

Mise à jour

2025

Cancer bronchique non à petites cellules

**21^{ème}
édition**



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

Pr. Sébastien Couraud
Coordonnateur

**Dr Aurélie Swalduz - Dr. Thomas Pierret - Dr. Florence Ranchon
Pr Fabien Forest - Dr Marielle Le Bon – Dr. Géraud Galvaing
Dr. Benoit Roch – Dr. Laurence Bigay-Game
Dr. Patrick Merle - Pr. Anne-Claire Toffart
Et le comité de rédaction de l'édition 2025**

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	5
COMITE DE RÉDACTION	6
CLASSIFICATION TNM 8 ^{ÈME} ÉDITION	7
1. Classification TNM 8 ^{ème} édition	7
2. Classification par stade	8
3. Différences entre la 7 ^{ème} classification TNM, la 8 ^{ème} classification TNM (T et stade), et les propositions de la 9 ^{ème} classification (N, M et stades).....	9
4. Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux	11
BILAN DIAGNOSTIQUE.....	12
1. Diagnostic anatomo-pathologique.....	12
2. Diagnostic moléculaire.....	13
2.1. Indication	13
2.2. Délais de rendu	16
BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	18
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?	18
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?.....	18
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ?	18
4. Comment évaluer l'extension métastatique ?	20
5. Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension	20
6. Evaluation gériatrique	20
7. Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique	21
8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique.....	23
9. Les RCP spécialisées	23
TRAITEMENT	26
1. Résécabilité chirurgicale	26
2. Stades I 26	
1.1. Stades cIA (≤3cm N0)	26
1.2. Stades cIB résécables non mutés EGFR (>3cm et ≤4cm, N0)	27
3. Stades II à IIIB (de la 8 ^{ème} classification) résécables sans mutation d'EGFR ou réarrangement d'ALK (>4cm N0 au T3 +/- T4 N2 inclus)	28
3.1. Immunochimiothérapie néoadjuvante	28
3.2. Traitement chirurgical	30
3.3. En l'absence de traitement néoadjuvant	31
3.4. Cas particulier des stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables non accessibles à un traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante, notamment les PD-L1 négatifs ..	32
3.5. Attitude en cas d'exérèse incomplète.....	33
4. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables	34
5. Stades pIB à pIIIA réséqués avec mutation EGFR.....	35
6. Stades pII à pIIIB (TNM8) réséqués avec réarrangement d'ALK (≥4cm N0 à T4N2)	36
7. Formes localement avancées (stades IIIA non résécables, IIIB, IIIC)	37
7.1. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables non mutés EGFR37	
7.2. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables mutés EGFR	39
7.3. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé ») 39	
8. Formes métastatiques - stade IV sans addiction oncogénique	40



8.1.	Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 0 ou 1.....	40
8.2.	Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients fragiles.....	43
8.3.	Patients PS 2.....	43
8.4.	Patients de plus de 70 ans.....	44
8.5.	Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV.....	45
8.6.	Traitement de maintenance.....	46
8.7.	Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s).....	47
8.8.	Tumeurs présentant une surexpression de C-MET.....	48
8.9.	Oligométastase.....	49
8.10.	Evaluation de la réponse.....	50
9.	Mutations de l'EGFR au stade métastatique.....	50
9.1.	Au diagnostic initial (mutations communes Del19 et L858R).....	50
9.2.	EGFR : stratégie à progression tumorale.....	52
9.3.	Identification secondaire de mutation activatrice de l'EGFR.....	55
9.4.	Gestion de l'Amivantamab.....	57
9.5.	Insertions dans l'exon 20 EGFR.....	57
9.6.	Mutations rares ou combinées de l'EGFR.....	58
10.	Réarrangements de ALK au stade métastatique.....	58
10.1.	Traitement de 1ère ligne.....	58
10.2.	Progression sous ITK de première ligne.....	60
11.	Réarrangements de ROS1 au stade métastatique.....	62
12.	Mutations de BRAF V600E au stade métastatique.....	63
13.	Fusion de NTRK au stade métastatique.....	64
14.	Mutations dans l'exon 14 de MET au stade métastatique.....	65
15.	Réarrangement de RET au stade métastatique.....	66
16.	Mutations G12C de KRAS au stade métastatique.....	67
17.	Mutation HER2 (mutation ou insertion dans l'exon 20) au stade métastatique.....	68
18.	Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes.....	69
19.	Thérapies ciblées orales utilisées dans les CBNPC.....	69
FORMES HISTOLOGIQUES PARTICULIÈRES.....		73
1. Carcinomes Sarcomatoïdes.....		73
1.1	Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique.....	73
1.2.	Principes de traitement.....	74
1.3.	Surveillance.....	75
2. Tumeurs SMARCA4 déficientes.....		75
2.1	Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique.....	75
2.2	Principes de traitement.....	76
3. Carcinomes NUT.....		76
3.1	Présentation clinique et diagnostic histologique.....	76
3.2	Principes de traitement.....	77
CANCER RADIO-OCULTE.....		78
SURVEILLANCE.....		78
1. CBNPC opérés.....		78
2. CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique.....		79
3. Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante.....		79
4. Carcinomes bronchiques de stades IV.....		80
5. Surveillance systématique par TEP-Scanner.....		80
6. Suivi des patients par des outils connectés.....		80
ARBRES DECISIONNELS.....		82
1. Stades cI.....		82
2. Stades cII à cIIIB (TNM8).....		83
3. Stades IIIA-B non résécable, IIIC.....		84
4. Tumeurs de l'apex.....		85
5. Stade IV / Carcinome NON épidermoïde / 1ère ligne.....		86



6. Stade IV / épidermoïde / 1ère ligne	87
7. Stade IV / Seconde ligne	88
8. Mutation EGFR	89
9. Réarrangement ALK	91
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2021 (6)	92
ANNEXE 2 - PROPOSITIONS POUR LA CLASSIFICATION TNM 9ÈME ÉDITION	96
1. Classification TNM 9ème édition (3,239,240)	96
2. Classification par stade	97
ANNEXE 3 – UTILISATION DES CRITERES RECIST (POUMON) (241)	98
1. Définitions	98
2. Critères de réponse	98
ANNEXE 4 – CRITÈRES QUALITÉ POUR LA DEMANDE ET L'INTERPRÉTATION DES SCANNERS THORACIQUES EN ONCOLOGIE THORACIQUE	99
1. Critères qualité pour la rédaction de la demande de scanner	99
2. Protocole d'acquisition du scanner	99
3. Proposition de compte-rendu d'imagerie	100
REFERENCES	103
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	113
MENTIONS LEGALES ET LICENCE	114

GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Pr Sébastien Couraud (coord.)

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

Dr Aurélie Swalduz

Oncologie thoracique
Centre Léon Bérard

Dr. Thomas Pierret

Service de Pneumologie
Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon.

Dr Florence Ranchon

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

Pr Fabien Forest

Service d'Anatomie pathologique
CHU St Etienne.

Dr Marielle Le Bon

Service d'oncologie radiothérapie
CH Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon.

Dr. Géraud Galvaing

Service de chirurgie thoracique
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand.

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.

Pr Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble-Alpes.

Dr Benoit Roch

Service de Pneumologie, Allergologie et Oncologie Thoracique
Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier

Dr Laurence Bigay-Game

Service de Pneumologie
CHU Toulouse



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Mme	ARDIN Camille	Grenoble
Dr.	ARPIN Dominique	Villefranche/Saône
Dr.	AVRILLON Virginie	Lyon
Dr.	BARANZELLI Anne	Chambéry
Dr.	BARD SOREL Sandrine	St Etienne
Dr.	BAREILLE Anne	St Etienne
Dr.	BARRITAU Marc	Lyon
Dr.	BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne
M.	BEAUFILS Fabien	Vienne
Dr.	BELJEBBAR Nassim	Lyon
Dr.	BELLIERE Aurélie	Cl Ferrand
Mme	BERARD Camille	Lyon
Dr.	BERARDI Giulia	Grenoble
Dr.	BERNADACH Maureen	Clermont
Dr.	BOMBARON Pierre	Lyon
Dr.	BOULEDRAK Karima	Lyon
M.	BOUSSAGEON Maxime	Lyon
Dr.	BRUN Philippe	Valence
Dr.	CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont
Dr.	CHALABREYSSE Lara	Lyon
Dr.	CHEMIN Marion	Grenoble
Dr.	CHUMBI-FLORES W René	Lyon
Pr.	COURAUD Sebastien	Lyon
Dr.	CUILLERON Jade	Lyon
Mme	DAILLER Laurence	Villefranche
Dr.	DÉCROISSETTE Chantal	Lyon
Dr.	DEMIR Sarah	Lyon
Mme	DESAGE Anne Laure	St Etienne
Dr.	DESSEIGNE Marine	St Etienne
Mme	DORGES Capucine	Lyon
Dr.	DREVET Gabrielle	LYON
Dr.	DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont
Dr.	DUPAUTET Ludovic	Clermont
Dr.	DURUISSEAU Michael	Lyon
Dr.	FALCHERO Lionel	Villefranche/Saône
Dr.	FONTAINE-DELARUELLE Clara	Lyon
Dr.	FOUCHE Claire Lou	Lyon
Pr.	FOREST Fabien	St Etienne
Pr.	FOURNEL Pierre	St Etienne
Dr.	GAGNEPAIN Emilie	Grenoble
Dr.	GALVAING Géraud	Clermont-Ferrand
Dr.	GERINIERE Laurence	Lyon
Dr.	GILLE Romane	Lyon
Dr.	GORBATAI Bogdan	Rumilly
M.	GROLLEAU Emmanuel	Lyon
Dr.	GUIGARD Sébastien	Grenoble
Dr.	HAMECHER Laurie	Clermont
Dr.	HERBRETEAU Marie	Clermont Ferrand
Dr.	HERREMAN Chloé	Chambéry
Dr.	HOMINAL Stéphane	Annecy
Dr.	JANICOT Henri	Clermont-Ferrand
Dr.	JEANNIN Gaëlle	Clermont-Ferrand
Dr.	JACOB Mathilde	St Etienne
Dr.	JOUAN Mathilde	Lyon
Dr.	KACZMAREK David	St Etienne
Dr.	LAFITE Claire	Lyon
Dr.	LATTUCA Mickaël	Chambéry
Dr.	LE BON Marielle	Lyon
Dr.	LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon
Dr.	LUCHEZ Antoine	St Etienne
Dr.	MAGNE Fanny	Lyon
Dr.	MARICHY Catherine	Vienne

Dr.	MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon
Dr.	MAS Patrick	Lyon
Dr.	MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr.	MERLE Patrick	Cl Ferrand
Dr.	MORACCHINI Julie	Valence
Pr.	MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Dr.	ODIER Luc	Villefranche
Dr.	PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr.	PAULUS JACQUEMET Valérie	Annecy
Pr.	PAYEN-GAY Léa	Lyon
Dr.	PELLETIER Julie	Chambéry
Dr.	PELTON Oriane	Lyon
Dr.	PEROL Maurice	Lyon
Mr	PERRET Francois Xavier	Lyon
Dr.	PERROT Emilie	Lyon
Dr.	PIERRET Thomas	Lyon
Dr.	PLUQUET Emilie	Annecy
Dr.	RANCHON Florence	Lyon
Dr.	SAKHRI Linda	Sassenage
Dr.	SANSO Christian	Montbrison
Dr.	SANTONJA Camille	Clermont
Me.	SIMON Camille	Villefranche
Pr.	SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Me.	SWALDUZ Aurélie	Lyon
Dr.	TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr.	TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr.	THIBONNIER Lise	Cl Ferrand
Dr.	TIFFET Olivier	St Etienne
Dr.	TISSOT Claire	St Etienne
Dr.	TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Pr.	TRONC François	Lyon
Pr	WALTER Thomas	Lyon
Dr.	WATKIN Emmanuel	Lyon

Participants hors AURA

Dr.	ABDAYEM Pamela	Paris
Dr.	AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr.	BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr.	BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr.	BIGAY GAME Laurence	Toulouse
Dr.	CHEN Jeanne	Nantes
Dr.	FAVIER Laure	Dijon
Pr.	GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr.	GOUNANT Valérie	Paris
Dr.	GOUSSERY Anais	Dijon
Dr.	GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr.	HELUAIN Valentin	Toulouse
Dr.	HULO Pauline	Nantes
Dr.	KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr.	LARIVE Sébastien	Macon
Dr.	LE PECHOUX Cécile	Villejuif
Dr.	LE TREUT Jacques	Marseille
Pr.	MONNET Isabelle	Créteil
Dr.	NAKAD Assaad	Bar Le Duc/Nancy
Dr.	MUSSOT Sacha	Paris
Dr.	PELONI Jean Michel	Aquitaine
Dr.	ROCH Benoit	Montpellier
Dr.	GUISIER Florian	Rouen
Dr.	WESPISER Mylène	Lyon
Pr.	ZALCMAN Gérard	Paris
Dr.	RUPPERT Anne-Marie	Luxembourg
Dr.	NGUENANG Marina	Luxembourg

CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION

1. Classification TNM 8^{ème} édition

Une 9^{ème} édition de la classification TNM sera prochainement adoptée. Les propositions de modification de cette classification, à la date de rédaction du document, figurent en [ANNEXE 2](#).

	Tx	Tumeur primitive 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 (plus grande dimension)	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 à invasion minimale
	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 péribronchiques 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 extrathoracique dans un seul système d'organe ¹
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs système(s) d'organes

¹ Inclus une localisation ganglionnaire unique non-régionale.

**Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (1))****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.

2. 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

Sauf précision contraire, la classification utilisée dans ce document, notamment dans les titres et les figures, est la classification TNM 8.



3. Différences entre la 7^{ème} classification TNM, la 8^{ème} classification TNM (T et stade), et les propositions de la 9^{ème} classification (N, M et stades).

Une différence marquante entre les classifications TNM 7 et 8 est le classement des tumeurs de plus de 4cm (non individualisées dans la TNM7, T2a soit IB si N0), en T2b (les T2a correspondant aux tumeurs de 3 à 4 cm). La différence entre la TNM 8 et 9 correspond en l'individualisation d'un stade N2a et N2b en fonction du nombre de station N2 atteinte, et la différenciation des stades M1c en deux sous-classes selon le nombre d'organes touchés.

Les figures ci-dessous ont pour ambition de comparer les trois classifications afin de faciliter la lecture des essais cliniques utilisant la 7^{ème} classification TNM tout en préparant l'arrivée de la 9^{ème} classification.

	TNM7				TNM8				TNM 9				
	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IA-1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IA-2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1c	-	-	-	IIIB	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IA-3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB	IB	IIB	IIIA	IIIB	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IIIA	IIIA	IIIB	IIB	IIIC
M1a	IV	IV	IV	IV	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A
M1b	IV	IV	IV	IV	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A	IV-A
M1c	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	-	-	-	-	-
M1c1	-	-	-	-	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B
M1c2	-	-	-	-	-	-	-	-	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B	IV-B

Figure 2 – Comparaison entre les stades TNM7, 8 et 9.



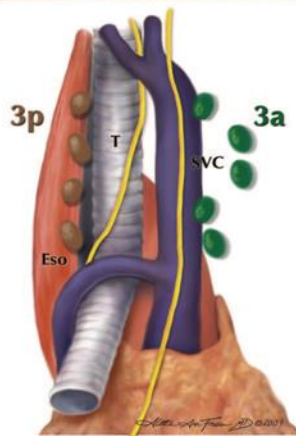
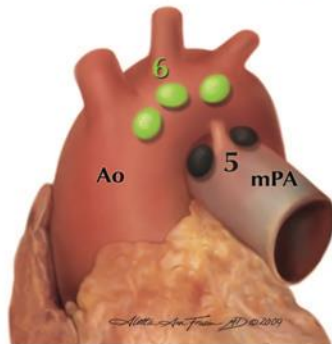
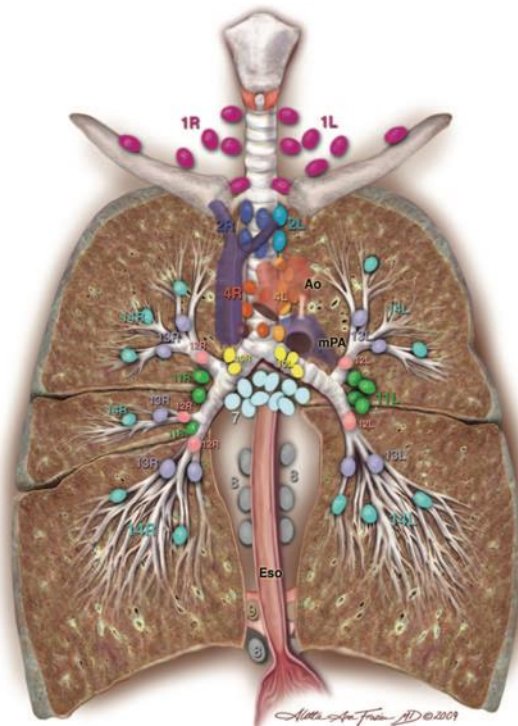
	TNM7 (2009)	TNM8 (2017)	TNM9 (2025)
T1a	<2cm	≤ 1cm	≤ 1cm
T1b	≥2cm et <3cm	>1cm et ≤ 2cm	>1cm et ≤ 2cm
T1c		> 2cm et <3cm	> 2cm et <3cm
T2a	≥3cm et <5cm	> 3 cm mais ≤ 4 cm	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	≥5cm et < 7cm	> 4 cm mais ≤ 5 cm	> 4 cm mais ≤ 5 cm
T3	≥7cm ou -atteinte de la paroi, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde, -dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène, -association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon. -nodules tumoraux dans le même lobe	> 5 cm mais ≤ 7 cm OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement la paroi, le nerf phrénique, la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	> 5 cm mais ≤ 7 cm OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement la paroi, le nerf phrénique, la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
T4	Tumeur avec envahissement -médiastin -cœur ou gros vaisseaux -trachée -nerf récurrent -œsophage -corps vertébraux -carène -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	> 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant : -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)	> 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant : -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)
N1	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
N2a			Atteinte d'une seule station N2
N2b			Atteinte de multiples stations N2
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux, ou pleurésie maligne, ou péricardite maligne	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	Métastases à distance	Une seule métastase extrathoracique dans un seul système d'organe	Une seule métastase extrathoracique dans un seul organe
M1c		Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs système(s) organes	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes
M1c1			Multiplés métastases extrathoraciques dans UN SEUL système d'organes ² .
M1c2			Multiplés métastases extrathoraciques dans de MULTIPLES systèmes d'organes

Tableau 2 – Comparaison des TNM7, 8 et 9

² « Par exemple, le squelette correspond à un seul système d'organe ». Une atteinte métastatique comportant uniquement plusieurs métastases osseuses sera classée M1c1 (3).



4. Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux



Supraclavicular zone
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES
Upper zone
 2R Upper Paratracheal (right)
 2L Upper Paratracheal (left)
 3a Prevascular
 3p Retrotracheal
 4R Lower Paratracheal (right)
 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES
AP zone
 5 Subaortic
 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES
Subcarinal zone
 7 Subcarinal
Lower zone
 8 Paraesophageal (below carina)
 9 Pulmonary ligament

N1 NODES
Hilar/Interlobar zone
 10 Hilar
 11 Interlobar
Peripheral zone
 12 Lobar
 13 Segmental
 14 Subsegmental

Figure 3 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux selon l'IASLC. (4)

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*) (5).

En cas de biopsies transthoraciques 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.

La classification anatomopathologique en vigueur est éditée par l'OMS en 2021³ (Annexe 1) (6).

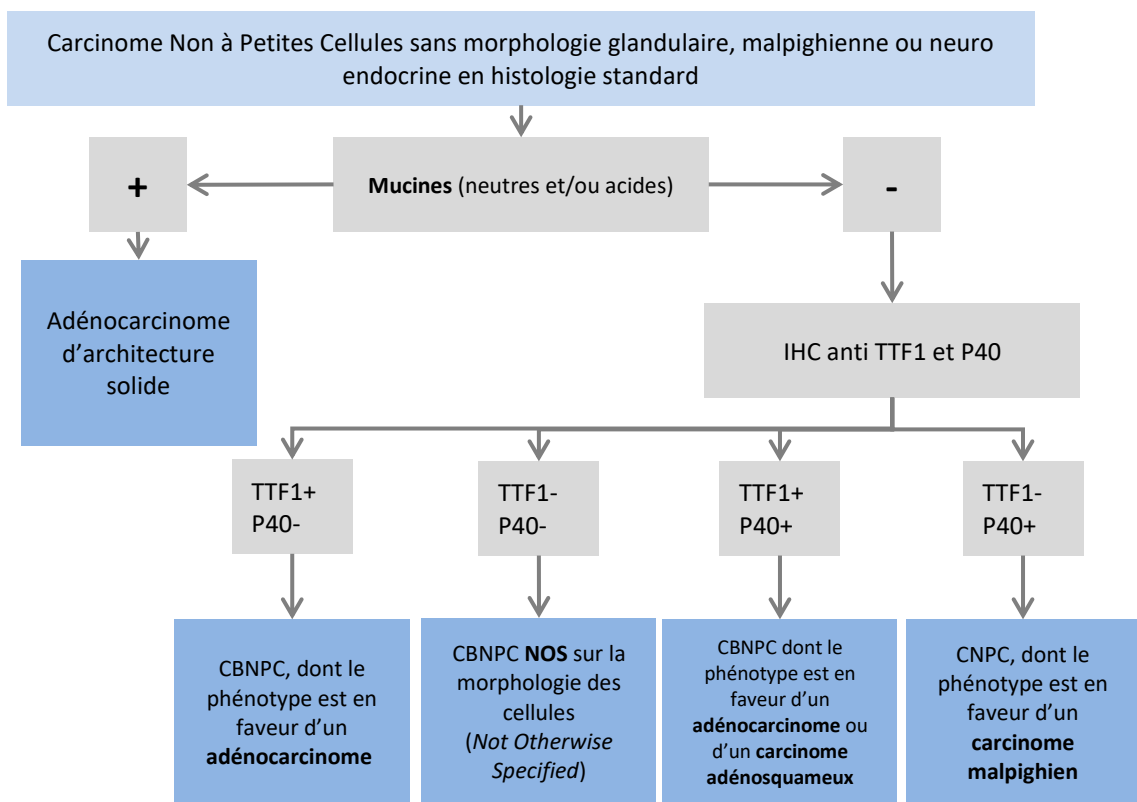


Figure 4 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes non à petites cellules sur biopsies ou cytobloc.

³ 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. L'utilisation des cytokératines 7 et 20 ne doit pas être systématique (cf. Figure 4).
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'une 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. Les marqueurs immunohistochimiques neuroendocrines ne doivent être effectués que lorsqu'il y a une morphologie neuroendocrinienne.
11. Des pratiques anatomopathologiques pour préserver au maximum une bonne quantité de matériel pour les techniques complémentaires de biologie moléculaire doivent être mises en place.
12. En cas de traitement systémique néoadjuvant, l'évaluation de la réponse pathologique doit être effectuée. La notion de traitement périopératoire doit donc être signalée au pathologiste et doit faire partie du compte-rendu de ce dernier. Le compte-rendu doit suivre les recommandations IASLC (7).
13. En cas de multiples CBNPC non-épidermoïdes, une analyse moléculaire doit être effectuée sur chacune des lésions pour différencier deux cancers synchrones ou des lésions d'un même cancer. Le *staging* de tumeurs non apparentées doit être distinct dans la mesure du possible.

2. Diagnostic moléculaire**2.1. Indication**

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



- En cas de CBNPC non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde de stade avancé chez les non-fumeurs ;
- En cas de carcinome neuro-endocrine à grandes cellules, notamment chez les non-fumeurs (voir référentiel NNE).
- Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblées (*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 (8). Le recours à l'ADN tumoral circulant et/ou à la rebiopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.



Cancers bronchiques non à petites cellules

- Une recherche des mutations de l'*EGFR* pour tous les carcinomes NON épidermoïdes opérés de stades pIB, pII et pIII est également recommandée.
- Chez les patients atteints de stades II à III résécables, les recherches suivantes sont nécessaires : PD-L1, *ALK*, *EGFR*.
- Chez les patients atteints de stades III non résécables, les recherches suivantes sont recommandées : PD-L1 (et *EGFR* en option).
- Il est recommandé de disposer des résultats de certaines altérations avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement :
 - *EGFR*, *ALK* et *ROS1* sont recommandés systématiquement avant de débiter le traitement de 1^{ère} ligne.
 - La recherche de réarrangement *RET* est recommandée, avant la première ligne, dans les stades métastatiques.
 - D'autres altérations peuvent attendre la seconde ligne.
 - La proposition de panel minimal recommandée est présentée dans la figure 5 ci-dessous.
- La réalisation d'un NGS, qui permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables, est recommandée.
- La recherche d'altération moléculaires sur ADN tumoral circulant pour le diagnostic (notamment en cas d'insuffisance de tissus) ou le suivi (dont évaluation de la masse tumorale résiduelle) est envisageable (souhaitable si insuffisance de tissus) auprès de laboratoires spécialisés.
- 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 PD-L1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales est recommandée pour tous les carcinomes non à petites cellules à partir du stade II. 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 $\geq 1\%$ et $\geq 50\%$ (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 cytoblocs dans ces conditions a été validée par de nombreuses études mais pas dans les essais cliniques.
- L'accès à une analyse génomique par séquençage à très haut débit est possible sur prescription, auprès des plateformes « France Génomique 2025 » comme la plateforme AURAGEN. En oncologie thoracique, les préindications sont :
 - A partir d'échantillons congelés :
 - Tumeurs rares (par exemple thymome)
 - Patient en échec thérapeutique
 - Cancers de primitif inconnu
 - OU sur la recommandation d'une RCP.
 - A partir d'échantillons FFPE (paraffine) uniquement (idéalement de moins de 6 mois) :
 - Cancers de primitif inconnu
 - Néoplasies neuroendocrines.

	Stades IA	Stades IB	Stades IIA	Stades IIB	Stades III	Stades IV Avant L1	Stades IV avant L2
PD-L1 (IHC)			Recommandé				
cMET (IHC)							En option
EGFR		Recommandé				Non-épi	
KRAS							Recommandé
BRAF							Recommandé
HER2							Recommandé
MET ex14							Recommandé
ALK			Recommandé			IHC/Non-épi	
ROS1						Non-épi	
RET							Recommandé
NTRK1/2/3							Recommandé
NRG1							Si dispo
RB1						IHC / TNE	
STK11						TNE	
TP53						TNE	
KEAP1						TNE	

 Recommandé  En option

IHC : Immunohistochimie ; TNE : Tumeurs neuroendocrines ; Non-épi : Non épidermoïde ; IT : Immunothérapie.

Figure 5 – Proposition de panel minimal de biologie moléculaire pour les CBNPC de stade avancé

Tips pour l'interprétation de la biologie moléculaire

L'interprétation d'un compte-rendu de biologie moléculaire somatique est de la responsabilité du biologiste ou pathologiste compétent en biologie moléculaire. Cette interprétation des examens de biologie moléculaire est aidée par des renseignements cliniques adéquats (analyse initiale, rechute sous traitement...). Outre les éléments habituels d'identification du patient, le clinicien peut porter une attention aux éléments suivants :

-Type d'échantillon : tissu, plasma...etc

-Type de technique utilisée :

-**techniques ciblées** : (par exemple : pyroséquencage, PCR digitale, PCR quantitative, ARMS, MASS array, SNaPshot, analyse de fragments, HRM, PCR temps réel) qui détectent les mutations hotspots les plus fréquentes. Attention certains kits ou techniques peuvent ne pas détecter certaines mutations rares.

-**techniques NGS** (Next Generation Sequencing) ou séquençage multiple massif parallèle de l'ADN, de l'ARN ou des deux d'un **panel de gènes** qui sont les techniques recommandées dans les CBNPC métastatiques.

-**Exons et gènes recherchés dans le panel testé ainsi que leur exhaustivité dans la pathologie. Idéalement, le biologiste ou pathologiste doit faire figurer de façon apparente si certains exons/gènes d'intérêt dans la pathologie ne sont pas recherchés dans le panel ou kit utilisé.**

-La **sensibilité de la technique**, qui est la sensibilité de détection des variants, à rapporter à la **cellularité tumorale** qui est la proportion de cellule tumorale au sein de l'échantillon.

-La **profondeur de séquençage** pour les techniques NGS qui est le nombre de fois où le fragment d'ADN est séquencé qui doit être suffisant pour que le résultat soit valide.



-**La couverture** qui est le pourcentage du panel pour lequel la profondeur de séquençage est supérieure à la profondeur minimale nécessaire.

-**La VAF (Variant Allele Frequency)/fréquence allélique** qui est la proportion de l'allèle ou séquence d'intérêt présent par rapport au nombre total de lecture sur ce locus.

-**La classification des variants (ACMG/AMP)** : en fonction du caractère causal présumé dans la pathologie. Cette classification des variants repose sur l'utilisation de plusieurs bases de données. Certains variants sont indubitablement pathogènes, mais certains peuvent avoir des classifications discordantes selon les bases de données. Cela ne préjuge pas du caractère actionnable ou non. Les variants bénins ne figurent habituellement pas dans le compte-rendu.

- Classe 1 : Variant bénin
- Classe 2 : Variant probablement bénin
- Classe 3 : Variant de signification incertaine
- Classe 4 : Variant probablement pathogène
- Classe 5 : Variant pathogène

-**Les réserves éventuelles** : par exemple exons mal couverts dans des gènes d'intérêt, qui peuvent faire conseiller un contrôle sur un autre prélèvement

-**L'interprétation, caractère actionnable ou non des variants, possibilité d'inclusion dans un essai clinique.** Une proposition de compte-rendu standardisé est en cours de rédaction au niveau national.

Par exemple :

Ex#1 : Le NGS retrouve une mutation de TP53 avec une VAF à 50%, ainsi qu'une mutation d'EGFR avec une VAF à 10% alors que la cellularité tumorale est entre 50 et 60%. Ces résultats suggèrent donc la présence d'un sous-clone qui présente une mutation EGFR.

2.2. Délais de rendu

Le délai de rendu recommandé pour les résultats de l'analyse moléculaire est :

- Pour les stades métastatiques, « le délai de rendu idéal recommandé est de **7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique, avec un maximum de 14 jours⁴** pour **ALK, EGFR, ROS1 et PD-L1**. Le délai de rendu du diagnostic anatomopathologique est lui-même recommandé à 7 à 10 jours.
- Les autres délais figurant dans les recommandations INCa de 2023 ne tiennent pas compte des nouveautés en termes de traitement périopératoires imposant de disposer, pour les stades II et III d'une analyse de PD-L1, EGFR (IB également) et ALK (IHC) sur la biopsie, afin de décider de la stratégie néoadjuvante. Par analogie aux stades métastatiques, nous recommandons que le délai idéal recommandé soit de 7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique avec un maximum de 14 jours.
- Pour les analyses en NGS, en dehors des biomarqueurs précités, le délai de rendu ne doit pas excéder 3 semaines calendaires².

⁴ INCa, Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS, Janvier 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision> (accédé le 10/11/2023).



Recommandations

La recherche du statut d'expression PD-L1 en immunohistochimie est recommandée dans tous les CBNPC à partir du stade II, dès le diagnostic initial.

La recherche des anomalies moléculaires suivantes est recommandée :

- Pour les non-épidermoïdes de stades IB réséqués : *EGFR*
- Pour les non-épidermoïdes de stades II-III : PD-L1, *EGFR*, et *ALK*.
- Pour les stades métastatiques dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs :

Avant de débuter le traitement de première ligne : PD-L1 (IHC), *EGFR*, les fusions *ALK*, *ROS 1* et *RET*.

Lors du traitement de première ligne et avant de débuter le traitement de seconde ligne : *KRAS*, *BRAF*.

A la seconde ligne et au-delà : surexpression de cMET (IHC), *HER2*, mutations *MET Ex14*, *RET*, *NTRK*, *NRG1* et en option la surexpression de cMET (IHC).

-Les statuts *EGFR*, *ALK*, *ROS1* et *RET* doivent impérativement être connus avant de débuter le traitement de 1ère ligne en cas de maladie métastatique.

-La recherche d'altérations moléculaires doit être effectuée au maximum dans les 7 (idéalement) à 14 jours (maximal) suivant le rendu de l'analyse pathologique.

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



BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan préthérapeutique 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 (9).

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

La **tomodensitométrie** (TDM), idéalement injectée au temps artériel, 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'**échoendoscopie** avec cytoponction 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 et de contiguïté à l'examen TDM, l'**IRM** cervico-thoracique incluant les vertèbres thoraciques doit être utilisée car elle précise :

- L'atteinte de la gouttière costovertébrale,
- 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.

L'échographie thoracique peut être utile pour préciser l'extension pariétale d'une tumeur.

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 perendoscopiques transbronchiques 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 endobronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies 2, 3P (inconstant), 4, 7, 10, 11 (cf. Figure 2 et tableau 2). L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration d'adénopathies sous-carénales (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 transbronchique ou transoesophagienne, si cela doit changer la prise en charge.

Idéalement, si cela est possible, chez les patients éligibles à une radiothérapie thoracique, on demandera la TEP en position de traitement pour favoriser la délimitation, particulièrement en cas d'atélectasie : en décubitus dorsal, bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou les bras au-dessus de la tête dans tous les autres cas.

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	Echoendoscopie bronchique	Echoendoscopie œsophagienne	Médiastinoscopie	Thoracoscopie gauche
2R/L	Chaîne para trachéale supérieure	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
3A	Chaîne prévasculaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
3P	Chaîne rétrotrachéale	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible	Gauche
4R	Chaîne paratrachéale inférieure droite	Site accessible	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible
4L	Chaîne paratrachéale 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-carénaires	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	Droit / Gauche	Gauche
11	Ganglions interlobaires	Site accessible	Non accessible	Non accessible	Gauche
12-14	Ganglions intralobaires: lobaire 12; segmentaire 13; sous-segmentaire 14	Accès inconstant	Non accessible	Non accessible	Non accessible

Site accessible Accès inconstant Non accessible

Tableau 3 – 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 « oligométastatiques » 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 bronchopulmonaire homo- ou controlatérale. Seul un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (ponction transthoracique 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 affirme l'extension osseuse avec une bonne fiabilité. 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, intrathoraciques et osseuses. Habituellement, il ne permet pas, par contre, d'explorer convenablement 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 (10).

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 oncogériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge et dépister des facteurs de fragilité gériatrique, en vue d'adapter la stratégie oncologique proposée.

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 oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histocytologique 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 :
 - les ponctions transbronchiques et/ou œsophagiennes sous écho-endoscopie.
 - la médiastinoscopie (ou autre exploration chirurgicale du médiastin), qui est la méthode de référence pour explorer les chaînes ganglionnaires médiastinales,
- 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 oncogériatrique complémentaire.

7. Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique

- Description endoscopique.
- EFR complète (avec diffusion) est recommandée avant toute radiothérapie thoracique. Les patients fragiles sur le plan respiratoire doivent être discutés en RCP.
- Résultat anatomopathologique.
- Une TEP(¹⁸FDG) est recommandée, si possible en position de traitement pour faciliter le recalage avec la scanographie de planification (décubitus dorsal, bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou au-dessus de la tête dans tous les autres cas). A défaut un TDM thoracique et de l'abdomen supérieur.
- Une IRM thoracique est importante pour les tumeurs de l'apex (Pancoast-Tobias) ou pararachidiennes.
- Une imagerie cérébrale (IRM idéalement ou TDM injecté) avant radiothérapie stéréotaxique.

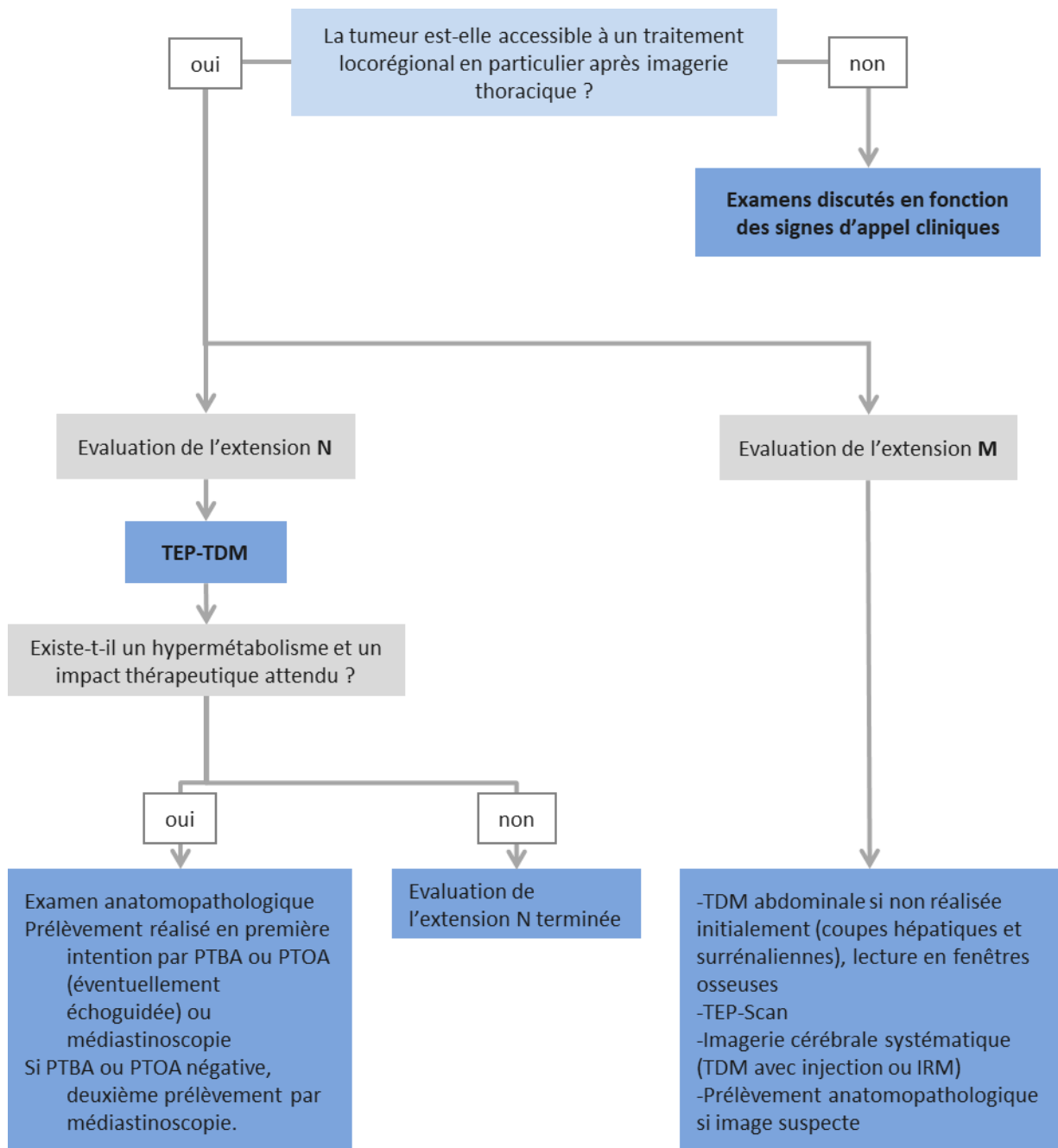


Figure 6 – Arbre d’aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d’un cancer bronchique (INCa, Adapté de (9))

PTBA : Ponction transbronchique à l’aiguille – PTOA : Ponction transoesophagienne à l’aiguille

8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

Il existe deux types de recommandations : les européennes (11) (Cf. Figure 6) et les américaines (12) (cf. Figure 7). Dans les recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères cliniques et biologiques (Tableau 3) (13). 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 limite. Une évaluation de la PAP est recommandée :

- en cas de d'anomalie à la scintigraphie de perfusion
- ou d'anomalie à l'échocardiographie,
- tout particulièrement en cas de pneumonectomie envisagée chez un patient à fonction respiratoire altérée.

L'utilisation de système d'aide à la planification du geste de chirurgie est conseillée en cas de résection limitée (14).

9. Les RCP spécialisées

Il existe des RCP nationales et spécialisées pour certaines situations particulières. On rappelle également l'existence de RCP spécialisées selon les localisations métastatiques (Cerveau, Os) et les RCP de recours régional pour les cas complexes.

Situation	Structure de gestion	Type	Lien vers la RCP
Grossesse	APHP, Réseau CALG	Nationale	https://cancer-grossesse.aphp.fr/
Patients atteint de Pneumopathie Interstitielles Diffuse	CAPID, APHP	Nationale	https://respifil.fr/professionnels/rcp-nationales/
Personnes vivant avec le VIH	ONCOVIH, APHP	Nationale	https://www.cancervih.org/la-rcp-nationale-oncovih
Dialyse / Insuffisance rénale terminale	GPR, Accès payant (voir avec son institution)		https://sitegpr.com/fr/
Thymomes et carcinomes théymiques	RYTHMIC	Régionale & Nationale	www.rythmic.org AURA : jean-michel.mauray@chu-lyon.fr
Mésothéliomes pleuraux	NETMESO	Régionale et Nationale	https://www.netmeso.fr/espace-professionnel-rcp-netmeso AURA : myriam.locatelli-sanchez@chu-lyon.fr
Néoplasie Neuro-endocrines (hors CPC)	RENATEN	Régionale et Nationale	https://www.reseau-gte.org/renaten AURA : thomas.walter@chu-lyon.fr
Toxicité des immunothérapies	HCL, ImmuCare	Régionale	https://myhclpro.sante-ra.fr/
RCP Nationale cancers pulmonaires	APHP, RECAP	Nationale	EN cours de formalisation



Cancers bronchiques non à petites cellules

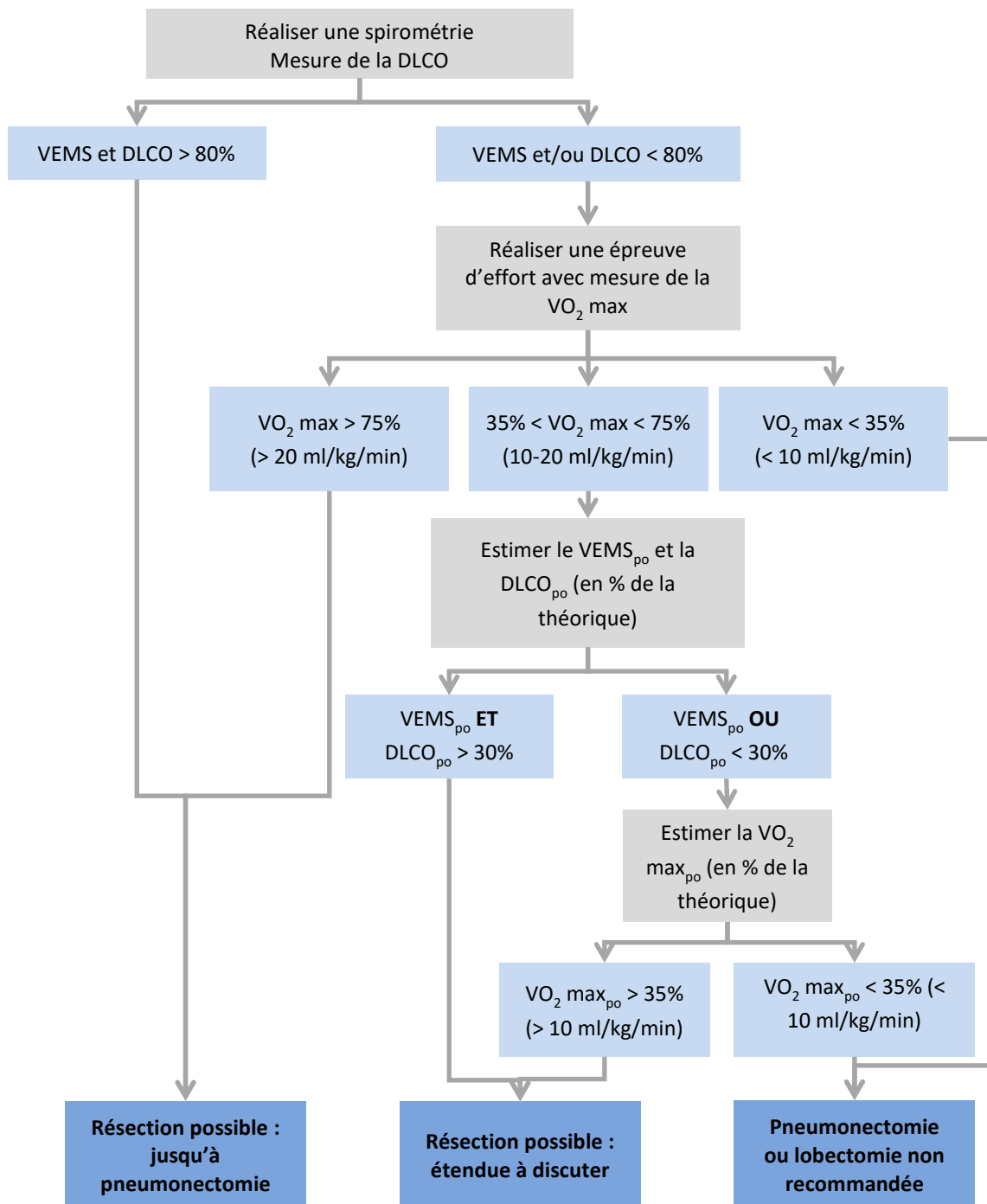


Figure 7 – Bilan préopératoire d’une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (11)). po : postopératoire

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

Tableau 4 – Facteurs de risque cardiovasculaire (13)

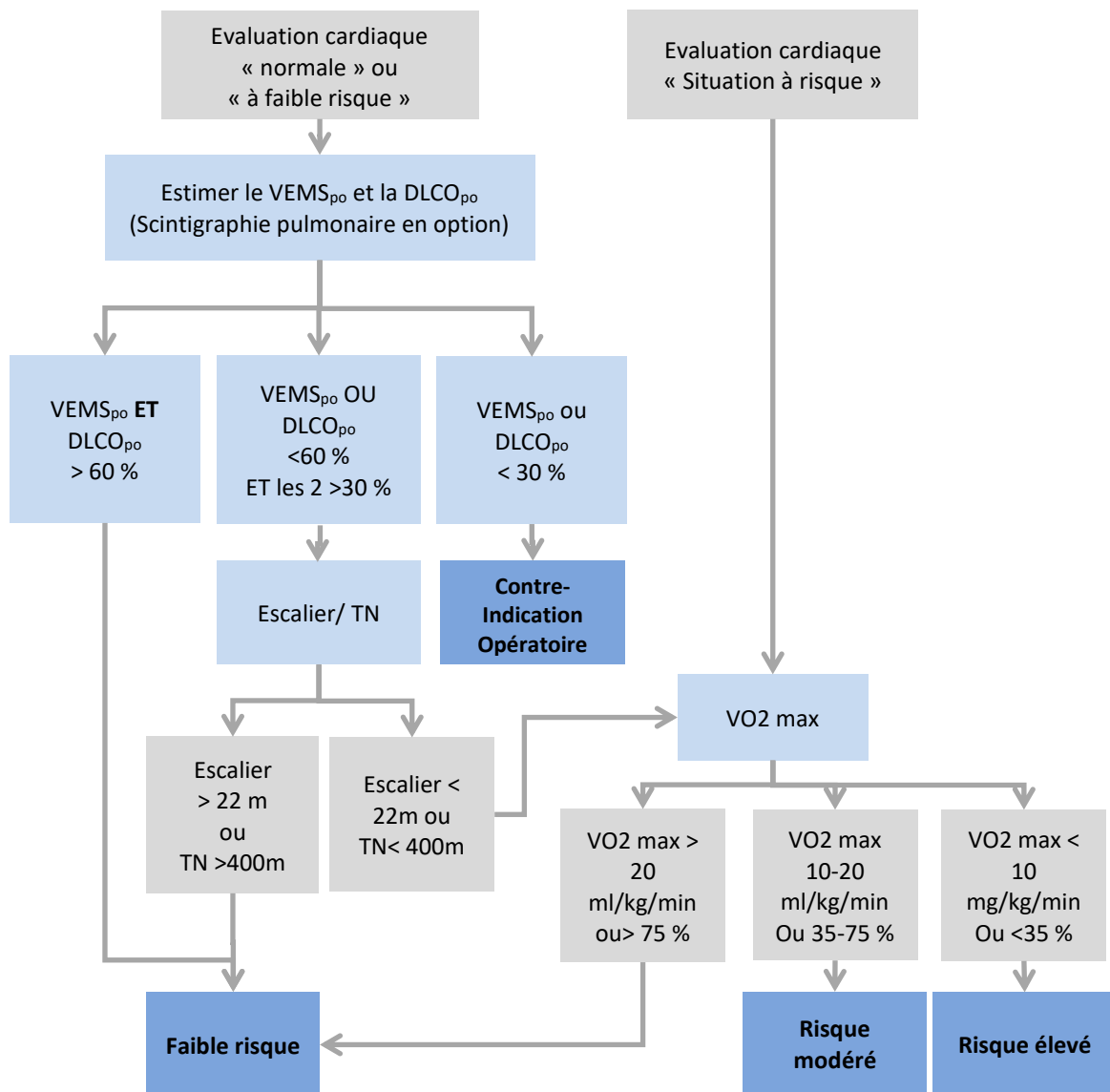


Figure 8 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d’après (12)) po : Postopératoire. TN : Test Navette.

TRAITEMENT

1. Résectabilité chirurgicale

La résectabilité est définie en début de PEC, avant tout traitement néoadjuvant. Le traitement néo-adjuvant n'a donc pas vocation à rendre résectable. L'essai international BRIDGE investigue cette question. La résectabilité doit être définie en lien avec un chirurgien thoracique qualifié en oncologie thoracique.

	N0	N1	Non bulky ($\leq 25\text{mm}$)		Bulky ($>25\text{mm}$)	
			N2 unisite	N2 multisites	N2 unisite	N2 multisites
T1/T2	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable
T3	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable
T3 (Pancoast)	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable
T4 (taille)	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable
T4 (satellite)	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable
T4 (invasion)	Potentiellement résectable	Potentiellement résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable	Non résectable

Tableau 5 - Résectabilité des cancers bronchiques localisés (Adapté de⁵).

2. Stades I

1.1. Stades cIA ($\leq 3\text{cm}$ N0)

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (2,15) est recommandée, la lobectomie reste le standard. Dans certains cas, au vu des données récentes de la littérature, la segmentectomie anatomique associée à un curage ganglionnaire complet peut être proposée (16).
 Pour les stades cIA, un essai randomisé contrôlé japonais de non-infériorité (JCOG0802/WJOG4607) a montré que la segmentectomie était non-inférieure à la lobectomie en termes de survie globale (survie à 5 ans de 94,3% [IC95% 92,1-96,0] pour le groupe « segmentectomie » (n=552), et 91,1% [IC95% 88,4-93,2] pour le groupe « lobectomie » (n=554)) (17). Bien qu'il s'agisse d'un essai de non-infériorité, les auteurs rapportent également une analyse de supériorité avec un *hazard-ratio* de 0,663 [IC95% 0,474-0,927 ; p pour la supériorité de 0,0082]. Cet effet était constant dans tous les sous-groupes de patients. Bien que le taux d'absence de récurrence à 5 ans soit identique dans les deux groupes, le groupe « segmentectomie » présentait plus de récurrence locale que le groupe « lobectomie » (10,5% vs. 5,4% respectivement ; p=0,0018). Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente en termes de retentissement sur la fonction respiratoire à 1 an (différence sur le VEMS de 3,5% entre les deux groupes).
- L'essai CALBG140503 rapporte des résultats comparables. Cet essai de non-infériorité, compare la lobectomie (n=357) à la résection infralobaire (n=340 patients, dont près de 60% de résections atypiques) chez des patients cT1aN0 (pour des lésions de composante solide inférieure ou égale à 2cm et dont le statut « non N2 » avait été prouvé en préopératoire ou sur analyse extemporanée

⁵ The Society of thoracic surgeons expert consensus on the multidisciplinary management and resectability of locally advanced non-small cell lung cancer. Kim S, et al, Ann Thorac Surg, 2024 DOI 10.1016/j.athoracsur.2024.09.041

peropératoire). Il montre que la résection infralobaire n'est pas inférieure à la lobectomie en termes de survie globale (HR = 0,95 ; [IC95%, 0,72-1,26]) et de survie sans récurrence (HR = 1,05 ; [IC95%, 0,80-1,39]). A 6 mois, le « gain » de VEMS médian entre ces 2 types d'exérèse n'était que de 2% en faveur de la résection infralobaire (18).

Recommandations

Les critères nécessaires à la réalisation d'1 segmentectomie sont :

- Tumeur de ≤ 2 cm de diamètre,
- Marges attendues convenables (supérieures à 1cm),
- Associé à un examen extemporané d'1 curage ganglionnaire intersegmentaire négatif ET localisé dans le tiers externe du parenchyme (hors lobe moyen) ET avec un ratio consolidation/tumeur >0.5 ⁶ (19).

- La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces (20). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs postopératoires, 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) (21). Un curage ganglionnaire radical, maximal, des ganglions accessibles est recommandé (21).
- Dans le cas de patients ayant une EFR "limitée", 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. Comme rapporté dans les 2 essais randomisés JCOG0802 et CALBG140503, la préservation fonctionnelle pulmonaire apportée par une segmentectomie reste limitée par rapport à la lobectomie. En particulier, les segmentectomies multiples (retirant plus de la moitié des segments d'1 lobe) ne semblent pas permettre un gain fonctionnel important par rapport à une lobectomie (22).
- La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques. Pour les stades pIA, aucun traitement systémique post-opératoire n'est recommandé en dehors d'essai thérapeutique.

Recommandations

La lobectomie (avec curage), préférentiellement par voie mini-invasive lorsqu'elle est réalisable, est le traitement standard des tumeurs de stade cIA.

Pour les tumeurs de moins de 2 cm (cIA-1 et cIA-2), et dans les conditions énoncées [ci-dessus](#)⁷, une segmentectomie anatomique (avec curage) est oncologiquement satisfaisante.

Il est recommandé :

- Que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté,
 - Dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites postopératoires compliquées (23).
- Aucun traitement périopératoire n'est recommandé.

1.2. Stades cIB résécables non mutés EGFR (>3cm et ≤ 4 cm, N0)

- Le traitement de référence des stades IB repose sur la chirurgie : une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (2,15) est recommandée. La lobectomie reste le standard. La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces

⁶ Ce rapport est défini comme la taille de la lésion consolidée (solide) divisée par la taille totale de la tumeur considérée (58).

⁷ tumeur de ≤ 2 cm de diamètre ; marges attendues convenables (supérieures à 1cm) ; associé à un examen extemporané d'1 curage ganglionnaire intersegmentaire négatif ET localisé dans le tiers externe du parenchyme (hors lobe moyen) ET avec un ratio consolidation/tumeur >0.5 .



(20) (cf ci-dessus) (21). Un curage ganglionnaire radical, maximal, des ganglions accessibles est recommandé.

- 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 récidives locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en RCP. Comme rapporté dans les 2 essais randomisés JCOG0802 et CALBG140503, la préservation fonctionnelle pulmonaire apportée par une segmentectomie reste limitée par rapport à la lobectomie. En particulier, les segmentectomies multiples (retirant plus de la moitié des segments d'1 lobe) ne semblent pas permettre un gain fonctionnel important par rapport à une lobectomie (22).
- La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques. Pour les stades pIB sans mutation sensibilisante de l'EGFR, aucun traitement systémique postopératoire n'est recommandé en dehors d'essai thérapeutique (24). Pour les patients mutés EGFR voir le paragraphe dédié.

Recommandations

La lobectomie (avec curage), préférentiellement par voie mini-invasive lorsqu'elle est réalisable, est le traitement standard des tumeurs de stade cIB sans mutation EGFR.

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 (23).

Aucun traitement périopératoire n'est recommandé.

3. Stades II à IIIB (de la 8ème classification) résécables sans mutation d'EGFR ou réarrangement d'ALK (>4cm N0 au T3 +/- T4 N2 inclus)

La stratégie, incluant la notion de résécabilité, doit être discutée en RCP.

3.1. Immunochimiothérapie néoadjuvante

Pour les stades II à IIIB résécables, la recherche de mutations d'EGFR et de réarrangement d'ALK ainsi que l'IHC PD-L1 doivent être effectuées sur la biopsie initiale. En effet, l'association chimiothérapie - nivolumab en situation néoadjuvante ne dispose d'un accès précoce que chez les patients PD-L1 positif actuellement, sans mutation sensibilisante de l'EGFR ni réarrangement d'ALK, sur la base de l'étude CheckMate-816.

L'étude CheckMate 816 était un essai randomisé en ouvert de phase III, évaluant l'intérêt d'un schéma néoadjuvant de 3 cycles nivolumab-chimiothérapie (carboplatine paclitaxel quelle que soit l'histologie, cisplatine gemcitabine pour les carcinomes épidermoïdes et cisplatine pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes en association à l'immunothérapie ; d'autres schémas étaient possibles dans le bras chimiothérapie seule), en comparaison à 3 cycles de chimiothérapie, chez des patients atteints de CBNPC de stade II (selon la TNM8, soit IB>4cm selon la TNM7) à IIIB (selon la TNM8, soit incluant les T3N2, IIIA selon la TNM7), suivis d'une chirurgie dans les 6 semaines, puis éventuellement d'une chimio- et/ou radiothérapie post-opératoire (25). Les deux objectifs principaux étaient le taux de réponse pathologique complète et la survie sans événement. L'essai est positif avec une augmentation de la survie sans événement dans le bras expérimental de 43,8 mois versus 18,4 mois dans le bras contrôle⁸. De même, le taux de réponse pathologique complète est de 24% dans le bras expérimental contre 2,2% dans le bras contrôle (OR 13,94 [IC99% 3,49-55,75]). Le bénéfice était plus marqué chez les patients PD-L1≥1% en termes de taux de réponse pathologique complète et surtout de survie sans événement et de

⁸ Spicer et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. ASCO 2024, #LBA8010.

survie globale. Un accès précoce est disponible dans l'indication : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'*EGFR* connue, ni de translocation *ALK* connue ».

Plusieurs études de phase III ont également posé la question de la place de l'immunothérapie périopératoire (cf Tableau 6). Ces études comparent toutes la stratégie immunochimiothérapie périopératoire versus chimiothérapie + placebo en péri opératoire. Aucune ne dispose d'accès à ce jour. D'autres études de stratégie évaluant la poursuite de l'immunothérapie en adjuvant après une immunochimiothérapie néoadjuvante sont en cours.

- L'étude Keynote-671 était également une étude de phase III randomisée qui évaluait 4 cycles néoadjuvants de chimiothérapie (cisplatine gemcitabine pour les carcinomes épidermoïdes et cisplatine pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes) + pembrolizumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stade II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8). Les patients étaient opérés dans les 20 semaines suivant la première administration de traitement et le traitement adjuvant (pembrolizumab ou placebo) était débuté entre 4 et 12 semaines après la chirurgie pour 13 cycles. Les deux objectifs principaux étaient cette fois-ci la survie sans événement et la survie globale. L'étude était positive avec un bénéfice de survie sans événement de 18,3 mois vers 47,2 mois (HR : 0,59) en faveur du pembrolizumab et un taux de survie sans événement à 3 ans de 35,4% versus 54,3% (26).

A ce jour, c'est la première étude à mettre en évidence un bénéfice en termes de survie globale de l'immunochimiothérapie dans les stades précoces, avec une médiane non atteinte dans le bras pembrolizumab et de 52,4 mois dans le bras placebo (26). A la date de la réduction de ce document, nous ne disposons pas d'accès pour cette association dans cette indication bien que le pembrolizumab ait bénéficié d'un avis favorable au remboursement en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence⁹.

- L'étude AEGEAN était également une étude de phase III randomisée qui évaluait 4 cycles de chimiothérapie (carboplatine paclitaxel, cisplatine gemcitabine ou cisplatine/carboplatine pemetrexed) + durvalumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stades II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8) avec un amendement en cours d'étude excluant les T4 autres que les « T4 taille (>7cm) ». Les patients chez qui une pneumonectomie était envisagée étaient exclus. Les patients avec mutation de l'*EGFR* ou réarrangement d'*ALK* étaient exclus. Les patients étaient ensuite opérés et puis recevaient un traitement adjuvant par durvalumab versus placebo pour 12 cycles. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans événement et le taux de réponse pathologique complète. L'étude était positive avec une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète de 17,2% versus 4,3% et de la survie sans événement non atteinte dans le bras durvalumab versus 25,9 mois dans le bras placebo (HR : 0,68 ; [IC95% 0,53-0,88]) avec un taux de survie à 2 ans de 63,3% versus 52,4% respectivement (27).
- L'étude CheckMate-77T était également une étude de phase III randomisée évaluant 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine paclitaxel, cisplatine docetaxel ou cisplatine/carboplatine pemetrexed) + nivolumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stades II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8) (28). Les patients avec mutation de l'*EGFR* ou réarrangement d'*ALK* étaient exclus. Les patients étaient ensuite opérés dans les 6 semaines

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3589754/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnp

après la fin du traitement néoadjuvant et recevaient un traitement adjuvant par nivolumab versus placebo pendant 1 an. Le critère de jugement principal était la survie sans évènement. Les résultats présentés étaient ceux de la première analyse intermédiaire programmée. L'étude était positive avec une amélioration de la survie sans évènement non atteinte dans le bras durvalumab versus 18,4 mois dans le bras placebo (HR : 0,58 [IC95% 0,42-0,81]). On notait également une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète de 25,3% versus 4,7%.

Etudes	CM-816	KN-671	AEGEAN	CM-77T
Type	NEO-ADJUVANT	PERI-OPERATOIRE	PERI-OPERATOIRE	PERI-OPERATOIRE
Nombre total de patients	505	797	802	461
Stades TNM inclus	IB à IIIA (TNM7)	IIA à IIIB (N2) (TNM8)	IIA à IIIB(N2) (TNM8)	IIA à IIIB(N2) (TNM8)
% EGFR / ALK	Exclus	6,5%	Exclus de l'analyse	Exclus
Séquence étudiée (CT : chirurgie)	CT + nivo néoadj *3 puis chirurgie (en ouvert)	CT + pembro néoadj *4 puis chirurgie puis pembro*13 adj (vs placebo)	CT + durva néoadj *4 puis chirurgie puis durva*12 adj (vs placebo)	CT + nivo *4 néoadj + nivo 1 an (vs placebo)
Chimiothérapie(s) utilisée(s)	carboplatine paclitaxel cisplatine gemcitabine cisplatine pemetrexed	cisplatine gemcitabine cisplatine pemetrexed	carboplatine paclitaxel cisplatine gemcitabine carboplatine gemcitabine cis/carboplatine pemetrexed	cisplatine docetaxel carboplatine paclitaxel cis/carboplatine pemetrexed
Histologie épidermoïde (bras IO)	48,6%	43,1%	46,2%	51%
Stades III (bras IO)	63,1%	70,3%	71,3%	64%
PD-L1 (<1%/1-49%/≥50%) (bras IO)	44%/29%/21%	35%/32%/33%	33%/37%/30%	41%/36%/20%
Chirurgie (bras IO)	84,4%	82,1%	81%	78%
TTT néoadjuvant /adjuvant débuté / reçus (bras IO)	94% / - / -	- / 73% / -	85% / 60% / 24%	85% / 62% / 37%
Critère(s) de jugement	pCR & EFS	EFS & OS	pCR & EFS	EFS
pCR (vs bras contrôle)	24% vs 2,2%	30,2% vs 11%	17,2% vs 4,3%	25,3% vs 4,7%
MPR (vs bras contrôle)	36,9% vs 8,9%	30,2% vs 11%	33,3% vs 12,3%	35,4% vs 12,1%
EFS (HR)	31,6 vs 20,8 mois (0,63 [0,43-0,91])	47,2 vs 18,3 mois (0,58 [0,46-0,72])	NR vs 25,9 mois (0,68 [0,53-0,88])	NR vs 18,4 mois (0,58 [0,42-0,81])
EFS/DFS à 2 ans	63,8% vs 45,3%	61,5% vs 41,4%	63,3% vs 52,4%	-
EFS/DFS à 3 ans	-	54,3% vs 35,4%	-	-
OS	-	NR vs 52,4 mois (0,72 [0,56-0,93])	-	-
Ref	(25)	(26)	(27)	(28)

Tableau 6 – Synthèse des études d'immunothérapie périopératoire

3.2. Traitement chirurgical

Au décours du traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (2,15) est recommandée.

Pour les stades II, la lobectomie reste le standard. La chirurgie vidéo-assistée reste une technique à privilégier pour les stades précoces (20). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) (21).

Pour les stades IIIA et IIIB, l'évaluation médiastinale doit être la règle. Si l'indication est celle d'une pneumonectomie, celle-ci doit faire l'objet d'une discussion en RCP ; on retiendra que ces patients pouvaient être inclus dans l'essai Checkmate 816 (25).

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

Pour les stades III résécables, la radiochimiothérapie préopératoire n'a pas d'indication (hors tumeurs de l'apex).

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.

Si le patient ne bénéficie finalement pas de la chirurgie (patient rendu non éligible ou progression), le dossier doit être rediscuté en RCP.

3.3. En l'absence de traitement néoadjuvant

- **Chirurgie**

Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (2,15) est recommandée.

Pour les stades II, la lobectomie reste le standard. La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces (20). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) (21).

Pour les stades IIIA et IIIB, l'évaluation médiastinale doit être la règle. Si l'indication est celle d'une pneumonectomie, celle-ci doit faire l'objet d'une discussion en RCP.

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

- **Chimiothérapie adjuvante**

Chez les patients n'ayant pas reçu d'immunochimiothérapie néoadjuvante et notamment chez les PD-L1 négatifs, l'indication de chimiothérapie postopératoire doit être systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir pour les tumeurs de plus de 4cm soit les stades pII et pIII (66).

La chimiothérapie est préférentiellement débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. L'utilisation d'un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégiée suivant un schéma de 21 jours, 4 cycles.

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 termes de survie sans progression ou de survie globale à 3 ans entre les deux groupes, tandis que l'on retrouvait une moindre toxicité avec le doublet à base de pemetrexed (67). Les données finales à 5 ans ont été présentées à l'ESMO 2022. On ne retrouve toujours pas de différence à 5 ans en termes de survie globale (75,6% [IC95% 71,0-79,6] pour le bras vinorelbine, vs. 75,0% [IC95% 70,3-79,0] pour le bras pemetrexed).

En cas d'âge > 75 ans, PS>1, comorbidités, l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas été démontrée.

Pour les stades I à IIIA réséqués, et présentant une mutation sensibilisante de l'EGFR, se reporter à la section ci-dessous.



Cancers bronchiques non à petites cellules

- **Radiothérapie adjuvante**

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

L'essai français IFCT Lung ART a évalué l'intérêt d'une radiothérapie postopératoire 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 (29,30).

L'opportunité d'une radiothérapie post-opératoire peut toutefois être discutée en RCP en cas de facteurs de risque de récurrence locale : nombre de ganglions envahis, ganglions en rupture capsulaire significative, ratio ganglions envahis/ganglions prélevés (31).

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

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

En cas de radiothérapie post opératoire celle-ci doit délivrer 54 à 60 Gy en 2 Gy par fraction (30).

- **Immunothérapie adjuvante**

Deux essais de phase III évaluant une immunothérapie adjuvante pendant 1 an ont montré un bénéfice de survie sans événement d'un traitement adjuvant par un anti-PD-(L)1 administré après une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades IB à IIIA (8ème classification). Il s'agissait de l'essai IMpower 010 avec l'atézolizumab (32) et de l'essai PEARLS avec le pembrolizumab (33). Ces deux molécules ne disposent pas, à ce jour, d'accès dans ces indications et le remboursement de l'atézolizumab a notamment été refusé par la HAS le 20 janvier 2023.

L'essai BR.31 qui évaluait le durvalumab versus placebo pendant 1 an également en post-chimiothérapie adjuvante chez des patients en résection complète de stade IB(≥ 4 cm) à IIIA est en revanche revenue négatif sur son critère de jugement principal qui était la survie sans maladie chez les patients PD-L1 $\geq 25\%$, EGFR et ALK négatifs¹⁰.

3.4. Cas particulier des stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables non accessibles à un traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante, notamment les PD-L1 négatifs

De manière générale, **les stades IIIA doivent être discutés en RCP** pour déterminer la stratégie optimale (séquence traitement systémique et traitement local), particulièrement si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie. L'évaluation médiastinale doit être la règle dans ce cas.

Chez les stades IIIA résécables, 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 sel de platine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication (34).
- OU chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (34).
- La chimiothérapie répond aux mêmes règles que [ci-dessus](#).

La radiochimiothérapie préopératoire n'a pas d'indication (hors tumeurs de l'apex).

¹⁰ Hoss G et al. CCTG BR.31: A global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2024, #LBA48

3.5. Attitude en cas d'exérèse incomplète

Si résidu macroscopique (R2), indication d'une association radiochimiothérapie comme pour un cancer localement avancé (cf. [ci-après](#)).

Si résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive), l'opportunité d'un traitement complémentaire doit être discuté en concertation multidisciplinaire.

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.

Résection 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 pleurésie en peropératoire).</i>

Tableau 7 – Proposition de classification de la qualité de la résection en chirurgie thoracique (SFCTCV et classification IASLC d'après (35–37)).



Recommandation

Chez les patients PD-L1 \geq 1% sans mutation de l'*EGFR* ni de réarrangement d'*ALK* de stade II à IIIB (tumeurs résécables jugées à haut risque de récurrence), un traitement néoadjuvant par 3 cycles d'immunochimiothérapie est accessible en accès précoce :

- quelle que soit l'histologie par carboplatine AUC 5 ou 6 + paclitaxel (150 ou 200 mg/m²) + nivolumab 360mg
- pour les carcinomes épidermoïdes par cisplatine (75 mg/m²) + gemcitabine (1000 ou 1250 mg/m²) + nivolumab 360mg.
- pour les carcinomes non-épidermoïdes : sel de platine + pemetrexed (500 mg/m²) + nivolumab 360mg

La lobectomie (avec curage), par voie mini-invasive lorsqu'elle est réalisable, est le traitement standard des tumeurs de stades cII à IIIB(T3N2) dans un délai de 6 semaines après le J1 de la dernière cure du traitement d'induction. Il est recommandé :

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

Chez les patients PD-L1<1% ou chez les patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant par immunochimiothérapie, une chirurgie suivie d'une chimiothérapie post-opératoire est indiquée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir, pour les stades pII et pIII par cisplatine 80 mg/m² J1, vinorelbine 30 mg/m² J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles (ou vinorelbine orale).

Chez les patients totalement réséqués (R0), il n'y a pas d'indication à une radiothérapie postopératoire.

OPTION : Chimiothérapie adjuvante par cisplatine (75mg/m²) et pemetrexed (500mg/m²) dans les CBNPC non-épidermoïdes 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.

4. 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 stéréotaxique (à visée curative) est recommandée pour les stades T1N0 ou T2aN0, voire certains T2bN0 (tumeur jusqu'à 5 cm).

La radiothérapie stéréotaxique peut également être indiquée pour les patients oligométastatiques ou en cas d'oligoprogression (irradiation stéréotaxique pulmonaire pour des tumeurs jusqu'à 5cm ou extrapulmonaire) (38).

Le taux de contrôle local est lié à la taille du volume cible et est supérieur à 85% à 3 ans dans la majorité des séries et le taux de toxicité tardive, y compris la toxicité pulmonaire, est acceptable, inférieur à 10 % (39). Il n'y a aucune contre-indication formelle sur le plan de l'état respiratoire.

Une dose totale équivalente biologique d'au moins 100 Gy permet d'obtenir de meilleurs résultats en terme de contrôle local (40,41). Voici les schémas validés :

- tumeurs périphériques : schéma en 3 à 5 fractions (45-54Gy/3F, 48Gy/4F à 50Gy/5F)¹¹
- tumeurs centrales (< 2cm / trachée, carène, bronches souches, cœur, gros vaisseaux, canal médullaire, plexus et œsophage) : schéma en 5 à 8 fractions (50Gy/5F à 60Gy/8F)⁸

¹¹ Fractionnements fréquemment utilisés, donnés à titre indicatifs.



- tumeurs ultracentrales (au contact de l'arbre bronchique et/ou de l'œsophage) : celles-ci doivent être adressées en centre expert .

En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique doit être discutée en RCP (en intégrant les résultats des scores prédictifs, cf. référentiel Nodules) devant une lésion suspecte au scanner :

- évolutive : >2mm (avis d'expert) sur deux TDM à 3 mois d'intervalle
- hyper métabolique au TEP-FDG
- après avoir éliminé d'une cause infectieuse respiratoire (→ Référentiel nodules).

La gestion des mouvements respiratoires est importante : scanner 4D, respiration contrôlée, *gating* respiratoire, *tracking*, CBCT, CBCT 4D si disponible.

Des études sont en cours pour évaluer l'ajout d'une immunothérapie à la radiothérapie stéréotaxique pour les CBNPC localisé N0 (PACIFIC 4) tandis que l'essai de Chang *et al.* semble en faveur de l'ajout du nivolumab (41)¹².

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 stéréotaxique pour les tumeurs N0.

Une radiothérapie stéréotaxique à visée curative est recommandée, dans les stades I voire certains IIA (T≤5cm) inopérables.

En l'absence de preuve cyto- ou histologique, une radiothérapie sans preuve, à visée curative, des stades cI à cIIA est envisageable en cas de contre-indication au bilan diagnostique invasif sous réserve d'une évolution d'au moins 2mm entre deux scanners à 3 mois d'intervalle et d'une hyperfixation en TEP et en indiquant les résultats des scores prédictifs (cf. référentiel Nodule).

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

5. 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 obligatoire¹³, décision prise en RCP) dans les CBNPC non épidermoïdes de stades IB, II et IIIA réséqués (selon la TNM7). Ceci correspond donc aux stades IB à IIIA (plus les actuels T4N2 soit certains IIIB) dans la classification TNM8. 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 PS 0-1 lors de la randomisation (après chirurgie et chimiothérapie), et atteints 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 (TNM7)¹⁴. La dernière mise à jour rapportée, avec une maturité

¹² Jabbour SK et al. KEYNOTE-867: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab in Patients with Unresected Stage I or II Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ASTRO 2022.

¹³ 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.

¹⁴ Les différences sont minimes toutefois pour la sélection des patients. Tous les stades IB de la TNM7 étaient éligibles (soit les tumeurs de 3 à 5cm correspondant désormais aux stades IB (T de 3 à 4cm) et IIA (T de 4 à 5cm). De plus, 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.



de 51% pour la DFS chez les patients de stade II à IIIA (objectif principal), confirme un bénéfice significatif en faveur du bras osimertinib (DFS 65,8 mois [IC95% 54,4-NA] versus 21,9 mois [IC95% 16,6-27,5] soit un HR à 0,23. Dans l'ensemble de la population, c'est-à-dire incluant les stades IB, avec une maturité de 45% pour la DFS, le bénéfice était également significatif en faveur du bras osimertinib (DFS 65,8 mois [IC95% 61,7-NA] versus 28,1 mois [IC95% 22,1-35,0]). Le bénéfice était d'autant plus important que le stade était avancé avec des HR de 0,41, 0,34 et 0,20 pour les stades IB, II et IIIA respectivement (TNM8) (42).

Il existe en outre un bénéfice sur les taux de progression au niveau du système nerveux central (médiane de survie-sans maladie au SNC HR 0.18 [0.10-0.33]) (43). Ce bénéfice de survie sans maladie se traduit en survie globale, avec une amélioration du taux de survie à 5 ans de 12% pour les stades II à IIIA (85% versus 73% dans les bras osimertinib et placebo respectivement (HR = 0,49 ; IC95,03% [0,33-0,73] P<0,001) et de 10% (88% versus 78% dans les bras osimertinib et placebo respectivement (HR : 0,49 ; IC 95,03% [0,34-0,70] P<0,001) pour l'ensemble de la population. A la rechute, on notera que 76% et 88% des patients ont été traités par un TKI de l'*EGFR* dont 41% et 43% par osimertinib seulement (44).

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 (plus les T4N2 dans la classification TNM8), réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée et réalisable, et restants PS 0-1.

6. Stades pII à pIIIB (TNM8) réséqués avec réarrangement d'*ALK* (≥4cm N0 à T4N2)

Les résultats de l'étude de phase III ALINA ont été présentés à l'ESMO 2023 et publiés depuis (45). Les patients opérés de stade IB (≥4cm) à IIIA de la TNM7 (soit les stades pII à pIIIB (TNM8)) étaient inclus et randomisés entre un bras alectinib adjuvant à la dose de 600mg deux fois par jour pendant 2 ans versus chimiothérapie adjuvante. L'étude était positive sur son critère de jugement principal avec une diminution du risque de récurrence de 76% à la fois pour les stades II-IIIa et l'ensemble de la population soit les stades IB à IIIA. L'alectinib était également associé à une protection cérébrale avec une réduction du risque de rechute cérébrale de 78% par rapport au bras chimiothérapie avec malgré tout très peu d'évènement dans chaque bras. Actuellement l'alectinib¹⁵ est disponible « en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) *ALK*-positif à haut risque de récurrence ».

Recommandation

En cas de réarrangement d'*ALK*, l'alectinib est recommandé pendant 2 ans, chez les patients de stades II à IIIB (classification TNM8), réséqués, après chirurgie en résection complète, sans chimiothérapie adjuvante préalable.

¹⁵ Solomon B *et al.* ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage *ALK*+ non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2023, #LBA2

7. Formes localement avancées (stades IIIA non résécables, IIIB, IIIC)

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).

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

7.1. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables non mutés EGFR

Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie suivie d'une immunothérapie si l'état du patient le permet (46). La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66Gy en 33 fractions de 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine (47). En cas de chimiothérapie d'induction, le volume cible macroscopique tumoral (GTVT) est déliné à l'aide des imageries post- et pré-chimiothérapie. Le volume cible macroscopique ganglionnaire doit inclure les ganglions envahis avant la chimiothérapie. Seuls les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés (48). Le volume cible anatomoclinique CTV inclut le volume tumoral macroscopique augmenté de la maladie infraclinique (CTVT = GTVT + 5 à 8 mm et CTVN = aire ganglionnaire initialement envahie ou GTVN + 3 à 8 mm selon la taille du ganglion (<2 cm ou > 2 cm)). Le volume cible prévisionnel PTV doit être déterminé par chaque centre selon ses techniques de traitement et de repositionnement ; le plus souvent PTV = CTV + 5 mm. Les mouvements internes de la tumeur peuvent être pris en compte soit avec un volume additionnel (ITV, obtenu sur un scanner dosimétrique 4D) soit en diminuant ses mouvements grâce aux techniques d'asservissement respiratoire. L'ensemble des organes à risque et les contraintes de doses pour l'irradiation thoracique sont disponibles dans le RECORAD (49). Des études sont en cours pour ajuster la planification dosimétrique en cours d'irradiation.

La dosimétrie doit être réalisée avec un système de planification du traitement qui prend en compte les hétérogénéités de dose dans le thorax (type B ou C), des photons de 6 à 10 MV au maximum doivent être recommandés. La radiothérapie avec modulation d'intensité doit être privilégiée lorsque la technique est disponible car elle apporte un bénéfice dosimétrique, notamment au niveau des doses cardiaques, ainsi qu'un taux plus faible de pneumopathie radique et une amélioration de la qualité de vie.

Concernant la prévention des toxicités cardiaques, peut se discuter la segmentation cardiaque lors du contournage, même si à l'heure actuelle il n'y a pas de recommandations en dehors de la dose moyenne au cœur, les V20 et V30 (50).

Un schéma hypofractionné peut se discuter en cas de radiothérapie séquentielle, les principaux schémas hypofractionnés sont les suivants : 55Gy/20 fractions soit 2,75 Gy/fraction ; 60Gy/20 fractions soit 3 Gy/fraction ; 66Gy/24 fractions soit 2,75 Gy/fraction ; 60Gy/15 fractions soit 4 Gy/fraction.

L'étude RTEP7 (51) évalue un boost de radiothérapie jusqu'à 74 Gy basé sur la réalisation d'un TEP-FDG à 42 Gy chez les patients atteints d'un CBNPC inopérable de stade III pris en charge par radiochimiothérapie. Ce boost semble améliorer le contrôle local à 3 ans après la RT qui était de 61,2% [IC95 % : 49,5-72,9] dans le bras avec boost et de 57,5 % [IC95% : 46,2-68,9] dans le bras standard, ainsi que la SG et la SSP (respectivement non atteinte (NA) [IC95 % : 40,9-NA] dans le bras avec boost et 43,3 mois [IC95 % : 33,4-NA] dans le bras standard et 22,3 mois [IC95 % : 14,8-33,7] dans le bras avec boost et 12,3 mois [IC95 % : 9,4-23,3] dans le bras standard), sans toxicité aiguë ou tardive surajoutée (52).

L'association radiochimiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (peut être discutée au-delà) compte tenu de ses meilleurs résultats (53). 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 radiochimiothérapie concomitante, l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines (ou 20mg/kg si patient <30kg) pendant 12 mois est recommandée. L'AMM est disponible quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 \geq 1%. Un cadre de prescription compassionnel (CPC) est en cours pour les patients avec un PD-L1<1% ou inconnu (54,55).

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 préalable¹⁶. L'étude PACIFIC 6 dont les résultats finaux ont été présentés à l'ESMO 2023, évaluait l'association radiochimiothérapie séquentielle suivie du durvalumab cette fois-ci pendant 24 mois dans une étude de phase II monobras, semble confirmer la faisabilité de ce schéma chez des patients non éligibles à un traitement concomitant avec une efficacité intéressante (56). D'autres études rétrospectives vont également dans ce sens (57,58)¹⁷. L'immunothérapie adjuvante après radiochimiothérapie séquentielle est donc possible avec une durée d'1 an comme dans l'essai PACIFIC initial.

Le DURVALUMAB doit être débuté dans les **42 jours après la dernière séance de radiothérapie**, un bilan d'évaluation précoce par scanner CTAP doit donc être prévu rapidement après la fin de la radiothérapie en vue de l'immunothérapie de consolidation.

La radiosensibilisation par sel de platine (cisplatine ou carboplatine) ou autre drogue, hebdomadaire, à faible dose, dans le but unique de radiosensibilisation 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 radiochimiothérapie, l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines (ou 20mg/kg si patient < 30Kg) 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'un CPC pour les PD-L1<1% ou inconnus).

OPTION : cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (59) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes (en cas de contre-indication au cisplatine, il pourra être remplacé par du carboplatine).

¹⁶ 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).

¹⁷ 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.

7.2. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables mutés EGFR

Bien que des patients mutés *EGFR* pouvaient être inclus dans PACIFIC, une analyse post-hoc de 35 patients montre l'absence de bénéfice du durvalumab dans ce sous-groupe (60).

L'étude LAURA a évalué, versus placebo, l'osimertinib en post-radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle, chez les patients porteurs d'un CBNPC avec mutation commune d'*EGFR*. L'osimertinib était administré jusqu'à progression ou toxicité et le cross-over était autorisé et a été réalisé chez 81% des patients du bras placebo. La randomisation était faite en 2:1 et 216 patients ont été inclus. Plus de 80% des patients inclus étaient d'origine asiatique avec une proportion similaire de délétion de l'exon 19 et de mutation L858R. Le schéma de radiochimiothérapie était majoritairement concomitant dans plus de 80% des cas. L'étude est positive sur son critère de jugement principal qui était la survie sans progression avec une réduction du risque de 84% dans le bras osimertinib, soit une médiane de survie sans progression de 39,1 mois dans le bras osimertinib et de 5,6 mois dans le bras placebo. Une réduction du taux de récurrences métastatiques et notamment cérébrales et locales a été observé dans le bras osimertinib. L'étude n'est pas mature pour l'analyse de la survie globale. Il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité observé avec tout de même une proportion plus élevée de pneumopathies interstitielles étiquetées comme telles ou comme post-radiques avec une majorité de grade 1-2 (61).

Ces résultats ont conduit à la mise en place d'une Autorisation d'Accès Précoce avec le libellé suivant : « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine ».

OPTION : L'osimertinib peut être utilisé en post-radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutation commune de l'EGFR (Del19 et L858R), sans durée maximale, c'est-à-dire jusqu'à progression ou toxicité.

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

-Il est recommandé de discuter ces patients en centres experts (RCP de recours).

-Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 44-46 Gy, avec une réévaluation (sans interruption du traitement) en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy (62).

-Chez les patients **fragiles**, non opérables, une association radiochimiothérapie 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.

-Pour les patients *EGFR* et *ALK* localisés, il faut se référer au chapitre correspondant.

-L'immunothérapie adjuvante (schéma PACIFIC) est indiquée dans cette situation en cas de non résécabilité.

-Les schémas d'immunochimiothérapie néoadjuvante n'ont pas été étudiés dans cette indication spécifique de lésion *a priori* non résécable d'emblée.



Recommandations

Il est recommandé de discuter ces patients en centres experts (RCP de recours).

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 (sans interruption du traitement) 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.

L'immunothérapie adjuvante (schéma PACIFIC) est indiquée dans cette situation en cas de non- résecabilité.

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

8. Formes métastatiques - stade IV sans addiction oncogénique

8.1. 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 PD-L1 $\geq 50\%$:

- L'utilisation du **pembrolizumab**, 200 mg dose totale, en monothérapie, toutes les 3 semaines (ou 400mg toutes les 6 semaines, soit d'emblée, soit secondairement) est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 (63,64). Dans l'étude KEYNOTE-024, la survie globale à 5 ans est de 31,9% dans le bras pembrolizumab et de 16,3% dans le bras chimiothérapie. Dans l'étude KEYNOTE-042, la survie globale estimée à 5 ans était de 21,9% en cas de PD-L1 $\geq 50\%$, 19,4% en cas de PD-L1 $\geq 20\%$ et 16,6% en cas de PD-L1 $\geq 1\%$. 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 PD-L1. Il est donc recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débiter une immunothérapie (65,66).
- L'utilisation de l'**atezolizumab** (1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29) en monothérapie est également indiquée en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique sans mutation de l'*EGFR* ni réarrangement du gène *ALK*, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'étude IMPower-110 a en effet comparé cette stratégie à la chimiothérapie à base de sel de platine, chez les patients exprimant un PD-L1 $\geq 1\%$. L'objectif principal était la survie globale testé de manière hiérarchique en débutant par les PD-L1 $\geq 50\%$. Ce dernier était positif : HR 0,59 (IC95%, 0,40–0,89) P=0.01 (67). L'utilisation de l'atezolizumab en perfusion sous-cutané (15 mL en environ 7 minutes) à la dose de 1875 mg J1/J22) est remboursée depuis octobre 2024. Une étude de phase 3 a randomisé des patients avec un CBNPC localement avancé / métastatique : 247 patients dans le bras atezolizumab sous-cutané (1875 mg) et 124 patients dans le bras intra-veineux (1200 mg) toutes les 3 semaines. L'étude est positive sur les 2 co-critères de jugement principaux : une absence de différence dans les 2 bras en termes de concentration sérique et le modèle d'aire sous la courbe prédite entre J1 et J22. De même, la SSP, le taux de RO et l'incidence des anticorps anti-atezolizumab étaient similaires et il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité (68).
- Le **cemiplimab** en monothérapie (350 mg toutes les 3 semaines), a également une AMM en traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales sans altérations des gènes *EGFR*, *ALK* ou

ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique. Il a en effet été évalué dans le cadre de l'essai EMPower Lung 01 contre chimiothérapie. L'essai est positif en terme de survie globale avec des données à 5 ans présentées au WCLC 2024 (HR 0,585 [IC95% 0,476–0,718], $p < 0,0001$) (69)¹⁸.

- **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 PD-L1 à plus de 50 % est possible.
- Un essai (GFPC PERSEE) est en cours pour déterminer la meilleure stratégie chez les patients PD-L1 \geq 50% (chimio-immunothérapie ou immunothérapie seule) (70,71).
- Une méta-analyse suggère l'absence de différence entre les deux stratégies (chimio-immunothérapie vs. Immunothérapie seule), en survie globale, chez les PDL 1 > 50%. La PFS était en faveur de l'association chimio-immunothérapie¹⁹.

-Quel que soit le niveau de PD-L1 :

- **pour les CBNPC NON épidermoïdes :** Le **pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine** est indiqué en 1^{ère} ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PD-L1 (72). Après la phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant 2 ans. (73).
- **pour les CBNPC épidermoïdes :** Le **pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel (schéma /3 sem ou hebdomadaire, l'AMM n'étant pas restrictive)**²⁰, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (74). Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.

-En cas de contre-indication à l'immunothérapie (seule ou combinée), ou de contre-indication à une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab:

Une **chimiothérapie** est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (75,76). 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 (77).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en termes de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (78); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (79,80). 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).

¹⁸ Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Fuang HG, Kulyaba Y, Zyuhal K, Scheusan R-I, Baramidze A, Garassino MC, Li Y, Jia X, Kaul M, Perez J, Seebach F, Lowy I, Pouliot J-F, Kim E, Rietschel P, Magnan H. Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression \geq 50%: 5-y Outcomes of EMPower-Lung 1, WCLC 2024, # OA11.06

¹⁹ Akinboro O et al, Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis. ASCO 2022, #LBA 9000

²⁰ Non disponible en France.



Cancers bronchiques non à petites cellules

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 PD-L1:

- 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) jusque 2 ans , ou progression, ou toxicité inacceptable.

● Si PD-L1 ≥50% :

- Atezolizumab 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Cemiplimab 350 mg J1-22
- 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 (Calvert²¹) - 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

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 PD-L1:

- 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 PD-L1 ≥ 50% :

- Atezolizumab 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Cemiplimab 350 mg J1-22
- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem) jusque 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

● 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 (Calvert²²) - 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

²¹ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (81)

²² Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (81)



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

L'étude IPSOS a inclus des patients avec un CBNPC inéligibles à un sel de platine en raison soit de leur état général (PS 2 ou 3), soit de leur âge (PS 0 ou 1 si ≥ 70 ans avec des comorbidités substantielles ou autre contre-indication aux sels de platine). Les patients *EGFR* mutés (L858R ou del-19) et *ALK* étaient exclus. Les métastases cérébrales asymptomatiques traitées étaient autorisées. Les patients étaient randomisés 2:1 entre atézolizumab et chimiothérapie au choix de l'investigateur (vinorelbine orale ou IV ou gemcitabine IV) (82). **Le bras contrôle de cette étude n'est pas le traitement de référence de 1^{ère} ligne du sujet fragile en France et l'atézolizumab n'a pas l'AMM chez les CBNPC <50%. De plus, cette étude n'a pas inclus de patients en France. Dès lors, l'atézolizumab ne peut être recommandé dans cette indication et suite aux résultats de cette étude.**

L'atézolizumab a toutefois obtenu une AMM européenne dans cette population (15/10/2024) avec le libellé : « en monothérapie [...] dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine ». Les critères de sélection dans l'indication thérapeutique sont définis comme : « patients âgés > 80 ans, ou avec un indice de performance ECOG de 3, ou patients avec un indice de performance ECOG de 2 combiné à des comorbidités significatives, ou âgés (≥ 70 ans) en association avec des comorbidités significatives. Les comorbidités significatives évaluées par le médecin traitant sont liées à des affections cardiaques, des affections du système nerveux, des affections psychiatriques, des affections vasculaires, des affections rénales, des troubles du métabolisme et de la nutrition, ou des affections pulmonaires contre-indiquant un traitement à base de sels de platine ».

8.3. Patients PS 2

Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au cisplatine, patient fragile, comorbidités) avec PD-L1 \geq 50%, la décision d'un traitement par atézolizumab, cemiplimab ou pembrolizumab en monothérapie (hors contre-indication) dès la 1^{ère} ligne est une option à discuter en RCP.

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



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

Toutes histologies :

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

Carcinomes non-épidermoïdes :

- carboplatine - pemetrexed (70)
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 PD-L1 ≥50% : l'indication de l'atézolizumab, du cemiplimab ou 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.

8.4. 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) (83).

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 (84). 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 monothérapie²³.

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 (72,74). Dans les carcinomes non-épidermoïdes, le

²³ Nosaki K et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab monotherapy in Elderly Patients with PD-L1 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. Les inclusions dans l'essai de l'IFCT ELDERLY comparant chez les patients de plus de 70 ans Carboplatine-paclitaxel hebdomadaire à carboplatine-paclitaxel et atézolizumab sont terminées. Les résultats devraient être disponibles en 2025.

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 PD-L1 $\geq 50\%$ et PS0-1:

- Atezolizumab 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29-Cemiplimab 350 mg J1-22 jusque 2 ans
- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 jusque 2 ans (ou 400mg/6sem)

Quel que soit le PD-L1 et l'histologie, PS0-2 :

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

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 jusque 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

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 : 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 (sans immunothérapie).

8.5. 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 de traitement continu (84).



8.6. Traitement de maintenance

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

- 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 PD-L1.
- 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 PD-L1.
- Bevacizumab : poursuite si cette molécule a été administrée au départ.
- 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 (85).
- 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]; $p = 0.29$) (86,87). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.

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 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Quel que soit le PD-L1 : 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 (88) en l'absence d'immunothérapie.

OPTION : double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m² J1, J22) en l'absence d'immunothérapie chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (89,90).

8.7. 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 2^{ème} ligne de chimiothérapie, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

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

La réintroduction 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 1^{ère} ligne

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

-Patients ayant reçu une immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1^{ère} 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^o ou 3^o ligne en termes de survie sans progression, comparé au docetaxel (91). 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.

L'essai ADAPTABLE de l'IFCT (NCT05781308) évalue la combinaison paclitaxel-bevacizumab ± atézolizumab chez des patients présentant un CBNPC non-épidermoïde de stade avancé en progression après immunothérapie et chimiothérapie.
- 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 (92). 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.
- L'essai TROPION-Lung 01²⁴ est un essai de phase 3 testant le datopotamab deruxtecan (un anticorps conjugué ciblant TROP2), comparé au docetaxel, en seconde ligne. L'essai est positif sur son premier co-objectif principal, la survie sans progression (HR=0.75 IC95% [0.62-0.91] p=0.004), bénéfice semblant « tiré » par les non-épidermoïdes (HR=0.71 IC95% [0.51-0.78] pour les non-épidermoïdes, vs. 1.38 IC95% [0.94-2.02] pour les épidermoïdes ; l'histologie étant un critère de stratification). En termes de survie globale, avec 74% de maturité, celle-ci est négative dans la population globale mais possiblement intéressante dans le sous-groupe des non-épidermoïdes (HR=0.77 IC95% [0.59-1.01]). Au moment de la rédaction de ce document, le datopotamab deruxtecan n'est pas recommandé dans cette indication.

²⁴ Lisberg A et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the randomized phase III study TROPION-Lung01. ESMO 2023, #LBA12



- Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude ICARUS-Lung01, présentée à l'ASCO en 2024²⁵. L'étude EVOKE-01 qui a étudié sacituzumab-govitecan (un anticorps conjugué ciblant TROP2) en 2^{ème} ligne versus docetaxel n'a pas retrouvé de différence statistique en termes de survie globale entre les 2 bras.
- Des études évaluant le datopotamab-deruxtecan ou le sacituzumab-tirumotecan en 1^{ère} ligne en association à l'immunothérapie +/- doublet de chimiothérapie sont en cours (TROPION-Lung07 (NCT05555732), TROPION-Lung 08 (NCT05215340) ou OptiTROP-Lung01 (NCT05351788)).

-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 atézolizumab (tout PD-L1), ou nivolumab (tout PD-L1), ou pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$)(93) (94) (95).

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

8.8. Tumeurs présentant une surexpression de C-MET

La recherche par immunohistochimie d'une surexpression de cMET est une option au-delà de la seconde ligne (sur échantillon initial ou sur re-biopsie permettant d'augmenter le taux de positif) (96). Elle permet d'accéder au Téliso-V en accès compassionnel dans les CBNPC non squameux avancés/métastatiques en rechute/réfractaire :

- En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement ;
- Avec surexpression C-MET caractérisée en IHC par le marquage de forte intensité (3+) de 25 à 50% des cellules (marquage intermédiaire) ou le marquage de forte intensité (3+) de >50% des cellules (3+) (marquage fort) ;
- Et en l'absence de mutation *EGFR*.

²⁵ Planchard D et al. ICARUS-LUNG01: A phase 2 study of datopotomab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with sequential tissue biopsies and biomarkers analysis to predict treatment outcome. ASCO 2024, #8501.

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 :

- Atézolizumab : 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Nivolumab : 240 mg J1-J15 (480mg J1-J29)
- Pembrolizumab si expression PD-L1 $\geq 1\%$: 200 mg J1-J22 ou 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 2 ans.

OPTION : Téliso-V en AAC dans les tumeurs sur-exprimant cMET en IHC au-delà de la seconde ligne.

8.9. Oligométastase

Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (1,97).

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 :

- Une chimiothérapie avec ou sans immunothérapie, avec ou sans poursuite d'une chimiothérapie et/ou immunothérapie de maintenance
- Et/ou un traitement local (chirurgie / radiothérapie / autre) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle.
- La stratégie complète et l'ordre des séquences doivent être définis en RCP (→ référentiels métastases osseuses et cérébrales).

Recommandation

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



8.10. 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 hyper-progression ou une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous immunothérapie en monothérapie** (98). 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 (4-6 semaines) (99).

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. L'[annexe 3](#) propose une synthèse de l'utilisation des critères RECIST.

9. Mutations de l'EGFR au stade métastatique.

9.1. Au diagnostic initial (mutations communes Del19 et L858R)

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de proposer traitement de première ligne par thérapie ciblée anti EGFR seule ou en combinaison.

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) (100) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799 [0,641-0,957] ; p=0,0462) (101) 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

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 (102), l'autre indienne (103). 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.

Récemment deux essais cliniques de phase III en première ligne de traitement ont été rapportés :

- FLAURA-2 est un essai clinique de phase III, en ouvert, évaluant l'osimertinib seul à 80mg/jour vs. une combinaison osimertinib + chimiothérapie à base de sel de platine et pemetrexed suivie d'une maintenance dans les carcinomes non-épidermoïdes (104). Le critère principal était la survie sans progression selon l'investigateur. Il était rapporté une amélioration de la survie sans progression en faveur du bras combinaison avec une SSP de 25.5 mois vs 16.7 mois (HR=0.62 IC 95% [0.49-0.79], p<0.0001). La maturité des données de survie globale n'est pas atteinte. Au niveau tolérance, 53% des patients du bras combinaison présentaient une toxicité liée au traitement de grade ≥ 3 vs 11% dans le groupe osimertinib. Parmi les patients, 40% avaient des métastases cérébrales asymptomatiques sans corticoïde ou stables à plus de 2 semaines d'un traitement local : le taux de réponse objective cérébrale était de 73% (64-81) dans le bras osimertinib + chimiothérapie vs. 69% (59-78%) dans le bras osimertinib ; et 59 % de réponse complète cérébrale dans le bras osimertinib-chimiothérapie vs 43% dans le bras osimertinib. L'ajout de la chimiothérapie apporte une diminution du risque de progression cérébrale mesurable (HR=0.40 IC95% [0.19-0.84])²⁶. En analyse

²⁶ Planchard D et al. FLAURA2: Safety and CNS outcomes of first-line (1L) osimertinib (osi) ± chemotherapy (CTx) in EGFRm advanced NSCLC. ESMO 2023, #LBA68

de sous-groupe, le traitement combiné était plus intéressant chez les patients atteints de métastases cérébrales et chez les patients PS1. Bien que le bénéfice soit présent dans les deux groupes, les patients de moins de 65 ans semblaient plus bénéficier du traitement combiné. Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas d'AMM pour l'association chimiothérapie-osimertinib en France.

- MARIPOSA est une étude de phase 3 randomisée avec 3 bras : amivantamab (1050mg (1400 si >80Kg)/sem 4 semaines puis /2 semaines) + lazertinib (240mg/j) ; lazertinib seul ; et osimertinib seul (105). L'objectif principal était la survie sans progression du bras amivantamab + lazertinib (vs. osimertinib). Les premiers résultats retrouvaient une survie sans progression de 23.7 mois vs 16.6 mois en faveur de l'association amivantamab + lazertinib (HR, 0.70 [95% IC, 0.58-0.85]; p<0.001). Le bras lazertinib seul performait de manière superposable au bras contrôle. L'existence d'effet indésirable de grade≥3 était de 75% dans le bras amivantamab + lazertinib vs 43% dans le bras osimertinib. A noter que des évènements thromboemboliques étaient rapportés sous traitement expérimental (37% vs. 9%) nécessitant une dose prophylactique d'anticoagulant durant les 4 premiers mois. Les données actualisées de survie globale^{27 28} (durée médiane de suivi de 22 mois) retrouvent un HR à 0.77 (IC95% 0.61-0.96 ; p=0.019) avec 74% vs. 69% de survie à 24 mois. La PFS intracrânienne est améliorée à 24,9 mois vs 22,2 mois (HR 0,82 IC95% [0.62-1.09])²⁹. Les sous-groupes de patients de mauvais pronostic (métastases cérébrales, métastases hépatiques, co-altération p53, ADN tumoral circulant d'emblée, non négativation de l'ADN tumoral circulant) bénéficient également de cette association avec un HR équivalent à l'HR de l'ensemble de la population³⁰. Lors de la rédaction de ce document, il n'y avait pas d'AMM pour l'association amivantamab-lazertinib en France.
- Ces 2 études ouvrent 2 nouvelles associations thérapeutiques en première ligne de traitement supérieures à l'osimertinib en monothérapie en situation de CBNPC avec mutation classique de *EGFR*.
- Sept études comparant un ITK anti EGFR de 1° ou 3° génération à une association avec un anti VEGF (bevacizumab ou ramucirumab) ont été rapportées (Zhou Q et al³¹ ; Saito H, NEJ-026 (106) ; Yamamoto N *et al*, JO25567 (107) ; Nakagawa K *et al*. RELAY (108) ; Kenmotsu H et al. WJOG 97172³² ; Hosmi Y et al. NEJ-009 (109) ; Noronha V et al. (110) ; Cheng Y et al. (111) ; Le X et al.³³, Nakahara Y et al³⁴). Il existe une amélioration de la survie sans progression au prix d'une majoration des toxicités, mais les résultats en survie globale sont discordants. Lors de la rédaction de ce document, il y avait une AMM, mais pas de remboursement du bevacizumab en France dans cette indication.

²⁷ S-H. Lee, et al. Lazertinib vs Osimertinib in 1L EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis from MARIPOSA. WCLC 2024; #OA02.05.

²⁸ S. Gadgeel, et al. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study. WCLC 2024; #OA02.03

²⁹ Felip E, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with biomarkers of high-risk disease: A secondary analysis from the phase 3 MARIPOSA study. ASCO 2024. #8504

³⁰ B. Besse, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: An early analysis from the phase III MARIPOSA study. ESMO 2024; #LBA55.

³¹ 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

³² 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

³³ Le X et al. A multi-centre open-label randomized phase II study of osimertinib with and without ramucirumab in TKI-naïve EGFR-mutant metastatic NSCLC (RAMOSE trial interim analysis). ESMO 2023, #LBA71

³⁴ Nakahara Y et al. OSIRAM-1: A multicenter, open label, randomized phase II study of osimertinib plus ramucirumab versus osimertinib alone as initial chemotherapy for EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer (TORIG1833). ESMO 2023, #LBA70



9.2. EGFR : stratégie à progression tumorale

-Progression sous chimiothérapie et/ou osimertinib

Chez un patient traité initialement par chimiothérapie et/ou osimertinib, un prélèvement tissulaire doit être privilégié en première intention (ou un prélèvement sanguin) à la recherche d'un mécanisme de résistance ciblable. Les mécanismes de progression sous osimertinib commencent à être mieux connus avec :

- Les transformations histologiques (visibles uniquement sur biopsies tissulaires) et notamment en carcinome à petites cellules, carcinomes épidermoïdes ou carcinome pléiomorphes.
- L'apparition de nouvelles altérations au sein d'EGFR dont la mutation C797S.
- L'apparition de nouvelles altérations dans d'autres cibles : amplifications (MET et HER2 notamment) ou des mutations de *KRAS*, *BRAF*, *PI3K*, et l'apparition de gènes de fusion (*RET*, *ALK*, *ROS1*). (112)

L'étude de phase III randomisée MARIPOSA-2 a inclus des patients (n= 657) atteints d'un CBNPC avec une mutation EGFR classique (délétion exon 19 ou mutation L858R) traités par osimertinib en 1ère ligne, avec métastases cérébrales contrôlées autorisées (113). Elle randomise en 2ème ligne l'association lazertinib-amivantamab-chimiothérapie (carboplatine AUC 5 + pemetrexed 500mg/m² avec maintenance par pemetrexed, triplet) (n=263) vs. chimiothérapie (n=263) vs. amivantamab-chimiothérapie (doublet, n=131). La médiane de SSP est de 8,3 mois dans le bras triplet vs 4,2 mois dans le bras chimiothérapie (HR = 0,48 [0,36-0,64], p<0,001) et 6,3 mois dans le bras doublet vs. chimiothérapie (HR = 0,44 [0,35-0,56], p<0,001). Cette différence est également retrouvée en SSP intracrânienne respectivement de 12,8 et 12,5 mois dans le bras triplet et doublet vs. 8,3 mois dans le bras CT (HR = 0,58 ; p<0,001 et HR = 0,55 ; p=0,001 respectivement). Le taux de réponse est significativement supérieur dans les bras combinés (64 et 63%) vs. 36% dans le bras chimiothérapie. Les effets secondaires sont plus importants dans les 2 bras combinés avec plus de grade 3 ou plus (92% dans le bras triplet), d'interruption (77%), de réduction de dose (65%) et d'arrêt (34%) ainsi que plus de troubles thrombo-emboliques veineux dans le bras triplet. La survie globale en analyse intermédiaire actualisée est de 17.7 mois dans le bras doublet vs 15.3 mois dans le bras chimiothérapie (HR = 0.73 [IC95% 0.54-0.99]), le temps jusqu'à traitement ultérieur est de 12,2 mois vs 6,6mois (HR 0,51) et la SSP2 de 16 mois vs 11,6 mois (HR 0,64 p=0,002)³⁵. Malgré le faible effectif dans le cadre de l'étude MARIPOSA2, l'association chimiothérapie-amivantamab offre une nouvelle stratégie thérapeutique post progression sous osimertinib et est disponible dans le cadre d'un accès précoce.

³⁵ S. Popat, et al. Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer after disease progression on osimertinib: Second interim overall survival from MARIPOSA-2. ESMO 2024; #LBA54

Mécanisme	Type	Schoenfeld et al. (114)	Piotrowska et al. ELIOS, ESMO 2022 ³⁶	Ramalingam, FLAURA ³⁷	Chee Khoon Lee et al. Flaura2 ³⁸
Transformation	Pléiomorphe	4%			
	Carcinome épidermoïde	7%			
	CPC	4%			
Hors cible	Fusion RET	4%			4%
	Fusion BRAF	4%			4%
	Amplification de MET	7%	17%	15%	14%
	Mutation KRAS	4%		3%	8%
	Mutation BRAF			3%	5%
	Del CDKN2A ou B		15%		
	Del MTAP		15%		
	Fusion ALK		2%		3%
	Amplification CDK4/5			5%	5%
	Amplification HER2			2%	1%
	Amplification ARAF		4%		
	Amplification CCND			3%	
	Amplification CCNE		7%	2%	1%
	Amplification NKX2.1		11%		
Mutation PIK3CA			7%	8%	
Sur la cible	Amplification d'EGFR	4%	11%		
	EGFR C797X		15%	7%	12%
	EGFR C724S	4%			

Tableau 8 – Mécanismes de résistance à l'osimertinib +/- chimiothérapie retrouvés dans différentes séries.

L'utilisation d'anticorps conjugués comme le patritumab-deruxtecan(Dxd) (dirigé contre le récepteur HER3), a été testé chez 57 patients atteints de CBNPC de stade 4, *EGFR* muté et préalablement traité par ITK. 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) (115). De même, le datopotamab-Dxd (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 était de 35% et la durée de réponse de 9,5 mois (IC 95% 3,3-NR)³⁹. L'étude de phase II TROPION-Lung05 évaluait le datopotamab-Dxd chez les patients (n=137) avec altérations moléculaires, dont 57% de patients avec mutations *EGFR*⁴⁰. Il était retrouvé un taux de réponse de 35.8%, taux de contrôle de la maladie de 78.8% et une médiane de réponse de 7 mois. Les effets indésirables majeurs grade III ou plus étaient des stomatites (9.5%), anémie (5.8%)

³⁶ Piotrowska P et al. ELIOS: A multicentre, molecular profiling study of patients (pts) with epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) advanced NSCLC treated with first-line (1L) osimertinib, ESMO ASIA 2022, #360P

³⁷ Ramalingam S et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. ESMO 2023, #5005

³⁸ C.K.Lee et al. Acquired mechanisms of resistance to first line (1L) Osimertinib with or without platinum-based chemotherapy (CT) in EGFR mutated (EGFRm) advanced NSCLC: Preliminary data from FLAURA2, WCLC 2024, #514MO

³⁹ 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

⁴⁰ Paz-Ares, L. et al. TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs) ESMO 2024, #1314MO



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

Chez les patients n'ayant pas reçue de chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne, en l'absence de mécanisme de résistance ciblable, la 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 et reste le standard. 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.

- **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) (72).

-Après traitement par osimertinib, les études de chimio-immunothérapie en 2ème ligne ne montrent pas de supériorité par rapport à la chimiothérapie seule(116)⁴¹.

-Après traitement par osimertinib puis chimiothérapie, l'immunothérapie ne montre pas de bénéfice par rapport au docetaxel (117).

-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'atézolizumab 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]) (118). Ce bénéfice n'a toutefois pas été retrouvé dans l'analyse finale de l'étude(119). Lors de la rédaction de ce document, bien qu'il dispose d'une AMM dans cette indication, l'atézolizumab en association au carboplatine-paclitaxel et au bevacizumab n'est pas remboursé en France en raison d'un SMR jugé insuffisant.

-Les résultats plus récents de l'étude de phase III HARMONI-A (120) après échec de thérapie ciblée anti *EGFR* retrouve une supériorité de l'anticorps bi spécifique PD-/VEGF combiné à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. 322 patients étaient randomisés en 1 :1 pour recevoir soit ivonescimab (20mg/kg) + pemetrexed – carboplatine ou chimiothérapie seule. Les deux bras avaient une maintenance par pemetrexed seul ou pemetrexed – ivonescimab. Le critère de jugement principal était la PFS. Celle-ci était plus élevée dans le bras ivonescimab (7.1 m vs 4.8 m ; HR=0,46 [0,34-0,62], p<0.0001). Le taux de réponse était de 50% vs 35%. Les effets indésirables Grade III liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe ivonescimab (61.5%) vs placebo (49.1%). Au moment de la rédaction de ce document, le traitement n'est pas accessible en France.

-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 PD-L1 positif (2,8 mois vs. 1,7mois ; P=0.01) voire par le type de mutation (T790M/complexes < exon 19 < exon 21 < autres) (66). L'essai de phase 2 ATLANTIC investiguait 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 PD-L1≥25% (65). Par conséquent,

⁴¹ Yang J et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, *EGFR*-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC : phase 3 KEYNOTE-789 study, ASCO 2023, LBA9000

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](#)).

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.

9.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l'EGFR

Chez un patient, ayant débuté un traitement par chimiothérapie (sans immunothérapie) 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) et de ne pas introduire d'immunothérapie. Ces situations doivent être discutés en RCP.

Chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, on propose de stopper l'immunothérapie pour éviter le risque de toxicité pulmonaire et hépatique à l'introduction de l'osimertinib, dès connaissance du statut *EGFR* muté (121).



Recommandations

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

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PD-L1, repose sur l'osimertinib 80 mg/j.

En cas de progression sous chimiothérapie et/ou osimertinib en 1^{ère} ligne, il est recommandé de réaliser un nouveau prélèvement tissulaire/sang à la recherche d'un mécanisme de résistance ciblable.

OPTION : Dans les carcinomes non-épidermoïdes avec mutation classique de l'*EGFR* (Del19 et L858R), de PS 0-1, une association sels de platine (Cisplatine 75mg/m² ou Carboplatine AUC 5) – pemetrexed (500mg/m²) – osimertinib (80mg/j) suivie d'une maintenance par pemetrexed-osimertinib dispose d'une AMM mais n'est pas remboursé à la date de rédaction. Le bénéfice est plus important chez les patients avec des métastases cérébrales et les PS1.

OPTION : L'association Lazertinib-Amivantamab en première ligne, sera une option à considérer dès qu'elle sera disponible en France, chez les patients avec mutation classique de l'*EGFR* (Del19 et L858R), de PS 0-1. Une thrombo-prophylaxie de 4 mois est indiquée en association. Il est conseillé d'être très attentif à la tolérance, notamment cutané, de cette association.

OPTION : En deuxième ligne chez un patient traité initialement par osimertinib, l'association amivantamab et carboplatine-pemetrexed, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations *EGFR* par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R, est indiqué en accès précoce pré-AMM. Le risque thrombo-embolique individuel doit être pris en compte.

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 : L'ajout du bevacizumab au traitement de chimiothérapie post-osimertinib obéit aux mêmes règles que chez les non-mutés.

9.4. Gestion de l'Amivantamab

L'Amivantamab présente des toxicités spécifiques, particulièrement en association au lazertinib, justifiant de se reporter au résumé des caractéristiques du produit⁴².

Notamment :

- Le risque individuel thromboembolique doit être pris en compte. En association au lazertinib, une thromboprophylaxie de 4 mois est indiquée.
- Pour diminuer le risque de réaction à l'injection, il est conseillé de réaliser la perfusion en périphérie aux J1 et J2 à des débits progressivement croissants.
- Les traitements associés pour la première perfusion sont les antihistaminiques, antipyrétiques et des glucocorticoïdes (prémédication 50mg d'équivalent prednisone (8mg de dexaméthasone)), per os, la veille et l'avant-veille de l'injection est recommandé.
- Pour diminuer les toxicités cutanées, il est recommandé de limiter l'exposition au soleil pendant le traitement et jusqu'à deux mois après l'arrêt de l'amivantamab, l'application journalière d'une crème émolliente, la prescription de doxycycline systématique et également le recours à un dermatologue en cas de rash sévère.

9.5. Insertions dans l'exon 20 EGFR

Ces anomalies constituent classiquement une résistance aux ITK habituels. Cependant des inhibiteurs spécifiques sont apparus.

Récemment, l'étude PAPHON, essai clinique randomisé de phase III, a évalué l'amivantamab en association à la chimiothérapie (Carboplatine AUC 5 et pemetrexed 500mg/m² avec maintenance) vs. chimiothérapie seule, en première ligne métastatique (122). L'essai retrouve une supériorité du traitement combiné par rapport à la chimiothérapie en termes de SSP, l'objectif principal. La SSP médiane rapportée était de 11.4 mois dans le groupe combiné vs. 6.7 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR=0,40 ; [IC95% 0,30-0,53]; p<0,001). Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles. Cette association est désormais disponible dans le cadre d'un accès précoce « En association au carboplatine et au pemetrexed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20 ». L'accès à des thérapies ciblées via des essais cliniques restent également à encourager.

Au-delà de la première ligne, l'inclusion dans les essais cliniques est à privilégier. La chimiothérapie +/- bevacizumab reste le traitement habituel.

OPTION : En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, l'association amivantamab⁴³ + Carboplatine (AUC 5) + pemetrexed suivie d'une maintenance pemetrexed + amivantamab est à proposer en première ligne (accès précoce pré-AMM). Cette association deviendra le standard dès qu'elle sera disponible.

OPTION : En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, l'inclusion dans un essai clinique dédié doit être discuté.

⁴² ansm.sante.fr/uploads/2024/04/05/20240405-aap-rybrevant-rcp.pdf

⁴³ 1400mg (1750mg si >80Kg)/sem pendant 4 semaines (la première dose étant fragmentée : 350mg C1J1 et le complément à C1J2) puis 1750mg (2100mg si >80Kg) /3 semaines.



9.6. Mutations rares ou combinées de l'EGFR

En cas de mutation *EGFR* dites non commune (ou 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 (123,124). De même, il existe désormais des données similaires avec l'osimertinib, notamment pour les mutations G719X, L861Q, et S768I (125–127).

Lors de l'ESMO 2023, l'essai de phase III ACHILLES/TORG1834 a été présenté. Il comparait l'afatinib (40 ou 30mg/jour) comparé à un doublet platine et pemetrexed⁴⁴. Au total 109 patients ont été inclus entre février 2019 et février 2023, ils présentaient pour la plupart une mutation *EGFR* G719X de l'exon, 18 (39.4%), L861Q (18.3%) et des mutations combinées (multiples) associant L858R/Del19 (9.2%) ou G719X (22%). Le critère principal qui était la survie sans progression était de 10.6 mois vs 5.7 mois en médiane, (HR=0.422 ; [IC95%, 0.256-0.694]; p= 0.0007). Le taux de réponse objective était de 61% dans le groupe afatinib vs. 47% dans le groupe chimiothérapie.

Lors de l'ASCO 2024 (BC CHOI Abs 8516 ont été présenté les résultats de l'étude de phase 1-2 CHRYSALIS 2⁴⁵ portant sur les mutations rares de *EGFR* hors insertions de l'exon 20. La cohorte C étudie le traitement par amivantamab + lazertinib chez des patients naïfs de traitement ou ayant reçus jusqu'à 2 lignes de traitement sans TKI de 3^{ème} génération (32% afatinib). En L1, on retrouve 57% de taux de réponse avec SSP de 20 mois, en ligne ultérieure, 48 % de taux de réponse et SSP de 8 mois.

Recommandations

Un traitement de première ligne par afatinib est justifié en cas de mutation *EGFR* G719X, L861Q, S768I, ou de mutations combinées (multiples).

OPTION : L'osimertinib est une option chez les patients présentant une mutation rare ou combinée (particulièrement les mutations combinées intégrant les délétions dans l'exon 19 ou les mutations L858R).

10. Réarrangements de *ALK* au stade métastatique.

10.1. 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) (128). Le taux de survie à 4 ans est de 64,5% (IC95% 55,6-73,4) dans le bras alectinib et 52,2% dans le bras crizotinib(129). Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales (→ Référentiel métastases cérébrales) (130–133)..

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) (134). 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

⁴⁴ Miura S et al. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: A phase III study (ACHILLES/TORG1834). ESMO 2023; #LBA66

⁴⁵ Cho B et al. Amivantamab plus lazertinib in atypical *EGFR*-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from CHRYSALIS-2. ASCO 2024, #8516

le bras crizotinib. La survie sans progression intracrânienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54]).

Le lorlatinib, ITK d'ALK de troisième génération, a été comparé en première ligne au crizotinib, sans *cross over* possible, dans l'étude de phase III CROWN actualisée à 5 ans (135) portant sur 296 patients avec un suivi médian de PFS de 60,2 et 55 mois respectivement (136,137). La survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, a montré une survie sans progression médiane de 9,1 mois avec le crizotinib alors qu'elle n'était pas atteinte avec le lorlatinib (HR=0,19 ; IC95 % 0,13-0,27). La survie sans progression à 5 ans est de 60% (IC95% 51-68) vs 8% (IC95% 3-14) avec le crizotinib, sans événement cardio-vasculaire supplémentaire. Le temps médian jusqu'à progression cérébrale n'est pas atteint avec le lorlatinib tandis qu'il est de 16,4 mois (IC95% 12,7-20,9) sous crizotinib avec un HR à 0,06 (IC95% 0.03-0.12). On observe 61% de RC cérébrale en cas de métastase cérébrale initiale sous lorlatinib avec une médiane de SSP qui n'est pas atteinte (VS 6 mois sous crizotinib avec un HR à 0,08 (IC95% 0.04-0.19)). Le taux de survie à 5ans est de 53% vs 0%. La réduction de dose dans le bras lorlatinib (33% des cas) n'impacte pas la médiane de SSP ou le temps jusqu'à progression cérébrale. On n'observe pas d'émergence de mutation de résistance sous traitement par lorlatinib monitoré par ADN tumeur circulant. L'amplitude de réponse au lorlatinib est supérieure en 1^{ère} ligne par rapport aux lignes ultérieures. La PFS2 est de 37,9 mois dans le bras crizotinib et n'est pas atteinte dans le bras lorlatinib.

Le lorlatinib doit être considéré comme le standard thérapeutique de première ligne. L'alectinib et le brigatinib restent des alternatives en cas de contre-indication ou d'intolérance du lorlatinib.

Chez les patients traités par d'autres ITK que le Lorlatinib et ne présentant pas de progression, il n'est pas recommandé de stopper le traitement en cours pour débiter du lorlatinib.

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* (138,139). Bien que ces deux molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib doivent leur être préférés.

Etude	Bras	N	Médiane de PFS	HR PFS	Tx. PFS 1 an	Tx sans progression cérébrale à 1 an	Tx incidence cumulé PD SNC 1 an	Tx de PFS à 3 ans	Tx de PFS à 5ans	%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]	-	9,4%	46,4%	43,7% (A 4 ans)	45%
	Crizotinib	151	10,9 (9,1-12,9)		48,7% [40,4-56,9]	-	41,4%	13,5%	NE (A 4 an)	51%
ALTA-1L Camidge, NEJM, 2018 Camidge, JTO, 2021	Brigatinib	137	30,8 (21,3-40,6)	0,48 [0,35-0,66]	67% [56-75]	78% (68-85)	9%	45%		61%
	Crizotinib	138	11,1 (9,1-13,0)		43 [32-53]	61% (50-71)	19%	19%		78%
CROWN Shaw, NEJM, 2020 SolomonB, Lancet Respir Med, 2022 Solomon B, JCO, 2024	Lorlatinib	149	NR (NR-NR)	0,19 [0,13-0,27]	78% [70-84]	96% (91-98)	2,8%	63,5%	60%	66%
	Crizotinib	147	9,1 (7,4-10,9)		39% [40-38]	60% (49-69)	23,8%	19%	8%	39%

Tableau 9 – Comparaison des essais randomisés comparant les ITK en 1^{ère} ligne de CBNPC métastatique avec réarrangement de *ALK*.



10.2. Progression sous ITK de première ligne

-Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance sur l'ADN tumoral circulant et/ou rebiopsie à la recherche des mutations de résistance. 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) (140). 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 (est résistante sur des 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 (140).

-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, l'utilisation du brigatinib après alectinib ou ceritinib semble avoir une efficacité limitée. Après brigatinib, l'utilisation du lorlatinib semble par contre intéressante (137,141–143). En cas de toxicité contre-indiquant la poursuite du lorlatinib, on peut proposer un ITK de 2ème génération (alectinib ou brigatinib). En cas de progression sous lorlatinib on peut proposer soit une thérapie ciblée en cas de mécanisme de résistance ciblable ou le recours à une chimiothérapie (peu de données disponibles post lorlatinib).

-Concernant le ceritinib, on notera 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 (144).

-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 (145) ou au lorlatinib doit être considéré (146). La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique doit être systématiquement posée puisque des données récentes avec une nouvelle molécule anti ALK de 4ème génération (NVL-655) semblent prometteuses⁴⁶. Le NVL-655 est un nouveau ALK inhibiteur spécifique et qui semble limiter les toxicités en lien avec l'inhibition de TRK. La phase I/II ALKOVE-1 présentée à l'ESMO 2024 retrouve une efficacité intéressante malgré des patients lourdement prétraités dont la plupart avec du lorlatinib (médiane de 3 lignes antérieures (range 1-8)). Le taux de réponse rapporté est de 38% avec une médiane de durée de réponse de 9.2 mois (6.9-NR). La dose de 150mg une fois par jour a été retenue. Les effets indésirables en lien avec le traitement expérimental étaient élévation des ALAT (33%), ASAT (29%), constipation (15%), nausées (12%) et dysgueusie (11%).

-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 (147). 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 (64,73).

-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 (66). L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en 3^{ème}

⁴⁶ A.E. Drilon et al.– Phase I/II ALKOVE-1 study of NVL-655 in ALK-positive (ALK+) solid tumours. ESMO 2024, #12530

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 (65).

Mutation status	Cellular ALK Phosphorylation mean IC ₅₀ (nmol/L)				
	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/LIC₅₀ > 50 < 200 nmol/LIC₅₀ ≥ 200 nmol/L

Tableau 10 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (140).



Recommandations – Cancers de stades avancés avec réarrangement ALK (quel que soit le statut de PD-L1)

Le lorlatinib est le standard thérapeutique de première ligne. L'alectinib et le brigatinib restent des options en cas de contre-indication ou d'intolérance du lorlatinib.

-Le traitement de seconde ligne repose

- sur un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression,
- en l'absence de données moléculaires, l'utilisation du brigatinib après alectinib ou ceritinib semble avoir une efficacité limitée. Après brigatinib, l'utilisation du Lorlatinib semble par contre intéressante. En cas de progression sous lorlatinib, on peut proposer soit une thérapie ciblée en cas de mécanisme de résistance ciblable le recours à une chimiothérapie (peu de données disponibles post lorlatinib) ou l'inclusion dans un essai clinique.

-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 mécanismes de résistance aux ITK d'ALK sur rebiopsie 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.

11. Réarrangements de ROS1 au stade métastatique.

Le crizotinib a une AMM non remboursée en première ligne et remboursée en 2^{ème} ligne en cas de réarrangement de ROS1⁴⁷ (148). Les données Françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité (149).

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

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 (150). L'étude BFAST porte sur 55 patients non prétraités avec tumeur stade IIIB/IV statut ROS1 positif sur biopsie liquide traité par entrectinib avec une médiane de suivi de 18,3 mois ; le taux de réponse objective est de 81,5% la médiane de PFS de 12,9 mois, et la survie 1 an de 50%⁴⁸. Il dispose d'une AMM européenne dans cette indication⁴⁹ mais d'un avis défavorable de la HAS⁵⁰.

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 (151)⁵¹. 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. La cohorte rétrospective LORLATU-IFCT-1803 a étudié le lorlatinib en 2^{ème} et ligne ultérieure. Elle porte sur 80 patients avec un suivi médian de 22,2 mois, une médiane

⁴⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18042_XALKORI_ROS1_PIC_REEV_AvisDef_CT18042.pdf

⁴⁸ Peters S et al. Efficacy/safety of entrectinib in patients (pts) with ROS1-positive (ROS1+) advanced/metastatic NSCLC from the Blood First Assay Screening Trial (BFAST). ASCO 2022, #LBA9023.

⁴⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_fr.pdf

⁵⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282234/fr/rozlytrek-entrectinib-cpnpc

⁵¹ Ahn B, et al. Lorlatinib in TKI naïve, advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. ASCO 24. #8519



Cancer bronchique non à petites cellules

de traitement de 7,4 mois, médiane de survie sans progression de 7,1 mois, médiane de survie globale de 19,6 mois. Le taux de réponse est de 45% et le taux de contrôle de la maladie de 82% (152).

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 indication⁵². Des données similaires ont été retrouvées dans une étude rétrospective (153). 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 (154). Dans l'étude TRIDENT-1, de phase I/II, parue dans le NEJM en 2024, il est retrouvé, pour les patients traités avec une dose de 160mg par jour durant 14 jours puis 160mg deux fois par jour, un taux de réponse objective chez les patients naïfs de tout traitement de 79% (68-988) (155). La médiane de réponse était de 34.1 mois (95% IC, 25.6-NR) et une survie sans progression de 35.7 mois (95% IC, 27.4-NR). Pour les patients déjà pré traités par un anti ROS1, le taux de réponse est de 38% (95% IC, 25-52) avec une durée de réponse de 14.8 mois (95% IC, 7.6-NR) et SSP de 9 mois (95% IC, 6.8-19.6). Les effets indésirables plus fréquents étaient les vertiges (58%), dysgueusie (50%) et paresthésie (30%). Cette molécule est disponible en autorisation d'accès compassionnelle à la date de rédaction de ce document. Son utilisation chez les patients fragiles et/ou âgés de plus de 70 ans, en première ligne ou plus est en cours d'investigation avec le GFPC (NCT06552234).

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

Le talectrectinib est actif sur la mutation G2032R de résistance au crizotinib. L'étude TRUST 2 porte sur 140 patients avec une cohorte 1 sur des patients non prétraités et une cohorte 2 ayant déjà reçu un inhibiteur de ROS1 dont le crizotinib principalement⁵³. On retrouve un taux de réponse de 92% et 55% respectivement. A un an, 85% des patients sont en réponse. Les toxicités principales sont digestives de grade 1 à type de diarrhées et nausées et hépatiques sur les transaminases de grade 1-2 gérables par adaptation des doses.

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).
- Il est recommandé d'orienter les patients vers un essai clinique.

OPTION : le repotrectinib est accessible en accès compassionnel chez les patients prétraités par crizotinib. Cette molécule deviendra le standard en seconde ligne dès qu'elle sera disponible.

12. Mutations de *BRAF V600E* au stade métastatique.

Chez les patients présentant une mutation *BRAF V600E*, l'association dabrafenib (ciblant BRAF, 150 mg x2/j) et trametinib (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (156–158). Les données à 5 ans confirment un taux de réponse à 68,4% (cohorte B, pré-traité) et 63,9% (Cohorte C, 1ère ligne), une médiane de survie sans progression de 10,2 et 10,8 mois respectivement ; une médiane de survie globale de 18,2 et 17,3 mois respectivement. La survie à 4 et 5 ans est de 26 et 19 % (cohorte B) et 34 et 22% (cohorte C). Cette association est désormais disponible en France pour le

⁵² 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.

⁵³ Pérol M et al. Efficacy and safety of talectrectinib in patients (Pts) with ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis of global TRUST-II study. ESMO 2023, #1373P.



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.

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 (159). L'utilisation d'un TKI après immunothérapie dans cette indication nécessite un monitoring plus strict des toxicités (160).

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 PD-L1. 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) (66).

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

L'étude PHAROS de phase II étudie le doublet encorafenib/binimetinib en 1^{ère} ligne et lignes ultérieures, en situation de mutation V600E⁵⁴. Il s'agit d'une bithérapie déjà approuvée dans le mélanome depuis 2018. Cette étude porte sur 59 patients en 1^{ère} ligne et 39 en lignes ultérieures, le suivi médian est de 36 et 30 mois respectivement. Le taux de réponse objective de 75 et 46%. La PFS médiane est de 30 mois en 1^{ère} ligne et 9,3 mois en ligne ultérieure. La durée de réponse était respectivement de 40 mois (23.1-NR) et 16.7 mois (7.4-NR). La survie globale n'est pas encore atteinte en première ligne et est de 22,7 mois (14.1-32.2) en seconde ligne. Le profil de toxicité est gérable : 38% de grade III (essentiellement digestif et hépatique), 25 % de réduction de dose, 15% d'arrêt de traitement. Une étude de phase II similaire a été conduite par l'IFCT (ENCOBRAF) et a retrouvé des résultats plus décevants malgré que la population présentée soit exclusivement des patients naïfs de traitement⁵⁵. Avec un suivi médian de 18 mois, il existait un taux de réponse de 66.7% (95% IC : 55-78.3%), une durée de réponse de 13 mois (95% IC : 9.1 – NR), une SSP à 11.1 mois (95% IC : 7.1-16.7) et une survie globale non atteinte. Il était rapporté une toxicité rétinienne de grade III chez 5% des patients.

L'association encorafenib/binimetinib est non accessible en France dans le cancer du poumon au moment de la rédaction de ce document.

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.

13. Fusion de NTRK au stade métastatique.

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

⁵⁴ Riely G et al. LBA56 - Updated efficacy and safety from the phase II PHAROS study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC (mNSCLC). ESMO 2024, #LBA56.

⁵⁵ Planchard D et al. Encorafenib plus binimetinib in patients (pts) with previously untreated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label, multicenter phase II trial (IFCT-1904 ENCO-BRAF). ESMO 2024, #1259MO

progression n'était pas atteinte après un suivi médian de 9,9 mois (161). Dans une autre série de 14 CBNPC (dont 10 prétraités), le taux de réponse était de 71 % et le taux de contrôle de 93 % (162). 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) (150). 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 au remboursement (SMR insuffisant) en Aout 2021⁵⁶.

Le selitrectinib (LOXO-195), ITK ciblant *NTRK* de deuxième génération a été évalué dans une étude de phase I⁵⁷. 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.

Par conséquent, à la date de rédaction de ce document, malgré des données cliniques encourageante dans cette forme rare de CBNPC, et malgré la présence d'AMM, de manière surprenante, la HAS a refusé l'accès précoce de toutes les alternatives thérapeutiques ciblées existantes (chez l'adulte).

Le repotrectinib est accessible en seconde ligne de traitement pour les patients présentant une tumeur solide avec fusion *NTRK1-3* et métastatiques ou localement avancées. Cet accès fait suite à la présentation de l'étude TRIDENT-1 (phase I/II) à l'ESMO 2023 chez les patients présentant une tumeur avec fusion *NTRK*. Avec un suivi de 8.7 mois, chez les patients naïfs de traitement il était retrouvé un taux de réponse de 62% (95% IC, 38-82). Chez les patients prétraités, le taux de réponse était de 42% (IC95% 18-71)⁵⁸.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *NTRK*

-L'inclusion en essai clinique est à privilégier.

OPTION : le repotrectinib est accessible en accès compassionnel chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK1-3*, non résécables métastatiques ou localement avancées, ayant déjà reçu une première ligne de traitement.

14. Mutations dans l'exon 14 de *MET* au stade métastatique.

Dans l'étude Française ACSé crizotinib, 28 patients ont été traités par crizotinib (149). 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, il existe un cadre de prescription compassionnel, pour les mutations de *MET* exon 14 pour le « traitement des patients adultes atteints d'un cancer

⁵⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282231/fr/rozlytrek-entrectinib-tumeurs-solides

⁵⁷ 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

⁵⁸ Solomon, B et al. Repotrectinib in patients (pts) with *NTRK* fusion-positive (*NTRK+*) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. ESMO 2023, #1372P



bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de *MET*, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie ». Ce dispositif 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) (163)⁵⁹. 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 avec une médiane de survie sans progression de 14 mois et une médiane de survie globale de 20 mois (cohorte C). Le tepotinib a une AMM européenne « dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC, lorsque le cancer est à un stade avancé et que ses cellules ont une mutation dans l'exon 14 de *MET* présentant des mutations (modifications) génétiques particulières entraînant le saut de l'exon 14, après avoir reçu une immunothérapie ou une chimiothérapie à base de platine, ou les deux ». Ce traitement n'est pas disponible en France.

Le capmatinib a été étudié chez 69 patients prétraités et 28 patients de 1^{ère} ligne (164). 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. Il dispose d'une AMM européenne « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 de *MET*, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ». A la suite de la réforme de l'accès précoce, Novartis avait déposé un dossier de demande d'accès précoce afin d'assurer la continuité d'accès au traitement par capmatinib. La HAS a émis une décision défavorable à cette demande d'accès précoce post-AMM. Le capmatinib n'est plus disponible en accès précoce depuis le 13/07/2022. De même, il n'a pas encore bénéficié d'une évaluation sur son opportunité de remboursement par la HAS.

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 2020⁶⁰ avec un taux de réponse de 49,2 % et un taux de contrôle de 94 %.

Les patients peuvent être informés de l'existence de thérapies orales ciblées bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché européenne dont l'accès est impossible à l'heure actuelle en raison d'un refus de la HAS d'une mise à disposition en accès précoces post-AMM.

OPTION : Le crizotinib est indiqué en cas de mutation dans l'exon 14 de *MET* après au moins une première ligne à base de doublet de platine (associée ou non à une immunothérapie) dans le cadre d'un cadre de prescription compassionnelle.

En cas de mutation dans l'exon 14 de *MET*, une inclusion dans un essai thérapeutique dédié doit être privilégié.

15. Réarrangement de *RET* au stade métastatique.

On estime que 1 à 2% des CBNPC présentent une fusion dans *RET* (165,166). 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 (167).

Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de *RET*. Présenté à l'ESMO 2023, l'essai clinique randomisé de phase III LIBRETTO-431 a comparé le selpercatinib à la chimiothérapie +/- pembrolizumab au choix de l'investigateur. La survie sans progression avec une évaluation indépendante était le critère principal (168). Le crossover en cas de randomisation dans le bras chimiothérapie était autorisé. Au total, 212 patients ont été

⁵⁹ Paik P.K. et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with exon 14 *MET* mutations. ASCO 2019, #9005.

⁶⁰ 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 (*MET*ex14+). ASCO 2020 #9519



Cancer bronchique non à petites cellules

randomisés, la survie sans progression dans le bras selpercatinib était de 24.8 mois vs. 11.2 mois dans le bras contrôle (HR = 0,46 [IC95% 0,31-0,70]; $p < 0,001$). Le taux de réponse était de 84% dans le bras selpercatinib et 65% dans le bras chimiothérapie. Le selpercatinib est disponible en accès précoce « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement ».

Le selpercatinib a également montré son intérêt dans le CBNPC dans l'étude LIBRETTO-001 en phase I/II. 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 ; et 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 (169). Le selpercatinib dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement (accès précoce post AMM). D'un point de vue toxicité, il semble exister une réaction d'hypersensibilité en séquence après utilisation de l'immunothérapie. Un autre effet secondaire inhabituel à connaître des prescripteurs est le chylothorax / ascite chyleuse (170,171).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *RET*

- Le selpercatinib (160mg x2/j) constitue le traitement standard de première ligne des CBNPC RET + en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement (accès précoce post AMM).
- S'il n'a pas été utilisé auparavant, le Selpercatinib est indiqué dans les lignes ultérieures.
- L'inclusion en essai clinique est à privilégier.

16. Mutations G12C de KRAS au stade métastatique.

Les mutations KRAS concernent 35% des CBNPC dont 40% de mutation G12C.

Récemment, plusieurs inhibiteurs spécifiques pour les mutations de KRAS G12C ont émergé.

Le sotorasib (AMG-510) a été évalué dans une étude de phase 2 CodeBreak 100 rapporte sur 172 patients évaluable multi-prétraités, avec un suivi médian de 24.9 mois, un taux de réponse de 41%, une durée de réponse médiane de 12,3 mois, une survie à 1 an de 50%, à 2 ans de 32.5%, une médiane de survie sans progression de 6,3 mois, et une médiane de survie globale de 12,5 mois (172). L'essai de phase III CodeBreak 200 comparait le sotorasib au docetaxel en 2ème ligne et plus et portait sur 345 patients. La médiane de survie sans progression est de 5,6 mois vs 4,3 mois (HR 0,66 [IC95% 0,51-0,86] $p = 0.002$) avec un bénéfice également sur les métastases cérébrales, un taux de réponse objective à 28,1% contre 13,2%, une durée de réponse de 8.6 mois vs 6.8 mois, un taux de survie à 1 an de 24,8% vs 10,1%, et une médiane de survie globale de 11,3 mois vs 10,6 mois (HR 1,01 [IC95% 0,77-1,33] $p = 0.53$) avec un taux de cross-over important (36% dans le bras sotorasib et 35% dans le bras contrôle) (173). Cette spécialité n'est plus disponible en accès précoce (avis HAS du 22/6/23 de refuser le renouvellement de l'accès précoce post-AMM, refus confirmé le 05/10/2023). Aucune initiation de traitement n'est possible avec le sotorasib dans cette indication.

L'adagrasib est un autre inhibiteur irréversible sélectif de KRAS G12C. L'essai de phase 2 multi-cohorte KRYSTAL-1 rapporte sur 112 patients évaluable multi-prétraités avec un suivi médian de 12,5 mois, un taux de réponse de 43%, un taux de contrôle de la maladie de 80%, une durée de réponse médiane de 8,5 mois, une médiane de survie sans progression de 6,5 mois, et une médiane de survie globale de 12,6 mois. Il existe une bonne pénétration intracrânienne (174). Une étude de phase III vs docetaxel a été présentée à l'ASCO 2024 (KRYSTAL



12). La médiane de PFS est respectivement de 5.49 mois vs 3.84 mois (HR 0,58 [IC95% 0,45-0,76], $p < 0,0001$) soit 45% de non progresser à 6mois vs 30%. Le taux de réponse sur les métastases cérébrale est de 40%. On note une amélioration de la SSP intracrâniennes à 5,9 vs 3,9 mois avec (HR 0,54 [IC95% 0.4-0.7]) en l'absence de progression cérébrale initiale, et 4,4 vs 2,9 mois (HR 0,7 [IC95% 0.4-1.2]) en cas de progression cérébrale initiale⁶¹. Les données de survie globale ne sont pas matures. En raison d'une autorisation d'accès précoce refusée dans cette indication, l'adagrasib ne sera plus disponible pour des initiations de traitement à partir du 15 mars 2025. L'étude de phase 2 KRYSTAL-7 étudie en première ligne l'adagrasib (400mgx2 par jour) + pembrolizumab 200mg/3sem. Elle porte sur 148 patients avec un suivi médian de 8,7 mois. Chez les 54 patients dont la tumeur exprime PD-L1 \geq 50%, le taux de réponse objective de 63% (32/51 patients évaluable). La médiane de DDR et SSO ne sont pas atteintes. On retrouve 55% de toxicité de grade 3 surtout hépatiques avec un arrêt de traitement dans 4%⁶².

Il est suggéré d'être vigilant sur la séquence immunothérapie - sotorasib en respectant notamment un intervalle libre d'au moins 30 jours pour éviter les toxicités hépatiques (175).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation G12C de KRAS

-Les patients doivent être orientés vers des essais cliniques dès la première ligne.

OPTION : L'adagrasib est accessible en accès compassionnel chez les patients ayant échappé à une seconde ligne par docetaxel ou inéligible à un traitement par docetaxel en seconde ligne jusqu'au 15 mars 2025.

17. Mutation HER2 (mutation ou insertion dans l'exon 20) au stade métastatique.

Plusieurs molécules ont démontré 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 (176). L'essai de phase 2 DESTINY-Lung 02 a permis de déterminer la dose dans le cancer du poumon à 5,4mg/Kg. Il y a une moindre toxicité, notamment pulmonaire à cette dose. Le taux de réponse objective est de 58%, la durée médiane de réponse 8,7 mois. Les données présentées à l'ESMO 2023 confirme l'efficacité cérébrale avec un taux de réponse objective intracérébral entre 30 et 50%⁶³. Il n'existe pas AMM actuellement (EMA et France).

Le poziotinib a montré des résultats préliminaires intéressants (étude ZENITH 20) mais le développement du médicament s'est définitivement arrêté (177).

En revanche, l'association Trastuzumab + Pertuzumab + docetaxel (essai IFCT R2D2) est décevante (178).

De manière très préliminaire, une étude de phase I/II actuellement en cours d'inclusion évalue le zongertinib (thérapie ciblée anti HER 2) avec un taux de réponse rapporté de 74%⁶⁴. Une autre étude de phase I/II a été présenté à l'ASCO 2024 et retrouve un taux de réponse équivalent (70%)⁶⁵.

⁶¹ Barlesi F et al., Adagrasib (ADA) vs docetaxel (DOCE) in patients (pts) with KRASG12C-mutated advanced NSCLC and baseline brain metastases (BM): Results from KRYSTAL-12. ESMO 2024, #LBA57

⁶² Garrasino M et al. KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. ESMO 2023 #LBA65

⁶³ Johnson M et al. Intracranial efficacy of HER3-DXd in patients with previously treated advanced EGFR-mutated NSCLC: Results from HERTHENA-Lung01. ESMO 2023, #1319MO

⁶⁴ Yamamoto N, et al. Beamion Lung-1, a phase 1a/b trial of the HER2 TKI, zongertinib (BI 1810631), in patients with advanced solid tumors with HER2 aberrations. WCLC 2023, #MA13.08.

⁶⁵ Girard N et al., Safety and anti-tumor activity of BAY 2927088 in patients with HER2-mutant NSCLC: Results from an expansion cohort of the SOHO-01 phase I/II study. ASCO 2024, #LBA8598.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation *HER2*

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

18. 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 (149).

Pour les surexpressions de *CMET* en IHC, se référer au paragraphe [correspondant](#).

Plusieurs inhibiteurs des mutations G12D ou G12X (toutes mutations G12) de *KRAS* sont en cours de développement et il est conseillé d'identifier ces patients et de les orienter vers des essais cliniques.

19. Thérapies ciblées orales utilisées dans les CBNPC

Le tableau 11 reprend les principales modalités de prescription et de surveillance des ITK qui peuvent être utilisés dans les CBNPC.



TKI	Posologie	Forme	Dosages	Adaptation (/prise)	Cible(s)	Autorisation	Repas	Surveillance biologique	Surveillance Clinique (Appareils)	Autres surveillances
Adagrasib KRAZATI (Mirati Therap.)	600mg x 2/j	⊕	200mg	/200mg	KRAS G12C	AAC		BH, créat, iono	Cardiaque – Cutanée (Lyell) - Digestif - Général (asthénie, perte appétit) - Hépatique – Hématologique - pulmonaire	ECG (QT)
Afatinib GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)	40mg x1/j	⊕	20mg 30mg 40mg 50mg	/ 10 à 20mg	EGFR	AMM		BH, Créat, iono (K)	Cutané - Digestif - Général, (déshydratation) – Hépatique – Oculaire - ORL (épistaxis, rhinorrhée) - Pulmonaire	FEVG / 3 mois
Alectinib ALECENSA (Chugai/Roche)	600mg x2/j	⊖	150mg	/ 150mg	ALK	AMM AAP (st localisés)		BH, CPK, NFS	Anémie - Cardiaque (bradycardie) - Cutané - Digestif - Général (poids, œdèmes) - Myalgie - Oculaire - Pulmonaire	Suivi tensionnel
Binimétinib MEKTOVI (Pierre FABRE)	45mg x2/j	⊕	15mg	/ 15mg	MEK	Hors AMM		NFS, BH, CPK, réat (surveillance mensuelle)	Cardiaque (HTA, Altération FEVG) - Cutané – Digestif - Général - Musculaire - Oculaire – Œdèmes - Pulmonaire	FEVG (à l'instauration, 1 mois puis trimestriel), symptômes visuels (apparition ou l'aggravation de troubles de la vision), TA, dermatologique (examen cutané tous les 2 mois)
Brigatinib ALUNBRIG (Takeda)	90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j	⊕	30mg 90mg 180mg	Voir notice	ALK	AMM		Amylase, BH, CPK, créat, Lipase, Gly, iono, Lipase, NFS	Cardiaque (HTA, bradycardie, œdèmes) - Céphalées, neuropathies périphériques - Cutané - Digestif (pancréatique) - Général – Métabolique (hyperglycémie) - Musculaire - Oculaire - Pulmonaire	ECG (QT), suivi tensionnel
Capmatinib TABRECTA (Novartis)	400mg x2/j	⊕	150mg 200mg	/ 100mg	MET (ex14)	AMM, non disponible		Albumine, Amylase, BH, créat, iono, Lipase, NFS	Cutané - Digestif - Général - Œdèmes	ECG (QT)
Ceritinib ZYKADIA (Novartis)	450mg x1/j	⊖	150mg	/ 150mg	ALK	AMM		Amylase, BH, créat, Gly, Iono (K), Lipase, NFS	Anémie - Cardiaque (bradycardie, péricardite, QT) - Cutané Digestif (pancréatite) - Général - Métabolique (hyperglycémie, hypophosphatémie) - Oculaire - Pulmonaire	ECG (QT), suivi tensionnel
Crizotinib XALKORI (Pfizer)	250mg x2/j	⊖	200mg 250mg	A 200mgx2 ou à 250mgx1	ALK, ROS1 MET Ex14	AMM CPC (MET)		BH, créat, iono (K), NFS	Cardiaque (bradycardie, QT) - Cutané - Digestif - Hématologique – Hépatique - Oculaire - Pulmonaire	ECG (QT), suivi tensionnel



Dabrafenib¹ TAFINLAR (Novartis)	150mg x2/j		50mg 75mg	/ 50mg	BRAF	AMM		BH, créat	Céphalées - Cutané - Digestif - Général - Métabolique (hypophosphatémie, hyperglycémie) - Musculaire - Oculaire - Pulmonaire	Examen dermato /mois, jusqu'à 6 mois après arrêt (cancers cutanés)
Encorafénib BRAFTOVI (Pierre Fabre)	450mg x1/j		50mg 75mg	/ 150 à 75mg	BRAF	Hors AMM		NFS, BH, rénal (iono mensuels) et pancréatique	Céphalées - cardiaque (allongement QT) - Cutané - Digestif - Général - hépatique - Musculaire - Oculaire - Pulmonaire	FEVG et ECG (à l'instauration, 1 mois puis trimestriel), symptômes visuels (apparition ou l'aggravation de troubles de la vision), dermatologique (examen cutané tous les 2 mois)
Entrectinib ROZLYTREK (Roche)	600mg x1/j		200mg	/ 200mg	ROS1 NTRK	AMM (non disponible)		Albumine, Amylase, BH, créat, Gly, iono, Lipase, NFS, Uricémie	Cardiaque (QT, insuffisance cardiaque, hypotension) - Cutané - Digestif - Général (déshydratation) - Hématologique (anémie, neutropénie) - Musculosquelettique - Neurologique - Oculaire - Pulmonaire	FEVG, ECG (QT)
Erlotinib TARCEVA (Roche & génériques)	150mg x1/j		25mg 100mg 150mg	/ 50mg	EGFR	AMM		BH, créat, iono	Cutané - Digestif - Général - Oculaire - Pulmonaire	
Gefitinib IRESSA (Astra Zeneca & génériques)	250mg x1/j		250mg	Aucune	EGFR	AMM		BH, créat, iono (K)	Cutané - Digestif - Epistaxis - Oculaire - Pulmonaire	
Larotrectinib VITRAKVI (Bayer)	100mg x2/j		25mg 100mg Sol. Buv. 20mg/ml	/ 25mg	NTRK	AMM (non remboursé chez l'adulte), disponible chez l'enfant		BH, NFS	Digestif - Général - Musculosquelettique - Hématologique - Neurologique (vertige, trouble de la marche, paresthésies)	
Lorlatinib LORVIQUA (Pfizer)	100mg x1/j		25mg 100mg	/ 25mg	ALK, ROS1	ALK : AMM ROS1 : Pas d'AMM		Amylase, Cholesterol, iono, Lipase, NFS, Triglycérides	Cardiaque - Cutané - Digestif (pancréatique) - Général - Musculosquelettique - Neurologique - Oculaire - Œdèmes - Psychiatrique	ECG (PR), FEVG
Osimertinib TAGRISSO (Astra-Zeneca)	80mg x1/j		40mg 80mg	/ 40mg	EGFR	AMM AAP (adjuvant et stades III)		BH, créat, iono, NFS	Cutané - Digestif - Hématologique - Pulmonaire	ECG (QT)



Repotrectinib (Turning Point Therapeutics Inc)	160mg x1/j J1-14 puis 160mg x2/j		40mg Sol. Buv. 32mg/mL		ROS1	AAC		BH, créat, CPK, iono, NFS	Hépatotoxicité – Myalgies – Neurotoxicité (ataxie, troubles cognitifs, vertiges) - Pulmonaire	
Selpercatinib RETSEVMO (Lilly)	160mg x2/j		40mg 80mg	/40mg	RET	AAP	si IPP → au cours repas	BH, créat	Cardiaque (HTA) - Céphalées - Digestif - Général - Œdèmes -	ECG
Sotorasib LUMYKRAS (Amgen)	960mg x 1/j (N'est pas un TKI)		120mg	/240mg	KRAS G12C	AMM non disponible		Cholestérol, créat au J1 de chaque cure Coag, Iono, NFS, TG au J1C1, TSH	Digestif - Hématologique (cytopénies) - Hépatique - Rénale - Pulmonaire	
Teplotinib TEPMETKO (Merck)	2 x 225mg x 1/j		225mg	/ 225mg	MET (Ex 14)	AMM, non disponible.		Amylase, BH, créat, iono, lipase, NFS	Digestifs - Généraux - Hématologique - Hépatique – Musculaires – Œdèmes - Pulmonaire - Rénal (créatinine)	
Trametinib² MEKINIST (Novartis)	2mg x1/j		0,5mg 2mg	/ 0,5mg	MEK	AMM		BH, CPK, NFS	Cardiaque (HTA, Altération FEVG) - Cutané - Digestif – Général - Hématologique -Musculaire - Oculaire – Œdèmes - Pulmonaire	Examen dermato /mois, jusque 6mois après arrêt FEVG /3 mois, suivi tensionnel

Tableau 11 - Principales modalités d'utilisation des thérapies ciblées orales dans les CBNPC.

Le site <https://www.oncoaccess.sfpo.com/> peut être utilisé pour la mise à jour des autorisations.

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 25/03/2024, <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. Utilisé en association au tramétinib pour cibler les BRAF V600E. 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 : En dehors 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.

AAC: autorisation d'accès compassionnel, AAP : autorisation d'accès précoce

NC : Non connu

FORMES HISTOLOGIQUES PARTICULIERES

1. Carcinomes Sarcomatoïdes.

1.1 *Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique*

Les carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes ont quelques particularités par rapport aux autres cancers bronchiques non à petites cellules. Comme les autres CBNPC, l'âge médian est de 60 ans avec des patients majoritairement de sexe masculin, en revanche, la proportion de fumeurs, actifs ou sevrés, est plus élevée (179). Les carcinomes sarcomatoïdes sont des tumeurs agressives, avec des métastases systémiques précoces, survenant non seulement aux sites métastatiques habituels des CBNPC, mais aussi dans des sites inhabituels avec des lésions secondaires œsophagiennes, grêliques, péritonéales, gastriques, pancréatiques, gingivales, sous-cutanées ou encore rénales (180–184). L'évolution des carcinomes sarcomatoïdes est marquée par une croissance tumorale rapide (185–187), avec des récives plus fréquemment systémiques, survenant chez plus de 60 % des patients opérés (180,188,189). La médiane de survie globale est comprise entre 6 et 20 mois, avec une survie à 5 ans inférieure à 10-20 % (181,183,187–193), inférieure à celle de patients appariés atteints de carcinomes bronchiques non sarcomatoïdes (194,195). Parmi les facteurs pronostiques, on retrouve de façon classique la taille tumorale, le stade, et l'envahissement ganglionnaire médiastinal. Le sous-type histologique épithélial prédominant (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, ou carcinome à grandes cellules) n'apparaît pas comme un facteur pronostique significatif (196). En 2023, une équipe chinoise a créé un nomogramme prédictif de la survie globale des carcinomes sarcomatoïdes à partir de la base de données SEER (197).

Sur le plan anatomopathologique, il s'agit d'un groupe comprenant 3 types histologiques :

- Le pneumoblastome, représentant 0,1% des cas ;
- Le carcinosarcome représentant 4% des cas ;
- Les carcinomes pléomorphes qui sont les plus fréquents. Les carcinomes pléomorphes comprennent en fonction de leur composition en différents contingents :
 - Carcinome à cellules géantes et carcinomes à cellules fusiformes composés uniquement de contingent de cellules géantes ou de cellules fusiformes ;
 - Carcinome pléomorphe. Ce dernier sous-type est le plus fréquent et est composé d'un contingent à cellules géantes et/ou à cellules fusiformes avec un contingent de CBNPC.

Du fait de cette hétérogénéité, le diagnostic de certitude est difficile sur biopsies et les carcinomes sarcomatoïdes souvent sous diagnostiqués.

L'expression de PD-L1 varie en fonction des séries avec une proportion de patients PD-L1 positifs similaires aux autres CBNPC, la proportion de PD-L1 \geq 50% semblant tout de même plus élevée pour les carcinomes sarcomatoïdes (198).

Sur le plan moléculaire, les carcinomes sarcomatoïdes présentent des mutations de *KRAS* et *EGFR* dans la même proportion que les CBNPC, sont moins fréquemment *ALK* ou *ROS1* réarrangés (199,200) et présentent plus fréquemment des anomalies de *MET* (saut de l'exon 14 (9,5-22%) et amplifications (18 à 36%)) (201,202). Une analyse systématique de la littérature a été réalisée en 2023 et retrouve la présence d'une mutation dans l'exon 14 de *MET* dans 12% des carcinomes sarcomatoïdes, qui était ainsi le sous-type histologique en hébergeant le plus fréquemment (203).



Recommandations

Le bilan radiologique, la démarche diagnostique (biopsies multiples avec analyse du statut PD-L1 et analyses moléculaires) des carcinomes sarcomatoïdes sont les mêmes que ceux des autres CBNPC. Le challenge réside essentiellement dans l'analyse diagnostique histopathologique initiale qui nécessite des biopsies de bonne taille pour ne pas méconnaître le caractère sarcomatoïde de la tumeur.

Bien que moins fréquentes que dans les autres CBNPC, les recommandations actuelles sont de systématiquement rechercher les altérations moléculaires lors de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes sarcomatoïdes. En cas d'insuffisance de tissu, le recours à l'ADN circulant est souhaitable.

1.2. Principes de traitement

Les principes de traitement sont les mêmes que ceux des autres CBNPC.

- **Stades précoces**

La plupart des séries rapportées dans la littérature sont des séries chirurgicales. Les données concernant les rechutes post-opératoires, le rôle des traitements adjuvants, radiothérapie ou chimiothérapie, est difficile à évaluer du fait de l'absence de série prospective contrôlée avec des données discordantes selon les séries.

Concernant la chimiothérapie, plusieurs publications retrouvent un bénéfice à la réalisation d'un traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant (204–207). Une méta-analyse publiée en 2022 a repris 1852 patients porteurs de carcinomes sarcomatoïdes dont 682 patients traités par chimiothérapie adjuvante. Elle retrouve, en analyse multivariée, un bénéfice en faveur de la chimiothérapie adjuvante (HR : 0,57) avec cependant des données très limitées sur les caractéristiques patients et les régimes de chimiothérapie utilisées (208). L'intérêt de la chimiothérapie (pour tous les stades avancés et métastatiques) a été confirmée en 2023, sans préciser le type de chimiothérapie (209).

Une très petite série rétrospective coréenne a été publiée en 2023 sur la radiothérapie des carcinomes sarcomatoïdes (N=21). Vingt-cinq pourcent des patients ont eu une réponse prolongée au-delà de 6 mois. En analyse multivariée, une dose >58Gy_{EQD2} était un facteur prédictif de survie sans progression. Un total de 38% des patients ont présenté au moins un effet indésirable respiratoire et uniquement un patient a présenté une toxicité respiratoire de grade 3 (210).

- **Stades métastatiques**

- **-Chimiothérapie**

Les agents cytotoxiques rapportés comme ayant été utilisés en cas de carcinome sarcomatoïde métastatique sont identiques à ceux utilisés pour les CBNPC (211). La bithérapie à base de sels de platine est recommandée, améliorant le taux de contrôle et le taux de réponse qui restent faibles comparativement aux autres CBNPC (jusqu'à 70% de progression d'emblée) et des médianes de survie sans progression et de survie globale plus faibles également (212,213).

- **-Immunothérapie**

Le rationnel clinique et biologique pour l'utilisation de l'immunothérapie est important (tabagisme élevé, hauts niveaux d'expression de PD-L1, TMB...), mais peu de résultats d'études dédiées sont actuellement disponibles. Les taux de réponses à l'immunothérapie semblent compris entre 38 et 70% en fonction des séries, avec comme attendu un bénéfice plus important corrélé à l'expression de PD-L1(214–216).

-Thérapies ciblées

Les données concernant les traitements par ITKs, notamment anti-EGFR, anti-ALK sont assez rares, essentiellement sous la forme de *case reports*, montrant tout de même des réponses chez les patients mutés mais de durées plus courtes que celles attendues.

Une étude chinoise de phase II monobras a évalué le savolitinib, un inhibiteur sélectif de MET, chez les patients avec saut de l'exon 14 de *MET*, incluant un tiers de carcinomes sarcomatoïdes. Sur les 61 patients évaluables, 25 étaient des carcinomes sarcomatoïdes. Les patients ne devaient pas avoir reçu d'autre anti-MET au préalable, 40% étaient non pré traités car majoritairement non éligibles à une chimiothérapie et les 60% restants avaient presque tous été traités par chimiothérapie sans immunothérapie. Parmi les carcinomes sarcomatoïdes, le taux de réponse était de 40% avec une médiane de survie sans progression de 5,5 mois et de façon intéressante une durée médiane de réponse de 17,9 mois. Dans les autres CBNPC, le taux de réponse était comparable (44,4%) avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois et une durée de réponse sensiblement plus courte de 8,3 mois, même si cela reste bien entendu non comparatif chez un nombre de patients assez faible (217).

Recommandations

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge est similaire aux autres CBNPC.

Les agents cytotoxiques rapportés comme ayant été utilisés en cas de carcinome sarcomatoïde métastatique sont identiques à ceux utilisés pour les carcinomes non à petites cellules (associations à base de sels de platine et d'immunothérapie).

L'utilisation de l'immunothérapie selon les mêmes modalités que pour les autres CBNPC est recommandée.

Les traitements ciblés en cas d'addiction oncogénique peuvent également être utilisés.

OPTION : Le schéma de première ligne des carcinomes sarcomatoïdes métastatiques peut être carboplatine-paclitaxel et pembrolizumab (avis d'experts).

OPTION : Il est proposé d'être attentif aux mutations MET exon 14 dans les carcinomes sarcomatoïdes.

1.3. Surveillance

Les principes de la surveillance sont identiques à ceux des autres CBNPC.

2. Tumeurs SMARCA4 déficientes.

2.1 Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique

Le gène *SMARCA4* est un gène qui code pour la protéine BRG1 et qui appartient au complexe SWI/SNF, jouant un rôle central dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Les mutations inactivatrices de *SMARCA4* engendrent une perte de l'expression nucléaire de la protéine BRG1. Des mutations de *SMARCA4* ont été décrites dans des formes très agressives de sarcomes thoraciques mais également dans 5 à 15 % environ des carcinomes pulmonaires (218). Parmi les tumeurs BRG1-déficientes en pathologie thoracique, il faut distinguer les tumeurs thoraciques SMARCA4-déficientes et les carcinomes pulmonaires SMARCA4/BRG1-déficients. Dans la dernière classification OMS 2021, seules les tumeurs SMARCA4-déficientes sont individualisées en tant qu'entité propre : il s'agit de tumeurs rares décrites initialement comme des sarcomes médiastinaux pulmonaires, souvent de stade au minimum localement avancé. C'est finalement le



terme de « tumeur thoracique SMARCA4-déficiente » qui a été retenu pour cette entité dont la nosologie est discutée et qui pourraient représenter un sous-groupe de carcinomes très indifférenciés (219,220). Les carcinomes BRG1-déficients sont en revanche beaucoup plus fréquents, et ne sont pas considérés dans la classification OMS comme un type ni un sous-type particulier de carcinome pulmonaire. La perte d'expression de BRG1 est alors tantôt le reflet d'une mutation de *SMARCA4* tantôt le reflet d'autres altérations moléculaires. Les mutations de *SMARCA4* dans le cadre de ces carcinomes semblent plutôt être des mutations « *passengers* » plutôt que des mutations « *drivers* » (221).

D'un point de vue clinique, ce type semble se trouver plus volontiers chez des sujets âgés (ou au contraire plus jeunes), associé au tabagisme, à un phénotype plus invasif et à un index de prolifération plus élevé (Ki-67) (222). La perte d'expression de BRG1 est retrouvée dans les différents sous-types histologiques (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules, carcinomes pléomorphes...) et d'autant plus fréquente que le degré de différenciation est faible. Le diagnostic de la déficience se fait par immuno-histochimie ou biologie moléculaire. Pour les adénocarcinomes SMARCA4-déficients, le TTF-1 est le plus souvent négatif. Sur le plan moléculaire, les mutations *EGFR* et *ALK* semblent moins fréquentes. Des mutations de *KRAS* en revanche peuvent être associées.

Globalement, les tumeurs SMARCA4 déficientes sont associées à un moins bon pronostic que les autres CBNPC (222).

2.2 Principes de traitement

Ces tumeurs ne font actuellement pas l'objet d'un traitement spécifique consensuel. Elles doivent être considérées comme des CBNPC.

Le traitement local, quand il est possible, doit être proposé.

Concernant le traitement systémique, la chimiothérapie à base de platine reste le traitement de référence. La place de l'immunothérapie reste à définir mais plusieurs cas publiés rapportent une efficacité de l'immunothérapie chez ces patients, notamment en association à la chimiothérapie (222–224).

S'agissant de tumeurs le plus souvent indifférenciées et en l'absence de recommandations claires, le schéma carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab reste probablement à privilégier.

Il faut bien évidemment, si possible, privilégier les inclusions dans les essais thérapeutiques.

OPTION : le schéma de première ligne des tumeurs *SMARCA4* déficientes peut être carboplatine-paclitaxel et pembrolizumab (avis d'experts).

3. Carcinomes NUT

3.1 Présentation clinique et diagnostic histologique

Il s'agit de tumeurs se présentant le plus souvent à un stade avancé, sous la forme de carcinomes indifférenciés avec une atteinte médiastinale centrale chez des patients dont l'âge moyen est plus jeune que l'âge des patients atteints de CBNPC. Aucun facteur de risque n'a été clairement identifié, notamment le tabac ne semble pas être associé. Probablement sous-diagnostiquées et de diagnostic anatomo-pathologique difficile, ces tumeurs peuvent exprimer des marqueurs de carcinome épidermoïde comme p40, ainsi que des marqueurs neuroendocrines ce qui peut être fait porter à tort d'autres diagnostics. De plus, étant souvent diagnostiqué à des stades avancés, le diagnostic est fréquemment porté sur petits prélèvements sur lesquels la morphologie est plus difficilement analysable.

Ce carcinome se caractérise par une fusion impliquant le gène *NUTM1* (*NUclear protein in Testis Midline carcinoma family member 1*) avec un partenaire de la famille *BRD* (*bromodomaincontaining protein*). Cette fusion va être impliquée dans le blocage de la différenciation et l'activation de la prolifération cellulaire via *MYC* (activation du promoteur) et via l'inhibition de l'acétylation des histones. En immunohistochimie, l'anticorps C52B1 est très spécifique. Selon l'OMS, le diagnostic peut être porté sur la seule base d'une immunohistochimie anti-NUT positive avec un marquage nucléaire granuleux caractéristique. Néanmoins, compte-tenu de la rareté de ces tumeurs, il peut être intéressant de mieux caractériser le type de fusion et le partenaire notamment par RNAseq, le type de partenaire de fusion pouvant avoir un intérêt pronostique. De plus, ces tumeurs expriment BRG1, ce qui permet d'exclure un diagnostic alternatif de carcinome BRG1 / SMARCA4 déficient (225). En effet, Ces fusions sont retrouvées dans différents types tumoraux incluant les tumeurs hématologiques. Parmi ces tumeurs, l'origine thoracique initiale et les fusions impliquant BRD4 ont été identifiées comme étant de très mauvais pronostic avec des survies globales inférieures à 6 mois (226).

3.2 Principes de traitement

Le traitement local, quand il est possible, doit être proposé. Il n'y a pas de recommandation précise quant au traitement systémique optimal. La chimiothérapie à base de platine reste le schéma de référence. La place de l'immunothérapie n'a pas été évaluée (227). S'agissant de tumeurs le plus souvent indifférenciées et en l'absence de recommandations claires, **le schéma carboplatine-paclitaxel- pembrolizumab reste probablement à privilégier.**

Des cas de réponses prometteuse à la lurbinectidine ont été décrit en seconde ligne. **Dès lors, l'utilisation de cette molécule peut être demandée en accès compassionnelle à l'ANSM** (228).

Des inhibiteurs sont actuellement en cours de développement.

- Premièrement, des inhibiteurs de BET (protéines à Bromodomain and ExtraTerminal domain incluant BRD2, BRD3, BRD4 et BRDT). Le molibresib (GSK525762), le birabresib (MK-8628/OTX015) et le RO6870810 sont trois inhibiteurs de BET évalués dans des études de phase I/II avec des taux de réponses allant de 11 à 33% chez les patients avec des carcinomes NUT. Le profil de toxicité est essentiellement hématologique avec des thrombopénies (birabresib) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) (229–231).
- Deuxièmement, des inhibiteurs de la désacétylation des histones qui vont bloquer la prolifération et activer la différenciation cellulaire, développé en association avec des inhibiteurs de PI3K (232).

Il faut bien évidemment, si possible, privilégier les inclusions dans les essais thérapeutiques.

OPTION : La lurbinectidine peut être utilisée en seconde ligne dans le cadre d'un accès compassionnel.

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, et les séquelles des traitements réalisés.

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 publié en 2022 (233). 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 récives 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 (234).

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.

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 (235).

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



Cancers bronchiques non à petites cellules

broncho-pulmonaires primitifs et les effets indésirables à court, moyen et long terme du traitement. Les modifications tomodynamométriques 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 annuelle), 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 tomodynamométrique, 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 (236).

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. Surveillance systématique par TEP-Scanner

La surveillance systématique par TEP-scanner n'est pas validée dans les CBNPC, quel que soit le stade.

6. 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 (236).

OPTION : Les solutions de télésurveillance des symptômes rapportés par les patients remboursés par l'assurance maladie peuvent être utilisées pour la télésurveillance médicale des rechutes et des complications des patients atteints de cancer du poumon.



	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 12 - Proposition de surveillance minimale des CBNPC



ARBRES DECISIONNELS

1. Stades cl

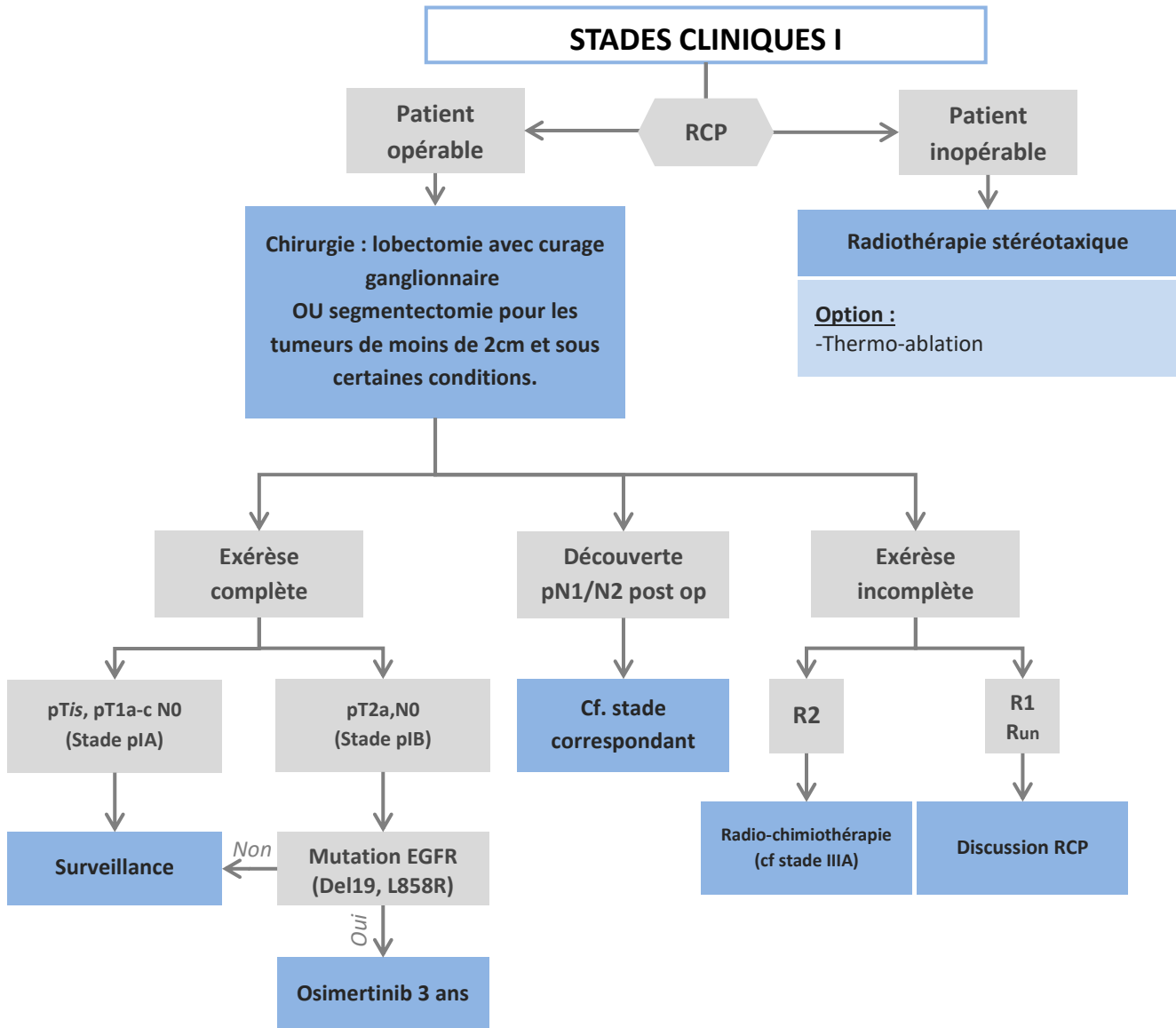


Figure 8 - Arbre décisionnel pour les stades cl



Cancer bronchique non à petites cellules

2. Stades cII à cIIIB (TNM8)

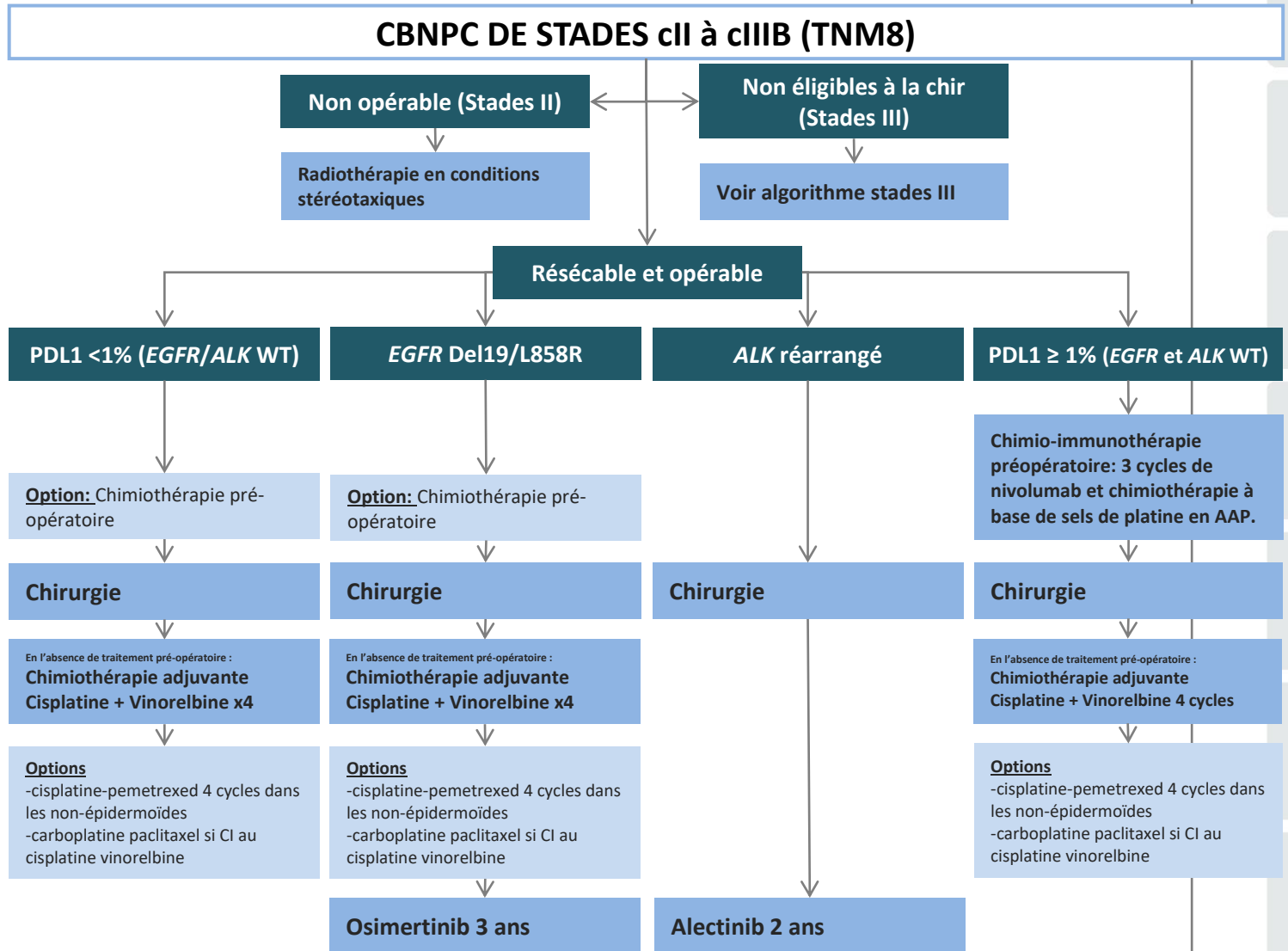


Figure 9 - Arbre décisionnel pour les stades cII à cIIIB (TNM8)



3. Stades IIIA-B non résecable, IIIC

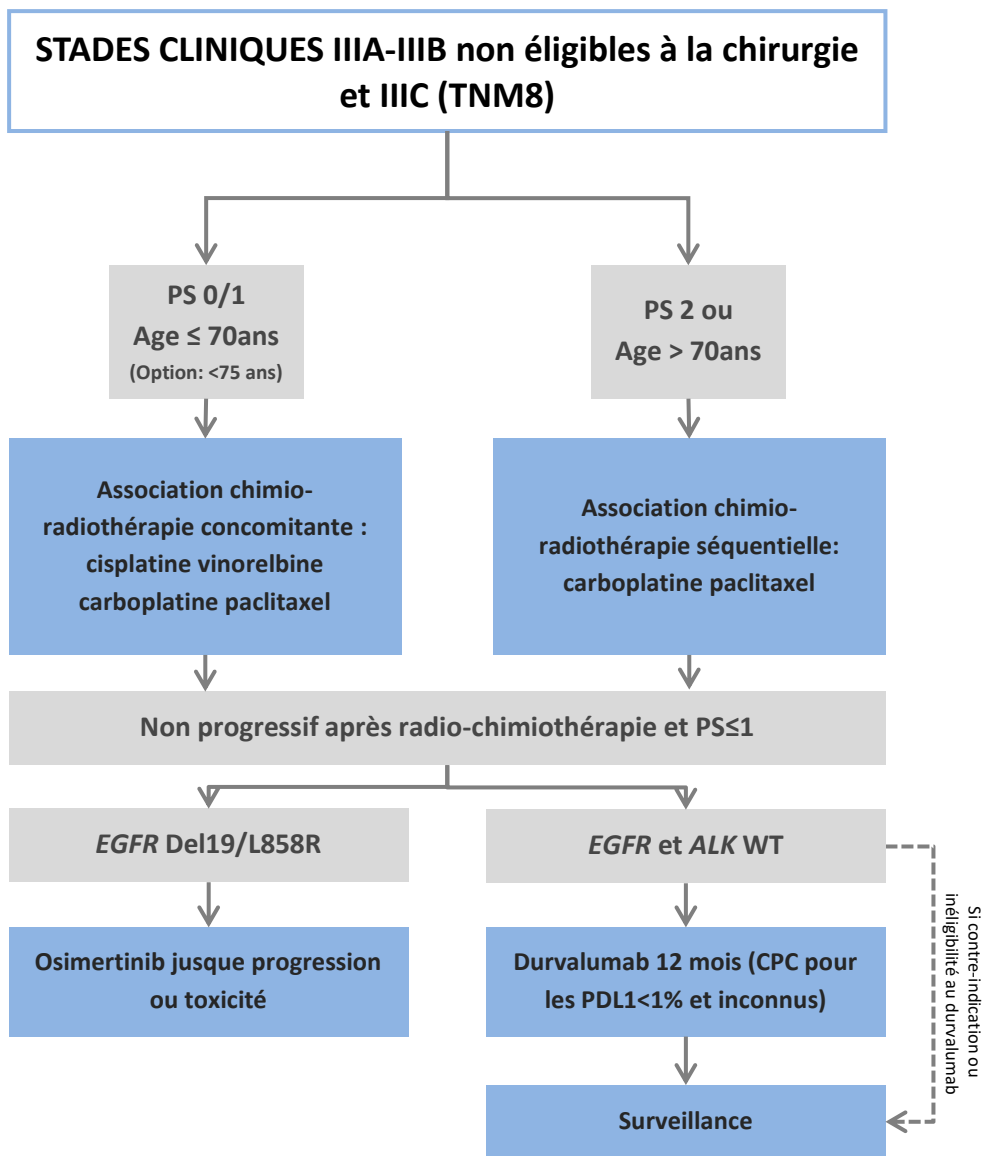


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIB-IIIC
CPC : Cadre de prescription compassionnel.



4. Tumeurs de l'apex

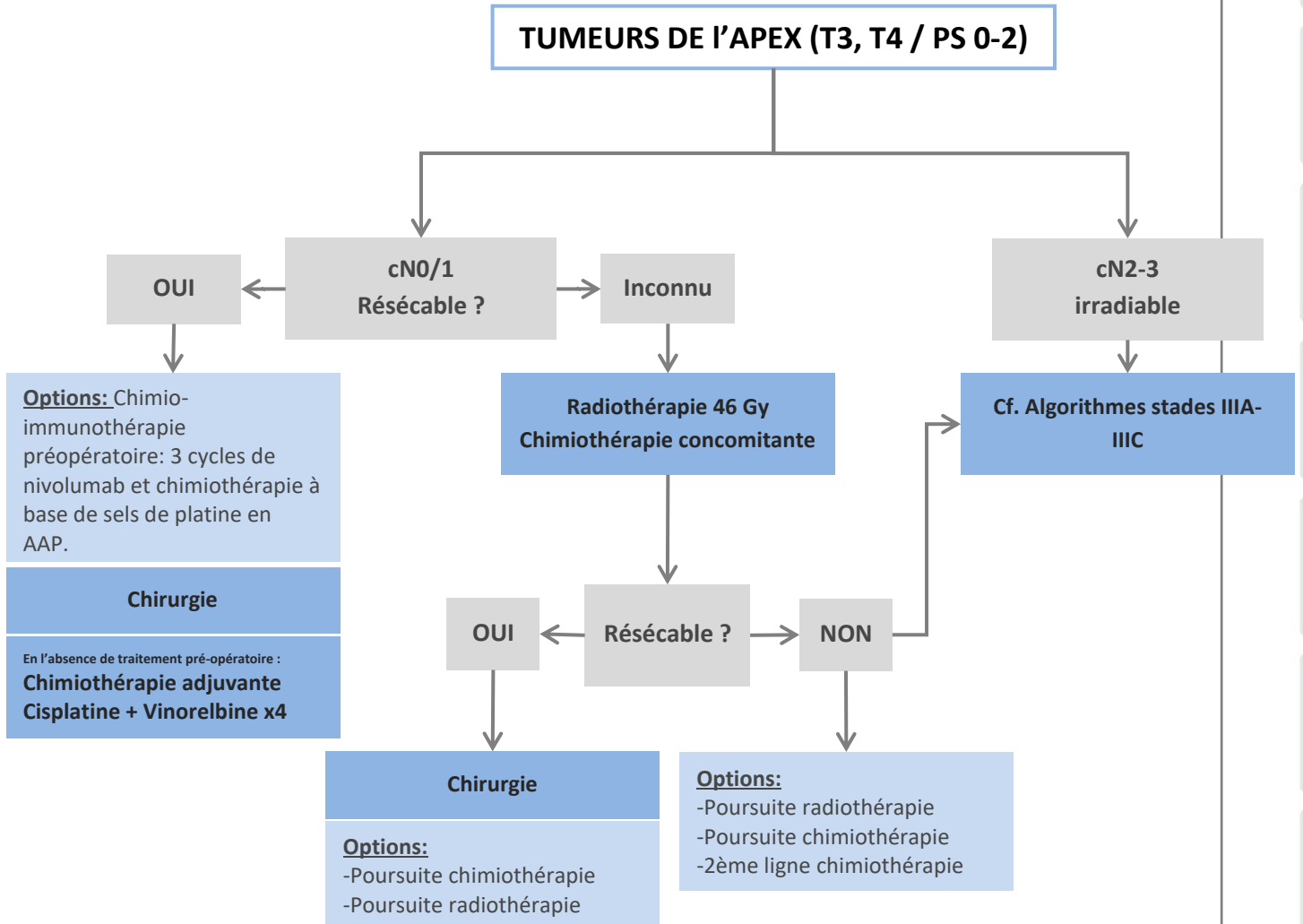
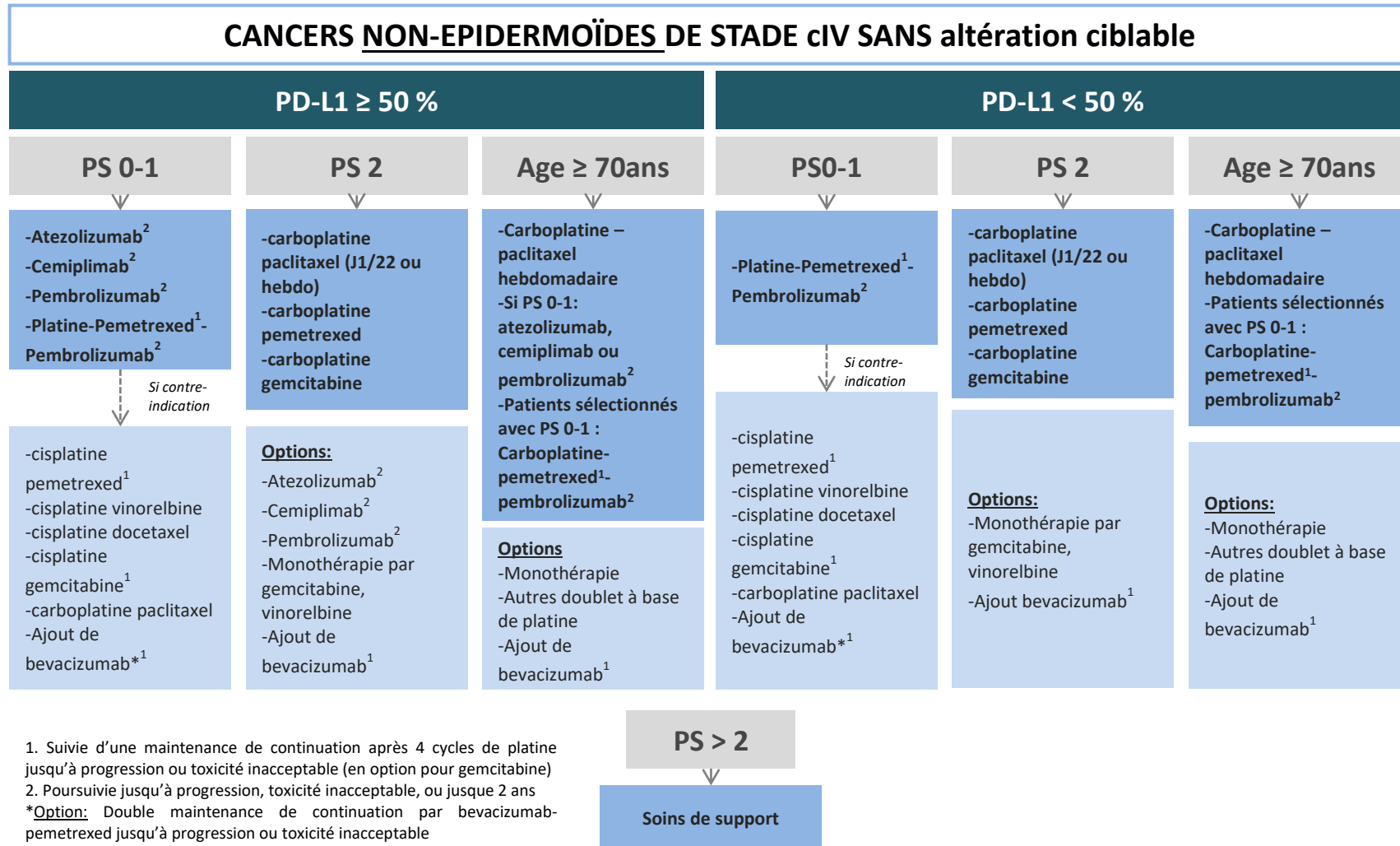


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



5. Stade IV / Carcinome NON épidermoïde / 1ère ligne



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

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



6. Stade IV / épidermoïde / 1ère ligne

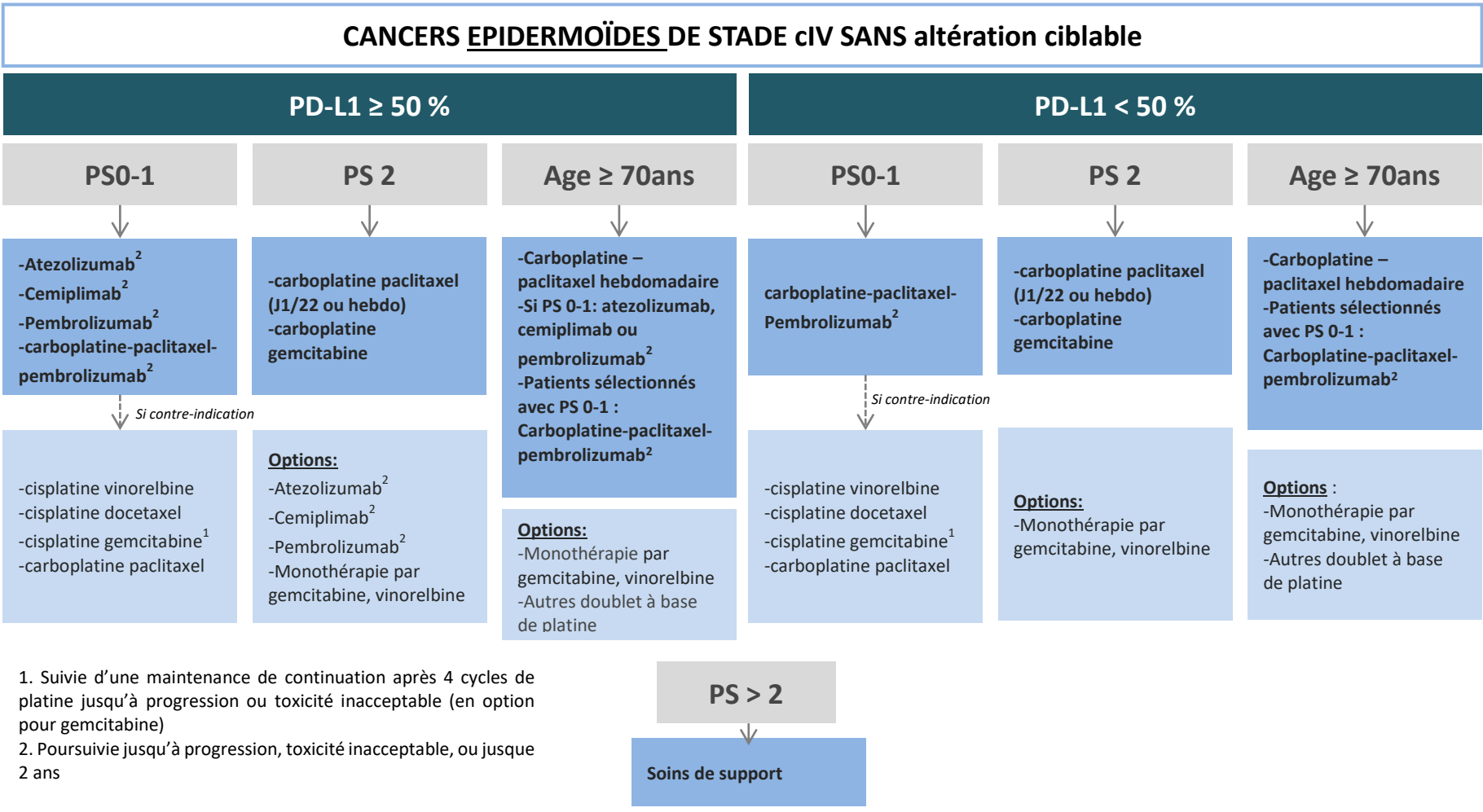
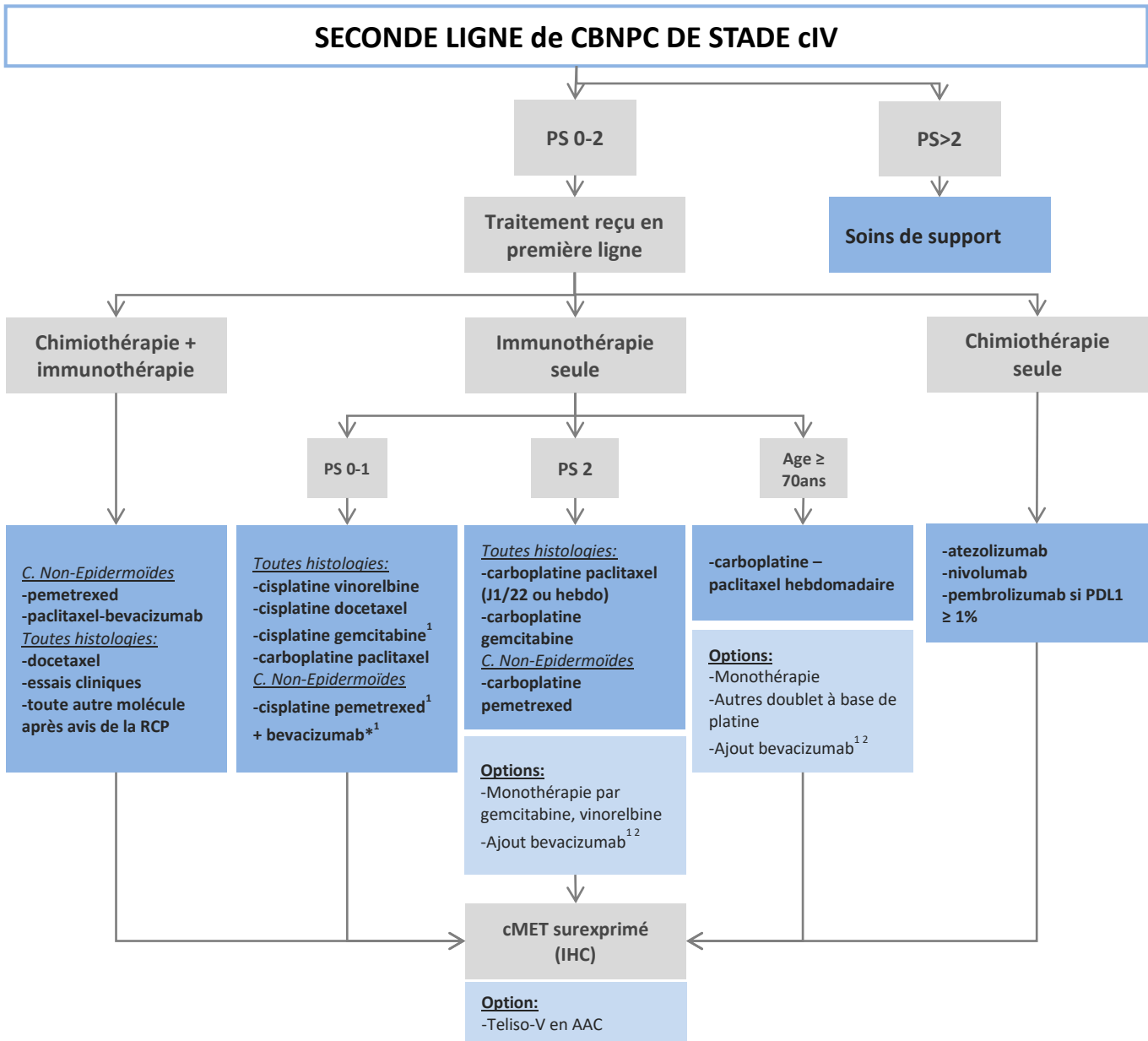


Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV

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

STADES METASTATIQUES AVEC MUTATION ACTIVATRICE DE L'EGFR

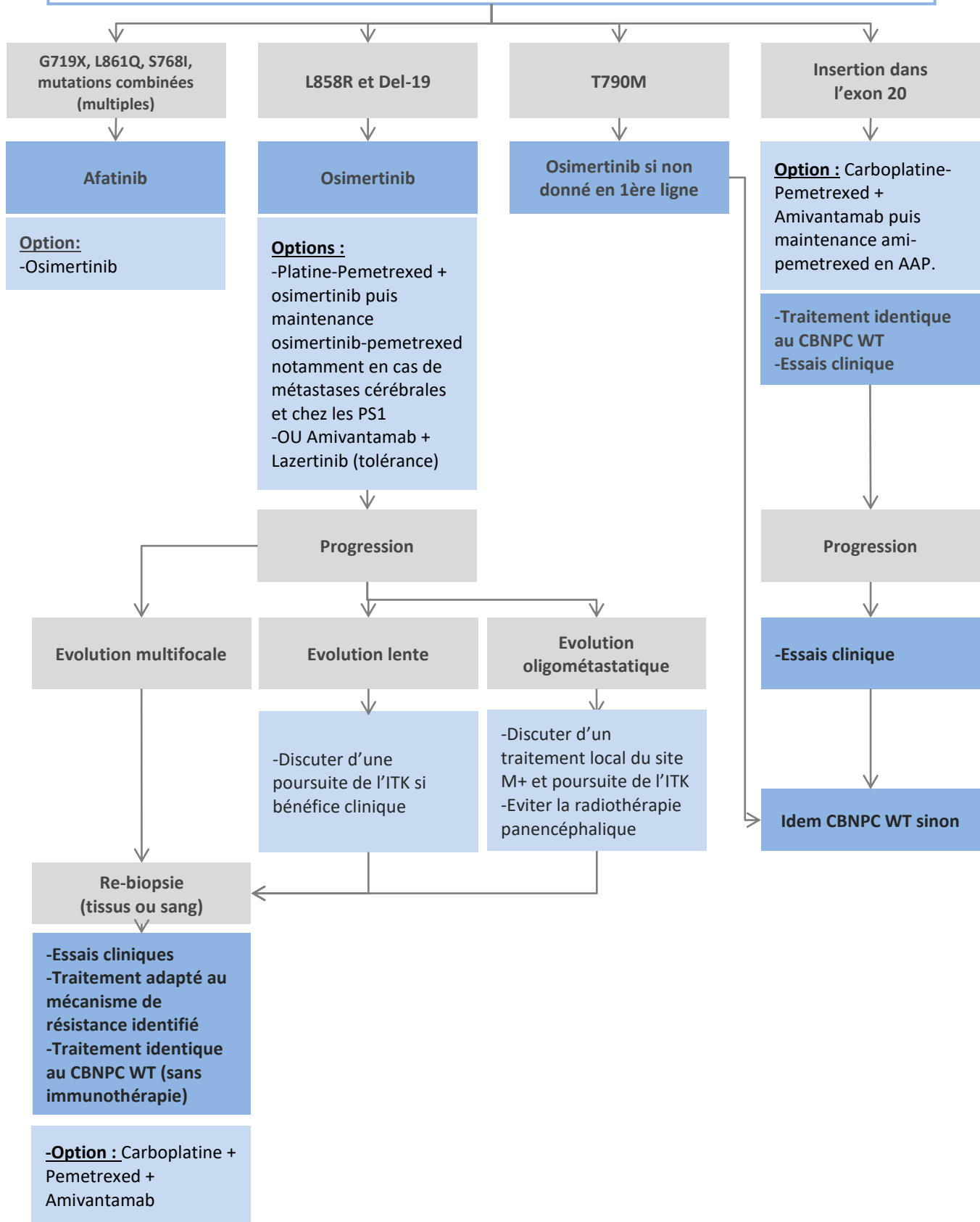




Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



9. Réarrangement ALK

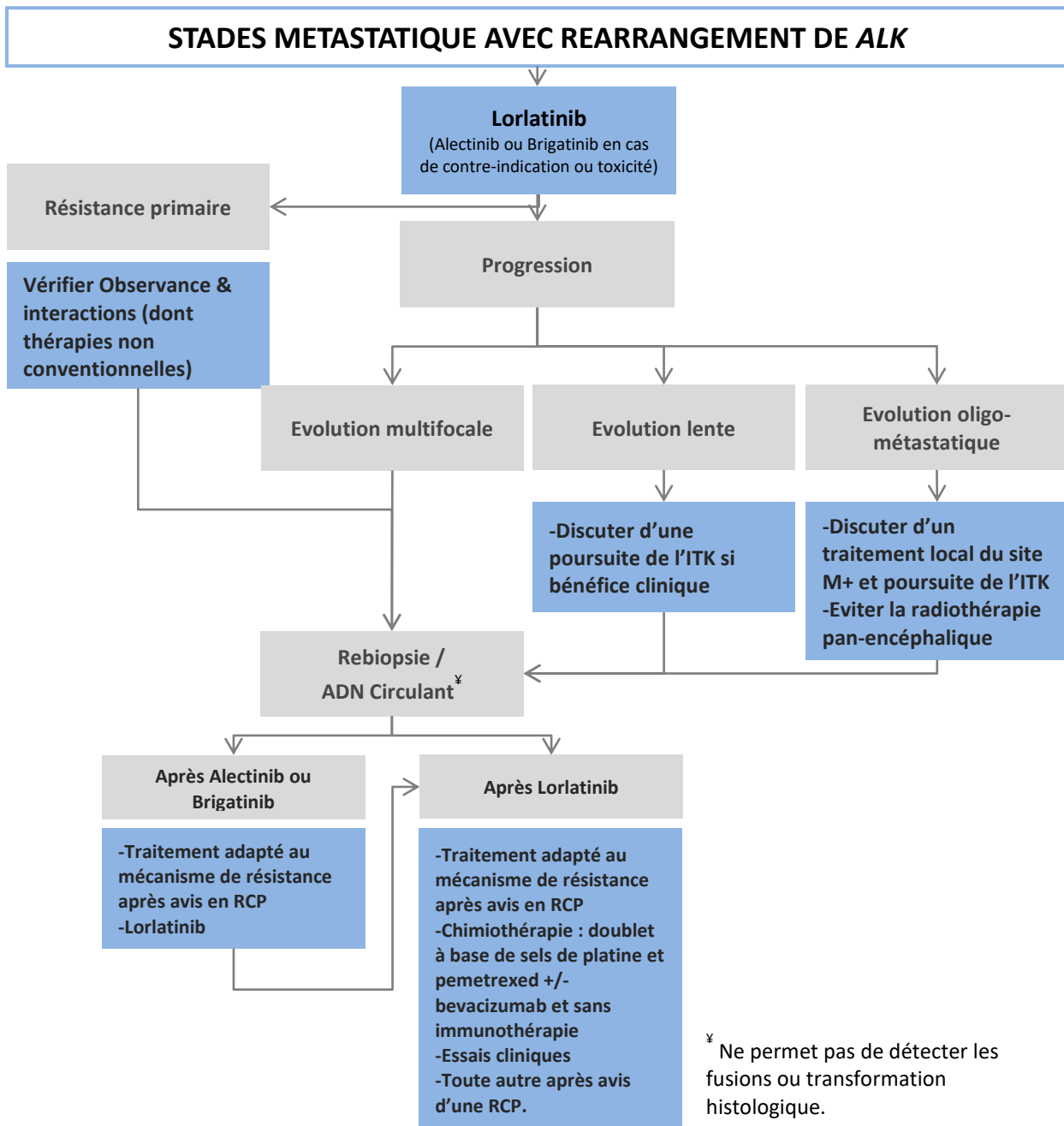


Figure 16 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK



ANNEXE 1 : Classification anatomo-pathologie 2021 (6)

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
Myoépithéliales	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3

**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 POU MON

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

Lymphangioliomyomatose 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 13 – 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 (237,238))

Sous-type	Critères diagnostiques
Adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidoïde pure ✓ Absence d'invasion stromale, vasculaire ou pleurale ✓ Absence d'architecture invasive (acinaire, papillaire, micro papillaire, solide, colloïde, de type intestinal, fœtal ou mucineux invasif) ✓ Pas de dissémination endoalvéolaire ✓ Cellules le plus souvent non mucineuses (pneumonocytes type II ou cellules de Clara), rarement mucineuses (cellules cylindriques avec noyau basal et abondant mucus intra cytoplasmique 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 lépidoïde 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 (pneumonocytes de type II ou cellules de Clara), plus rarement mucineux

Tableau 14 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (237,238))



ANNEXE 2 - PROPOSITIONS POUR LA CLASSIFICATION TNM 9ème édition

1. Classification TNM 9ème édition (3,239,240)

	Tx	Tumeur primitive 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/Tis	Absence de tumeur identifiable/ Carcinome <i>in situ</i> .
T – Tumeur (plus grande dimension)	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 à invasion minime.
	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	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N2a	Atteinte d'une seule station N2
N2b	Atteinte de multiples stations N2	
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
	M1c1	Multiples métastases extra-thoracique dans UN SEUL système d'organes.
M1c2	Multiples métastases extra-thoracique dans de MULTIPLES systèmes d'organes	

Tableau 15 – 9ème classification TNM du cancer du poumon (d'après (239))



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.

2. Classification par stade

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1 N2b M0
Stade 0	Tis N0 M0		T2-3 N2a M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T3 N1 M0
	T1a N0 M0		T4 N0,1 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	Stade IIIB	T4 N2a M0
Stade IA-3	T1c N0 M0		T2-4 N2b M0
Stade IB	T2a N0 M0		T1-2 N3 M0
Stade IIA	T2b N0 M0	Stade IIIC	T3-4 N3 M0
	T1a-c N1 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIB	T2 N1 M0		Tout M1b
	T3 N0 M0	Stade IV-B	Tout M1c1
	T1 N2a M0		Tout M1c2

	N0	N1	N2a	N2b	N3	M1a-b Tout N	M1c1 Tout N	M1c2 Tout N
T1a	IA-1	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T1b	IA-2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T1c	IA-3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B	IV-B

Figure 17 – 9^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (240))
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1



ANNEXE 3 – UTILISATION DES CRITERES RECIST (poumon) (241)

1. Définitions

- Maladie mesurable :
 - **≥10mm** au scanner pour une lésion non-ganglionnaire mesuré dans sa plus longue dimension (grand axe).
 - **≥15 mm au scanner pour un ganglion lymphatique mesuré dans son petit axe** (perpendiculaire au à la plus grande dimension).
- Maladie non mesurable :
 - Conditions ci-dessus non réunies.
 - Lésions réellement non-mesurables : maladie lepto-méningée, ascite, pleurésie, péricardite, lymphangites carcinomateuses pulmonaires, lésions kystiques.
 - Les lésions osseuses de type lytique ou qui contiennent une composante identifiable de tissus mous, peuvent être considérés comme mesurables, si elles sont mesurables, par scanner ou IRM.
 - Les lésions situées dans une région préalablement irradiée ou ayant reçu une autre thérapie locorégionale ne sont en général pas considérées comme étant mesurables, sauf si elles ont progressé depuis le traitement local.
- Lésions cibles : Ce sont les lésions sélectionnées parmi les lésions mesurables.
 - Elles **ne doivent pas excéder 5 lésions en tout, dont un maximum de deux par organe**.
 - Le choix doit être représentatif de la maladie et de tous les sites envahis en choisissant les lésions plus grandes dans chaque organe.
 - C'est **la somme des diamètres des lésions cibles** (plus petit axe pour les adénopathies et plus grand axe pour les autres) qui est ensuite suivi.
 - Les autres lésions, sont relevées, sans être mesurée, et considérées comme lésions non-cibles.

2. Critères de réponse

- Réponse complète (Complete response, CR) : Disparition de toutes les lésions, les ganglions lymphatiques devant désormais être tous <10mm dans leur plus petit axe.
- Réponse partielle (Partial response, PR) : **Diminution d'au moins 30%** de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (baseline).
- Progression (Progressive disease, PD) :
 - **Augmentation d'au moins ≥20% (et ≥0,5cm)** de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observées (NADIR), y compris la mesure initiale.
 - OU, apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions.
- Stabilisation (Stable disease, SD) : Ni PR, ni CR, ni PD. La somme des diamètres des lésions cibles n'est ni inférieure à 30% par rapport à l'imagerie initiale (baseline), ni ≥20% par rapport au NADIR, et il n'y a pas de nouvelle(s) lésion(s).
- Pour les lésions non-cibles, les critères sont un peu différents :
 - Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre <10mm.
 - Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible.
 - Progression : Augmentation **indiscutable** de la taille des lésions non-cibles ou **apparition d'une nouvelle lésion**.

ANNEXE 4 – CRITÈRES QUALITÉ POUR LA DEMANDE ET L'INTERPRÉTATION DES SCANNERS THORACIQUES EN ONCOLOGIE THORACIQUE

Rédacteurs : G Ferretti, E Reymond, A Jankowski, L Ruez-Lantuéjoul, Service universitaire de radiologie diagnostique et thérapeutique, CHU Grenoble Alpes.

Les comptes rendus non structurés sont difficiles à déchiffrer et sources de confusion car ils sont souvent basés sur une organisation anatomique (à l'étage thoracique, à l'étage abdominal...) aux détriments des données oncologiques puis non oncologiques, ils mélangent les lésions tumorales et non tumorales, parfois sans aucune importance, imposant au correspondant une lecture attentive et fastidieuse. Ils sont peu reproductibles d'un radiologue à l'autre et ils conduisent à une conclusion le plus souvent subjective et approximative (probable progression ; relative stabilité ; discrète progression...).

Par conséquent, ils ne répondent pas à l'attente des cancérologues qui ont besoin de réponses quantifiées et standardisées et l'absence de structuration engendre un défaut de pertinence :

- Absence d'identification formelle des lésions importantes pour le suivi ;
- Signalement de lésions « douteuses » du fait de leur petite taille ou d'une morphologie atypique ;
- Absence de comparaison fiable avec les lésions antérieurement identifiées.

Inversement, l'absence de positionnement du scanner au sein du plan de traitement entraîne des erreurs d'interprétation ou des contre sens :

- Vis-à-vis du plan de traitement : ATCD chirurgicaux, radiothérapie, ligne de chimiothérapie ;
- Vis à vis des autres scanners : *baseline* et nadir.

La standardisation au quotidien de l'évaluation de la réponse facilite la recherche clinique rétrospective puisqu'elle en est issue de la recherche clinique prospective ; est d'un apport pédagogique certain pour les plus jeunes (séparer l'utile du futile) et constitue un moyen de communication plus fiable entre médecins.

1. Critères qualité pour la rédaction de la demande de scanner

La demande de scanner doit comprendre les informations suivantes :

- Type histologique du cancer.
- Types de traitements antérieurs et actuels : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, thérapeutique ciblée, associations thérapeutiques
- Date de l'introduction du traitement : le *baseline*.
- Date du nadir (meilleure réponse obtenue).
- Changement récent de traitement (ce qui impose de redéfinir le *baseline*).
- Antécédent personnel de réaction d'hypersensibilité aux produits de contraste iodés.
- Antécédent personnel de maladie rénale chronique ou de traitement antinéoplasique néphrotoxique. Une injection de produit de contraste iodé dans les 48h d'une injection de cisplatine doit être évité autant que possible.
- Patient inclus dans un essai thérapeutique (nom de l'essai).
- Avoir à disposition le scanner / TEP / IRM antérieurs : la fidélité au site radiologique est recommandée afin de disposer des examens et des comptes rendus antérieurs, gage de qualité de l'examen et de son évaluation.

L'examen de référence (*baseline*) doit idéalement être fait moins de 4 semaines avant le début du traitement.

2. Protocole d'acquisition du scanner

La reproductibilité du protocole d'acquisition scanner / IRM assure une meilleure évaluation des lésions et doit être le même quel que soit le radiologue dans une même institution publique ou privée.

Exemple du protocole du CHU de Grenoble :

- Injection pour un patient de corpulence moyenne :
 - injection biphasique de contraste iodé 110 cc,
 - 90 cc à 3cc/ seconde,
 - débutant 70 secondes avant l'acquisition,



Cancers bronchiques non à petites cellules

- puis injection de 20cc en 20 secondes avant l'acquisition permettant en une seule acquisition l'opacification hépatique au temps portal et l'opacification artérielle pulmonaire,
- ce qui permet d'acquérir le scanner TAP en une seule boîte (7 secondes d'apnée) et autorise des reconstructions sagittales de qualité du rachis en entier.
- L'acquisition de l'étage cérébral est fait 4 minutes après la fin de l'injection.
- Paramètre de dose en rapport avec la réglementation en fonction de la génération du scanner.
- Epaisseur de coupe fixe 2mm sur les coupes en fenêtre médiastinale, 1mm sur les coupes en fenêtre parenchymateuse, 1 mm en fenêtre osseuse.
- Reconstructions systématiques du parenchyme en coupes de 7mm algorithme MIP (facilite la recherche et la caractérisation des nodules et micronodules).
- Reconstruction systématique sagittale corps entier en filtre et fenêtre osseux

Pour le suivi des lésions cancéreuses, nous proposons de suivre celle des études cliniques industrielles ou académiques en cancérologie : RECIST 1.1 et M-RECIST pour le mésothéliome.

Pour le PACS, il est recommandé de prendre une image de chacune des mesures effectuées sur les lésions cibles et des lésions non-cibles, ce qui facilite le suivi des lésions et la transmission de l'information.

3. Proposition de compte-rendu d'imagerie

Le compte-rendu est divisé en plusieurs paragraphes :

- Lésions cibles : évaluation quantitative
Le choix des lésions cibles repose sur les critères suivants :
 - Elles sont faciles à mesurer et par convention respectent les critères suivants :
 - les nodules ou masses ont un grand diamètre ≥ 10 mm
 - les adénomégalies ont un petit diamètre ≥ 15 mm
 - Elles sont représentatives de la maladie et de sa distribution anatomique : pas plus de deux cibles par organe et 5 au maximum.
 - Les lésions osseuses peuvent être prises pour cibles si elles sont lytiques ou mixtes avec une composante de tissu mou permettant la mesure (>10 mm).
 - Le reliquat des lésions déjà traitées par radiothérapie ou traitement percutané ne doivent pas être prises pour cibles.
- Lésions non-cibles : évaluation qualitative
Elles répondent aux critères suivants :
 - Lésions non mesurables liées au cancer :
 - Tumeur de grand diamètre < 10 mm,
 - Ganglions entre 10 et 15 mm,
 - Epanchement pleural, péricardique, péritonéal,
 - Lymphangite carcinomateuse,
 - Méningite,
 - Lésions osseuses ostéo-condensantes.
 - Les lésions mesurables non sélectionnées comme cibles
 - évaluables mais non sélectionnées si diamètre > 5 mm
 - non évaluables (exemple lymphangite carcinomateuse, micronodules)
 - Toutes ces lésions doivent être des métastases
- Nouvelles lésions : évaluation quantitative
Elles correspondent à l'apparition d'une nouvelle métastase incontestable quel qu'en soit le siège et traduit la progression.
- Autres constatations utiles
 - Lésions pouvant donner lieu à une décision médicale urgente :
 - Embolie pulmonaire de découverte fortuite : 1 à 3 % des patients justifiant l'opacification au temps artériel pulmonaire dans le cadre d'une opacification biphasique.
 - Épanchement péricardique / pleural,
 - Lésions osseuses bénignes (ilot condensant bénin...),
 - Hydronéphrose,
 - Kyste ovarien (si pas métastase).

Cancer bronchique non à petites cellules

- Lésions qui pourraient être considérées par les non-radiologues comme des lésions suspectes : kystes hépatiques, spléniques, ilots condensants, séquelles pleurales, lésions bénignes.
- Ne doivent pas figurer dans le CR :
Les images banales connues et inchangées depuis *baseline*, ne nécessitant aucune prise en charge telles que l'athérome, le rachis dégénératif...
- Peuvent figurer dans le CR
 - « Pas de... » à condition d'être franchement liés avec la tumeur.
 - Par exemple : « Pas de masse surrénalienne, pas de métastase hépatique » est pertinent pour le cancer du poumon.
- Conclusion
Elle reprend de manière synthétique les points de l'évaluation :
 - Concernant les lésions cibles faut-il calculer le % de changement par rapport au BASELINE ou au NADIR ? Cette question, qui impacte fortement le patient récipiendaire du compte rendu, doit faire l'objet d'une décision d'équipe du parcours de soin cancérologique. Elle doit être homogène à l'échelle d'une institution.
 - Concernant les lésions non-cibles, leur évaluation étant qualitative, leur changement doit être significatif : ont-elles indiscutablement progressés ou régressés ou ont-elles disparues ?
 - Y a-t-il d'indiscutables nouvelles lésions ?
 - Y a-t-il des lésions nécessitant une prise en charge active (urgente type embolie pulmonaire, ou fracture vertébrale menaçante, ou épanchement péricardique circonferentiel ...) ?
 - Synthèse globale, dont la forme varie d'une réponse type RECIST en fonction de la synthèse de la réponse des lésions cibles, non cibles, nouvelle lésion en : réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression à une forme moins construite, selon le tableau suivant.

Réponse des lésions cibles ?	Réponse des lésions non cibles ?	Apparition de nouvelle(s) lésion(s) ?	Conclusion
Réponse complète	Réponse complète	Non	Réponse complète
Réponse complète	Stables	Non	Réponse Partielle
Réponse Partielle	Absence de progression	Non	Réponse Partielle
Stables	Absence de progression	Non	Maladie stable
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Maladie Progressive
Toute réponse	Progression non équivoque	Oui ou Non	Maladie Progressive
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Maladie Progressive

PD : Progression (*Progressive Disease*) ; SD : Stabilité (*Stable Disease*) ; PR : Réponse Partielle (*Partial Response*) ; CR : Réponse Complète (*Complete Response*).

Tableau 15- Aide à la conclusion d'un scanner selon RECIST 1.1



Scanner thoraco-abdomino-pelvien +/- crâne

Indication :

Suivi oncologique selon RECIST.

Technique : Acquisition en mode volumique après injection de produit de contraste. Archivage PACS.

Résultats :

Baseline du [CURSEUR] => somme des lésions cibles = [MESURE] mm.

Nadir du [CURSEUR] => somme des lésions cibles = [MESURE] mm.

Lésions tumorales cibles :

- Cible n°1 :[MESURE]

- Cible n°2 :[MESURE]

- Cible n°3 :[MESURE]

- Cible n°4 :[MESURE]

- Cible n°5 :[MESURE]

Somme = [MESURE] mm.

Lésions non cibles :Nouvelles lésions :Autres constatations :**Conclusion :**

Sur les données scannographiques thoraco-abdomino-pelviennes (+/- crâne),

Somme des lésions cibles = [MESURE] mm, soit [MESURE] % par rapport au Baseline.

Pas de nouvelle lésion, et pas d'augmentation non équivoque des lésions non cibles

La maladie est donc [CONCLUSION] selon RECIST 1.1.

Figure 18 - Proposition de modèle de base du CR structuré



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. Fong KM, Rosenthal A, Giroux DJ, Nishimura KK, Erasmus J, Lievens Y, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming 9th edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* févr 2024;S1556086424000601.
4. 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.
5. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Doms C, ElMBERGER G, Garcia RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* févr 2016;71(2):177-84.
6. 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.
7. Mansuet-Lupo A, Barritault M, Alifano M, Janet-Vendroux A, Zarmaev M, Biton J, et al. Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology.* mai 2019;14(5):844-56.
8. Couraud S, Souquet PJ, 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;
9. 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>
10. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir.* 1997;14(Suppl.3):353-39.
11. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, 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.
12. 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):e1665-90S.
13. 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.
14. Brunelli A, Decaluwe H, Gonzalez M, Gossot D, Petersen RH, Augustin F, et al. European Society of Thoracic Surgeons expert consensus recommendations on technical standards of segmentectomy for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 juin 2023;63(6):ezad224.
15. 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.
16. Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chaff J, Chudgar N, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* sept 2023;166(3):637-54.
17. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 23 avr 2022;399(10335):1607-17.
18. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 févr 2023;388(6):489-98.
19. Cardillo G, Petersen RH, Ricciardi S, Patel A, Lodhia JV, Gooseman MR, et al. European guidelines for the surgical management of pure ground-glass opacities and part-solid nodules: Task Force of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery and the European Society of Thoracic Surgeons. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 4 oct 2023;64(4):ezad222.
20. Jeon JH, Kang CH, Kim HS, 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.
21. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, Shackcloth M, Anikin V, Naidu B, et al. Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer. *NEJM Evidence* [Internet]. 22 févr 2022 [cité 20 mars 2023];1(3). Disponible sur: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoA2100016>
22. Chen L, Gu Z, Lin B, Wang W, Xu N, Liu Y, et al. Pulmonary function changes after thoracoscopic lobectomy versus intentional thoracoscopic segmentectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* déc 2021;10(11):4141-51.



23. 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.
24. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 1 nov 2008;26(31):5043-51.
25. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 26 mai 2022;386(21):1973-85.
26. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 août 2023;389(6):491-503.
27. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2 nov 2023;389(18):1672-84.
28. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 mai 2024;390(19):1756-69.
29. 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.
30. Le Pechoux C, Poullet 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.
31. Zarinshenas R, Ladbury C, McGee H, Raz D, Erhunmwunsee L, Pathak R, et al. Machine learning to refine prognostic and predictive nodal burden thresholds for post-operative radiotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. août 2022;173:10-8.
32. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 9 oct 2021;398(10308):1344-57.
33. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2022;23(10):1274-86.
34. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavolé A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer*. août 2013;49(12):2654-64.
35. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz PE, Brouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):1031-6.
36. 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.
37. 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.
38. Annede P, Chargari C. [Oligometastases and oligoprogressions: Concepts and natural history]. *Cancer Radiother*. oct 2019;23(6-7):475-81.
39. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer: History and updated role. *Lung Cancer*. déc 2015;90(3):388-96.
40. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 1 oct 2004;101(7):1623-31.
41. Chang JY, Lin SH, Dong W, Liao Z, Gandhi SJ, Gay CM, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. sept 2023;402(10405):871-81.
42. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *JCO*. 1 avr 2023;41(10):1830-40.
43. Wu YL, 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.
44. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 13 juill 2023;389(2):137-47.
45. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 avr 2024;390(14):1265-76.
46. Spigel DR, Fèvre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 avr 2022;40(12):1301-11.
47. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother*. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
48. Le Pechoux C, Fèvre-Finn C, Ramella S, McDonald F, Manapov F, Putora PM, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2020;152:89-95.
49. Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2022;26(1-2):59-75.
50. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 févr 2021;16(2):216-27.
51. Khalifa J, Hennequin C, Léna H, Keller A, Martin E, Thureau S, et al. Perspectives thérapeutiques dans la

Cancer bronchique non à petites cellules

- prise en charge des CBNPC de stade III non résécables. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. oct 2023;15(2):2S83-91.
52. Vera P, Thureau S, Le Tinier F, Chaumet-Riffaud P, Hapdey S, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Adaptive radiotherapy (up to 74 Gy) or standard radiotherapy (66 Gy) for patients with stage III non-small-cell lung cancer, according to [18F]FDG-PET tumour residual uptake at 42 Gy (RTEP7-IFCT-1402): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. sept 2024;25(9):1176-87.
 53. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel PJ, 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Garassino MC, Mazières J, Reck M, Chouaid C, Bischoff H, Reinmuth N, et al. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol*. déc 2022;17(12):1415-27.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Senan S, Brade A, Wang LH, 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.
 60. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology*. mai 2023;18(5):657-63.
 61. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 15 août 2024;391(7):585-97.
 62. 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.
 63. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
 64. Mok TSK, Wu YL, 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.
 65. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, 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.
 66. 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;
 67. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 1 oct 2020;383(14):1328-39.
 68. Burotto M, Zvirbulis Z, Mochalova A, Rungoldvatana Y, Herraes-Baranda L, Liu SN, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol*. août 2023;34(8):693-702.
 69. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. févr 2021;397(10274):592-604.
 70. 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.
 71. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 01 2018;4(11):1543-52.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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.



76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Soria JC, 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.
80. 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.
81. 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.
82. Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet.* 5 août 2023;402(10400):451-63.
83. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, 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.
84. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz 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.
85. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, 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.
86. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, 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.
87. 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.
88. 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.
89. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, 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.
90. 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.
91. 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).
92. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. 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.
93. 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.
94. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, 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.
95. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 21 2017;389(10066):255-65.
96. Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, Goldman J, Moiseenko F, Filippova E, et al. Telisotuzumab Vedotin Monotherapy in Patients With Previously Treated c-Met Protein-Overexpressing Advanced Nonsquamous EGFR-Wildtype Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase II LUMINOSITY Trial. *J Clin Oncol.* 1 sept 2024;42(25):3000-11.
97. Dingemans AMC, 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.
98. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):748-62.
99. 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.
100. Soria JC, 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;
 101. 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.
 102. 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*. 10 janv 2020;38(2):115-23.
 103. 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*. 10 janv 2020;38(2):124-36.
 104. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 8 nov 2023;NEJMoa2306434.
 105. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 24 oct 2024;391(16):1486-98.
 106. 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.
 107. Hosomi Y, Seto T, Nishio M, Goto K, Yamamoto N, Okamoto I, et al. Erlotinib with or without bevacizumab as a first-line therapy for patients with advanced nonsquamous epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer: Exploratory subgroup analyses from the phase II JO25567 study. *Thorac Cancer*. août 2022;13(15):2192-200.
 108. 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;
 109. 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.
 110. 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.
 111. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, 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.
 112. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 27 févr 2023;14(1):1070.
 113. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol*. janv 2024;35(1):77-90.
 114. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, Sato H, Rizvi H, Daneshbod Y, et al. Tumor Analyses Reveal Squamous Transformation and Off-Target Alterations As Early Resistance Mechanisms to First-line Osimertinib in *EGFR*-Mutant Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 juin 2020;26(11):2654-63.
 115. Jänne PA, Baik C, Su WC, 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.
 116. Mok T, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR, et al. Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722. *JCO*. 22 janv 2024;JCO.23.01017.
 117. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(2):403-7.
 118. 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.
 119. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2022;17(2):309-23.
 120. HARMONI-A Study Investigators, Fang W, Zhao Y, Luo Y, Yang R, Huang Y, et al. Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Variant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20 août 2024;332(7):561-70.
 121. Désage AL, Duruisseaux M, Lafitte C, Bayle-Bleuez S, Chouaid C, Fournel P, et al. Toxicities associated with sequential or combined use of immune checkpoint inhibitors and small targeted therapies in non-small cell lung cancer: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. sept 2024;129:102805.
 122. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 21 oct 2023;NEJMoa2306441.
 123. 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.
 124. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, 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.



125. Bar J, Peled N, Schokrpur S, Wolner M, Rotem O, Girard N, et al. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-Line Setting (UNICORN). *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2023;18(2):169-80.
126. Eide IJZ, Stensgaard S, Helland Å, Ekman S, Mellemgaard A, Hansen KH, et al. Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2022;11(6):953-63.
127. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *JCO*. 10 févr 2020;38(5):488-95.
128. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
129. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, 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.
130. Gandhi L, Ou SHI, Shaw AT, Barlesi F, Dingemans AMC, Kim DW, 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2027-39.
135. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol*. 10 oct 2024;42(29):3400-9.
136. 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.
137. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 16 déc 2022;S2213-2600(22)00437-4.
138. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, 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.
139. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, 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.
140. 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.
141. 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.
142. Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, Yeap BY, Saxena A, Ferris LA, et al. Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. oct 2018;13(10):1530-8.
143. Descourt R, Pérol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Brigatinib for Pretreated, ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib Efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study. *Cancers*. 30 mars 2022;14(7):1751.
144. Cho BC, Kim DW, 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.
145. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, 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.
146. 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.
147. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, 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.
148. Mazières J, Zalcmán 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.
149. 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;
150. Drilon A, Siena S, Ou SHI, 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.
151. 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;

Cancer bronchique non à petites cellules

152. Baldacci S, Besse B, Avrillon V, Mennecier B, Mazieres J, Dubray-Longeras P, et al. Lorlatinib for advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Results of the IFCT-1803 LORLATU cohort. *Eur J Cancer*. mai 2022;166:51-9.
153. 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.
154. Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, 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.
155. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 janv 2024;390(2):118-31.
156. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, 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.
157. 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.
158. 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.
159. Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, Debieuvre D, Merlio JP, 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.
160. 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.
161. 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.
162. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, Leyvraz S, Liu Y, Patel JD, et al. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precision Oncology*. mai 2022;(6):e2100418.
163. Paik PK, Felip 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.
164. Wolf J, Seto T, Han JY, 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.
165. 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.
166. 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.
167. Cong XF, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:4533-42.
168. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med*. 16 nov 2023;389(20):1839-50.
169. 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.
170. Kalchiem-Dekel O, Falcon CJ, Bestvina CM, Liu D, Kaplanis LA, Wilhelm C, et al. Brief Report: Chylothorax and Chylous Ascites During RET Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Thorac Oncol*. sept 2022;17(9):1130-6.
171. McCoach CE, Rolfo C, Drilon A, Lacouture M, Besse B, Goto K, et al. Hypersensitivity Reactions to Selpercatinib Treatment With or Without Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With NSCLC in LIBRETTO-001. *J Thorac Oncol*. juin 2022;17(6):768-78.
172. 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.
173. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountziou G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 4 mars 2023;401(10378):733-46.
174. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *N Engl J Med*. 14 juill 2022;387(2):120-31.
175. Chour A, Denis J, Mascaux C, Zysman M, Bigay-Game L, Swalduz A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti-Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRASG12C-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. oct 2023;18(10):1408-15.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Lin Y, Yang H, Cai Q, Wang D, Rao H, Lin S, et al. Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients With Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. juin 2016;39(3):215-22.
180. Travis WD, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International



- Academy of Pathology, éditeurs. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon : Oxford: IARC Press, Oxford University Press (distributor); 2004. 344 p. (World Health Organization classification of tumours).
181. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer*. 15 août 1999;86(4):608-16.
182. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer*. 15 janv 1992;69(2):376-86.
183. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. oct 2001;34(1):91-7.
184. Cabarcos A, Gomez Dorransoro M, Lobo Beristain JL. Pulmonary carcinosarcoma: a case study and review of the literature. *Br J Dis Chest*. janv 1985;79(1):83-94.
185. Razzuk MA, Urschel HC, Albers JE, Martin JA, Paulson DL. Pulmonary giant cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. juin 1976;21(6):540-5.
186. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW, Greene RE. Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations. *Chest*. mars 1986;89(3):366-9.
187. Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, Wick MR. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of « carcinosarcomas » and « spindle-cell carcinomas ». *Am J Clin Pathol*. sept 1994;102(3):331-40.
188. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 15 juin 1994;73(12):2936-45.
189. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. nov 2004;78(5):1742-7.
190. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. mars 2003;27(3):311-24.
191. Moon KC, Lee GK, Yoo SH, Jeon YK, Chung JH, Han J, et al. Expression of caveolin-1 in pleomorphic carcinoma of the lung is correlated with a poor prognosis. *Anticancer Res*. déc 2005;25(6C):4631-7.
192. Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol*. juill 1997;21(7):801-11.
193. Blaukovitsch M, Halbwedl I, Kothmaier H, Gogg-Kammerer M, Popper HH. Sarcomatoid carcinomas of the lung--are these histogenetically heterogeneous tumors? *Virchows Arch*. oct 2006;449(4):455-61.
194. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. *Surgery*. sept 2012;152(3):397-402.
195. Poston LM, Bassiri A, Jiang B, Boutros C, Sinopoli J, Tapias Vargas L, et al. Is Sarcomatoid Lung Cancer Associated With Inferior Overall Survival? A National Cancer Database Analysis. *J Surg Res*. nov 2023;291:380-7.
196. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. nov 2008;32(11):1727-35.
197. Wu W, Zheng L, Li F, Chen H, Huang C, Chen Q, et al. Survival analysis and nomogram for pulmonary sarcomatoid carcinoma: an SEER analysis and external validation. *BMJ Open*. 17 oct 2023;13(10):e072260.
198. Liu X, Wang F, Xu C, Chen X, Hou X, Li Q, et al. Genomic origin and intratumor heterogeneity revealed by sequencing on carcinomatous and sarcomatous components of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Oncogene*. janv 2021;40(4):821-32.
199. D'Antonio F, De Sanctis R, Bolengo I, Destro A, Rahal D, De Vincenzo F, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma presenting both ALK rearrangement and PD-L1 high positivity: A case report on the therapeutic regimen. *Medicine (Baltimore)*. août 2019;98(32):e16754.
200. Qin J, Chen B, Li C, Yan J, Lu H. Genetic heterogeneity and predictive biomarker for pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Cancer Genet*. janv 2021;250-251:12-9.
201. Fallet V, Saffroy R, Girard N, Mazieres J, Lantuejoul S, Vieira T, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the LungCarta™ Panel: exploring therapeutic targets. *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1748-53.
202. Kwon D, Koh J, Kim S, Go H, Kim YA, Keam B, et al. MET exon 14 skipping mutation in triple-negative pulmonary adenocarcinomas and pleomorphic carcinomas: An analysis of intratumoral MET status heterogeneity and clinicopathological characteristics. *Lung Cancer*. avr 2017;106:131-7.
203. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, Campden RI, Chen Z, Heeg B, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*. sept 2023;24(6):483-97.
204. Maneenil K, Xue Z, Liu M, Boland J, Wu F, Stoddard SM, et al. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: The Mayo Clinic Experience in 127 Patients. *Clinical Lung Cancer*. mai 2018;19(3):e323-33.
205. Vieira T, Antoine M, Ruppert AM, Fallet V, Duruisseaux M, Giroux Leprieur E, et al. Blood vessel invasion is a major feature and a factor of poor prognosis in sarcomatoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. août 2014;85(2):276-81.
206. Hou J, Xing L, Yuan Y. A clinical analysis of 114 cases of sarcomatoid carcinoma of the lung. *Clin Exp Med*. nov 2018;18(4):555-62.
207. Le Caer H, Teissier E, Barriere JR, Venissac N. Classic biphasic pulmonary blastoma: A case report and review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2018;125:48-50.
208. Zombori-Tóth N, Kiss S, Oštarijaš E, Alizadeh H, Zombori T. Adjuvant chemotherapy could improve the survival of pulmonary sarcomatoid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. sept 2022;44:101824.
209. Wang F, Yu X, Han Y, Gong C, Yan D, Yang L, et al. Chemotherapy for advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma: a population-based propensity score matching study. *BMC Pulm Med*. 15 juill 2023;23(1):262.
210. Lee CW, Kim BH, Kim HJ. Clinical outcomes of radical radiotherapy for pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Radiat Oncol J*. sept 2023;41(3):163-71.
211. Girard N, al. Lymphoma, Lymphoproliferative Diseases, and Other Primary Malignant Tumors. Fifth edition.

Cancer bronchique non à petites cellules

- Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2009. (Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine.).
212. Ung M, Rouquette I, Filleron T, Taillandy K, Brouchet L, Bennouna J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *Clin Lung Cancer*. sept 2016;17(5):391-7.
213. Karim NA, Schuster J, Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: University of Cincinnati experience. *Oncotarget*. 9 janv 2018;9(3):4102-8.
214. Babacan NA, Pina IB, Signorelli D, Prelaj A, Garassino MC, Tanvetyanon T. Relationship Between Programmed Death Receptor-Ligand 1 Expression and Response to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Pooled Analysis. *Clin Lung Cancer*. sept 2020;21(5):e456-63.
215. Zhou F, Guo H, Zhou X, Xie H, Tian T, Zhao W, et al. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic pulmonary sarcomatoid carcinoma: a multicentric real-world study. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221136760.
216. Qian X, Wang Y, Liu F, Yuan Y, Fang C, Zhang X, et al. The efficacy and safety analysis of first-line immune checkpoint inhibitors in pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Front Immunol*. 2022;13:956982.
217. Lu S, Fang J, Li X, Cao L, Zhou J, Guo Q, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. oct 2021;9(10):1154-64.
218. Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol*. févr 2017;26:47-51.
219. Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2020;15(2):231-47.
220. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet*. oct 2015;47(10):1200-5.
221. Decroix E, Leroy K, Wislez M, Fournel L, Alifano M, Damotte D, et al. Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes : une nouvelle entité. *Bulletin du Cancer*. janv 2020;107(1):41-7.
222. Liang X, Gao X, Wang F, Li S, Zhou Y, Guo P, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. juill 2023;12(13):14171-82.
223. Naito T, Umemura S, Nakamura H, Zenke Y, Udagawa H, Kirita K, et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer*. mai 2019;10(5):1285-8.
224. Lin Y, Yu B, Sun H, Zhang H, Hu Z, Zhang Y, et al. Promising efficacy of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy for thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2023;149(11):8663-71.
225. Fekkar A, Emprou C, Lefebvre C, Ferretti G, Stephanov O, Pissaloux D, et al. Thoracic NUT carcinoma: Common pathological features despite diversity of clinical presentations. *Lung Cancer*. août 2021;158:55-9.
226. Chau NG, Ma C, Danga K, Al-Sayegh H, Nardi V, Barrette R, et al. An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients. *JNCI Cancer Spectrum*. 1 avr 2020;4(2):pkz094.
227. Salati M, Baldessari C, Bonetti LR, Messina C, Merz V, Cerbelli B, et al. NUT midline carcinoma: Current concepts and future perspectives of a novel tumour entity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. déc 2019;144:102826.
228. Sánchez Becerra MV, Escudero Iriarte C, Travert C, Tian TV, Besse B. Promising response to lurbinectedin in NUT carcinoma: a case report and review of emerging therapeutic strategies. *Ann Oncol*. 11 oct 2024;S0923-7534(24)04057-2.
229. Piha-Paul SA, Hann CL, French CA, Cousin S, Braña I, Cassier PA, et al. Phase 1 Study of Molibresib (GSK525762), a Bromodomain and Extra-Terminal Domain Protein Inhibitor, in NUT Carcinoma and Other Solid Tumors. *JNCI Cancer Spectrum*. 1 avr 2020;4(2):pkz093.
230. Lewin J, Soria JC, Stathis A, Delord JP, Peters S, Awada A, et al. Phase Ib Trial With Birabresib, a Small-Molecule Inhibitor of Bromodomain and Extraterminal Proteins, in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. *JCO*. 20 oct 2018;36(30):3007-14.
231. Shapiro GI, LoRusso P, Dowlati A, T. Do K, Jacobson CA, Vaishampayan U, et al. A Phase 1 study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 16 févr 2021;124(4):744-53.
232. French C. NUT midline carcinoma. *Nat Rev Cancer*. mars 2014;14(3):149-50.
233. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, Domas J, Girard P, Trédaniel J, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2022;23(9):1180-8.
234. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gouyant 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.
235. 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.
236. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(9).
237. 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.



238. 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.
239. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 9th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* oct 2023;S1556086423023109.
240. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* juill 2024;19(7):1007-27.
241. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

ABDAYEM P : MSD, Janssen, Pfizer, Pierre Fabre, Astrazeneca, Net Cancer.
 AUDIGIER VALETTE C : Roche, BMS, MSD, Pfizer, Astrazeneca, Sanofi, Janssen, Amgen, Biodena care.
 ARPIN D : MSD, Takeda, Regeneron, Astrazeneca.
 BARRITAU M : Astrazeneca, Roche.
 BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi, Takeda, Amgen, J&J
 BIGAY L : BMS, Astrazeneca, MSD, Takeda, Janssen, Roche, Sanofi, Novocure.
 BOMBARON P : Astrazeneca, Janssen
 BOUSSAGEAON M : Astrazeneca, Janssen, Roche
 COURAUD S. : Adène, Amgen, Astra Zeneca, BD, BMS, Boehringer, Canon, Chiesi, Chugai, Fabentech, Health Event, Immedica, Janssen, Laidet, Lilly, MaaT pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron, Roche, Sanofi, SNCF, Pharmamar Takeda, Transdiag, Sanofi, Volition.
 DECROISSETTE C : Roche, BMS, Novocure, MSD, Astrazeneca, Amgen, Takeda, Pfizer.
 DESSEIGNE M : Sanofi
 DREVET G : Astrazeneca
 DURUISSEAU M : BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Novartis, Amgen, Janssen, Boehringer, Merus, GSK, Lilly, Nanostring, Guardant.
 FALCHERO L: Roche, Astrazeneca, Chiesi, MSD, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
 FONTAINE DELARUELLE : MSD
 FOREST Fabien : Astrazeneca, MSD, Pierre Fabre, BMS
 FOURNEL P. : Takeda, BMS, MSD, Astrazeneca, Sanofi, Janssen
 GILLE R: Astrazeneca, Takeda.
 GIROUX LEPRIEUR E: Amgen, BMS, Astrazeneca, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda.
 HULO P: Regeneron, Pfizer, Daiichi, Sanofi, BMS, Astrazeneca.
 JOUAN M: Menarini.
 LE BON M: BMS, Astrazeneca, MSD.
 LE PECHOUX C: Astrazeneca, Roche, Varian, Janssen, Ose immunotherapeutics
 LE TREUT J.: BMS, Roche
 LOCATELLI SANCHEZ M: BMS, Pfizer, Bastide
 MAGNE F : Sanofi, Roche, Astrazeneca.
 MARTEL LAFFAY I: MSD, Kiowa Kirin, Takeda
 MASTROIANNI B: Amgen, Astrazeneca, Janssen, Viatrix, Laroche Posay, D Médica, Pfizer, BMS, Roche, Novartis, Daiichi, Merck, Vifor
 MERLE P: BMS, Pfizer.
 MONNET I: Regeneron, BMS, Oxyvie
 MORO-SIBLOT D: Lilly, Amgen, Roche, MSD, BMS, Abbvie, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Pierre Fabre oncologie.
 NAKAD A: Sanofi, BMS
 ODIER L: Pfizer, Takeda, Sanofi, Janssen.
 PAULUS V: Astrazeneca, BMS, Sanofi, Amgen, Pfizer.
 PATOIR A.: Astrazeneca, MSD.
 PAYEN L: Astrazeneca, Inovotion, Volition, Seqone, SophiaGenetics, Oncosema, Pacbio, Biorad
 PEROL M: Astrazeneca, Roche, Lilly, Daiichi, GSK, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Takeda, Sanofi, Pierre Fabre, Amgen, Abbvie, Janssen, Ipsen, Esai, Novocure, AnHeart Therapeutics, Illumina, Nuvation bio
 PIERRET T : Takeda, Pfizer, Roche, MSD, BMS, Janssen, SANOFI, Astrazeneca, Regeneron
 RANCHON F : BMS, Novartis, Janssen.
 SOUQUET P-J: AstraZeneca, MSD, BMS, Pfizer, Takeda, Léo Pharma.
 SWALDUZ A: Amgen, Astrazeneca, Boehringer, Ipsen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, Sanofi, BMS, Daiichi, Sanofi, Regeneron
 TAVIOT B: BMS, Asten.
 THIBONNIER L: Astrazeneca, MSD.
 TOFFART AC: Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Takeda, Janssen, Amgen, Sanofi, Astellas Pharma, Dizal pharmaceuticals, Mirati, OSE Immunotherapeutics, Turning point therapeutics, GSK, Lilly, Regeneron.
 WATKIN E: Astrazeneca, MSD, Janssen, BMS
 ZALCMAN G: Roche, BMS, MSD, Amgen, Takeda, Pfizer, Astrazeneca.

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 2025) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2025 d'ARISTOT sont : **Amgen, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, Janssen, Immedica, Lilly, MSD, PharmaMar, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron, Roche, et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2025 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, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, Merle P, Souquet P-J, Toffart A-C, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2025. ARISTOT 2025. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, Merle P, Souquet P-J, Toffart A-C, on behalf of the editing committee of *Auvergne Rhône-Alpes* Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2025 Update]. ARISTOT 2025 [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

