

Mise à jour

**2019**

# Cancer bronchique non à petites cellules

**15<sup>ème</sup>  
édition**



**Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique<sup>®</sup>**

**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**

*Edition*





## 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 <sup>ÈME</sup> ÉDITION .....	8
BILAN DIAGNOSTIQUE .....	11
BILAN PRETHERAPEUTIQUE .....	12
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?.....	12
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?.....	13
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ? .....	13
4. Comment évaluer l'extension métastatique ?.....	14
5. Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension .....	15
6. Evaluation gériatrique.....	15
7. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique .....	17
TRAITEMENT .....	19
1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable .....	19
1.1. Attitude thérapeutique .....	19
1.2. Exérèse incomplète .....	19
1.3. pN0- N1- N2.....	20
1.4. Divers.....	20
2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables.....	21
3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, III C).....	21
3.1. Stades III A résécables chez des patients médicalement opérables .....	21
3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables.....	22
3.3. Stade III A : cas particulier des T4.....	23
3.4. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »).....	23
4. Formes métastatiques - stade IV.....	24
4.1. Introduction.....	24
4.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) .....	24
4.3. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV .....	27
4.4. Chimiothérapie de maintenance.....	27
4.5. Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s) .....	28
4.5.1. Carcinomes épidermoïdes en 2ème ligne et et ligne(s) ultérieure(s) .....	28
4.5.2. Carcinomes NON-épidermoïdes en 2ème ligne et et ligne(s) ultérieure(s) .....	29
4.6. Evaluation de la réponse .....	30
4.7. Oligométastases (stades M1b).....	31
5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR .....	31
5.1. Au diagnostic initial .....	31
5.2. Stratégie à progression tumorale.....	33



5.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR .....	34
<b>6. Tumeur avec réarrangement de ALK .....</b>	<b>35</b>
6.1. Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne .....	35
6.2. Progression sous ITK de première ligne .....	35
<b>7. Réarrangements de ROS1 .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Tumeur avec mutation de BRAF V600E .....</b>	<b>38</b>
<b>9. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes : .....</b>	<b>38</b>
<b>CANCER RADIO-OCCULTE.....</b>	<b>39</b>
<b>SURVEILLANCE .....</b>	<b>40</b>
<b>ARBRES DECISIONNELS .....</b>	<b>41</b>
1. Stades I et II .....	41
2. Stades cIIIA .....	42
3. Stades IIIB - IIIC .....	43
4. Tumeurs de l'apex .....	44
5. Stade IV / Carcinome épidermoïde .....	45
6. Stade IV / NON épidermoïde / 1 <sup>ère</sup> ligne et maintenance .....	46
7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne .....	47
8. Mutation EGFR.....	48
9. Réarrangement ALK .....	49
<b>ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (82,83).....</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>54</b>
<b>DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....</b>	<b>58</b>
<b>MENTIONS LEGALES .....</b>	<b>59</b>



Cancer bronchique non à petites cellules

## GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

---

### Pr Sébastien Couraud (coord.)

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

L'édition 2019 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique<sup>®</sup> est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncolie, et Oncolor.





## COMITE DE RÉDACTION

### **Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes**

Dr. ARPIN Dominique, Villefranche sur Saône  
 Me. AUBANEL Marjorie, Lyon  
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon  
 Dr. BARANZELLI Anne, Chambéry  
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne  
 Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand  
 Me. BENEYTON Violaine, Lyon  
 Me. BERTON Elodie, Lyon  
 Dr. BEYNEL Pascal, Bourg -en-Bresse  
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon  
 Dr BOMBARON Pierre, Lyon  
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon  
 M. BOUSSAGEON Maxime, Lyon  
 Dr. BRUN Philippe, Valence  
 Dr CAILLET Bruno, Lyon  
 Dr. COMTE Aurélie, Vienne  
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon  
 Pr. COURAUD Sébastien, Lyon  
 Dr. DE LA ROCHE Eric, Lyon  
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon  
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon  
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy  
 Dr. DEVUN Flavien, Lyon  
 Dr. DOT Jean-Marc, Lyon  
 Dr. DUBRAY-LONGERAS Pascale, Clermont- Ferrand  
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon  
 Dr. EKER Elife, Lyon  
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche sur Saône  
 Dr. FAUCHON Eric, St Julien en Genevois  
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne  
 Dr. FRAPPAT Violaine, Chambéry  
 M. GAUTHIER Florent, Lyon  
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon  
 Dr. GIAJ LEVRA Matteo, Grenoble  
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon  
 Dr. JANICOT Henri, Clermont-Ferrand  
 Me. JOERG Laetitia, St Etienne  
 Dr. LAFITE Claire, 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. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon  
 Me. MAUGUIN Pauline, Lyon  
 Dr. MERLE Patrick, Clermont-Ferrand  
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble  
 Dr. MOULET Isabelle, Lyon  
 Dr. MULSANT Pierre, Lyon Caluire  
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône  
 Dr. PAULUS Valérie, Lyon

Dr. PEROL Maurice, Lyon  
 Me. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne  
 Dr. PERROT Emilie, Lyon  
 Dr. PIERRET Thomas, Grenoble  
 Dr. PINSOLLE Julian, Grenoble  
 Dr. PROVOOST Julie, Lyon  
 Dr. RANCHON Florence, Lyon  
 Dr. ROQUET Gaétane, Lyon  
 Dr. SAKHRI Linda, Grenoble  
 Dr. SANSON Christian, Montbrison  
 Me. SIMON Camille, Lyon  
 Dr. SINGIER Gaëtan, Lyon  
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon  
 Dr. STAUB-SARRAZIN Elsie, Lyon  
 Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon  
 Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon  
 Dr. TAVIOT Bruno, Vénissieux  
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy  
 Dr. TEYSSANDIER Régis, Montluçon  
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont-Ferrand  
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne  
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble  
 Me. VICCICA Amandine, St Etienne  
 Dr. VUILLERMOZ-BLAS Sylvie, Lyon  
 Dr. WATKIN Emmanuel, Lyon  
 Dr. ZARZA Virginie, Valence

### **Participants représentant les réseaux de cancérologie des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est.**

Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes  
 Dr. FOUCHER Pascal, Dijon  
 Dr. GONZALEZ Gille, Mâcon  
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon sur Saône  
 Dr. JACOLET Pascale, Besançon  
 Dr. LARIVE Sébastien, Mâcon  
 Dr. MARTIN Etienne, Dijon  
 Dr. NAKAD Assaad, Bar Le Duc  
 Pr. WESTEEL Virginie, Besançon

### **Participants invités :**

Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon  
 Dr. BAUD Mariette, Paris  
 Dr. BERARD Henri, Toulon  
 Dr. BERNADI Marie, Aix-en-Provence  
 Dr. BRUN Clément, Nimes  
 Pr. Nicolas GIRARD, Paris  
 Dr. GOUNANT Valérie, Paris  
 Dr. LE TREUT Jacques, 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<sup>ème</sup> EDITION

	<b>Tx</b>	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.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
T - Tumeur	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> 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).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec 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 atelectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un( <b>des</b> ) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un( <b>des</b> ) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

**Tableau 1 – 8<sup>ème</sup> 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

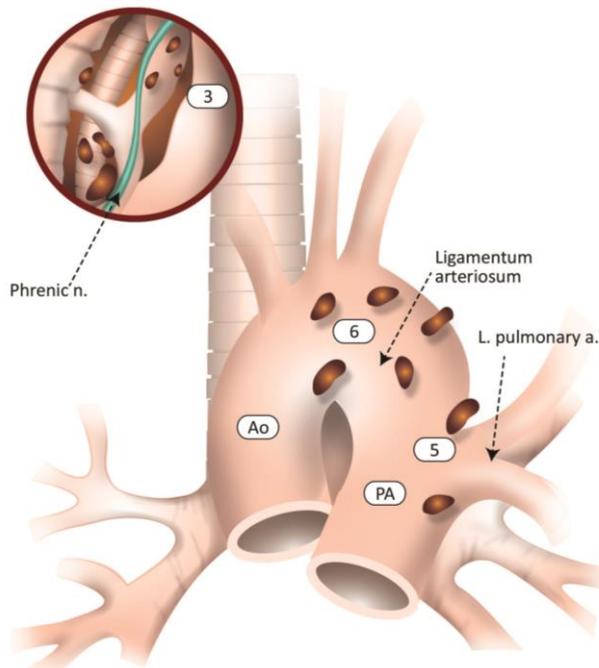
<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0		T3 N1 M0
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	<b>Stade IIIB</b>	T1,2 N3 M0
<b>Stade IA-2</b>	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
<b>Stade IA-3</b>	T1c N0 M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N3 M0
<b>Stade IB</b>	T2a N0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

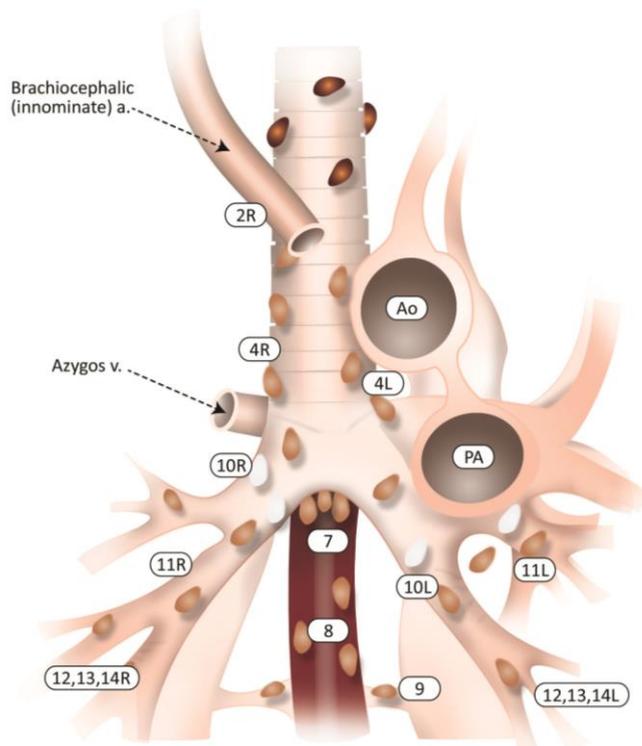
**Figure 1 – 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon (d'après (4))**  
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1



Cancer bronchique non à petites cellules



- 2 R- 4R chaîne para trachéale droite
- 2L-4L chaîne para trachéale gauche
- 5 ganglions sous-aortiques
- 6 ganglions para-aortiques
- 7 ganglions inter-trachéobronchiques



- 8 ganglions latéro-œsophagiens
- 9 ganglions du ligament triangulaire
- 10-11 ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires
- 12-13-14 ganglions intra-lobaires

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 3, et idéalement à 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 une étude en immunohistochimie (IHC) avec les anticorps anti TTF1 et P40 (les marqueurs neuroendocrines ne doivent être demandés que si il y a une morphologie neuroendocrine; l'utilisation systématique des cytokératines 7 et 20 doit être proscrire).

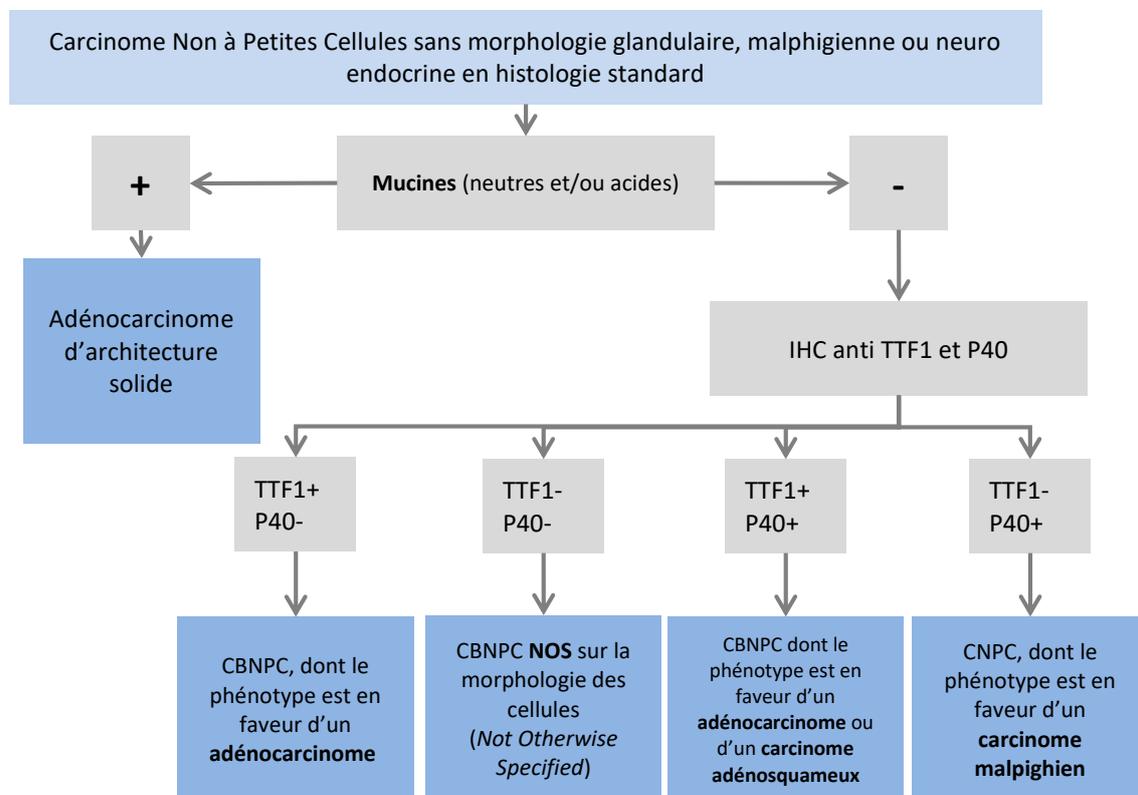


Figure 3 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés.

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 recherche systématique des altérations moléculaires suivantes est recommandée avant de débuter le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne : *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, et les translocations *ALK* et *ROS 1*. Les mutations *cMET* (exon 14) et *HER2* (mutations) doivent être disponibles pour la seconde ligne. 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. La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables.

- En dehors des essais cliniques, chez les patients ne présentant aucune de ces altérations moléculaires, des recherches complémentaires peuvent être réalisées avec l'accord des responsables des plateformes de biologie moléculaire (amplification de *MET*, réarrangement de *RET*, ou autres fusions par exemple).
- En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable.
- 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 et donc sur toute biopsie. 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 automates 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.

## 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 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 : *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, et les translocations *ALK* et *ROS 1*. Les mutations *cMET* (exon 14), et *HER2* (mutations) doivent être disponible pour la seconde ligne.

**OPTION** : Sous réserve d'utilisation d'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 (5).

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

(Cf. Figure 5)

- 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).
- La **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 :
  - o l'atteinte de la gouttière costo-vertébrale,
  - o l'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace périural,
  - o l'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex,
  - o 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. **L'examen tomodynamométrique** 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 1). 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. Une TEP doit être réalisée chez les patients potentiellement opérables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative. L'extension ganglionnaire dépistée à la TEP 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.

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

Depuis 2016, l'*European Expert Group* recommande au moins 5 biopsies pour le diagnostic **ET** 5 biopsies supplémentaires pour phénotypage et génotypage (6).



Cancer bronchique non à petites cellules

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				

■ Site accessible
 ■ Accès inconstant
 ■ Non accessible

**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).

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 scanner 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 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).

La **TEP** a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques et osseuses. Il ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau. La TEP est particulièrement recommandée 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 score gériatrique 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 médicale.

## 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, une TEP est recommandée.
- Pour les patients relevant d'une radiothérapie curative une TEP est recommandée.
- En cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal à la TEP, 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.

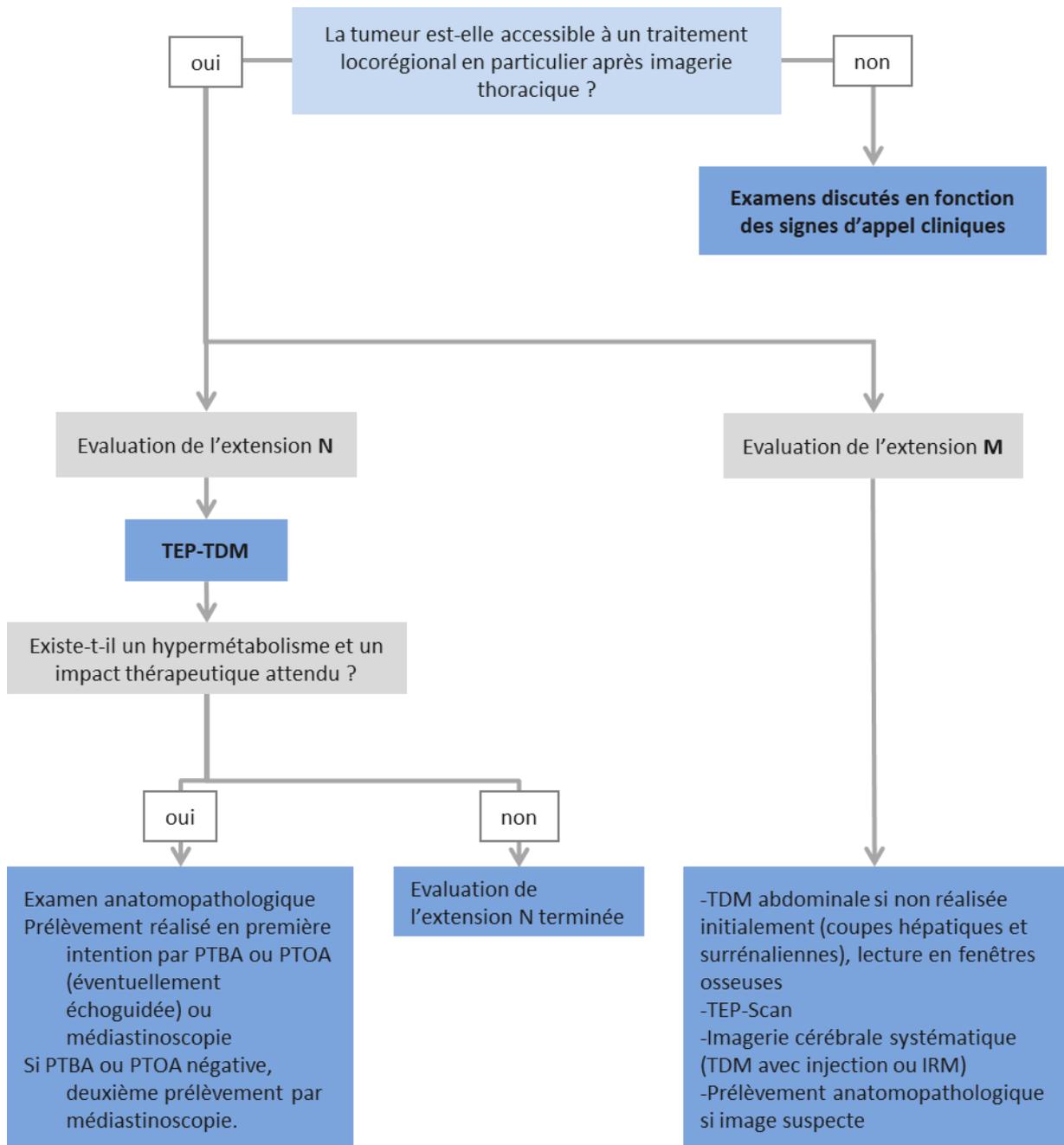


Figure 4 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa, Adapté de (5))

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



**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 limite.

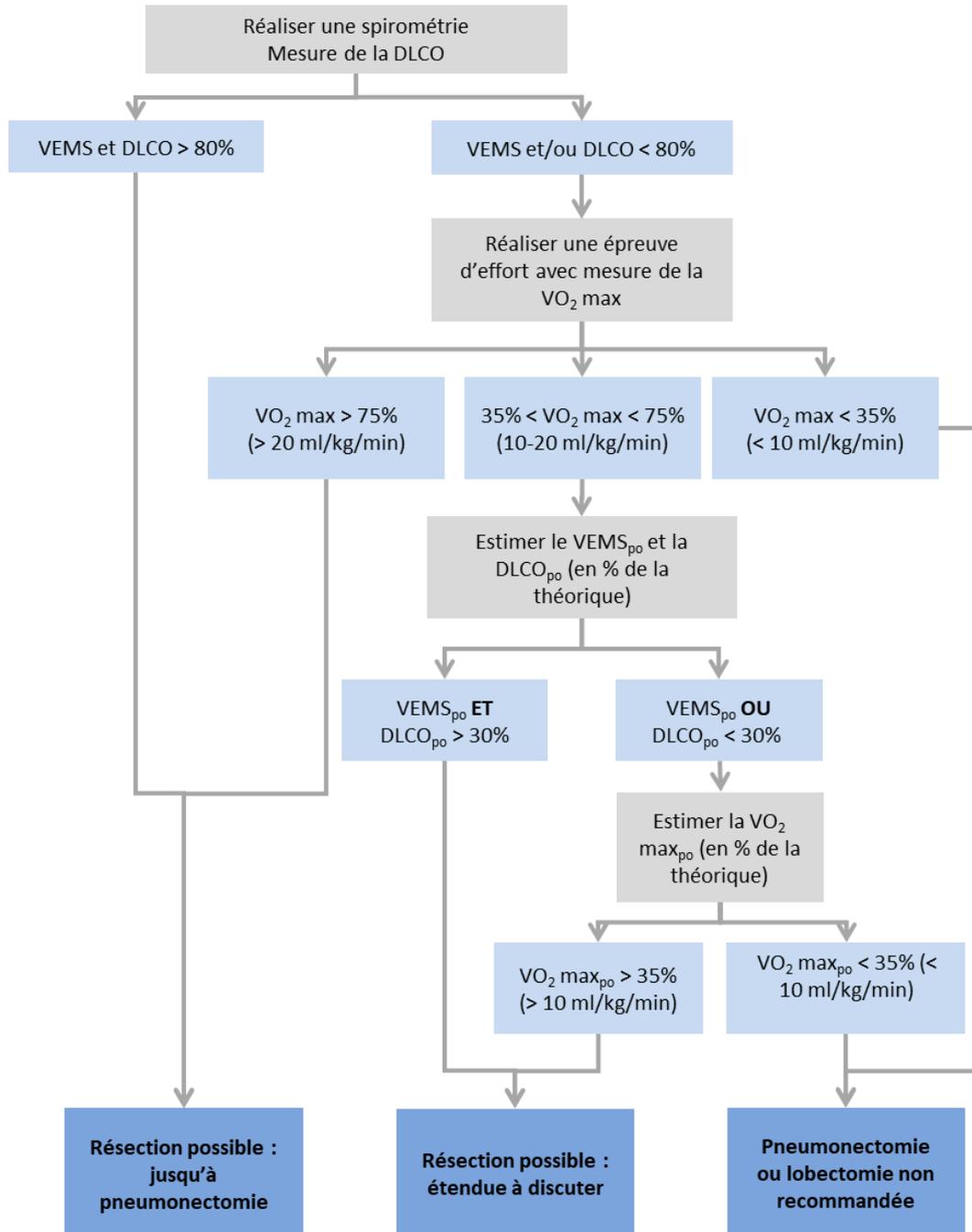


Figure 5 – Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (8)). po : post-opératoire



Cancer bronchique non à petites cellules

Facteurs de risque	Score
Créatinine > 176 µMoles/l	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumectomie envisagée	1,5
<b>Interprétation :</b>	<b>Mortalité post-opératoire</b>
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)

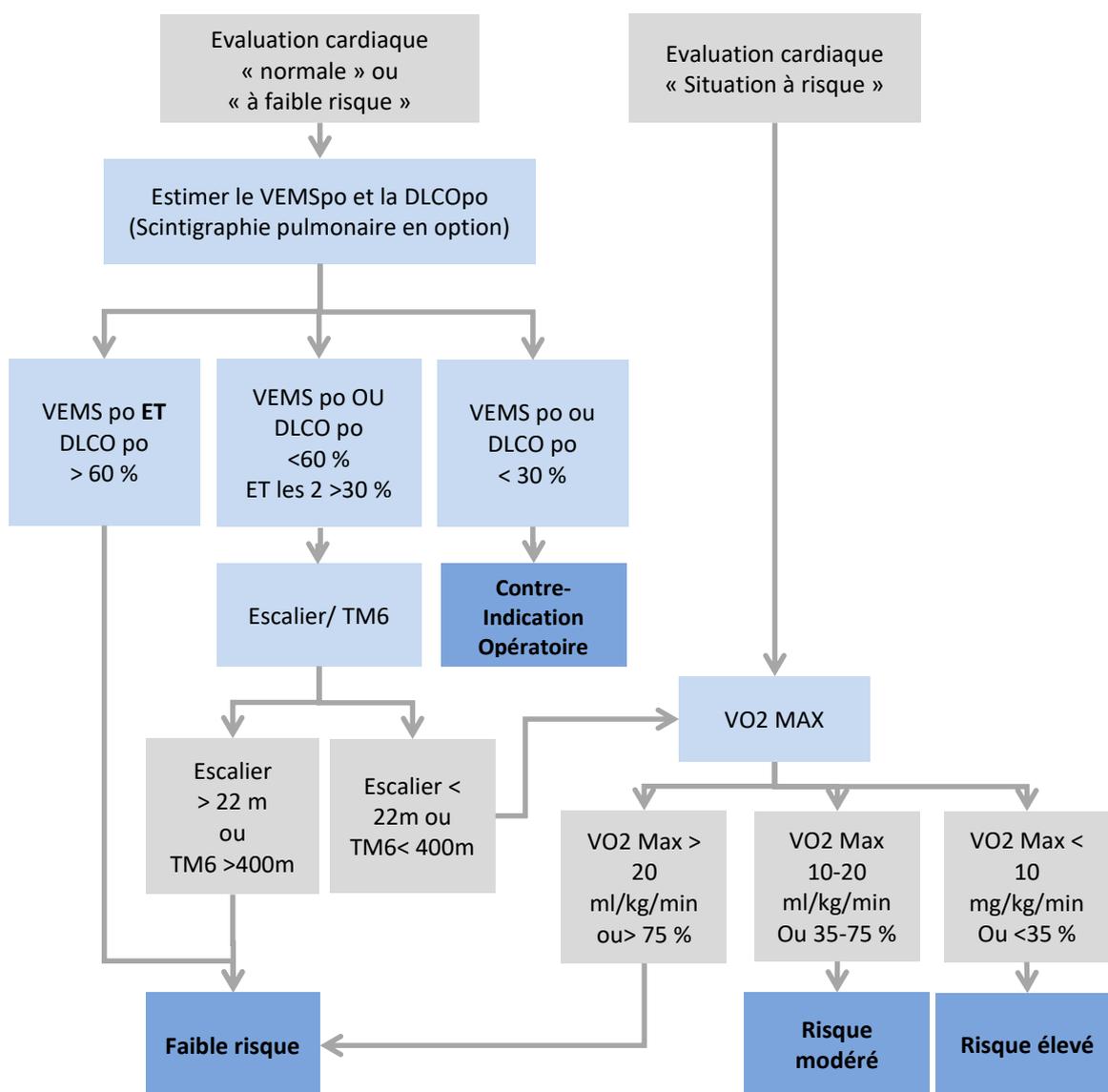


Figure 6 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d’après (9)) po : Post-opératoire.



## TRAITEMENT

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

#### 1.1. Attitude thérapeutique

Chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (4) (11)  
La lobectomie reste le standard.

- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (12)
- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant :
  - o Pour l'exérèse lobe supérieur droit ou lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o Pour l'exérèse des lobes inférieurs droits et gauches = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o 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
<b>R0</b>	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines.
<b>R1</b>	Marges histologiquement non saines. Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
<b>R2</b>	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

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

#### 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 simple carcinome *in situ* aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limitée (< 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/m<sup>2</sup> J1, vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> 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.

**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.

**OPTION :** En cas d'effets secondaires constatés à la vinorelbine, l'utilisation d'une molécule de troisième génération associée au cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.

-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 loco-régionale 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 spécifiques.

### 1.4. Divers

-Dans le cas de patient ayant une EFR "limite", âgé ou fragile, il est licite de n'effectuer **qu'un geste limité** (segmentectomie de préférence) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.

-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 de 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 à la TEP (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, III C)

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 III A 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 (association cisplatine vinorelbine, 4 cycles).
- 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 discutée en cas d'absence de réponse à la chimiothérapie, d'autant plus si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie.



### 3.2. Stades IIIA non résecable, 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. L'avis de la commission de transparence est en attente (18,19), et le Durvalumab est financé dans le cadre du dispositif post ATU en raison de l'absence d'alternative thérapeutique chez ces patients (Avis HAS du 28/11/2018). On notera que l'AMM européenne du durvalumab ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable<sup>A</sup>.

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

-**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 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, 22 et vinorelbine 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 22, 29
- cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8, 29, 36 et etoposide 50 mg/m<sup>2</sup>, J1-5 et 29-33
- carboplatine AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> J1,8,15,22,29,36,43

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/m<sup>2</sup>) – pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) J1-J22 (20) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes**

<sup>A</sup> 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 ≥ 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).



### 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.



Cancer bronchique non à petites cellules

#### 4. Formes métastatiques - stade IV

##### 4.1. Introduction

La chimiothérapie permet d'augmenter la durée de vie et d'augmenter la qualité de vie. La chimiothérapie est à base de sels de platine pour les patients PS 0 ou 1 et adaptée pour les PS 2 et chez les patients âgés de plus de 70 ans.

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 un 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'ADN 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 obtenu au cours d'une 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne débutée comme recommandé (jusqu'à 4 à 6 cycles selon la réponse et la toxicité). La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2<sup>ème</sup> ligne après progression.

##### 4.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*)

###### - Pour les patients PS 0 ou 1

**Quel que soit le niveau de PDL1** : Le pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine est indiqué en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PDL1. Il dispose d'une AMM européenne du 10/10/2018 mais l'avis de la commission de transparence est en attente et n'est donc actuellement pas prise en charge en sus des GHS. Il s'agira du traitement de référence dès sa mise à disposition (23).

**En cas de positivité du PDL1 supérieure ou égale à 50 %**, l'utilisation du pembrolizumab, 200 mg dose totale et unique, toutes les 3 semaines est recommandée suite aux résultats de l'essai KEYNOTE-024 (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-immunes traitée et/ou active étaient exclus de l'étude. Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie en première ligne 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<sup>B</sup> (25).

**En cas de PDL1 < 50 % ou de contre-indication** au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (26,27). Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3<sup>ème</sup> génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (28).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi 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 (29); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (30,31). 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

<sup>B</sup> Mazières J *et al.* Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). ASCO 2018, #9010.



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 métastatiques chez les patients PS 0 ou 1 et en l'absence d'altération ciblable (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*)

Si PDL1  $\geq 50\%$ , toutes histologie :

- pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22

Si PDL1  $< 50\%$  ou contre-indication au pembrolizumab, toutes histologies :

- cisplatine-vinorelbine  
cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22  
(ou vinorelbine orale 60 mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité)
- cisplatine-gemcitabine  
cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22
- carboplatine-paclitaxel  
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert<sup>c</sup>) - paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22
- cisplatine-docetaxel  
cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22 - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> J1, J22

Carcinomes non épidermoïdes :

- cisplatine - pemetrexed  
cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> J1 - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :  
15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel, 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine toutes les trois semaines.

Carcinomes non épidermoïdes, quel que soit le niveau de PDL1 :

- 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. Il dispose d'une AMM européenne du 10/10/2018 mais l'avis de la commission de transparence est en attente. Il s'agira du traitement de référence dès sa mise à disposition.

**NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

<sup>c</sup> Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (32)



- Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) avec PDL1 $\geq$ 50%, la décision d'un traitement par pembrolizumab (hors contre-indication) dès la 1<sup>ère</sup> 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/m<sup>2</sup> en 3 heures J1, J22
- carboplatine – paclitaxel :  
carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15, 29 en 1 heure
- carboplatine - gemcitabine  
carboplatine AUC 5 J1, J22 (Calvert) - gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22

#### Carcinomes non-épidermoïdes :

- carboplatine - pemetrexed pour les tumeurs non épidermoïdes (33)  
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours sous couvert d'acide folique et vitamine B12.

*NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>*

**OPTIONS :** Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J22 ; OU vinorelbine hebdomadaire (30mg/m<sup>2</sup> IV ou per os 60mg/m<sup>2</sup> les 3 premières prises puis 80mg/m<sup>2</sup> en l'absence de toxicité) ; adjonction de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

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

#### - Sujet âgé 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) (34).

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 une option au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 (35).



## 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

-carboplatine - paclitaxel  
carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 en 1 heure

**NB : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

**OPTION : Si PDL1 ≥50% et PSO-1: pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22 jusqu'à toxicité ou progression**

**OPTIONS : Adjonction de bevacizumab chez les non-épidermoïdes, ou 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).**

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

- Pour la chimiothérapie, 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 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 l'essai KEYNOTE 024, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles) (35).

### 4.4. Chimiothérapie de maintenance

- La **MAINTENANCE DE CONTINUATION** : consiste à continuer un des médicaments utilisé en première ligne. Cette maintenance de continuation doit être réservée à des patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :
  - Poursuite du bevacizumab 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 (36).
  - 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) (37,38). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.
- 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 (39).



Cancer bronchique non à petites cellules

- 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 surcroît de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance de même qu'une réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle<sup>D</sup>.

## Recommandation

Une maintenance doit être systématiquement envisagée chez tous les patients de moins de 71 ans stables ou répondeurs à l'issue de la chimiothérapie d'induction :

- pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> J1-J22 en maintenance de continuation ou en *switch*-maintenance
- bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J21 en maintenance de continuation uniquement.

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/m<sup>2</sup> J1, J8, J22) en maintenance chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (40).

**OPTION :** double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup> J1, J22) chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (41).

### 4.5. 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 eue 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 2<sup>ème</sup> 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.

#### 4.5.1. Carcinomes épidermoïdes en 2<sup>ème</sup> ligne et et ligne(s) ultérieure(s)

##### **Patients traités par immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne**

Après immunothérapie en première ligne, il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine, comme la 1<sup>ère</sup> ligne (cf. [traitements stades IV](#)), si l'état général le permet. Hors essai clinique, il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne et plus chez des patients en ayant déjà reçu une.

<sup>D</sup> Quoix 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.



### **Patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en 1ère ligne**

Le nivolumab a démontré une meilleure survie que le docetaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes quel que soit le statut PDL1 (42).

Le pembrolizumab a démontré aussi une supériorité par rapport au docetaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1  $\geq 1\%$  (43). On rappelle les remarques faites sur les PS2 ci-dessus (→ [PS2](#)).

L'atézolizumab a démontré son efficacité par rapport au docetaxel (44). S'il a obtenu l'AMM, pour tout niveau de PDL1, il n'est pas encore disponible dans cette indication (en attente de la commission de transparence).

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

L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a récemment 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<sup>E</sup>.

## **Protocoles recommandés en seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes**

- 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
- atézolizumab : 1200 mg (non disponible à la date de rédaction) J1-J22
- docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> J1-J22
- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os).
- erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

### **4.5.2. Carcinomes NON-épidermoïdes en 2ème ligne et et ligne(s) ultérieure(s)**

#### **Patients traités par immunothérapie en 1ère ligne**

Après immunothérapie en première ligne, il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapies à base de sels de platine, comme pour la 1ère ligne (cf. [traitements stades IV](#)), si l'état général le permet. Hors essai clinique, il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie en 2ème ligne et plus chez des patients en ayant déjà reçue une.

#### **Patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en 1ère ligne**

Le nivolumab a démontré une survie globale supérieure au docetaxel ; les patients n'étant pas sélectionnés sur le niveau de PDL1 (45). L'AMM n'est pas conditionnée au PS mais la commission de transparence a restreint la prise en charge aux PS0-1. Chez les patients PDL1 négatif, l'utilisation du nivolumab doit être précautionneuse en raison d'un excès de risque non significatif de décès précoce (EMA).

Le pembrolizumab a démontré aussi une supériorité par rapport au docetaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1 à plus de 1% (43).

<sup>E</sup> Site Internet de l'EMA :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human\\_med\\_001077.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human_med_001077.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)



L'atézolizumab a démontré son efficacité par rapport au docétaxel. S'il a obtenu l'AMM, pour tout niveau de PDL1 (44), il n'est pas encore disponible dans cette indication (en attente de la commission de transparence).

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

Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques.

L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2° ou 3° ligne en termes de survie sans progression dans les CBNPC non épidermoïdes, comparé au docetaxel (46). 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.

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 (47). L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a récemment 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.

En cas de découverte d'altération moléculaire autres que celles dans l'*EGFR*, *BRAF* V600E, *ALK* ou *ROS1*, il est recommandé de présenter le dossier en RCP (idéalement RCP biologie moléculaire/ RCP de recours), en vue soit d'une inclusion dans un essai clinique ou dans des programmes d'ATU ou ACSé.

### Protocoles recommandés en seconde ligne ou ultérieure dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- nivolumab : 3 mg/kg chez les PS<2 ou 240 mg dose totale J1-J15
- pembrolizumab si PDL1≥ 1% : 2 mg/kg ou 200 mg dose totale J1-J22
- atézolizumab : 1200 mg dose totale J1-22 (non disponible à la date de rédaction)
  
- pemetrexed : 500 mg/m<sup>2</sup> J1-J22
- docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> J1-J22
- paclitaxel hebdomadaire – bevacizumab
- paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>, J1, 8 et 15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours
- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os).
- erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

#### 4.6. 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 (48). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression (49).

##### 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.



#### 4.7. Oligométastases (stades M1b)

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (3).
- Il est conseillé de se rapporter 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<sup>ère</sup> ligne par ITK (Inhibiteur des Tyrosines Kinases) anti-EGFR.

Les ITK de 1<sup>ère</sup> (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 (50). 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 (51)	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 (52)	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 (53,54)	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) (55)	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 (56)	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<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations entre eux.



L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib à un traitement par ITK de 1<sup>ère</sup> génération (erlotinib ou gefitinib) en 1<sup>ère</sup> 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 dans le bras osimertinib (18,9 mois vs 10,2 mois ; HR=0,46 [0,37-0,57] ;  $p<0.001$ ) (57). Les résultats en survie globale ne sont pas encore matures. On notera également que le taux de cross-over dans le bras contrôle semblait faible (28% de patients traités par osimertinib, restreint aux patients présentant une mutation T790M). Toutefois, la fréquence des effets indésirables de grade 3 et plus semblait moindre dans le bras osimertinib comparé au bras contrôle (32% vs. 41%). 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).

Enfin, des résultats intéressants ont été rapportés pour le dacomitinib, en première ligne et en comparaison à l'erlotinib dans deux études randomisées (55). 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 SSP dans le bras dacomitinib par rapport au gefitinib (14,7 mois vs. 9,2 mois ; HR 0,59 [0,47-0,74] ;  $p<10^{-4}$ ) (53). La survie globale est également significativement améliorée sous dacomitinib (0,760 [0,582-0,993],  $p=0.044$ ) (54). Cette molécule n'est toutefois pas disponible en France (demande d'AMM en cours).

L'association erlotinib-bevacizumab a démontré un bénéfice en SSP 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] ;  $P=0,0015$ ) (59). Des données actualisées ont été présentées à l'ASCO 2018, montrant l'absence de différence en survie globale<sup>F</sup>. 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])<sup>G</sup>. Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas de remboursement du bevacizumab en France dans cette indication.

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 (60). 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)<sup>H</sup>.

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, le patient devant être traité par chimiothérapie.

<sup>F</sup> 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.

<sup>G</sup> Furuya N et al. Phase III study comparing bevcizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating *EGFR*-mutations : NEJ 026. ASCO 2018, #9006

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



## 5.2. Stratégie à progression tumorale

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<sup>ère</sup> ligne) qui constitue le standard thérapeutique dans cette indication (61,62).

En l'absence de détection de mutation T790M dans l'ADN circulant, il est recommandé de re-biopsier 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)(63). 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 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 circulant à la recherche d'une mutation T790M, à distance du précédent, et si possible en utilisant une technique de détection plus sensible.

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 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.

Concernant l'immunothérapie seule et en monothérapie, l'étude ImmunoTarget, présentée à l'ASCO 2018 retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation *EGFR* et traités par immunothérapie (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2.1 mois. Toutefois cette SSP 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)<sup>1</sup>. L'essai de phase 2 ATLANTIC investigait le durvalumab en 3<sup>ème</sup> 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 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<sup>ère</sup> ligne.

<sup>1</sup> Mazières J *et al.* Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). ASCO 2018, #9010.



## Recommandations

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

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur une thérapie ciblée orale :

- afatinib 40mg/j
- erlotinib 150mg/j
- gefitinib 250mg/j
- osimertinib 80mg/j lorsque ce dernier sera remboursé en France dans cette indication.
- osimertinib 80mg/j à privilégier chez les patients atteints de métastases cérébrales lorsqu'il sera remboursé en France dans cette indication.

En cas de progression sous ITK de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération est l'osimertinib 80mg/j.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération, sans mutation T790M, ou sous osimertinib, une chimiothérapie à base de sels de platine, 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.

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

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

#### 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<sup>ère</sup> ligne

L'alectinib (600mg x 2/j) a démontré une efficacité supérieure au crizotinib (250mg 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 [0,34-0,65]),  $P < 0,001$ ) (64). Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (65–67). L'alectinib a une AMM et est disponible en France dans cette indication et doit être considéré comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement ALK. Des données actualisées ont été présentées à l'ASCO 2018<sup>1</sup>. Celles-ci renforcent les résultats précédents en termes de survie sans progression tandis que la survie globale n'est pas encore mature. L'étude ALESIA au design identique mais chez des patients asiatiques, a été rapportée à l'ESMO 2018 avec un bénéfice de survie globale (HR 0.28 (IC95% 0.12–0.68),  $P = 0.0027$ ) bien que celle-ci soit immature<sup>k</sup>. Les résultats précoces de l'étude ALTA-1 comparant le brigatinib (90mg x1/j pendant 7j puis 180mg x1/j) au crizotinib (250mg x2/j), ont été présentés au WCLC 2018. Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie antérieurement. Le hazard ratio pour la survie sans progression était de 0.49 [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])<sup>l</sup>. A la date de rédaction de ce document, le brigatinib n'avait pas d'AMM dans cette indication et n'était pas disponible en France hors essais cliniques.

Le crizotinib (250mg x 2/j) et le ceritinib (750mg/j) avaient démontré leur supériorité comparés à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC ALK+ (68,69). 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 (70).

### 6.2. Progression sous ITK de première ligne

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.

Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN 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 6) (71). De même la fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type de 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

<sup>1</sup> Camidge DR et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2018, #9043

<sup>k</sup> Zhou C, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. ESMO 2018, #LBA10

<sup>l</sup> Camidge DR et al. Brigatinib vs Crizotinib in Patients with ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L). WCLC 2018, #PL02.03



(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 (71).

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 (72), ou le ceritinib (73), ou le brigatinib (ATU de cohorte pour les patients prétraités par crizotinib).

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 aux ATU pour le brigatinib (ATU de cohorte) (74) et le lorlatinib (ATU nominative à la date de rédaction de ce document) doit être considéré (75). 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 (76).

L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude ImmunoTarget a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, seule et 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<sup>M</sup>. L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en monothérapie et en première ligne ne retrouve aucune réponse objective chez les patients ALK+. Par conséquent, l'immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication (25).

---

<sup>M</sup> Mazières J *et al.* Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). ASCO 2018, #9010.



Cancer bronchique non à petites cellules

Cellular ALK Phosphorylation mean IC<sub>50</sub> (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

IC<sub>50</sub> ≤ 50 nmol/LIC<sub>50</sub> > 50 < 200 nmol/LIC<sub>50</sub> ≥ 200 nmol/L

**Tableau 6 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (71).**

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

- Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur l'alectinib (600mg 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 ceritinib (450mg/j au cours du repas) et le brigatinib (ATU de cohorte).
- Le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus repose sur un ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles et/ou en ATU (brigatinib, 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.

**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.



Cancer bronchique non à petites cellules

### 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 document<sup>N</sup> (77).

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 (78).

Une ATU pour le lorlatinib peut aussi être demandée en seconde ligne ou lors d'évolution ultérieure<sup>O</sup> (75).

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<sup>ère</sup> ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg x 2/j).

### 8. Tumeur avec mutation de *BRAF V600E*

L'association dabrafénib (ciblant BRAF, 300 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 (79–81). On notera que l'indication est restreinte aux patients présentant une mutation V600 exclusivement. Bien que ce traitement ait obtenu une AMM européenne dans cette indication (pour les mutations V600), il s'est vu refusé son remboursement en France en 2018. La combinaison est toutefois disponible pour le traitement du mélanome métastatique.

Les résultats de la cohorte française Acse 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 mois<sup>P</sup>. 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. En effet, dans l'étude ImmunoTarget, les patients présentant une altération de *BRAF* sont ceux présentant les résultats les plus intéressants (taux de contrôle de 54%) sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impactés par le statut PDL1.

### 9. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes :

Les dossiers des patients présentant une altération oncogénique cliniquement pertinente (mutations *HER2*, altérations de *MET*, *RET* et autres fusions) doivent être discutés dans des RCP intégrant des biologistes moléculaires en vue d'inclusion en essais cliniques notamment. En cas de mutation de *MET* exon 14, une demande de RTU est en cours à la date de rédaction pour le crizotinib. Cette demande ne concerne pas les autres altérations de *MET*.

<sup>N</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15718\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_ROS1\\_AvisPostAud\\_CT15718.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15718_XALKORI_PIC_EI_ROS1_AvisPostAud_CT15718.pdf)

<sup>O</sup> Solomon B et al. Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and ROS1 kinase domain mutations. ESMO 2018, #1380PD

<sup>P</sup> Mazière J et al. ESMO2018 #1488P



## 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<sup>ère</sup> 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

---

[Cette section en cours d'actualisation sera implémentée à l'issue du congrès Nice-St Paul Thorax]



## ARBRES DECISIONNELS

### 1. Stades I et II

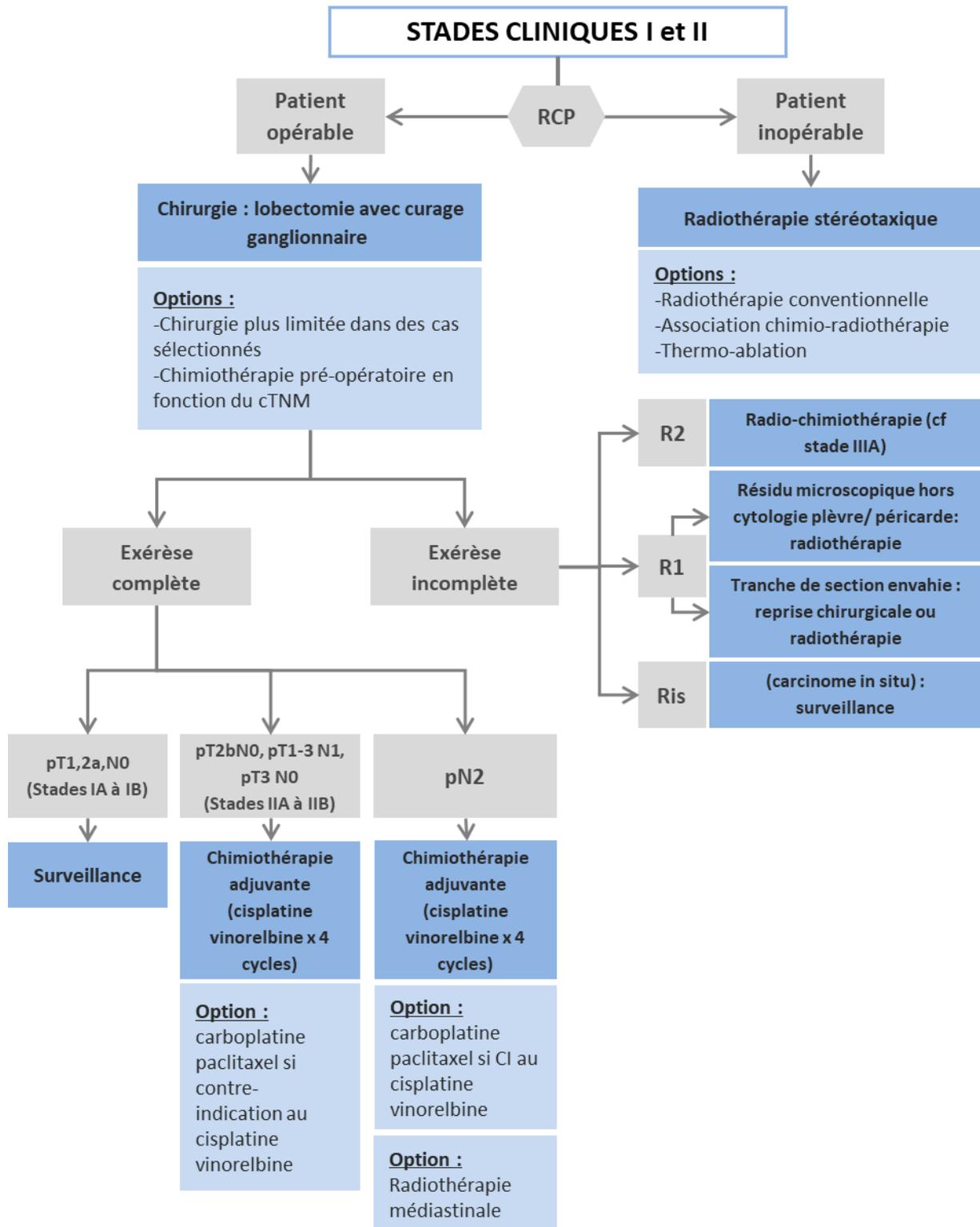


Figure 7 - Arbre décisionnel pour les stades I et II



2. Stades cIIIA

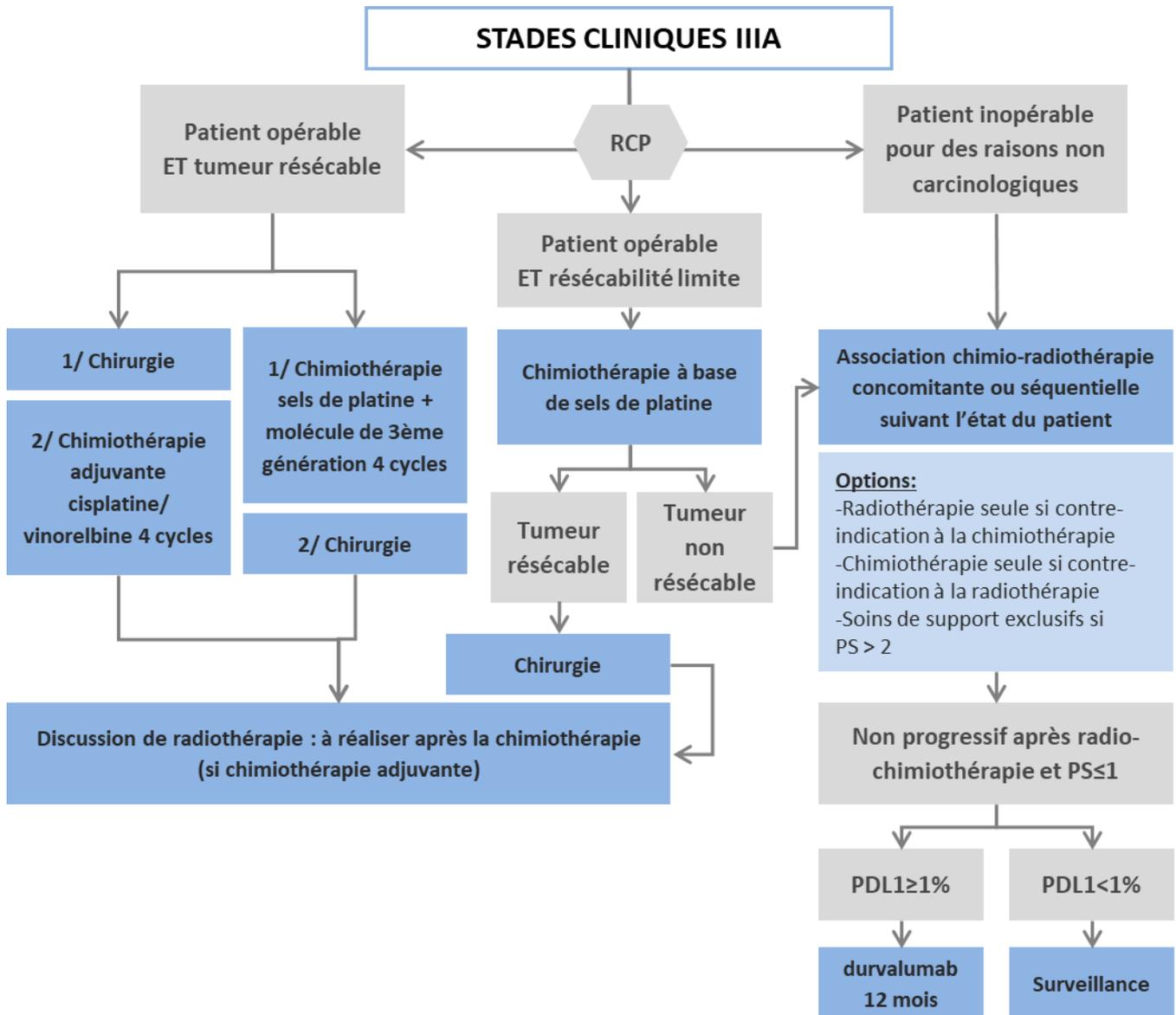


Figure 8 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA



3. Stades IIIB - IIIC

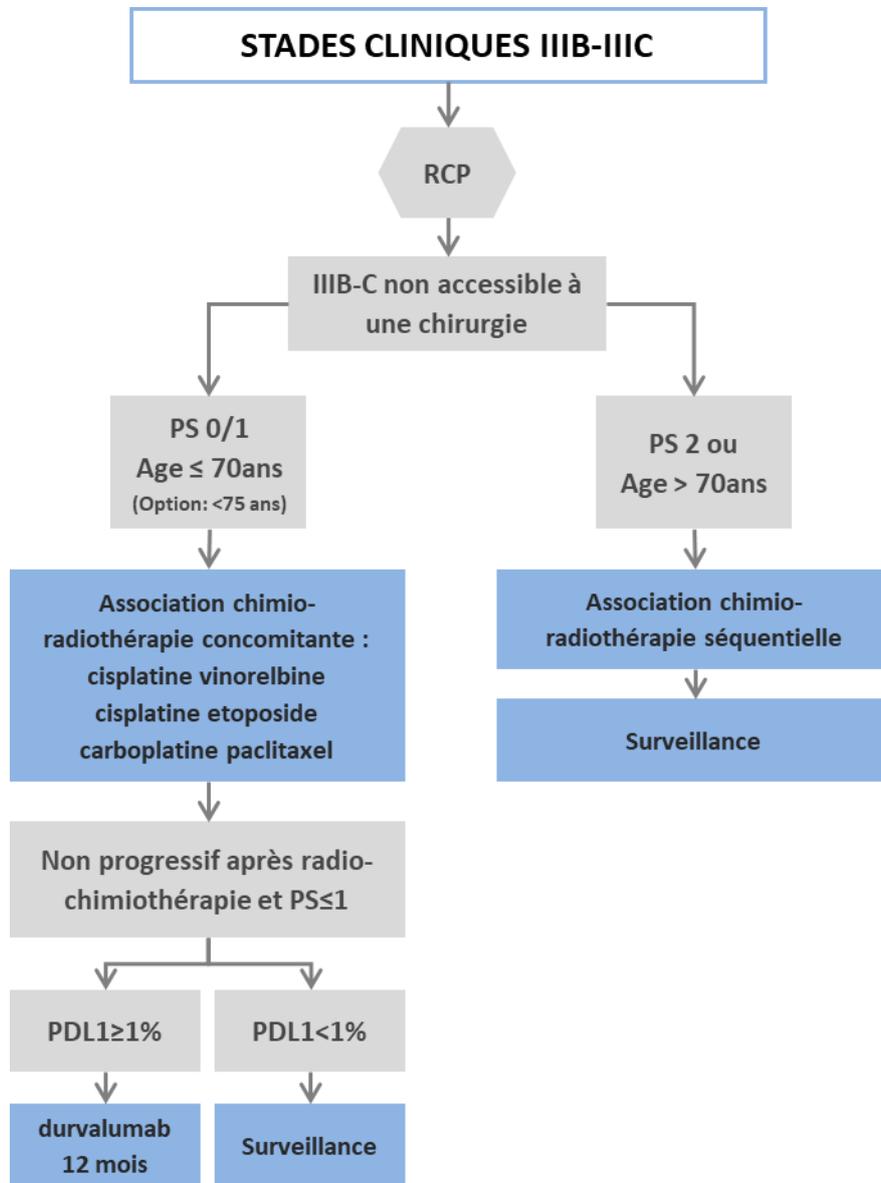


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIB-IIIC



Cancer bronchique non à petites cellules

4. Tumeurs de l'apex

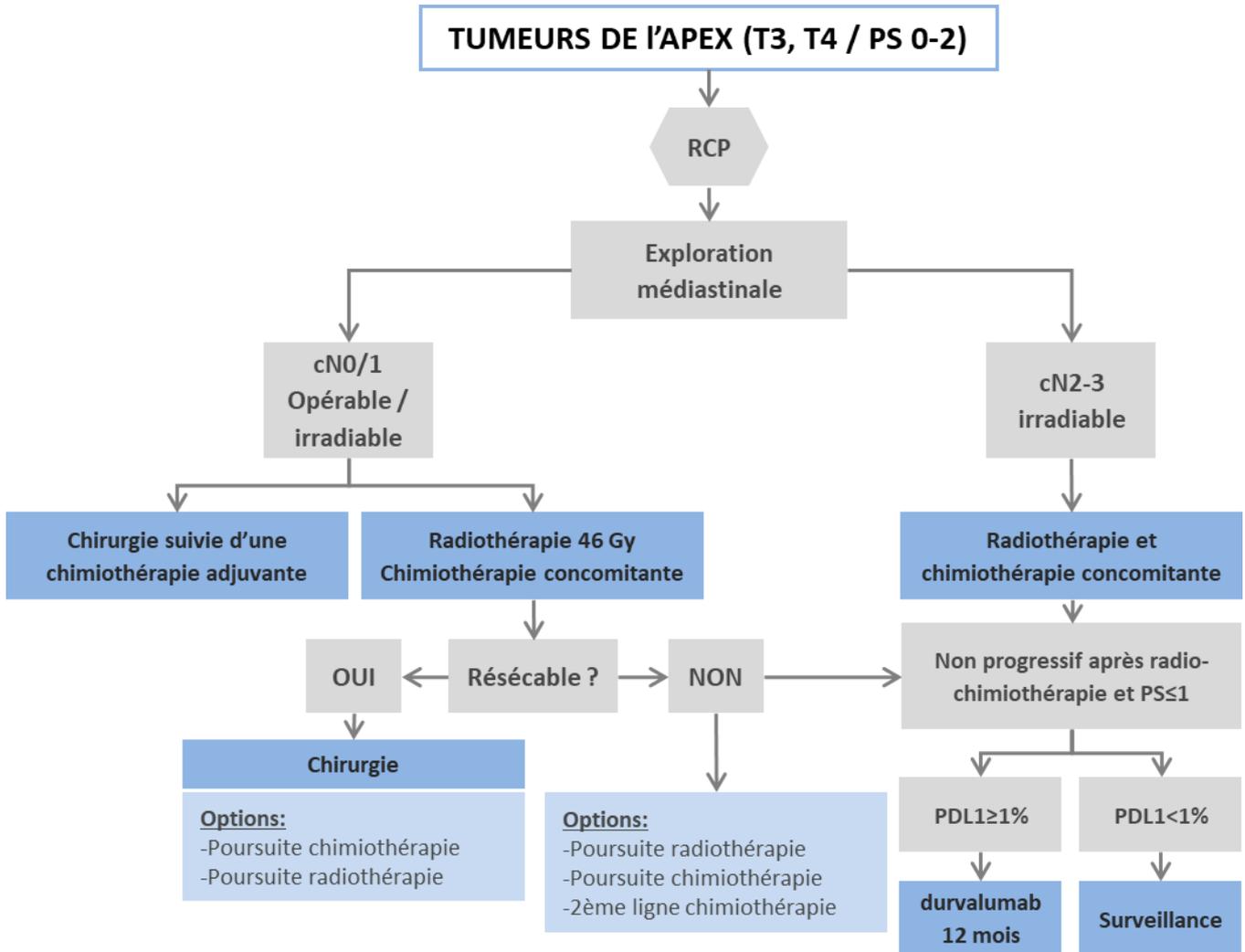
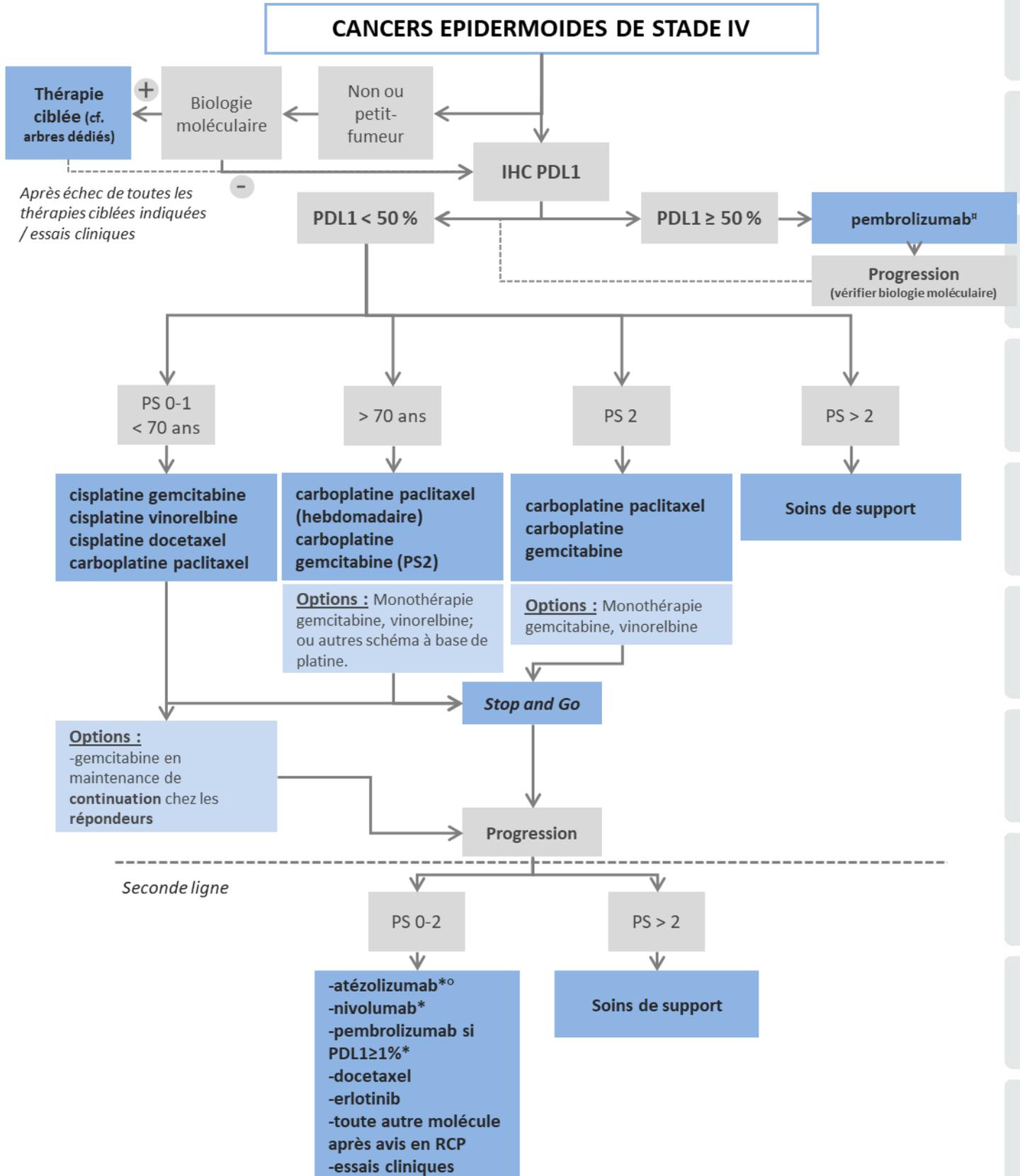


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



Cancer bronchique non à petites cellules

5. Stade IV / Carcinome épidermoïde



† Hors PS>2, option pour les >70ans et PS2 - \* si immunothérapie non utilisée précédemment - <sup>o</sup>Actuellement non disponible

Figure 11 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV.



6. Stade IV / NON épidermoïde / 1<sup>ère</sup> ligne et maintenance

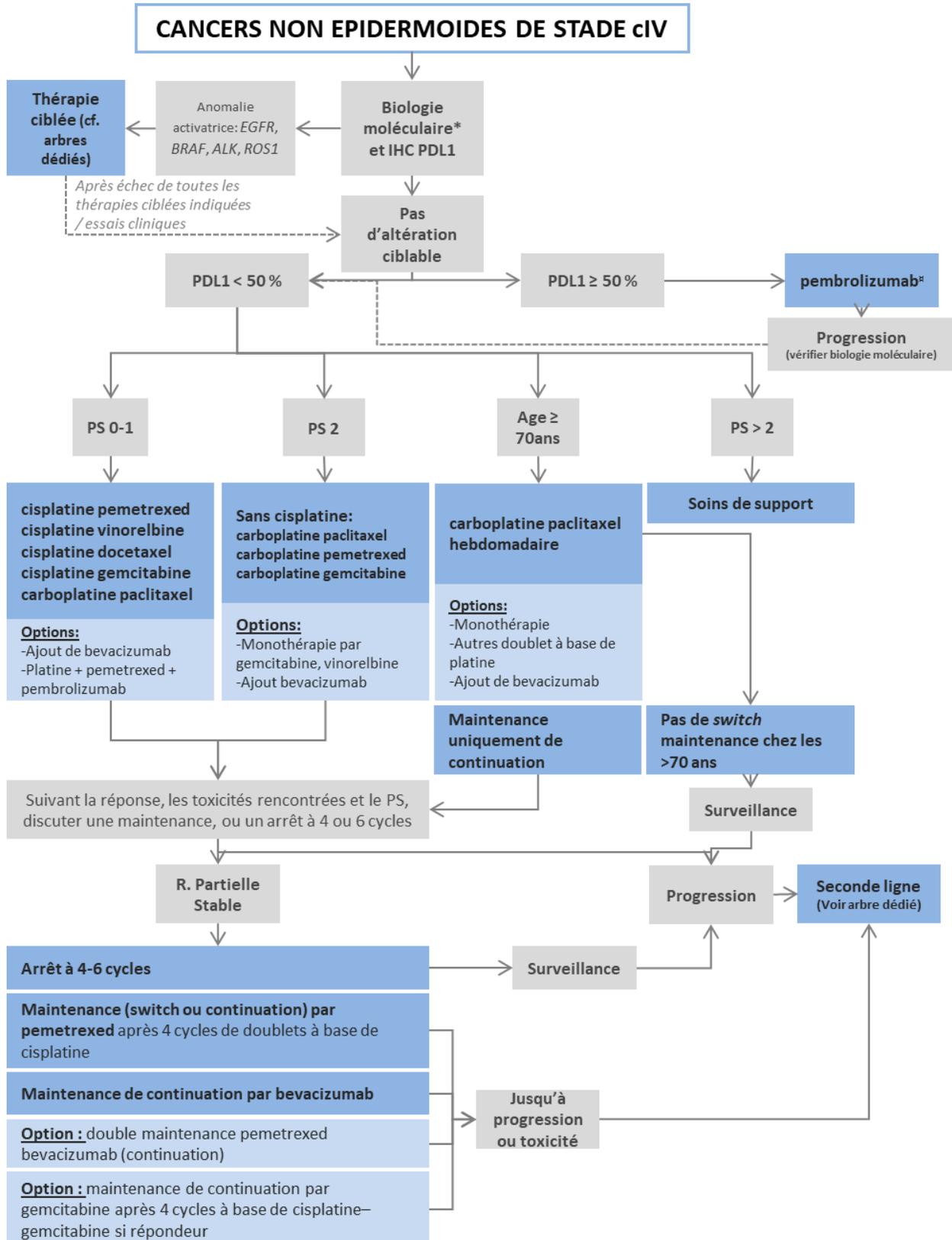
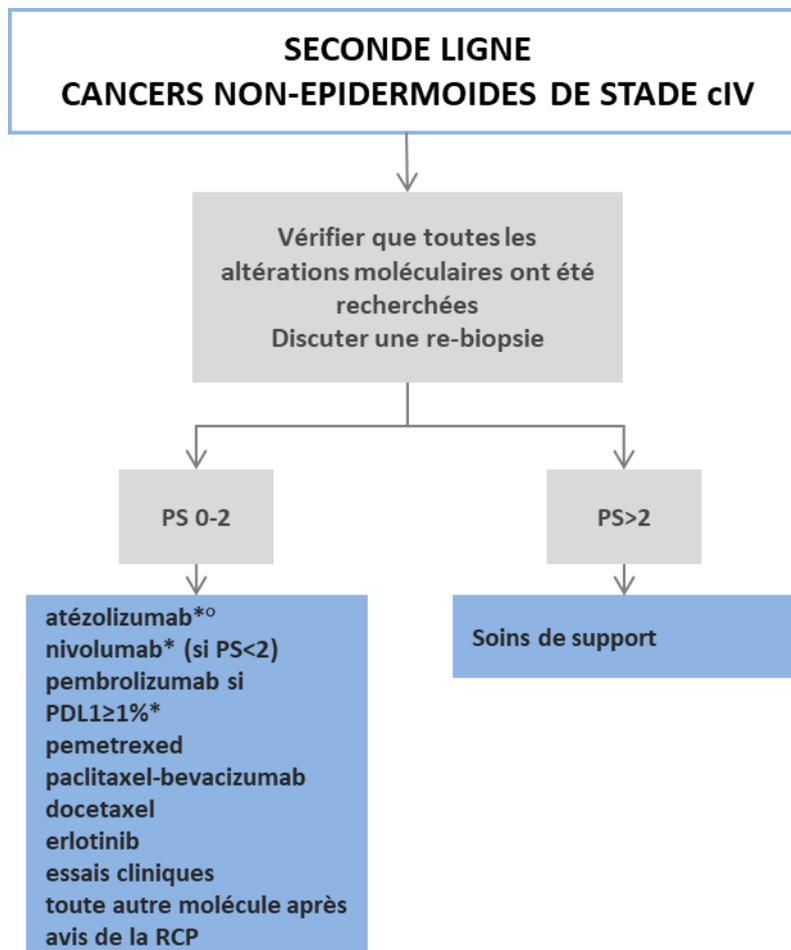


Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance)



7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne



\*Si immunothérapie non utilisée en première ligne - °Actuellement non disponible

Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV en seconde ligne



Cancer bronchique non à petites cellules

8. Mutation EGFR

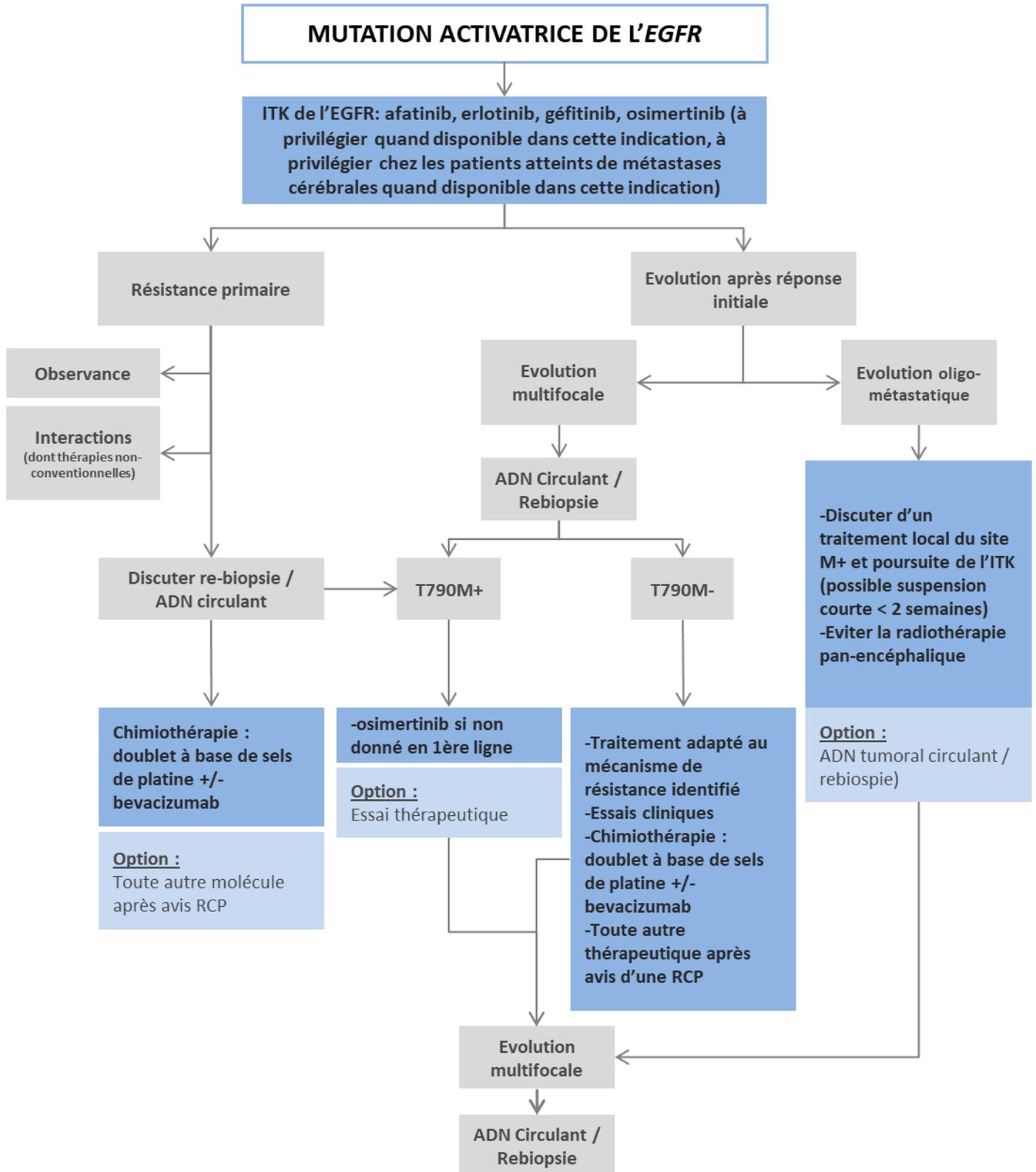
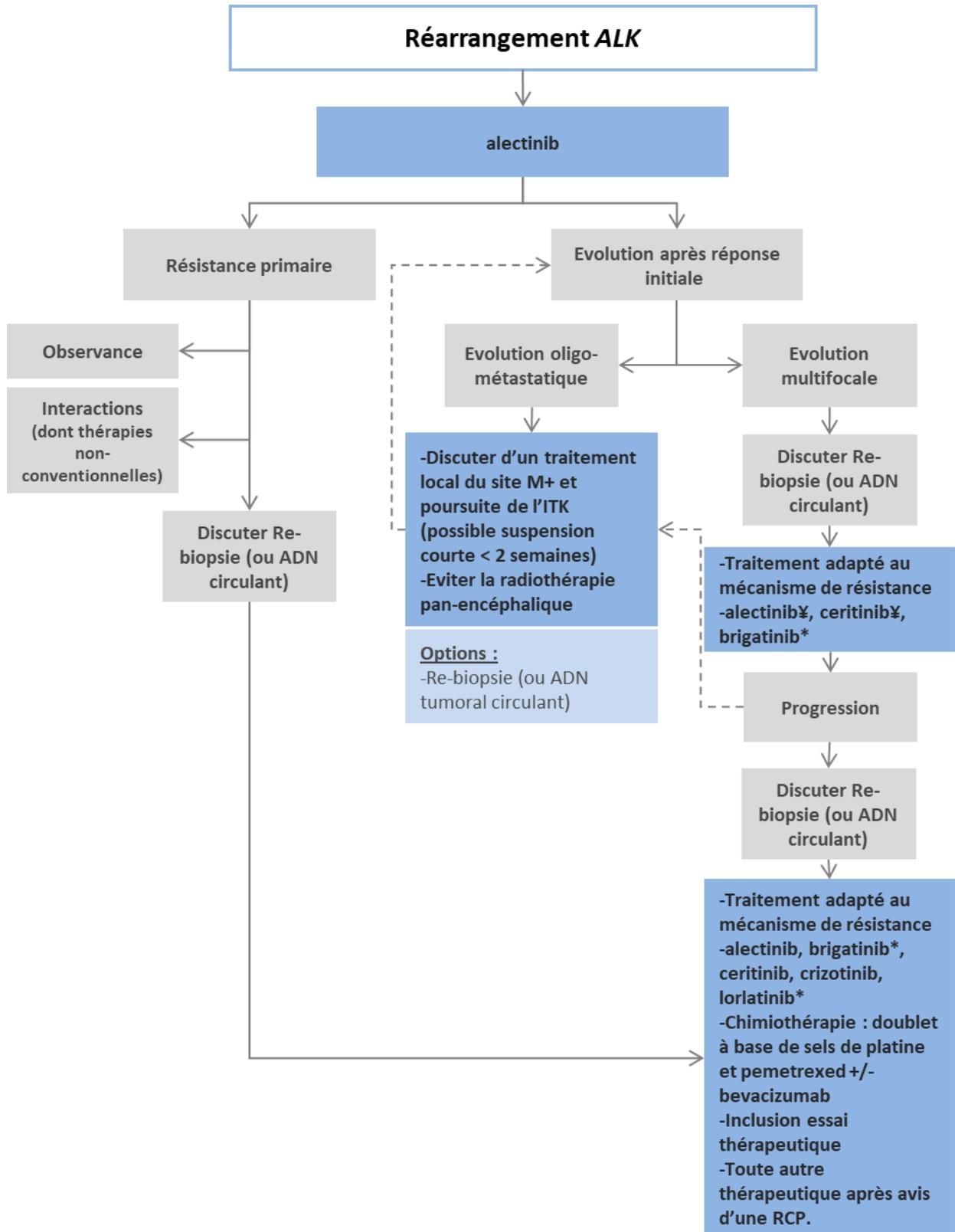


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



9. Réarrangement ALK



‡ Si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne - \* Disponible en ATU à la date de rédaction de ce document

Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK



Cancer bronchique non à petites cellules

## ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (82,83)

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
<b>TUMEURS EPITHELIALES</b>	
<b>Adénocarcinome</b>	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
<b>Carcinome malpighien (ou épidermoïde)</b>	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
<b>Tumeurs neuroendocrines</b>	
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
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	8012/3
<b>Carcinomes adénosquameux</b>	8560/3
<b>Carcinomes sarcomatoïdes</b>	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
<b>Autres carcinomes et carcinomes inclassés</b>	
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 méenchymateuses**

Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioliéiomyomatose	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 lymphomatôïde	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*



Cancer bronchique non à petites cellules

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))**



Cancer bronchique non à petites cellules

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

**Tableau 6 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (82,83))**



## 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. 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>
6. 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.
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, Lacomberie 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, 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, 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. 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.
24. 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.
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. 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.
27. 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.
28. 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.



29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi 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.
36. 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.
37. 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.
38. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskeya 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.
43. 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.
44. 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.
45. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
46. 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).
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.



54. 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.
55. Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Jänne PA, Zhang H, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-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.
56. 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*. 2016;34(27):3248-57.
57. 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;
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. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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;
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Gainsor JF, Dardaai 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.
72. 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.
73. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 26 juin 2014;370(26):2537-9.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Planchard D, Kim TM, Mazières 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.
81. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazières 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.



Cancer bronchique non à petites cellules

82. 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.
83. 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 bronchique 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  
 AUDIGIER-VALETTE C : Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, Boehringer, AstraZeneca, Pfizer, Novartis, Fabre, Amgen, Lilly  
 AVRILLON V : BMS, Abbvie.  
 BARANZELLI A. : Roche, Takeda, BMS, MSD  
 BAUD M. : Boehringer  
 BAYCE BLEUEZ S. : Roche, BMS, AMGEN  
 BERARD H : Roche, Pfizer, Boehringer  
 BERNARDI M. : BMS, Sandoz, Roche  
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer.  
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Chugai, Laidet.  
 DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, Novartis, Roche.  
 DEMIR S : Pfizer, BMS  
 FALCHERO L. : Roche, Boehringer, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Amgen.  
 FOUCHER P : AstraZeneca, Roche, BMS, MSD, Chugai, Vifor, IFCT, PFIZER  
 FOURNEL P. : Lilly, Amgen, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Astellas, Boehringer, AstraZeneca, Takeda, Novartis, PFO  
 GERINIERE L : Lilly  
 GIAJ LEVRA M. : MSD, BMS, Roche, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Boehringer  
 GONZALEZ G. : Roche, Novartis, Pharmadom  
 GOUNANT V : Takeda, Lilly, Roche, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Pfizer, Novartis.  
 GROUET A. : Boehringer, Novartis  
 HAMMOU Y : Chiesi, ISIS, Elia  
 JACOULET P : Boehringer  
 JANICOT H. Boehringer  
 LARIVE S. : TEVA Santé, Pfizer, Boehringer, BMS, MSD, AstraZeneca.  
 LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer, Roche, BMS, MSD  
 LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer, BMS, AstraZeneca, LFB  
 LUCIANI S : Pfizer  
 MARTIN E. : Astra Zeneca  
 MASTROIANNI B : Amgen  
 MERLE P : MSD, AstraZeneca, BMS, Pfizer  
 MORO-SIBILOT D : Roche, Pfizer, Lilly, Boehringer, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Abbvie  
 NAKAD A : BMS  
 ODIER L. : Lilly, Amgen, Pfizer  
 PAULUS V : MSD, Roche  
 PEROL M. : Roche, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Takeda, BMS, MSD, Pfizer, Novartis, Chugai  
 PERROT E. : AstraZeneca  
 PINSOLLE J. : Takeda, MSD, Roche, Pfizer, Agiradom.  
 RANCHON F : CELGENE, JAZZ PHARMA, ABBVIE  
 SAKHRI L : Pfizer, BMS.  
 SOUQUET P.-J. : Amgen, AstraZeneca, BI, CHUGAI, P FABRE, LILLY, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Sandoz, Roche, Takeda, Bayer, Merrimack, Merck, Astellas,  
 TAVIOT B : Chiesi  
 TISSOT C : Amgen, Sandoz, BMS  
 WATKIN E. : MSD, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Roche, BMS  
 ZALCMAN G. : Roche, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Novartis, Abbvie, MSD, Boehringer, GSK, Inventiva

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.



Cancer bronchique non à petites cellules

## MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2019) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2019 d'ARISTOT sont : **Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Roche.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes® 2019 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud (Hospices Civils de Lyon), assisté de Mme Christelle Chastand (Hospices Civils de Lyon). 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. Les référentiels AURA en oncologie thoracique® est une marque déposée à l'INPI sous la référence 18 4 478 084 dont le propriétaire est l'association ARISTOT.

### Pour citer le référentiel :

Couraud S, Westeel V., 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 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur [www.lecancer.fr](http://www.lecancer.fr)

Couraud S, Westeel V., 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 : 2019 Update]. ARISTOT 2019 [French]. ISBN 978-2-490858-00-2. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from [www.lecancer.fr](http://www.lecancer.fr).

L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est labellisée par:



L'édition 2019 du référentiel AURA en oncologie thoracique® est édité par:



9 782490 858002