

Mise à jour
2018

Cancer bronchique NON à petites cellules

14^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes



GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Dr Sébastien Couraud

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
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 (coord.)

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

COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes

Dominique ARPIN (Villefranche sur Saône)
Virginie AVRILLON (Lyon)
Anne BARANZELLI (Chambery)
Sophie BAYLE BLEUEZ (Saint-Etienne)
Aurélien BELLIERE (Clermont-Ferrand)
Michèle BERTOCCHI (Annecy)
Pascal BEYNEL (Bourg -en-Bresse)
Anne Sophie BLANCHET LEGENS (Lyon)
Philippe BRUN (Valence)
Bruno CAILLET (Lyon)
Jean-Baptiste CHADEYRAS (Clermont-Ferrand)
Cyrille CONFAVREUX (Lyon)
Sébastien COURAUD (Lyon)
Jade CUILLERON (Lyon)
Eric DE LA ROCHE (Lyon)
Chantal DECROISSETTE (Annecy)
Sarah DEMIR (Lyon)
Marine DESSEIGNE (Firminy)
Jean-Marc DOT (Lyon)
Claire DU VIGNAUX (Lyon)
Pascale DUBRAY-LONGERAS (Clermont-Ferrand)
Isabelle DUMAS (Grenoble)
Michael DURUISSEAU (Lyon)
Lionel FALCHERO (Villefranche sur Saône)
Eric FAUCHON (St Julien en Genevois)
Léonie FERRER (Grenoble)
Clara FONTAINE-DELARUELLE (Lyon)
Pierre FOURNEL (Saint-Etienne)
Cléa FRAISSE (Lyon)
Gil FREY (Grenoble)
Claire-Marine GAILLARD (Lyon)
Géraud GALVAING (Clermont-Ferrand)
Mateo GIAJ LEVRA (Grenoble)
Cécilia GIBELIN (Lyon)
Marylise GINOUX (Lyon)
Yassine HAMMOU (Lyon)
Stéphane HOMINAL (Annecy)
Henri JANICOT (Clermont-Ferrand)
Gaëlle JEANNIN (Clermont-Ferrand)
Mathilde JOUAN (Lyon)

Lize KIAKOUAMA (Lyon)
Claire LAFITE (Lyon)
Alexandre LE BON (Lyon)
Marielle LE BON (Lyon)
Myriam LOCATELLI SANCHEZ (Lyon)
Antoine LUCHEZ (Saint-Etienne)
Stéphanie LUCIANI (Bourgoin Jallieu)
Catherine MARICHY (Vienne)
Isabelle MARTEL-LAFAY (Lyon)
Bénédicte MASTROIANNI (Lyon)
Patrick MERLE (Clermont-Ferrand)
Denis MORO-SIBILOT (Grenoble)
Pierre MULSANT (Caluire)
Luc ODIER (Villefranche sur Saône)
Maurice PEROL (Lyon)
Loïc PERROT (Clermont-Ferrand)
Emilie Perrot (Lyon)
Julian PINSOLLE (Grenoble)
Anne-Claire RAVEL (Lyon)
Gaétane ROQUET (Lyon)
Linda SAKHRI (Grenoble)
Christian SANSON (Montbrison)
Camille SIMON (Lyon)
Pierre-Jean SOUQUET (Lyon)
Elsie STAUB-SARRAZIN (Lyon)
Aurélien SWALDUZ (Lyon)
Mayeul TABUTIN (Lyon)
Bruno TAVIOT (Vénissieux)
Dorine TEMPLEMENT (Annecy)
Régis TEYSSANDIER (Montluçon)
Lise THIBONNIER (Clermont-Ferrand)
Claire TISSOT (Saint-Etienne)
Anne-Claire TOFFART (Grenoble)
François TRONC (Lyon)
Martin VEAUDOR (Lyon)
Brigitte VELAY (Aubenas)
Julie VILLA (Grenoble)
Emmanuel WATKIN (Lyon)
Virginie ZARZA (Valence)



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

Pascal FOUCHER (Dijon)
 Gille GONZALEZ (Macon)
 Aurélie GROUET (Chalon sur Saône)
 Myriam KHADIGE (Nancy)
 Sébastien LARIVE (Macon)
 Etienne MARTIN (Dijon)
 Assaad NAKAD (Bar Le Duc)
 Elisabeth QUOIX (Strasbourg)
 Angelica TIOTIU (Nancy)
 Virginie WESTEEL (Besançon)

Participants invités :

Clarisse AUDIGIER VALETTE (Toulon)
 Mariette BAUD (Paris)
 Henri BERARD (Toulon)
 Marie BERNARDI (Aix-en-Provence)
 Marie DARRASON (Paris)
 Nicolas GIRARD (Paris)
 Laurent GREILLIER (Marseille)
 Jacques LE TREUT (Marseille)
 Nathalie ROZENSZTAJN (Paris)
 Louis TASSY (Marseille)
 Gérard ZALCMAN (Paris)

L'édition 2018 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncoli, et Oncolor.



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 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 sa famille.
- 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 sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
- Le patient et sa famille 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



SOMMAIRE

GRUPE DE TRAVAIL CBNPC	2
COMITE DE RÉDACTION	2
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	3
SOMMAIRE	4
INTRODUCTION	6
CLASSIFICATION TNM 8 ^{ÈME} ÉDITION	7
BILAN DIAGNOSTIC	10
BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	11
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?	11
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?.....	11
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?	12
4. Comment évaluer l'extension métastatique ?	12
5. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension.....	13
6. Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ?	13
7. Evaluation gériatrique	13
8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique.....	16
TRAITEMENT	18
1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable	18
1.1. Attitude thérapeutique	18
1.2. Exérèse incomplète	18
1.3. pN0- N1- N2.....	19
1.4. Divers.....	19
2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérable	20
3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, III C)	20
3.1. Stades III A résécables chez des patients médicalement opérables	20
3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables	21
3.3. Stade III A : cas particulier des T4	22
3.4. Cas particulier de tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)	22
4. Formes métastatiques - stade IV	23
4.1. Introduction	23
4.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, BRAF, ALK ou ROS1)	24
4.3. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV	26
4.4. Chimiothérapie de maintenance	27
4.5. Traitement de seconde et troisième ligne	28
4.5.1. Carcinome épidermoïde	28
4.5.2. Carcinomes NON-épidermoïdes	29
4.6. Traitement de ligne ultérieure.....	29
4.7. Evaluation de la réponse	29
4.8. Oligométastases : métastase unique de cancer bronchique	30
5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR.....	30
5.1. Au diagnostic initial	30
5.2. Stratégie à progression tumorale	30
5.3. Identification secondaire de mutation activatrice EGFR	31
6. Tumeur avec réarrangement de ALK	32
6.1. Traitement de 1ère ligne	32
6.2. Progression sous ITK de première ligne	32
7. Tumeur avec mutation de BRAF V600E	34
8. Réarrangements de ROS1	34
DIVERS	34
1. Cancers métachrones ou synchrones	34



2 Cancer bronchique sur poumon unique	34
CANCER RADIO-OCCULTE	35
DEPISTAGE	35
SURVEILLANCE	36
ARBRES DECISIONNELS	37
1. Stades I et II	37
2. Stades cIIIA	38
3. Stades IIIB - IIIC	39
4. Tumeurs de l'apex	40
5. Stade IV / Carcinome épidermoïde	41
6. Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne et maintenance	42
7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne	43
8. Mutation EGFR	44
9. Réarrangement ALK	45
ANNEXE 1 : ADN TUMORAL CIRCULANT	46
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (68,69)	48
REFERENCES	52
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	56
MENTIONS LEGALES	57



INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petites cellules 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 facteurs pronostiques défavorables connus restent toujours :

- pour les patients opérés (1) :
 - le stade avancé
 - et le *performance status* élevé
- et pour les patients non opérés (2) :
 - le stade élevé,
 - le *performance status* élevé,
 - taux de LDH élevé, anémie et hyperleucocytose.



CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , 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 atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe , 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.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) 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	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

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



Remarques

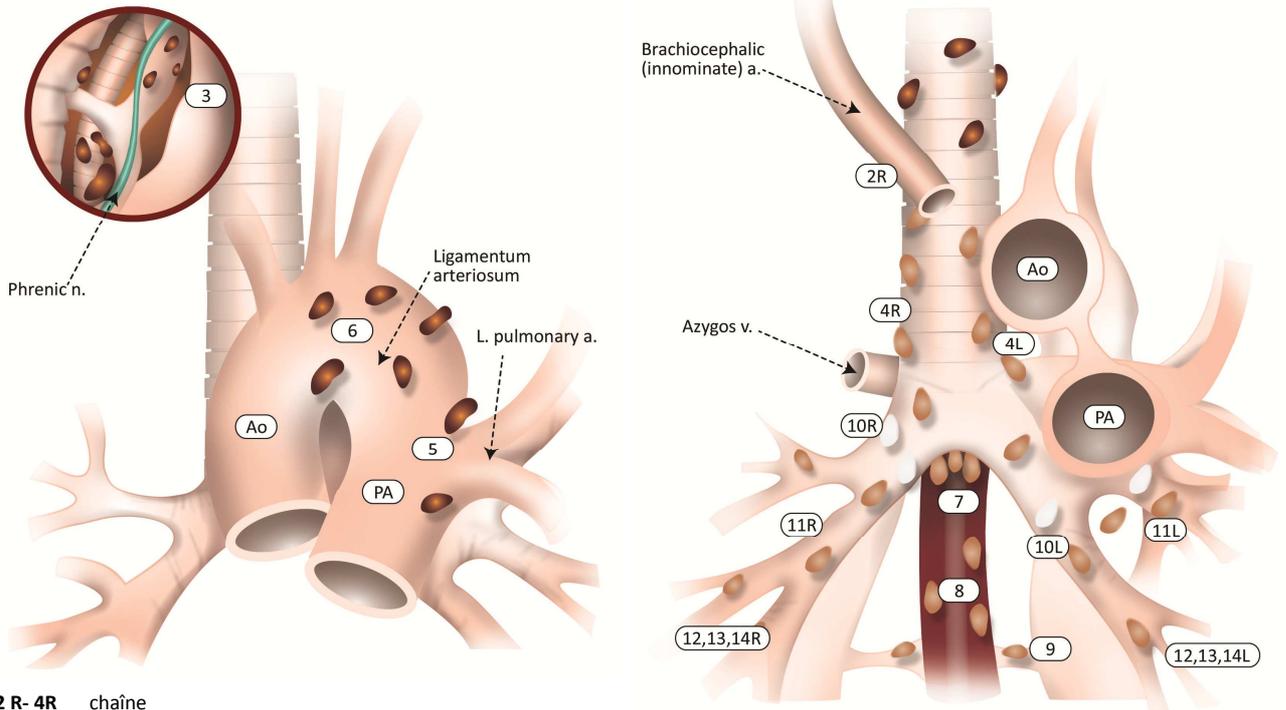
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

CLASSIFICATION PAR STADE

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

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

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



- 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 DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les cyto blocs permettent également la réalisation d'étude moléculaire.

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 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).

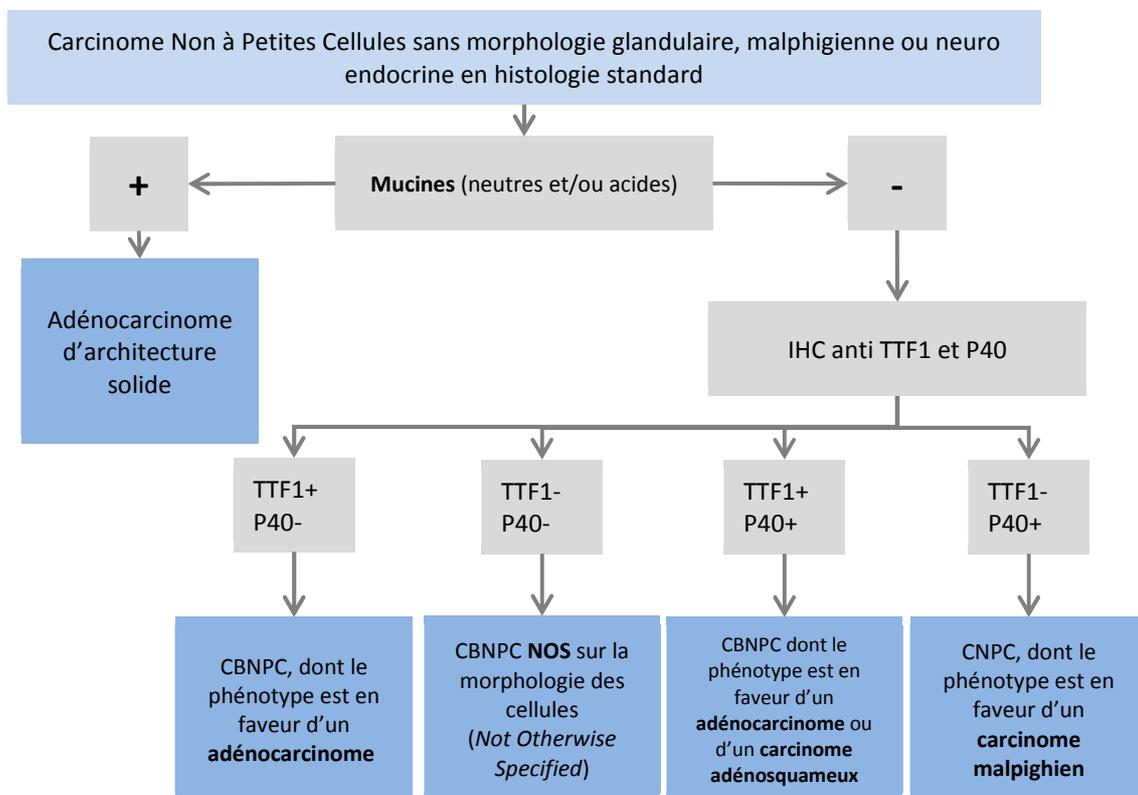


Figure 3 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés. (D'après S. Lantuejoul)

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 chez des non-fumeurs de stade avancé ;
- La recherche systématique des altérations moléculaires suivantes est recommandée : *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *cMET* (exon 14), et *HER2* (mutations) et les translocations *ALK* et *ROS 1*. 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*, vérifier le statut des mutations *MET* exon 14 avec amorces dédiées, ou réarrangement de *RET* par exemple).
- En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable (annexe 1).
- Une recherche de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique, 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 métastatiques et avancés, 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 métastatiques et avancés, dès le diagnostic initial : *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *KRAS*, *MET*, *ALK* et *ROS1*.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment des possibilités d'accès 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 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 :



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

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

3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?

Dès la **fibroscopie**, on peut suspecter la présence d'adénopathies comprimant les voies aériennes. Des ponctions per-endoscopiques trans-bronchiques à l'aiguille de Wang peuvent être réalisées. 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-carénaies (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) 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, 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.

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 et le scanner thoracique** effectués dans le cadre du bilan locorégional permettent la recherche d'une éventuelle extension métastatique 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 comporter une **exploration des surrénales**. L'exploration abdominale fait appel à un scanner abdominal et/ou une échographie abdominale.

Le TEP scanner est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse **pour mettre en évidence les métastases osseuses** du cancer bronchique. Elle peut être réalisée dans le cadre du bilan d'extension 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. Elle 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 tumoraux 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 (6). **Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs.**

6. Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ?

Le traitement chirurgical doit être d'emblée abandonné sur certains arguments cliniques :

- en cas d'affection associée contre-indiquant définitivement une exérèse ou une anesthésie générale,
- en cas de cancer manifestement disséminé (métastases ganglionnaires superficielles, cutanées...)
- en cas de patients physiologiquement très âgés, l'âge n'est pas à lui seul une contre-indication à une thérapeutique curative.

Dans ces éventualités, on s'attachera à réaliser uniquement des investigations qui permettent d'adapter la thérapeutique palliative.

La recherche complète de métastase(s) est impérative en cas de symptômes cliniques :

- altération sévère de l'état général avec un PS supérieur à 2 ;
- perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel ;
- douleurs osseuses,
- adénomégalies,
- signes neurologiques...

Des anomalies biologiques imposent la même attitude :

- hyperleucocytose,
- hypo-albuminémie,
- vitesse de sédimentation très élevée,
- hypercalcémie,
- phosphatases alcalines et LDH fortement élevées...

7. 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 thoracique 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 de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP, une confirmation histo-cytologique est recommandée.
- Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire ou pariétale suspectée au scanner.
- En cas de suspicion de maladie oligo-métastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique. 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 à la TEP 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,
 - les ponctions trans-bronchiques et/ou œsophagiennes sous écho-endoscopie.
- Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic, suivi et pronostic des cancers bronchiques.
- L'utilisation de score gériatrique est recommandée pour les patients de plus de 70 ans (aucun score validé en oncologie thoracique), avec si besoin une évaluation gériatrique complémentaire.

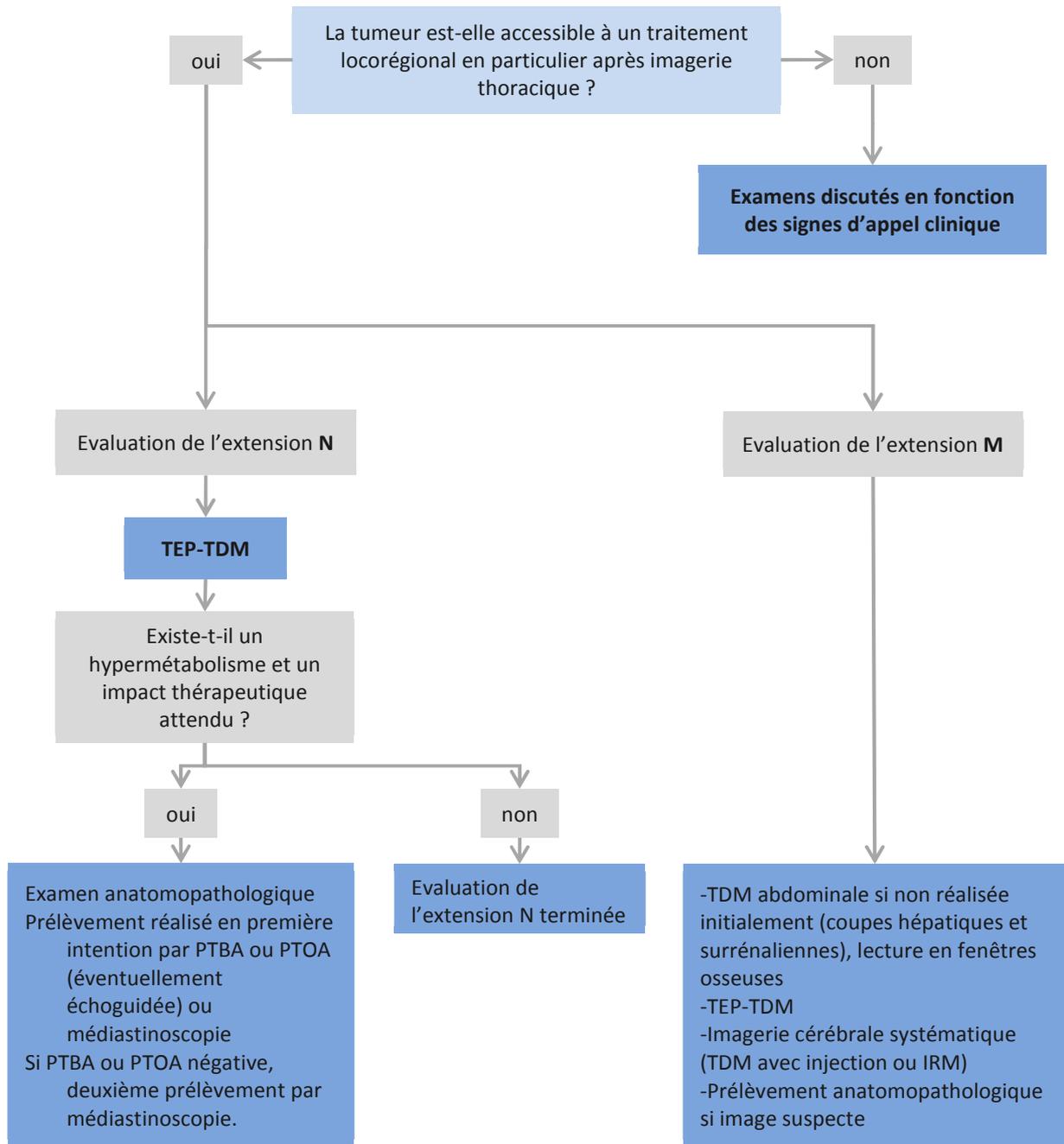


Figure 4 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa, extrait de (5))

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



8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

Il existe deux types de recommandations : les européennes (7) (Cf. Figure 6) et les américaines (8) (cf. Figure 7). Dans les nouvelles recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères biologiques et cliniques (Tableau 2) (9). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même 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.

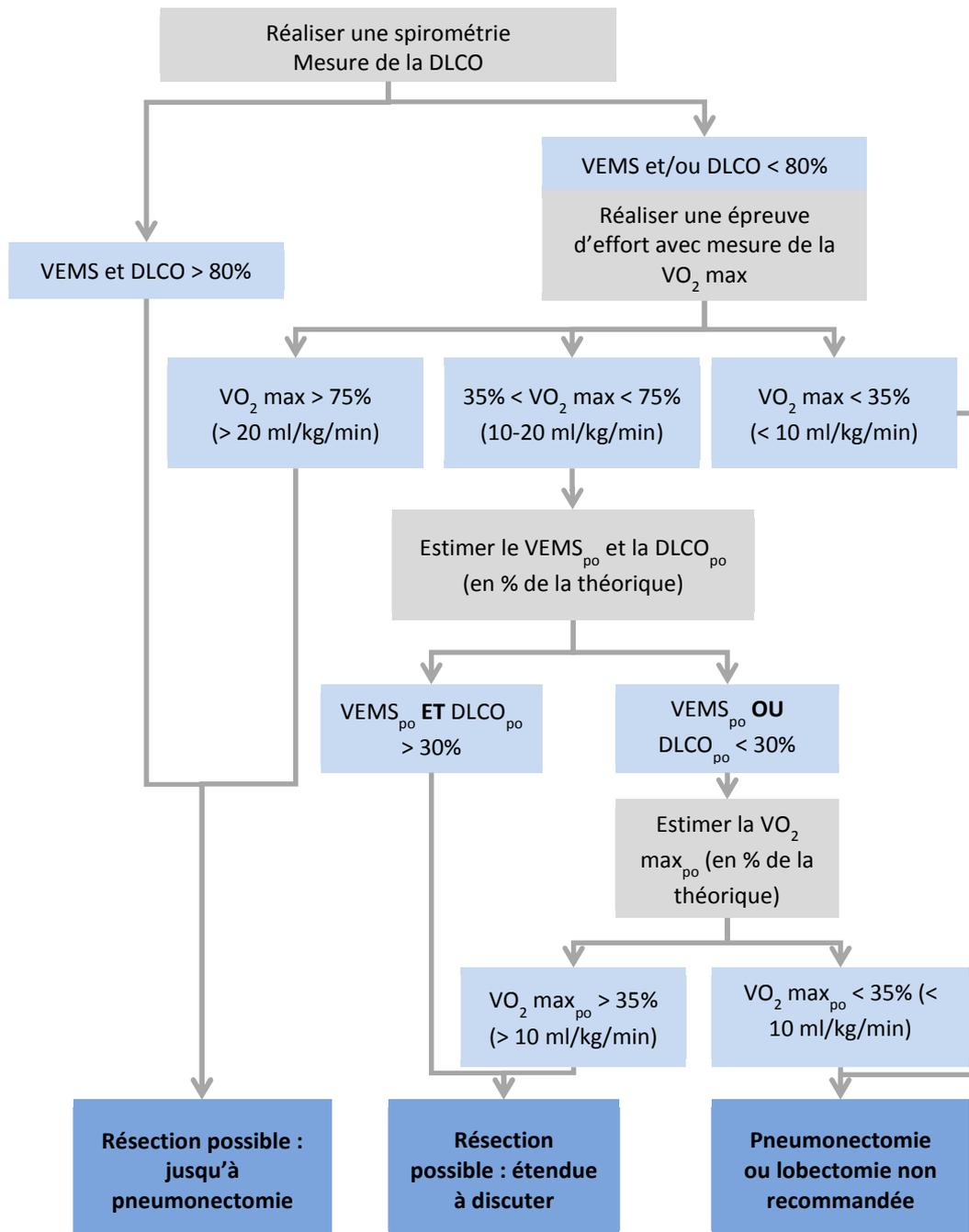


Figure 5 – Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (7)). PO : Post-opératoire



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

Tableau 2 – Facteurs de risque cardiovasculaire (9)

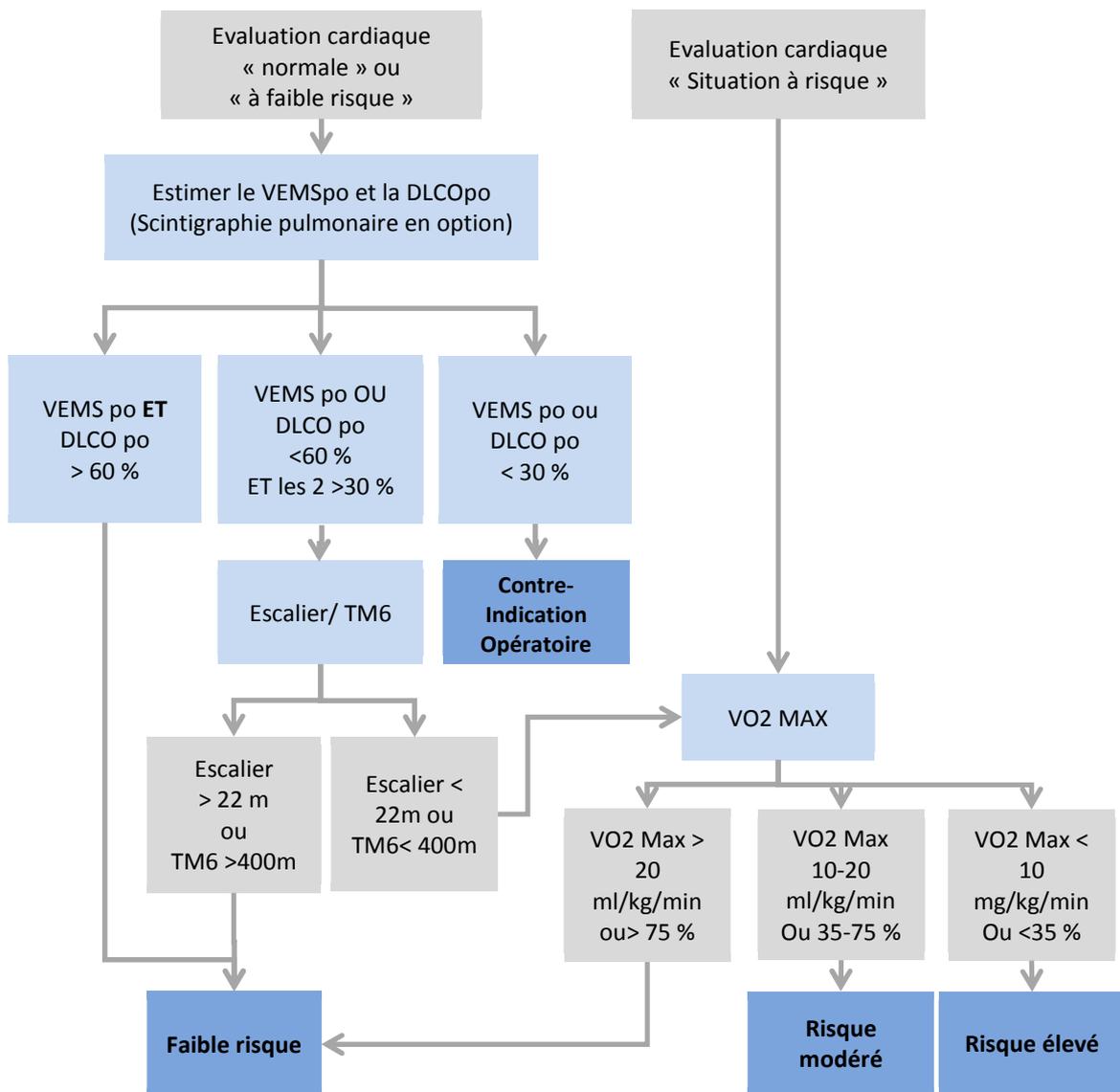


Figure 6 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d’après (8)) Po : Post-opératoire.



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) (10)

La lobectomie reste le standard.

- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (11)
- 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 (12).

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

Tableau 3 – Définition SFCTCV de la qualité de la résection (d'après (13))

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/m² J1, vinorelbine 30 mg/m² J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles (ou vinorelbine orale).

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

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 drogue de troisième génération associée au cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.

- Il n'y a pas d'indication de radiothérapie post-opératoire pour les pN0-1 (14).

OPTION : La radiothérapie médiastinale post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale 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, 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 récidives 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 inopérable

Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0. En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée en RCP devant une lésion suspecte au scanner, évolutive (dans les 3 mois) et hyper métabolique au TEP (après élimination d'une cause infectieuse respiratoire) (Cf. Référentiel nodule). 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 résecabilité concernent les stades III A, 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 :
 - o 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.
 - o Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (association cisplatine vinorelbine, 4 cycles).
 - o 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 III A N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie (14).

- La chimio-radiothérapie préopératoire n'a pas d'indication.
- Pour les III A 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 résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables

Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associée 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 P Giraud et al (15).

- **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 (16). 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.

Recommandations

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

- cisplatine 80 mg/m² J1, 22 et vinorelbine 15 mg/m² J1, 8, 22, 29
- cisplatine 50 mg/m², J1, 8, 29, 36 et etoposide 50 mg/m², J1-5 et 29-33
- carboplatine AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15,22,29,36,43

OPTION : cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (17)

OPTION : L'utilisation du durvalumab (10 mg/kg toutes les deux semaines, IV) pendant 12 mois et débutant dans les 1 à 6 semaines après la fin de la du traitement par chimio-radiothérapie concomitante est possible de le cadre d'une ATU.

- **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 recommandé.
- L'utilisation du durvalumab pendant 12 mois et débutant dans les 1 à 6 semaines après la fin de la du traitement par chimio-radiothérapie concomitante dans les stades III non résécables, a démontré une efficacité importante en terme de survie sans progression dans l'essai randomisé PACIFIC : 16,8 mois (IC95%, 13,0-18,1) dans le bras durvalumab, contre 5,6 mois (IC95%, 4,6-7,8) pour le placebo (HR 0,52; IC95% 0,42-0,65; P<0.001) (18). Le durvalumab permet aussi une réduction du risque métastatique. On notera que les patients n'étaient pas sélectionnés selon leur statut PDL1. Le traitement ne doit être entrepris qu'en cas de pneumopathie radique <Grade CTC2. Le profil de tolérance du durvalumab était particulièrement bon comparé au placebo. L'amplitude du bénéfice est telle que cette stratégie pourra constituer un nouveau standard dès que ce traitement sera mis à disposition. **On attire cependant l'attention sur le fait que, en l'état des connaissances, ces résultats ne peuvent être transposés aux autres anti-PD(L)1 disponibles et que ces derniers n'ont donc aucune place ici.**



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 de 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 (19).
- Chez les patients fragiles, non opérables, une association radio-chimiothérapie est réalisée, voire une radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

Recommandations

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

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



4. Formes métastatiques - stade IV

4.1. Introduction

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 de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique, 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.

Une recherche d'altérations moléculaires sur les prélèvements histo-cytologiques doit systématiquement être demandée :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade avancé ;
- La recherche systématique des altérations moléculaires suivantes est recommandée : *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *cMET* (exon 14), et *HER2* (mutations) et les translocations *ALK* et *ROS 1*. 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*, vérifier le statut des mutations *MET* exon 14 avec amorces dédiées, ou réarrangement de *RET* par exemple).
- En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable (annexe 1).
- 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 débiter le traitement, si l'état clinique du patient le permet (20). 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 1ère ligne de chimiothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne actuelle 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 2ème ligne après progression.



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

- Pour les patients PS 0 ou 1

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 (21). 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.

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 (22,23). Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3^{ème} génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (24).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en terme de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (25); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (26,27). L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine ; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. L'utilisation de bevacizumab en présence de métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constitue pas une contre-indication (Cf. référentiel Métastases Cérébrales).

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les patients PS 0 ou 1 et en l'absence d'altération ciblable (EGFR, BRAF V600E, ALK, ROS1)

- Si PDL1 ≥50% : pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22
- Si PDL1<50% ou contre-indication au pembrolizumab :
 - cisplatine-vinorelbine
 - cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22
 - (ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
 - cisplatine-gemcitabine
 - cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
 - carboplatine-paclitaxel
 - carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert^A) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
 - cisplatine-docetaxel
 - cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22
 - cisplatine - pemetrexed (non-épidermoïdes)
 - cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
 - uniquement pour les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes (sous couvert d'acide folique et vitamine B12).
- Dans les carcinomes non-épidermoïdes, il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :
 - à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
 - aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine toutes les trois semaines.

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

^A Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (28)



- **Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités)**
Le pembrolizumab n'a jamais été évalué chez les patients PS2 dans les essais cliniques. L'AMM du pembrolizumab n'est toutefois pas dépendante du PS.
Le nivolumab a quant à lui été évalué dans ce contexte dans des cohortes rétrospectives et prospectives^{BC}. Il apparaît que l'efficacité est moindre par rapport à celle chez les patients PS0-1 mais sans augmentation des effets indésirables.
Par conséquent, la décision d'un traitement par pembrolizumab (hors contre-indication) dès la 1^{ère} ligne aux patients PS2 présentant un PDL1 $\geq 50\%$ 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 formes métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence d'altération ciblable

- carboplatine - paclitaxel
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- carboplatine - paclitaxel
carboplatine AUC 6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, 8, 15, 29 en 1 heure
- carboplatine - gemcitabine
carboplatine AUC 5 J1, J22 - gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J22
- carboplatine - pemetrexed pour les tumeurs non épidermoïdes (29)
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

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

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

OPTION : Si PDL1 $\geq 50\%$: pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1-22 jusqu'à toxicité ou progression.

^B Popat S et al. Abst 1303PD, ESMO 2017

^C Girard N et al. Abst 1302PD, ESMO 2017



- **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) (30).

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 dans les groupes 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 / ≥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 (31).

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes 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/m² J1, 8, 15 en 1 heure

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

OPTION : Si PDL1 ≥50% et PS0-1: 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, 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) (31).



4.4. Chimiothérapie de maintenance

- **La MAINTENANCE DE CONTINUATION** : consiste à continuer un des médicaments utilisés en première ligne.
Cette maintenance de continuation doit être réservée à des patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :
 - o Poursuite du bevacizumab si cette molécule a été administrée au départ.
 - o Pemetrexed : le pemetrexed a démontré une amélioration en terme 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 (32).
- **La SWITCH MAINTENANCE** : consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors des 4 premiers cycles :
 - o 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, dans les études rapportées (33).

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/m² J1-J22 en maintenance de continuation ou en switch-maintenance
- bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J21 en maintenance de continuation uniquement.

OPTION : gemcitabine (1250mg/m² J1, J8, J22) en maintenance chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (34).

OPTION : Double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m² J1, J22) chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (35).



4.5. Traitement de seconde et troisième ligne

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.

Après immunothérapie en première ligne, il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapies à base d'un doublet avec sel de platine, comme pour la 1^{ère} ligne, si l'état général le permet. Hors essai clinique, il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie en 2^{ème} ligne et plus chez des patients en ayant déjà reçue une.

A partir de la 2^{ème} 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.

4.5.1. Carcinome épidermoïde

Le nivolumab a démontré une meilleure survie que le docetaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes quel que soit le statut PDL1 (36). Le pembrolizumab a démontré aussi une supériorité par rapport au docetaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1 à plus de 1% (37). On rappelle que seul le nivolumab a été évalué dans des études de cohortes chez les patients de PS2, avec un profil d'efficacité moindre et de tolérance similaire aux patients de PS0-1. L'AMM du pembrolizumab n'est toutefois pas restrictive. Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques. On notera que le recours à l'immunothérapie en seconde ligne et plus s'entend uniquement chez des patients n'ayant pas reçue d'immunothérapie en première ligne. **Il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie chez des patients en ayant déjà reçue une** (hors essai clinique).

L'afatinib a obtenu son autorisation française pour les cancers bronchiques épidermoïdes après échec ou intolérance d'une première ligne, en démontrant une efficacité supérieure à l'erlotinib (38). Lors de la rédaction de ce document il n'y a actuellement pas de remboursement de l'afatinib en France dans cette indication, la demande ayant été retirée.

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^D.

Protocoles recommandés en seconde ou troisième ligne dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes

- nivolumab 3 mg/kg J1-J15
- pembrolizumab 2mg/kg J1-J22 si expression PDL1>1%
- docetaxel 75 mg/m² J1-J22
- erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

^D 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



4.5.2. Carcinomes NON-épidermoïdes

Le nivolumab a démontré une survie globale supérieure au docétaxel ; les patients n'étant pas sélectionnés sur le niveau de PDL1 (39). 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 de décès non significatif (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% (37). Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques. On notera que le recours à l'immunothérapie en seconde ligne et plus s'entend uniquement chez des patients n'ayant pas reçue d'immunothérapie en première ligne. Il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle immunothérapie chez des patients en ayant déjà reçue une (hors essai clinique).

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 (40). Néanmoins le bevacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et doit 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 terme de survie globale (41). 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 ou troisième ligne dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- nivolumab 3 mg/kg J1-J15 chez les PS<2
- pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines si PDL1> 1%
- pemetrexed 500 mg/m² J1-J21
- docetaxel 75 mg/m² tous les 21 jours
- paclitaxel Hebdomadaire – bevacizumab
 - paclitaxel 90 mg/m², J1, 8 et 15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours
- erlotinib 150 mg/j lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

4.6. Traitement de ligne ultérieure

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

4.7. 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 4 cycles (soit 2 à 3 mois selon le traitement utilisé). Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une progression et d'évaluer plus précocement la réponse.

- Comment évaluer la réponse ?

Elle s'effectue par tomodensitométrie et éventuellement une fibroscopie bronchique.



4.8. Oligométastases : métastase unique de cancer bronchique

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (3).
- De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre : une chimiothérapie avec ou sans poursuite d'une chimiothérapie de maintenance et/ou un traitement local (chirurgie / radiothérapie / autre) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle. La stratégie complète et l'ordre des séquences doivent être définis en RCP (Voir les 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 : afatinib (40 mg/j), ou erlotinib (150 mg/j), ou gefitinib (250 mg/j). Ces molécules ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression (42).

L'essai FLAURA, comparant en 1^{ère} ligne l'osimertinib à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) 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) (43). 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). Lors de la rédaction de ce document, l'osimertinib n'avait pas obtenu d'AMM 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 (44).

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.

L'association erlotinib-bevacizumab a démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR (16 mois vs 9,7 mois (HR=0,54 [0,36-0,79] ; P=0,0015) (45). Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas de remboursement de cette association en France dans cette indication.

5.2. Stratégie à progression tumorale

En cas de ré-évolution un prélèvement (sang/tissus) doit être fait. Une recherche sur ADN tumoral circulant peut être réalisée à la recherche de la mutation T790M. 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 (46,47).

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 (48).



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. 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. L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine et chez les patients PDL1+.

Recommandations

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

- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale :

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

- En cas de progression, 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 est l'osimertinib 80mg/j.

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 *EGFR*

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

6. Tumeur avec réarrangement de *ALK*

6.1. Traitement de 1^{ère} ligne

Il est démontré que le crizotinib (250mg x 2/j) en première ligne thérapeutique en cas d'adénocarcinome avec translocation *ALK* est plus efficace que les chimiothérapies à base de sels de platine et pemetrexed (pas de remboursement dans cette indication à la date de rédaction) (49).

Il en est de même pour le ceritinib qui a démontré une efficacité supérieure à une chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed à la dose 750mg/j (50). Une AMM et un prix ont été fixés dans cette indication. On notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques, une efficacité comparable et une meilleure tolérance (51).

Plus récemment l'alectinib a démontré une efficacité supérieure au crizotinib 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]) ; $P < 0,001$) (52). Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (Cf. Référentiel métastases cérébrales) (53,54). L'alectinib a son AMM mais n'a pas encore de prix et n'est donc pas disponible en France au moment de la rédaction de ce document. Lorsqu'il sera disponible, l'alectinib sera le traitement à privilégier dans cette indication.

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 4) (55).

En cas de première progression sous ITK, il est recommandé d'utiliser le ceritinib qui a l'AMM et qui est disponible (56) ; ou l'alectinib lorsqu'il sera disponible en France (AMM obtenue) (57) ; ou d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance.

Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors (hors crizotinib). Le recours aux ATU pour le brigatinib (ATU à la date de rédaction) (58) et le lorlatinib (ATU à la date de rédaction) doit être considéré (59). 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 (60). L'administration des traitements de seconde ligne, y compris d'une immunothérapie, est discutée en situation de ligne ultérieure.



Cellular ALK Phosphorylation mean IC50 (nmol/L)

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

IC50 ≤ 50 nmol/L

IC50 > 50 < 200 nmol/L

IC50 ≥ 200 nmol/L

Tableau 4 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (55).

Recommandations – Cancers de stades avancés avec réarrangement ALK

- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg X 2/j) ; ou ceritinib. L’alectinib sera privilégié lorsqu’il sera disponible dans cette indication.
- Le traitement de seconde ligne repose sur un autre ITK parmi le ceritinib et l’alectinib (600mgX2/j) lorsqu’il sera disponible dans cette indication.
- Le traitement de 3^{ème} ligne et plus repose sur l’utilisation séquentielle des différents ITK disponibles et/ou en ATU et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques.
- Il est recommandé d’initier le ceritinib à la dose de 450mg/j au cours du repas pour en accroître sa tolérance.
- 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 d’une par un autre ITK sensible.



7. Tumeur avec mutation de *BRAF V600E*

L'association dabrafenib (ciblant BRAF, 300 mg x2/j) et trametinib (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (61–63). On notera que l'indication est restreinte aux patients présentant une mutation V600E exclusivement. A la date de la rédaction de ce document, l'AMM de cette association était obtenue mais elle n'est pas remboursée en France dans cette indication. Le combo est toutefois disponible pour le traitement du mélanome métastatique.

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.

OPTION : En cas de mutation *BRAF V600E*, un traitement par ITK associant dabrafenib et trametinib peut être proposé dès la première ligne ou alternativement en seconde ligne (prix non disponible dans cette indication).

8. 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^E (64).

Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de *ROS1* chez les patients non traités par ITK antérieurement (65).

Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de pemetrexed. Une ATU pour le lorlatinib peut aussi être demandée lors d'évolution ultérieure(59).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ROS1*

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

DIVERS

1 Cancers métachrones ou synchrones

Ce ne sont pas des contre-indications opératoires formelles.

2 Cancer bronchique sur poumon unique

Dans des cas rigoureusement sélectionnés, une exérèse chirurgicale économe peut être réalisée.

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



CANCER RADIO-OCCULTE

Se rapporter au référentiel endoscopie.

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

OPTION : thermo coagulation.

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

DEPISTAGE

Se rapporter au référentiel Nodules.

Un dépistage systématique chez un patient sans signe fonctionnel respiratoire, même fumeur, par radiographie, ou cytologie de crachat n'est pas utile. L'essai NLST a démontré l'intérêt d'un dépistage par scanner thoracique faible dose (sans injection) annuel chez des patients fumeurs de plus de 30 PA (actifs ou sevrés depuis moins de 15 ans) et âgés de 55 à 74 ans (66). Le bénéfice était une réduction de 20% de la mortalité par cancer bronchique et de 6,7% de la mortalité toute cause.

Ce résultat ne peut être transposé dans une population différente (âge, tabagisme, facteurs de risque, etc.). Il n'existe à ce jour aucun dépistage organisé du cancer bronchique en France.



SURVEILLANCE

Le patient doit bénéficier d'une surveillance du fait des risques de ré-évolution et de second cancer. Dans le but d'augmenter la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer un second cancer ou une rechute accessible à un traitement performant.

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

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

L'essai IFCT 0302 - surveillance a été rapporté à l'ESMO 2017. Il avait pour objectif de comparer deux stratégies de surveillance des patients opérés (stades I à IIIA de la 6^{ème} TNM) : une stratégie minimaliste basée sur la radiographie pulmonaire, et une stratégie maximaliste basée sur le scanner. Il faut noter que 82% des patients inclus étaient de stades I et II. Il apparaît que les deux stratégies ne sont pas différentes (en termes de survie). Il n'est donc pas justifié de réaliser un scanner semestriel les deux premières années. Par contre, au-delà de trois ans (période à risque de rechute métastatique et/ou de récurrence locorégionale), le scanner annuel pourrait être plus performant, notamment pour détecter les seconds cancers. Au-delà de 5 ans, il est nécessaire de prendre en compte la dimension liée à l'irradiation par scanners répétés. A titre de comparaison, un scanner basse dose annuel correspond à moins de 6 mois d'irradiation naturelle en France ou 50 radiographies pulmonaires (67). Le TEP-scanner n'a pas d'indication dans la surveillance des patients.

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



ARBRES DECISIONNELS

1. Stades I et II

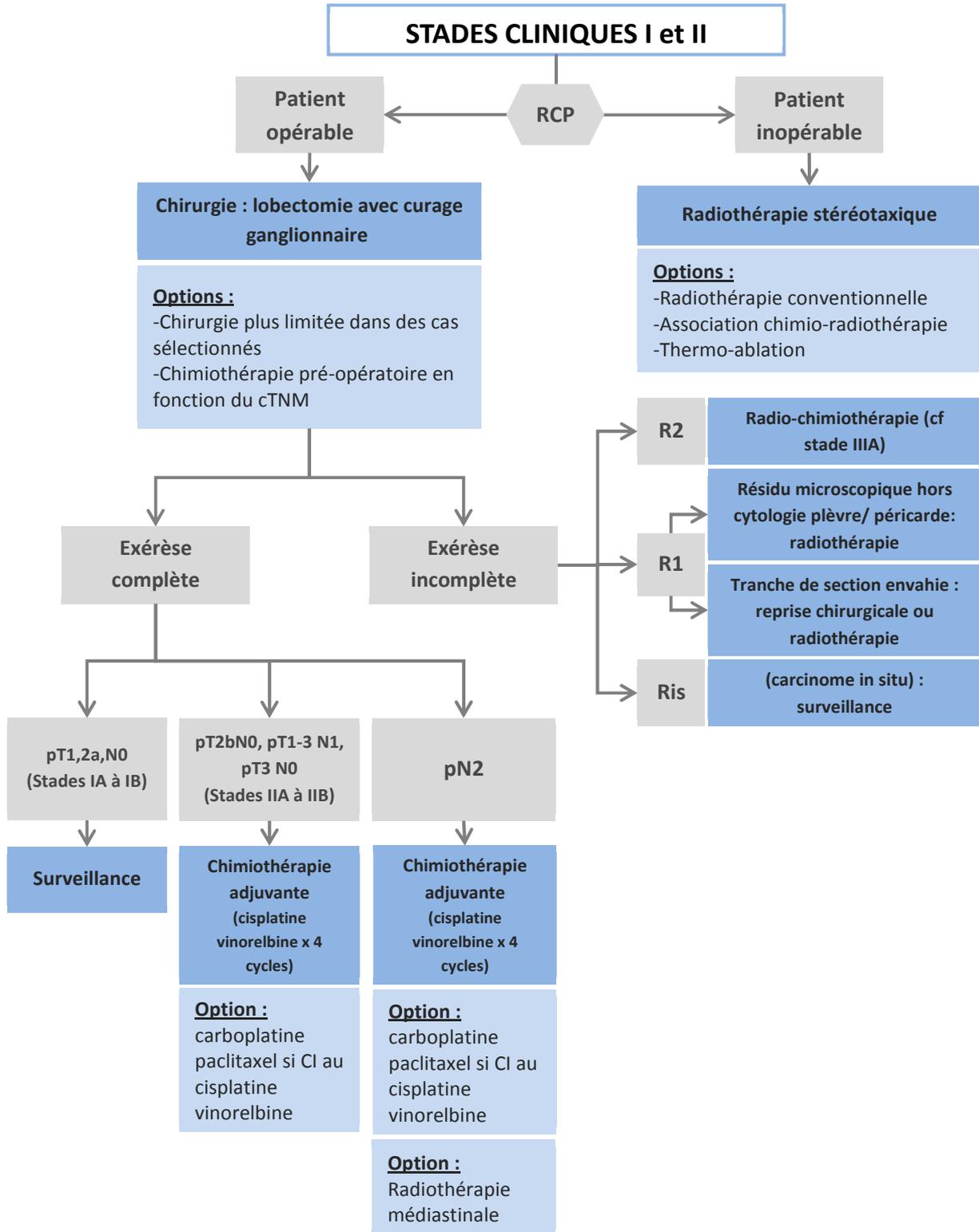


Figure 7 - Arbre décisionnel pour les stades cl et cII



2. Stades cIIIA

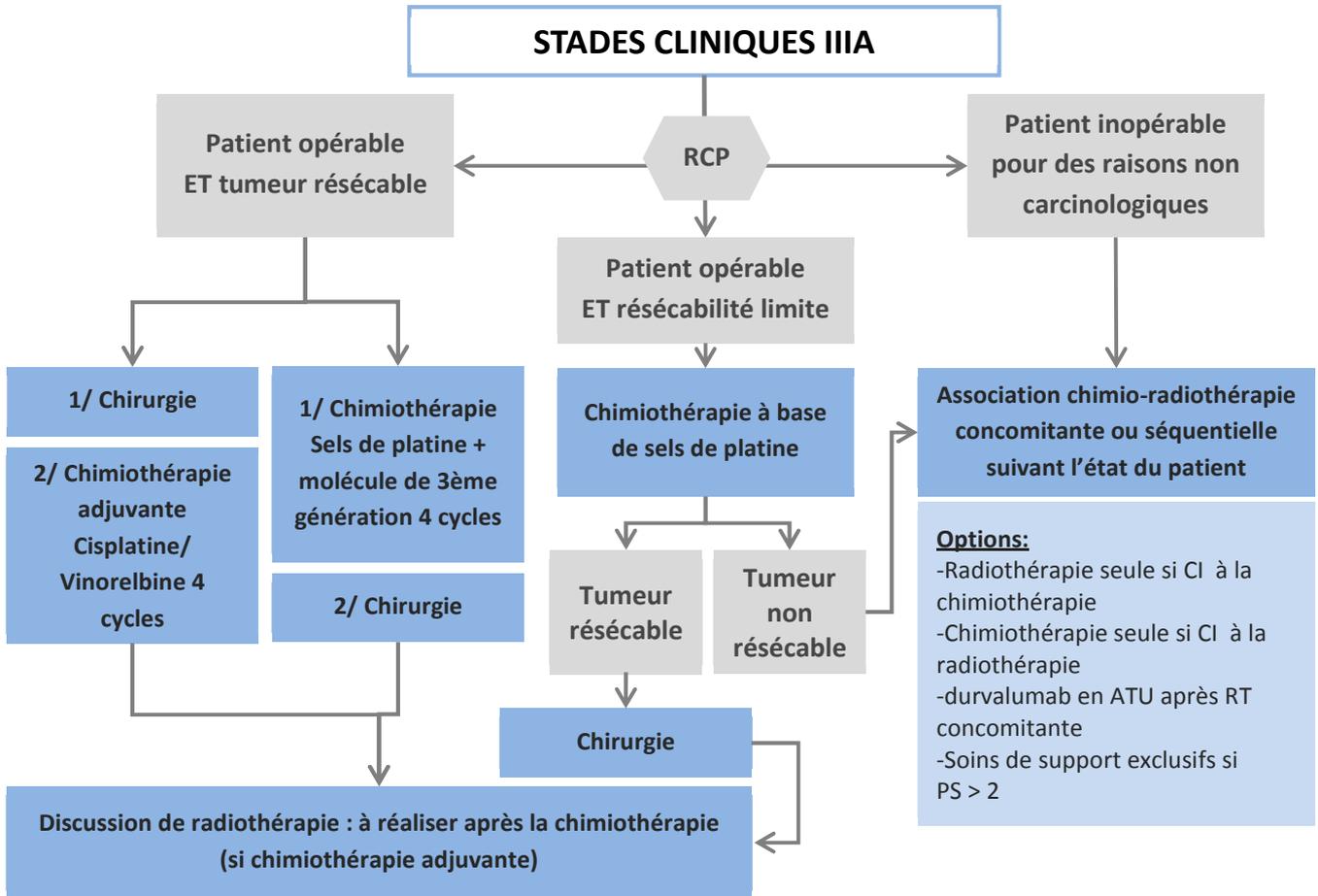


Figure 8 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA



3. Stades IIIB - IIIC

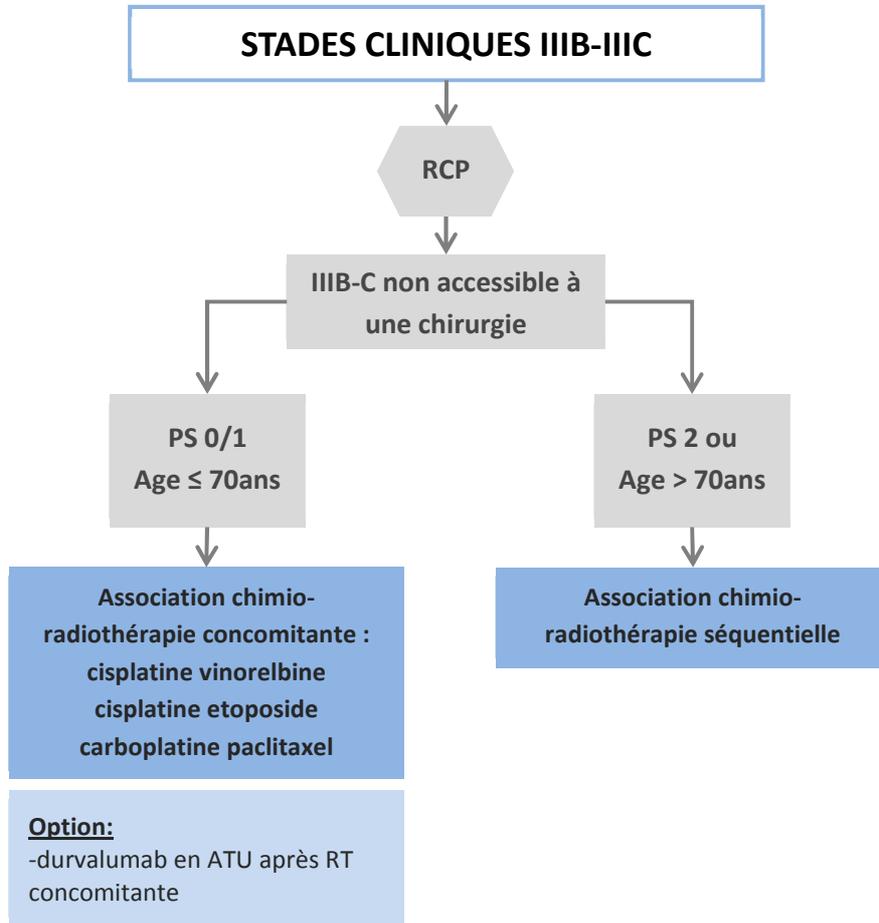


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades IIIB-IIIC



4. Tumeurs de l'apex

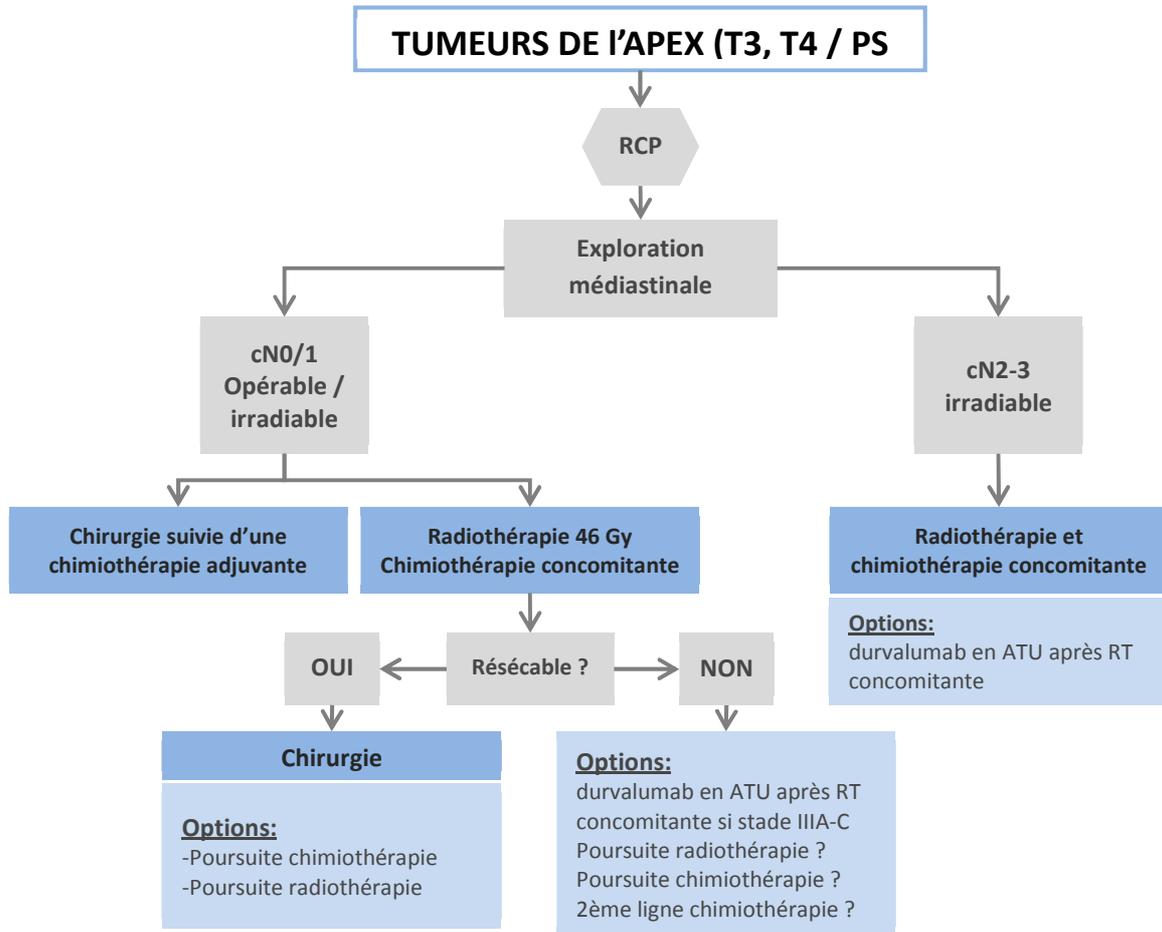
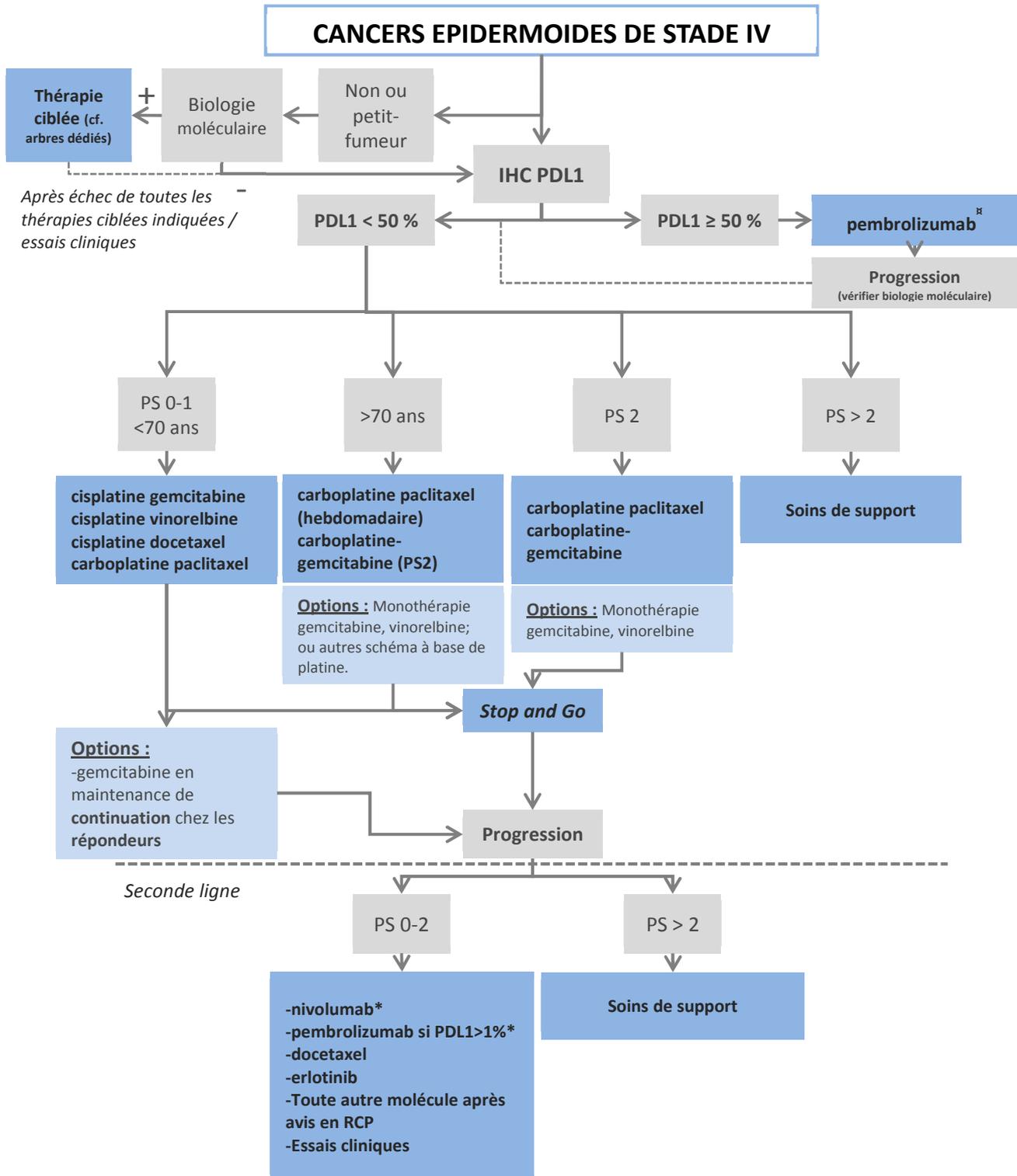


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



5. Stade IV / Carcinome épidermoïde

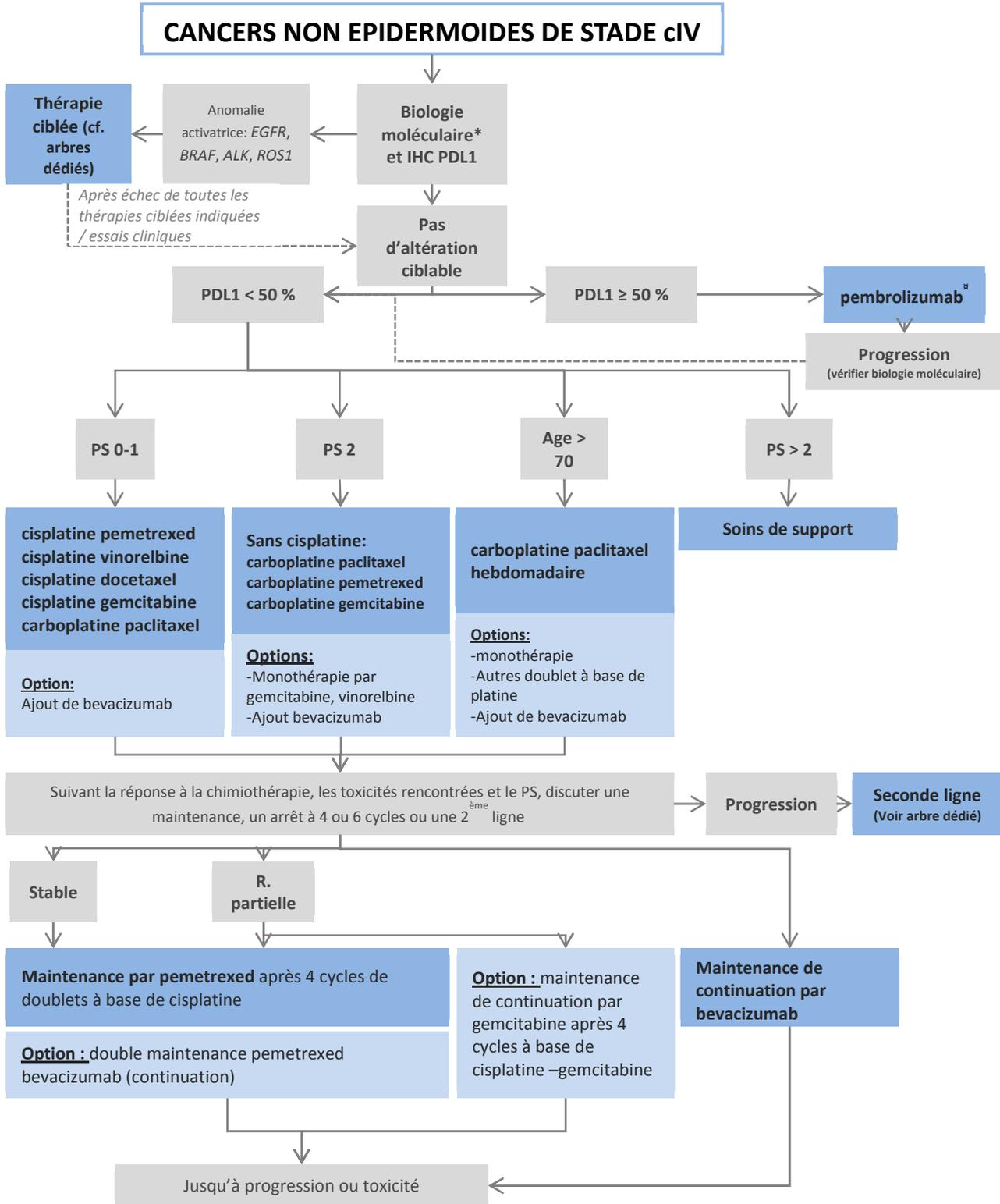


⌘ Hors PS>2, option pour les >70ans et PS2 - * si immunothérapie non utilisée précédemment

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



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

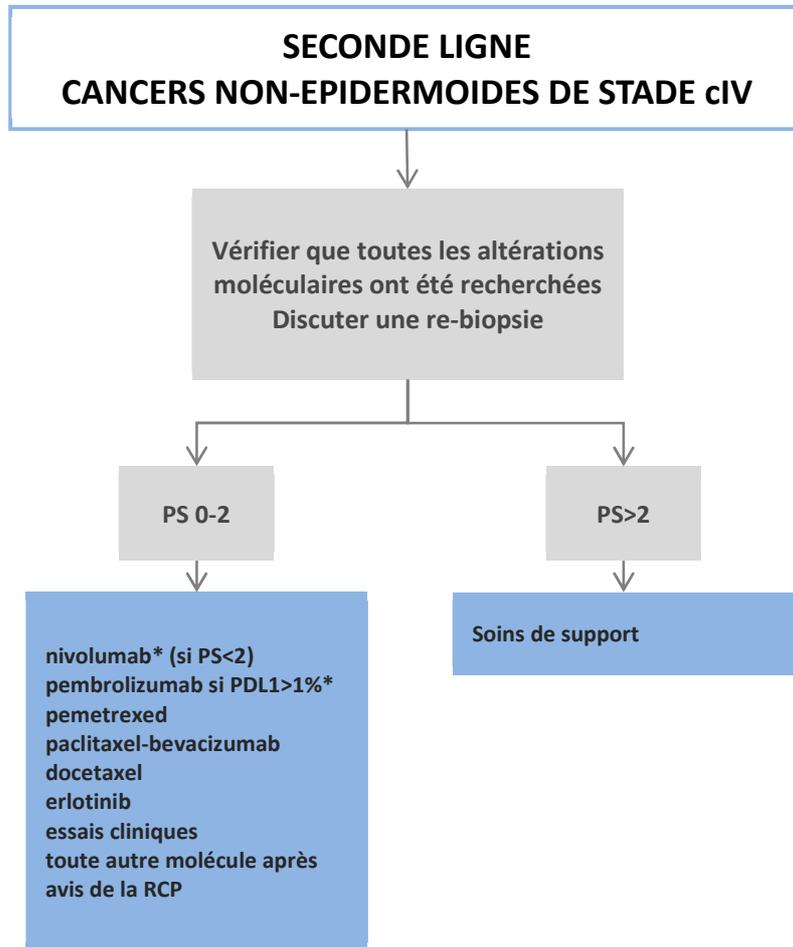


*Sur échantillon tissulaire ou sur ADN circulant si échec / insuffisance - † Hors PS>2, option pour les >70ans et PS2

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

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



8. Mutation EGFR

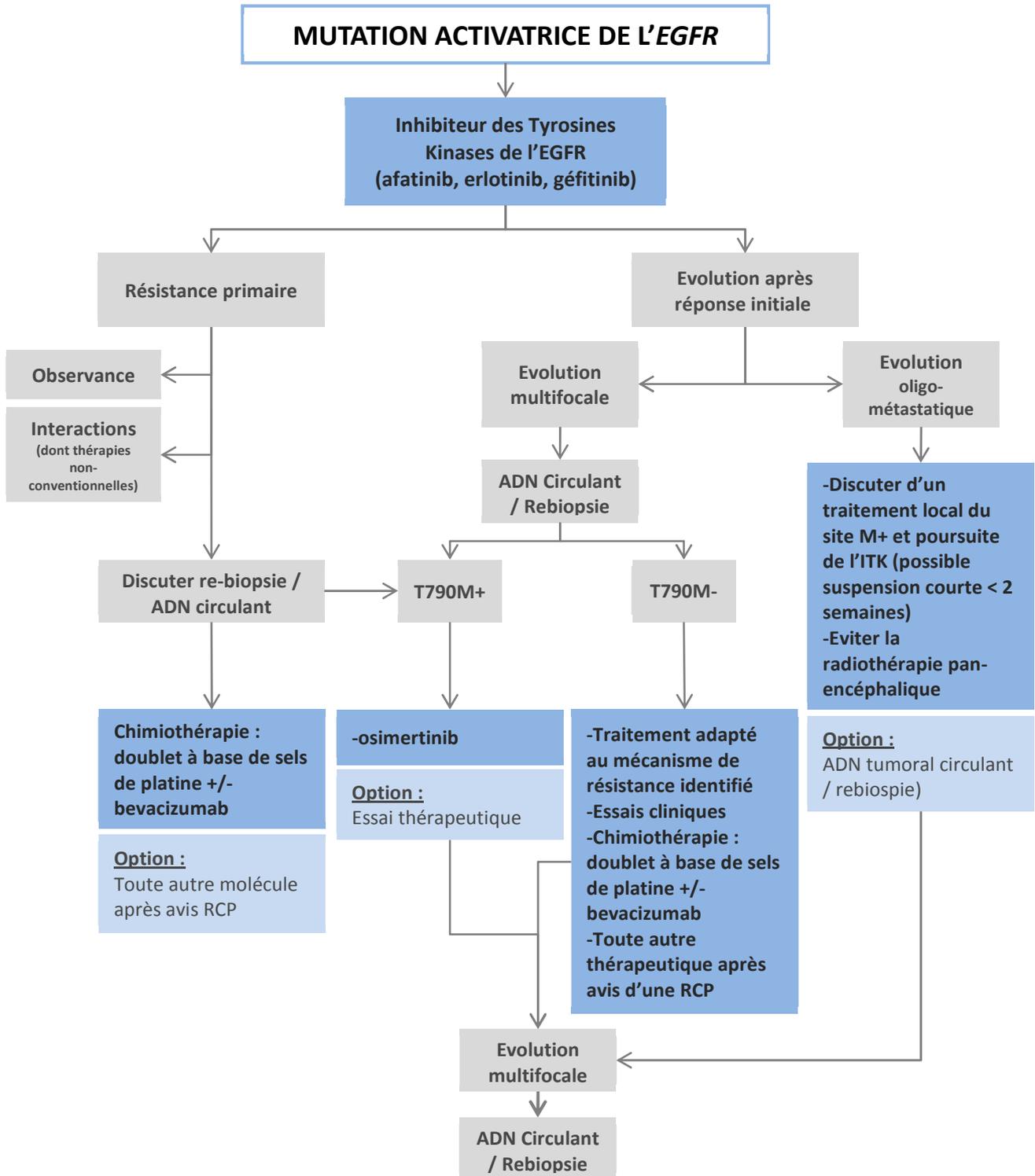
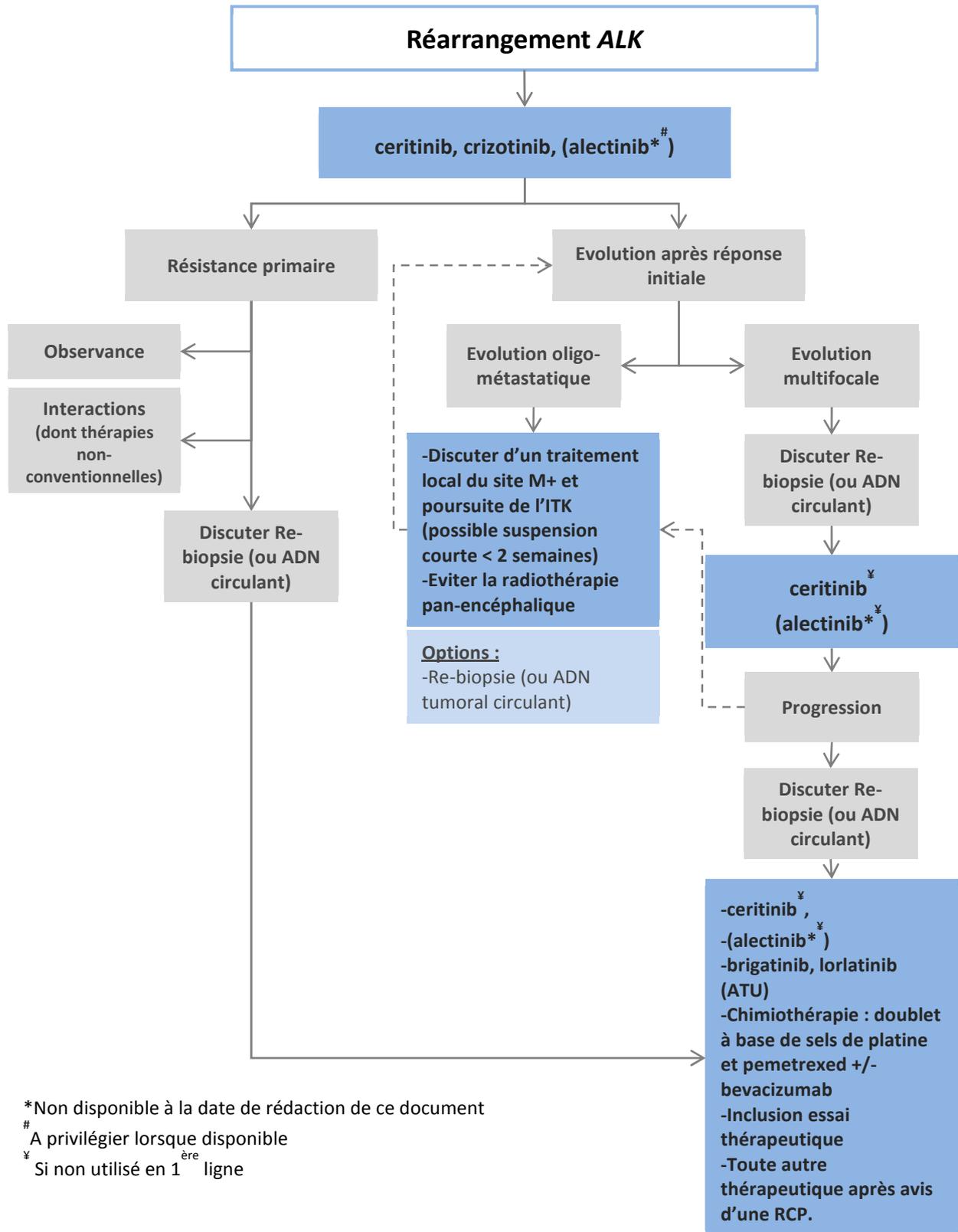


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



9. Réarrangement ALK



*Non disponible à la date de rédaction de ce document

A privilégier lorsque disponible

¥ Si non utilisé en 1^{ère} ligne

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



ANNEXE 1 : ADN TUMORAL CIRCULANT

Utilisation de l'ADN circulant pour le diagnostic non-invasif des anomalies somatiques des CBNPC.

Il est possible de diagnostiquer en routine certaines altérations somatiques par analyse de l'ADN circulant plasmatique. Cette technique étant récente, le type et le nombre d'altérations qui peuvent être diagnostiquées est dépendant du laboratoire dans laquelle l'analyse est demandée. Elle est également possiblement rapidement évolutive.

Le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique (GFCO) retient actuellement deux indications pour la recherche d'altérations somatiques en routine (47) :

-La recherche d'altération somatique est spécialement indiquée en cas d'échec ou d'impossibilité de recherche sur l'ADN tissulaire issue de la biopsie, dans les situations de diagnostic initial de CBNPC de stades avancés dans lesquelles la recherche d'altération somatiques est indiquée (Figure 17);

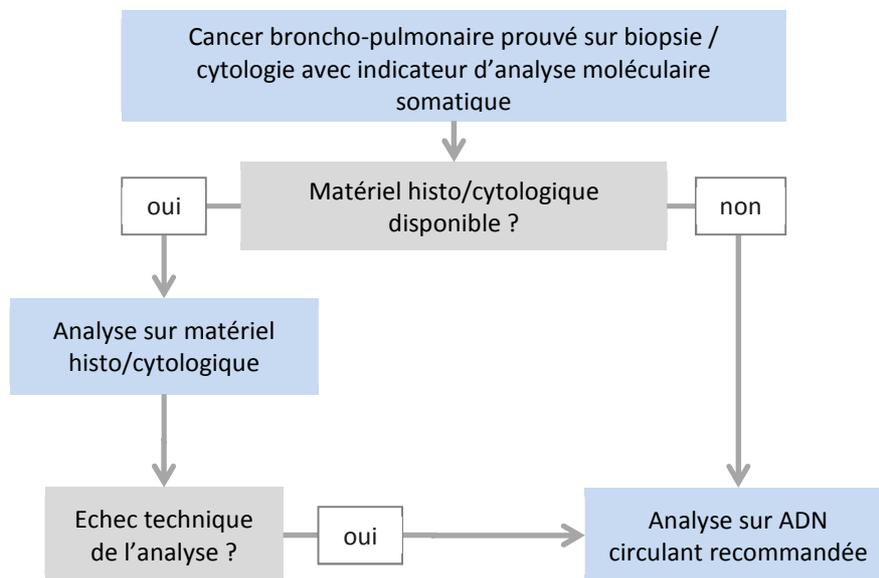


Figure 16 – Indication de l'analyse moléculaire sur ADN circulant en situation de diagnostic moléculaire initial

- Le GFCO recommande également la recherche d'altération somatique est spécialement indiquée en première intention, pour la recherche de mutation de résistance de l'EGFR cible (substitution T790M dans l'exon 20) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé, traités par ITK de l'EGFR, en situation de progression de la maladie. Un résultat négatif doit toutefois être interprété avec prudence (risque de « faux négatifs ») et il est alors nécessaire de réaliser une re-biopsie tissulaire (si elle est techniquement possible) pour rechercher le mécanisme de résistance. Le recours à de nouveaux prélèvements sanguins est une alternative possible en cas de progression lente sous ITK, en cas de contre-indication, d'impossibilité ou d'échec de la re-biopsie (Figure 18).
- Enfin, il est possible de détecter certaines mutations de résistance d'ALK (panel variables selon les laboratoires). Il peut donc être intéressant de rechercher ces mutations, en cas de résistance à l'ITK chez un patient avec un réarrangement d'ALK, dans le but de guider le traitement.
- Les techniques d'analyses et les conditions de réalisation du prélèvement dépendent du laboratoire dans lequel est réalisée l'analyse. La durée de rendu du résultat est également variable selon le laboratoire. Le GFCO recommande un délai de rendu inférieur à 15 jours. De même, selon les laboratoires, d'autres supports (cellules tumorales circulantes, ARN messagers,...) peuvent être disponibles. Il est recommandé d'identifier sa(s) plateforme(s) de « biopsies liquides » et de ne pas hésiter à interagir régulièrement avec elle.

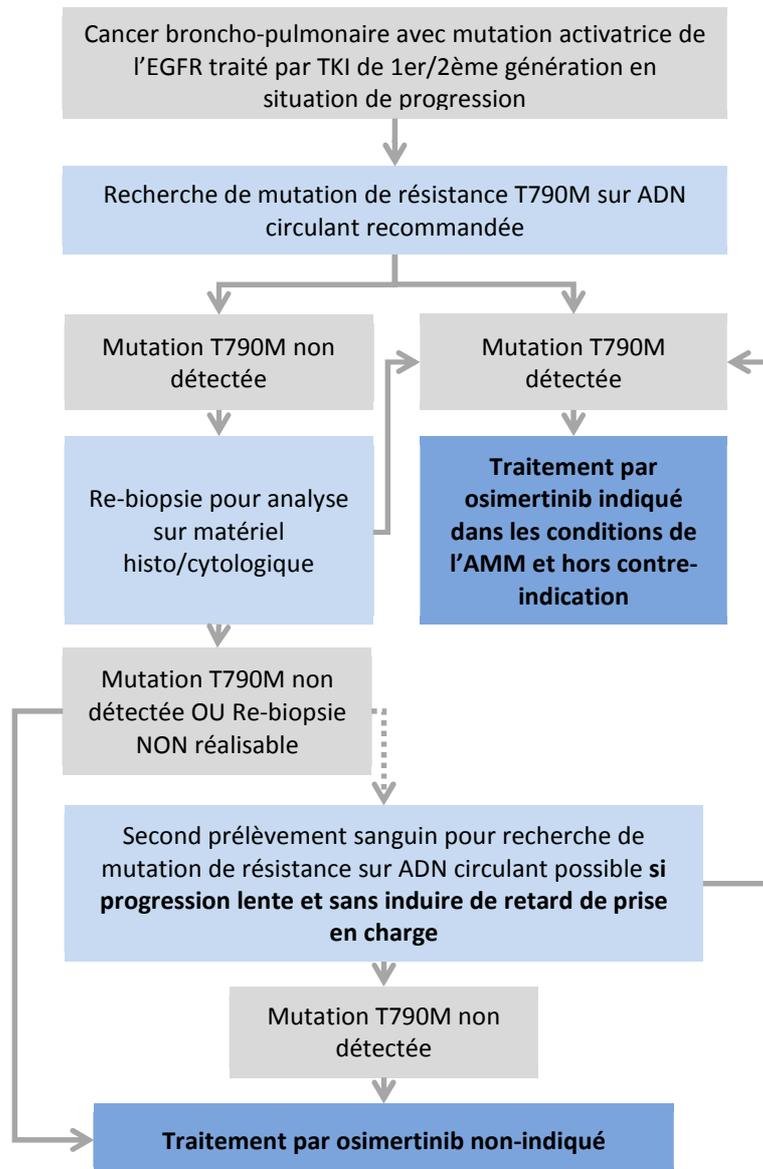


Figure 17 – Stratégie d’indication de l’analyse moléculaire sur ADN circulant en situation de diagnostic moléculaire de résistance aux ITK de l’EGFR de 1^{ère}/2^{ème} génération

- L’attention des prescripteurs est attirée sur un élément important du compte-rendu : la quantité d’ADN (nombre de copie sauvage) sur laquelle porte l’analyse. En effet, la sensibilité de détection des altérations somatiques est fortement corrélée à la quantité d’ADN analysé. Cet élément est à prendre en compte en cas de résultats négatif (absence d’anomalie détectée) sans qu’il ne soit possible de déterminer un seuil. De manière générale, l’interprétation de ces examens étant évolutive et parfois difficile, il est conseillé de ne pas hésiter à interagir avec les bio-pathologistes, le cas échéant en RCP.

La recherche d’altération somatique **ne doit pas être utilisée** en routine dans les indications suivantes :

- Diagnostic positif de cancer bronchique, en l’absence de preuve histologique ;
- Monitoring à visée prédictive de l’évolution du nombre de copie muté sous traitement ;
- Diagnostic d’altération non ciblable par une thérapie ciblée (hors mutation KRAS au diagnostic dont la présence est un élément fort pour l’absence d’autres altérations ciblables).



ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (68,69)

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



Cancer bronchiques non à petites cellules

Tumeurs de type glandes salivaires

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

Papillomes

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

Adénomes

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

Tumeurs mésoenchymateuses

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

Tumeurs lymphohistiocytiques

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

Tumeurs d'origine ectopique

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

†nouveaux termes ou termes modifiés depuis la classification OMS 2004



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

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

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

Tableau 6 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (68,69))



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. 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):3S3-3S39.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
16. 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.
17. 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.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29.



19. 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.
20. 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;
21. 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 nov 2016;375(19):1823-33.
22. 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.
23. 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-naive 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.



37. 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.
38. Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2015;16(8):897-907.
39. 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.
40. 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).
41. 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.
42. 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.
43. 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;
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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;
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* sept 2014;15(10):1119-28.
55. 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.
56. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.



57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):642-50.
63. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2017;18(10):1307-16.
64. 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.
65. 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.
66. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 23 mai 2013;368(21):1980-91.
67. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mars 2013;24(3):586-97.
68. 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.
69. 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.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt potentiels 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 :

AUDIGIER-VALETTE : BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, MSD
 ARPIN D. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen (Congrès)
 AVRILLON V. : Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Congrès) ;
 BARANZELLI A. : BMS (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, GSK, Lilly, MSD (Support non financier) ; Amgen (Congrès)
 BAUD M. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche (Congrès) ; Pfizer (Autre- dont brevet, intéressement...)
 BAYCE BLEUEZ S. : Roche (Bourse/financement) ; Amgen (Rémunération personnelle) ; Lilly, Pierre Fabre (Support non financier) ; Amgen, Roche (Congrès)
 BELLIERE A. : Kyowa Kirin (Congrès)
 BERNARDI M. : BMS (Bourse/financement) ; GFPC, IFCT, Roche (Congrès)
 BEYNEZ P. : Roche (Congrès)
 CADRANEL J. : AstraZeneca, Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Roche, Boehringer Ingelheim (Congrès)
 COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sysmex, Takeda (Bourse/financement) ; AstraZeneca, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Sysmex (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Roche (Congrès)
 DECROISSETTE C. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Roche (Rémunération personnelle) ; BMS, Pierre Fabre, Roche (Congrès)
 DESSEIGNE M. : GFPC (Congrès)
 DOT J.-M. : Chesi (Congrès) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, MSD (Autre- dont brevet intéressement)
 DUMAS I. : BMS (Congrès)
 DURUISSEAUX M. : Novartis, Pfizer (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle)
 FALCHERO L. : BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche (Rémunération personnelle) ; Novartis, Roche (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer (Congrès)
 FERRER L. : BMS (Congrès)
 FONTAINE DELARUELLE C. : Boehringer Ingelheim, MSD (Congrès)
 FOUCHER P. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Vifor (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD (Congrès)
 FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Hospira, Pfizer, Roche, Teva (Support non financier) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Congrès)
 GIAJ LEVRA M. : BMS, Roche Diagnostic (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Roche (Congrès)
 GIRARD N. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Bourse/financement) ; Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Ignyta, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; BMS, Roche (Congrès)
 GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim, Lilly (Congrès)
 GREILLIER L. : Novartis, Roche (Bourse/financement) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Support non financier) ; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Congrès)
 GROUET A. : Boehringer Ingelheim, Novartis (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Novartis (Congrès)
 HOMINAL S. : Amgen, AstraZeneca, Lilly, Janssen-Cilag, Roche (Congrès)
 JANICOT H. : Amgen (Congrès) ; Novartis (Rémunération personnelle)
 JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim, Elia Médical, Lilly (Congrès)
 JOUAN M. : Amgen (Congrès)
 KIAKOUAMA L. : Boehringer Ingelheim (Congrès) ; BMS, Merck (Autre- dont brevet intéressement)
 LARIVE S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)
 LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)
 LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim (Congrès)
 LUCHEZ A. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Amgen (Congrès)
 MARTEL-LAFAY I. : Pierre Fabre (Rémunération personnelle)
 MARTIN E. : Lilly (Rémunération personnelle)
 MASTROIANNI B. : BMS, Roche (Bourse/financement) ; Amgen, AstraZeneca (Rémunération personnelle)
 MERLE P. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer (Congrès)
 MORO-SIBILOT D. : Amgen, Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Roche (Congrès) ;
 ODIER L. : Lilly (Rémunération personnelle)
 PEROL M. : AstraZeneca, Lilly, Roche (Bourse/financement) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda (Rémunération personnelle) ; Amgen, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Roche (Congrès) ;
 PERROT E. : Elivie, Pfizer (Congrès)
 PINSOLLE J. : Pfizer, Roche (Bourse/financement) ; Pierre Fabre (Rémunération personnelle) ; Agiradom, Pfizer (Congrès)
 QUOIX E. : Abbvie, BMS, Novartis (Rémunération personnelle) ; Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)



SOUQUET P.-J. : Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis (Bourse/financement) ; Lilly, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis (Congrès) ; Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Novartis, Roche (Autre- dont brevet intéressement)
 SWALDUZ A. : Roche (Bourse/financement) ; Boehringer Ingelheim, Hospira (Congrès)
 TAVIOT B. : Boehringer Ingelheim, Elivie (Congrès)
 THIBONNIER L. : Lilly (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, Chiesi, Roche (Support non financier)
 TIOU A. : Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)
 TOFFART A.-C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Vifor Pharma (Rémunération personnelle) ; Boehringer Ingelheim, BMS, Roche (Congrès)
 WATKIN E. : MSD (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Support non financier)
 WESTEEL V. : AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Roche (Rémunération personnelle) ; AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Roche (Congrès)
 ZALCMAN G. : AstraZeneca, BMS, Roche (Bourse/financement) ; BMS, Clovis Oncology, MSD (Rémunération personnelle) ; Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, Lilly, MSD, Pfizer, Roche (Support non financier) ; AstraZeneca, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

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

MENTIONS LEGALES

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2018) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels de 2018 d'ARISTOT sont : **Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda**, Chugai et Lilly.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2018 sont mis en forme par Sébastien Couraud (ARISTOT) et par les équipes de CANCERODIGEST. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par les Réseaux Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Oncauvergne ainsi que sur le site LeCancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Couraud S, Souquet P.-J., Toffart A.-C. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2018. ARISTOT.2018. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Couraud S, Souquet P.-J., Toffart A.-C., on behalf of the editing committee of *Auvergne Rhône-Alpes* Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2018 Update]. ARISTOT 2018 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr.

L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est labellisée par:



L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est édité par:

