancer bronchiques non à petites cellules

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent dans les 3 dernières années :

ARPIN D: Takeda, Roche, MSD, Astra Zeneca, Takeda, Boehringer.
 AUDIGIER-VALETTE C: Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, IPSEN.
 AVRILLON V: BMS, Roche, Astra Zeneca, Boehringer, MSD.
 BARANZELLI A.: Roche, Takeda, BMS, Pfizer.
 BAYCE BLEUEZ S: Roche, BMS, AMGEN, Mundipharma
 BERARD H: Roche, Pfizer, BMS, Astra Zeneca.
 BIGAY GAME Laurence: BMS, TAKEDA, PFIZER, Roche, MSD, Astra Zeneca
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Roche
 CANELLAS A: BMS, Astra Zeneca.
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet, Amgen, BMS, ID Solution, Takeda, Vitalaire, Bayer, Genetics.
 DELCLAUX B: BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.
 DEMIR S: BMS
 FALCHERO L: Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Takeda, MSD, BMS.
 FONTAINE DELARUELLE C: Boehringer
 FOUCHER P: AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER
 FOURNEL P: Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astelas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO
 GERINIERE L: Lilly
 GERVAIS Radj: Roche, Astra Zeneca, Boehringer, Pfizer, Novartis, BMS, MSD, TAKEDA.
 GONZALEZ G: Roche, BMS, Lilly, MSD.
 GOUNANT V: Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.
 GROUET A. : Boehringer, Novartis, Astra Zeneca.
 JACOULET P: Boehringer
 JANICOT H. MSD
 KIAKOUAMA Liz: BMS, Roche.
 LARIVE S: Pfizer, Boehringer, MSD, AstraZeneca, Novartis.
 LE TREUT J: AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, Pfizer.
 LOCATELLI SANCHEZ M: Boehringer, BMS, AstraZeneca.
 MARTIN E: Astra Zeneca
 MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Vifor, Merk, Takeda.
 MERLE P: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer
 MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie
 NAKAD A: BMS
 ODIER L: Roche, MSD, Pfizer.
 PAULUS V: MSD, Roche, Boehringer,
 PEROL M: Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Chugai, Amgen
 PERROT E: AstraZeneca, BMS
 RANCHON F: CELGENE, JAZZPHORNA, Abbvie, Kite.
 SAKHRI L: Pfizer, BMS, Astra Z
 SOUQUET P-J: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Pierre Fabre, Merrimack, Merck, Astellas, Regeneron
 SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Takeda, Boehringer, Astra.
 TAVIOT B: Ellivie
 TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer, Vifor Pharma
 WATKIN E: MSD, AstraZeneca, Roche, BMS.
 ZALCMAN G: Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, MSD, Boehringer

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique.
 Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.



MENTIONS LEGALES et LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2020) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2020 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2020 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Couraud S, Westeel V., Ranchon F, Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2020. ARISTOT 2020. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Couraud S, Westeel V., Ranchon F, Toffart A.-C, Souquet P.-J. on behalf of the editing committee of *Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology*. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2020 Update]. ARISTOT 2020 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



Cette œuvre est mise à disposition sous licence CC BY-NC-ND 4.0 :
Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

-Avertissement-

Ceci est un résumé (et non pas un substitut) de la licence.

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence.

Selon les conditions suivantes :

- Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre.
- Pas d'Utilisation Commerciale — Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de cette Œuvre, tout ou partie du matériel la composant.
- Pas de modifications — Dans le cas où vous effectuez un remix, que vous transformez, ou créez à partir du matériel composant l'Œuvre originale, vous n'êtes pas autorisé à distribuer ou mettre à disposition l'Œuvre modifiée.
- Pas de restrictions complémentaires — Vous n'êtes pas autorisé à appliquer des conditions légales ou des mesures techniques qui restreindraient légalement autrui à utiliser l'Œuvre dans les conditions décrites par la licence.

Pour voir une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> ou écrivez à Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Pour toute demande d'utilisation commerciale ou de modification, veuillez contacter :

Association ARISTOT
Service de Pneumologie Aiguë et Cancérologie Thoracique
Hôpital Lyon Sud
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite CEDEX

Une édition

