



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^{ère} ligne par ITK (Inhibiteur des Tyrosines Kinases) anti-EGFR.

Les ITK de 1^{ère} (erlotinib (150 mg/j), ou gefitinib (250 mg/j)) et seconde générations (afatinib (40 mg/j)) ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression (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^{ère} et 2^{ème} générations entre eux.



L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21, a montré une amélioration significative de la survie sans progression 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^F. 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])^G. 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)^H.

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.

^F 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.

^G 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

^H 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^{ère} 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)¹. L'essai de phase 2 ATLANTIC investigait le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement dans plusieurs cohortes dont une ayant inclus des patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, les deux autres cohortes étant composées de patients sauvages pour ces deux gènes. Globalement les patients *EGFR/ALK* positifs avaient de moins bonnes réponses, survie sans progression et globale, comparés aux patients *EGFR* sauvages. Toutefois, en analyse post-hoc de cette cohorte, la grande majorité des patients présentant une réponse objective étaient dans le groupe *EGFR* avec un PDL1≥25% (25). Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie seule chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine (→ [voir les traitements](#)) et chez les patients PDL1+ après nouvelle(s) recherche(s) de la mutation T790M pour ceux n'ayant pas reçu l'osimertinib en 1^{ère} ligne.

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

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

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, sans mutation T790M, ou sous osimertinib, une chimiothérapie à base de sels de platine, 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).



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, Mauguén 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, Poddubska 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.* 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. Gainor JF, Dardaei 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

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.

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



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

