

# Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**), du Grand Est (**NEON**) et d'Île-de-France (**ONCORIF**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **22 novembre 2022**.

## 1. Généralités

- Cette référence a pour objectif d'aider les professionnels :
  - à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité
  - à préparer le dossier du patient en vue, soit d'une validation, soit d'une discussion de la stratégie de prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)
  - à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées.
- **Les cancers bronchiques non à petites cellules** (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85 % des cas).
- **Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules** sont abordés dans la référence correspondante.
- **La prise en charge des nodules pulmonaires** n'est pas abordée dans cette référence.

## 2. Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques

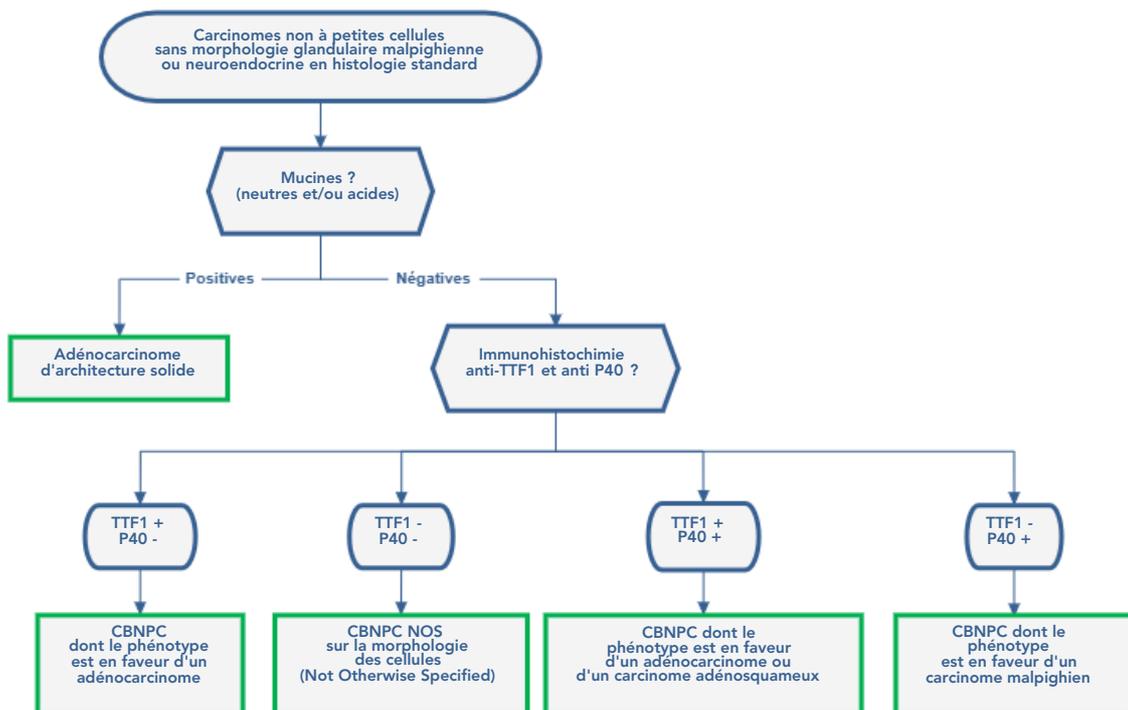
- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion en **RCP, le cas échéant en RCP moléculaire**, tenant compte de son âge, du Performance Status, de ses comorbidités, du stade TNM, des caractéristiques biologiques de la tumeur et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont **expliqués** au patient et à ses proches.
- Des **documents d'information** sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient, ainsi qu'un document traçant le **Programme Personnalisé de Soins**.
- Les **protocoles et schémas thérapeutiques** sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des **protocoles relatifs à la prise en charge des effets indésirables**.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'**arrêt du tabagisme** qui sera systématiquement proposée (HAS, 2014 ; INCa, 2016).
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge de la **douleur**.
- Le patient doit bénéficier de **soins de support** (diététique, réhabilitation...) tout au long de la prise en charge. Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une **prise en charge psychologique**.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une **prise en charge sociale**.
- Une recherche d'**exposition professionnelle**, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique :
  - **Questionnaire de repérage proposé par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF, 2019)**
  - **Déclaration d'un cancer en maladie professionnelle (INCa, 2017)**.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une **consultation d'oncogénétique** peut être proposée.
- La participation à un protocole de **recherche clinique** doit être envisagée à toutes les étapes de la maladie.
- Une **évaluation gériatrique** peut être proposée pour aider la prise en charge médicale.

### 3. Bilan diagnostique

- Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques, même si les cytoblocs peuvent également permettre la réalisation d'études moléculaires. Le pathologiste doit veiller à préserver le matériel pour ces études et si possible limiter les analyses immunohistochimiques.
- Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 5 pour le diagnostic et idéalement 5 en plus pour le phénotypage sur les zones suspectes. En cas de biopsies transthoraciques pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements (calibre de l'aiguille de 20G ou 18G par système co-axial). Les renseignements cliniques et le compte-rendu de l'endoscopie bronchique doivent être transmis au pathologiste.
- La fixation des prélèvements histologiques doit utiliser le formol 4 %. Il faut proscrire les fixateurs à base d'acide picrique et d'AFA et éviter les sur-fixations et sous-fixations. En cas de décalcification\* sur métastase osseuse, l'utilisation d'acide fort n'est pas recommandée. La qualité du matériel ADN et ARN peut en effet être dégradée. EDTA et acide formique sont à privilégier.
 

\* Différents protocoles de décalcification. Impacts sur les techniques d'analyse complémentaires. [Bulletin de la Division Française de l'Académie internationale de Pathologie n°63 juin 2016](#)
- En l'absence de différenciation malpighienne ou glandulaire reconnaissable sur la coloration classique HES, il est recommandé de réaliser une recherche de mucines par coloration histochimique et une étude immunohistochimique avec les anticorps anti-TTF1 ou P40 (les marqueurs CK5-6 sont moins spécifiques). Selon l'aspect morphologique, il peut être utile d'exclure également un carcinome neuroendocrine à grandes cellules à l'aide d'anticorps comme la chromogranine A, synaptophysine, INSM1 et CD56. La réalisation systématique de marqueurs neuroendocrines sans profil morphologique évocateur n'est pas recommandée ([Yatabe, 2019](#)).

**Démarche diagnostique anatomo-pathologique devant un CBNPC sans signe morphologique de différenciation** (adapté de [Branbilla, 2010](#) ; [Travis, 2011](#) ; [Travis, 2015](#))



- Une recherche de l'expression de **PD-L1** en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique dès le diagnostic initial pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité.
- Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional (gènes *EGFR*, *ALK*, *ROS1* en priorité et *c-MET* (exon 14), *HER2*, *KRAS G12C*, *BRAF*, *NTRK* et *RET* pour la deuxième ligne).
  - en cas de cancer non épidermoïde (adénocarcinome et NOS)
  - en cas de cancer épidermoïde chez des non fumeurs ou qui ont fumé <100 cigarettes au total, ou petits fumeurs, <15PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 10 ans (Planchard, 2018).

D'autres altérations moléculaires peuvent être recherchées.

- Pour les patients présentant un CBNPC de stade pIB à pIIIA réséqué, et traité par chimiothérapie adjuvante, une recherche de mutation de l'*EGFR* (notamment del 19 et L858R) est recommandée pour tous les carcinomes non épidermoïdes de stade Ib ou plus. (Avis HAS du 19 Janvier 2022 favorable au remboursement dans cette indication).
- L'immunohistochimie *ALK* peut être suffisante pour établir le diagnostic sous réserve de respect des critères qualités.
- Selon les recommandations 2017 émises par la Société Française de Pathologie (SFP) et l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologie (AFAQAP) pour le testing *ALK* dans les CBNPC :
  - Si test immunohistochimique (IHC) *ALK* score 3+ (intensité forte) = pas de contrôle systématique. Indication à une thérapie ciblée.
  - Si test IHC *ALK* score 2+ ou 1+ = contrôle du réarrangement par une technique moléculaire complémentaire.
  - Si test IHC *ALK* score 0 = pas de contrôle systématique. Pas d'indication à une thérapie ciblée.
- L'IHC *ROS1* ne dispose pas à ce jour des mêmes performances et n'est pas suffisante.
- Selon les recommandations 2018 émises par la SFP et l'AFAQAP pour le testing *ROS-1* dans les CBNPC : l'immunohistochimie peut être utilisée comme un outil de dépistage. Tous les cas positifs, quels que soient l'intensité et le pourcentage de cellules marquées, doivent être contrôlés par FISH ou par technique moléculaire.
- Si le prélèvement tissulaire est insuffisant ou si l'ADN est non amplifiable, une recherche de mutations est recommandée sur l'ADN tumoral circulant.
- D'autres recherches de biomarqueurs pourront être réalisées selon les modalités de chaque plateforme INCa, en l'absence des précédentes altérations moléculaires et/ou dans le cadre d'essais cliniques.
- L'interprétation du résultat de biologie moléculaire devra tenir compte du pourcentage de cellules tumorales, de la sensibilité des techniques de détection utilisées ainsi que des panels de mutations identifiées par les techniques.
- L'INCa a mis à jour le [compte-rendu anatomo-pathologique standardisé \(2011\)](#) reprenant les données minimales à renseigner pour une tumeur primitive.

## 4. Bilan pré-thérapeutique

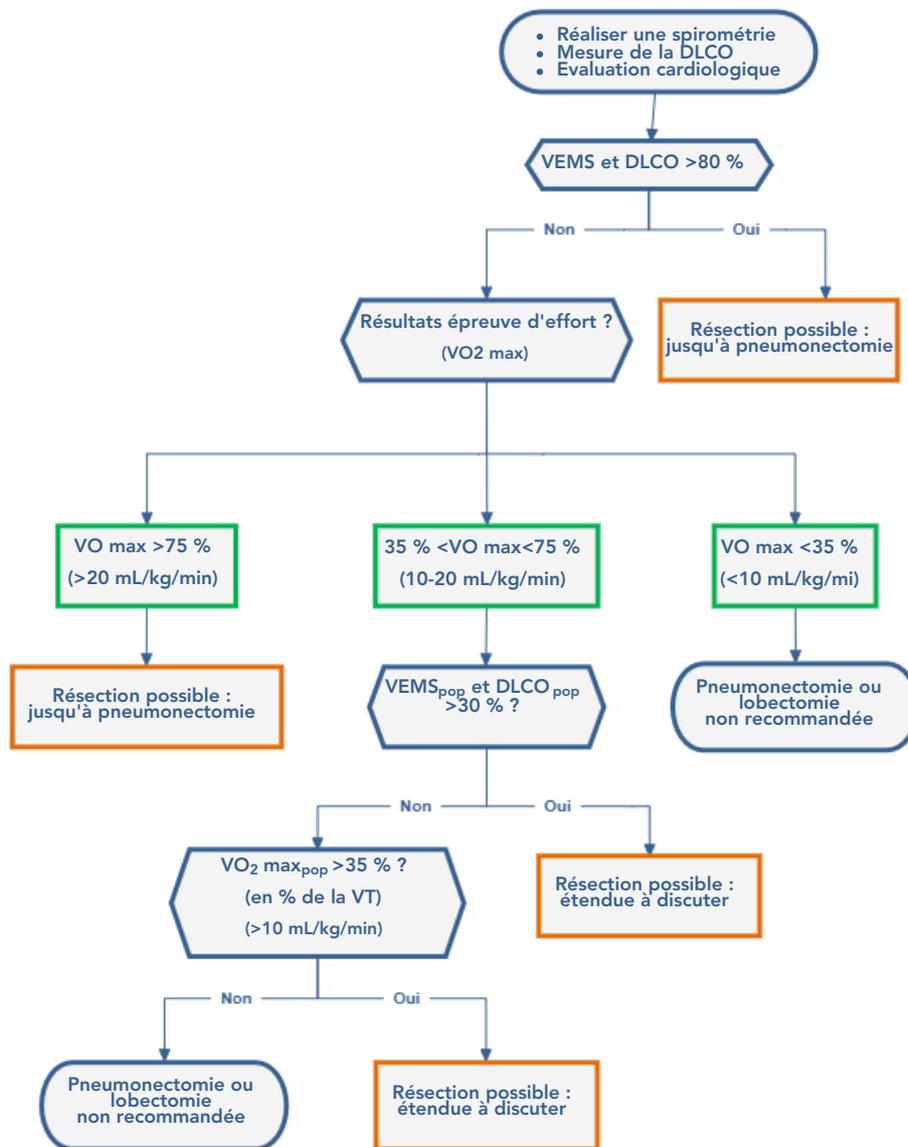
**Bilan pré-thérapeutique d'un cancer bronchique** (adapté de INCa, 2011) :

- La fibroscopie bronchique est un examen permettant de réaliser un diagnostic histologique, mais également d'évaluer l'opérabilité (distance par rapport à la carène, aux bifurcations bronchiques).
- En cas de lésion distale ou non accessible en fibroscopie bronchique, une ponction transthoracique peut être réalisée soit :
  - sous échographie en cas de contact pleural
  - sous contrôle scanographique (lésion sans contact pleural).
- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une IRM cérébrale (à défaut un scanner cérébral) doivent être réalisés, quel que soit le stade, y compris en l'absence de signe neurologique.
- Pour les patients relevant potentiellement d'un traitement locorégional à visée curative, une TEP-TDM doit être réalisée.
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner ( $\geq 10$  mm petit axe en TDM) si TEP-TDM au 18F-FDG négative sur les N médiastinaux et présence d'au moins 1 des 3 facteurs suivants : 1) cN1, 2) T >3 cm, 3) tumeur centrale (guidelines ESTS 2014 + ESMO 2017), une confirmation histocytologique est recommandée si cela doit changer la prise en charge.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant à la TEP-TDM au 18F-FDG et en l'absence de diffusion métastatique :
  - les ponctions transbronchiques et/ou transœsophagiennes sous échocendoscopie
  - les biopsies transthoraciques sous TDM
  - la médiastinoscopie ou autre exploration chirurgicale du médiastin
  - la thoracoscopie gauche
 Si elle est disponible, la première méthode à appliquer est l'EBUS mais doit être confirmée par un staging invasif chirurgical dont la médiastinoscopie reste la référence (Rami-Porta, 2018 ; De Leyn, 2014).
- Une imagerie spécifique adaptée à l'évaluation de l'atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale (IRM ou angio-TDM) peut être utile (par exemple : IRM en cas de tumeur de l'apex).
- En cas de suspicion de maladie oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histocytologique si un site suspect de métastase est facilement accessible.
- Un épanchement pleural doit être exploré par ponction pleurale et en cas de négativité par biopsies sous vidéo-thoroscopie si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique.
- Une scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de points d'appels osseux et quand la TEP-TDM au 18F-FDG n'est pas indiquée ou accessible rapidement (car la maladie n'est pas accessible à un traitement locorégional). La scintigraphie osseuse peut être couplée à un scanner ("SPECT-CT"). Sinon, elle peut être complétée par une IRM ou un scanner des zones suspectes (pour une prise en charge locale).
- Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des CBNPC.
- Une évaluation des fragilités gériatriques est souhaitable en fonction de l'état général du patient et l'âge. Le dépistage d'une fragilité est proposé chez les patients à partir de 70 ans, via le questionnaire G8. Une évaluation oncogériatrique dédiée et approfondie est indiquée en cas de G8 inférieur ou égale à 14.

#### 4.1. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

- L'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique peut être faite selon les recommandations européennes (Brunelli, 2009) ou américaines (Brunelli, 2013) :

**Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ERS/ESTS (Brunelli, 2009)**



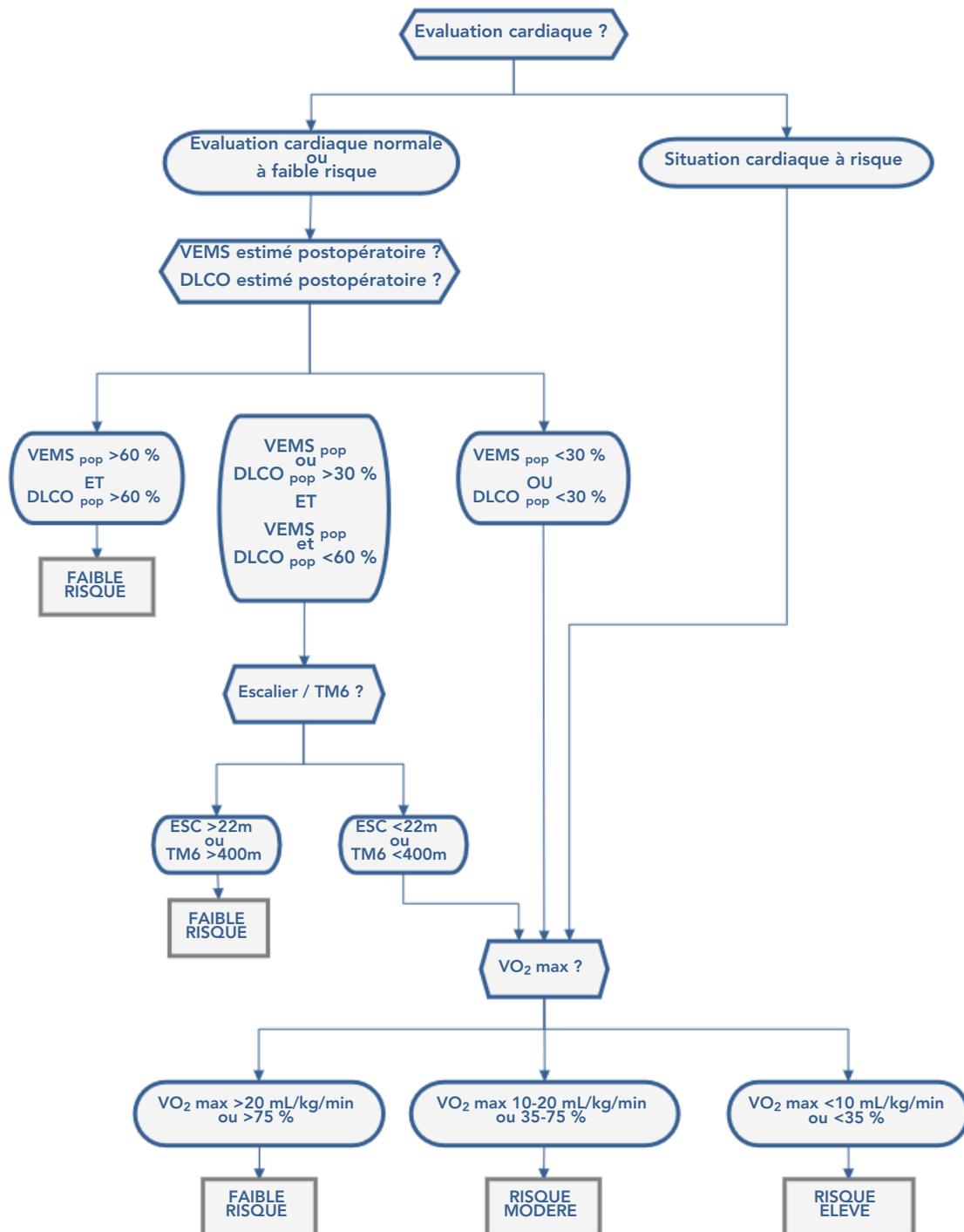
- % : toutes les valeurs sont exprimées en pourcentage de la valeur théorique
- DLCO<sub>pop</sub> : valeur postopératoire prédite de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
- VEMS<sub>pop</sub> : valeur postopératoire prédite du volume maximum expiré en 1 seconde
- VO<sub>2</sub> max : consommation maximale d'oxygène (mL/kg/min)

### Evaluation du risque cardiaque préopératoire (Brunelli, 2010)

Facteurs de risques	Score
Créatinine >176 µmoles/L	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumonectomie envisagée	1,5

- Des explorations complémentaires cardio-vasculaires doivent être demandées à l'issue de l'évaluation clinique, de l'ECG et de la créatininémie si le score est >1,5.

### Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ACCP (adapté de Brunelli, 2013)



- Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limitée.

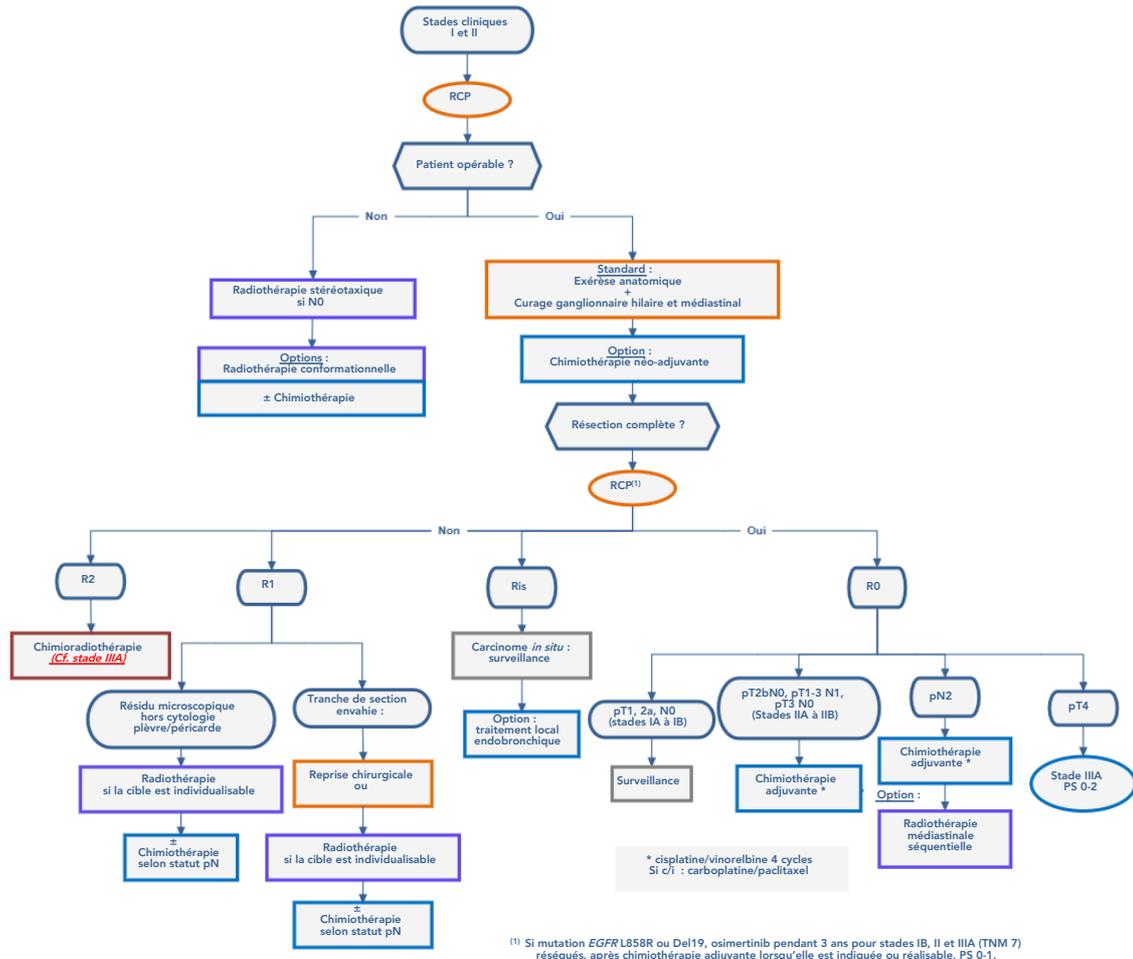
## 5. Classifications

- Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition
- Cartographie ganglionnaire (2011)

Cf. annexes

## 6. Traitement des CBNPC de stades I et II

### 6.1. Traitement des CBNPC de stades I et II



## 6.2. Stades I et II cliniques, patient opérable

### 6.2.1. Introduction

- La chirurgie du cancer bronchique doit être pratiquée par un **chirurgien qualifié** (ayant validé le DESC de chirurgie thoracique et cardiovasculaire et l'examen du Collège Français de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire dans l'option thoracique) dans un **établissement autorisé** (le seuil minimal d'activité spécifique est de 30 interventions par an et par établissement et de 20 interventions majeures curatives par an et par chirurgien (recommandations INCa)).
- Pour les chirurgiens diplômés d'autres pays européens, la validation du European Board of Thoracic Surgery est une garantie de qualité et d'homogénéité.

### 6.2.2. Attitude thérapeutique

#### 6.2.2.1. Chirurgie

- **Exérèse complète**

- La résécabilité de la tumeur ainsi que l'opérabilité du patient seront validées en RCP en présence du chirurgien thoracique.
- L'intervention sera réalisée selon les modalités techniques recommandées par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (objectif = résection R0).
- L'exérèse complète comporte nécessairement une exérèse anatomique associée à un curage ganglionnaire complet. L'étendue de l'exérèse anatomique (lobectomie, bilobectomie, pneumonectomie) est définie en fonction du volume de la tumeur, de la topographie par rapport à la scissure, à l'arbre bronchique et aux vaisseaux. Un élargissement peut être nécessaire s'il y a une extension aux structures de voisinage (péricarde, oreillette gauche, diaphragme, paroi thoracique entre autres). L'étendue de l'exérèse est également conditionnée par les EFR, les comorbidités et l'âge.
- Un curage ganglionnaire systématique est recommandé. Il concerne les ganglions interlobaires et scissuraux, hilaires et médiastinaux. Le curage doit porter sur au moins trois loges ganglionnaires médiastinales (à droite : paratrachéal, sous-carénaire et le site du ligament triangulaire ; à gauche : pré et sous-aortiques, sous-carénaire et le site du ligament triangulaire).
- Pour les petites tumeurs périphériques, il est nécessaire d'informer les patients sur les différentes voies

d'abord disponibles que sont la thoracotomie, la vidéothoroscopie et la chirurgie robotique. Les avantages et les inconvénients de chacune d'elles seront exposés aux patients avant de prendre la décision opératoire. Les techniques mini-invasives (thoracoscopie ou robot) sont recommandées pour les tumeurs de stade I (<4 cm) sans atteinte ganglionnaire (Scott, 2007) (Allen, 2011).

- **Options d'économie de parenchyme :**

- Comme alternative à la lobectomie, la segmentectomie anatomique peut être envisagée car elle est supérieure à la lobectomie pour des tumeurs périphériques <2 cm de diamètre. Un curage ganglionnaire interlobaire, scissural, hilair et médiastinal sera systématiquement réalisé (Saji, 2022 ; Licht, 2022).
- Comme alternative à la pneumonectomie, la lobectomie avec bronchoplastie et/ou angioplastie est une alternative valable à condition qu'elle procure une résection complète. La lobectomie avec bronchoplastie permet de réduire la mortalité par comparaison à la pneumonectomie. Elle peut donc être pratiquée chez l'insuffisant respiratoire qui ne tolérerait pas la pneumonectomie, mais aussi de principe chaque fois qu'elle est réalisable.
- Il est possible de proposer une segmentectomie chez un patient ayant des EFR "limites", âgé ou fragile et si la taille de la tumeur et sa localisation le permettent. La radiothérapie stéréotaxique est une alternative à discuter en RCP.
- Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée en option dans le cadre d'un essai clinique uniquement ; elle n'est pas indiquée dans le stade I et ne dispose pas de preuve factuelle dans les stades IIA.
- En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité de réaliser une radiothérapie postopératoire. Elle doit être discutée en RCP en cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse.

**Définitions de la Société Française de Chirurgie Thoracique et CardioVasculaire (SFCTCV) concernant la qualité de la résection R :**

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

- **Exérèse incomplète**

- Un résidu macroscopique R2 est une indication d'une radiothérapie ou d'une association chimioradiothérapie comme pour un cancer localement avancé.
- Un résidu microscopique R1 correspond principalement à 2 entités différentes :
  - la présence de carcinome *in situ* au niveau de la section muqueuse, justifie une surveillance attentive. En option, un traitement local (endobronchique) peut être proposé.
  - la présence de carcinome invasif sur une tranche de section doit faire discuter une reprise chirurgicale (si l'état fonctionnel et général du patient le permet) ou une radiothérapie ou une association chimioradiothérapie, si le volume cible est identifiable avec précision (clips chirurgicaux, aspect TDM de la suture sans infiltration péribronchique).

- **Exérèse incertaine** : les patients dont la résection chirurgicale est dite "incertaine" ont une survie plus faible que les patients R0 et plus élevée que les patients ayant une résection incomplète R1. La résection chirurgicale est dite incertaine si l'un des critères suivants est positif :

- moins de 3 stations N1 ou moins de 3 stations N2 examinées systématiquement
- moins qu'un curage ganglionnaire "lobe-spécifique" systématique
- envahissement de la station ganglionnaire la plus haute dans le médiastin
- présence de carcinome *in situ* sur la tranche de section bronchique
- cytologie du liquide pleural positive.

#### 6.2.2.2. Radiothérapie

(Le Pechoux, 2022)

- En cas d'exérèse complète, une radiothérapie médiastinale postopératoire quel que soit le statut ganglionnaire n'est plus recommandée (Lung Art). Des analyses de sous-groupes sont en cours.
- En cas d'exérèse incomplète, une radiothérapie postopératoire doit être discutée en RCP et sera réalisée en fonction de l'état général du patient et du repérage par l'équipe.

### 6.2.2.3. Chimiothérapie

- La chimiothérapie postopératoire systématique, chez tous les patients en état de la recevoir, est indiquée pour les stades IIA, IIB et IIIA. L'association vinorelbine-cisplatine (4 cycles) possède le meilleur niveau de preuve.
- La chimiothérapie doit être débutée si possible dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical.
- **Options :**
  - en cas de contre-indication documentée au cisplatine (âge, PS, comorbidités...), une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée.
  - une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-pemetrexed a montré sa non-infériorité dans les histologies non épidermoïdes (étude JIPANG) (Kenmotsu, 2019).
- Pour les stades pIA et pIB, la chimiothérapie postopératoire n'est pas proposée en dehors d'un essai thérapeutique.
- Les tumeurs de mauvais pronostic (atteinte de la plèvre viscérale PT2 par exemple) mais n'ayant pas atteint le seuil de 4 cm (entre 3 et 4 cm) peuvent faire l'objet d'une discussion RCP pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

### 6.2.2.4. En cas de mutation activatrice d'*EGFR*

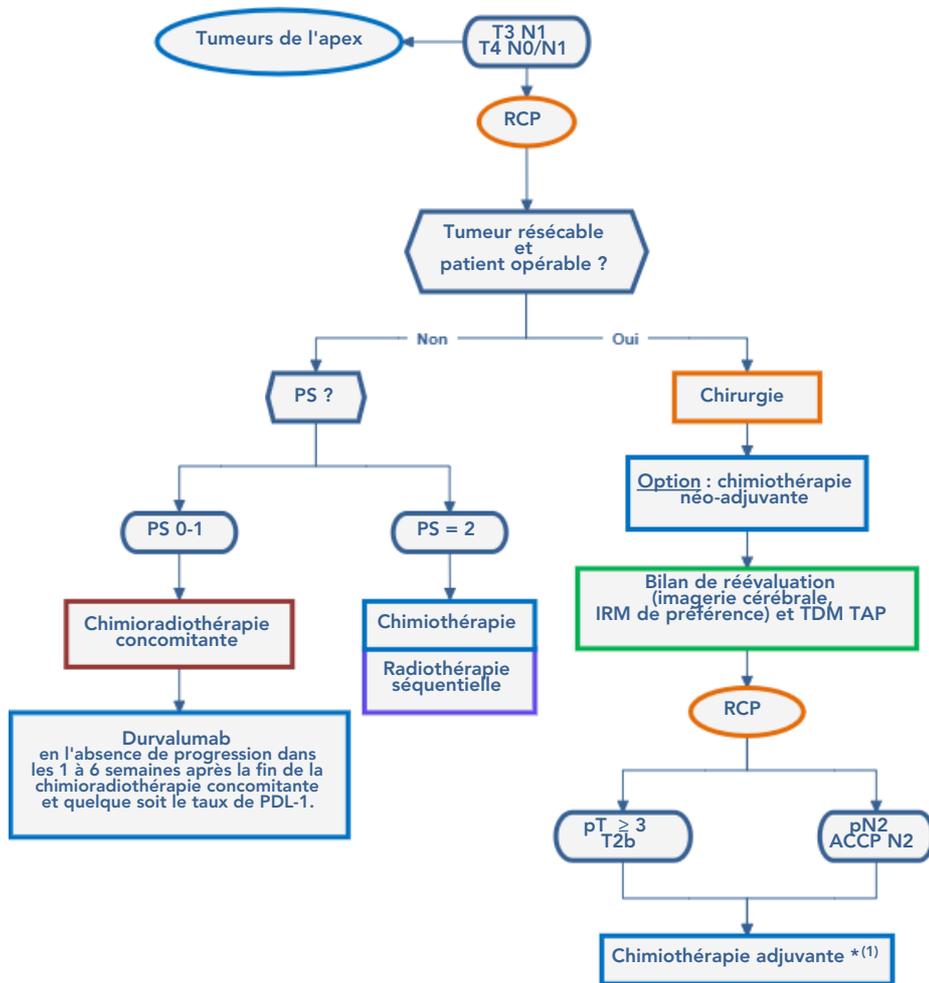
- En cas de mutation *EGFR* L858R ou Del19, l'osimertinib (ATU) est recommandé pour les patients de stades IB et II (TNM 7) réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant PS 0-1, pour une durée de 3 ans. Si la chimiothérapie n'est pas réalisable, l'osimertinib est prescrit d'emblée. Actuellement, ces recommandations se basent sur l'amélioration de la SSP mais les données de survie ne sont pas disponibles.

## 6.3. CBNPC de stades I et II cliniques inopérables

- La non opérabilité du patient devra être validée par un chirurgien thoracique qualifié.
- Si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication, **une radiothérapie, en conditions stéréotaxiques, à visée curative est recommandée.**
- En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histocytologique, la radiothérapie stéréotaxique peut être réalisée sur une lésion suspecte hypermétabolique à la TEP-TDM et évolutive, après avoir éliminé une étiologie infectieuse.
- Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie conventionnelle 3D (RT3D) ou conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), externe seule ou associée à une chimiothérapie (si preuve histocytologique de cancer).
- En cas de contre-indication à toute radiothérapie, une chimiothérapie peut être discutée s'il existe une preuve histocytologique de cancer.
- Une exérèse atypique peut être proposée dans le but d'obtenir un diagnostic histologique.

## 7. Traitement des CBNPC de stades IIIA-C

### Traitement des CBNPC de stades III T3 N1, T4 N0-N1



\* si T3 pari : discuter une radiothérapie pariétale si doute sur la qualité de l'exérèse

(1) Si mutation *EGFR* L858R ou Del19, osimertinib pendant 3 ans pour stades IB, II et IIIA (TNM 7) réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, PS 0-1.

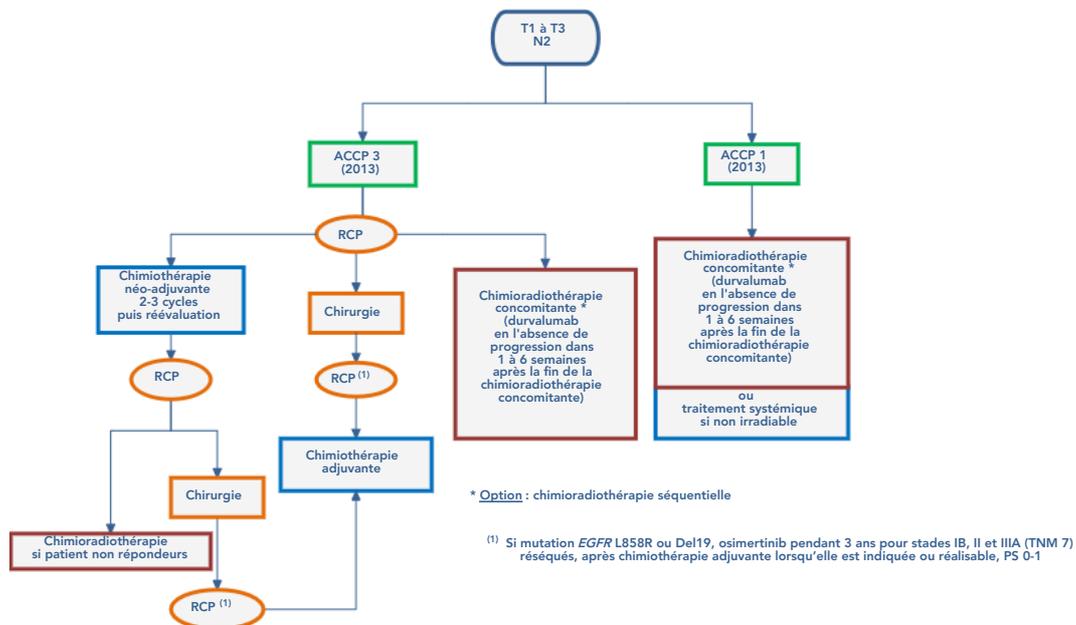
### Résécabilité des tumeurs IIIA N2 (2013)

ACCP	Diagnostic N2	Résécabilité
1	Infiltrant	Pas d'exérèse
2	Lors de la thoracotomie (peropératoire) malgré un bilan préopératoire bien conduit	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable. Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades "non-résécables".
3	Atteinte N2 évidente au scanner ou à la TEP-TDM, n'entrant pas dans le cadre du groupe 1	Résécabilité à discuter au cas par cas en RCP

- **ACCP 1** : patients présentant un aspect scanographique d'infiltration ganglionnaire médiastinale qui encercle les vaisseaux et/ou les voies respiratoires. Les ganglions lymphatiques ne peuvent plus être discernés ou mesurés en tant qu'unités indépendantes.
- **ACCP 3** : patients présentant un ou plusieurs adénomégalie(s) médiastinale(s). La taille des ganglions discrets peut être mesurée.

(Silvestri, 2013)

### Traitement des stades III T1-3 N2



- L'attitude thérapeutique sera discutée en RCP : elle dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur et du geste nécessaire (notamment si pneumonectomie).
- La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En effet, si les adénopathies circonscrites de petit volume à droite, para-trachéales basses ou inter-trachéo-bronchiques, à gauche sous-aortiques, para-aortiques ou inter-trachéo-bronchiques, peuvent être réséquées en totalité, les adénopathies para-trachéales hautes volumineuses constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une échoendoscopie bronchique et/ou œsophagienne et/ou d'une médiastinoscopie doit être systématiquement discutée en RCP afin de ne pas récuser abusivement ni d'opérer à tort certains patients.
- En cas de forte suspicion de N2, en cas d'EBUS négative, une exploration chirurgicale médiastinale doit être faite.
- Il est démontré qu'un envahissement microscopique est de moins mauvais pronostic qu'un envahissement massif et qu'une atteinte d'un seul relais ganglionnaire est moins péjorative qu'une atteinte de plusieurs niveaux (Garelli, 2016 ; Riquet, 2014).
- Les stades IIIB (T4N2 ou TxN3) sont jugés non résécables sauf quelques cas particuliers. Leur traitement repose sur une chimioradiothérapie concomitante.
- Une chimiothérapie ou une radiothérapie séquentielle peuvent être discutées en cas de contre-indication de l'association. La radiothérapie est délivrée à une dose équivalente de 66 à 70 Gy (fractionnement de 1,8 à 2 Gy/séance), éventuellement selon un schéma hypofractionné (Kaster, 2015).

### 7.1. CBNPC de stades III A (N2) résécables chez des patients médicalement opérables

- En cas d'atteinte N2 prouvée, 2 attitudes peuvent être proposées :
  - 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en péri-opératoire avec chirurgie d'exérèse (curage ganglionnaire hilair et médiastinal complet). Bilan de réévaluation après 2 cycles par imagerie cérébrale (IRM de préférence, sinon scanner injecté) et TAP-TDM (le TEP-TDM n'est pas validé dans cette indication).
  - chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire comprenant 3 à 4 cycles de doublet à base de sels de platine (dans un délai de 6 semaines postopératoire) (Pignon, 2008). L'utilisation de facteurs de croissance en prophylaxie primaire peut se justifier notamment chez les patients pneumonectomisés ou en cas de fragilité identifiée (comorbidités, âge..) (non recommandée si une pneumectomie est hautement probable sur les données de l'imagerie) : à valider en RCP.
- Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie postopératoire R0, y compris en cas d'envahissement ganglionnaire pN2. Un traitement local complémentaire pourra être discuté en RCP en cas de résection R1 si le volume cible est identifiable et *a fortiori* R2 (chimioradiothérapie).
- En cas de mutation *EGFR* L858R ou Del19, l'osimertinib (ATU) est recommandé pour les patients de stades IIIA (TNM 7) réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée ou réalisable, et restant PS 0-1, pour une durée de 3 ans. Si la chimiothérapie n'est pas réalisable, l'osimertinib est prescrit d'emblée. Actuellement, ces recommandations se basent sur l'amélioration de la SSP mais les données de survie ne sont pas disponibles.

## 7.2. CBNPC de stades IIIA non résecables et IIIB ou patients non médicalement opérables

- Une association de chimiothérapie et de radiothérapie est recommandée si l'état du patient le permet :
  - la chimiothérapie doit comporter 4 à 6 cures à base d'un sel de platine
  - et être associée à une radiothérapie à une dose d'au moins 66 Gy (66 à 70 Gy) en standard.
    - Hors essai clinique, l'augmentation de dose au-delà de 70 Gy (2 Gy/fr) n'est pas recommandée (RTOG 0617).
    - Des EFR avec VLCO sont indispensables avant le début de la radiothérapie.
    - Une VEMS ou une DLCO/VA inférieures à 60 % font discuter la radiothérapie.
    - Une technique conformationnelle est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés conformément. Une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est recommandée si elle est disponible (Guide national des procédures de radiothérapie SFRO-SFPM) (Khalifa, 2021).
- L'association chimioradiothérapie concomitante est :
  - recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, de moins de 70 ans
  - à discuter chez les sujets PS 2 ou âgés.

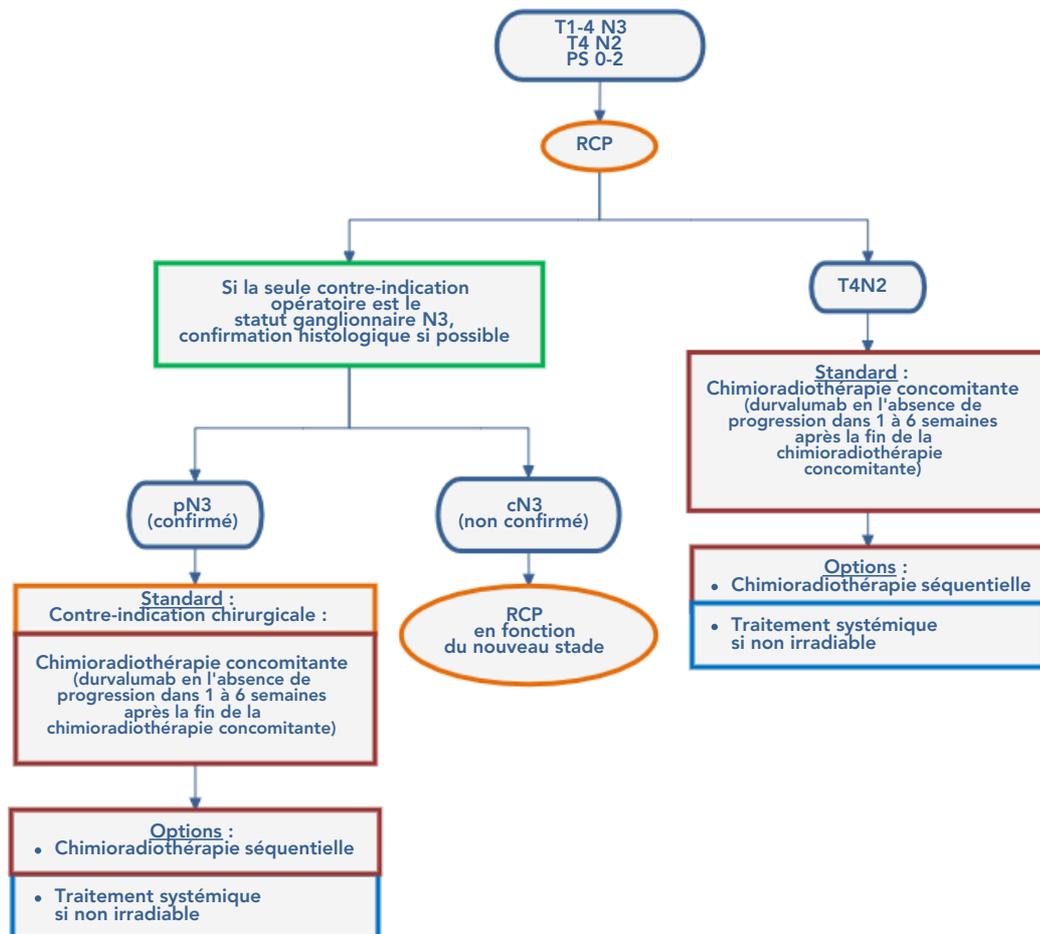
La chimiothérapie doit être un doublet à base d'un sel de platine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai) et sans bevacizumab.

Le cetuximab n'est pas recommandé (RTOG 0617).

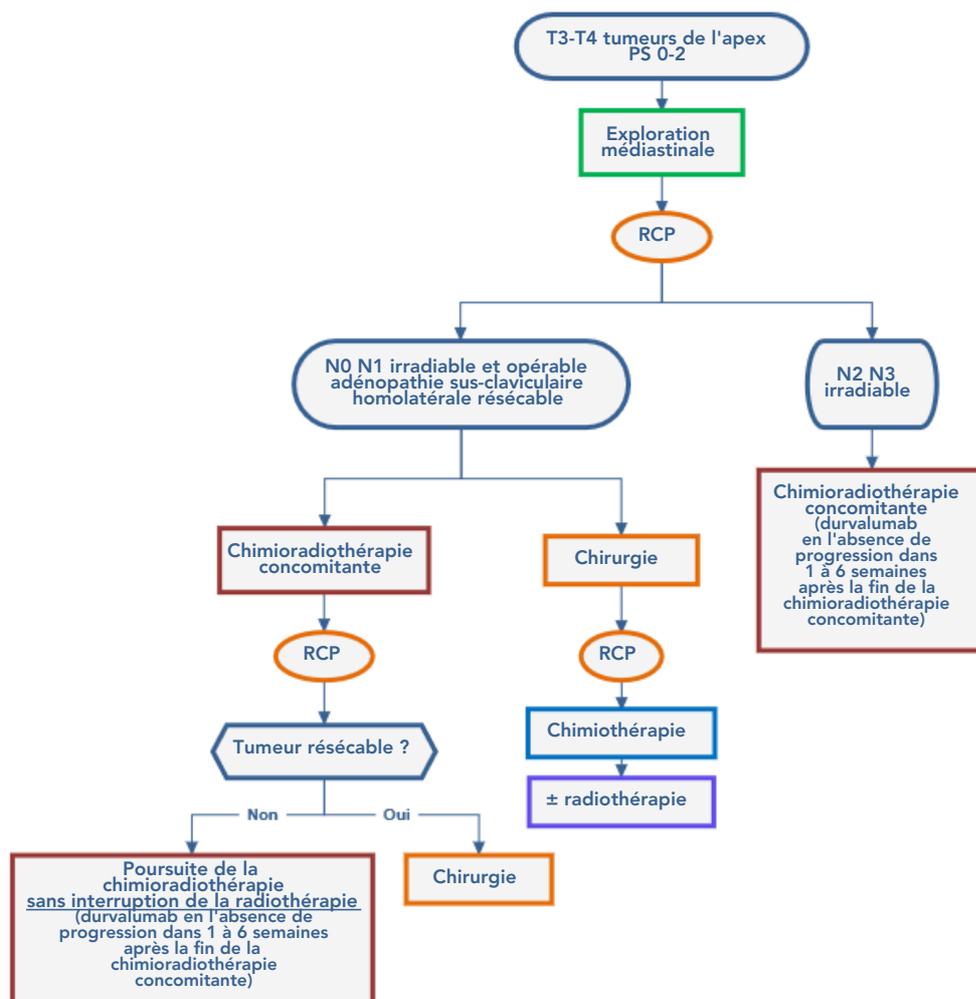
(Cf. [Liste des médicaments pris en charge en sus](#)).
- L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle est possible voire préconisée chez les patients PS 2 et/ou âgés et/ou fragiles.
- La radiothérapie est délivrée à la dose de 66 Gy (66-70 Gy) en fractionnement classique après 4 premiers cycles de chimiothérapie. Un schéma hypofractionné peut être proposé (55 Gy en 20 fractions par exemple).
- Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie sont :
  - carboplatine AUC 2 + paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (option : carboplatine toutes les 3 semaines AUC 4 ou 5 + paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire)
  - cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (J1-J22) + vinorelbine 15 mg/m<sup>2</sup> (J1-J8-J22-J29)
  - cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> (J1-J8-J29-J36) + étoposide 50 mg/m<sup>2</sup> (J1-J5-J29-J33)

**Option** : pour les carcinomes non-épidermoïdes : cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (toutes les 3 semaines) (Senan, 2016).
- L'utilisation du **durvalumab** pendant 12 mois en débutant dans les 1 à 6 semaines après la fin de la chimioradiothérapie concomitante dans les stades III non opérables non progressifs a démontré une efficacité importante contre placebo en termes de survie sans progression (essai PACIFIC). Le durvalumab a aussi montré une réduction du risque métastatique. Tous les patients sont éligibles au durvalumab quel que soit leur statut PDL-1. Une pneumopathie radique de grade >2 est une contre-indication au durvalumab. Ces résultats ne peuvent pas être appliqués aux autres anti-PDL-1.
- Il n'y a pas d'indication validée de chimiothérapie néo-adjuvante avant chimioradiothérapie mais le début de la radiothérapie, souvent décalé car impossible avant 4 semaines, impose de commencer par une cure de chimiothérapie.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie de consolidation, après chimioradiothérapie.

### 7.2.1. Traitement des CBNPC de stades III T1-4 N3 et T4 N2



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

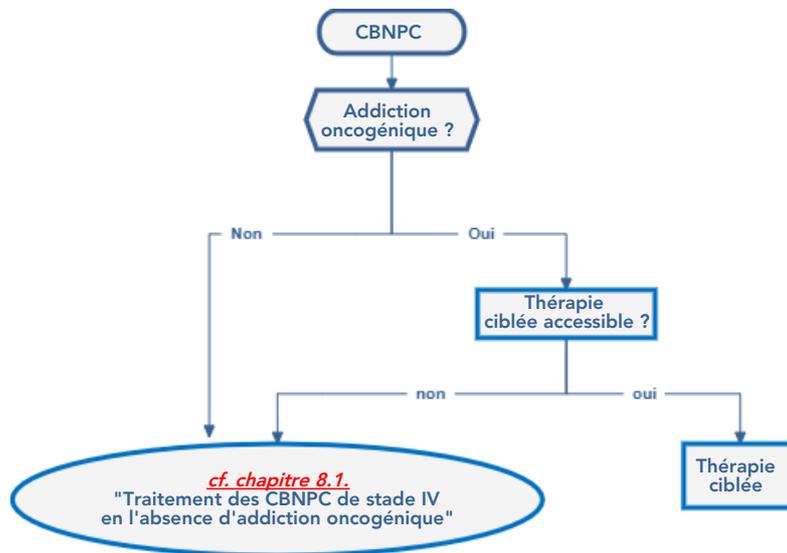


- Une suspicion d'atteinte vertébrale doit faire réaliser une IRM vertébrale dans le but d'une meilleure stratégie chirurgicale.
- Une suspicion d'atteinte de la jonction cervico-thoracique doit faire réaliser une IRM de cette jonction à la recherche d'un envahissement vasculaire (vaisseaux sous-claviers) et nerveux (plexus brachial).
- L'imagerie scanographique doit comporter des coupes cervico-thoraciques injectées et bénéficier d'une analyse précise de l'extension osseuse au niveau des vertèbres et des côtes.
- La chirurgie doit être réalisée par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique et ayant l'expérience de ce type de chirurgie. Cette chirurgie est réservée à des équipes de centres de référence.
- Dès la première RCP, l'opérabilité doit être définie par un chirurgien thoracique qualifié et expérimenté. En cas de N2 prouvé (par médiastinoscopie ou ponction sous EBUS), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.
- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) et de radiothérapie entre 40 et 46 Gy, puis une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la chimiothérapie, jusqu'à une dose comprise entre 66 et 70 Gy (sans interrompre la radiothérapie, le temps du bilan et de la prise de décision en RCP).
- Chez les patients non opérables, une association chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle doit être réalisée pour les patients PS 2 ou âgés ou fragiles.

## 8. Traitement des CBNPC de stade IV

(Planchard, 2018)

- Pour les CBNPC non épidermoïdes et en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs ou qui ont fumé <100 cigarettes au total, <15PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 10 ans, il est nécessaire de disposer d'une analyse de biologie moléculaire avant de débiter le traitement (thérapie ciblée disponible au remboursement en 1<sup>ère</sup> ligne) si l'état général du patient le permet.



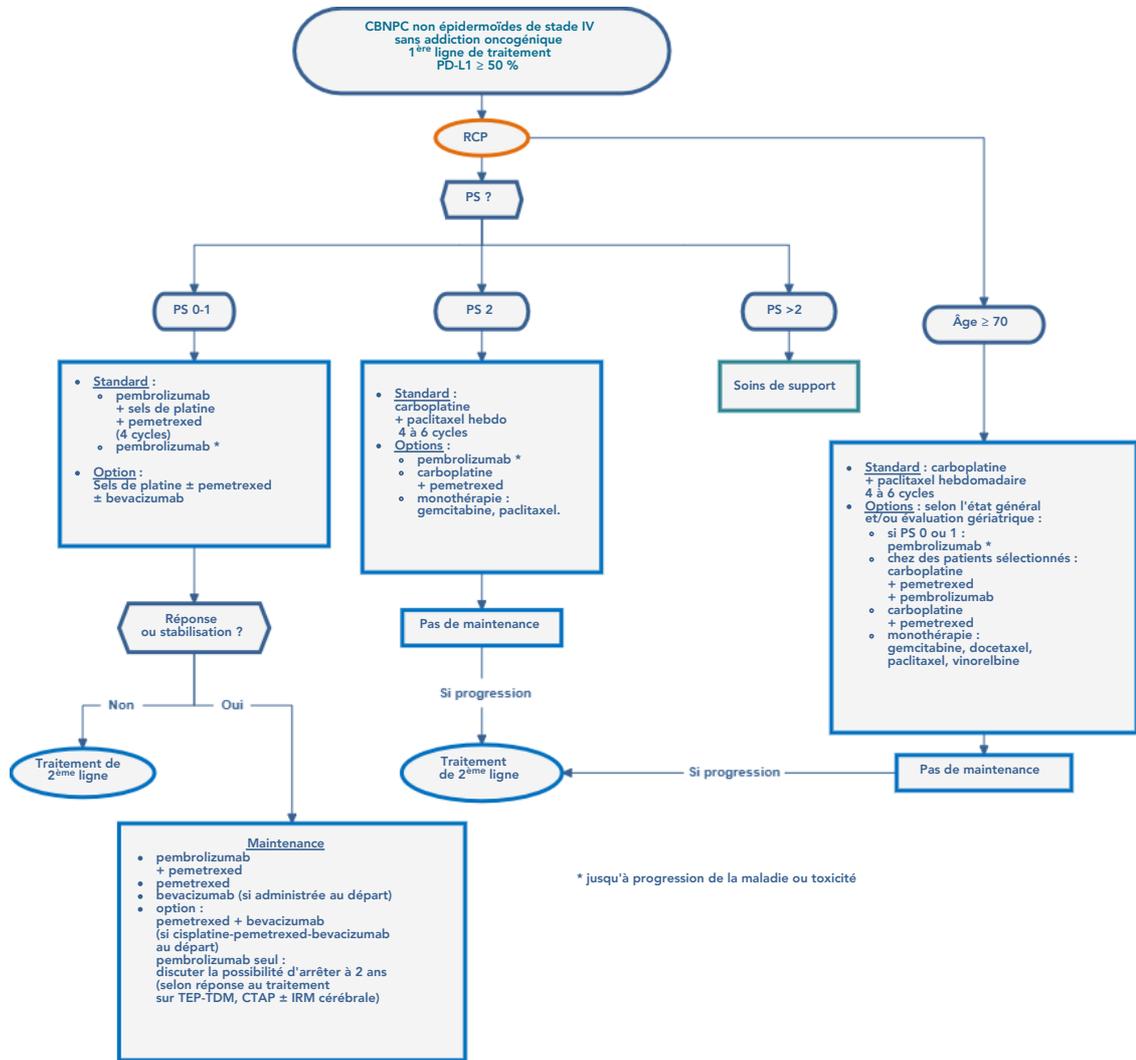
## 8.1. Traitement des CBNPC de stade IV en l'absence d'addiction oncogénique

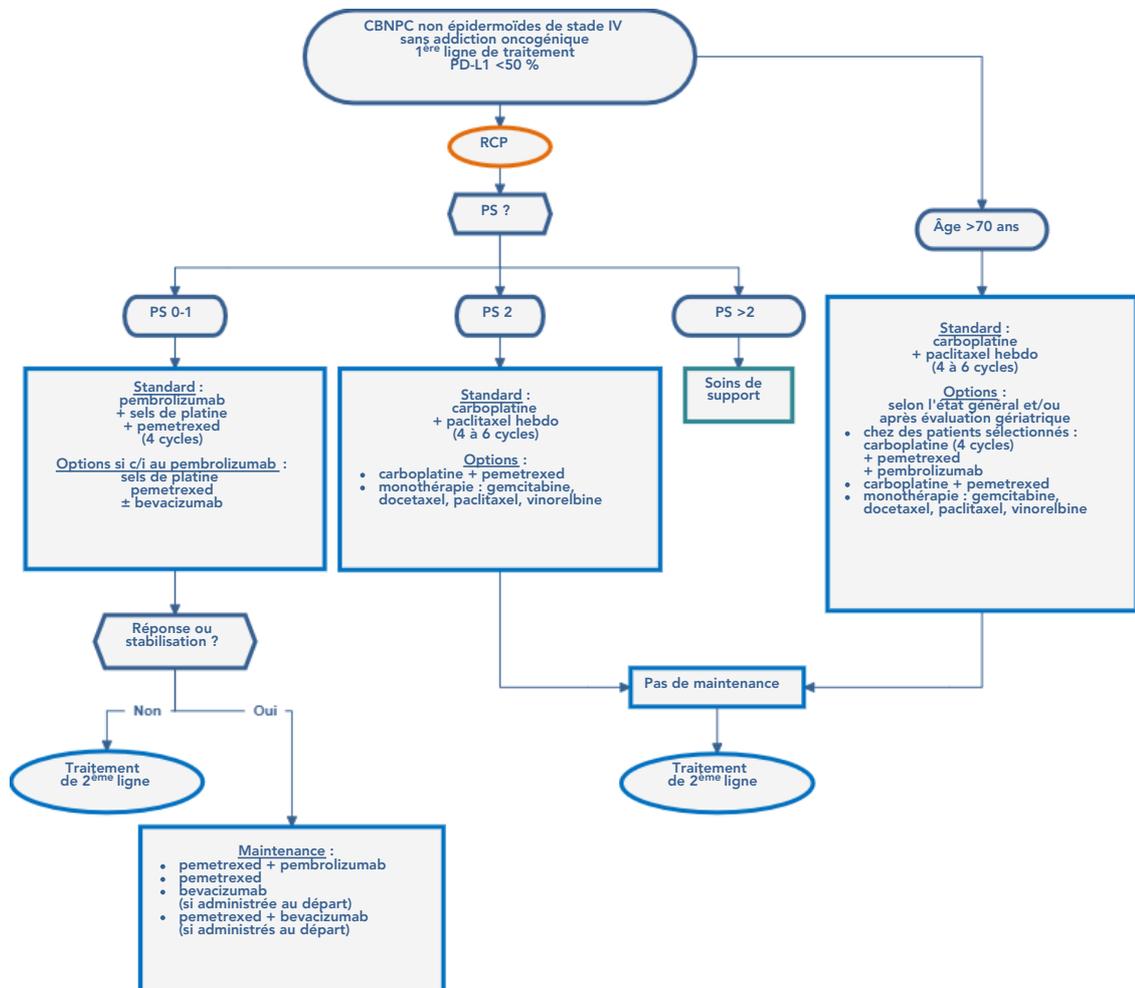
- Une maladie oligométastatique doit faire discuter un traitement systémique en association au traitement local bifocal (chirurgie ou radiothérapie)  
(Cf. référence [Maladie oligométastatique](#)).

### 8.1.1. Non épidermoïdes

#### 8.1.1.1. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

- Pour les carcinomes non épidermoïdes, la première ligne de traitement ne doit se décider qu'avec la connaissance des altérations moléculaires éventuelles et du statut PD-L1 :
  - **PD-L1 ≥ 50 %** : soit :
    - **Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines)** ([Reck, 2016](#)).  
(Si le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale contrôlée, il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines).
    - **Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) + sels de platine + pemetrexed, 4 cures suivies d'une maintenance par pemetrexed + pembrolizumab** ([Gandhi, 2018](#)).
    - L'association immunothérapie + chimiothérapie est à privilégier en cas de lésions menaçantes avec un risque d'hyperprogression.
    - Les facteurs suivants sont associés à une moins bonne réponse à la mono-immunothérapie :
      - PS ≥ 2
      - corticoïdes à forte dose
      - antibiothérapie dans les 30 jours précédant le traitement
      - le fait d'être non-fumeur.
    - Dans ces cas, l'association chimiothérapie + immunothérapie est privilégiée sauf pour les PS supérieurs ou égaux à 2.
    - En cas de contre-indication au pembrolizumab : bithérapie à base de sels de platine +/- bevacizumab.
    - Cemiplimab : [avis favorable](#) au remboursement de la CT du 06 octobre 2021 ([Khalife, 2021](#))
    - Atezolizumab : AMM mais pas de remboursement
  - **PD-L1 < 50 %** : **pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed** ([Gandhi, 2018](#)).
    - En cas de contre-indication à l'immunothérapie : bithérapie à base de sels de platine ± bevacizumab
    - L'association atézolizumab + carboplatine + paclitaxel + bevacizumab possède une AMM (mais ne bénéficie pas de remboursement)
    - L'association de la chimiothérapie (2 cures) avec nivolumab et ipilimumab possède une AMM mais pas de remboursement (étude Checkmate 9LA)
    - Durée optimale de la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne dans les stades IV :
      - 4 à 6 cures (hors immunothérapie) sauf si progression ou intolérance
      - si stabilité ou association au pembrolizumab : maximum de 4 cures.



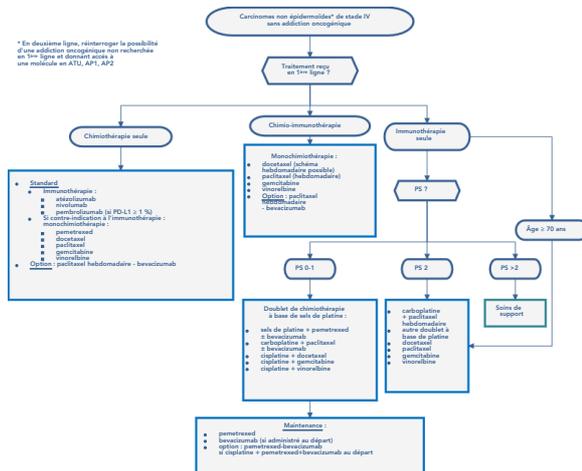


#### 8.1.1.2. Traitement de maintenance

- Dans les essais d'enregistrement, le pembrolizumab est administré pour une durée maximale de 2 ans associé au pemetrexed (arrêt si intolérance) en cas d'association chimio-immunothérapie d'emblée. Néanmoins, selon l'AMM, le pembrolizumab est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. L'arrêt du pembrolizumab peut être proposé au-delà de 2 ans selon l'évaluation à 2 ans, la tolérance et l'avis du patient.
- Pour les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublet de chimiothérapie à base de sels de platine :
  - poursuite du bevacizumab si cette molécule a été administrée au départ
  - poursuite du pemetrexed en traitement d'entretien toutes les 3 semaines (à l'exception des sujets âgés)
  - option : poursuite du bevacizumab associé au pemetrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.
- Le traitement de maintenance n'est pas indiqué au-delà de 70 ans.

### 8.1.1.3. Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

- Il est souhaitable de disposer des résultats des altérations moléculaires des gènes *cMET*, *HER2*, *RET*, *KRAS G12C*, *NTRK*, *BRAF* avant de débiter la deuxième ligne.
- A partir de la deuxième ligne, la durée du traitement dépend de la tolérance, de l'efficacité du traitement et de l'état général.  
En cas d'oligo-progression sous immunothérapie, la poursuite de l'immunothérapie peut être discutée en RCP après un traitement local du site témoin de la progression.
- En cas de chimiothérapie seule en 1<sup>ère</sup> ligne :
  - immunothérapie seule : atézolizumab, nivolumab (quel que soit le statut PD-L1)
  - immunothérapie seule : pembrolizumab (si statut PD-L1  $\geq$  1 %)
  - en cas de contre-indication à l'immunothérapie : chimiothérapie seule (pemetrexed, docetaxel, gemcitabine, paclitaxel ou vinorelbine)
  - option : paclitaxel hebdomadaire-bevacizumab.
- En cas de chimio-immunothérapie en première ligne : chimiothérapie (docetaxel (schéma hebdomadaire possible), gemcitabine, paclitaxel hebdomadaire). L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab est une option qui a démontré une meilleure efficacité que le docetaxel (Cortot, 2020) mais ne bénéficie pas d'AMM au moment de la rédaction de cette référence.
- En cas d'immunothérapie seule en première ligne : bithérapie à base de sels de platine  $\pm$  bevacizumab en deuxième ligne possible.
- En cas de chimiothérapie seule : immunothérapie seule (atézolizumab, nivolumab (quel que soit le statut PD-L1) ; pembrolizumab (si statut PD-L1  $\geq$  1 %)).



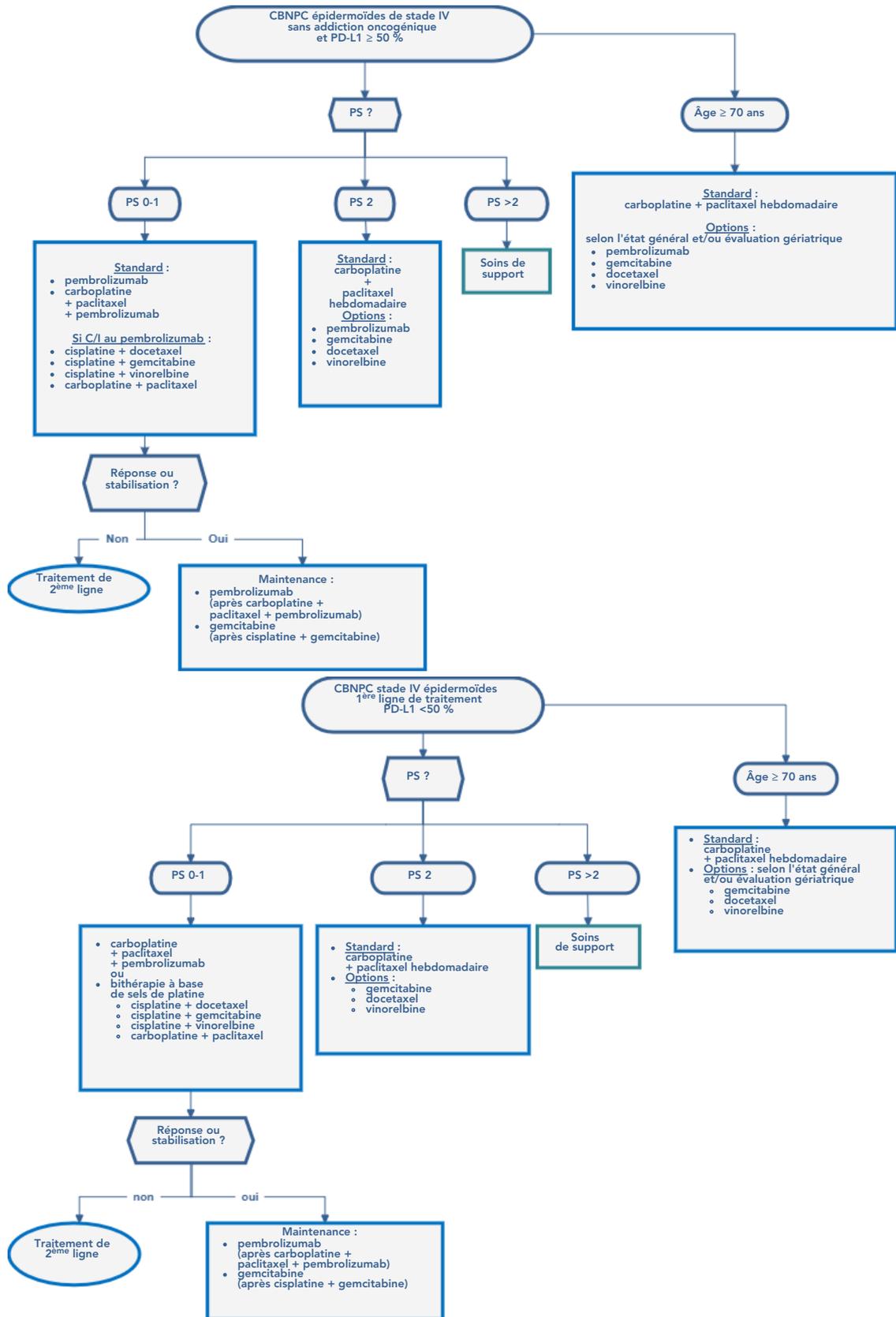
## 8.1.2. Epidermoïdes

### 8.1.2.1. Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

- Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne se décide en fonction du statut PD-L1 :
  - **PD-L1 ≥ 50 % :**
    - Soit **pembrolizumab (à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines)** (Reck, 2016). Lorsque le pembrolizumab est bien toléré et la maladie tumorale contrôlée, il est possible de délivrer le pembrolizumab à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines.
    - Soit **pembrolizumab (200 mg en dose unique) + carboplatine (AUC 6) + paclitaxel (175 à 200 mg/m<sup>2</sup>) J1/J22** pour 4 cycles, suivi d'une poursuite du pembrolizumab jusqu'à progression ou toxicité (Paz-Ares, 2018).
    - L'association immunothérapie + chimiothérapie est à privilégier en cas de lésions menaçantes avec un risque d'hyperprogression.
    - Les facteurs suivants sont associés à une moins bonne réponse à la mono-immunothérapie :
      - PS ≥ 2
      - corticoïdes à forte dose
      - antibiothérapie dans les 30 jours précédant le traitement
      - le fait d'être non-fumeur.
    - Dans ces cas, l'association chimiothérapie plus immunothérapie est privilégiée sauf pour les PS sup ou égal à 2.
    - **En cas de contre-indication au pembrolizumab :** bithérapie à base de sels de platine.
    - Cemiplimab : avis favorable au remboursement de la Commission de Transparence du 6 octobre 2021 (Khalifa, 2021).
    - Atezolizumab : AMM disponible mais non remboursé.
  - **PD-L1 <50 % :**
    - **Pembrolizumab (200 mg en dose unique) + carboplatine (AUC 6) + paclitaxel (175 à 200 mg/m<sup>2</sup>) J1/J22** pour 4 cycles, suivi d'une poursuite du pembrolizumab jusqu'à progression ou toxicité (Paz-Ares, 2018).
    - **En cas de contre-indication à l'immunothérapie, bithérapie à base de sels de platine** pour 4 ou 6 cycles selon la tolérance et l'efficacité.
    - En cas de contre-indication à l'immunothérapie : bithérapie à base de sels de platine ± bevacizumab
    - L'association de la chimiothérapie (2 cures) avec nivolumab et ipilimumab possède une AMM mais pas de remboursement (étude Checkmate 9LA).

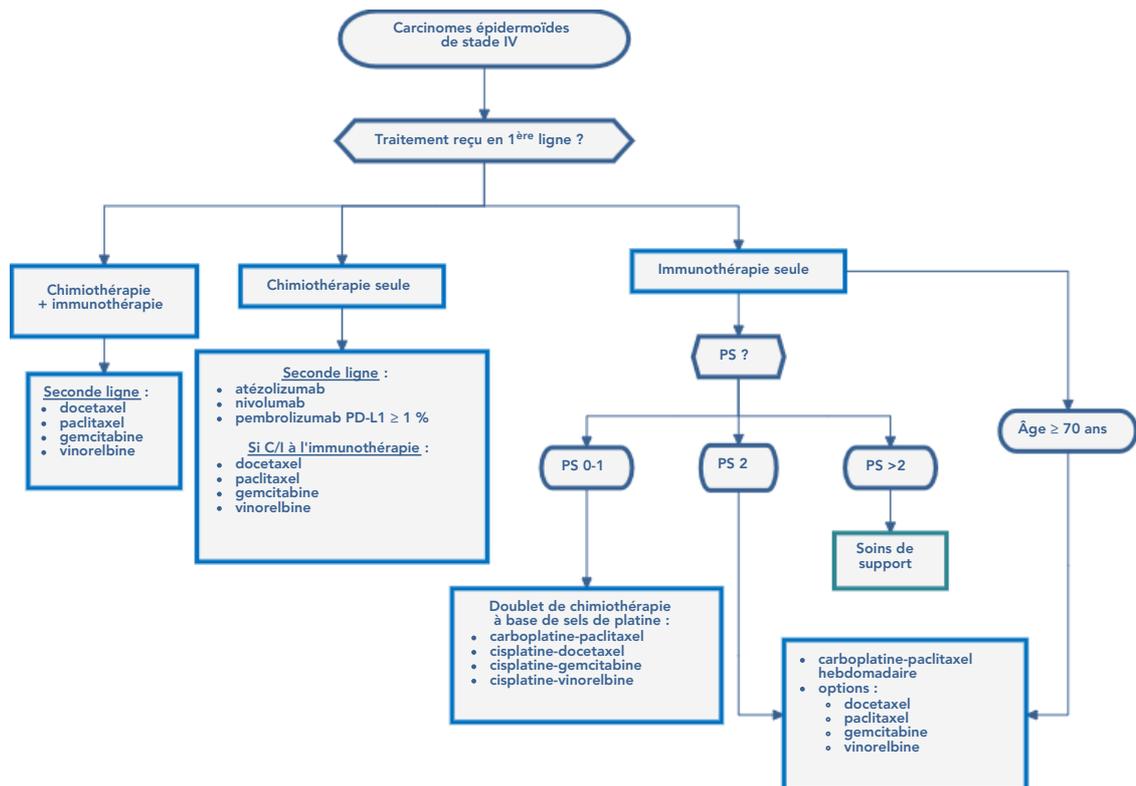
### 8.1.2.2. Traitement de maintenance

- Poursuite du pembrolizumab à la même dose après carboplatine/paclitaxel/pembrolizumab (4 cycles d'induction) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (Paz-Ares, 2018).
- Option : gemcitabine chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine + gemcitabine.



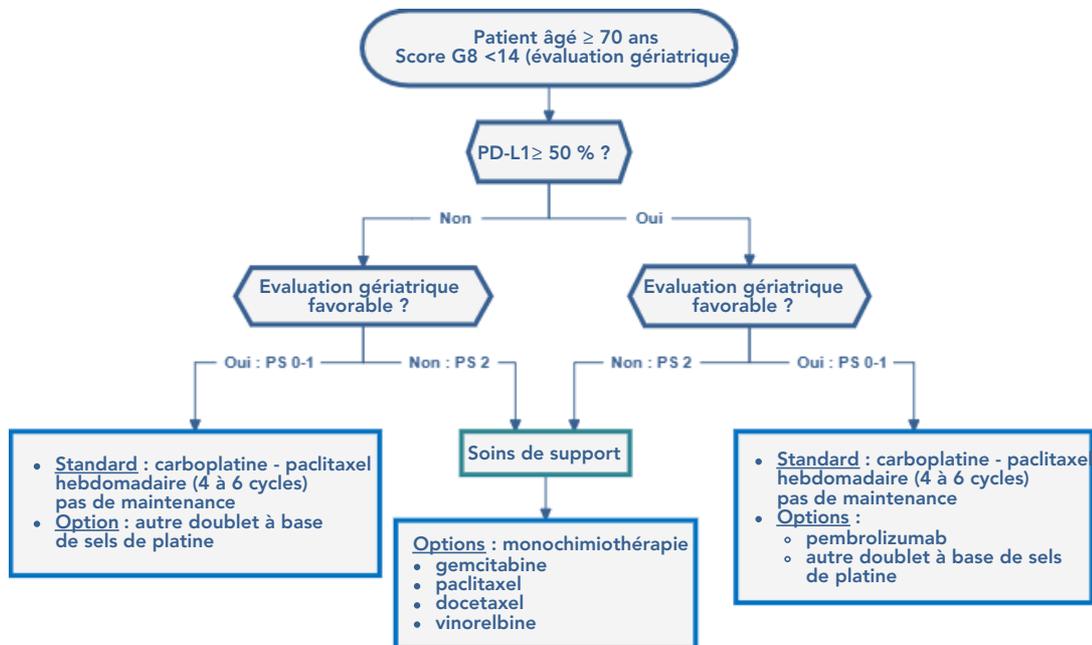
### 8.1.2.3. Traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

- En cas d'oligo-progression sous immunothérapie, la poursuite de l'immunothérapie peut être discutée en RCP après un traitement local du site témoin de la progression.
- En cas d'immunothérapie seule en 1<sup>ère</sup> ligne : bithérapie à base de sels de platine sans pemetrexed.
- En cas de chimio-immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne : chimiothérapie seule (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel ou vinorelbine).
- En cas de chimiothérapie seule en 1<sup>ère</sup> ligne :
  - immunothérapie seule : atézolizumab, nivolumab (quel que soit le statut PD-L1)
  - immunothérapie seule : pembrolizumab (si statut PD-L1  $\geq 1$  %)
  - en cas de contre-indication à l'immunothérapie : chimiothérapie seule (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel ou vinorelbine).
- La durée du traitement dépend de la tolérance et de l'efficacité du traitement ainsi que de l'état général du patient.

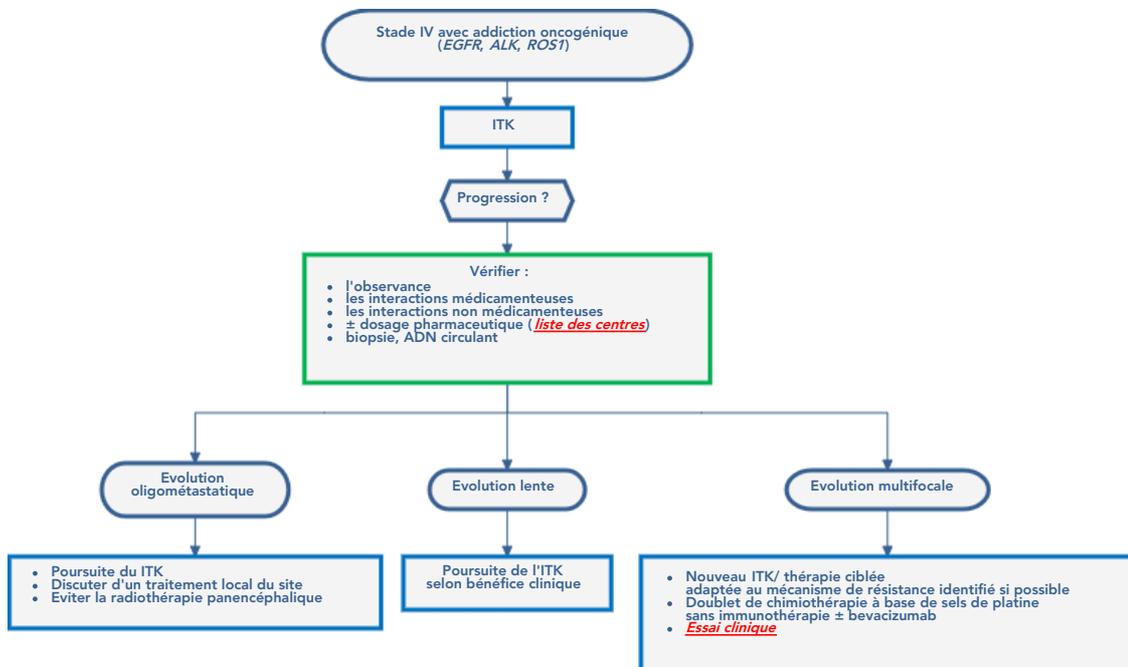


### 8.1.3. Populations particulières

- **Patients <70 ans mais PS  $\geq 2$**  : l'association à privilégier est carboplatine-paclitaxel hebdomadaire. L'utilisation du pembrolizumab en monothérapie peut cependant être discutée en RCP si PD-L1  $\geq 50$  %.
- **Patients >70 ans :**
  - **évaluation gériatrique favorable, PS 0 ou 1 :**
    - l'association à privilégier est carboplatine-paclitaxel hebdomadaire (Quoix, 2011)
    - l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie peut cependant être discutée en RCP si PD-L1  $\geq 50$  %.
  - **évaluation gériatrique défavorable, PS 2 :**
    - soins de support à proposer
    - option : monothérapie par gemcitabine, paclitaxel hebdomadaire, vinorelbine.
  - **évaluation gériatrique défavorable, PS >2, quel que soit l'âge :** soins de support.



## 8.2. Traitement des CBNPC de stade IV avec addiction oncogénique



- La recherche d'une addiction oncogénique doit être systématique au moment du diagnostic du stade avancé :
  - de tout carcinome non épidermoïde, quel que soit le profil clinique
  - en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs ou qui ont fumé <100 cigarettes au total, ou petits fumeurs, <15PA ou des ex-fumeurs ayant arrêté depuis plus de 10 ans (Planchard, 2018).
- Cette recherche doit comprendre :
  - de manière indispensable :
    - mutations d'*EGFR*
    - réarrangements d'*ALK* et de *ROS1*.
  - de manière recommandée pour le choix de traitements de 2<sup>ème</sup> ligne (selon AMM ou AAP ou AAC) :
    - mutations de *BRAF V600E*
    - mutations exon 14 de *Met*
    - mutations de *KRAS G12C*
    - réarrangements de *NTRK*
    - réarrangement de *RET*
    - mutations d'*HER2* (dans la partie facultative car pas d'accès précoce ce jour)
    - réarrangements *NRG1*
    - amplification de *MET*.

Différentes techniques de biologie moléculaires permettent le diagnostic des anomalies géniques :

Encourager à recourir à la NGS (ADN et ARN) systématique pour rechercher / identifier les transcrits de fusion et les co-mutations.

**Tableau 1** : Analyses de biologie moléculaire à effectuer au diagnostic

	Analyses indispensables	Analyses fortement recommandées	Analyses optionnelles
	AMM en 1 <sup>ère</sup> ligne	AMM/AAP en 2 <sup>ème</sup> ligne	Essais cliniques
Mutations	<i>EGFR</i>	<i>EGFR ins exon 20</i> <i>BRAF V600E</i> <i>MET exon 14</i> <i>KRAS G12C</i>	<i>HER2</i>
Réarrangements	<i>ALK</i> <i>ROS1</i>	<i>RET</i> <i>NTRK</i>	autres ( <i>NRG1</i> ...)
Amplification			<i>HER2, MET</i>

**Tableau 2** : Différentes techniques de biologie moléculaires permettant le diagnostic des anomalies moléculaires

	Mutations	Réarrangements	Amplifications
Test unitaire			
IHC		+ ( <i>ALK, ROS1</i> )	
PCR*, PCR digitale ou techniques ciblées multiplex**	+	+	
FISH		+	+
Panel NGS			
ADN***	+	+	+
ARN	+	+	

\* Une seule mutation est recherchée à la fois avec un puit de PCR utilisé par mutation, possibilité de recherche jusqu'à épuisement de l'échantillon. La technique est très sensible : elle est en particulier appliquée à la détection de mutations dans l'ADN tumoral circulant du plasma (ou autres liquides) ou en cas de très faible cellularité tumorale du tissu analysé.

\*\* Seules certaines mutations sont recherchées dans un exon ou plusieurs exons d'un gène considéré(s) selon les panels des sondes utilisées.

\*\*\* Séquençage de nouvelle génération ou NGS : séquençage de différents exons des gènes du panel et pas forcément sur l'ensemble du gène : attention au panel NGS utilisé.

- La présence d'une **addiction oncogénique**, à l'exception de **RET**, **c-MET** et **BRAF**, est un critère de prédiction à la non réponse à une immunothérapie.
- Par ailleurs, il existe un risque majoré de toxicité lorsque les inhibiteurs de kinase sont prescrits après une immunothérapie et donc la séquence thérapeutique à privilégier est de positionner les ITK avant les ICI. (Mazières, 2019)
- Avant de débiter un traitement par immunothérapie, il convient d'attendre les résultats de biologie moléculaire même en ayant reçu le résultat de l'IHC de PD-L1 car :
  - l'expression de PD-L1 est inhérente à l'addiction oncogénique et non synonyme d'une réponse immunitaire anti-tumorale (Berghoff, 2019 ; Gettinger, 2016)
  - une efficacité globalement moins importante des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est observée dans ces situations (Mazières, 2019)
  - un risque accru de toxicité existe en cas de séquence rapprochée immunothérapie puis inhibiteur de kinase (Schoenfeld, 2019 ; Spigel, 2018).
- Les rares situations d'urgence vitale faisant indiquer le début d'un traitement systémique sans attendre les résultats de biologie moléculaire seront traitées par une chimiothérapie à base de sels de platine, éventuellement associée au bevacizumab mais sans immunothérapie (en cas de forte suspicion d'addiction, non fumeur, ancien petit fumeur, origine asiatique).
- La surveillance cérébrale des patients présentant une addiction oncogénique doit être réalisée si possible par une IRM cérébrale avec injection de gadolinium plutôt qu'un scanner cérébral en raison du tropisme cérébral particulier des CBNPC avec addiction oncogénique et d'une plus grande sensibilité de l'IRM.
- La progression sous inhibiteur de tyrosine kinase en cas d'addiction oncogénique :
  - doit faire réaliser une rebiopsie (tissu et/ou biopsie liquide) pour documenter des mécanismes de résistance histomoléculaires (ADN/ARN tissulaire, ADN tumoral circulant) et permettre l'adaptation éventuelle de la stratégie de traitement ultérieur
  - doit faire rechercher un défaut d'observance et/ou la présence d'une interaction médicamenteuse. Un dosage plasmatique de l'ITK peut être utile selon l'ITK (cf. liste des centres) (Mueller-Schoell, 2021)
  - si elle est lente et/ou peu symptomatique, autoriser la poursuite de l'ITK
  - si elle est oligométastatique, peut faire discuter la poursuite de l'ITK et un traitement local du ou des sites progressif(s) en évitant si possible la radiothérapie cérébrale pan-encéphalique
  - si elle est multifocale, changer le traitement systémique. Il sera adapté aux données de la rebiopsie. En l'absence de mécanisme de résistance ciblable, une chimiothérapie à base de sels de platine ± bevacizumab sans immunothérapie sera privilégiée. L'ITK ne sera alors arrêté que quelques jours avant le début de la nouvelle ligne de traitement afin d'éviter les phénomènes de rebond tumoral (effet "flare-up").

### 8.2.1. Mutation activatrice *EGFR*

L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.

Traitement	Insertions exon 20 de l' <i>EGFR</i>	Mutation activatrice de l' <i>EGFR</i>
1 <sup>ère</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>essai clinique</li> <li>chimiothérapie ± bevacizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osimertinib* (en cas de délétion de l'exon 19 ou de mutation L858R)</li> <li>afatinib</li> <li>erlotinib</li> <li>géfítinib (Ramalingam, 2020)</li> </ul>
2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>essai clinique</li> <li>mobocertinib (AAC) (Rotshild, 2020)</li> <li>amivantanab (AAC) (Park, 2021)</li> <li>poziotinib (AAC) (Le, 2020)</li> <li>chimiothérapie ± bevacizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>si ITK de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération, osimertinib si mutation T790M</li> <li>essai clinique</li> <li>chimiothérapie ± bevacizumab</li> </ul>

\* L'osimertinib, ITK de 3<sup>ème</sup> génération, a été comparé en essai de phase III randomisée aux ITK de 1<sup>ère</sup> génération pour les mutations communes d'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R) et s'avère supérieur aux ITK de 1<sup>ère</sup> génération (erlotinib, géfítinib) (Ramalingam, 2020).

En cas d'oligo-progression sous ITK, la poursuite de l'ITK peut être discutée en RCP après un traitement local du site témoin de la progression.

L'immunothérapie seule ou en association n'est pas indiquée.

### 8.2.2. Réarrangement de *ALK*

L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.

Traitement	Options	
1 <sup>ère</sup> ligne	alectinib* ou brigatinib* (Camidge, 2020) ou lorlatinib si remboursé*** (Shaw 2020)	crizotinib ou ceritinib
lignes ultérieures	alectinib, brigatinib, lorlatinib, ceritinib**	
Après ITK	<ul style="list-style-type: none"> <li>essai thérapeutique</li> <li>chimiothérapie : sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab</li> </ul>	

\* L'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib, ITK de 3<sup>ème</sup> génération ont été comparés en essai de phase III aux ITK de 1<sup>ère</sup> génération et s'avèrent supérieur au crizotinib.

\*\* Le choix du traitement de deuxième ligne se fera en fonction de l'ITK reçu en première ligne vers un autre ITK adapté au profil moléculaire de la progression et en fonction de la tolérance.

\*\*\* AMM présente (Shaw 2020).

En cas d'oligo-progression sous ITK, la poursuite de l'ITK peut être discutée en RCP après un traitement local du site témoin de la progression.

L'immunothérapie seule ou en association n'est pas indiquée.

### 8.2.3. Réarrangement de *ROS1*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.
- Le traitement par crizotinib est recommandé (AMM mais non remboursé en première ligne, remboursement en deuxième ligne) (Avis HAS favorable au remboursement du 13 mai 2020).
- En deuxième ligne, une chimiothérapie à base de sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab est recommandée.
- Le ceritinib, le lorlatinib (accès compassionnel possible) ont une activité anti-ROS1 mais ne sont actuellement pas remboursés dans cette indication.
- Le brigatinib a une activité anti-ROS in vitro et en phase II.

#### 8.2.4. Mutation *BRAF V600E*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.
- Première ligne :
  - un traitement par dabrafenib et trametinib a montré son efficacité mais n'a pas le remboursement.
  - à défaut : chimiothérapie à base de sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab. L'utilisation d'une immunothérapie sera préférée en troisième ligne (il y a un risque de surtoxicité sévère (syndrome d'activation macrophagique ou FAM) si association dabrafenib et trametinib donnée après l'immunothérapie).
- En deuxième ligne :
  - un traitement par dabrafenib et trametinib est efficace (AMM et remboursement en situation avancée, en deuxième ligne et plus, après échec d'une première ligne de chimiothérapie et/ou immunothérapie) ([Commission de transparence, 8 janvier 2020](#)).
  - alternative thérapeutique : chimiothérapie et/ou immunothérapie (taux de réponse à l'immunothérapie plus faible en cas de mutation V600E par rapport aux autres mutations de *BRAF*).

#### 8.2.5. Mutation d'épissage de l'exon 14 de *cMET*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.

Traitement	Mutation d'épissage de l'exon 14 <i>cMET</i>
1 <sup>ère</sup> ligne	Chimiothérapie : sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab ou essai thérapeutique
2 <sup>ème</sup> ligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• crizotinib (CPC*)</li> <li>• capmatinib (arrêté mais disponible en renouvellement AAC)</li> <li>• tepotinib (arrêté mais disponible en renouvellement AAC) Paik 2020</li> <li>• chimiothérapie</li> </ul>

\* Dans l'indication suivante : "traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de cMet, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie."

- L'immunothérapie sera préférée en troisième ligne (risque de surtoxicité si thérapie ciblée après l'immunothérapie)

#### 8.2.6. Fusion *NTRK*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.
- Le larotrectinib est disponible (AMM mais pas de remboursement chez l'adulte) ([Drilon, 2020](#)).
- Le selitrectinib est arrêté depuis le 02 aout 2021 mais il est disponible pour les patients dont le traitement a été initié en renouvellement de prescription en AAC.
- L'entrectinib dispose d'une AMM (européenne) sans remboursement ([Drilon, 2020](#)).
- A défaut ou pour les lignes ultérieures, une chimiothérapie doit être proposée.

#### 8.2.7. Réarrangement de *RET*

- Une inclusion dans un essai clinique est à privilégier, quelle que soit la ligne de traitement.

Traitement	Réarrangement de <i>RET</i>
1 <sup>ère</sup> ligne	Chimiothérapie : sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab Ou essai thérapeutique
2 <sup>ème</sup> ligne	pralsetinib (AAC renouvellement*) ( <a href="#">Gainor, 2019 ; 2020</a> ) selpercatinib ( <a href="#">Drilon, 2020</a> ) (AMM) (AAC)

\* Pralsetinib (AMM) mais AAP précoce post AMM refusé par la HAS ; pas de possibilité d'initier des nouveaux traitements, poursuite des patients déjà initiés.

### 8.2.8. Mutations G12C de *KRAS*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.

Traitement	Mutations G12C de <i>KRAS</i>
1 <sup>ère</sup> ligne	Sels de platine + pemetrexed ± pembrolizumab*  ou chimiothérapie : sels de platine + pemetrexed ± bevacizumab
2 <sup>ème</sup> ligne et 3 <sup>ème</sup> ligne	sotorasib (ATU de cohorte) (Hong, 2020) ou chimiothérapie ou immunothérapie si non reçue en 1 <sup>ère</sup> ligne

\* Surtoxicité, notamment hépatique, du sotorasib après immunothérapie.

### 8.2.9. Insertion Exon 20 d'*HER2*

- L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée, quelle que soit la ligne de traitement.
- Hors essai clinique, le poziotinib pourrait être une option en accès compassionnel (Le, 2020) (poziotinib en accès précoce pour les mutations de *HER2*).

### 8.2.10. Réarrangement de *NRG1*

En première ou deuxième ligne, essai clinique ou chimiothérapie.

## 9. Surveillance

- Dans le but d'allonger la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer une rechute ou un second cancer accessible à un traitement performant.
- **Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance pour détecter une rechute ou un second cancer, que le patient ait été traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.** Une surveillance annuelle par l'oncologue radiothérapeute est cependant obligatoire pendant 5 ans après la radiothérapie.
- L'arrêt du tabac est impératif (HAS, 2014 ; INCa, 2016).
- En complément, il est possible d'utiliser, des méthodes digitalisées d'aide à la surveillance.
- **Pour les patients opérés :**
  - Une imagerie thoracique régulière doit être proposée par radiographie ou scanner.  
L'utilité d'un scanner thoraco-abdominal injecté semestriel pendant les 2 premières années n'est pas démontrée. Un scanner thoracique annuel peut être proposé pour la détection des deuxièmes cancers, tout en tenant compte du risque lié à l'irradiation et à l'injection.
  - L'endoscopie bronchique de surveillance n'est pas recommandée en cas de résection complète.
  - **L'utilisation du TEP scanner en systématique n'est pas recommandée pour la surveillance sous traitement et en post-traitement.**

## 10. Essais cliniques



Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régionale) :

<http://hector-essais-cliniques.fr>

- **ABBV-399** : Étude ouverte de phase 2 sur l'innocuité et l'efficacité du télisotuzumab védotin (ABBV-399) chez des sujets atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (c-Met+) précédemment traité.
  - Statut : Ouvert (10-10-2018 - 24-09-2025)
  - Promoteur : AbbVie
- **AcceleRET-Lung** : Etude de phase III, randomisée et ouverte sur le pralsetinib par rapport au traitement standard en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules métastatique avec fusion RET
  - Statut : Ouvert (24-07-2020 - 31-12-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche

- **ADVENTIG-302** : Étude de phase 3 randomisée en double aveugle de BGBA1217, un anticorps antiTIGIT, en association au tislelizumab comparé au pembrolizumab chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé, non résecable et métastatique non traité, sélectionné pour PD-L.
  - Statut : Ouvert (18-11-2021 - 18-11-2022)
  - Promoteur : BeiGene, Ltd.
- **AEGEAN** : Etude internationale de phase III, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo évaluant le durvalumab en traitement néoadjuvant / adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade II et III résecable (AEGEAN)
  - Statut : Ouvert (27-01-2022 - 30-04-2024)
  - Promoteur : Astra Zeneca
- **APPLE** : Faisabilité et activité du traitement par AZD9291 (osimertinib) sur T790M dans le plasma chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'EGFR.
  - Statut : Ouvert (10-10-2017 - 28-02-2022)
  - Promoteur : European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC
- **B-FAST** : Etude multicentrique de phase II/III évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de multiples thérapies ciblées chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, contenant des mutations somatiques actionnables détectées dans le sang (B-FAST : Blood-First Assay Screening Trial).
  - Statut : Ouvert (22-09-2017 - 18-09-2021)
  - Promoteur : Laboratoire ROCHE
- **Boehringer 1280.018** : Etude de phase Ib visant à évaluer la tolérance du xentuzumab et de l'abémaciclib chez des patients ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique ou une tumeur du sein HR+, HER2- localement avancée ou métastatique en association avec un traitement hormonal.
  - Statut : Ouvert (04-05-2017 - 26-02-2022)
  - Promoteur : Boehringer Ingelheim
- **Brigatinib-5007** : Etude observationnelle de cohorte visant à décrire la survenue d'événements pulmonaires d'apparition précoce chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé présentant la kinase du lymphome anaplasique et traités par Brigatinib : une étude de sécurité d'emploi après autorisation
  - Statut : Ouvert (01-11-2021 - 31-05-2026)
  - Promoteur : Takeda
- **CA209-234 / NIVOPASS** : Profil d'utilisation et d'innocuité/d'efficacité du nivolumab dans la pratique oncologique courante
  - Statut : Ouvert (31-07-2016 - 31-03-2024)
  - Promoteur : Bristol-Myers Squibb
- **CACZ885T2301** : étude de phase 3 comparant l'efficacité et la sécurité du canakinumab en adjuvant avec celle d'un placebo chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules de stade II-IIIa ou IIIB, complètement réséqué (R0).
  - Statut : Ouvert (16-03-2018 - 01-03-2022)
  - Promoteur : Novartis Pharma
- **CARMEN-LC03** : Etude de phase 3, évaluant l'efficacité du SAR408701 par rapport au docétaxel, chez des patients précédemment traités, ayant un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique, avec tumeurs CEACAM5 positives
  - Statut : Ouvert (06-02-2020 - 17-02-2025)
  - Promoteur : Sanofi
- **CC-90011-ST-001** : Etude de phase I visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du CC-90011 chez des patients ayant des tumeurs solides avancées ou des lymphomes non hodgkiniens.
  - Statut : Ouvert (01-09-2016 - 24-03-2021)
  - Promoteur : Celgene
- **CHECK'UP** : Etude de cohorte visant à évaluer les facteurs prédictifs de réponse aux antagonistes de PD-1 ou PD-L1.
  - Statut : Ouvert (27-06-2018 - 01-12-2025)
  - Promoteur : UNICANCER
- **CHRYSALIS / CR108064** : Etude de phase I évaluant une escalade de dose du JNJ-61186372, chez des patients ayant une cancer du poumon non à petites cellules avancé
  - Statut : Ouvert (03-04-2019 - 30-03-2021)
  - Promoteur : Janssen Research & Development

- **CINC280A2201** : Etude de phase II, évaluant l'efficacité et la tolérance du capmatinib (INC280), un inhibiteur de cMET, chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique EGFR non muté.
  - Statut : Clos aux inclusions (11-06-2015 - 10-05-2021)
  - Promoteur : Novartis Pharma
- **COMBO / MS201781-0031** : Etude de phase Ib évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'avélumab en association avec du NHS-IL12 chez des patients ayant des tumeurs solides localement avancées non résecables ou métastatiques.
  - Statut : Ouvert (10-07-2019 - 22-08-2022)
  - Promoteur : Merck-Serono
- **DeLLphi-301** : Etude de phase 2 évaluant l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du tarlatamab chez des sujets atteints d'un cancer du poumon à petites cellules récidivant ou réfractaire après deux lignes de traitement ou plus
  - Statut : Ouvert (01-12-2021 - 29-11-2024)
  - Promoteur : AMGEN
- **DESTINY-Lung03 DL03** : Étude de phase Ib sur l'innocuité du T-DXd et du durvalumab avec chimiothérapie dans le CPNPC non épidermoïde HER2+ avancé ou métastatique
  - Statut : Ouvert (09-03-2021 - 26-09-2024)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **DESTINY-Lung04** : Une étude visant à étudier l'efficacité et l'innocuité du trastuzumab deruxtecan comme première option de traitement pour le cancer du poumon non à petites cellules non résecable, localement avancé/métastatique avec mutations HER2
  - Statut : Ouvert (28-10-2021 - 01-03-2027)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **DICIPLE IFCT 1701** : Etude de phase III randomisée, comparant une continuation du doublet d'immunothérapie Nivolumab-Ipilimumab jusqu'à progression à une observation chez des patients naïfs de traitement présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) PD-L1 positif après un traitement d'induction par Nivolumab-Ipilimumab
  - Statut : Ouvert (02-05-2018 - 02-05-2023)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)
- **DUART** : Étude de phase 2 internationale, ouverte, multicentrique, évaluant le durvalumab après radiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules non résecable de stade III qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie (étude DUART)
  - Statut : Ouvert (01-02-2022 - 30-06-2023)
  - Promoteur : Astra Zeneca
- **EPITOP-01** : Etude de phase 4 évaluant la sécurité et la qualité de vie des patients âgés ayant un mélanome ou un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique traité par immunothérapie
  - Statut : Ouvert (09-08-2019 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Institut Paoli-Calmettes
- **ESME-AMLC** : Programme de recherche en stratégie épidémiologique et médico-économique (ESME) / Plateforme académique de données du monde réel : Évolution de la prise en charge thérapeutique dans le cancer du poumon avancé ou métastatique en France depuis 2013.
  - Statut : Ouvert (02-10-2017 - 31-12-2023)
  - Promoteur : Unicancer
- **EVOKE-01** : Étude de phase 3 ouverte, globale, multicentrique, randomisée, du sacituzumab govitecan par rapport au docétaxel chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie anti-PD-1/PD-L1.
  - Statut : Ouvert (17-11-2021 - 31-05-2024)
  - Promoteur : Galaad Sciences
- **EX2TRICAN** : Etude évaluant la place de la stratégie d'analyse de l'exome dans l'identification de facteurs de prédisposition génétique dans les formes précoces de cancer
  - Statut : Ouvert (22-10-2019 - 10-10-2024)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **EXOMA** : Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
  - Statut : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc

- **GUIDE2REPAIR** : Etude de phase II évaluant de l'efficacité d'une double immunothérapie par durvalumab et trémélimumab associée à un traitement par olaparib chez des patients ayant un cancer solide porteurs d'une mutation d'un gène de la recombinaison homologue, en réponse ou stables après 8 semaines de traitement par olaparib
  - Statut : Ouvert (06-07-2020 - 01-03-2023)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **HYCUDES** : Essai randomisé comparant l'apport de l'hypnose versus une prise en charge standard sur l'anxiété et la douleur des patients lors d'un désappareillage en curiethérapie
  - Statut : Ouvert (02-11-2019 - 01-11-2021)
  - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **IFCT 1802 / SAVIMMUNE** : Etude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité du durvalumab chez les patients ayant un Performance Status ECOG 2-3, naïfs de traitement et présentant un Cancer Bronchique Non à petites Cellules (CBNPC) de stade IV exprimant fortement le PD-L1
  - Statut : Ouvert (01-02-2020 - 31-01-2022)
  - Promoteur : IFCT
- **IFCT-1805 ELDERLY** : Etude de phase III randomisée, étudiant l'atezolizumab chez des patients âgés présentant un Cancer du Poumon Non à Petites Cellules de stade avancé et recevant une chimiothérapie par carboplatine mensuel et paclitaxel hebdomadaire
  - Statut : Ouvert (07-12-2018 - 31-08-2022)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)
- **IFCT 1902 - ORAKLE** : Etude de phase II non-randomisée, mono-bras, en ouvert, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1ère ligne de traitement d'un inhibiteur d'ALK de 2ème génération chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif
  - Statut : Ouvert (03-06-2020 - 31-12-2021)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)
- **IFCT-1904 / ENCO-BRAF** : Etude de phase II évaluant l'inhibiteur de BRAF encorafenib en combinaison avec l'inhibiteur de MEK binimetinib chez des patients atteints d'un cancer non à petites cellules présentant une mutation BRAF V600E
  - Statut : Ouvert (19-01-2021 - 30-03-2025)
  - Promoteur : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE
- **IFCT-2002 14-GENE** : Essai prospectif randomisé de chimiothérapie adjuvante chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules non-épidermoïde complètement résecté de stade I ou IIA identifié comme étant à risque élevé ou intermédiaire par le test pronostique 14-Gene
  - Statut : Ouvert (11-09-2020 - 15-05-2025)
  - Promoteur : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE
- **IFCT-2003 / ALBATROS** : Étude de phase II mono-bras, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du lorlatinib en monothérapie après échec en 1ère ligne de traitement d'un inhibiteur de tyrosine kinase chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ROS1-positif
  - Statut : Ouvert (19-03-2021 - 30-12-2026)
  - Promoteur : INTERGROUPE FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE THORACIQUE
- **IFCT 2101 MASTERPROTOCOL ALK** : Étude de phase II randomisée, ouverte, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance en 1ère ligne de traitement du brigatinib en combinaison avec carboplatine – pemetrexed ou du brigatinib en monothérapie chez des patients présentant un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade avancé ALK positif.
  - Statut : Ouvert (18-05-2022 - 31-10-2028)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique
- **IFCT-2102 Lung KG12Ci** : Evaluation et suivi des patients porteurs d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) métastatique muté KRAS G12C traité par sotorasib dans le cadre de l'ATU
  - Statut : Ouvert (09-03-2022 - 01-05-2024)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique
- **IFCT-2103 DIAL** : Essai de phase II-III randomisé, ouvert, évaluant une maintenance par pembrolizumab (± pemetrexed) jusqu'à progression versus observation (± pemetrexed) après 6 mois de traitement d'induction par chimiothérapie à base de platine + pembrolizumab chez des patients porteurs d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) de stade IV
  - Statut : Ouvert (02-05-2022 - 30-06-2029)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique

- **IFCT-2105 LURBICLIN** : Evaluation et suivi des patients porteurs d'un cancer pulmonaire à petites cellules (CPC) métastatique traité par lurbinectedin dans le cadre de l'ATU
  - Statut : Ouvert (01-04-2022 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique
- **IMMUNO-REA** : Caractéristique et prise en charge des patients atteints d'une tumeur solide traités par immunothérapie admis en réanimation
  - Statut : Ouvert (01-09-2018 - 30-09-2021)
  - Promoteur : CHU de Grenoble
- **IMpower 030** : Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'atézolizumab en association à la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline/taxane versus chimiothérapie seule chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
  - Statut : Ouvert (24-04-2018 - 20-11-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **Imreal** : Etude observationnelle (pharmaco-épidémiologique) visant à décrire la tolérance d'atezolizumab en vie réelle chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)
  - Statut : Ouvert (13-11-2019 - 02-06-2025)
  - Promoteur : Hoffman-La Roche
- **IPPEM** : Association entre les inhibiteurs de la pompe à protons et la toxicité hématologique du pemetrexed
  - Statut : Ouvert (02-05-2018 - 02-11-2020)
  - Promoteur : CHU de Reims
- **ITHER** : Etude visant à évaluer l'intérêt de la réponse immunitaire anti-téломérase des lymphocytes auxiliaires T CD4+ comme marqueur prédictif de l'efficacité des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1
  - Statut : Ouvert (01-07-2016 - 22-06-2021)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **KBP ESCAPE 2020** : Recueil des nouveaux cas de cancer bronchique primitif diagnostiqués dans les CH généraux en 2020
  - Statut : Ouvert (01-01-2020 - 01-01-2026)
  - Promoteur : Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux
- **KEYLYNK-007 / MK-7339-007** : Étude de phase II sur l'olaparib (MK-7339) en association avec le pembrolizumab (MK-3475) pour le traitement de patients atteints d'un cancer de stade avancé présentant une mutation des gènes de réparation par recombinaison homologue (RRH) ou un déficit de recombinaison homologue (DRH)
  - Statut : Ouvert (18-11-2019 - 11-12-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **KEYNOTE 3475-789** : Etude de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du pémétréxed associé à une chimiothérapie à base de sel de platine et associé à du pembrolizumab ou non chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules métastatique avec une mutation de type EGFR résistant à un inhibiteur de la tyrosine kinase.
  - Statut : Ouvert (11-10-2018 - 11-10-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme (MSD)
- **LIST** : Etude multicentrique, longitudinale, prospective, observationnelle et multi-cohortes de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé traités par nivolumab en France après au moins un traitement antérieur par chimiothérapie (LIST, Lung Initiative on Sequence Therapy)
  - Statut : Ouvert (28-09-2020 - 15-09-2025)
  - Promoteur : BRISTOL MYERS SQUIBB
- **LUNGART - CSET2006/1202** : Essai de phase III comparant une radiothérapie médiastinale conformationnelle post-opératoire en l'absence de radiothérapie après chirurgie complète chez des patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec envahissement médiastinal N2.
  - Statut : Ouvert (20-02-2009 - 20-02-2022)
  - Promoteur : Institut de Cancérologie Gustave Roussy
- **MARIPOSA2** : Etude de phase 3, ouverte et randomisée de l'amivantamab et du lazertinib en association avec une chimiothérapie à base de platine par rapport à une chimiothérapie à base de platine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique muté par l'EGFR après échec de l'osimertinib
  - Statut : Ouvert (17-11-2021 - 17-11-2025)
  - Promoteur : Janssen Research & Development

- **MK 7339 006 / KEYLYNK-006** : Etude de phase III évaluant l'association du pembrolizumab avec le pemetrexed et un sel de platine (carboplatine ou cisplatine), suivie d'une phase de maintenance par pembrolizumab et olaparib versus pembrolizumab et pemetrexed en traitement de première ligne chez des patients présentant un cancer du poumon métastatique non à petites cellules non épidermoïde
  - Statut : Ouvert (28-06-2019 - 13-08-2024)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme Corp
- **MK 7339 008 / KEYLYNK-008** : Etude de phase III évaluant le pembrolizumab en association avec du carboplatine/taxane (paclitaxel ou nab-paclitaxel) suivi par du pembrolizumab avec ou sans traitement de maintenance par de l'olaparib, en première ligne de traitement, chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules, épidermoïde et à un stade métastatique
  - Statut : Ouvert (28-06-2019 - 06-05-2024)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **MO40653** : étude portant sur les résultats et la sécurité de l'Atezolizumab en conditions réelles d'utilisation
  - Statut : Ouvert (07-02-2019 - 18-01-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **MORPHEUS Lung** : Etude de phase 1b/2 randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité d'immunothérapies en traitement combiné chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules métastatique
  - Statut : Ouvert (02-01-2018 - 01-08-2025)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **MS200647-0024** : Etude de phase Ib-II randomisée évaluant la sécurité et l'efficacité du M7824 associé à une chimiothérapie chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade 4
  - Statut : Ouvert (11-07-2019 - 28-10-2021)
  - Promoteur : Merck-Serono
- **NIRVANA-poumon** : Etude de phase III randomisée évaluant l'efficacité du nivolumab associé à une radiothérapie sur divers sites tumoraux chez des patients ayant un carcinome des poumons non à petites cellules de stade avancé.
  - Statut : Ouvert (15-01-2019 - 15-05-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **NSCLC** : Etude de phase 2, randomisé, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement associant le relatlimab, le nivolumab et une chimiothérapie par rapport au nivolumab seul associé à une chimiothérapie, comme traitement de 1ère intention, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IV ou récidivant
  - Statut : Ouvert (17-02-2021 - 23-09-2024)
  - Promoteur : Bristol-Myers Squibb
- **Optim-UCPVax** : Évaluation de l'UCPVax Plus Nivolumab comme traitement de deuxième ligne dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé
  - Statut : Ouvert (09-09-2020 - 30-09-2025)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **PACIFIC-4 / RTOG-3515** : Étude de phase III portant sur le durvalumab à la suite d'une radiothérapie stéréotaxique corporelle pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade I/II non réséqué sans envahissement ganglionnaire lymphatique
  - Statut : Ouvert (02-12-2019 - 28-06-2024)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **PAPILLON** : Etude de phase 3, randomisée comparant un traitement associant l'amivantamab, le carboplatine et le pémétrexed par rapport à l'association du carboplatine-pémétrexed seuls, chez des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avec une mutation EGFR Exon 20ins localement avancé ou métastatique.
  - Statut : Ouvert (13-10-2020 - 31-01-2025)
  - Promoteur : Janssen Research & Development, LLC
- **PERSEE** : Essai de phase III randomisé, ouvert et contrôlé comparant l'association de chimiothérapie à base de pembrolizumab-platine et de pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de première intention des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec une expression PDL1  $\geq 50\%$ 
  - Statut : Ouvert (22-12-2020 - 22-12-2025)
  - Promoteur : CHU Brest
- **PEVOsq** : Etude basket de phase 2 évaluant l'efficacité de la combinaison de pembrolizumab et de vorinostat chez des patients atteints d'un cancer
  - Statut : Ouvert (28-10-2020 - 31-10-2024)
  - Promoteur : UNICANCER

- **PNEUMOFAC** : Étude de phase I/II de diminution de l'étalement de l'irradiation en conditions stéréotaxiques des tumeurs broncho-pulmonaires primitives de stade IA – IB (T1NOMO ou T2aNOMO) non opérées
  - Statut : Ouvert (24-11-2015 - 31-12-2021)
  - Promoteur : ICANS
- **POSITHE** : Etude non-interventionnelle, multicentrique, longitudinale et transversale, chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique ou localement avancé, présentant une mutation activatrice de l'EGFR, en France.
  - Statut : Ouvert (12-05-2021 - 15-01-2026)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **PRISM** : Etude de cohorte évaluant la prise en charge après traitement anti-résorption osseuse injectable et son influence sur la qualité de vie chez des patients ayant des métastases osseuses
  - Statut : Ouvert (30-05-2016 - 30-05-2022)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **QUARTIER** : Suivi moléculaire de l'ADNc par ddPCR dans le cancer du poumon non à petites cellules traité par immunothérapie.
  - Statut : Ouvert (27-05-2021 - 27-05-2023)
  - Promoteur : Hopitaux universitaires de Strasbourg
- **REGENERON - REGN5093** : Etude de phase 1-2, évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité de REGN5093, chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules avec altération du gène MET, notamment des mutations du gène MET sur l'exon 14, une amplification du gène MET ou des taux élevés de protéine MET
  - Statut : Ouvert (07-01-2020 - 20-10-2024)
  - Promoteur : Regeneron Pharmaceuticals
- **SAPPHIRE** : Étude de phase 3 de Sitravatinib Plus Nivolumab vs Docetaxel chez des patients atteints d'un cancer du poumon non épidermoïde non à petites cellules avancé ( SAPPHIRE )
  - Statut : Ouvert (15-07-2019 - 30-07-2023)
  - Promoteur : MIRATI Therapeutics Inc.
- **SAVANNAH / D5084C00007** : Etude de phase II, évaluant un traitement associant l'osimertinib et le savolitinib après un premier traitement par osimertinib, chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, EGFRm+/MET+
  - Statut : Ouvert (08-01-2020 - 24-08-2021)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **SKYSCRAPER-03** : Une étude de l'atezolizumab et du tiragolumab comparée au durvalumab chez des participants atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et non résécable (SKYSCRAPER-03)
  - Statut : Ouvert (14-08-2020 - 30-08-2024)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **SKYSCRAPER-06** : Une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, du tiragolumab en association avec l'atezolizumab plus pemetrexed et carboplatine/cisplatine par rapport au pembrolizumab plus pemetrexed et carboplatine/cisplatine chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé et précédemment non traité.
  - Statut : Ouvert (14-12-2020 - 14-05-2027)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **STEREO-OS** : Essai de phase III évaluant l'ajout d'une radiothérapie Stéréotaxique (SBRT) en complément du traitement standard chez les patients atteints d'une tumeur solide (cancer du sein, de la prostate et du poumon) avec entre 1 à 3 métastases osseuses
  - Statut : Ouvert (01-01-2018 - 01-07-2022)
  - Promoteur : UNICANCER
- **THASSOS-INTL** : Étude en situation réelle des données relatives au cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) au stade précoce (stade I, II ou III) : prévalence des mutations de l'EGFR, traitement et résultats
  - Statut : Ouvert (03-11-2021 - 31-10-2022)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **Telocap02** : Étude de l'immunité anti-téломérase T CD4 dans le cancer du poumon métastatique
  - Statut : Ouvert (01-12-2015 - 30-06-2021)
  - Promoteur : CHRU Besançon

- **TROPION-LUNG01** : Étude randomisée de phase 3 sur le DS-1062a par rapport au docétaxel dans les cas de cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique précédemment traités.
  - Statut : Ouvert (21-12-2020 - 27-06-2024)
  - Promoteur : AstraZeneca
- **UCPVax** : Etude de phase 1-2, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un vaccin thérapeutique anti-cancer appelé vaccin universel anticancer (UCPVax), utilisant des peptides dérivés de la télomérase, chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique.
  - Status : Ouvert (20-04-2016 - 15-01-2021)
  - Promoteur : CHRU de Besançon
- **WU-KONG1** : Évaluation d'un inhibiteur oral de l'EGFR, DZD9008, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé avec mutation de l'EGFR ou de HER2
  - Statut : Ouvert (09-07-2019 - 31-03-2023)
  - Promoteur : Dival Pharmaceuticals
- **ZEAL 1 (GSK 213400)** : Une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et multicentrique comparant le niraparib plus le pembrolizumab au placebo plus le pembrolizumab comme traitement d'entretien chez les participants dont la maladie est restée stable ou qui ont répondu à la chimiothérapie de première ligne à base de platine avec le pembrolizumab pour le stade IIIB ou IV Cancer du poumon non à petites cellules
  - Statut : Ouvert (26-10-2020 - 28-10-2024)
  - Promoteur : GSK

## 11. Annexes

### 11.1. Classifications

#### 11.1.1. Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition

(Goldstraw, 2016)

##### 11.1.1.1. Tumeur primitive (T)

<b>TX</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ <b>3 cm</b> dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement invasif
<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 1 cm
<b>T1b</b>	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
<b>T1c</b>	Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm
<b>T2</b>	Tumeur <b>&gt;3 cm et ≤ 5 cm</b> dans sa plus grande dimension et présentant une des caractéristiques suivantes : - 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 - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
<b>T2a</b>	Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur <b>&gt;5 cm et ≤ 7 cm</b> ou associée à <b>un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
<b>T4</b>	Tumeur <b>&gt;7 cm</b> ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) dans deux lobes différents du même poumon, comportant un envahissement quelconque parmi les structures suivantes : médiastin, cœur, ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène

11.1.1.2. Adénopathies régionales (N)

<b>Nx</b>	Envahissement locorégional inconnu
<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalènes, sus-claviculaires homo- ou controlatérales

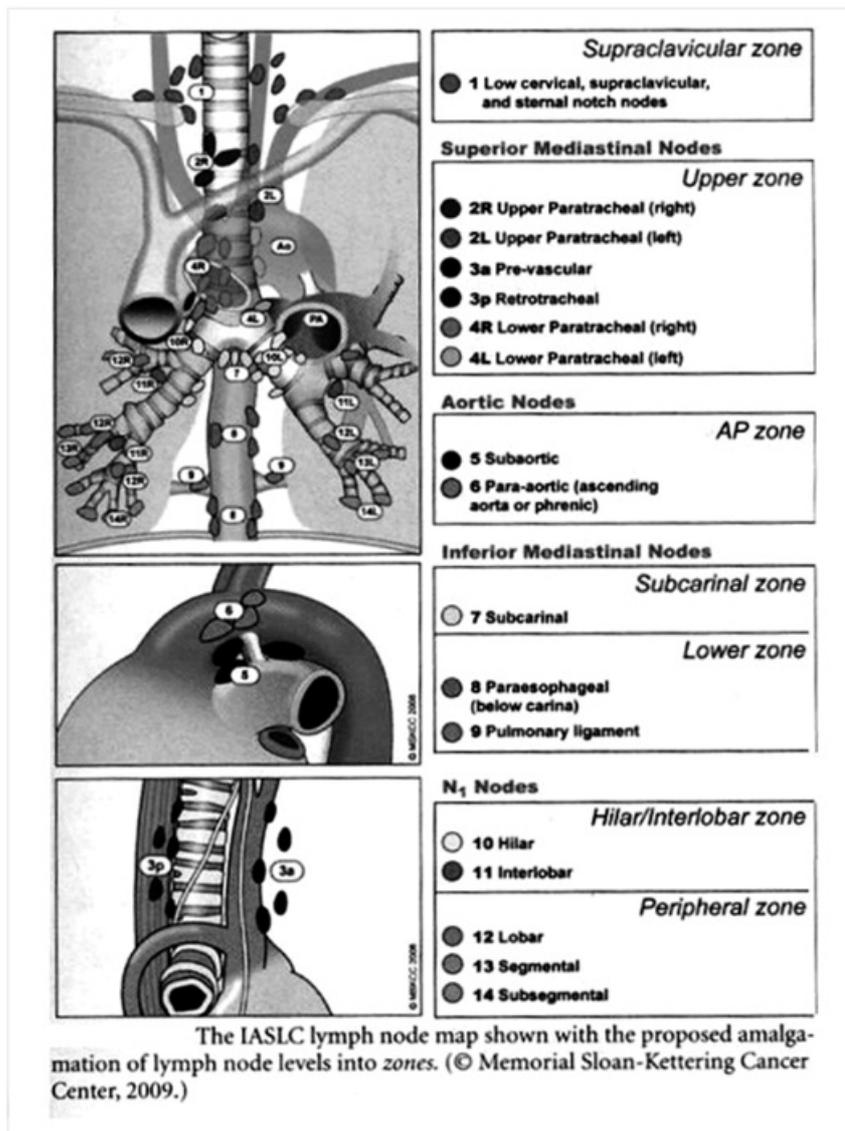
11.1.1.3. Métastases à distance (M)

<b>Mx</b>	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance :
<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

11.1.2. Classification par stades (Rami-Porta, 2015)

Stade	T	N	M
<b>Cancer occulte</b>	Tx	N0	M0
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA1</b>	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>Stade IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Stade IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>Stade IIIC</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>Stade IVA</b>	-	-	Tout M1a
	-	-	Tout M1b
<b>Stade IVB</b>	-	-	Tout M1c

## 11.2. Cartographie ganglionnaire



- Cliquer pour télécharger la [cartographie ganglionnaire](#).

## 11.3. Centres pratiquant le dosage des ITK

- Gustave Roussy/Cancer campus
- CHU de Nantes
- APHP de Paris
- CHRU de Besançon
- Hospices Civils de Lyon
- CHU de Bordeaux
- CHU de Nîmes
- CHU de Grenoble
- Centre Antoine Lacassagne de Nice
- Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
- Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

## 12. Bibliographie

- Allen, Jeffrey W et al.  
Quality of surgical resection for nonsmall cell lung cancer in a US metropolitan area.  
*Cancer vol. 117,1 (2011): 134-42.*
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ *et al.*  
Meta-analysis of concomitant vs sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer.  
*J Clin Oncol, 2010 ; 28: 2181-90.*
- Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H *et al.*  
Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973).

*Eur J Cancer. 2007 ;43:114-21.*

- Berghoff, Anna S et al.  
Immune checkpoint inhibitor treatment in patients with oncogene- addicted non-small cell lung cancer (NSCLC): summary of a multidisciplinary round-table discussion.  
*ESMO open vol. 4,3 e000498. 17 Jun. 2019.*
- Besse B, Adjei A, Baas P et al.  
2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease.  
*Ann Oncol. 2014 ;25:1475-84.*
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR et al.  
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2015 ;373:1627-39.*
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L et al.  
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2015 ;373:123-35.*
- Brambilla E, Lantuejoul S.  
New classification of pulmonary cancer: application to small size biopsy sampling.  
*Ann Pathol. 2010 ;30:60-3.*
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G et al.  
ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).  
*Eur Respir J. 2009;34:17-41.*
- 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 2013; 143(5s):e166S-90S*
- 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. 2010;90:199-203.*
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH et al.  
Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial.  
*J Clin Oncol. 2020 ;38:3592-3603.*
- Cancer du poumon, Bilan initial.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011  
*Cancer du poumon, bilan initial.*
- Cortot, Alexis B et al.  
Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study.  
*European journal of cancer (Oxford, England : 1990) vol. 131 (2020): 27-36.*
- Couraud S, Cortot AB, Greillier L 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. 2013 ;24:586-97.*
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J et al.  
Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer.  
*Eur J Cardiothorac Surg 2014 ;45:787-798.*
- Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Dooms C et al.  
Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group.  
*Thorax. 2016;71:177-84.*
- Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF et al.  
Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2020 ;383:813-824.*
- Drilon A, Moreno V, Patel J, Lassen UN et al.  
1289P Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion lung cancer  
*Ann Oncol. 2020 ; 31:S834.*
- Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C et al.  
2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer.

- Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H 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. 2015;10:1515-22.*
- Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol. 2020; 38 :9515.*
- Gainor JF, Lee DH, Curigliano G, Doebele RC et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol. 2019; 37:9008.*
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E et al ; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med. 2018 ;378:2078-2092.*
- Garelli E, Renaud S, Falcoz PE, Weingertner N et al. Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50:322-8.*
- Gettinger, Scott, and Katerina Politi. PD-1 Axis Inhibitors in EGFR- and ALK-Driven Lung Cancer: Lost Cause?. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research vol. 22,18 (2016): 4539-41.*
- Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. Radiotherapy for primary lung carcinoma. *Cancer Radiother. 2016 ;20 Suppl:S147-56.*
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R at 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. 2016 ;11:39-51*
- Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J et al. KRAS<sup>G12C</sup> Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med. 2020 ;383:1207-1217.*
- Jänne PA1, Yang JC, Kim DW, Planchard D et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med. 2015 ;372:1689-99.*
- Kaster TS, Yaremko B, Palma DA, Rodrigues GB. Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature. *Clin Lung Cancer. 2015 ;16:71-9.*
- Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study *J Clin Oncol. 2019; 37:issue 15 suppl*
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol. 2014 ;25:1681-90.*
- Khalifa, J et al. "Radiotherapy for primary lung cancer." *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique vol. 26,1-2 (2022): 231-243.*
- Le X, Goldman JW, Clarke JM, Tchekmedyan N et al. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated EGFR exon 20 NSCLC patients. *J Clin Oncol. 2020; 15 : 9514.*
- Le Pechoux, C. 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 vol. 23,1 (2022): 104-114.*
- Licht, Peter B.

"When less is more in thoracic surgery."  
*Lancet (London, England) vol. 399,10335 (2022) : 1574-1575.*

- Lurienne L, Cervesi J, Duhalde L, de Gunzburg J et al.  
NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis.  
*J Thorac Oncol. 2020 ;15:1147-1159.*
- Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N *et al.*  
SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status.  
*Eur J Cancer. 2014 ;50:2939-49.*
- Martel-Lafay, P.Fourneret, M.Ayadi *et al.*  
Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou post-opératoire des carcinomes non à petites cellules.  
*Cancer/radiothérapie 2009; 13 : 55-60.*
- Mazières, J *et al.*  
Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations : results from the IMMUNOTARGET registry.  
*Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8): 1321-1328*
- Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2016.  
*Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib*
- Médicaments ciblant l'EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2016.  
*Médicaments ciblant l'EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib*
- Mueller-Schoell, Anna et al.  
"Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs."  
*European journal of clinical pharmacology vol. 77,4 (2021): 441-464.*
- Paik P, Filip E, Veillon R, Sakai H et al.  
Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations  
*N Engl J Med. 2020; 383(10):931-943*
- Park K, Haura E, Leigh N, Mitchell P, et al.  
Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study.  
*J Clin Oncol. 2021: 39(30):3391-3402*
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A et al; KEYNOTE-407 Investigators.  
Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2018 ;379:2040-2051.*
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY et al.  
Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group.  
*J Clin Oncol. 2008;26:3552-9.*
- Planchard, D et al.  
Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 29 Suppl 4 (2018): iv192-iv237.*
- Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V et al ; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique.  
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. 2011 ;378:1079-88.*
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC et al.  
Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC  
*N Eng J Med. 2020; 382:41-50.*
- Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D et al.  
The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.  
*J Thorac Oncol. 2015 ;10:990-1003*
- Rami-Porta R, Call S, Doms C, Obiols C et al.  
Lung cancer staging: a concise update.  
*Eur Respir J. 2018;51:1800190.*
- Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ *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.

- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R et al- KEYNOTE-024 Investigators.  
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med.* 2016 ;375:1823-1833.
- Référentiels 2020 inter-régionaux en Oncologie Thoracique Auvergne-Rhône-Alpes  
[Cancers bronchiques non à petites cellules](#)
- Riquet M, Legras A, Mordant P, Rivera C et al.  
Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a Gaussian curve, not a prognostic factor.  
*Ann Thorac Surg.* 2014 ;98:224-31.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ *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* 2007 ; 25 : 313-8
- Saji, Hisashi 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 (London, England) vol. 399,10335 (2022): 1607-1617.*
- Schoenfeld, A J et al.  
Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib.  
*Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 30,5 (2019): 839-844.*
- Scott, Walter J et al.  
Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).  
*Chest vol. 132,3 Suppl (2007): 234S-242S.*
- Senan S.  
Treatment of Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Charting the Next Steps.  
*J Oncol Pract.* 2016;12:609-10.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS *et al.*  
Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.  
*N Engl J Med.* 2014 ;370:1189-97.
- Shaw, Alice T et al.  
"First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer."  
*The New England journal of medicine vol. 383,21 (2020): 2018-2029.*
- Silvestri, Gerard A et al.  
Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.  
*Chest vol. 143,5 Suppl (2013): e211S-e250S.*
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F et al; IMpower150 Study Group.  
Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.  
*N Engl J Med.* 2018 ;378:2288-2301.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL *et al.*  
First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.  
*N Engl J Med.* 2014 ;371:2167-77
- Spigel, David R et al.  
Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 40,12 (2022): 1301-1311.*
- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone D *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.* 2008;26:5043-51.
- Thomas P, Dahan M, Riquet M *et al.*  
Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon : recommandations de la SFCTCV.  
*Rev Mal Respir* 2008;25:1031-6
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M *et al.*  
International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.  
*J Thorac Oncol.* 2011 ;6:244-85.

- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG *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.* 2015 ;10:1243-60.
- Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY *et al.*  
2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol.* 2014 ;25:1462-74.
- Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al.  
Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer.  
*J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407.