

Mise à jour

2022

Cancer bronchique non à petites cellules

**18^{ème}
édition**



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

Pr. Sébastien Couraud
Coordonnateur

Pr. Anne-Claire Toffart - Dr. Florence Ranchon
Dr. Patrick Merle - Pr. Pierre-Jean Souquet
Et le comité de rédaction de l'édition 2022

Une édition



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



SOMMAIRE

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

SOMMAIRE	2
GRUPE DE TRAVAIL CBNPC	4
COMITE DE RÉDACTION	5
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	6
CLASSIFICATION TNM 8 ^{ÈME} ÉDITION	7
BILAN DIAGNOSTIQUE	10
1. <i>Diagnostic anatomo-pathologique</i>	10
2. <i>Diagnostic moléculaire</i>	11
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	14
1. <i>Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?</i>	14
2. <i>Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?</i>	14
3. <i>Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?</i>	15
4. <i>Comment évaluer l'extension métastatique ?</i>	16
5. <i>Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension</i>	17
6. <i>Evaluation gériatrique</i>	17
7. <i>Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique</i>	17
8. <i>Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique</i>	18
TRAITEMENT	21
1. <i>Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable</i>	21
1.1. Attitude thérapeutique	21
1.2. Exérèse incomplète	22
1.3. pN0- N1- N2.....	22
1.4. Divers.....	23
2. <i>Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables</i>	23
3. <i>Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC)</i>	23
3.1. Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables	24
3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables.....	24
3.3. Stade III A : cas particulier des T4.....	25
3.4. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)	25
4. <i>Stades pIB à pIIIA réséquées avec mutation EGFR</i>	26
5. <i>Formes métastatiques - stade IV</i>	27
5.1. Introduction.....	27
5.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 0 ou 1	27
5.3. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 2.....	29
5.4. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients de plus de 70 ans.....	30
5.5. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV	31



5.6.	Traitement de maintenance.....	31
5.7.	Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s).....	33
5.8.	Evaluation de la réponse.....	34
5.9.	Oligométastases.....	35
6.	Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR.....	35
6.1.	Au diagnostic initial.....	35
6.2.	Insertions dans l'exon 20 EGFR.....	37
6.3.	EGFR : stratégie à progression tumorale.....	38
6.4.	Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR.....	41
7.	Tumeur avec réarrangement de ALK.....	41
7.1.	Traitement de 1ère ligne.....	41
7.2.	Progression sous ITK de première ligne.....	42
8.	Réarrangements de ROS1.....	45
9.	Tumeur avec mutation de BRAF V600E.....	46
10.	Fusion de NTRK.....	47
11.	Mutations dans l'exon 14 de MET.....	48
12.	Réarrangement de RET.....	49
13.	Mutations G12C de KRAS et autres.....	50
14.	Mutation HER2 (mutation ou insertion dans l'exon 20).....	50
15.	Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes.....	50
16.	Inhibiteurs des Tyrosines Kinases utilisés dans les CBNPC.....	51
	CANCER RADIO-OCULTE.....	55
	SURVEILLANCE.....	56
1	<i>CBNPC opérés.....</i>	56
2	<i>CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique.....</i>	56
3	<i>Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante.....</i>	57
4	<i>Carcinomes bronchiques de stades IV.....</i>	58
5	<i>Suivi des patients par des outils connectés.....</i>	58
	ARBRES DECISIONNELS.....	60
1.	<i>Stades I et II.....</i>	60
2.	<i>Stades cIIIA.....</i>	61
3.	<i>Stades IIIB - IIIC.....</i>	62
4.	<i>Tumeurs de l'apex.....</i>	63
5.	<i>Stade IV / Carcinome NON épidermoïde / 1^{ère} ligne.....</i>	64
6.	<i>Stade IV / épidermoïde / 1^{ère} ligne.....</i>	65
7.	<i>Stade IV / Seconde ligne.....</i>	66
8.	<i>Mutation EGFR.....</i>	67
9.	<i>Réarrangement ALK.....</i>	68
	ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2021 (5).....	69
	REFERENCES.....	73
	DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	78
	MENTIONS LEGALES ET LICENCE.....	79

GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Pr Sébastien Couraud (coord.)

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

Pr Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble.

Dr Florence Ranchon

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

Dr Patrick Merle

Service de Pneumologie, oncologie thoracique
CHU de Clermont-Ferrand

Pr Pierre-Jean Souquet

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



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Dr. ASWAD Nicolas, Lyon
 Dr. ARPIN Dominique, Villefranche
 Dr. AUBANEL Marjorie, B en Bresse
 Dr. AVRILLON Virginie, Lyon
 Dr. BAYLE BLEUEZ Sophie, St Etienne
 Dr. BEAUFILS Fabien, Lyon
 Dr. BELLIERE Aurélie, Clermont-Ferrand
 Dr. BLANCHET LEGENS Anne Sophie, Lyon
 Dr. BOMBARON Pierre, Lyon
 Dr. BOULEDRAK Karima, Lyon
 Pr. BREVET Marie, Lyon
 Dr. BRUN Philippe, Valence
 Dr. CAILLET Bruno, Lyon
 Dr. CHADEYRAS Jean Baptiste, Clermont
 Dr. CHUMBI FLORES Washington René, Lyon
 Pr. CONFAVREUX Cyrille, Lyon
 Pr. COURAUD Sebastien, Lyon
 Dr. DARRASON Marie, Lyon
 Dr. DEBERNE Mélanie, Lyon
 Dr. DECROISSETTE Chantal, Annecy
 Dr. DEMIR Sarah, Lyon
 Dr. DENIS Natacha, Grenoble
 Dr. DESAGE Anne Laure, St Etienne
 Dr. DESSEIGNE Marine, Firminy
 Dr. D'HOMBRES Anne, Lyon
 Dr. DREVET Gabrielle, Lyon
 Dr. DURUISSEAU Michael, Lyon
 Dr. FALCHERO Lionel, Villefranche
 Dr. FONTAINE-DELARUELLE Clara, Lyon
 Pr. FOURNEL Pierre, Saint-Etienne
 Dr. GAILLARD Claire Marine, Lyon
 Dr. GALVAING Géraud, Clermont-Ferrand
 Dr. GERINIERE Laurence, Lyon
 Dr. GRANGEON VINCENT Valérie, Roanne
 Dr. GROLLEAU Emmanuel, Lyon
 Dr. HAMMOU Yassine, Lyon
 Dr. HOMINAL Stéphane, Annecy
 Dr. JOUAN Mathilde, Lyon
 Dr. KIAKOUAMA Lize, Lyon
 Dr. LAFITE Claire, Lyon
 Pr. LANTUEJOULS Sylvie, Lyon
 Dr. LE BON Marielle, Lyon
 Dr. LOCATELLI SANCHEZ Myriam, Lyon
 Dr. LUCHEZ Antoine, St Etienne
 Dr. MARICHY Catherine, Vienne
 Dr. MARTEL-LAFAY Isabelle, Lyon
 Dr. MASTROIANNI Bénédicte, Lyon
 Pr. MORO-SIBILOT Denis, Grenoble
 Dr. ODIER Luc, Villefranche sur Saône
 Dr. PATOIR Arnaud, St Etienne
 Dr. PAULUS Valérie, Annemasse
 Dr. PEROL Maurice, Lyon

Dr. PERQUIS Marie Pierre, St Etienne
 Dr. PERROT Emilie, Lyon
 Dr. PINSOLLE Julian, Chambéry
 Dr. ROTARU Alina, Roanne
 Dr. SINGIER Gaétan, Lyon
 Pr. SOUQUET Pierre-Jean, Lyon
 Dr. SWALDUZ Aurélie, Lyon
 Dr. TABUTIN Mayeul, Lyon
 Dr. TAVIOT Bruno, Villeurbanne
 Dr. TEMPLEMENT Dorine, Annecy
 Dr. THIBONNIER Lise, Clermont Ferrand
 Dr. TIFFET Olivier, St Etienne
 Dr. TISSOT Claire, St Etienne
 Dr. TOFFART Anne-Claire, Grenoble
 Dr. VEAUDOR Martin, Lyon
 Dr. VUILLERMOZ BLAS Sylvie, Lyon

Participants invités des autres régions

Dr. AGOSSOU Moustapha, Fort de France
 Dr. AUDIGIER VALETTE Clarisse, Toulon
 Dr. BASSE Clémence, Paris
 Dr. BENZAQUEN Jonathan, Nice
 Dr. BERNARDI Marie, Aix en Provence
 Dr. DEBIEUVRE Didier, Mulhouse
 Dr. DELCLAUX Bertrand, Troyes
 Dr. FAVIER Laure, Dijon
 Dr. FAVREL Véronique, Marseille
 Dr. GERVAIS Radj, Caen
 Dr. GROUET Aurélie, Chalon Sur Saône
 Dr. LARIVE Sébastien, Macon
 Dr. LAVOLE Armelle, Paris
 Dr. LE TREUT Jacques, Marseille
 Dr. LE PECHOUX Cécile, Villejuif
 Dr. METEYE Clémence, Tenon
 Dr. MUSSOT Sacha, Paris
 Dr. PELONI Jean Michel, Aquitaine
 Dr. PONS Elvire, Nantes
 Dr. PRADERE Pauline, Le Plessis
 Dr. PLANCHARD David, Villejuif

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

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

SUPPRESSION DE L'INTRODUCTION

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

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

Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (1))
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 ; ainsi que l'évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2).
- 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 (2))
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

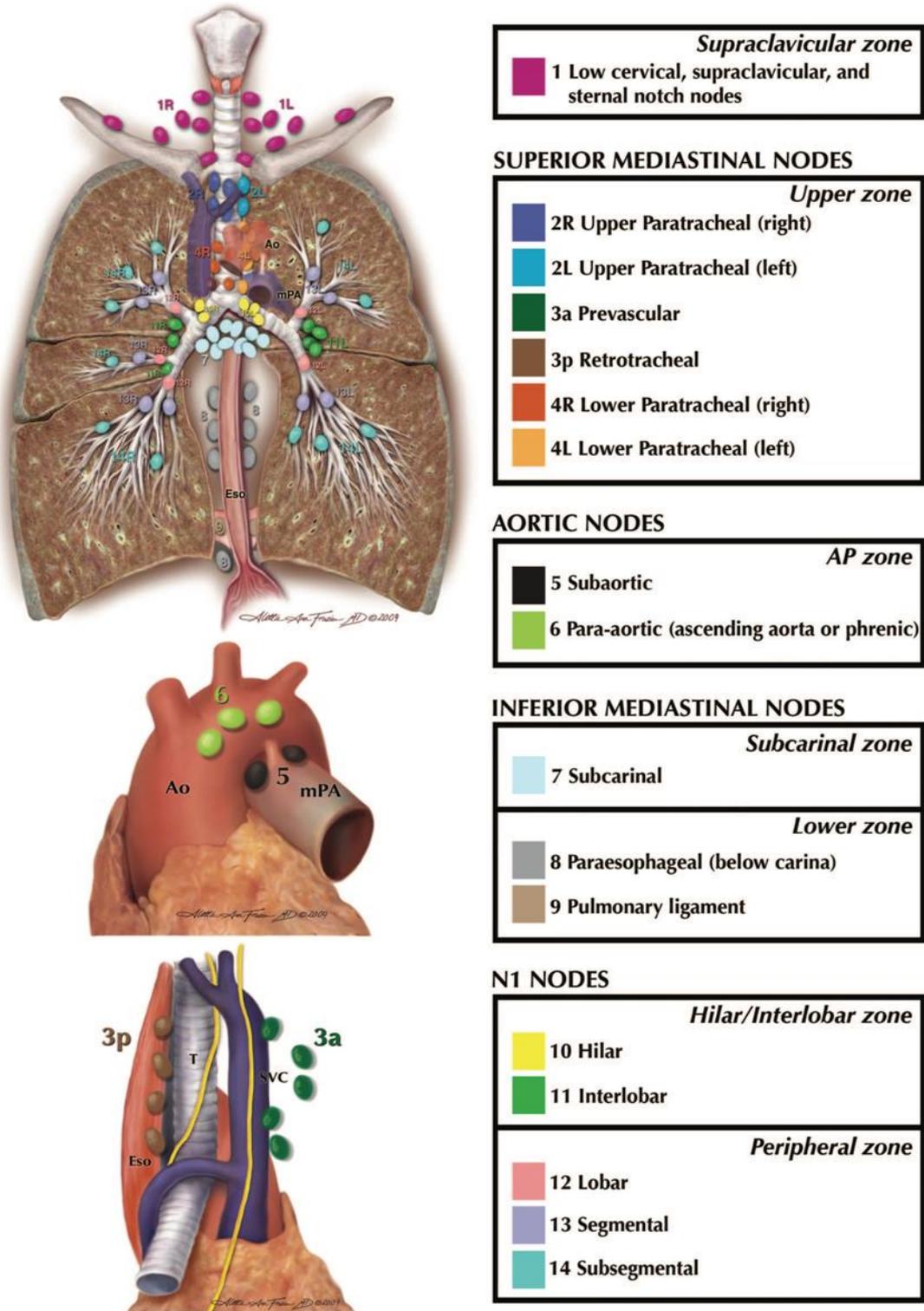


Figure 2 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux selon l'IASLC. (3)

BILAN DIAGNOSTIQUE

1. Diagnostic anatomo-pathologique

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Néanmoins, les cytoblocs permettent également la réalisation d'études immunohistochimiques et moléculaires.

En endoscopie, le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 5 : idéalement 5 biopsies pour le diagnostic ET 5 biopsies supplémentaires pour phénotypage et génotypage (*European Expert Group*) (4).

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.

Une nouvelle classification anatomopathologique a été éditée par l'OMS en 2021¹ (Annexe 1) (5). Les deux principaux changements de cette classification sont :

- L'ajout d'une nouvelle entité maligne: les tumeurs thoraciques indifférenciées déficiente en SMARCA4.**
 Il s'agit d'une tumeur de haut grade de malignité, de phénotype indifférencié ou rhabdoïde et présentant un déficit en *SMARCA4*. Le diagnostic de la déficience se fait par IHC ou biologie moléculaire. Ces tumeurs ne font actuellement pas l'objet d'un traitement spécifique consensuel. Elles doivent être considéré comme des CBNPC non-épidermoïde. L'inclusion dans des protocoles de recherche clinique est hautement encouragée.
- L'ajout d'une nouvelle entité bénigne : l'adénome bronchiolaire/tumeur papillaire muconodulaire ciliée (BA/CMPT).**
 Il s'agit d'une tumeur bénigne périphérique, retrouvée habituellement chez des patients âgés. On y observe de rares mitoses, mais elle présente fréquemment un marquage TTF1 +, P40, CK5/6, pouvant se confondre avec un adénocarcinome alors que cette tumeur est bénigne.

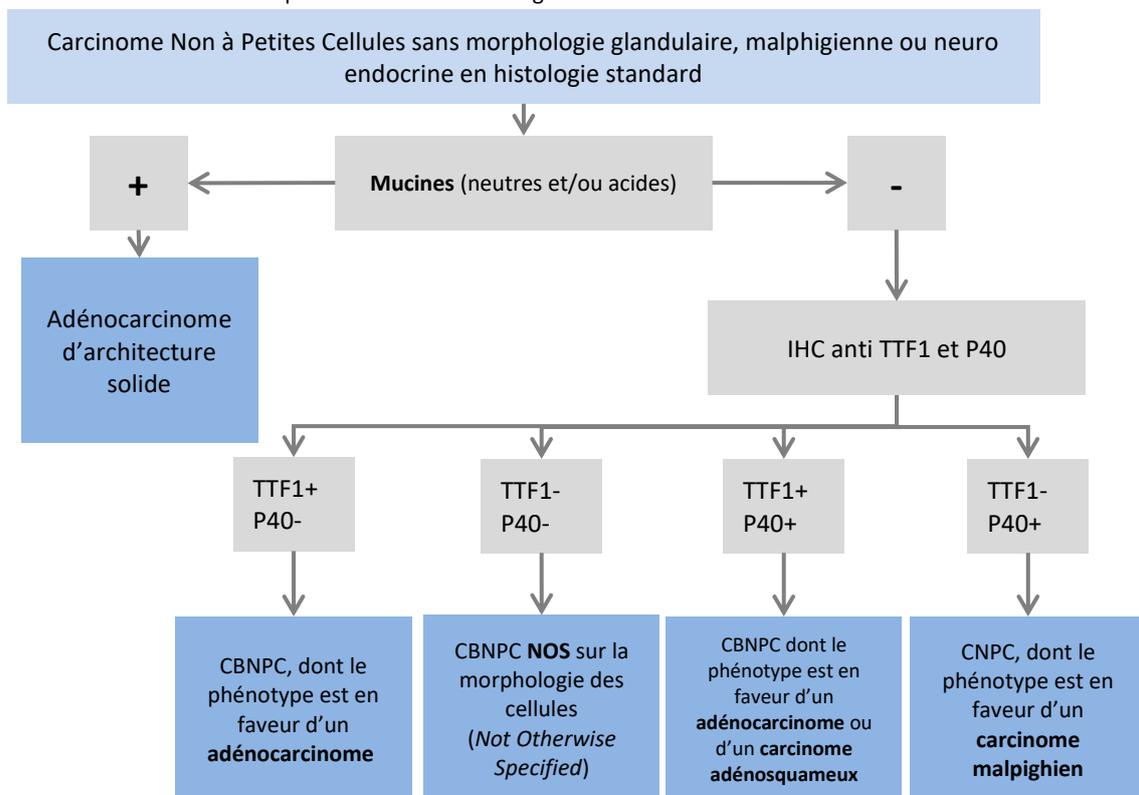


Figure 3 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés.

¹ WHO classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon France, International Agency for Research on Cancer 2021

Règles de bonnes pratiques pour l'interprétation anatomopathologique :

1. Le terme "carcinome pulmonaire non à petites cellules NOS" doit être utilisé le moins possible ; le carcinome non à petites cellules doit être classé dans un type plus spécifique, comme l'adénocarcinome ou le carcinome épidermoïde dans la mesure du possible.
2. S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une recherche des mucines et/ou une étude en immunohistochimie (IHC) avec les anticorps anti TTF1 et P40. Les marqueurs neuroendocrines ne doivent être demandés que s'il y a une morphologie neuroendocrine ; l'utilisation des cytokératines 7 et 20 ne doit pas être systématique (cf. Figure 3).
3. Lorsqu'un diagnostic est établi à partir d'un petit échantillon, il convient de préciser si le diagnostic a été établi sur la base de la seule microscopie optique ou sur la base d'une coloration (mucines) ou d'un marqueur immunohistochimique.
4. Le terme "carcinome à cellules non malpighiennes" ou carcinome non-épidermoïde ne doit pas être utilisé par les pathologistes. Il s'agit en effet d'un catégorisation clinique.
5. La classification des adénocarcinomes et les terminologies associées doivent être utilisées pour le diagnostic de routine, les recherches futures et les essais cliniques.
6. Lorsque des échantillons de cytologie et de biopsie appariés existent, ils doivent être examinés ensemble pour obtenir le diagnostic le plus spécifique et le plus concordant.
7. Les termes "adénocarcinome in situ" et "adénocarcinome peu invasif" ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic de petites biopsies ou d'échantillons cytologiques. Il faut utiliser le terme d'adénocarcinome d'architecture lépidique sur biopsies.
8. Le terme "carcinome à grandes cellules" doit être limité aux pièces opératoires où la tumeur a été soigneusement échantillonnée afin d'exclure un autre type de tumeur.
9. Si une tumeur présente des caractéristiques sarcomatoïdes (pléomorphisme nucléaire marqué, cellules géantes malignes ou morphologie de cellules fusiformes), le terme "carcinome non à petites cellules NOS" (ou adénocarcinome ou malpighien) doit être utilisé, toujours avec un commentaire sur la présence de caractéristiques sarcomatoïdes.
10. La coloration pour les marqueurs immunohistochimiques neuroendocriniens ne doit être effectuée que dans les cas où l'on soupçonne une morphologie neuroendocrinienne.

2. Diagnostic moléculaire

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

- En cas de cancer non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde de stade avancé chez les non-fumeurs ;
- Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblables (*EGFR* 52% ; *ALK* 8% notamment), il est conseillé de systématiquement disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire AVANT de débiter le traitement, si l'état clinique du patient le permet (6). Le recours à l'ADNt circulant et/ou à la re-biopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.
- Une recherche des mutations de l'*EGFR* pour tous les carcinomes NON épidermoïdes opérés de stades pIB, pII et pIII est également recommandée.

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

- La réalisation d'un NGS, qui permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables, est recommandée.
- En cas d'insuffisance de tissus, l'utilisation des techniques de biopsies liquides pour l'analyse moléculaire est souhaitable, particulièrement chez les patients non-fumeurs.
- La recherche d'altération moléculaires sur ADN circulant (voire ARN circulant ou cellules tumorales circulantes) pour le diagnostic ou le suivi (dont évaluation de la masse tumorale résiduelle) est



Cancer bronchiques non à petites cellules

envisageable dans le cadre de programmes spécifiques et auprès de laboratoires spécialisés. Il est recommandé de disposer des résultats de certaines altérations avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement (particulièrement *EGFR*, *ALK* et *ROS1*). D'autres altérations peuvent attendre la seconde ligne. La proposition de panel minimal recommandée est présentée dans la figure 4 ci-dessous.

- L'immunohistochimie ALK peut être suffisante pour établir le diagnostic sous réserve de respect des critères qualité. Il est néanmoins prudent en raison du risque non nul de faux positifs, de confirmer la présence du réarrangement par une autre technique (FISH ou NGS). L'IHC ROS1 ne dispose pas à ce jour des mêmes performances et n'est pas suffisante. Elle doit être confirmée par biologie moléculaire. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais.
- Une recherche de l'expression de PDL1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique pour tous les carcinomes non à petites cellules pour les stades IIIA non résécables à IV. Il est recommandé d'utiliser des tests (ou kits) validés cliniquement sur plateformes dédiées (tests SP263 sur automate Ventana, 22C3 et 28.8 sur automate Dako) mais il est possible d'utiliser d'autres anticorps sur d'autres plateformes si la technique d'immunohistochimie est faite dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité. L'utilisation du clone SP142 n'est pas recommandée. Les seuils de positivité retenus en pratique clinique sont 1% et 50% (TPS). Le compte-rendu du pathologiste doit confirmer qu'un minimum de 100 cellules tumorales étaient analysables (sinon des réserves doivent être émises) et préciser la technique complète (clone/test, automate, étapes pré analytiques potentiellement critiques). L'utilisation des cyto blocs dans ces conditions a été validée par de nombreuses études mais pas dans les essais cliniques.



	Adjuv.	Avant L1	A L1 / Avant L2	A L2 et plus
PDL1	IIIA-B	IHC		
EGFR	Ib-IIIa	Non-épi		
KRAS				
BRAF				
HER2				
MET ex14				
Autres MET				
ALK		IHC/Non-épi		
ROS1		Non-épi		
RET				
NTRK				
NRG1				si dispo
RB1		IHC / TNE		
STK11		TNE		
TP53		TNE		
KEAP1		TNE		

Légende

	A rechercher
	En option
IHC	Immuno-Histochimie
TNE	Tumeur Neuro-endocrine (hors CBPC)
Non-épi	Non-épidermoïdes

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

Recommandations

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

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

La recherche des anomalies moléculaires suivantes est recommandée :

- pour les non-épidermoïdes de stades IB-III A réséqués : *EGFR*
- pour les CBNPC de stades IIIA non réséqués et IIIB : *PDL1*
- pour les stades métastatiques dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs:
 - » Avant de débiter le traitement de première ligne : *PDL1, EGFR*, les fusions *ALK, ROS 1*.
 - » Lors du traitement de première ligne et avant de débiter le traitement de seconde ligne : *KRAS, BRAF*, et en option : *RET*.
- » A la seconde ligne et au-delà : *HER2, MET, RET, NTRK, NRG1*

-Le statut *EGFR, ALK* et *ROS1* doit impérativement être connu avant de débiter le traitement de 1ère ligne en cas de maladie métastatique.

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

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment de l'accessibilité aux examens et de l'état physiologique du patient (7).

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

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

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

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

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

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

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

- l'atteinte de la gouttière costo-vertébrale,
- l'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace 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. La TDM s'attache à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie. Le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique. Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent (de l'ordre de 30 % pour les adénopathies entre 1 et 2 cm, et de plus de 70 % au-delà de 2 cm).

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

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

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

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

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



Site	Ganglion	Echo-endoscopie bronchique	Echo-endoscopie oesophagienne	Médiastinoscopie	Thoracoscopie gauche
2R	Chaîne para trachéale supérieure droite	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
2L	Chaîne para trachéale supérieure gauche	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
3A	Chaîne pré-vasculaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
3P	Chaîne Rétro-trachéale	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible	Gauche
4R	Chaîne para trachéale inférieure droite	Site accessible	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible
4L	Chaîne para trachéale inférieure gauche	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Accès inconstant
5	Ganglions sous-aortiques	Non accessible	Accès inconstant	Non accessible	Site accessible
6	Ganglions para-aortiques	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
7	Ganglions sous-carénaux	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Site accessible
8	Ganglions para-œsophagiens	Non accessible	Site accessible	Non accessible	Site accessible
9	Ganglions du ligament triangulaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
10	Ganglions hilaires	Site accessible	Non accessible	Hilaire droit (10R)	Hilaire gauche (10L)
11	Ganglions inter-lobaires	Site accessible	Non accessible	Non accessible	Non accessible
12-14	Ganglions intra-lobaires: lobaire 12; segmentaire 13; sous-segmentaire 14	Accès inconstant	Non accessible	Non accessible	Non accessible

■ Site accessible
 ■ Accès inconstant
 ■ Non accessible

Tableau 2 – Technique(s) de choix pour l'accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux pour le *staging*.

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.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté au temps portal (ou englobant le parenchyme hépatique et les surrénales) effectué dans le cadre du bilan locorégional permet la recherche d'une éventuelle extension métastatique broncho-pulmonaire homo- ou controlatérale. Seul un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (ponction trans-thoracique guidée par TDM et/ou TEP-FDG).

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

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



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

Un TEP-FDG récent est requis chez les patients bénéficiant d'un traitement à visée curative. Il ne doit pas être systématique dans les stades métastatiques.

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

Aucun marqueur sérique n'est recommandé dans le bilan diagnostique ou le bilan d'extension ou le suivi d'un CBNPC (8).

6. Evaluation gériatrique

L'utilisation de scores gériatriques (dont le score G8) chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge.

Recommandations

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

7. Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique

La réalisation d'une EFR complète (avec diffusion) est recommandée avant toute radiothérapie thoracique.

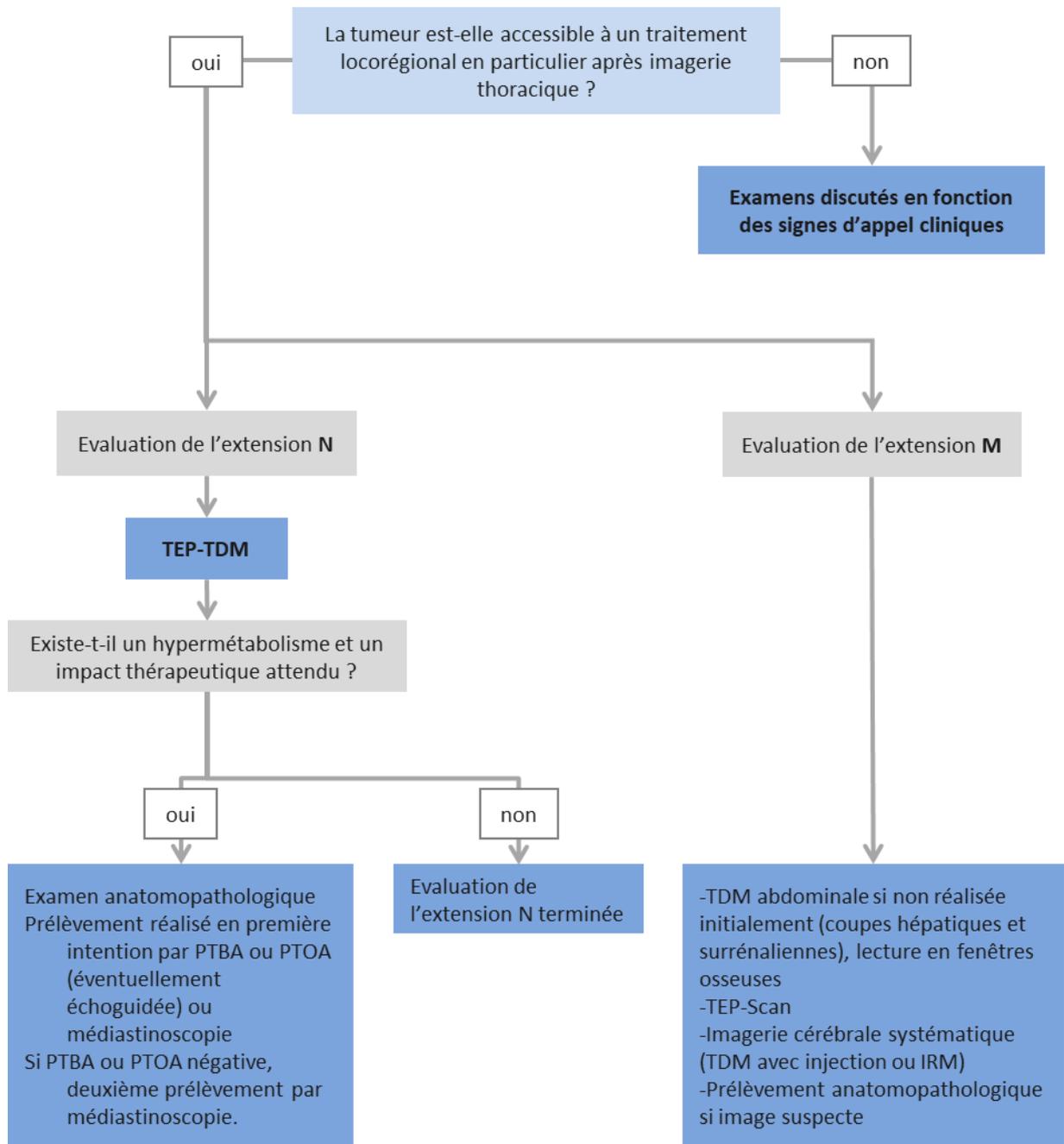


Figure 5 – Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa, Adapté de (7))

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 (9) (Cf. Figure 6) et les américaines (10) (cf. Figure 7). Dans les recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères cliniques et biologiques (Tableau 3) (11). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même que des investigations fonctionnelles respiratoires plus poussées. Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes.

Une scintigraphie de ventilation et perfusion est utile en cas de réserve respiratoire limitée. Une évaluation de la PAP est recommandée en cas de d'anomalie à la scintigraphie de perfusion.

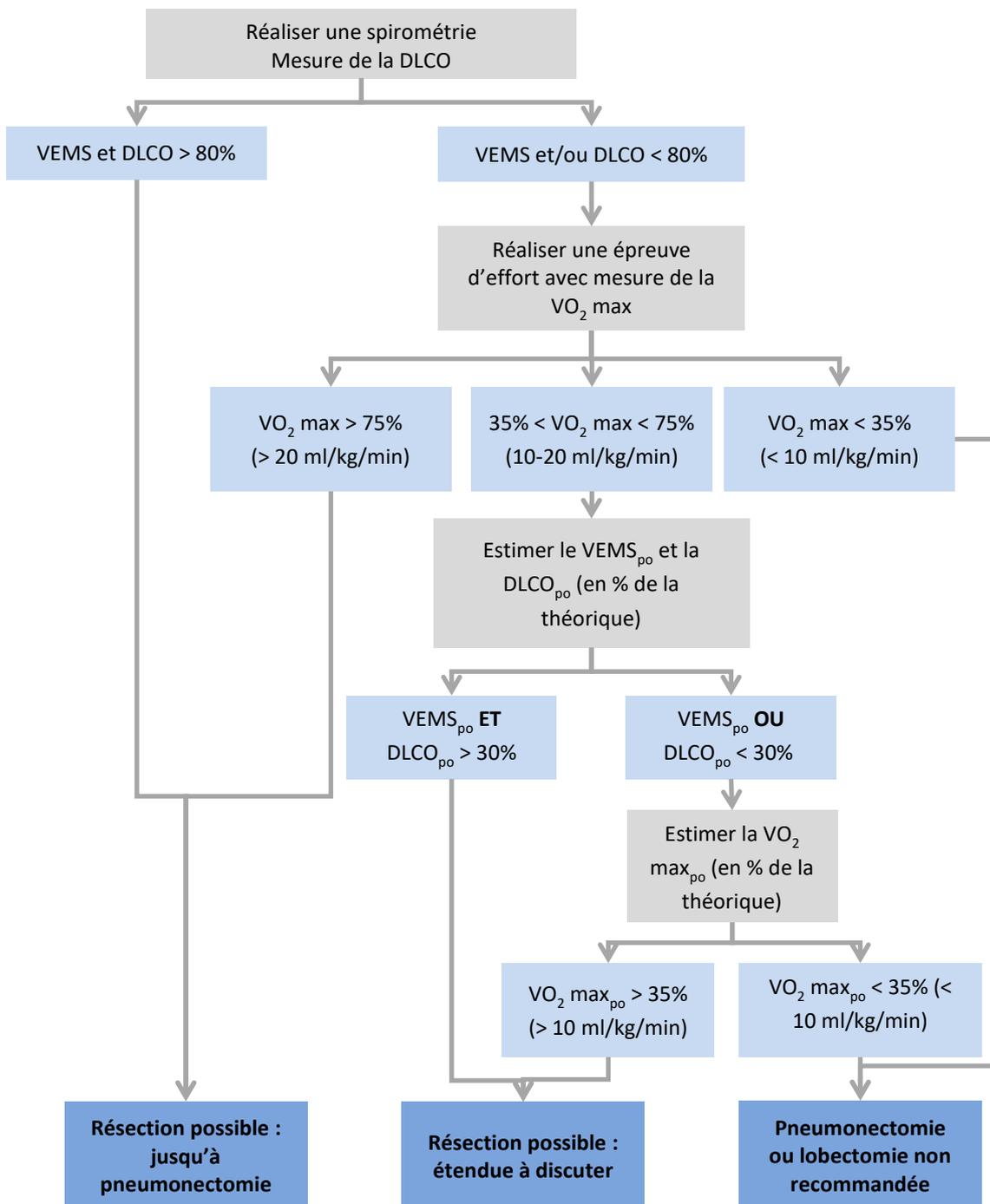


Figure 6 – Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (9)). po : post-opératoire



Cancer bronchiques non à petites cellules

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

Tableau 3 – Facteurs de risque cardiovasculaire (11)

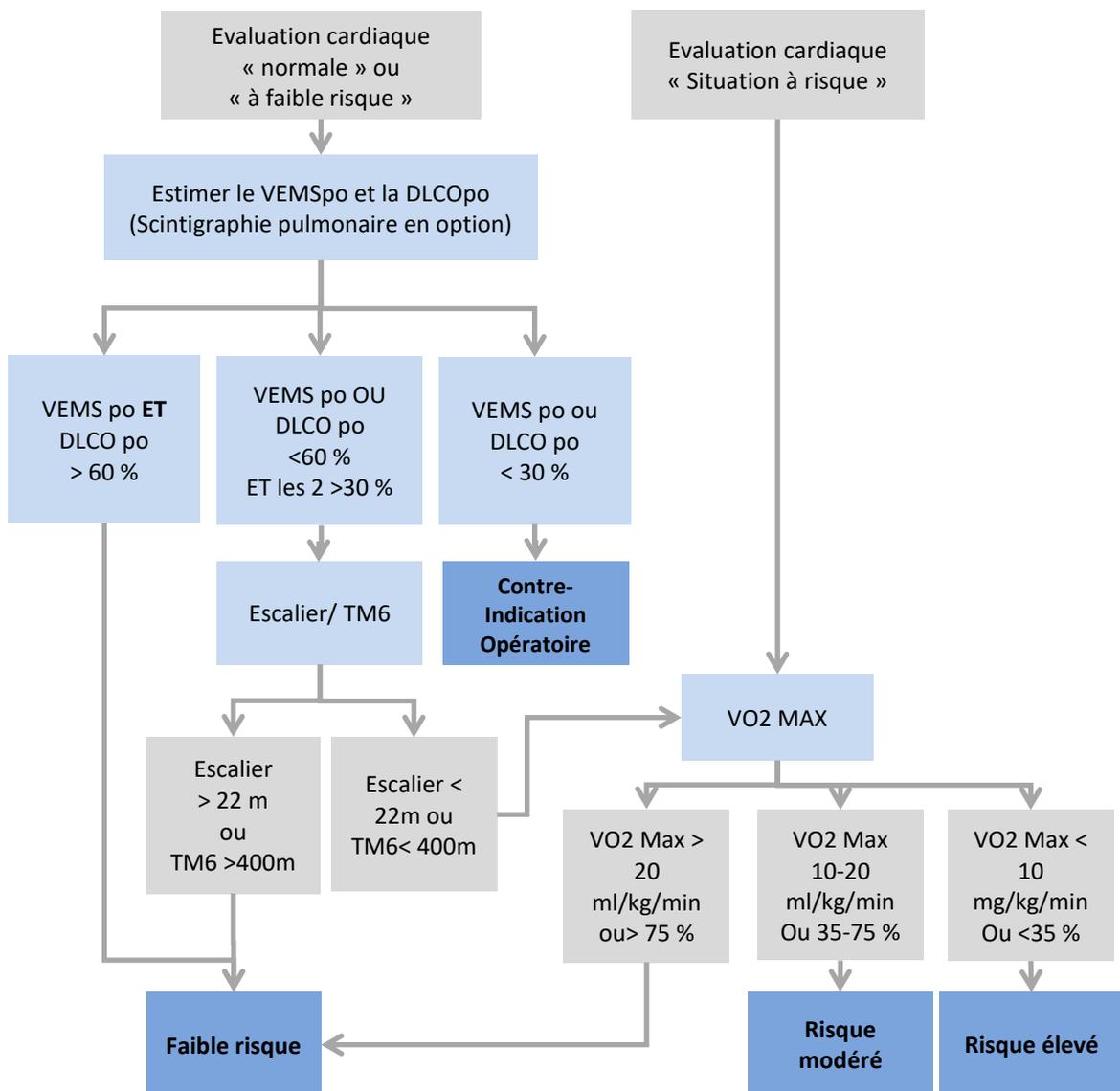


Figure 7 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d’après (10)) po : Post-opératoire.



TRAITEMENT

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

1.1. Attitude thérapeutique

Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (2,12) est recommandée.

La lobectomie reste le standard.

La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (13). L'essai VIOLET (non publié) a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0)².

Un curage ganglionnaire radical, maximal, des ganglions accessibles est recommandé.

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.

OPTION : une chimiothérapie préopératoire peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques de chimio et/ou immunothérapie néoadjuvante est encouragée.

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 (14).

Réséction R	Définition
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines et aucune des caractéristiques ci-dessous.
R1	Résidus microscopiques : marges histologiquement non saines, ganglion connu comme envahi mais non réséqué (si connu du chirurgien → R2), effraction extra-capsulaire ganglionnaire, . Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place (idem que pour R1 mais macroscopiques). .
Run (unknown)	<i>Pas d'argument pour un résidu tumoral post opératoire mais : curage ganglionnaire incomplet, dernier ganglion du curage envahi, présence de carcinome in situ sur la tranche de section, lavage pleural cytologiquement positif (absence de pleuresie en per op).</i>

Tableau 4 – Proposition de classification de la qualité de la résection en chirurgie thoracique (SFCTCV et classification IASLC d'après (15–17)).

² Lim E et al. In Hospital Clinical efficacy, Safety and Oncologic Outcomes for VIOLET: a UK multicenter RCT of VATS versus open Lobectomy for lung cancer, WCLC 2019, #PLO2-06



1.2. Exérèse incomplète

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

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

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

Les autres *Run* doivent être discutés en RCP.

1.3. pN0- N1- N2

-Pour les stades pI (stades I post-opératoires), aucun traitement systémique post-opératoire n'est recommandé en dehors d'essai thérapeutique (sauf EGFR et stade IB, voir [ci-dessous](#)).

-Une 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.

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

-L'essai JIPANG, une étude japonaise, a évalué la supériorité d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine et pemetrexed par rapport au doublet cisplatine et vinorelbine chez 804 patients. Cette étude est négative puisqu'elle ne retrouve pas de supériorité du cisplatine-pemetrexed mais il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression ou de survie globale à 3 ans entre les deux groupes; à noter que l'on retrouvait une moindre toxicité avec le doublet à base de pemetrexed(18).

-A la date de rédaction de ce document, il n'est pas recommandé de proposer d'immunothérapie adjuvante dans cette indication ; néanmoins les résultats de l'essai IMPower 010³ (non publié, pas de données de survie globale) incitent à discuter une inclusion dans des essais cliniques.

-Pour les stades I et II réséqués, en cas de mutation *EGFR*, se rapporter au paragraphe [ci-dessous](#).

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

-L'essai français IFCT LUNG-ART, rapporté à l'ESMO 2020 a évalué l'intérêt d'une radiothérapie post-opératoire dans les pN2 réséqués en totalité. L'essai ne retrouve pas de bénéfice à cette radiothérapie pour la survie sans maladie (*disease-free survival*) qui était l'objectif principal (HR 0,85 [IC95% 0,67-1,07] ; ou encore pour la survie globale (19,20).

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

³ Wakelee H et al. IMPower 010 : Primary Results of a Phase 3 Global Study of Atezolizumab vs. Best Supportive Care After Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer. ASCO, 2021, #8500.



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).

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

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

1.4. Divers

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

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

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

-En cas de traitement néo-adjuvant, il est recommandé de privilégier l'inclusion dans des essais cliniques de chimio et/ou immunothérapie.

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

Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0.

En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique doit être discutée en RCP devant une lésion suspecte au scanner, évolutive (dans les 3 mois) et hyper métabolique au TEP-FDG (après élimination d'une cause infectieuse respiratoire) (→ Référentiel nodules).

Pour les stades IIB, l'indication de chimiothérapie (après un diagnostic cyto- ou histologique) associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

Recommandations

Dans les stades I et II inopérables, si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0.

OPTION : Ablation thermique ou autres techniques de radiologie-interventionnelle pour les tumeurs de moins de 3 cm

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

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

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

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

3.1. Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables

-Deux attitudes peuvent être proposées :

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

-En cas d'exérèse complète, il est recommandé de ne pas réaliser une radiothérapie médiastinale post opératoire en cas de pN2³

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

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

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

-Pour les stades IIIA réséqués, en cas de mutation *EGFR*, se rapporter au paragraphe [ci-dessous](#).

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 suivie d'une immunothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles dans l'article de Giraud *et al* (21). L'immunothérapie doit être débutée dans les 42 jours suivants la fin de la radiothérapie, en l'absence de contre-indication, notamment de complications pulmonaires radiques, après ré-évaluation tomodensitométrique.

- **L'association chimio-radiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (peut être discutée entre 70 et 75 ans) compte tenu de ses meilleurs résultats (22). Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base de sel de platine, mais sans gemcitabine. Il n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.
- Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois est recommandée.



L'AMM est disponible quel que soit le niveau d'expression de PDL1. Une RTU est en cours pour les patients avec un PDL1<1% ou inconnu (23,24).

- **L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles. On notera que l'AMM européenne du durvalumab ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable⁴. En outre, des études rétrospectives montrent une efficacité similaire de cette immunothérapie après radiothérapie séquentielle comparée à une radiothérapie concomitante (25,26)⁵. L'immunothérapie adjuvante après radiochimiothérapie séquentielle est donc possible (dans les mêmes conditions que ci-dessus).

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

Recommandations

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

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

Après la phase de radio-chimiothérapie, l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication (dans le cadre d'une RTU pour les PDL1<1% ou inconnus).

OPTION : cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (27) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes (en cas de contre-indication au cisplatine, il pourra être remplacé par du carboplatine).

3.3. Stade III A : cas particulier des T4

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

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

-Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy (28).

-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.

⁴ Extrait du résumé des caractéristiques du produit : durvalumab « as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy ». AMM européenne du 30/10/2018 disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (consulté le 07/01/2019).

⁵ PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. ESMO 2021 congress, #1171MO.

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. Stades pIB à pIIIA réséqués avec mutation *EGFR*

L'essai ADAURA, publié en 2020, a testé un traitement par osimertinib pendant 3 ans (contre placebo), après chirurgie et chimiothérapie adjuvante (autorisée mais non obligatoire⁶, décision prise en RCP) dans les CBNPC non-épidermoïdes de stades IB, II et IIIA réséqués. Le délai d'initiation de l'osimertinib était de 10 semaines après la chirurgie en l'absence de chimiothérapie adjuvante, 26 semaines alternativement. Les patients inclus dans l'étude étaient PS0-1 lors de la randomisation (après chirurgie et chimiothérapie), et atteint d'un CBNPC avec une mutation *EGFR* L858R ou Del19 (seules ou associées à une autre mutation *EGFR*). L'objectif principal était la survie sans maladie (*disease free survival*) chez les patients de stades II et IIIA. Au total 682 patients ont été inclus dont 470 de stades II et IIIA. On notera que la classification utilisée lors de l'inclusion était la 7^{ème} édition⁷. Lors de la publication des résultats, les données étaient matures à 33%. A 2 ans, 90% [IC95% 84%-93%] des patients du bras osimertinib et 44% [37%-51%] du bras placebo étaient en vie et sans maladie. Ainsi, la médiane de survie sans maladie n'était pas atteinte dans le groupe osimertinib (38,8-NC) et de 19,6 mois (16,6-24,5) dans le bras placebo (HR 0,17 [IC 99.06% 0,11-0,26]). Le bénéfice dans les stades IB (objectif secondaire) semble moins important numériquement mais reste significatif (HR=0.39 [IC95% 0.18-0.76]). Il existe en outre un bénéfice sur les progression au niveau du système nerveux central (médiane de survie-sans maladie au SNC HR 0.18 [0.10-0.33]) (29). Le suivi de la population de l'étude reste insuffisant pour disposer d'une comparaison de survie globale et s'assurer qu'un bénéfice y est observé. Toutefois, l'intensité du bénéfice observé rend peu probable l'absence de bénéfice sur ce point. A la date de la rédaction de ce document, l'osimertinib est en Autorisation d'Accès Précoce en rétrocession hospitalière uniquement dans cette indication, et les données de survie globale ne sont pas disponibles.

Recommandations

L'osimertinib est recommandé pendant 3 ans, en cas de mutation *EGFR* L858R ou Del19, chez les patients de stades IB, II et IIIA (TNM 7) réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant PS 0-1. A la date de la rédaction de ce document, les données de survie globale ne sont pas disponibles.

⁶ Dans cet essai 32% des patients de chaque bras étaient de stade IB, 31% dans le bras osimertinib étaient de stade N2 (30% dans le bras placebo) ; et 40% dans chaque bras n'ont pas reçus de chimiothérapie adjuvante.

⁷ Les différences sont minimes toutefois pour la sélection des patients. Les patients atteints de tumeur ex-T3 (de moins de 7cm mais envahissant la paroi, ou le diaphragme, ou le nerf phrénique, ou la plèvre, ou la bronche souche (<2cm de la carène), ou associé à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive de tout le poumon ou avec des nodules tumoraux dans le même lobe) et N2 étaient classés IIIA dans la précédente classification TNM et sont désormais catégorisés IIIB.

5. Formes métastatiques - stade IV

5.1. Introduction

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

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

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

- L'utilisation du **pembrolizumab**, 200 mg dose totale, en monothérapie, toutes les 3 semaines (ou 400mg toutes les 6 semaines d'emblée ou secondairement) est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 (30,31). On notera cependant que les patients de PS>1, avec métastases cérébrales non contrôlées, sous glucocorticoïdes ou autre traitement immunosuppresseur, présentant une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active étaient exclus de ces études. Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'*EGFR*, *ALK*, ou *ROS1* est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PDL1. Il est donc recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débiter une immunothérapie (32,33).
- L'association d'une chimiothérapie (par sels de platine–pemetrexed chez les non-épidermoïdes et par Carboplatine-paclitaxel chez les épidermoïdes) et pembrolizumab sur les tumeurs exprimant le PDL1 à plus de 50 % est indiquée. Un essai est en cours (GFPC PERSEE) pour déterminer la meilleure stratégie dans ce groupe (chimio-immuno ou immuno seule)(34,35).

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

Le **pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine** est indiqué en 1ère ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PDL1 (36). Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant 2 ans.

L'association atezolizumab, carboplatine, paclitaxel et bevacizumab dispose d'une AMM européenne mais n'est pas inscrite dans la liste en sus des GHS (37).

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

Le **pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel (schéma /3 sem ou hebdomadaire, l'AMM n'étant pas restrictive)** ou au nab-paclitaxel⁸, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (38). Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.

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

Une **chimiothérapie** est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (39,40). 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 (41).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en termes de

⁸ Non disponible en France.

survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (42); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (43,44). L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine ; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bevacizumab (→ référentiel Métastases Cérébrales).

-Quelle que soit l'histologie et le niveau de PDL1 :

L'association de 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et du combo nivolumab + ipilimumab a obtenu un avis favorable de l'EMA en 1^{ère} ligne des CBNPC métastatiques sans mutation de l'*EGFR* ni translocation de *ALK*. A la date de rédaction de ce document, il existe une AMM européenne dans cette indication. Cette association n'est actuellement pas inscrite sur la liste en sus. L'essai CheckMate 9LA retrouve un bénéfice en survie sans progression et en survie globale significatif pour l'association chimiothérapie (2 cures) + nivolumab (360mg) + ipilimumab (1mg/kg/6sem) vs chimiothérapie (4 cures) seule : taux de SSP à 2 ans de 20% vs. 8% respectivement (HR = 0,67 ; IC95 : 0,56-0,79) ; et médiane de survie globale de 15,8 contre 11,0 mois (HR = 0,72 ; IC95 : 0,61-0,86) (45). Le bénéfice était retrouvé dans tous les sous-groupes, notamment pour les 2 histologies épidermoïde et non épidermoïde, et quelle que soit l'expression de PD-L1. Il n'y avait pas de sur-risque de progression ni de mortalité précoce dans le groupe expérimental. Le profil de tolérance de l'association chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab était conforme aux données connues avec l'immuno-chimiothérapie.

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

● Quelle que soit l'expression de PDL1:

- Platine (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 pour 4 cycles ; suivi d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable.

● Si PDL1 ≥50% :

- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem)

● En cas de contre-indication à l'immunothérapie :

- cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22 (ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert⁹) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22
- cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
- Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :
 - 15 mg/kg /3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
 - 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

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

⁹ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (46)



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

● Quelle que soit l'expression de PDL1:

- Carboplatine (AUC 6), paclitaxel (200mg/m²), et pembrolizumab 200mg IV J1/J22 pour 4 cycles suivi d'une poursuite du pembrolizumab 200mg/3 semaines ou 400mg/6semaines pour un total de 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

● Si PDL1 ≥ 50% :

- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem)

● En cas de contre-indication au pembrolizumab :

- cisplatine-vinorelbine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22
(ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- cisplatine-gemcitabine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- carboplatine-paclitaxel
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert¹⁰) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- cisplatine-docetaxel
cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22

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

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

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

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

S¹⁰ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (46)



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

Toutes histologies :

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

Carcinomes non-épidermoïdes :

- carboplatine - pemetrexed (34)
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

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

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

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

OPTION : Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

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

Une chimiothérapie est indiquée chez les patients de plus de 70 ans de PS 0 à 2. Il est recommandé de réaliser une association de carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire. Cette association a démontré son avantage en termes de réponse, de survie sans progression et de survie globale par rapport à une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) (47).

Dans l'essai KEYNOTE-024, il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour l'inclusion. Bien que la proportion de patients de plus de 70 ans n'ait pas été rapportée, l'âge maximum était de 90 ans dans le groupe pembrolizumab et 85 ans dans le groupe chimiothérapie. Enfin, en analyse de sous-groupe, le bénéfice du pembrolizumab était retrouvé en survie sans progression dans les deux groupes d'âge étudié (<65ans / ≥65ans). Par conséquent, l'utilisation du pembrolizumab, dans les conditions de l'AMM est possible au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 (48). Dans une analyse de sous groupe de plusieurs études, il n'y avait pas de différence majeure d'efficacité ou de toxicité entre les plus de 75 ans et les moins de 75 ans traités par pembrolizumab en monothérapie¹¹.

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

De même, chez des patients sélectionnés, l'association d'une chimiothérapie à une immunothérapie par pembrolizumab est une option dans cette population (36,38). Dans les carcinomes non-épidermoïdes, le

¹¹ Nosaki K et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab monotherapy in Elderly Patients with PDL1 Positive Advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 and KEYNOTE-042. ESMO 2019, #1030.



carboplatine sera privilégié. Le pembrolizumab est maintenu toutes les 3 semaines à la même dose jusque 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable. L'inclusion dans les essais ouverts est toutefois à privilégier dans cette indication.

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

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

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

-carboplatine - paclitaxel

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

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

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

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

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

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

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

OPTION : Ajout de bevacizumab dans les non-épidermoïdes.

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

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

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

-La décision d'un traitement de maintenance après 4 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et de la stratégie thérapeutique ultérieure. Cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou toxicité.

-Nous ne disposons actuellement d'aucune information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie. Dans les essais KEYNOTE évaluant le pembrolizumab, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles) (48).

5.6. Traitement de maintenance

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

- Bevacizumab : poursuite si cette molécule a été administrée au départ.



Cancer bronchiques non à petites cellules

- Pemetrexed : il a démontré une amélioration en termes de survie sans progression quand il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed (49).
- La double maintenance par pemetrexed et bevacizumab est associée à une survie sans progression prolongée par rapport à la maintenance par bevacizumab seule (0.57, IC95% [0.44-0.75]; $p < 0.0001$) sans toutefois améliorer significativement la survie globale (HR 0.87 [0.63-1.21]; $p = 0.29$) (50,51). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.
- Pemetrexed – pembrolizumab : après 4 cycles de pemetrexed - sels de platine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles (2 ans), ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable pour les carcinomes non-épidermoïdes, tous PDL1.
- Pembrolizumab : après 4 cycles de paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab, à la dose de 200mg/3semaines ou 400mg/6semaines, jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable pour les carcinomes épidermoïdes, tous PDL1.

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

- Pemetrexed en « *switch* maintenance » chez les patients stables ou répondeurs après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet de sels de platine. Cette « *switch* maintenance » permet d'augmenter la durée de vie sans progression et la durée de vie globale (52).
- L'essai IFCT MODEL rapporté à l'ESMO 2018 démontre qu'une *switch* maintenance par pemetrexed pour les non épidermoïdes ou par gemcitabine pour les épidermoïdes, chez les patients de plus de 70 ans n'ayant pas progressé après 4 cycles d'induction par carboplatine-paclitaxel hebdomadaire, n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Un surcroit de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance de même qu'une réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle(53).



Recommandation

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

Pour les carcinomes non-épidermoïdes :

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

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Quel que soit le PDL1 : Pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) si association paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab en induction), jusque 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.

Après 70 ans :

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

OPTION : gemcitabine (1250mg/m² J1, J8, J22) en maintenance de continuation chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (54).

OPTION : double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m² J1, J22) chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (55,56).

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

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

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

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

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

-Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1ère ligne

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

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

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

- Pour les carcinomes non épidermoïdes :
 - Le pemetrexed (s'ils n'en ont pas reçu préalablement) est recommandé.
 - L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2° ou 3° ligne en termes de survie sans progression, comparé au docetaxel (57). Néanmoins le bevacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et il faut tenir compte des contre-indications habituelles et des précautions d'emploi.
- Quelle que soit l'histologie, le docetaxel est également un traitement recommandé.
- Chez des patients sans mutation *EGFR*, une méta-analyse montre une meilleure survie sans progression sous chimiothérapie, par rapport à l'erlotinib mais sans différence en termes de survie globale (58). L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a été modifiée par l'EMA pour ne considérer cette option que lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

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

En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, le traitement de référence est l'utilisation d'une immunothérapie, par atezolizumab (tout PDL1), ou nivolumab (tout PDL1), ou pembrolizumab (PDL1 \geq 1%)(59) (60) (61).

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

Protocoles recommandés en seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques**● Patients ayant reçu une immunothérapie en 1ère ligne en monothérapie :**

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

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

» Toutes histologies :

- docetaxel : 75 mg/m² J1-J22
- Toute autre molécule après avis d'une RCP, dont gemcitabine, paclitaxel (hebdomadaire) ou vinorelbine (IV ou per-os), erlotinib.

» Carcinome NON épidermoïdes :

- pemetrexed : 500 mg/m² J1-J22
- paclitaxel 90 mg/m², J1, 8 et 15 tous les 28 jours - bevacizumab 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours

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

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

5.8. Evaluation de la réponse**-Quand évaluer la réponse ?**

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

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



une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous immunothérapie en monothérapie** (62). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression, sous réserve d'une nouvelle imagerie rapide (63).

Comment évaluer la réponse ?

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

5.9. Oligométastases

- Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (1,64).
- Il est conseillé de se reporter au référentiel correspondant édité par les réseaux du Grand-Est et Ile de France.
- De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre :
 - o une chimiothérapie avec ou sans immunothérapie, avec ou sans poursuite d'une chimiothérapie et/ou immunothérapie de maintenance
 - o et/ou un traitement local (chirurgie / radiothérapie / autre) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle.
 - o La stratégie complète et l'ordre des séquences doivent être définis en RCP (→ référentiels métastases osseuses et cérébrales).

Recommandation

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

6. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

6.1. Au diagnostic initial

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de proposer un traitement de 1^{ère} ligne par osimertinib.

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion dans l'exon 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 a montré une amélioration significative de la survie sans progression (18,9 mois vs 10,2 mois ; HR=0,46 [0,37-0,57] ; p<0.001) (65) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 (0,641-0,957) ; p=0,0462) (66) en faveur du bras osimertinib. On notera qu'environ 30% des patients dans chaque bras n'ont pas bénéficié d'un traitement de seconde ligne. Le profil de tolérance (tous grades confondus et grades 3/4) est en faveur de l'osimertinib. On notera également la remarquable réponse à l'osimertinib à l'étage cérébral par comparaison au bras contrôle (67) (→ référentiel Métastases Cérébrales).

L'association erlotinib-bevacizumab (anti-VEGF) a démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport à l'erlotinib seul chez des patients japonais avec une mutation activatrice de l'EGFR (16 mois vs 9,7 mois ; HR=0,54 [0,36-0,79] ; P=0,0015) (68). Des données actualisées ont été présentées à l'ASCO 2018, montrant l'absence de différence en survie globale¹². Au même congrès, une autre étude japonaise au

¹² Yamamoto N et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) : survival follow-up results of J025567. ASCO 2018, #9007.

design similaire montrait une supériorité de l'association bevacizumab+erlotinib comparée à l'erlotinib seul sur la survie sans progression (HR 0.605 [0.417-0.877]) (69). Enfin, lors de l'ESMO 2019, les résultats de l'étude ARTEMIS menée en Chine montraient également une amélioration de la survie sans progression en faveur de l'association erlotinib + bevacizumab (11,3 vs. 18,0 mois ; HR 0,55 [0,41-0,75] $P < 0,001$)¹³. Une méta-analyse de ces essais confirme logiquement le bénéfice en termes de survie sans progression (70), au prix d'une majoration de la toxicité de grades 3-5, sans impact sur la survie globale. Lors de la rédaction de ce document, il y avait une AMM, mais pas de remboursement du bevacizumab en France dans cette indication. Le ramucirumab (anti-VEGFR) a également été testé dans cette indication, en association à l'erlotinib dans un essai randomisé contrôlé contre placebo. L'essai retrouve une amélioration de la survie sans progression à 19,4 mois (contre 12,4 mois ; HR=0,591 [0,461-0,760] ; $P < 0,0001$). Les données de survie globale ne sont pas matures à ce stade (71).

De même, l'association ITK (gefitinib) et chimiothérapie par doublet carboplatine-pemetrexed a été comparée au gefitinib seul dans deux études de phase III, l'une japonaise, l'autre indienne. Les résultats des deux études sont concordants, avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression au prix d'une majoration (attendue) de la toxicité. Ainsi dans l'étude Japonaise NEJ009, la survie sans progression est améliorée (HR 0,49 [0,39-0,62]; $P < 0,001$), tout comme la survie globale (HR 0,72 [0,55-0,95] ; $P = 0,021$) (72). Dans l'essai indien, la survie sans progression était également augmentée (0,51 [0,39 – 0,66]; $p < 0,001$) ; tout comme la survie globale (0,45 [0,31 – 0,65]; $p < 0,001$) (73). L'étude FLAURA 2 pose la même question avec l'osimertinib, comparant l'osimertinib seul à son association avec un doublet sel de platine-pemetrexed (NCT04035486). Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas de remboursement de l'association chimiothérapie-ITK de l'EGFR en France.

En cas de mutation *EGFR* «rare», la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP. En cas de mutation *EGFR* G719X ou S768I, des données sur l'efficacité de l'afatinib ont été rapportées : réponse objective 71,1% [IC 95% 54-84], durée de réponse 11,1 mois, survie sans progression 10,7 mois, survie globale 19,4 mois (74,75). Toutefois, des données françaises récentes incitent à envisager une chimiothérapie plutôt qu'un ITK en cas de mutations rares (hors T790M et insertions de l'exon 20) puisque la survie globale s'établit à 27,7 mois vs 16,9 mois sous ITK. Cependant, en cas de mutation L858R associée (28% des cas), il est préférable d'envisager un ITK (survie globale à 30,8 mois)(76).

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.

¹³ Zhou Q et al. CTONG 1509 : Phase 3 study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC. ESMO 2019, #14800

Type	Etude	Bras	N	Survie sans progression		Survie globale	
				Médiane (mois)	HR (IC95%)	Médiane (mois)	HR (IC95%)
Anti-VEGF(R)	Zhou Q, CTONG 1509, ESMO 2019	Erlotinib	154	11,2	0,57 (0,44-0,75)	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	157	18,0			
	Saito H, NEJ-026 (69)	Erlotinib	114	13,3	0,61 (0,42-0,88) P = 0,016	-	-
		Erlotinib-Bevacizumab	114	16,9			
	Yamamoto N et al, JO25567, ASCO 2018	Erlotinib	77	9,7	0,54 (0,36-0,79) P = 0,0015	47,4	0,81 (0,53-1,23) P = 0,327
		Erlotinib-Bevacizumab	75	16,0			
	Nakagawa K et al. RELAY, (71)	Placebo + erlotinib	225	12,4	0,59 (0,46-0,76) P < 10 ⁻⁴	-	-
		Ramucirumab + erlotinib	224	19,4			
Kenmotsu H et al. WJOG 97172 ¹⁴	Osimertinib + placebo	61	20,2	0,86 (0,53-1,39) P=0,213	-	-	
	Osimertinib + Bevacizumab	61	22,1				
Chimiothérapie	Hosmi Y et al. NEJ-009 (72)	Gefitinib	172	11,2	0,49 (0,39-0,62) P < 0,001	38,8	0,72 (0,55-0,95) P = 0,021
		Carbo-Peme Gefitinib	170	20,9			
	Noronha V et al. (73)	Gefitinib	176	8,0	0,51 (0,39-0,66) P < 0,001	17,0	0,45 (0,31-0,65) P < 0,001
		Carbo-Peme Gefitinib	174	16,0			
	Cheng Y et al. (77)	Gefitinib	65	10,9	0,68 (0,48-0,96) P = 0,029	-	-
		Pemetrexed - Gefitinib	126	15,8			

Tableau 5 – Principaux essais évaluant l’association d’un traitement aux ITK de l’EGFR, en première ligne des CBNPC avec mutation activatrice de l’EGFR.

6.2. Insertions dans l’exon 20 EGFR

Ces anomalies constituent classiquement une résistance aux TKI habituels. Cependant des inhibiteurs spécifiques sont en cours de développement.

En 1^{ère} ligne, il faut privilégier l’inclusion dans un essai clinique.

Au-delà, en cas de mutation EGFR de l’exon 20, le recours à un accès compassionnel ou un accès précoce peut être envisagé :

- Mobocertinib/TAK-788 après progression sous chimiothérapie à base de platine¹⁵ en accès compassionnel.
- Poziotinib/NOV120101¹⁶ chez les patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement en accès compassionnel.
- Amivantamab en L2 après progression sous chimiothérapie à base de platine en accès précoce (78) (AMM européenne obtenue en décembre 2021).
- L’inclusion dans un essai clinique reste à privilégier.

¹⁴ Kenmotsu H et al. Primary results of a randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib monotherapy for untreated patients with non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations: WJOG9717L study ESMO 2021, #LBA44

¹⁵ Jänne PA et al. Antitumor Activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions, ASCO 2019, #9007

¹⁶ Le X et al. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. ASCO 2020, #9514

6.3. EGFR : stratégie à progression tumorale

-Progression sous un ITK de première ou deuxième génération

En cas de progression après un ITK de première ou deuxième génération, un prélèvement (sang/tissu) doit être réalisé à la recherche, notamment, d'une 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 (79–81).

En cas d'identification d'un autre mécanisme moléculaire de résistance, il est recommandé de proposer un essai clinique, le cas échéant adapté au mécanisme de progression identifié.

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

-Progression sous osimertinib

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par osimertinib, un prélèvement (sang/tissu) doit être fait à la recherche d'un mécanisme de résistance ciblable.

Plusieurs schémas thérapeutiques sont en cours d'évaluation et donnent des résultats intéressants comme :

-l'association Lazertinib + Amivantamab (Taux de contrôle à 64% ; durée médiane de réponse à 9,6 mois dans les études CHRYSALIS)^{17,18}.

-l'utilisation d'anticorps conjugués comme le Patritumab-Deruxtecan (dirigé contre le récepteur HER3), testé chez 57 patients atteints de CBNPC de stade 4, EGFR muté et préalablement traité par TKI. Le taux de réponse objective était de 39% [26-54%] et la médiane de survie sans progression de 8,2 mois (IC 95% 4,4-8,3) (82). De même, le datopotamab-deruxtecan (Anti-TROP2) a été étudié chez 34 patients atteints de CBNPC EGFR mutés, en post-osimertinib, dans le cadre de l'étude TROPION-PanTumor01. Le taux de réponse objective est de 35% et la durée de réponse de 9,5 mois (IC 95% 3,3-NR)¹⁹.

-L'inclusion dans des essais cliniques doit donc être privilégiée dans ces situations

En l'absence de mécanisme de résistance ciblable, 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. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

¹⁷ Leigh N *et al.* Amivantamab monotherapy and in combination with lazertinib in post-osimertinib EGFR-mutant NSCLC: Analysis from the CHRYSALIS study ESMO 2021, #1192MO

¹⁸ Shu CA *et al.* Amivantamab plus lazertinib in post-osimertinib, post-platinum chemotherapy EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results from CHRYSALIS-2, ESMO 2021, #1193MO

¹⁹ Garon EB *et al.* Efficacy of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients (pts) with advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC) and actionable genomic alterations (AGAs): Preliminary results from the phase I TROPION-PanTumor01 study. ESMO 2021, #LBA49



Progression lente ou paucisymptomatique

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

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

Progression oligo-cible

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

Place de l'immunothérapie

-L'existence d'une mutation *EGFR* était un critère d'exclusion de l'essai Keynote-189 (Pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine en première ligne) (36).

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

-Concernant l'immunothérapie en monothérapie, en seconde ligne et au-delà, l'étude ImmunoTarget, retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation *EGFR* (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2,1 mois. Toutefois cette survie sans progression semble impactée par un statut PDL1 positif (2,8 mois vs. 1,7mois ; P=0.01) voire par le type de mutation (T790M/complexes < exon 19 < exon 21 < autres) (33). L'essai de phase 2 ATLANTIC investigait le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement dans plusieurs cohortes dont une ayant inclus des patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, les deux autres cohortes étant composées de patients ayant des tumeurs sauvages pour ces deux gènes. Globalement les patients *EGFR/ALK* positifs avaient de moins bonnes réponses, survie sans progression et globale, comparés aux patients *EGFR* sauvages. Toutefois, en analyse post-hoc de cette cohorte, la grande majorité des patients présentant une réponse objective étaient dans le groupe *EGFR* avec un PDL1≥25% (32). Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie seule chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine (→ [voir les traitements](#)) et chez les patients PDL1+ après nouvelle(s) recherche(s) de la mutation T790M pour ceux n'ayant pas reçu l'osimertinib en 1^{ère} ligne.

Recommandations

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

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur l'osimertinib 80 mg/j.

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

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

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

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

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

OPTION : En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'*EGFR*, l'inclusion dans un essai clinique dédié doit être discuté (dès la première ligne) ou à défaut un traitement par mobocertinib, poziotinib, ou amivantamab en accès compassionnel ou précoce peut être envisagé (en seconde ligne).



6.4. Identification secondaire de mutation activatrice de l' EGFR

Dans les rares cas où le statut moléculaire minimal ne serait pas connu et qu'il soit nécessaire de débiter le traitement systémique en urgence, les schémas de chimiothérapie seule, sans immunothérapie, seront à privilégier, particulièrement chez les non-fumeurs.

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).

Chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, on propose de stopper prématurément l'immunothérapie pour éviter le risque de toxicité pulmonaire à l'introduction de l'osimertinib.

7. Tumeur avec réarrangement de ALK

7.1. Traitement de 1ère ligne

L'alectinib (600 mg x 2/j) a démontré une efficacité supérieure au crizotinib (250 mg x 2/j) en première ligne en termes de taux de survie sans événement à 12 mois (68,4% vs 48,7%) (HR pour décès ou progression à 0,47 [IC95% 0,34-0,65]), $P < 0,001$ (84). Récemment, des données de survie globale actualisée ont été rapportées avec un taux de survie à 4 ans de 64,5% (IC95% 55,6-73,4) dans le bras alectinib et 52,2% dans le bras crizotinib(85). Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (86–89). L'étude ALESIA au design identique mais chez des patients asiatiques a montré un bénéfice de survie globale (HR 0,28 (IC95% 0,12–0,68), $P = 0,0027$) bien que celle-ci soit encore immature (90).

L'étude ALTA-1L a comparé le brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180 mg x1/j) au crizotinib (250 mg x2/j) (91). Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie. Le HR pour la survie sans progression était de 0,49 (IC95% 0,33-0,74, $P < 0,001$) pour une médiane de survie à 9,8 mois dans le bras crizotinib et non-atteinte dans le bras brigatinib. Le taux de survie sans progression à 1 an était de 67% (IC95% 56-75) dans le bras brigatinib contre 43% (IC95% 32-53) dans le bras crizotinib. La survie sans progression intracranienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54]).

L'alectinib et le brigatinib ont une AMM et sont disponibles en France dans cette indication. Ils doivent être considérés comme le standard thérapeutique en première ligne des CBNPC avancés avec réarrangement *ALK*.

Le lorlatinib, ITK d'ALK de troisième génération, a été comparé en première ligne au crizotinib dans l'étude de phase III CROWN (92). L'analyse intermédiaire de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant a montré une survie sans progression médiane de 9,3 mois avec le crizotinib alors qu'elle n'était pas atteinte avec le lorlatinib (HR=0,28 ; IC95 % 0,19-0,41). A la date de rédaction, le lorlatinib a un avis favorable du CHMP et de l'EMA²⁰, mais n'a pas de remboursement dans cette indication en France (publication au JO attendu en 2022).

Le crizotinib (250 mg x 2/j) et le ceritinib (750 mg/j) avaient démontré leur supériorité comparés à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC avec réarrangement de *ALK* (93,94). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib et le brigatinib doivent leur être préférés.

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_fr.pdf

Etude	Bras	N	Médiane de PFS	HR PFS	Tx PFS 1 an	Tx sans progression cérébrale à 1 an	%G3-5
ALEX Peters, NEJM, 2017 Camidge, JTO, 2019 Mok, ESMO 2019, #3850	Alectinib	152	34,8 (17,7-NE)	0,43 [0,32-0,58]	68,4% [61,0-75,9]	-	45%
	Crizotinib	151	10,9 (9,1-12,9)		48,7% [40,4-56,9]	-	51%
ALTA-1L Camidge, NEJM, 2018	Brigatinib	137	NR	0,49 [0,33-0,74]	67% [56-75]	78% (68-85)	61%
	Crizotinib	138	9,8 (9,0-12,9)		43 [32-53]	61% (50-71)	55%
CROWN Shaw, NEJM, 2020	Lorlatinib	149	NR (NR-NR)	0,28 [0,19- 0,41]	78% [70-84]	96% (91-98)	72%
	Crizotinib	147	9,3 (7,6-11,1)		39% [40-38]	60% (49-69)	56%

Tableau 6 – Comparaison des essais randomisés comparant lmes ITK en 1^{ère} ligne de CBNPC métastatique avec réarrangement de ALK.

7.2. Progression sous ITK de première ligne

-Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN tumoral circulant et/ou re-biopsie. En effet, sur données précliniques, le profil de sensibilité des différents ITK est différent en fonction de la mutation de résistance considérée (cf. Tableau 7) (95). De même la fréquence et le type de mutation de résistance sont variables en fonction du type d'ITK anti-ALK préalablement utilisé. Ainsi les mutations de résistance ALK sont plus fréquentes avec le brigatinib (71%), le ceritinib (54%), l'alectinib (53%), tandis qu'elles restent peu fréquentes après crizotinib (20%). La mutation G1202R (sensible en données précliniques au crizotinib et à l'alectinib) est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib (95).

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

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

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

-En l'absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant (96), ou le brigatinib s'il n'a pas été utilisé auparavant), ou le ceritinib (97) ou le lorlatinib.

-Concernant le ceritinib, on notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques (au lieu de 750 mg à jeun), une efficacité comparable et une meilleure tolérance (98).

-Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors. Le recours au brigatinib (99) ou au lorlatinib doit être considéré (100). 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 (101). L'utilisation de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie n'est pas recommandée. En effet, l'étude Keynote-

189 n'intégrait pas les patients avec réarrangement de *ALK* et les résultats de l'étude IMPower-150 n'ont pas conduit à un remboursement dans cette indication (31,37).

-L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude ImmunoTarget a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, en monothérapie, dans cette population avec un taux de réponse objective de 0%, un taux de contrôle de 32%, et une médiane de survie sans progression de 2.5 mois (33). L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement en monothérapie ne retrouve aucune réponse objective chez les patients avec réarrangement de *ALK*. Par conséquent, l'immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication (32).

Cellular ALK Phosphorylation mean IC₅₀ (nmol/L)

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

IC₅₀ ≤ 50 nmol/L

IC₅₀ > 50 < 200 nmol/L

IC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Tableau 7 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (95).



Cancer bronchiques non à petites cellules

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

-Le traitement de 1^{ère} ligne est l'alectinib (600 mg x 2/j) ou le brigatinib (90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j). Le lorlatinib pourra être utilisé lorsqu'il sera remboursé dans cette indication.

-Le traitement de seconde ligne repose

- sur un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression,
- ou un autre ITK (non utilisé au préalable) choisi parmi l'alectinib, le brigatinib, ou le ceritinib (450mg/j au cours du repas), ou le lorlatinib (100mg x1/j).

-Le traitement de 3^{ème} ligne et plus repose sur un ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles, et/ou inclusion dans des essais thérapeutiques ou une chimiothérapie (doublet platine et pemetrexed +/- bevacizumab).

-En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab. L'association à l'immunothérapie n'est pas indiquée.

OPTION : Recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP pour inclusion dans un essai si disponible ou traitement par un autre ITK auquel la tumeur est sensible.

8. Réarrangements de *ROS1*

Le crizotinib a une AMM non remboursée en première ligne et remboursée en 2^{ème} ligne en cas de réarrangement de *ROS1*²¹ (102). Les données Françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité (103).

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

L'entrectinib a été évalué dans trois études de phase 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs d'ITK (104). Il dispose d'une AMM européenne dans cette indication²² mais d'un avis défavorable de la HAS²³. Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de *ROS1* chez les patients non traités par ITK antérieurement mais ne dispose pas d'AMM dans cette indication (105).

Le lorlatinib a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez 69 patients *ROS1* dont 21 étaient naïfs de tout traitement par ITK (106). Le taux de réponse objective est de 62% chez les ITK-naïfs et 35% chez les antérieurement traités (taux de contrôle de la maladie de 91% et 75% respectivement). Le temps médian de réponse est de 25,3 mois et 13,8 mois respectivement. Cette molécule n'est pas disponible en France dans cette indication à l'heure de la rédaction de ce document.

Le brigatinib a été testé en seconde ligne (après crizotinib) chez 19 patients. Le taux de réponse objective était de 26,3% (IC 95% 9,2-48,6), le taux de contrôle de 57,9% (IC 95% 33,5-79,7%). Le taux de SSP a un an était de 26,9% (9,2-48,6%), témoignant d'une activité modeste dans cette indication²⁴. Des données similaires ont été retrouvées dans une étude rétrospective (107). La molécule est désormais en phase 2 en première ligne.

Le repotrectinib, un pan-ITK (*ROS1/TRK/ALK*) de nouvelle génération, donne des résultats intéressants dans des modèles précliniques, dont en cas de mutation G2032R (108). Dans l'étude TRIDENT-1, le taux de réponse objective chez les patients naïfs de tout traitement est de 91% (71-99) chez 22 patients²⁵.

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

Recommandation – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ROS1*

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

²¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18042_XALKORI_ROS1_PIC_REEV_AvisDef_CT18042.pdf

²² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_fr.pdf

²³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282234/fr/rozlytrek-entrectinib-cpnpc

²⁴ Daga H et al. Phase II study of brigatinib in *ROS1* positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with crizotinib: Barossa cohort 2. ASCO 2021, #9040.

²⁵ Cho et al. Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with *ROS1*+ or *NTRK*+ Advanced Solid Tumors. WCLC 2021, #3255

9. Tumeur avec mutation de *BRAF* V600E

Chez les patients présentant une mutation *BRAF* V600E, l'association dabrafénib (ciblant *BRAF*, 150 mg x2/j) et tramétinib (ciblant *MEK*, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (109–111). Cette association est désormais disponible en France pour le traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation *BRAF* V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.

Les résultats de la cohorte française Acsé ont également été rapportés à l'ESMO 2018 pour les mutations V600E. Il s'agissait de patients prétraités (≥ 1 ligne), parfois lourdement, non éligibles à des essais thérapeutiques (N=101) et traités par vémurafénib. Le taux de réponse était de 45% et la durée médiane de réponse de 6,4 mois²⁶. Le vémurafénib n'a pas d'AMM dans cette indication.

En première ligne, une chimiothérapie à base de sels de platine (avec ou sans immunothérapie), en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés. Dans une étude cas-contrôle française rétrospective, il semble que le pemetrexed soit le doublet permettant la meilleure survie chez les patients avec mutation de *BRAF* (112). L'utilisation d'un TKI après immunothérapie dans cette indication nécessite un monitoring plus strict des toxicités (113).

L'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients peut être considérée dans les mêmes conditions que chez les patients non mutés. Dans l'étude ImmunoTarget, les patients présentant une altération de *BRAF* présentent un taux de contrôle de 54% sous immunothérapie seule en monothérapie, semblant peu impacté par le statut PDL1. Il existe toutefois une différence numérique nette entre les *BRAF* non V600E (médiane de survie sans progression à 4,1 mois) et les V600E (médiane de survie sans progression à 1,8 mois) (33).

Il est également souhaitable d'évaluer l'opportunité d'inclusion dans des essais thérapeutiques dès la première ligne.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation *BRAF*

- L'association dabrafénib (150 mg x2/j) et tramétinib (2 mg x 1/j) est indiquée en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé avec mutation *BRAF* V600E (AMM).
- L'inclusion dans les essais thérapeutiques, dès la première ligne, est encouragée.

²⁶ Mazière J et al. ESMO2018 #1488P

10. Fusion de *NTRK*

Une étude groupée de trois études de phase 1 et 2, totalisant 55 patients (adultes et enfants) avec une tumeur solide présentant une fusion de *NTRK* (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*) traités par Larotrectinib, a été publiée en 2018. Dans cette étude, 4 patients présentaient un cancer du poumon ; 4 patients étaient PS 2 ; 1 patient présentait des métastases cérébrales ; et 27 patients n'avaient reçu aucune ligne ou seulement une préalablement. Le taux de réponse objective était de 75% (taux de contrôle 88%). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte après un suivi médian de 9,9 mois (114). Dans une autre série de 14 CBNPC (dont 10 prétraités) présentée au congrès de l'ESMO 2020, le taux de réponse était de 71 % et le taux de contrôle de 93 %²⁷. Le larotrectinib (100 mg x 2/j) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion *NTRK* lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (AMM). Néanmoins, l'avis de la commission de transparence du 10 juillet 2020 préconise son remboursement uniquement pour les formes pédiatriques. Les formes adultes disposent donc d'une AMM mais pas de remboursement en France.

L'entrectinib a également été testé dans cette situation dans 2 études de phase 1 totalisant 54 patients (dont 10 atteints de cancers bronchiques) (104). Les résultats montrent un taux de réponse objective de 57% (70% pour les cancers bronchiques). Ces données ont contribué à l'obtention d'une AMM européenne « en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* : ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par un inhibiteur *NTRK* lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante ». L'HAS a émis un avis défavorable (SMR insuffisant) en Aout 2021²⁸.

Le selitrectinib (LOXO-195), ITK ciblant *NTRK* de deuxième génération a été évalué dans une étude de phase I présentée à l'AACR en 2019²⁹. Chez 29 patients atteints de cancer préalablement traités par un autre ITK, le taux de réponse était de 34 %. En date du 02/08/2021, le laboratoire Bayer a informé l'ANSM de l'arrêt de développement du Selitrectinib. A compter de cette date, il n'est plus en mesure de mettre à disposition cette spécialité pour traiter de nouveaux patients, seule la poursuite des traitements déjà initiés sera assurée.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *NTRK*

-L'inclusion en essai clinique est à privilégier.

-Le larotrectinib (100 mg x 2/j) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion *NTRK*, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Cette spécialité n'est toutefois pas remboursée en France à la date de rédaction de ce document.

²⁷ Drilon A et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer. ESMO 2020, #1289P

²⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282231/fr/rozlytrek-entrectinib-tumeurs-solides

²⁹ Hyman D, et al. Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). AACR 2019, #CT127

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

Dans l'étude Française ACSé crizotinib, 28 patients ont été traités par crizotinib (103). Le taux de réponse objective à deux cycles était de 10,7% et le meilleur taux de réponse était de 36%. La médiane de survie sans progression dans cette cohorte s'établissait à 2,4 mois. Suite à ces résultats, une RTU est en cours pour le crizotinib, pour les mutations de *MET* exon 14 après échec d'une première ligne de traitement intraveineux. Cette demande ne concerne pas les autres altérations de *MET*.

Plus récemment, les résultats d'inhibiteurs spécifiques ont été rapportés. Ainsi, le tepotinib a été testé dans l'étude VISION auprès de 99 patients (dont beaucoup avec une biopsie liquide) (115)³⁰. Le taux de réponse objective était de 48% dans la cohorte biopsie liquide et 50% dans la cohorte biopsie tissulaire. Globalement, le taux de réponse (par les investigateurs) était de 56% et était similaire quel que soit le traitement antérieur reçu. Une AMM est en attente et le traitement n'est plus éligible au dispositif d'accès compassionnel.

Le capmatinib a été étudié chez 69 patients pré-traités et 28 patients de 1^{ère} ligne (116). Le taux de réponse objective était respectivement de 40,6% et 67,9% et le taux de contrôle de 78,3% et 96,4%. Le profil de tolérance était correct avec 35,6% de grades 3 et plus. Le capmatinib est disponible en accès précoce en deuxième ligne à la date de rédaction.

Des données chez 70 patients atteints d'un CBNPC avec mutation *MET* exon 14, dont 25 carcinomes sarcomatoïdes, traités par savolitinib ont été présentées à l'ASCO 2020³¹ avec un taux de réponse de 49,2 % et un taux de contrôle de 93,5 %.

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

³⁰ Paik P.K. et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with exon 14 MET mutations. ASCO 2019, #9005.

³¹ Lu S et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). ASCO 2020 #9519



12. Réarrangement de *RET*

On estime que 1 à 2% des CBNPC présentent une fusion dans *RET* (117,118). Dans une méta-analyse récente, il semble que les caractéristiques cliniques des patients présentant ce type d'anomalie soient le sexe féminin et le jeune âge (<60 ans), sans impact évident du statut tabagique (119).

Le pralsetinib (BLU-667) est un inhibiteur avec une haute affinité pour *RET* (120). Gainor a rapporté les résultats de l'étude ARROW évaluant le Pralsetinib (400mg x 1/j) chez des patients avec un cancer broncho-pulmonaire présentant un réarrangement *RET* avant 1^{ère} ligne par sel de platine (N=29) ; ou progressant après une première ligne de platine (N=92)(121). Le taux de réponse objective de l'ensemble de la population était de 61% (IC95% 50-71) sur les 53 patients évaluables. Le pralsetinib dispose d'une AMM européenne « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de *RET* (*REarranged during Transfection*) non précédemment traités par un inhibiteur de *RET* »³². Il est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce, mais uniquement après un traitement à base de sels de platine³³.

Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de *RET*. Il a montré son intérêt dans le CBNPC dans l'étude LIBRETTO. Le taux de réponse objective était de 70% (taux de contrôle à 95%) avec une médiane de survie sans progression de 18,4 mois chez 105 patients prétraités par une chimiothérapie à base de platine ; chez 39 patients naïfs de traitement : taux de réponse objective à 90%, taux de contrôle à 92% et une médiane de survie sans progression non atteinte (122).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *RET*

- Le Pralsetinib (4x100mg/j en une fois à jeun) est indiqué chez les patients présentant un réarrangement de *RET*, après progression sous chimiothérapie à base de sel de platine.
- L'inclusion en essai clinique est à privilégier.
- Le Selpercatinib a une AMM en seconde ligne après sel de platine (depuis février 2021) mais ne peut pas être prescrit à la date de rédaction de ce document (attente du prix).

OPTION : Les patients présentant un réarrangement de *RET* doivent être orientés vers des essais cliniques.

³² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gavreto-epar-product-information_fr.pdf

³³ Avis conditionnel HAS juin 2021 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

13. Mutations G12C de KRAS et autres

Récemment, plusieurs inhibiteurs spécifiques pour les mutations de *KRAS* G12C ont émergé, en particulier le sotorasib (AMG-510) qui est disponible en ATU de cohorte à la date de rédaction du document (en monothérapie dans le traitement CBNPC *KRAS* p.G12C muté métastatique, prétraités). Dans une étude de phase I de 59 CBNPC lourdement prétraités, le taux de réponse était de 32,2 %, le taux de contrôle de 88,1 % et la médiane de survie sans progression de 6,3 mois (123).

L'adagrasib (MRTX-849) semble également intéressant dans les études de phase 1/2³⁴.

OPTION : Les patients présentant une mutation de *KRAS* doivent être orientés vers des essais cliniques, particulièrement ceux présentant une mutation G12C.
En seconde ligne, les patients présentant une mutation *KRAS* G12C doivent être orientés vers un accès précoce pour le sotorasib s'ils sont inéligibles aux essais cliniques.

14. Mutation HER2 (mutation ou insertion dans l'exon 20)

Plusieurs molécules ont démontrées leur intérêt dans cette indication.

L'anticorps conjugué trastuzumab-deruxtecan a montré un taux de contrôle à 84% et une médiane de durée de réponse à 9,3 mois dans l'essai DESTINY-Lung01 (124).

Le pozotinib a montré des résultats préliminaires intéressants (étude ZENITH 20) (125).

En revanche, l'association Trastuzumab + Pertuzumab + docetaxel (essai IFCT R2D2) est décevante(126).

OPTION : Les patients présentant une mutation ou une insertion dans l'exon 20 de *HER2* doivent être orientés vers des essais cliniques.

15. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes

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

Concernant les amplifications de *MET* (≥ 6 copies), 25 patients ont été traités par crizotinib dans la cohorte ACSé. Les résultats étaient décevants avec un taux de réponse objective à deux cycles de 16%, un taux de contrôle de la maladie à 4 cycles de 52% et une médiane de survie sans progression de 3,2 mois (103).

³⁴ Jänne P A et al. KRYSTAL-1: Updated Safety and Efficacy Data With Adagrasib (MRTX849) in NSCLC With KRASG12C Mutation From a Phase 1/2 Study. ENA 2020



16. Inhibiteurs des Tyrosines Kinases utilisés dans les CBNPC

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

Le site internet de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT) référence en temps « réel » l'évolution des différents types d'autorisation d'accès des médicaments innovants³⁵.

³⁵ <https://www.ifct.fr/publications-ifct/acces-derogatoire-aux-medicaments>



TKI	Posologie	Forme	Dosages	Adaptation (/prise)	Cible(s)	Autorisation	Repas	Surveillance biologique	Surveillance Clinique (Appareils)	Autres surveillances
Adagrasib MRTX849 (Mirati)	600mg x 2/j				KRAS G12C			BH, créat	Digestif - général (asthénie, perte appétit) - hépatique - hémato - cardiaque	ECG (QT)
Afatinib GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)	40mg x1/j	⊕	20mg 30mg 40mg 50mg	/ 10 à 20mg	EGFR	AMM		BH, iono (K), créat	Digestif - Cutané - Pulmonaire - Oculaire ORL (épistaxis, rhinorrhée) - Général, Déshydratation	FEVG / 3 mois
Alectinib ALECENSA (Chugai / Roche)	600mg x2/j	⊖	150mg	/ 150mg	ALK	AMM		NFS, BH, CPK	Digestif - Cutané - Myalgie - Bradycardie - Pulmonaire - Oculaire - Œdèmes - Anémie	
Brigatinib ALUNBRIG (Takeda)	90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j	⊕	30mg 90mg 180mg	Voir notice	ALK	AMM		NFS, BH, CPK Lipase, Amylase, Gly, iono, créat	Digestif, pancréatique - Général - Hyperglycémie - Pulmonaire - Oculaire - Cardiaque (HTA, Bradycardie) - Œdème - Céphalées, neuropathies périphériques - Cutané - Musculaire	ECG (QT), suivi tensionnel
Capmatinib TABRECTA (Novartis)	400mg x2/j	⊕	150mg 200mg	/ 100mg	MET (ex14)	Accès précoce (L2)		BH, Lipase, Amylase, Albumine, iono, créat, NFS	Digestif - Général - Cutané - Œdèmes	ECG (QT)
Ceritinib ZYKADIA (Novartis)	450mg x1/j	⊖	150mg	/ 150mg	ALK	AMM		NFS, BH, Amylase, Lipase, Iono (K), créat, Glycémie	Anémie - Hyperglycémie, hypophosphatémie Pulmonaire - Oculaire - Cardiaque (bradycardie, péricardite, QT) - Digestif, pancréatite - Cutané - Général	ECG (QT)
Crizotinib XALKORI (Pfizer)	250mg x2/j	⊖	200mg 250mg	A 200mgx2 ou à 250mgx1	ALK, ROS1	AMM		BH, NFS, iono (K), créat	Digestif - Cardiaque (bradycardie, QT) Cutané - hématologique - Pulmonaire - Oculaire	ECG (QT)
Dabrafenib² TAFINLAR (Novartis)	150mg x2/j	⊖	50mg 75mg	/ 50mg	BRAF	AMM (L2)		BH, créat	Hypophosphatémie, hyperglycémie - Céphalées - Pulmonaire - Oculaire - Digestif - Cutané - Musculaire - Général	Examen dermato /mois, jusque 6mois après arrêt (Cancers cutanés)
Entrectinib ROZLYTREK (Roche)	600mg x1/j	⊖	100mg 200mg	/ 200mg	ROS1 NTRK	AMM européenne (L1) (non remboursé)		BH, Uricémie, NFS, créat, Lipase, Amylase, Albumine, iono, Gly	Neurologique - Musculo-squelettique - Oculaire - Général - Digestif - Pulmonaire - Déshydratation - Cutané - Hypotension	FEVG, ECG (QT)
Erlotinib TARCEVA (Roche & génériques)	150mg x1/j	⊕	25mg 100mg 150mg	/ 50mg	EGFR	AMM		BH, iono, créat	Cutané - Digestif - Pulmonaire - Oculaire - Général	



Gefitinib IRESSA (Astra Zeneca & génériques)	250mg x1/j		250mg	Aucune	EGFR	AMM		BH, iono (K), créat	Digestif – Cutané – Pulmonaire – Oculaire - Epistaxis	
Larotrectinib VITRAKVI (Bayer)	100mg x2/j		25mg 100mg Sol. Buv. 20mg/ml	/ 25mg	NTRK	AMM (L1) (non remboursé)		NFS, BH	Neurologique (vertige, trouble de la marche, paresthésies) – Digestif - Musculo-squelettique - Général	
Lorlatinib LORVIQUA (Pfizer)	100mg x1/j		25mg 100mg	/ 25mg	ALK, ROS1	ALK : AMM (L2 ; en attente du prix L1) ROS1 : Pas d'AMM		NFS, Lipase, Amylase, Cholesterol, Triglycérides, iono	Général – Psychiatrique – Neurologique – Cutané – Oculaire - Musculo-squelettique - Digestif, pancréatique – Oedèmes	ECG (PR)
Mobocertinib EXKIVITY (Takeda)	160mg/j		40mg	NC	EGFR ins 20	Accès Compassionnel	<i>(pauvre en matière grasse) Avec 240mL d'eau.</i>	NFS, créat, BH, amylase, lipase, ionogramme complet (avant, J1C1, J15C1, puis au J1 de chaque cycle)	Digestif, xérose & éruption cutanées, général (fatigue, perte de poids), hématologique (anémie), mucite (buccale), dyspnée & toux, RGO, infection cutanées et onichopathies, déshydratation, augmentation de la créatinine de l'amylase et de la lipase, diminution de la natrémie, kaliémie, magnésémie, céphalée, élévation tension artérielle, douleur dorsale - Pulmonaire	ECG avant, J1C1, J1C2, puis au J1 tous les 4 cycles. Echo cœur avant, J1C2, J1C5 et J1C9
Osimertinib TAGRISSO (Astra-Zeneca)	80mg x1/j		40mg 80mg	/ 40mg	EGFR	AMM		NFS, BH, iono , créat	Digestif – Cutané – Pulmonaire - Hématologique	ECG (QT)
Pozotinib (Spectrum Pharm.)	16mg/j		2mg 8mg	/ 2mg	EGFR ins 20	Accès Compassionnel		NFS, iono	Digestif – cutané -général	NC
Pralsetinib GAVRETO (Roche)	400mg x1/j		100mg	/100mg	RET	AMM européenne (L2) Accès précoce en France (L2)		BH, NFS, iono	Digestif – Pulmonaire - Cardiaque (HTA) - Hémato	ECG, TA
Selitrectinib LOXO-195 (Loxo, Bayer)	NC		25mg 50mg Sol. Buv. 20mg/ml	NC	NTRK	Arrêt de développement		NC	NC	NC
Selpercatinib RETEVMO (Lilly)	160mg x2/j		40mg 80mg	/40mg	RET	AMM (L2, attente prix)	<i>si IPP → au cours repas</i>	BH, créat	Digestif - Cardiaque (HTA) – Général – Œdèmes - Céphalées	ECG
Sotorasib LUMAKRAS	960mg x 1/j (N'est pas un TKI)		120mg	/240mg	KRAS G12C	ATU de cohorte		iono, créat, NFP, au J1 de chaque cure	Digestif, Hématologique (cytopénies), rénale, hépatique	ECG avant, J1C1,



(Amgen)						Coag, TSH, cholestérol, TG au J1C1		
Tepotinib TEPMETKO (Merck)	2 x 225mg x 1/j	⊕	225mg / 225mg	MET (Ex 14)	Non disponible (attente AMM)	NFP, iono, créat, BH	Pumonaire – hépatique – oedemes – digestifs – douleurs musculaires – généraux – hématologique - créatinine	
Trametinib² MEKINIST (Novartis)	2mg x1/j	⊕	0,5mg / 0,5mg	MEK²	AMM (L2)	NFS, BH, CPK	Digestif – Oculaire – Musculaire – Cutané – Général – Œdème - Cardiaque (HTA, Altération FEVG) – Pulmonaire - Hématologique	Tension artérielle FEVG /3 mois
Vemurafenib ZELBORAF (Roche)	960mg x2/j	⊕	240mg / 240mg	BRAF	Hors AMM ¹	<i>Eviter le jeun</i> BH, iono (K), NFS, Créat	Digestif – Cutané – Musculaire – Générale - Cardiaque (Trouble du rythme, QT) – Œdème - Oculaire	Examen dermato /mois, jusque 6mois après arrêt (photosensibilité) ECG (QT)

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

Sources : Société Française de Pharmacie Oncologique, Oncolien®, Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux, <https://oncolien.sfpo.com/> - Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, Base de données THERIAQUE, v4.2.4 déployé le 29/08/2017 et mise à jour le 16/02/2022, <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> - & Site de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, Résumé des Caractéristiques du Produit. - Données de la littérature.

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

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

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

NC : Non connu



CANCER RADIO-OCCULTE

Se rapporter au référentiel endoscopie.

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

OPTION : thermo coagulation.

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

SURVEILLANCE

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

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

1 CBNPC opérés

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

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

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

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

L'essai IFCT 0302 - surveillance a été rapporté à l'ESMO 2017³⁶. Il avait pour objectif de comparer deux stratégies de surveillance des patients opérés (stades I à IIIA de la 6^{ème} TNM) : une stratégie minimale basée sur la radiographie thoracique, et une stratégie maximale basée sur le scanner thoraco-abdominal injecté. Il faut noter que 82% des patients inclus avaient un CBNPC de stade I ou II. Il apparaît que les deux stratégies ne sont pas différentes en termes de survie. Pendant les deux premières années (période à risque de rechute métastatique et/ou locorégionale), la détection plus précoce des récurrences par un scanner thoraco-abdominal semestriel était sans influence sur la survie. Une analyse exploratoire suggère, qu'à partir de la troisième année, le scanner thoracique annuel pourrait être plus performant, notamment pour détecter les seconds cancers. Il est nécessaire de prendre en compte la dimension liée à l'irradiation par scanners répétés, et on préférera un scanner faiblement dosé sans injection, en particulier au-delà de 5 ans. A titre de comparaison, un scanner basse dose annuel correspond à moins de 6 mois d'irradiation naturelle en France ou 50 radiographies thoraciques (127).

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

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

2 CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique

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

³⁶ Westeel V et al. Results Of The Phase III Ifct-0302 Trial Assessing Minimal Versus Ct-Scan-Based Follow-Up For Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ESMO 2017, #12730

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

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

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

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

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

Un suivi clinique et par scanner thoracique (dont thoraco-abdominal avec injection au moins une fois par an) peut être proposé. Le bénéfice du scanner thoracique n'a jamais été démontré. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 12, 18, et 24 mois puis chaque année jusqu'à 5 ans (128).

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

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

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

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

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

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

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

4 Carcinomes bronchiques de stades IV

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

Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer un rythme de surveillance avec un niveau de preuve suffisant. Le télé-suivi des symptômes est une approche prometteuse et en cours de développement (129).

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

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

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

5 Suivi des patients par des outils connectés

Chez les patients éligibles et volontaires, la surveillance des symptômes des patients, par voie électronique, à l'aide de dispositif validé peut être utilisée lorsque l'AMM de ces dispositifs les rendra disponibles (129).



	J15	S8/9	M3	M6	M9	M12	M18	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	/an ou /2ans [§]
CBNPC opéré de stades 1 et 2				T*		TA ⁱ	T*	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC RT stéréotaxique			T	T		TA ⁱ	T	TA ⁱ	T	T	T	T
CBNPC de stades III (opérés et non-opérés)	T [#]		T	TA ⁱ C	T [#]	TA ⁱ C	T	TA ⁱ C	T	T	T	T
CBNPC stade IV		TA ⁱ (C) Ci ^μ	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci	TA ⁱ (C) Ci / 3 mois et à chaque changement de ligne Imagerie cérébrale (IRM) systématique pour les patients ALK/EGFR sous ITK. Possibilité d'élargir à /6mois à partir de 2ans sous ITK/immunothérapie					

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

Tableau 9 - Proposition de surveillance minimale des CBNPC

ARBRES DECISIONNELS

1. Stades I et II

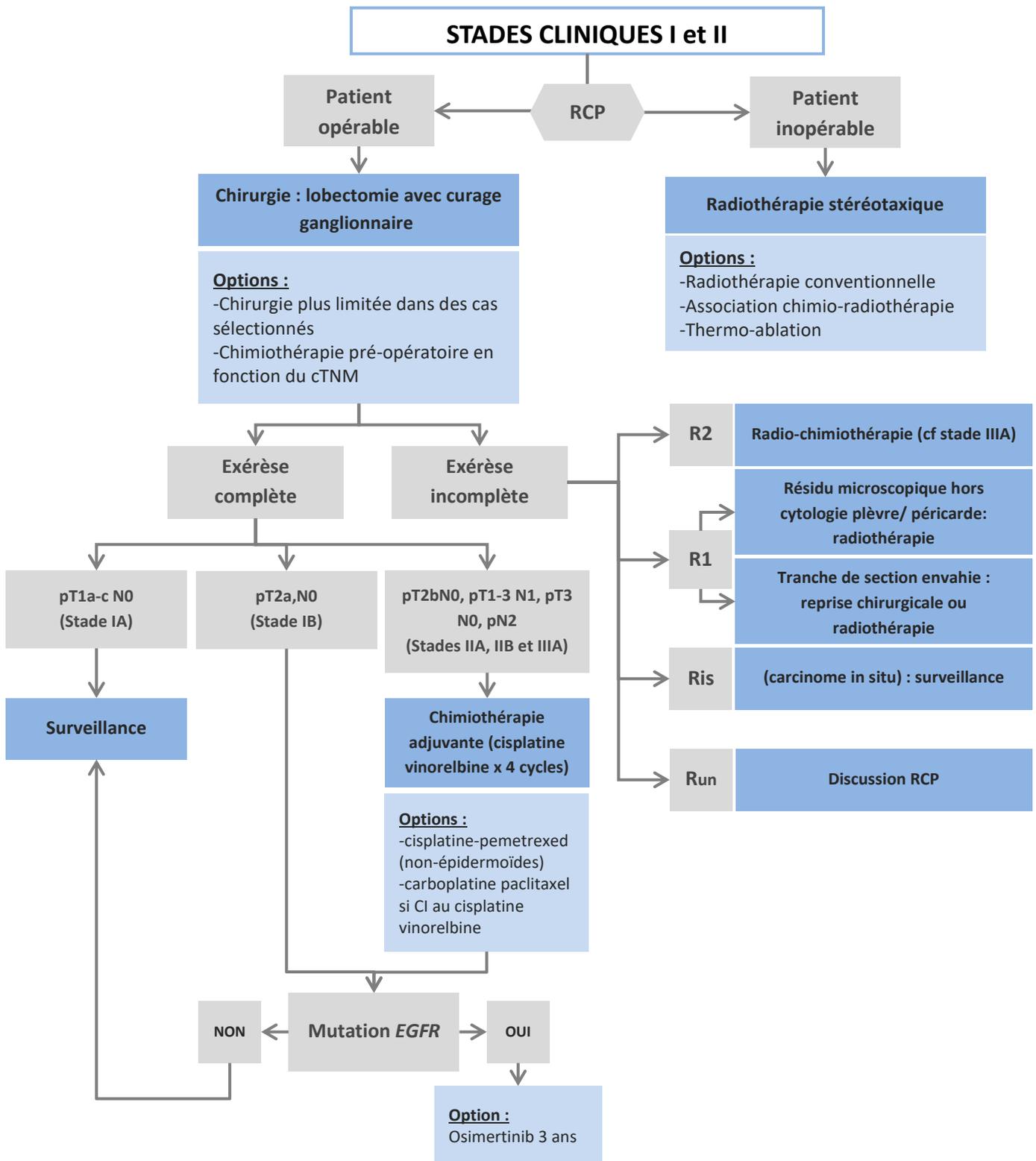


Figure 8 - Arbre décisionnel pour les stades cl et cII



2. Stades cIIIA

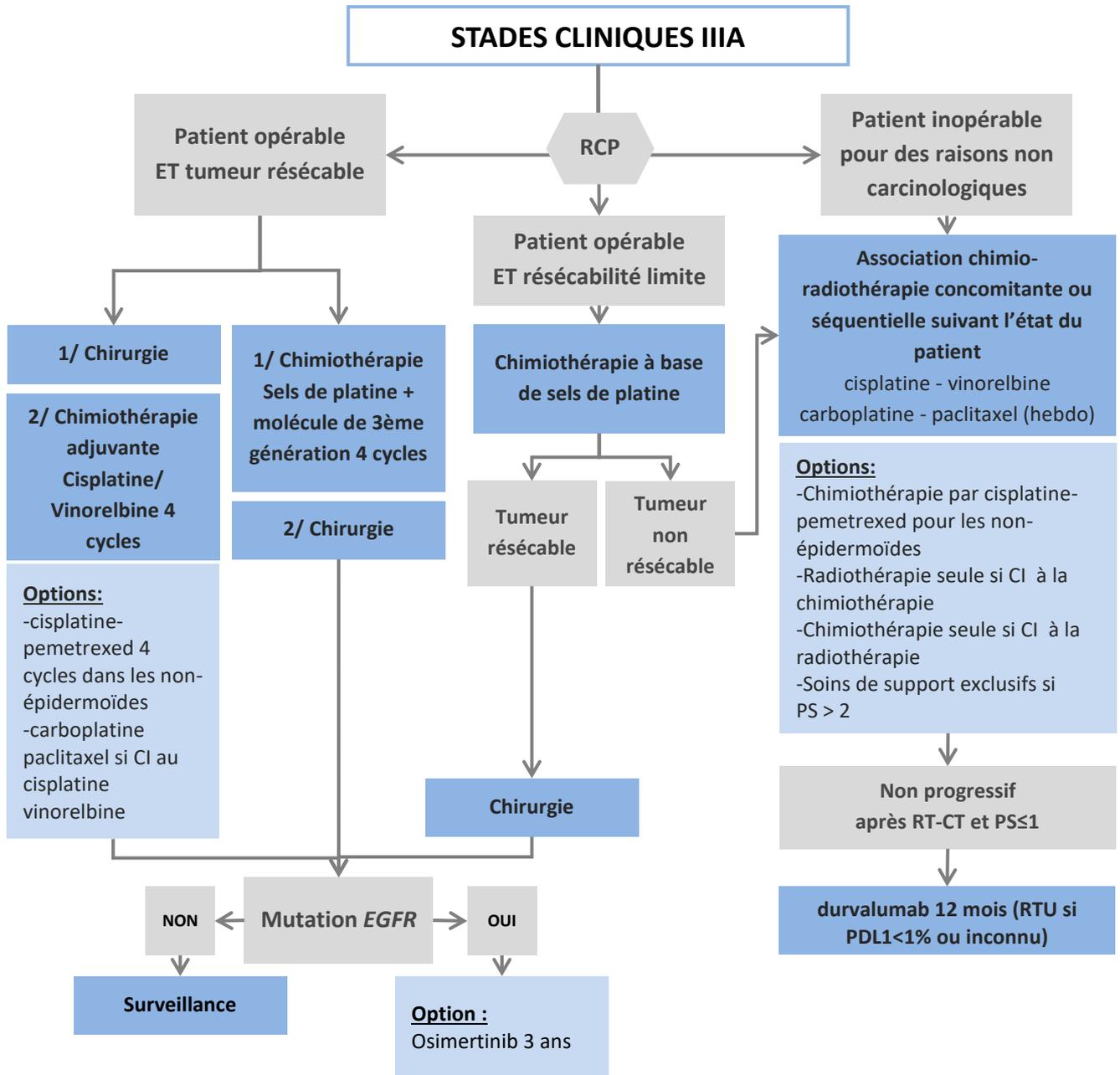


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA

3. Stades IIIB - IIIC

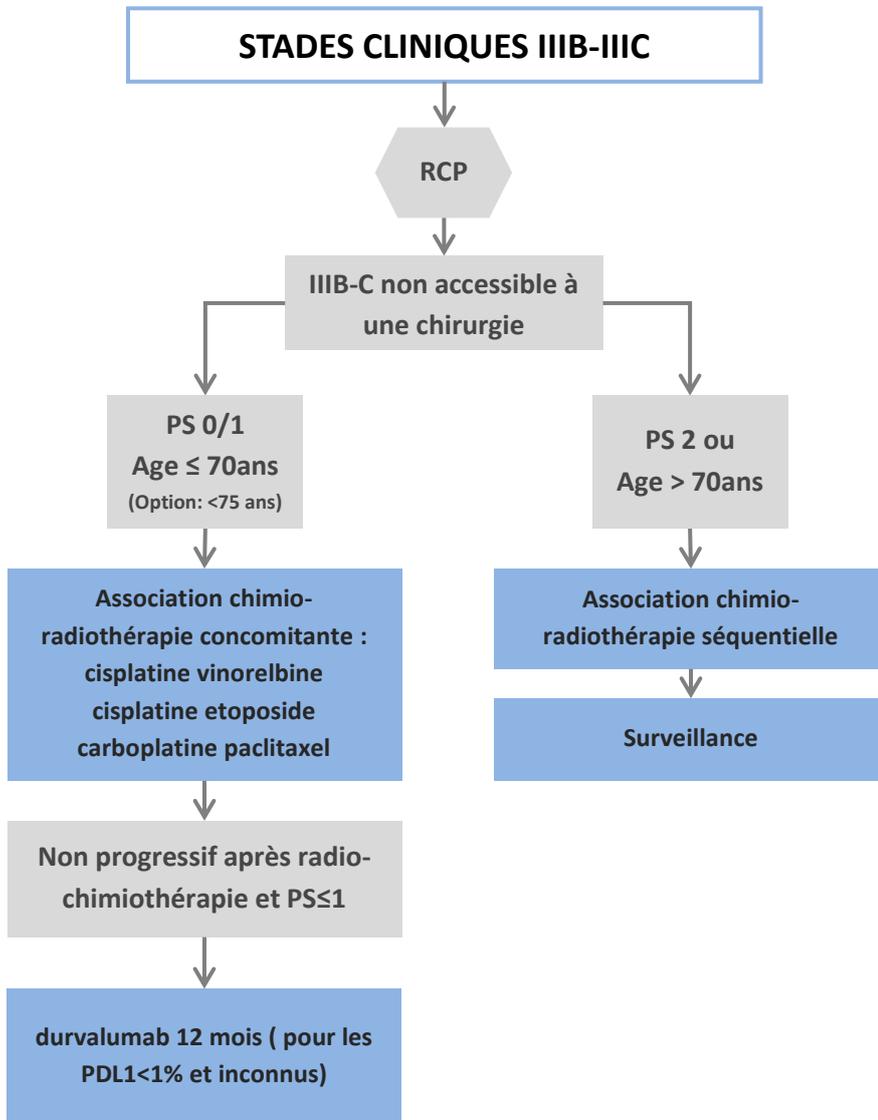


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades IIIB-IIIC

4. Tumeurs de l'apex

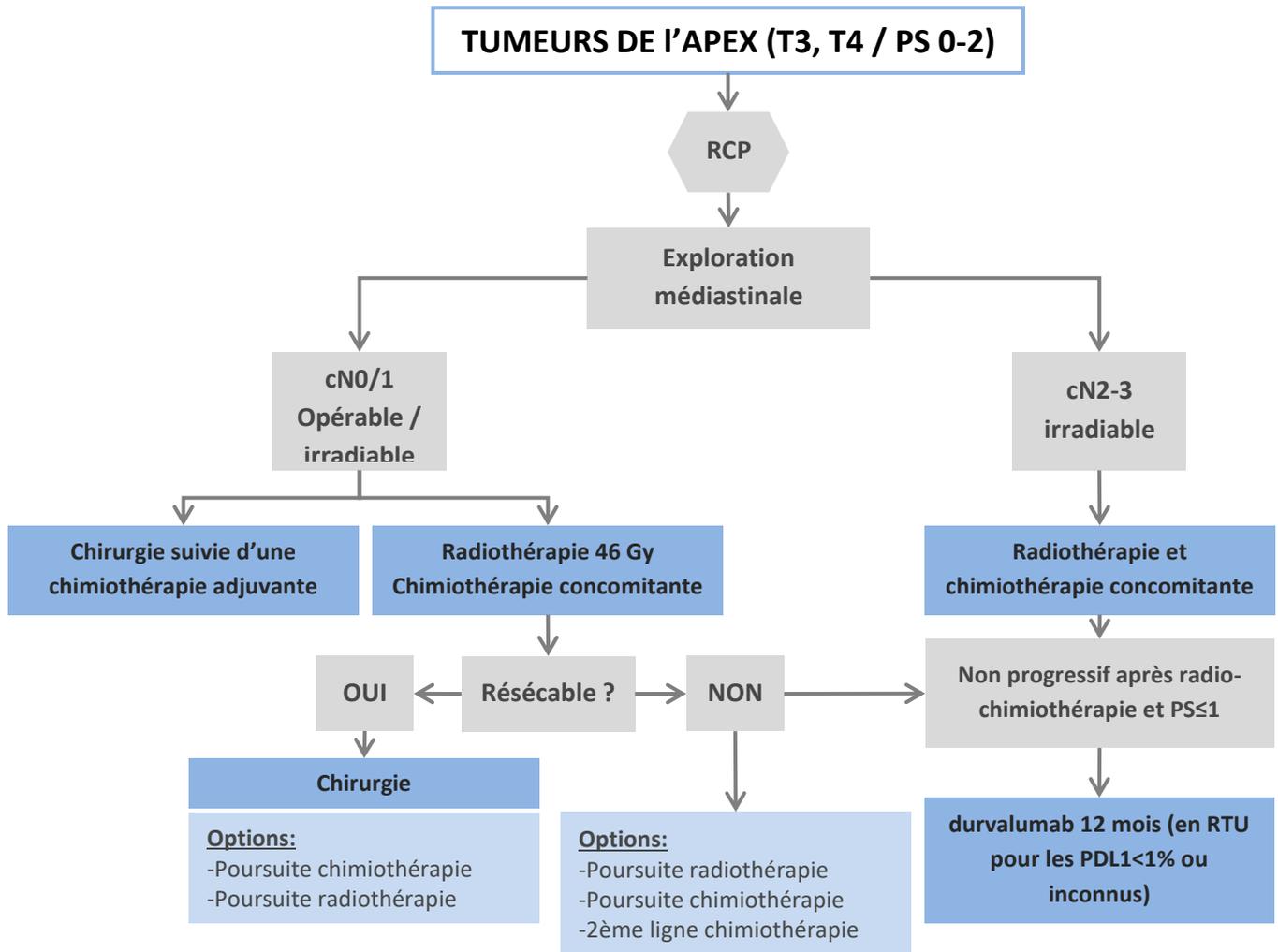
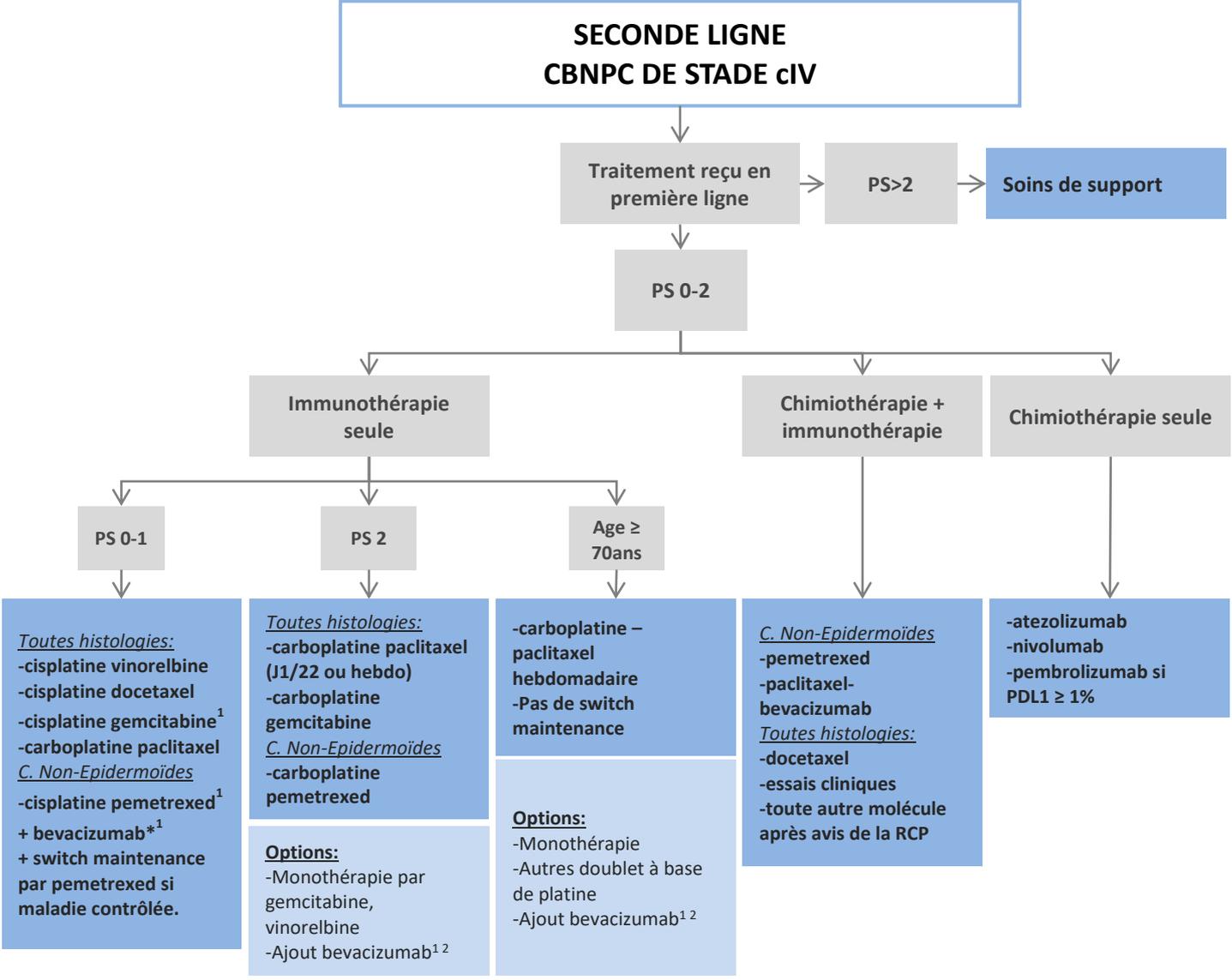


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



7. Stade IV / Seconde ligne



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

2. Uniquement dans les non-épidermoïdes

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

Figure 14 – Arbre décisionnel pour les CBNPC de stade IV en seconde ligne



8. Mutation EGFR

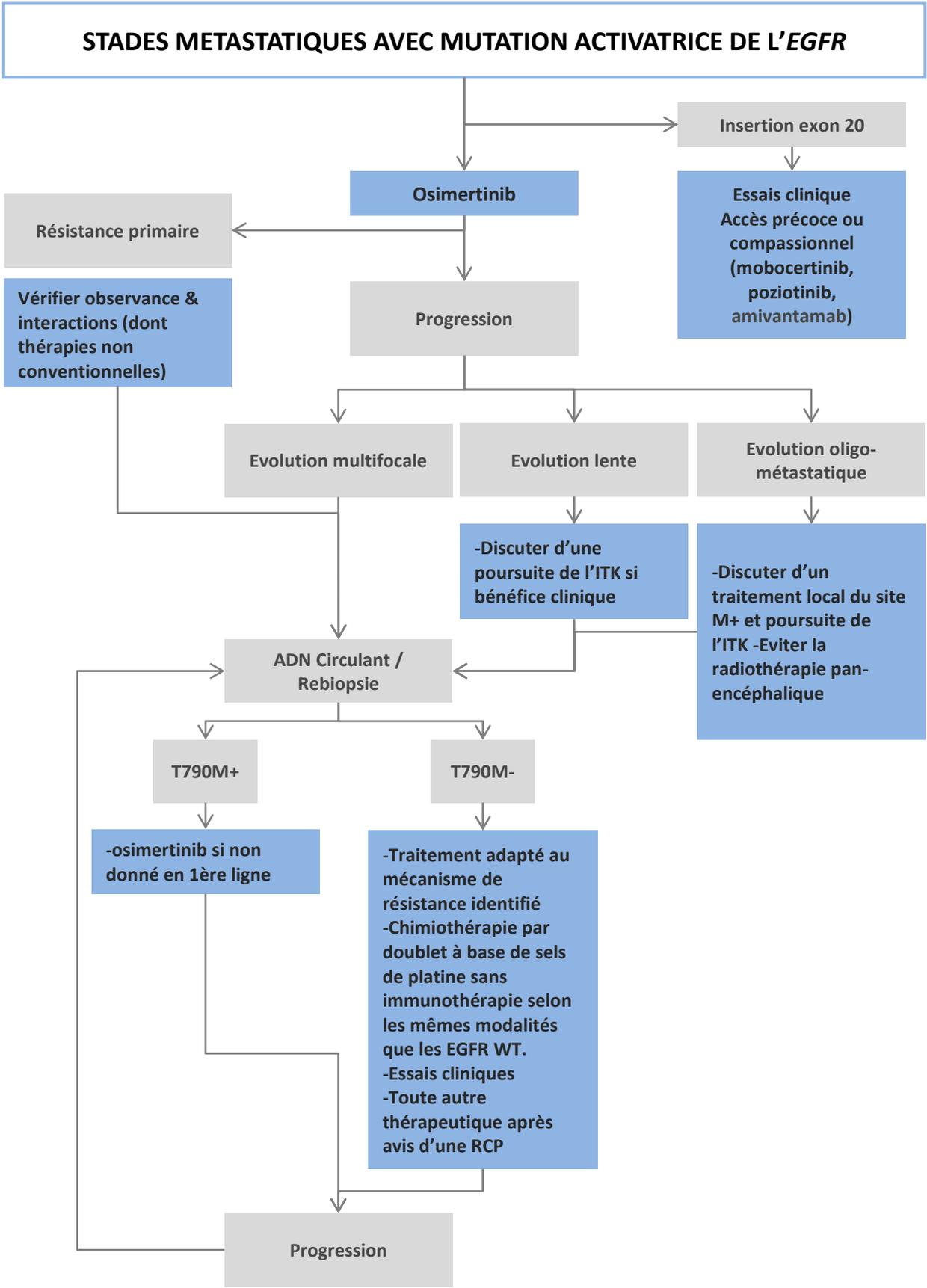


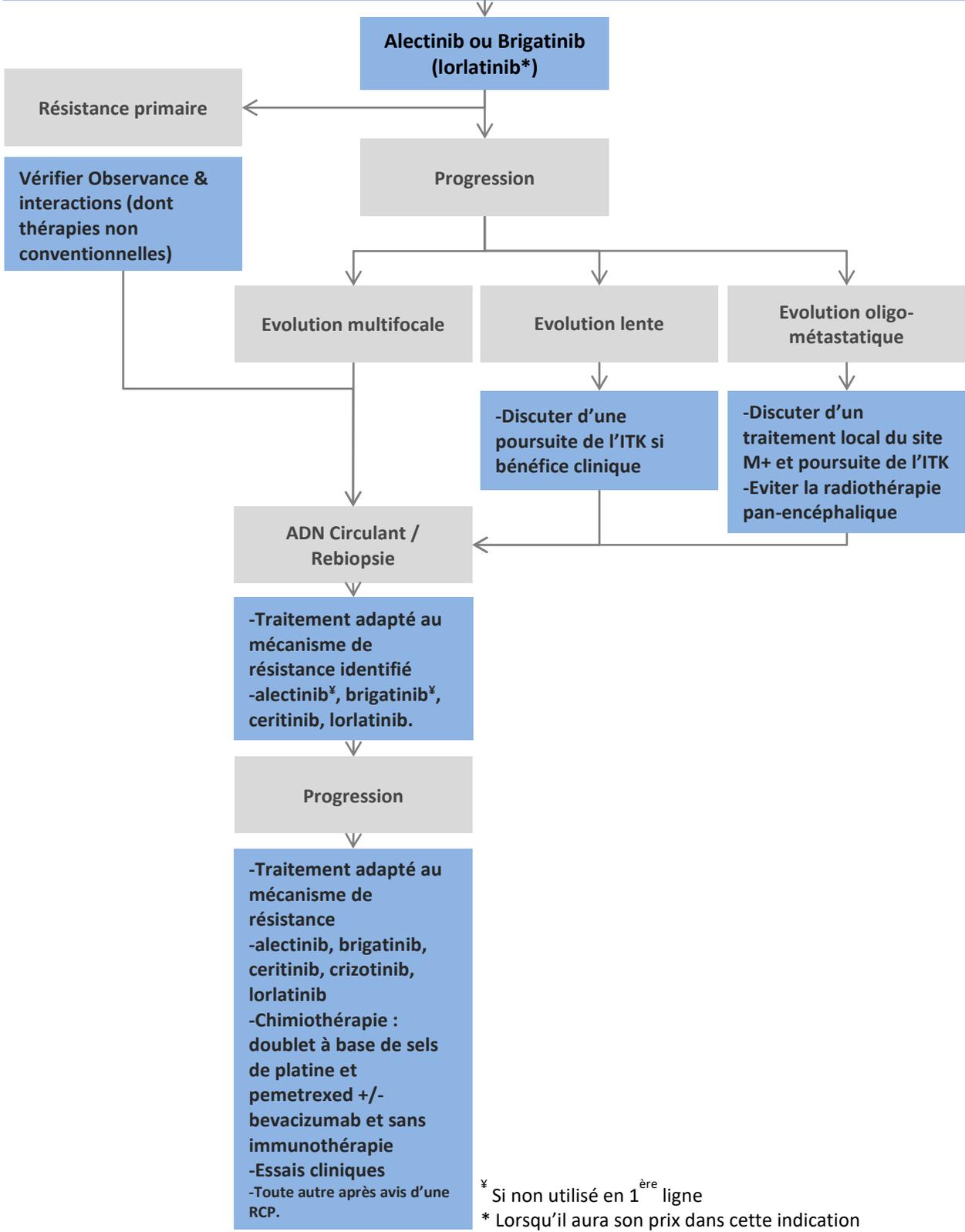
Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



Cancer bronchiques non à petites cellules

9. Réarrangement ALK

STADES METASTATIQUE AVEC REARRANGEMENT DE ALK



‡ Si non utilisé en 1^{ère} ligne
 * Lorsqu'il aura son prix dans cette indication

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



ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2021 (5)

Types et sous-types histologiques	Code ICD-O
TUMEURS EPITHELIALES	
[...]	
Lésions glandulaires pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i>	
Non mucineux	8250/2
Mucineux	8253/2
Adénocarcinome	
Adénocarcinome minimalement invasif	
Non-mucineux	8256/3
Mucineux	8257/3
Adénocarcinome invasif non-mucineux	
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 et non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique	8144/3
Adénocarcinome NOS	8140/3
Lésions épidermoïdes pré-invasives	
Carcinome épidermoïde <i>in situ</i>	8070/2
Dysplasie malpighienne légère	8077/0
Dysplasie malpighienne modérée	8077/2
Dysplasie malpighienne sévère	8077/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	
Carcinome malpighien NOS	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde	8083/3
Carcinome lymphoépithélial	8082/3
Carcinome à grandes cellules	
Carcinome à grandes Cellules	8012/3
Carcinomes adénosquameux	
Carcinome adénosquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Carcinosarcome	8980/3
Autres tumeurs épithéliales	
Carcinome NUT	8023/3
Tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4 déficiente	8044/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Adénome pléomorphe	8940/0
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome à cellules claires hyalinisant	8310/3
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome muyoépithélial	8982/3



Cancer bronchiques non à petites cellules

TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES**Lésions pré-invasives**

Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines 8040/0

Tumeurs neuroendocrines

Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS 8240/3

Tumeur carcinoïde typique / tumeur neuroendocrine de grade 1 8240/3

Tumeur carcinoïde atypique / tumeur neuroendocrine de grade 2 8249/3

Carcinomes 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 MESENCHYMATEUSES SPECIFIQUES AU POUMON

Hamartome pulmonaire 8992/0

Chondrome 9220/0

Lymphangiomatose diffuse pulmonaire 9170/3

Blastome pleuropulmonaire 8973/3

Sarcome intimal 9137/3

Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique 8827/1

Sarcome myxoïde pulmonaire avec fusion EWSR1-CREB1 8842/3

PECome

Lymphangioléiomyomatose 9174/1

PECome bénin 8714/0

PECome malin 8714/3

[...]



Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologies / IHC	Terminologie 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 minime, 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 avec caractéristiques colloïdes		Adénocarcinome colloïde
Adénocarcinome avec caractéristiques fœtales		Adénocarcinome fœtal
Adénocarcinome avec caractéristiques entériques		Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC spécifique évocatrice (ex: TTF1)	Adénocarcinome (l'architecture solide pourrait être juste un composant de la tumeur).
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Pas de morphologie de carcinome épidermoïde mais IHC spécifique évocatrice (ex: P40)	Carcinome malpighien (le caractère non-kératinisant) pourrait être juste un composant de la tumeur).
Carcinome non à petites cellules sans spécification ("NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou Neuroendocrine ; absence de caractéristiques en IHC	Carcinome à grandes cellules

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 (130,131))

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 (130,131))

REFERENCES

1. 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.* janv 2016;11(1):39-51.
2. 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.* nov 2015;10(11):1515-22.
3. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* mai 2009;4(5):568-77.
4. Dielert M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* févr 2016;71(2):177-84.
5. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology.* nov 2021;S1556086421033165.
6. 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;
7. 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>
8. 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):3S3-39.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 Cardiothorac Surg.* avr 2014;45(4):640-5.
14. 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.
15. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Bouchet 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.
16. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* mars 2020;15(3):344-59.
17. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol.* déc 2020;15(12):1815-8.
18. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2020;38(19):2187-96.
19. 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.
20. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* janv 2022;23(1):104-14.
21. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother.* sept 2016;20 Suppl:S147-156.
22. Aupérin A, Le Pechoux 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.* 1 mai 2010;28(13):2181-90.
23. 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.
24. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 13 2018;379(24):2342-50.
25. Bruni A, Scotti V, Borghetti P, Vagge S, Cozzi S, D'Angelo E, et al. A Real-World, Multicenter, Observational Retrospective Study of Durvalumab After Concomitant or Sequential Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:744956.
26. Zhou Q, Chen M, Jiang O, Pan Y, Hu D, Lin Q, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2022;23(2):209-19.
27. 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.* 20 mars 2016;34(9):953-62.

Cancer bronchiques non à petites cellules

28. 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*. 20 janv 2007;25(3):313-8.
29. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):1711-23.
30. 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. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
31. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 04 2019;393(10183):1819-30.
32. Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. avr 2018;19(4):521-36.
33. Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 24 mai 2019;
34. 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*. 10 août 2013;31(23):2849-53.
35. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(11):1543-52.
36. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2078-92.
37. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 14 juin 2018;378(24):2288-301.
38. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2040-51.
39. 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.
40. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
41. 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*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
42. 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.
43. 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. *Annals of Oncology*. 1 janv 2013;24(1):20-30.
44. 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*. 10 mars 2009;27(8):1227-34.
45. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. oct 2021;6(5):100273.
46. 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*. nov 1989;7(11):1748-56.
47. 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.
48. 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.
49. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 10 août 2013;31(23):2895-902.
50. 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*. 20 août 2013;31(24):3004-11.
51. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. mai 2014;25(5):1044-52.
52. 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*. 24 oct 2009;374(9699):1432-40.
53. Quoix E, Audigier-Valette C, Lavolé A, Molinier O, Westeel V, Barlesi F, et al. Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. *European Journal of Cancer*. oct 2020;138:193-201.



54. 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.* 1 oct 2012;30(28):3516-24.
55. Barlési 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.* 20 août 2013;31(24):3004-11.
56. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol.* 10 sept 2019;37(26):2360-7.
57. 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).
58. 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.* juill 2014;85(1):66-73.
59. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
60. 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.* 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
61. Rittmeyer A, Barlési F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 21 2017;389(10066):255-65.
62. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):748-62.
63. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *European Journal of Radiology.* juill 2015;84(7):1259-68.
64. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *Journal of Thoracic Oncology.* déc 2019;14(12):2109-19.
65. 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;
66. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 02 2020;382(1):41-50.
67. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 28 août 2018;JCO2018783118.
68. 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.
69. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):625-35.
70. Chen F, Chen N, Yu Y, Cui J. Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors Plus Antiangiogenic Agents as First-Line Treatments for Patients With Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 25 juin 2020;10:904.
71. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 4 oct 2019;
72. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol.* 4 nov 2019;JCO1901488.
73. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 14 août 2019;JCO1901154.
74. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* août 2015;13(8):528-32.
75. Yang J-C, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):830-8.
76. Brindel A, Althakfi W, Barritault M, Watkin E, Maury J-M, Binguier P-P, et al. Uncommon EGFR mutations in lung adenocarcinoma: features and response to tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Dis.* sept 2020;12(9):4643-50.
77. Cheng Y, Murakami H, Yang P-C, He J, Nakagawa K, Kang JH, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol.* 20 2016;34(27):3258-66.
78. Park K, Haura EB, Leigh NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *JCO.* 20 oct 2021;39(30):3391-402.
79. 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.
80. 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 Ther Oncol.* 2016;2(5):225-32.
81. 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;

Cancer bronchiques non à petites cellules

82. Jänne PA, Baik C, Su W-C, Johnson ML, Hayashi H, Nishio M, et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, *EGFR* -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov.* janv 2022;12(1):74-89.
83. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* mai 2019;7(5):387-401.
84. 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.
85. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* août 2020;31(8):1056-64.
86. 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.* sept 2017;82:27-33.
87. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* déc 2016;34(34):4079-85.
88. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 1 nov 2018;29(11):2214-22.
89. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1233-43.
90. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine.* mai 2019;7(5):437-46.
91. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.
92. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2018-29.
93. 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.
94. 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.* 4 mars 2017;389(10072):917-29.
95. 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.
96. 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.
97. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 26 juin 2014;370(26):2537-9.
98. 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.* sept 2017;12(9):1357-67.
99. 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.* 1 août 2017;35(22):2490-8.
100. 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.
101. 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.
102. 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.* 20 mars 2015;33(9):992-9.
103. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol.* 4 oct 2019;
104. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9.
105. 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.* 10 août 2017;35(23):2613-8.
106. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 25 oct 2019;
107. the Israel Lung Cancer Group, Dudnik E, Agbarya A, Grinberg R, Cyjon A, Bar J, et al. Clinical activity of brigatinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* déc 2020;22(12):2303-11.
108. Yun MR, Kim DH, Kim S-Y, Joo H-S, Lee YW, Choi HM, et al. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2020;26(13):3287-95.
109. 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.
110. 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.



111. 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. *The Lancet Oncology*. oct 2017;18(10):1307-16.
112. Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, Debieuvre D, Merlio J-P, Moreau L, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. *Eur J Cancer*. juill 2019;116:86-97.
113. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. juin 2019;25(6):941-6.
114. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 22 2018;378(8):731-9.
115. Paik PK, Filip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 3 sept 2020;383(10):931-43.
116. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 3 sept 2020;383(10):944-57.
117. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 12 févr 2012;18(3):382-4.
118. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 12 févr 2012;18(3):378-81.
119. Cong X-F, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2019;12:4533-42.
120. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. *Cancer Discov*. 2018;8(7):836-49.
121. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. juill 2021;22(7):959-69.
122. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 27 août 2020;383(9):813-24.
123. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 24 sept 2020;383(13):1207-17.
124. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 20 janv 2022;386(3):241-51.
125. Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyan N, Goldman JW, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. *J Clin Oncol*. 29 nov 2021;JCO2101323.
126. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalcman G, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. *JCO*. 24 janv 2022;JCO.21.01455.
127. 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*. mars 2013;24(3):586-97.
128. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, Franks K, Giuliani M, Guckenberger M, et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol*. avr 2018;8(2):e71-8.
129. Denis F, Lethrosne C, Poureil N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(9).
130. 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*. sept 2015;10(9):1240-2.
131. 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*. sept 2015;10(9):1243-60.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

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

ARPIN D : BMS, D Medica, MSD, Takeda, Roche, Astrazeneca.
 AUDIGIER-VALETTE C : Roche, Abbvie, BMS, MSD, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Lilly, Amgen
 AVRILLON V : Pfizer, Astrazeneca, BMS, Roche.
 BAYCE BLEUEZ S : Roche.
 BENZAQUEN J : Astrazeneca
 BLANCHET LEGENS S : CPHG
 BOMBARON P : Roche, AstraZeneca, BMS.
 CONFAVREUX C : Amgen, Lilly, MSD, Mylan, BMS
 COURAUD S. : Amgen, Astra Zeneca, BMS, Boehringer, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics, Takeda, Bayer, Sanofi, Cellgene, Jansen, Fabentech
 DARRASON M : BMS, CCC, Sanofi.
 DEBIEUVRE D : BMS, Roche, MSD, Lilly, Astrazeneca, Chugai, Janssen, Takeda, Bayer, Boehringer, Sanofi, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Amgen, OSE Immuno.
 DECROISSETTE C : Roche, BMS, MSD, Takeda, Astrazeneca, Sandoz, Novartis.
 DELCLAUX B : BMS, Boehringer, AstraZeneca, MSD, Roche.
 DREVET G : Astrazeneca
 DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
 FALCHERO L: Amgen, Roche, AstraZeneca, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Menarini.
 FONTAINE DELARUELLE Clara : Menarini
 FOURNEL P. : Amgen, BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Takeda.
 GERVAIS R: Roche, Takeda, BMS, Merck, Boehringer, Astrazeneca.
 GROLLEAU E: Laidet.
 GROUET A: Amgen, Astrazeneca, Pfizer.
 HAMMOU Y: Isis, Menarini, Agiradom.
 HOMINAL S: Pfizer, Astrazeneca, BMC, Roche, Boehringer.
 LARIVE S: Boehringer.
 LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, BMS.
 LOCATELLI SANCHEZ M: Roche, BMS, AstraZeneca, Boehringer, Takeda, Menarini.
 LUCHEZ A : Roche, Boehringer, Astrazeneca, SPLF
 MARTEL LAFFAY I: Astrazeneca, BMS.
 MASTROIANNI B: Amgen, Roche, BMS, Astra Zeneca, Bayer, MSD.
 MORO-SIBILOT D: Roche, Pfizer, Lilly, MSD, BMS, Takeda, AstraZeneca, Novartis, Amgen, Boehringer, Daichi.
 MUSSOT S: Astrazeneca
 ODIER L: Pfizer.
 PAULUS V: Roche, Boehringer, BMS, Pfizer.
 PATOIR A.: Astrazeneca
 PELONI J.M: Astrazeneca
 PEROL M: Roche, Lilly, Astrazeneca, Amgen, BMS, MSD, Gritstone, Illumina, Novartis, Pfizer, Boehringer, Sanofi, GSK, Chugai, Takeda.
 PERQUIS MP: Sandoz
 PINSOLLE J : Astrazeneca, Roche, Pfizer, Takeda, MSD, Lilly, BMS, Novartis.
 PLANCHARD D : Astrazeneca, Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer, Daichi, Roche, Samsung.
 PONS TOSTIVINT E : BMS, Takeda, Sandoz
 SOUQUET P-J: Amgen, AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Roche, Takeda, Bayer, Leopharma, Sandoz.
 SWALDUZ A: BMS, Lilly, Pfizer, Roche, Boehringer, Astrazeneca, Janssen.
 TABUTIN M: Astrazeneca
 TAVIOT B: Ellivie.
 TISSOT C: BMS, Sandoz, Astrazeneca, MSD, Roche.
 TOFFART AC: Roche, MSD, BMS, Astra Zeneca, Boehringer.

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



MENTIONS LEGALES et LICENCE

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2022) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2022 d'ARISTOT sont : **Astra Zeneca, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2022 sont coordonnés et mis en forme par Sébastien Couraud, assisté de Mme Christelle Chastand. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Couraud S, Toffart A-C, Ranchon F, Merle P, Souquet P-J et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2022. ARISTOT 2022. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Couraud S, Toffart A-C, Ranchon F, Merle P, Souquet P-J on behalf of the editing committee of *Auvergne Rhône-Alpes* Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2021 Update]. ARISTOT 2022 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



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

-Avertissement-

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

Vous êtes autorisé à :

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

Selon les conditions suivantes :

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

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

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

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

Une édition

