

Mise à jour

2026

Cancer bronchique non à petites cellules

**22^{ème}
édition**



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

Pr. Sébastien Couraud
Coordonnateur

**Dr Aurélie Swalduz - Dr. Thomas Pierret - Dr. Florence Ranchon
Pr Fabien Forest - Dr Marielle Le Bon – Dr. Géraud Galvaing
Dr. Benoît Roch – Dr. Laurence Bigay
Dr. Patrick Merle - Pr. Anne-Claire Toffart
Et le comité de rédaction de l'édition 2026**

Une édition



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

SOMMAIRE

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

SOMMAIRE	2
GRUPE DE TRAVAIL CBNPC	5
COMITE DE RÉDACTION	6
CLASSIFICATION TNM 9^{ÈME} ÉDITION	7
1. <i>Classification TNM 9^{ème} édition (1–3)</i>	7
2. <i>Classification par stade</i>	8
3. <i>Différences entre la 7^{ème} classification TNM, la 8^{ème} classification TNM (T et stades), et la 9^{ème} classification (N, M et stades).</i>	9
4. <i>Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux</i>	12
BILAN DIAGNOSTIQUE	13
1. <i>Diagnostic anatomo-pathologique</i>	13
2. <i>Diagnostic moléculaire</i>	15
2.1. Indication	15
2.2. Délais de rendu	18
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	19
1. <i>Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?</i>	19
2. <i>Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?</i>	19
3. <i>Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ?</i>	19
4. <i>Comment évaluer l'extension métastatique ?</i>	21
5. <i>Place de marqueurs sériques dans le bilan d'extension</i>	21
6. <i>Evaluation gériatrique</i>	21
7. <i>Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique</i>	22
8. <i>Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique</i>	24
9. <i>Les RCP spécialisées</i>	24
TRAITEMENT	27
1. <i>Résécabilité chirurgicale</i>	27
2. <i>Stades I</i> 27	
1.1. <i>Stades cIA (≤3cm N0)</i>	27
1.2. <i>Stades cIB résécables non mutés EGFR (>3cm et ≤4cm, N0)</i>	29
3. <i>Stades II à III (de la 9^{ème} classification) résécables sans mutation d'EGFR ou réarrangement d'ALK (>4cm N0 au T3 +/- T4 N2 inclus)</i>	29
3.1. <i>Immunochimiothérapie néoadjuvante et périopératoire</i>	29
3.2. <i>Traitement chirurgical</i>	33
3.3. <i>En l'absence de traitement néoadjuvant</i>	33
3.4. <i>Cas particulier des stades III résécables chez des patients médicalement opérables non accessibles à un traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante, notamment les PD-L1 négatifs</i>	35
3.5. <i>Traitement néoadjuvant des CBNPC EGFR mutés résécables de stade II à IIN2</i> 35	
3.6. <i>Traitement néoadjuvant des CBNPC ALK réarrangés résécables de stade IB-IIN2 (TNM8)</i>	36
3.7. <i>Attitude en cas d'exérèse incomplète</i>	36
4. <i>Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables</i>	37
5. <i>Stades pIB à pIIIA réséqués avec mutation EGFR</i>	39



6. Stades pII à pIII réséqués avec réarrangement d'ALK (≥4cm N0 à T4N2)	40
7. Formes localement avancées (stades III non résécables)	41
7.1. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables non mutés EGFR	41
7.2. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables mutés EGFR	43
7.3. Cas particulier des tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)	44
8. Formes métastatiques - stade IV sans addiction oncogénique	44
8.1. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients PS 0 ou 1	44
8.2. Protocoles thérapeutiques de première ligne (en l'absence d'altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1) chez les patients fragiles	47
8.3. Patients PS 2	48
8.4. Patients de plus de 70 ans	48
8.5. Durée optimale du traitement de première ligne dans les stades IV	49
8.6. Traitement de maintenance	50
8.7. Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s)	51
8.8. Tumeurs présentant une surexpression de C-MET	52
8.9. Traitement par champ électriques	53
8.10. Patient HLA-A2	53
8.11. Oligométastase	54
8.12. Evaluation de la réponse	55
9. Mutations de l'EGFR au stade métastatique.	55
9.1. Au diagnostic initial (mutations communes Del19 et L858R)	55
9.2. EGFR : stratégie à progression tumorale	56
9.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l'EGFR	60
9.4. Gestion de l'Amivantamab	62
9.5. Insertions dans l'exon 20 EGFR	62
9.6. Mutations rares ou combinées de l'EGFR	64
10. Réarrangements de ALK au stade métastatique.....	64
10.1. Traitement de 1 ^{ère} ligne	64
10.2. Progression sous ITK de première ligne	66
10.3. -Pour les progressions ultérieures :	67
11. Réarrangements de ROS1 au stade métastatique.	69
12. Mutations de BRAF V600E au stade métastatique.	71
13. Fusion de NTRK au stade métastatique.	73
14. Mutations dans l'exon 14 de MET au stade métastatique.	73
15. Réarrangement de RET au stade métastatique.	74
16. Mutations G12C de KRAS au stade métastatique.	75
17. Mutation HER2 (mutation ou insertion dans l'exon 20) au stade métastatique.....	76
18. Fusion du gène NRG1	77
19. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes.....	77
20. Thérapies ciblées orales utilisées dans les CBNPC.....	77
FORMES HISTOLOGIQUES PARTICULIERES	81
1. Carcinomes Sarcomatoïdes.	81
1.1 Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique	81
1.2. Principes de traitement	82
1.3. Surveillance	83
2. Tumeurs SMARCA4 déficientes.....	83
2.1 Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique	83



2.2 Principes de traitement	84
3. Carcinomes NUT.....	84
3.1 Présentation clinique et diagnostic histologique	84
3.2 Principes de traitement	85
CANCER RADIO-OCULTE.....	86
SURVEILLANCE	86
1. CBNPC opérés.....	86
2. CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique	87
3. Carcinomes bronchiques de stades III traités par chimio-radiothérapie +/- immunothérapie adjuvante	87
4. Carcinomes bronchiques de stades IV.....	88
5. Surveillance systématique par TEP-Scanner	88
6. Suivi des patients par des outils connectés.....	88
ARBRES DECISIONNELS	90
1. Stades cI 90	
2. Stades cII à cIIIB (TNM9)	91
3. Stades III(A-C) non résecables	92
4. Tumeurs de l'apex.....	93
5. Stade IV / Carcinome NON épidermoïde / 1ère ligne.....	94
6. Stade IV / épidermoïde / 1ère ligne	95
7. Stade IV / Seconde ligne.....	96
8. Mutation EGFR.....	97
9. Réarrangement ALK.....	98
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2021 (6)	99
ANNEXE 2 - CLASSIFICATION TNM 8ÈME ÉDITION.....	103
1. Classification TNM 8ème édition.....	103
2. Classification par stade	104
ANNEXE 3 – UTILISATION DES CRITERES RECIST (POUMON)	105
1. Définitions.....	105
2. Critères de réponse	105
ANNEXE 4 – CRITÈRES QUALITÉ POUR LA DEMANDE ET L'INTERPRÉTATION DES SCANNERS THORACIQUES EN ONCOLOGIE THORACIQUE	106
1. Critères qualité pour la rédaction de la demande de scanner.....	106
2. Protocole d'acquisition du scanner.....	106
3. Proposition de compte-rendu d'imagerie	107
ANNEXE 5 – UTILISATION CONCOMITANTE A LA CHIMIOThÉRAPIE DES MOLECULES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES	110
REFERENCES.....	111
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	125
MENTIONS LEGALES ET LICENCE.....	126



GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Pr. Sébastien Couraud (coord.)

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

Dr. Aurélie Swalduz

Oncologie thoracique
Centre Léon Bérard

Dr. Thomas Pierret

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

Dr. Florence Ranchon

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

Pr. Fabien Forest

Service d'Anatomie pathologique
CHU St Etienne.

Dr. Marielle Le Bon

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

Dr. Géraud Galvaing

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

Dr. Patrick Merle

Service de Pneumologie, oncologie thoracique
CHU de Clermont-Ferrand

Dr. Benoit Roch

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

Dr. Laurence Bigay

Service de Pneumologie et oncologie thoracique
CHU Toulouse

Pr. Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble-Alpes.



COMITE DE RÉDACTION

Participants de la région AURA

Mme	ARDIN Camille	Grenoble	Dr	MASSARDIER Etienne	Lyon
Dr.	ARPIN Dominique	Villefranche/Saône	Dr	MASSY Emmanuel	Lyon
Dr.	AVRILLON Virginie	Lyon	Dr.	MASTROIANNI Bénédicte	Lyon
Dr	BARREY Cédric	Lyon	Dr	MEERSSEMAN Corentin	Lyon
Dr	BARRITAU Marc	Lyon	Dr.	MERLE Patrick	Cl Ferrand
Dr.	BAYLE BLEUEZ Sophie	St Etienne	Dr	MONTCHARMONT Coralie	Lyon
M.	BEAUFILS Fabien	Vienne	Dr	MORACCHINI Julie	Valence
Dr.	BELLIERE Aurélie	Cl Ferrand	Pr.	MORO-SIBILOT Denis	Grenoble
Mme	BERARD Camille	Lyon	Dr.	ODIER Luc	Villefranche
Dr	BLACHE Alice	Lyon	Dr	PATOIR Arnaud	St Etienne
Dr	BAULER Stéphanie	Lyon	Dr.	PAULUS JACQUEMET Valérie	Annecy
Dr	BOMBARON Pierre	Lyon	Pr.	PAYEN-GAY Léa	Lyon
Dr.	BOULEDRAK Karima	Lyon	Dr.	PEROL Maurice	Lyon
M.	BOUSSAGEON Maxime	Lyon	Dr	PERROT Emilie	Lyon
Dr	BREVET Marie	Lyon	Dr	PERQUIS Marie Pierre	Bastia
Dr	BROSSARD Sylvie	Clermont	Pr	PIALAT Jean Baptiste	Lyon
Dr.	BRUN Philippe	Valence	Dr	PIERRET Thomas	Lyon
Dr.	CHADEYRAS Jean-Baptiste	Clermont	Dr	PINSOLLE Julian	Chambéry
Dr	CHAREIRE Agathe	Lyon	Dr	PLUQUET Emilie	Annecy
Dr	CHAUDIER	Philippe	Dr.	RANCHON Florence	Lyon
Dr	CHAPPUY Benjamin	Lyon	Mme	RIVARD Laurine	Lyon
Dr	CHOVET Fanny	Clermont	Dr	ROMAND Philippe	Thonon
Dr.	CHUMBI-FLORES W René	Lyon	Dr.	SAKHRI Linda	Sassenage
Pr	CONFAVREUX Cyrille	Lyon	Dr.	SANSON Christian	Montbrison
Pr.	COURAUD Sebastien	Lyon	Dr.	SANTONJA Camille	Clermont
Dr.	CUILLERON Jade	Lyon	Dr	SARRAZIN Paul	Lyon
Dr	DARRASON Marie	Lyon	Pr.	SOUQUET Pierre-Jean	Lyon
Dr	DEBEVE Lucas	Vienne	Dr	STACOFFE Nicolas	Lyon
Dr.	DECOISSETTE Chantal	Lyon	Me.	SWALDUZ Aurélie	Lyon
Dr	DE BAYNAST Agathe	Lyon	Dr	TABUTIN Mayeul	Lyon
Dr	DE MAGALHAES Elisabeth	Clermont	Dr.	TAVIOT Bruno	Villeurbanne
Dr.	DEMIR Sarah	Lyon	Dr.	TEMPLEMENT Dorine	Annecy
Dr	DESAGE Anne Laure	St Etienne	Dr	TESCARU Agnès	Lyon
Dr.	DESSEIGNE Marine	St Etienne	Dr.	THIBONNIER Lise	Cl Ferrand
Mme	DORGES Capucine	Lyon	Dr.	TIFFET Olivier	St Etienne
Dr	DREVET Gabrielle	LYON	Dr.	TISSOT Claire	St Etienne
Dr.	DUBRAY-LONGERAS Pascale	Clermont	Dr.	TOFFART Anne-Claire	Grenoble
Dr.	DURUISSEAU Michael	Lyon	Pr.	TRONC François	Lyon
Dr	EKER Elife	Lyon	Dr	VEAUDOR Martin	Lyon
Dr.	FALCHERO Lionel	Villefranche/Saône	Dr	VILLA Julie	Grenoble
Pr	FERRETTI Gilbert	Grenoble	Dr	VUILLERMOZ BLAS Sylvie	Lyon
Dr	FEUVRET Loic	Lyon	Pr	WALTER Thomas	Lyon
Dr.	FONTAINE-DELARUELLE Clara	St Etienne	Dr.	WATKIN Emmanuel	Lyon
Pr	FOREST Fabien	St Etienne	Dr	WESPISER Mylène	Lyon
Pr	FOURNEL Pierre	St Etienne			
Dr	FREYMOND Nathalie	Lyon			
Dr.	GALVAING Gérard	Clermont-Ferrand			
Dr.	GERINIERE Laurence	Lyon			
Dr	GILLE Romane	Lyon	Dr.	AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr.	GOUSSERY Anaïs	Lyon	Dr	BENZAQUEN Jonathan	Nice
M.	GROLLEAU Emmanuel	Lyon	Dr.	BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr	HAMMOU Yassine	Lyon	Dr	BIGAY GAME Laurence	Toulouse
Dr	HERREMAN Chloé	Chambéry	Dr	DANIEL Catherine	Paris
Dr.	HOMINAL Stéphane	Annecy	Dr	FRELAUT Maxime	Paris
Dr	JACOB Mathilde	St Etienne	Dr	GAYE Elisabeth	Lille
Dr.	JOUAN Mathilde	Lyon	Dr	GERVAIS Radj	Caen
Dr	KADDOURI Nassima	Lyon	Pr	GIRARD Nicolas	Paris
Dr.	LAFITTE Claire	Lyon	Pr.	GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr	LAFOUASSE Chloé	Lyon	Dr.	GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr	LAMY Déborah	Lyon	Dr.	HERBRETEAU Marie	Paris
Dr	LANTUEJOL Sylvie	Lyon	Dr	KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr	LATTUCA Mickaël	Chambéry	Dr.	LARIVE Sébastien	Macon
Dr.	LE BON Marielle	Lyon	Dr.	LE TREUT Jacques	Marseille
Dr	LECLERCQ Charline	Lyon	Dr	NGUENANG Marina	Luxembourg
Dr	LEDARD Mélanie	Lyon	Dr.	NAKAD Assaad	Bar Le Duc/Nancy
Dr	LEONCE Camille	Lyon	Dr	MUSSOT Sacha	Paris
Dr.	LOCATELLI SANCHEZ Myriam	Lyon	Dr	RAVOIRE Magalie	Nîmes
Dr	LUCENA e SILVA Ibrantina	Lyon	Dr	ROCH Benoit	Montpellier
Dr.	LUCHEZ Antoine	St Etienne	Dr	ROUSSEAU Gaelle	Créteil
Dr.	MARICHY Catherine	Vienne	Dr.	RUPPERT Anne-Marie	Luxembourg
Dr.	MARTEL-LAFAY Isabelle	Lyon	Dr	SCHERPEREEL Arnaud	Lille
Dr.	MAS Patrick	Lyon	Pr.	ZALCMAN Gérard	Paris

Participants hors AURA

Dr.	AUDIGIER VALETTE Clarisse	Toulon
Dr	BENZAQUEN Jonathan	Nice
Dr.	BERNARDI Marie	Aix-en-Provence
Dr	BIGAY GAME Laurence	Toulouse
Dr	DANIEL Catherine	Paris
Dr	FRELAUT Maxime	Paris
Dr	GAYE Elisabeth	Lille
Dr	GERVAIS Radj	Caen
Pr	GIRARD Nicolas	Paris
Pr.	GIROUX-LEPRIEUR Etienne	Paris
Dr.	GROUET Aurélie	Chalon sur Saône
Dr.	HERBRETEAU Marie	Paris
Dr	KEROUANI LAFAYE Ghania	Saint Denis
Dr.	LARIVE Sébastien	Macon
Dr.	LE TREUT Jacques	Marseille
Dr	NGUENANG Marina	Luxembourg
Dr.	NAKAD Assaad	Bar Le Duc/Nancy
Dr	MUSSOT Sacha	Paris
Dr	RAVOIRE Magalie	Nîmes
Dr	ROCH Benoit	Montpellier
Dr	ROUSSEAU Gaelle	Créteil
Dr.	RUPPERT Anne-Marie	Luxembourg
Dr	SCHERPEREEL Arnaud	Lille
Pr.	ZALCMAN Gérard	Paris



CLASSIFICATION TNM 9^{ème} EDITION

1. Classification TNM 9^{ème} édition (1–3)

La 8^{ème} classification TNM, en vigueur jusqu'en 2025, reste consultable en [ANNEXE 2](#).

T – Tumeur (plus grande dimension)	Tx	Tumeur primitive non évaluable ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins (≤ 3 cm) dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1mi	Adénocarcinome à invasion minime.
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur avec quelconque des éléments suivants :
	T2a	-Tumeur de plus de 3 cm (>3 cm), mais de moins de 4 cm (≤ 4 cm) -Envahissement de la plèvre viscérale, -Envahissement d'un lobe adjacent, -Envahissement d'une bronche souche (quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène) ou associé à une atelectasie ou une pneumonie obstructive étendue à la région hilare, touchant n'importe quelle partie du poumon dans sa globalité.
T2b	Tumeur de plus de 4 cm (>4 cm), mais de moins de 5 cm (≤ 5 cm)	
T3	Tumeur avec quelconque des éléments suivants : -Tumeur de plus de 5 cm (>5cm) et de moins de 7 cm (≤ 7cm) , -Associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , -Envahissant directement : <ul style="list-style-type: none"> La paroi thoracique, la plèvre pariétale, le péricarde, le nerf phrénique, la veine azygos, Les racines nerveuses thoraciques (i.e. T1, T2), le ganglion stellaire. 	
T4	Tumeur avec quelconque des éléments suivants : -Tumeur de plus de 7 cm (>7cm) -Associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, -Envahissant directement : <ul style="list-style-type: none"> Le cœur ou les gros vaisseaux (aorte, veine cave supérieure/inférieure, veines et artères pulmonaires intra-péricardiques), les artères supra-aortiques, les veines brachiocéphaliques, Le médiastin, le thymus, la trachée ou la carène, le diaphragme, le nerf récurrent, le nerf vague, l'œsophage, Les vaisseaux sous-claviers, un(des) corps vertébral(aux), le mur postérieur vertébral (lamina), le canal médullaire, les racines nerveuses cervicales, ou le plexus brachial. Un(des) corps vertébral(aux). 	
N - Adénopathies	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) péri-bronchique(s) homolatérale(s) et/ou hilare(s) homolatérale(s) et/ou intrapulmonaire(s) homolatérale(s) incluant une extension directe.
	N2	Métastase(s) dans les ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou dans les ganglions sous-carénaux
	N2a	Atteinte d'une seule station N2
N2b	Atteinte de multiples stations N2	
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) médiastinale(s) controlatérale(s) ou hilare(s) controlatérale(s) ou scalénique(s), sus-claviculaire(s) homo- ou controlatérale(s).	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul système organe ^a
	M1c1	Multiplés métastases extra-thoracique dans UN SEUL système d'organes
M1c2	Multiplés métastases extra-thoracique dans de MULTIPLES systèmes d'organes	

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



Tableau 1 – 9^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (1–3)) et adapté de ^B

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment ; ainsi que l’évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2).
- Après traitement d’induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

2. Classification par stade

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

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

Figure 1 – 9^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (3))
 Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1miN0M0 correspondent à un stade IA-1

^B Site internet de l’IASLC, Classification TNM 9^{ème} édition, accessible sur : <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-cards-thoracic-oncology-9th-edition> (accédé le 24.11.2025)



Recommandation

Sauf précision contraire, la classification utilisée dans ce document, notamment dans les titres et les figures, est la classification TNM 9.

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

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

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

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

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



	TNM7 (2009)	TNM8 (2017)	TNM9 (2025)
T1a	<2cm	≤ 1cm	≤ 1cm
T1b	≥2cm et <3cm	>1cm et ≤ 2cm	>1cm et ≤ 2cm
T1c		> 2cm et <3cm	> 2cm et <3cm
T2		Tumeur >3cm mais ≤5cm OU avec un quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive	Tumeur avec quelconque des éléments suivants :
T2a	≥3cm et <5cm	> 3 cm mais ≤ 4 cm	-Tumeur de plus de 3 cm (>3cm), mais de moins de 4 cm (≤4cm) -Envahissement de la plèvre viscérale, -Envahissement d'un lobe adjacent, -Envahissement d'une bronche souche (quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène) ou associé à une atélectasie ou une pneumonie obstructive étendue à la région hilare, touchant n'importe quelle partie du poumon dans sa globalité.
T2b	≥5cm et < 7cm	> 4 cm mais ≤ 5 cm	> 4 cm mais ≤ 5 cm
T3	≥7cm ou -atteinte de la paroi, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde, -dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène, -association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon. -nodules tumoraux dans le même lobe	> 5 cm mais ≤ 7 cm OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement la paroi, le nerf phrénique, la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	Tumeur avec quelconque des éléments suivants : -Tumeur de plus de 5 cm (>5cm) et de moins de 7 cm (≤7cm), -Associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, -Envahissant directement : • La paroi thoracique, la plèvre pariétale, le péricarde, le nerf phrénique, la veine azygos, • Les racines nerveuses thoraciques (i.e. T1, T2), le ganglion stellaire.
T4	Tumeur avec envahissement -médiastin -cœur ou gros vaisseaux -trachée -nerf récurrent -œsophage -corps vertébraux -carène -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	> 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux)	Tumeur avec quelconque des éléments suivants : -Tumeur de plus de 7 cm (>7cm) -Associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, -Envahissant directement : • Le cœur ou les gros vaisseaux (aorte, veine cave supérieure/inférieure, veines et artères pulmonaires intra-péricardiques), les artères supra-aortiques, les veines brachiocéphaliques, • Le médiastin, le thymus, la trachée ou la carène, le diaphragme, le nerf récurrent, le nerf vague, l'œsophage, • Les vaisseaux sous-claviers, un(des) corps vertébral(aux), le mur postérieur vertébral (lamina), le canal médullaire, les racines nerveuses cervicales, ou le plexus brachial. • Un(des) corps vertébral(ux).
N1	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	Métastase(s) ganglionnaire(s) péri-bronchique(s) homolatérale(s) et/ou hilare(s) homolatérale(s) et/ou intrapulmonaire(s) homolatérale(s) incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux	Métastase(s) dans les ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou dans les ganglions sous-carénaux
N2a			Atteinte d'une seule station N2
N2b			Atteinte de multiples stations N2
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou



	scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux, ou pleurésie maligne, ou péricardite maligne	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	Métastases à distance	Une seule métastase extrathoracique dans un seul système d'organe	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul système d'organe
M1c		Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs système(s) organes	Plusieurs métastases extra-thoraciques
M1c1			Multiplés métastases extrathoraciques dans UN SEUL système d'organes ³ .
M1c2			Multiplés métastases extrathoraciques dans de MULTIPLES systèmes d'organes

Tableau 2 – Comparaison des TNM7, 8 et 9

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



4. Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux

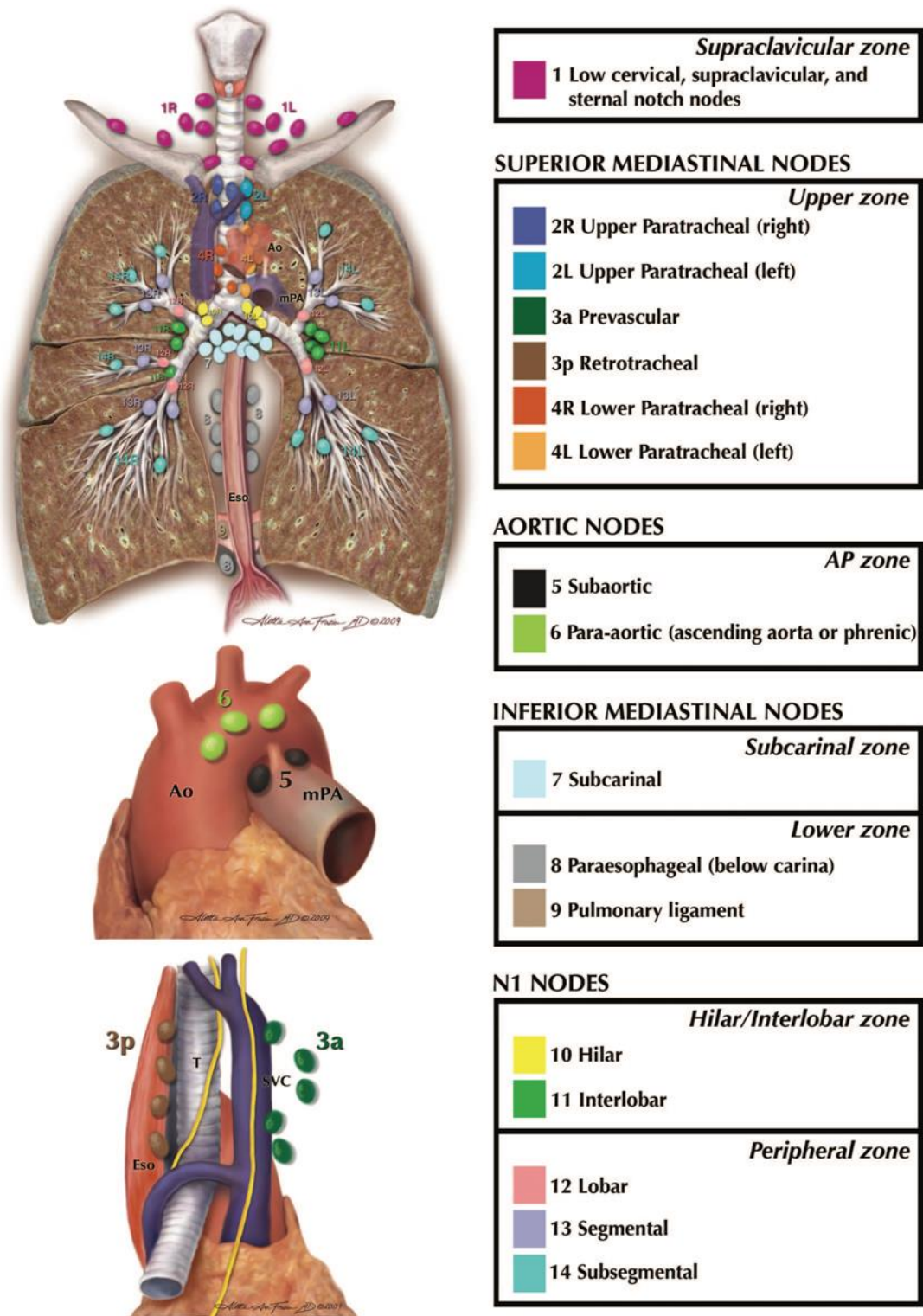


Figure 3 – Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux selon l’IASLC. (4)

BILAN DIAGNOSTIQUE

1. Diagnostic anatomo-pathologique

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

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

En cas de biopsies transthoraciques sous TDM pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser 1 à 2 carottes, en gauge 18 et en coaxial. La fixation des prélèvements histologiques doit utiliser le formol. Il faut proscrire les fixateurs à base d'acide picrique et d'AFA et éviter les sur-fixations ou les sous-fixations.

La classification anatomopathologique en vigueur est celle éditée par l'OMS en 2021⁴ (Annexe 1) (6).

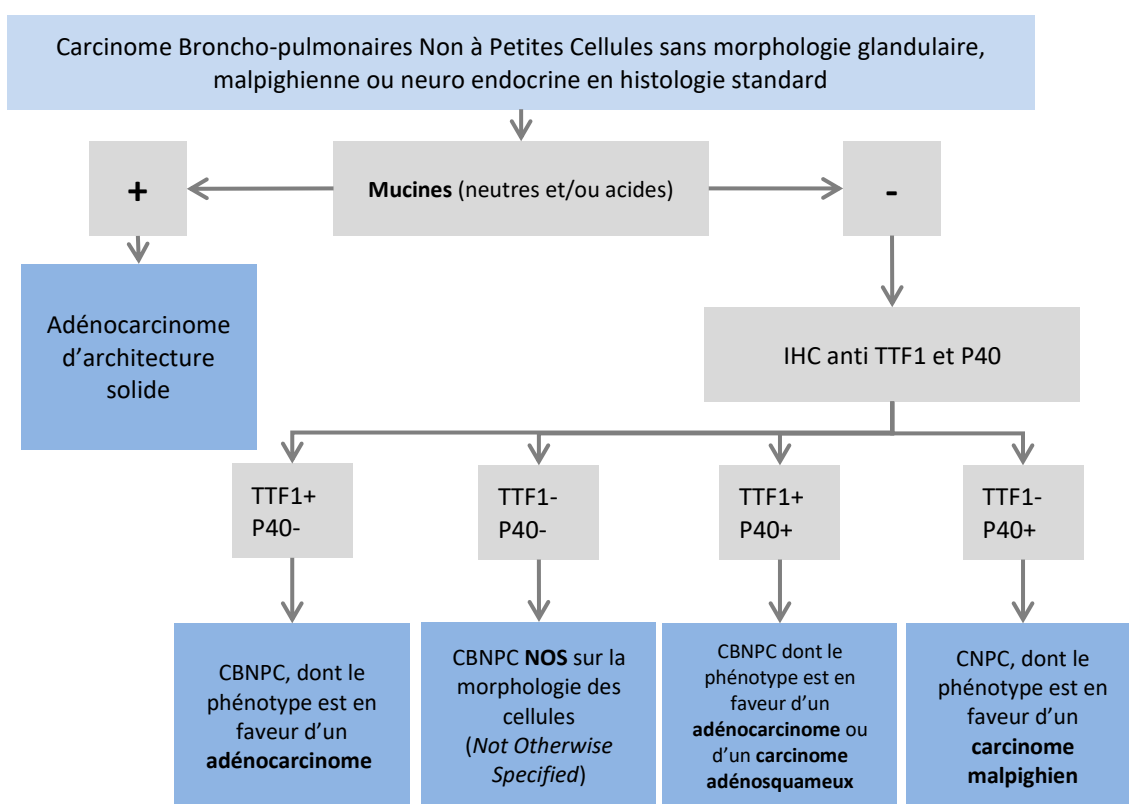


Figure 4 – Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) sur biopsies ou cytobloc.

⁴ WHO classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon France, International Agency for Research on Cancer 2021



Règles de bonnes pratiques pour l'interprétation anatomopathologique

1. Le terme "carcinome pulmonaire non à petites cellules NOS" doit être utilisé le moins possible ; le carcinome non à petites cellules doit être classé dans un type plus spécifique, comme l'adénocarcinome ou le carcinome épidermoïde dans la mesure du possible.
2. S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une recherche des mucines et/ou une étude en immunohistochimie (IHC) avec les anticorps anti-TTF1 et P40. L'utilisation des cytokératines 7 et 20 ne doit pas être systématique (cf. Figure 4).
3. Il est recommandé d'épargner le matériel histologique au maximum pour en disposer secondairement en cas d'évolution des marqueurs théranostiques, pour de nouveaux tests d'immunohistochimie ou de biologie moléculaire, dans le cadre d'essais cliniques ou non.
4. Lorsqu'un diagnostic est établi à partir d'un petit échantillon, il convient de préciser si le diagnostic a été établi sur la base de la seule microscopie optique ou sur la base d'une coloration (mucines) ou d'un marqueur immunohistochimique.
5. Le terme "carcinome à cellules non malpighiennes" ou "carcinome non-épidermoïde" ne doit pas être utilisé par les pathologistes. Il s'agit en effet d'une catégorisation clinique.
6. La classification des adénocarcinomes et les terminologies associées doivent être utilisées pour le diagnostic de routine, les recherches futures et les essais cliniques.
7. Lorsque des échantillons de cytologie et de biopsie appariés existent, ils doivent être examinés ensemble pour obtenir le diagnostic le plus spécifique et le plus concordant.
8. Les termes "adénocarcinome in situ" et "adénocarcinome peu invasif" ne doivent pas être utilisés pour le diagnostic de petites biopsies ou d'échantillons cytologiques. Il faut utiliser le terme d'adénocarcinome d'architecture lépidique sur biopsies.
9. Le terme "carcinome à grandes cellules" doit être limité aux pièces opératoires où la tumeur a été soigneusement échantillonnée afin d'exclure un autre type de tumeur.
10. Si une tumeur présente des caractéristiques sarcomatoïdes (pléomorphisme nucléaire marqué, cellules géantes malignes ou morphologie de cellules fusiformes), le terme "carcinome non à petites cellules NOS" (ou adénocarcinome ou malpighien) doit être utilisé, toujours avec un commentaire sur la présence de caractéristiques sarcomatoïdes.
11. Les marqueurs immunohistochimiques neuroendocrines ne doivent être effectués que lorsqu'il y a une morphologie neuroendocrine.
12. Des pratiques anatomopathologiques pour préserver au maximum une bonne quantité de matériel pour les techniques complémentaires de biologie moléculaire doivent être mises en place.
13. En cas de traitement systémique néoadjuvant, l'évaluation de la réponse pathologique doit être effectuée. La notion de traitement périopératoire doit donc être signalée au pathologiste et doit faire partie du compte-rendu de ce dernier. Le compte-rendu doit suivre les recommandations IASLC (7).
14. En cas de multiples CBNPC non-épidermoïdes, une analyse moléculaire doit être effectuée sur chacune des lésions pour différencier deux cancers synchrones ou des lésions d'un même cancer. Le *staging* de tumeurs non apparentées doit être distinct dans la mesure du possible.
15. Sur pièce opératoire, le pathologiste a l'option de préciser les facteurs pronostiques d'intérêt : *grading* et STAS⁵ pour les adénocarcinomes (8,9), effraction capsulaire, embolies vasculaires, *budding* pour les carcinomes épidermoïdes (10), réponse pathologique en % (valeur continue). Le caractère majeur/complet de la réponse pathologique doit obligatoirement figurer sur le compte-rendu en cas de traitement néoadjuvant.

⁵ Spread Through Air Space (dissémination dans les espaces alvéolaires).

2. Diagnostic moléculaire

2.1. Indication

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

- En cas de CBNPC non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de carcinome épidermoïde de stade avancé chez les non-fumeurs ;
- En cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules, notamment chez les non-fumeurs, dans les conditions définies dans le référentiel NNE.
- Chez les non-fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations ciblables (*EGFR* 52% ; *ALK* 8% notamment), il est conseillé de systématiquement disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire AVANT de débiter le traitement, si l'état clinique du patient le permet (11). Le recours à l'ADN tumoral circulant et/ou à la rebiopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.
- Une recherche des mutations de l'*EGFR* pour tous les carcinomes NON épidermoïdes opérés de stades pIB, pII et pIII est également recommandée.
- Chez les patients atteints de stades II à III résécables, les recherches suivantes sont nécessaires : IHC PD-L1, fusions *ALK*, mutations *EGFR*.
- Chez les patients atteints de stades III non résécables, les recherches suivantes sont recommandées : PD-L1 (et *EGFR* et *ALK* en option).
- Il est recommandé de disposer des résultats de certaines altérations avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement :
 - *EGFR*, *ALK* et *ROS1* sont recommandés systématiquement avant de débiter le traitement de 1^{ère} ligne.
 - La recherche de réarrangement *RET* est recommandée, avant la première ligne, dans les stades métastatiques.
 - D'autres altérations peuvent attendre la seconde ligne.
 - La proposition de panel minimal recommandée est présentée dans la figure 5 ci-dessous.
- La réalisation d'un NGS, qui permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables, est recommandée.
- La recherche d'altérations moléculaires sur ADN tumoral circulant pour le diagnostic (notamment en cas d'insuffisance de tissus) ou le suivi (dont évaluation de la masse tumorale résiduelle) est envisageable (souhaitable si insuffisance de tissus) auprès de laboratoires spécialisés.
- L'immunohistochimie *ALK* peut être suffisante pour établir le diagnostic sous réserve de respect des critères qualité. Il est néanmoins prudent en raison du risque non nul de faux positifs, de confirmer la présence du réarrangement par une autre technique (FISH ou NGS). L'IHC *ROS1* ne dispose pas à ce jour des mêmes performances et n'est pas suffisante. Elle doit être confirmée par biologie moléculaire. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais.
- Une recherche de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales est recommandée pour tous les carcinomes non à petites cellules à partir du stade II. Il est recommandé d'utiliser des tests (ou kits) validés cliniquement sur plateformes dédiées (tests SP263 sur automate Ventana, 22C3 et 28.8 sur automate Dako) mais il est possible d'utiliser d'autres anticorps sur d'autres plateformes si la technique d'immunohistochimie est faite dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité. L'utilisation du clone SP142 n'est pas recommandée. Les seuils de positivité retenus en pratique clinique sont $\geq 1\%$ et $\geq 50\%$ (TPS). Le compte-rendu du pathologiste doit confirmer qu'un minimum de 100 cellules tumorales

Cancers bronchiques non à petites cellules

étaient analysables (sinon des réserves doivent être émises) et préciser la technique complète (clone/test, automate, étapes pré analytiques potentiellement critiques). L'utilisation des cytoblocls dans ces conditions a été validée par de nombreuses études mais pas dans les essais cliniques.

- L'accès à une analyse génomique par séquençage à très haut débit est possible sur prescription, auprès des plateformes « France Génomique 2025 » comme la plateforme AURAGEN. En oncologie thoracique, les préindications sont :
 - A partir d'échantillons congelés :
 - Tumeurs rares (par exemple thymome)
 - Patient en échec thérapeutique
 - Cancers de primitif inconnu
 - A partir d'échantillons FFPE (paraffine) uniquement (idéalement de moins de 6 mois) :
 - Cancers de primitif inconnu
 - Néoplasies neuroendocrines.

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

■ Recommandé ■ En option

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

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



Tips pour l'interprétation de la biologie moléculaire

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

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

-Type de technique utilisée :

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

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

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

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

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

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

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

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

Classe 1 : Variant bénin

Classe 2 : Variant probablement bénin

Classe 3 : Variant de signification incertaine

Classe 4 : Variant probablement pathogène

Classe 5 : Variant pathogène

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

-**L'interprétation, caractère actionnable ou non des variants, possibilité d'inclusion dans un essai clinique.**

Une proposition de compte rendu standardisé est en cours de rédaction au niveau national.

Par exemple :

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



2.2. Délais de rendu

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

- Pour les stades métastatiques, le délai de rendu idéal recommandé est de **7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique, avec un maximum de 14 jours⁶ pour ALK, EGFR, ROS1 et PD-L1.** Le délai de rendu du diagnostic anatomopathologique est lui-même recommandé à 7 à 10 jours.
- Les autres délais figurant dans les recommandations INCa de 2023 ne tiennent pas compte des nouveautés en termes de traitements périopératoires imposant de disposer, pour les stades II et III d'une analyse de PD-L1, EGFR (IB également) et ALK (IHC) sur la biopsie, afin de décider de la stratégie néoadjuvante. Par analogie aux stades métastatiques, nous recommandons que le délai idéal recommandé soit de 7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique avec un maximum de 14 jours.
- Pour les analyses en NGS, en dehors des biomarqueurs précités, le délai de rendu ne doit pas excéder 3 semaines calendaires².

Recommandations

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

La recherche des anomalies moléculaires suivantes est recommandée :

- Pour les non épidermoïdes de stades IB réséqués : EGFR
- Pour les non épidermoïdes de stades II-III : PD-L1, EGFR, et ALK.
- Pour les stades métastatiques dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs :
Avant de débiter le traitement de première ligne : PD-L1 (IHC), EGFR, les fusions ALK, ROS 1 et RET.
Lors du traitement de première ligne et avant de débiter le traitement de seconde ligne : KRAS, BRAF.
A la seconde ligne et au-delà : HER2, mutations MET Ex14, RET, et en option NRG1, NTRK, et la surexpression de cMET (IHC).

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

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

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

⁶ INCa, Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS, Janvier 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-d-un-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-indications-des-tests-moleculaires-en-vue-de-la-prescription-de-traitements-de-precision> (accédé le 10/11/2023).

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan préthérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment de l'accessibilité aux examens et de l'état physiologique du patient (12).

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

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

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

L'**échoendoscopie** bronchique (EBUS) avec cytoponction transbronchique et transœsophagienne (EUS) sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne (Cf. Référentiel Endoscopie).

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

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

En cas de doute sur l'extension pariétale et de contiguïté à l'examen TDM, l'**IRM** cervicothoracique incluant les vertèbres thoraciques doit être utilisée car elle précise :

- L'atteinte de la gouttière costovertébrale,
- L'atteinte des trous de conjugaison et de l'espace péridural,
- L'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex,
- L'extension diaphragmatique.

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

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

3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ?

Dès la **fibroscopie**, on peut suspecter la présence d'adénopathies comprimant les voies aériennes. Des ponctions perendoscopiques transbronchiques à l'aiguille de Wang peuvent être réalisées. La TDM s'attache à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie. Le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique. Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent (de l'ordre de 30 % pour les adénopathies entre 1 et 2 cm, et de plus de 70 % au-delà de 2 cm).

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

L'échographie endobronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies des aires 2, 3P (inconstant), 4, 7, 10, 11 (cf. Figure 3 et tableau 3). L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration d'adénopathies sous-carénales (aire n°7), para-œsophagiennes (aire n°8) ou dans la fenêtre aortopulmonaire de manière inconstante (aire n°5).



La tomographie par émission de positons (TEP-¹⁸FDG) couplée au scanner a une plus grande spécificité et sensibilité que le scanner pour dépister les extensions ganglionnaires, même s'il existe des faux positifs et négatifs. Une TEP-FDG doit être réalisée chez les patients potentiellement opérables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative. L'extension ganglionnaire dépistée au TEP-FDG doit néanmoins être confirmée, si cela est réalisable, par une médiastinoscopie ou une échographie avec ponction transbronchique ou transœsophagienne, si cela doit changer la prise en charge.

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

La **médiastinoscopie** est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1% selon les séries publiées) ; elle permet d'explorer la face latérale droite et antérieure de la trachée, et la face latérale gauche, la carène, l'axe de la bronche souche droite (aires 2, 4R et 4L, 7, 10R). La médiastinoscopie n'est pas indispensable en l'absence d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP-¹⁸FDG.

Une **vidéothoracoscopie gauche** est possible pour explorer les chaînes ganglionnaires des aires 5 et 6.

Site	Ganglion	Echoendoscopie bronchique	Echoendoscopie œsophagienne	Médiastinoscopie	Thoracoscopie gauche
2R/L	Chaîne para-trachéale supérieure	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
3A	Chaîne pré-vasculaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
3P	Chaîne rétro-trachéale	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible	Gauche
4R	Chaîne para-trachéale inférieure droite	Site accessible	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible
4L	Chaîne para-trachéale inférieure gauche	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Accès inconstant
5	Ganglions sous-aortiques	Non accessible	Accès inconstant	Non accessible	Site accessible
6	Ganglions para-aortiques	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
7	Ganglions sous-carénaires	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Site accessible
8	Ganglions para-œsophagiens	Non accessible	Site accessible	Non accessible	Site accessible
9	Ganglions du ligament triangulaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Site accessible
10	Ganglions hilaires	Site accessible	Non accessible	Droit / Gauche	Gauche
11	Ganglions interlobaires	Site accessible	Non accessible	Non accessible	Gauche
12-14	Ganglions intra-lobaires: lobaire 12; segmentaire 13; sous-segmentaire 14	Accès inconstant	Non accessible	Non accessible	Non accessible

■ Site accessible
 ■ Accès inconstant
 ■ Non accessible

Tableau 3 – Technique(s) de choix pour l'accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux pour le *staging*.



4. Comment évaluer l'extension métastatique ?

La recherche de tous les sites métastatiques n'est pas forcément nécessaire chez le sujet avec déjà un ou plusieurs sites métastatiques (en dehors des situations « oligométastatiques » ou des inclusions dans des essais thérapeutiques).

La recherche de la preuve histologique d'une lésion métastatique n'est justifiée que si celle-ci est unique et/ou si cela peut modifier la stratégie thérapeutique.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté au temps portal (ou englobant le parenchyme hépatique et les surrénales) effectué dans le cadre du bilan locorégional permet la recherche d'une éventuelle extension métastatique bronchopulmonaire homo- ou controlatérale. Seul un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (ponction transthoracique guidée par TDM et/ou TEP-¹⁸FDG).

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

Le TEP-¹⁸FDG est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse **pour mettre en évidence les métastases osseuses** du cancer bronchique. Celle-ci peut être réalisé dans le cadre du bilan d'extension lorsqu'il n'existe pas d'indication de TEP-FDG ou en cas de suspicion clinique de métastases osseuses. Il faut néanmoins souligner que seule la présence d'une lyse osseuse visualisée par les radiographies dirigées et/ou la TDM et/ou l'IRM affirme l'extension osseuse avec une bonne fiabilité. Les zones fixantes doivent être explorées par des examens radiologiques appropriés.

La recherche de métastases cérébrales est recommandée. L'examen de référence est l'IRM (TDM avec injection en cas de délai excessif). Le TEP-¹⁸FDG a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intrathoraciques et osseuses. Habituellement, il ne permet pas, par contre, d'explorer convenablement le cerveau en dehors de modalités dédiées (acquisitions tardives).

Un TEP-¹⁸FDG récent est requis chez les patients bénéficiant d'un traitement à visée curative. Il ne doit pas être systématique dans les stades métastatiques.

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

Aucun marqueur sérique n'est recommandé dans le bilan diagnostique ou le bilan d'extension ou le suivi d'un CBNPC (13).

6. Evaluation gériatrique

L'utilisation de scores gériatriques (dont le score G8) chez les patients à partir de 70 (voire 75 ans) est préconisée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation oncogériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge et dépister des facteurs de fragilité gériatrique, en vue d'adapter la stratégie oncologique proposée.

Accord d'experts

Dans les CBNPC, la place de l'imagerie par TEP au ¹⁸FDG est :

- Lors du bilan initial de la maladie, la TEP doit être systématique lorsque la maladie semble non- ou oligométastatiques. Elle n'est pas systématique en cas de maladie multimétastatique mais doit s'envisager pour caractériser une lésion douteuse, ou dans les cas de maladie paucisymptomatique.
- Lors du suivi, l'utilisation de la TEP ne doit pas être systématique. Toutefois, son utilisation pour la réévaluation sous traitement, de manière ponctuelle est envisageable.



Recommandations

- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé.
- Pour les patients opérables avec tumeur résécable, ou relevant d'une radiothérapie curative, un TEP-¹⁸FDG est recommandé.
- Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale suspectée au scanner.
- En cas de suspicion de maladie oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histocytologique du site métastatique. Le dossier devra être systématiquement présenté en RCP.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, qui est recommandée en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant au TEP-¹⁸FDG et en l'absence de diffusion métastatique :
 - les ponctions transbronchiques et/ou transœsophagiennes sous écho-endoscopie (qui est devenue la technique de référence pour l'exploration des chaînes ganglionnaires médiastinales).
 - la médiastinoscopie (ou autre exploration chirurgicale du médiastin),
- L'utilisation des marqueurs sériques n'est pas recommandée (diagnostic, extension, suivi)
- L'utilisation de scores gériatriques est préconisé pour les patients de plus de 70 ans (aucun score validé en oncologie thoracique), avec si besoin une évaluation oncogériatrique complémentaire.

7. Bilan préthérapeutique d'une radiothérapie thoracique

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

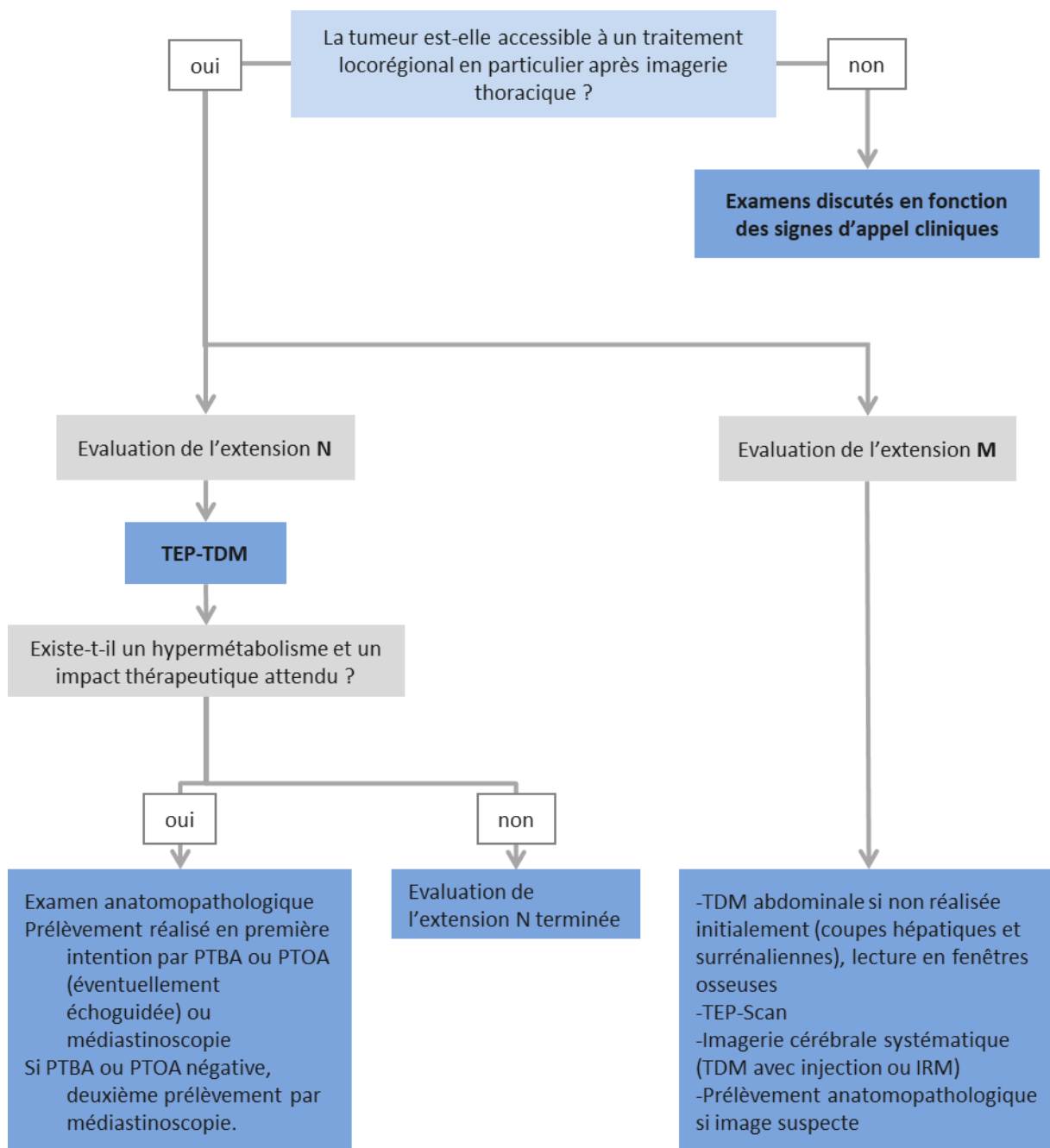


Figure 6 – Arbre d’aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d’un cancer bronchique (INCa, Adapté de (12))

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



8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

Il existe deux types de recommandations : les européennes (14) (Cf. Figure 7) et les américaines (15) (cf. Figure 8). Dans les recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères cliniques et biologiques (Tableau 4) (16). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même que des investigations fonctionnelles respiratoires plus poussées. Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes.

Une scintigraphie de ventilation et perfusion est utile en cas de réserve respiratoire limite. Une évaluation de la PAP est recommandée :

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

L'utilisation de système d'aide à la planification du geste de chirurgie est conseillée en cas de résection limitée (17).

La pré-habilitation respiratoire permet d'améliorer l'endurance à la marche, la capacité d'exercice, la dyspnée, le risque d'hospitalisation et de réduire les complications pulmonaires postopératoires (18).

9. Les RCP spécialisées

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

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

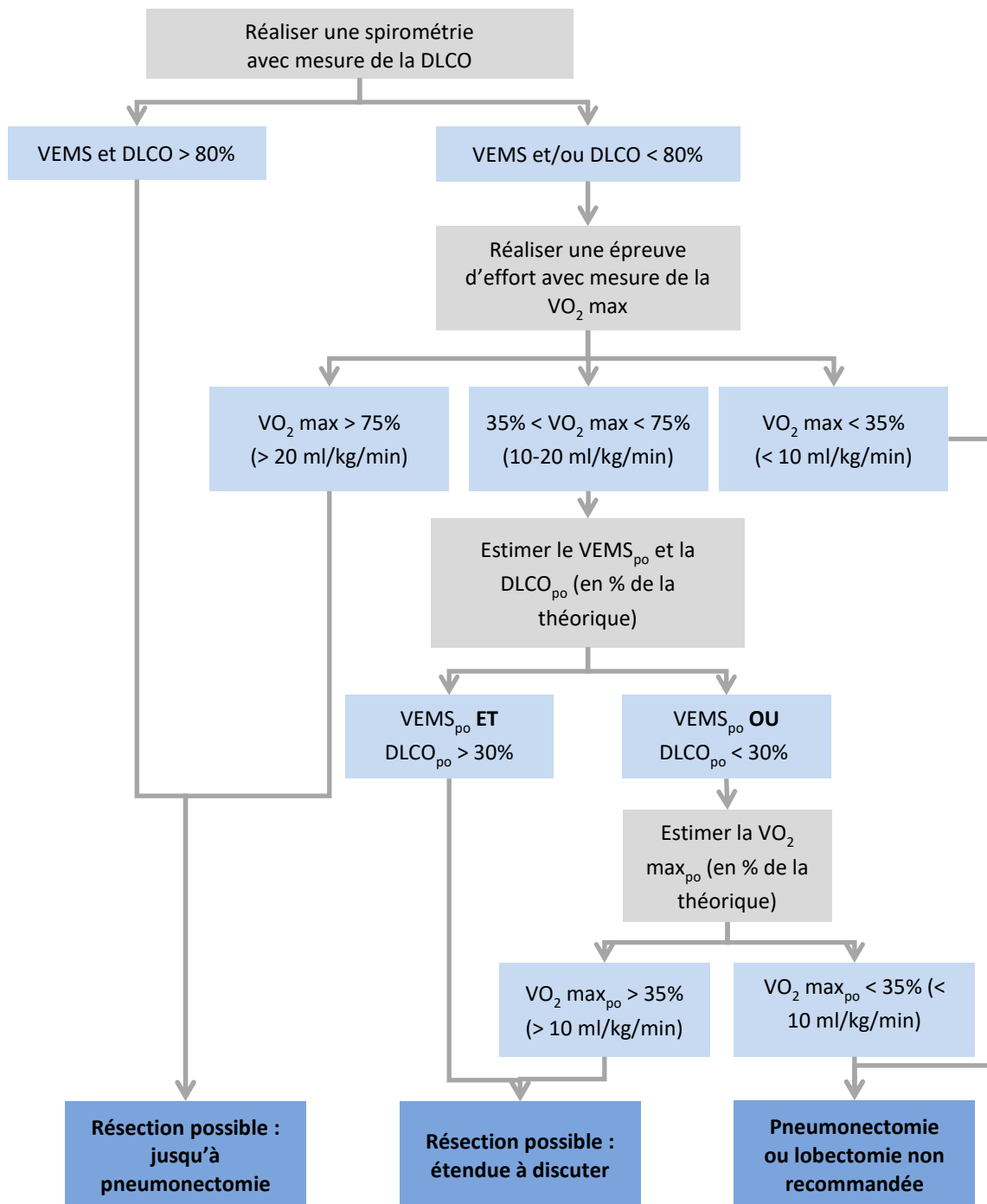


Figure 7 – Bilan préopératoire d’une chirurgie thoracique : Recommandations européennes ERS / ESTS (Adapté de (14)). po : postopératoire



Cancers bronchiques non à petites cellules

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

Tableau 4 – Facteurs de risque cardiovasculaire (16)

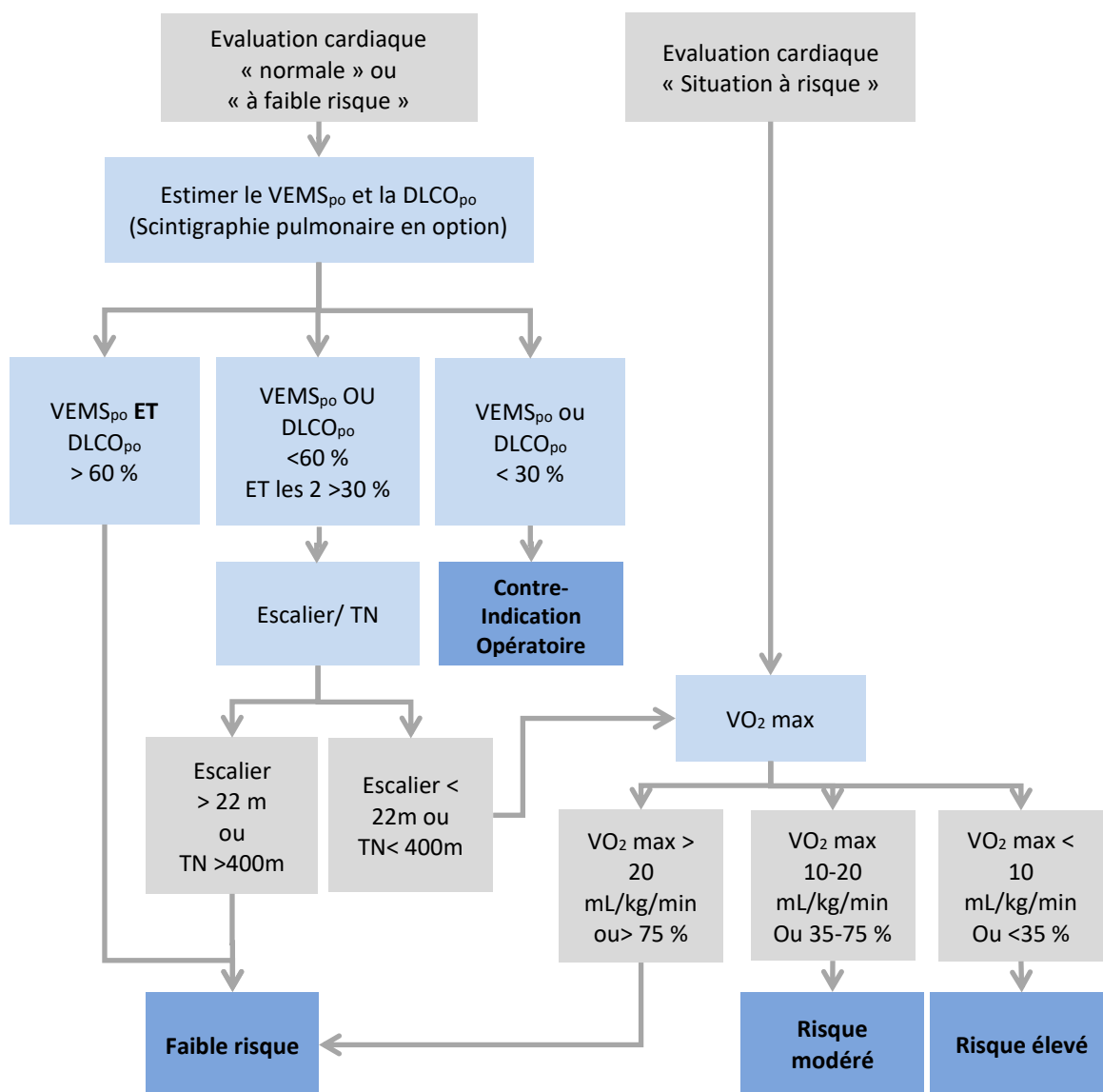


Figure 8 – Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d’après (15))
po : Postopératoire. TN : Test Navette.



TRAITEMENT

1. Résécabilité chirurgicale

La résécabilité est définie lors du *staging* initial, avant tout traitement néoadjuvant. Le traitement néoadjuvant n'a donc pas vocation à rendre résécable. La résécabilité, en particulier pour les stades localement avancés, doit suivre les recommandations des sociétés américaines (19) et de l'EORTC (20) et être définie au cas par cas en lien avec un chirurgien thoracique qualifié en oncologie thoracique.

	Type	Reco.	N0	N1	N2 unisite non-bulky* (EORTC : non-invasif)	N2 multisite non-bulky* (EORTC : non-invasif)	N2 unisite bulky* (STS)	N2 multisite bulky* (STS)	N2 bulky* (EORTC)	N2 invasif (EORTC)	N3
T1/T2	Tous	STS	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable			
		EORTC	Hors champ	Hors champ	Résécable	Potentiellement résécable			Débatu	Non résécable	Non résécable
T3	Taille / satellite / invasion	STS	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable			
		EORTC	Hors champ	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable			Non résécable	Non résécable	Non résécable
	Pancoast	STS	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable			
T4	Taille	STS	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable			
	Satellite	STS	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable			
	Taille / satellite	EORTC	Résécable	Résécable	Résécable	Potentiellement résécable			Non résécable	Non résécable	Non résécable
	Invasion	STS	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable	Non résécable			
EORTC		Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable	Potentiellement résécable			Non résécable	Non résécable	Non résécable	

*Définition du Bulky : STS >25mm ; EORTC >2.5-3cm

Tableau 5 - Résécabilité des cancers bronchiques localisés (Adapté de (19,20)).

2. Stades I

1.1. Stades cIA (≤3cm N0)

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (21,22) est recommandée, la lobectomie reste le standard. Dans certains cas, au vu des données récentes de la littérature, la segmentectomie anatomique associée à un curage ganglionnaire complet peut être proposée (23).

Pour les tumeurs solides ou semi-solides périphériques de stades cIA de taille ≤2cm, un essai randomisé contrôlé japonais de non-infériorité (JCOG0802/WJOG4607) a montré que la segmentectomie était non-inférieure à la lobectomie en termes de survie globale à 5 ans de 94,3% [IC95% 92,1-96,0] pour le groupe « segmentectomie » (n=552), et 91,1% [IC95% 88,4-93,2] pour le groupe « lobectomie » (n=554) (24). Bien qu'il s'agisse d'un essai de non-infériorité, les auteurs rapportent également une analyse de supériorité avec un *hazard ratio* de 0,663 [IC95% 0,474-0,927 ; p pour la supériorité de 0,0082]. Cet effet était constant dans tous les sous-groupes de patients. Bien que le taux d'absence de récurrence à 5 ans soit identique dans les deux groupes, le groupe « segmentectomie » présentait plus de récurrence locale que le groupe « lobectomie » (10,5% vs. 5,4% respectivement ; p=0,0018). Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente en termes de retentissement sur la fonction respiratoire à 1 an (différence sur le VEMS de 3,5% entre les deux groupes).

- L'essai CALBG140503 rapporte des résultats comparables. Cet essai de non-infériorité compare la lobectomie (n=357) à la résection infralobaire (n=340 patients, dont près de 60% de résections atypiques) chez des patients cT1aN0 (pour des lésions de composante solide inférieure ou égale à



2cm et dont le statut « non N2 » avait été prouvé en préopératoire ou sur analyse extemporanée (peropératoire). Il montre que la résection infralobaire n'est pas inférieure à la lobectomie en termes de survie globale (HR = 0,95 ; [IC95%, 0,72-1,26]) et de survie sans récurrence (HR = 1,05 ; [IC95%, 0,80-1,39]). A 6 mois, le « gain » de VEMS médian entre ces 2 types d'exérèse n'était que de 2% en faveur de la résection infralobaire (25).

Recommandations

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

- Tumeur de ≤ 2 cm de diamètre,
- Marges attendues convenables (supérieures à 1cm),
- Associé à un examen extemporané d'1 curage ganglionnaire intersegmentaire négatif ET localisé dans le tiers externe du parenchyme (hors lobe moyen) ET avec un ratio consolidation/tumeur $>0.5^7$ (26).

- La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces (27). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs postopératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) (28). Un curage ganglionnaire radical, maximal, des ganglions accessibles est fortement recommandé (28).
- Dans le cas de patients ayant une EFR "limitée", âgés ou fragiles, il est licite de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence, associée à un curage optimal) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en RCP. Comme rapporté dans les 2 essais randomisés JCOG0802 et CALGB140503, la préservation fonctionnelle pulmonaire apportée par une segmentectomie reste limitée par rapport à la lobectomie. En particulier, les segmentectomies multiples (retirant plus de la moitié des segments d'1 lobe) ne semblent pas permettre un gain fonctionnel important par rapport à une lobectomie (29).
- La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques. Pour les stades pIA, aucun traitement systémique postopératoire n'est recommandé en dehors d'essai thérapeutique.
- L'utilisation d'1 logiciel de planification préopératoire est conseillée avant d'effectuer une segmentectomie (30) afin de diminuer le temps opératoire, les pertes sanguines ainsi que la probabilité de résection inadéquate (31).

Recommandations

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

Pour les tumeurs de moins de 2 cm (cIA-1 et cIA-2), et dans les conditions énoncées ci-dessus⁸, une segmentectomie anatomique (avec curage) est oncologiquement satisfaisante.

Il est recommandé :

- Que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste qualifié,
- Dans une structure hospitalière, titulaire d'une autorisation d'activité de traitement du cancer en chirurgie oncologique thoracique, pouvant assumer des suites postopératoires compliquées (32).

Aucun traitement périopératoire n'est recommandé.

⁷ Ce rapport est défini comme la taille de la lésion consolidée (solide) divisée par la taille totale de la tumeur considérée (58).

⁸ tumeur de ≤ 2 cm de diamètre ; marges attendues convenables (supérieures à 1cm) ; associé à un examen extemporané d'1 curage ganglionnaire intersegmentaire négatif ET localisé dans le tiers externe du parenchyme (hors lobe moyen) ET avec un ratio consolidation/tumeur >0.5 .



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

- Le traitement de référence des stades IB repose sur la chirurgie : une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (21,22) est recommandée. La lobectomie est le standard. La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces (27) (cf ci-dessus) (28). Un curage ganglionnaire radical, maximal, des ganglions accessibles est fortement recommandé selon les critères de qualité oncologiques (33).
- Dans le cas de patients ayant une EFR "limite", âgés ou fragiles (34), il est licite de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence, associée à un curage optimal) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en RCP. Comme rapporté dans les 2 essais randomisés JCOG0802 et CALBG140503, la préservation fonctionnelle pulmonaire apportée par une segmentectomie reste limitée par rapport à la lobectomie. En particulier, les segmentectomies multiples (retirant plus de la moitié des segments d'1 lobe) ne semblent pas permettre un gain fonctionnel important par rapport à une lobectomie (29).
- La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques. Pour les stades pIB sans mutation sensibilisante de l'EGFR, aucun traitement systémique postopératoire n'est recommandé en dehors d'essai thérapeutique (35). Pour les patients mutés EGFR, voir le paragraphe dédié.

Recommandations

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

Il est recommandé :

- que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste qualifié,
- dans une structure hospitalière titulaire d'une autorisation d'activité de traitement du cancer en chirurgie oncologique thoracique, pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées (32).

Aucun traitement périopératoire n'est recommandé.

3. Stades II à III (de la 9^{ème} classification) résécables sans mutation d'EGFR ou réarrangement d'ALK (>4cm N0 au T3 +/- T4 N2 inclus)

La stratégie, incluant la notion de résécabilité, doit être discutée sur la base du *staging* initial en RCP. De même, les patients doivent être opérables sur un plan général et fonctionnel.

3.1. Immunochimiothérapie néoadjuvante et périopératoire

Pour les stades II à III résécables, la recherche de mutations d'EGFR et de réarrangement d'ALK ainsi que l'IHC PD-L1 doivent être effectuées sur la biopsie initiale. En effet, l'association chimiothérapie - nivolumab en situation néoadjuvante ne dispose d'une AMM et d'un remboursement que chez les patients PD-L1 positif (TPS PD-L1 ≥1%), sans mutation activatrice de l'EGFR ni réarrangement d'ALK, sur la base de l'étude CheckMate-816.

- L'étude CheckMate 816 était un essai randomisé en ouvert de phase III, évaluant l'intérêt d'un schéma néoadjuvant de 3 cycles nivolumab-chimiothérapie (carboplatine paclitaxel quelle que soit l'histologie, cisplatine gemcitabine pour les carcinomes épidermoïdes et cisplatine pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes en association à l'immunothérapie, avec la possibilité d'utiliser du carboplatine en cas de contre-indication retenue au cisplatine ; d'autres schémas étaient possibles dans le bras chimiothérapie seule), en comparaison à 3 cycles de chimiothérapie, chez des patients atteints de CBNPC de stade IB à IIIA de la TNM7 soit des stades II à III résécables dans la TNM9, suivis d'une chirurgie dans les 6 semaines, puis éventuellement d'une chimio- et/ou radiothérapie postopératoire (36). Les deux objectifs principaux étaient le taux de réponse pathologique complète et la survie sans événement ; les patients étaient stratifiés sur le score PD-



L1. L'essai est positif avec une augmentation de la survie sans événement dans le bras expérimental de 59,6 mois versus 21,1 mois dans le bras contrôle (HR=0,68 ; IC95%, 0,51-0,91) (37). De même, le taux de réponse pathologique complète est de 24% dans le bras expérimental contre 2,2% dans le bras contrôle (OR 13,94 [IC99% 3,49-55,75]). La médiane de survie globale était non atteinte dans le bras expérimental vs 73,7 mois dans le bras contrôle (HR=0,72 ; IC95%, 0,523-0,998) avec un taux de survie globale respectif à 5 ans de 65,4% vs 55,0%. Le bénéfice était plus marqué chez les patients PD-L1 \geq 1% en termes de taux de réponse pathologique complète et il n'était pas retrouvé de bénéfice en survie sans événement ni en survie globale chez les patients PD-L1<1%. Le nivolumab est disponible dans l'indication : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil \geq 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'*EGFR* connue, ni de translocation *ALK* connue ».

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

- L'étude Keynote-671 était également une étude de phase III randomisée qui évaluait 4 cycles néoadjuvants de chimiothérapie (cisplatine gemcitabine pour les carcinomes épidermoïdes et cisplatine pemetrexed pour les carcinomes non épidermoïdes) + pembrolizumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stade II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8). Les patients étaient opérés dans les 20 semaines suivant la première administration de traitement et le traitement adjuvant (pembrolizumab ou placebo) était débuté entre 4 et 12 semaines après la chirurgie pour 13 cycles. Les deux objectifs principaux étaient cette fois-ci la survie sans événement et la survie globale. L'étude était positive avec un bénéfice de survie sans événement de 57,1 mois dans le bras contenant du pembrolizumab versus 18,4 mois dans le bras contrôle (HR= : 0,58 ; IC95%, 0,48-0,69) et un taux de survie sans événement à 5 ans de 49,9% versus 26,5% (38)⁹. Il existait un bénéfice de survie globale en faveur du bras expérimental avec une médiane non atteinte vs 70,7 mois dans le bras contrôle (HR=0,74 ; IC95%, 0,59-0,92) et un taux de survie à 5 ans de 64,6% vs 53,6%.

A la date de la rédaction de ce document, cette molécule ne dispose pas de remboursement en France dans cette indication bien que le pembrolizumab ait bénéficié d'un avis favorable au remboursement en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence¹⁰.

- L'étude AEGEAN était également une étude de phase III randomisée qui évaluait 4 cycles de chimiothérapie (carboplatine paclitaxel, cisplatine gemcitabine ou cisplatine/carboplatine pemetrexed) + durvalumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stades II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8) avec un amendement en cours d'étude excluant les T4 autres que les « T4 taille (>7cm) ». Les patients chez qui une pneumonectomie était envisagée étaient exclus, ainsi que les patients avec mutation de l'*EGFR* ou réarrangement d'*ALK*. Les patients étaient ensuite

⁹ Wakelee H et al. Perioperative pembrolizumab in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): 5-year follow-up from KEYNOTE- 671. ESMO 2025, #LBA67

¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3589754/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnp

opérés puis recevaient un traitement adjuvant par durvalumab versus placebo pour 12 cycles. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans évènement et le taux de réponse pathologique complète. L'étude était positive avec une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète de 17,2% versus 4,3% et de la survie sans évènement non atteinte dans le bras durvalumab vs. 30mois dans le bras placebo (HR : 0,69 ; [IC95% 0,55-0,88]) avec un taux de survie sans évènement à 2 ans de 63,3% versus 52,4% respectivement (39). La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le bras expérimental vs. 53,2 mois dans le bras placebo (HR=0,89 ; IC95% non rapporté)¹¹. Le durvalumab dispose d'une extension d'AMM dans cette indication mais ne dispose pas d'évaluation HAS pour son remboursement.

- L'étude CheckMate-77T était également une étude de phase III randomisée évaluant 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante (carboplatine paclitaxel, cisplatine docetaxel ou cisplatine/carboplatine pemetrexed) + nivolumab versus chimiothérapie + placebo chez les patients atteints de CBNPC de stades II à IIIB (T3, T4 N2) (TNM8) (40). Les patients avec mutation de l'*EGFR* ou réarrangement d'*ALK* étaient exclus. Les patients étaient ensuite opérés dans les 6 semaines après la fin du traitement néoadjuvant et recevaient un traitement adjuvant par nivolumab versus placebo pendant 1 an. Le critère de jugement principal était la survie sans évènement. Les résultats actualisés lors de l'ASCO 2025¹² avec un suivi médian de 41 mois ont confirmé la positivité de cette étude avec une amélioration de la médiane de survie sans évènement de 46,6 mois dans le bras durvalumab versus 16,9 mois dans le bras placebo (HR : 0,61 [IC95% 0,46-0,80]). On notait également une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète de 25,3% versus 4,7%. La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les 2 bras avec un taux de survie globale à 30 mois de 78% dans le bras expérimental vs. 72% dans le bras placebo. Le nivolumab dispose d'une extension d'AMM dans cette indication mais ne dispose pas d'évaluation HAS pour son remboursement.
- L'étude BRIDGE (NCT05925530) est une étude multicentrique de phase II, non randomisée, qui reprend le rationnel des études AEGEAN et PACIFIC en étudiant, chez des patients atteints de CBNPC de stade IIB-IIIB N2 (TNM8), *EGFR/ALK wild-type*, jugés résécables ou *borderline*-résécables à *baseline*, l'intérêt d'une immunochimiothérapie néoadjuvante afin d'élargir les indications chirurgicales dans cette situation. Les patients recevaient 2 cycles d'immunochimiothérapie néoadjuvante (durvalumab + chimiothérapie au choix de l'investigateur), suivis d'une réévaluation puis d'une discussion en RCP. Les patients alors jugés résécables recevaient 1 à 2 cycle(s) supplémentaire(s) avant chirurgie. Chez les patients jugés non résécables, une radiochimiothérapie était débutée. Une immunothérapie adjuvante/de consolidation par durvalumab était ensuite proposée pendant un an. Le CJP était le taux de résection. Les résultats de la première analyse intermédiaire sur 84 patients (dont 28 *borderline* résécables à *baseline*) ont été présentés à l'ESMO 2025¹³. La population était constituée de 38,2/61,8% d'épidermoïdes/non épidermoïdes avec des stades respectifs IIB/IIIA/IIIB de 15,5/61,9/22,6% et une atteinte ganglionnaire prouvée de 64,3% (N1/N2 : 17,9/46,4%). Les patients *borderline* résécables (n=28) étaient jugés résécables à la première évaluation dans 84,1% des cas (n=23). Le taux de résection global était de 85,7% (RO dans

¹¹ Heymach JH, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable NSCLC (R-NSCLC): updated outcomes from the phase 3 AEGEAN trial. WCLC 2024, #OA13.03.

¹² Cascone T et al. Perioperative nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. ASCO 2025, #LBA8010

¹³ Reck M et al. Neoadjuvant durvalumab (D) + chemotherapy (CT) followed by either surgery (Sx) and adjuvant D or CRT and consolidation D in patients (pts) with resectable or borderline resectable stage IIB-IIIB NSCLC: Interim analysis (IA) of the phase II MDT-BRIDGE study. ESMO 2025, #LBA65.



Cancers bronchiques non à petites cellules

94,4% des cas), évalué à 71,4% chez les *borderline* résécables (R0 dans 85% des cas). Le taux de pCR était de 27,6% (IC95%, 18,0-39,1%).

- **A ce jour, il n'est pas recommandé de proposer de stratégie néoadjuvante à des patients qui ne seraient pas résécables lors de la prise en charge initiale, sauf essai clinique.**

Etudes	CM-816	KN-671	AEGEAN	CM-77T
Type	NEO-ADJUVANT	PERI-OPERATOIRE	PERI-OPERATOIRE	PERI-OPERATOIRE
Nombre total de patients	505	797	802	461
Stades TNM inclus	IB à IIIA (TNM7)	IIA à IIIB (N2) (TNM8)	IIA à IIIB(N2) (TNM8)	IIA à IIIB(N2) (TNM8)
% EGFR / ALK	Exclus	6,5%	Exclus de l'analyse	Exclus
Séquence étudiée (CT : chimiothérapie)	CT + nivo néoadj *3 puis chirurgie (en ouvert)	CT + pembro néoadj *4 puis chirurgie puis pembro*13 adj (vs placebo)	CT + durva néoadj *4 puis chirurgie puis durva*12 adj (vs placebo)	CT + nivo *4 néoadj puis chirurgie puis nivo adj 1 an (vs placebo)
Chimiothérapie(s) utilisée(s)	carboplatine paclitaxel cisplatine gemcitabine cisplatine pemetrexed	cisplatine gemcitabine cisplatine pemetrexed	carboplatine paclitaxel cisplatine gemcitabine carboplatine gemcitabine cis/carboplatine pemetrexed	cisplatine docetaxel carboplatine paclitaxel cis/carboplatine pemetrexed
Histologie épidermoïde (bras IO)	48,6%	43,1%	46,2%	51%
Stades III (bras IO)	63,1%	70,3%	71,3%	64%
PD-L1 (<1%/1-49%/≥50%) (bras IO)	44%/29%/21%	35%/32%/33%	33%/37%/30%	41%/36%/20%
Chirurgie (bras IO)	84,4%	82,1%	81%	78%
TTT néoadjuvant /adjuvant débuté / reçus (bras IO)	94% / - / -	- / 73% / -	85% / 60% / 24%	85% / 62% / 37%
Critère(s) de jugement	pCR & EFS	EFS & OS	pCR & EFS	EFS
pCR (vs bras contrôle)	24% vs 2,2%	18,1% vs 4,0%	17,2% vs 4,3%	25,3% vs 4,7%
MPR (vs bras contrôle)	36,9% vs 8,9%	30,2% vs 11%	33,3% vs 12,3%	35,4% vs 12,1%
EFS (HR ; IC95%)	59,6 vs 21,1 mois (0,68 ; 0,51-0,91)	57,1 vs 18,4 mois (0,58 ; 0,48-0,69)	NR vs 30 mois (0,69 ; 0,55-0,88)	46,6 vs 16,9 mois (0,61 ; 0,46-0,80)
EFS/DFS à 2 ans	63,8% vs 45,3%	61,5% vs 41,4%	63,3% vs 52,4%	-
EFS/DFS à 3 ans	-	54,3% vs 35,4%	60,1 vs 47,9%	-
EFS à 5 ans	49,2% vs 34,4%	49,9% vs 26,5%		
OS (HR, IC95%)	NR vs 73,7 mois (0,72 ; 0,523-0,998)	NR vs 70,7 mois (0,74 ; 0,59-0,92)	NR vs 53,2 mois (0,89, IC95% non rapporté)	NR vs NR (0,72, IC95% non rapporté)
OS à 30 mois				78% vs 72%)
OS à 5 ans	65,4% vs 55,0%	64,6 vs 56,6%	-	
Ref	(36,37)	(38) et Wakelee H et al. ESMO 2025, #LBA67	(39) et Heymach JH, WCLC 2024, OA13.03	(40) et Cascione T et al. ASCO 2025, #LBA8010

Tableau 6 – Synthèse des études d'immunothérapie périopératoire

3.2. Traitement chirurgical

Au décours du traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (21,22) est recommandée.

Pour les stades II, la lobectomie reste le standard. La chirurgie vidéo-assistée reste une technique à privilégier pour les stades précoces (27). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) (28).

Pour les stades IIIA et IIIB, l'évaluation médiastinale doit être la règle. Si l'indication est celle d'une pneumonectomie, celle-ci doit faire l'objet d'une discussion en RCP ; on retiendra que ces patients pouvaient être inclus dans l'essai CheckMate-816 (36).

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

Pour les stades III résécables, la radiochimiothérapie préopératoire n'a pas d'indication (hors tumeurs de l'apex) (33).

La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.

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

3.3. En l'absence de traitement néoadjuvant

- **Chirurgie**

Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (21,22) est recommandée.

Pour les stades II, la lobectomie reste le standard. La chirurgie vidéo-assistée est une technique à privilégier pour les stades précoces (27). L'essai VIOLET a rapporté que la lobectomie vidéo-assistée était associée à une diminution des douleurs post-opératoires, une diminution des complications durant le séjour hospitalier et une durée de séjour plus courte par comparaison à la voie ouverte. Il n'y avait pas de différence en termes de qualité d'exérèse (ganglionnaire et R0) (28).

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

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

- **Chimiothérapie adjuvante**

Chez les patients n'ayant pas reçu d'immunochimiothérapie néoadjuvante et notamment chez les PD-L1 négatifs, l'indication de chimiothérapie postopératoire doit-être systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir pour les tumeurs de plus de 4cm et/ou avec envahissement ganglionnaire N1 et/ou N2, soit les stades pII et pIII (66).

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

L'essai JIPANG, une étude japonaise, a évalué la supériorité d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine et pemetrexed par rapport au doublet cisplatine et vinorelbine chez 804 patients. Cette étude est négative puisqu'elle ne retrouve pas de supériorité du cisplatine-pemetrexed. Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans progression ou de survie globale à 3 ans entre les deux groupes, tandis que l'on retrouvait une moindre toxicité avec le doublet à base de pemetrexed (67). Les données finales à 5 ans ont été présentées à l'ESMO 2022. On ne retrouve toujours pas de différence à 5 ans en termes de survie globale (75,6% [IC95% 71,0-79,6] pour le bras vinorelbine, vs. 75,0% [IC95% 70,3-79,0] pour le bras pemetrexed).

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



Pour les stades I à III réséqués, et présentant une mutation sensibilisante de l'*EGFR*, se rapporter à la section [ci-dessous](#).

- **Radiothérapie adjuvante**

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

L'essai français IFCT Lung ART a évalué l'intérêt d'une radiothérapie postopératoire dans les pN2 réséqués en totalité. L'essai ne retrouve pas de bénéfice à cette radiothérapie pour la survie sans maladie (*disease-free survival, DFS*) qui était l'objectif principal (HR 0,85 ; [IC95% 0,67-1,07]) ; ou encore pour la survie globale (41,42).

L'opportunité d'une radiothérapie post-opératoire peut toutefois être discutée en RCP en cas de facteurs de risque de récurrence locale : nombre de ganglions envahis, ganglions en rupture capsulaire significative, ratio ganglions envahis/ganglions prélevés (43).

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

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

En cas de radiothérapie post opératoire, celle-ci doit délivrer 54 à 60 Gy en 2 Gy par fraction (42).

- **Immunothérapie adjuvante**

Deux essais de phase III évaluant une immunothérapie adjuvante pendant 1 an ont montré un bénéfice de survie sans maladie d'un traitement adjuvant par un anti-PD-(L)1 administré après une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades IB à IIIA (7^{ème} classification). Il s'agissait de l'essai IMpower 010 avec l'atézolizumab (44) et de l'essai PEARLS/KEYNOTE-091 avec le pembrolizumab (45). L'analyse finale de la survie sans maladie de l'étude IMpower010 (46), avec un suivi médian de 65,2 mois, montrait un bénéfice significatif de l'atézolizumab chez les patients de stade II-IIIa (TNM7) avec TPS PD-L1 \geq 1% avec une survie médiane de 68,5 vs 37,3 mois (HR 0,70 ; IC95%, 0,55-0,91), ce d'autant que PD-L1 était élevé. De même, l'analyse finale de la survie sans maladie de l'étude PEARLS¹⁴ avec un suivi médian de 51,7 mois, montrait un bénéfice significatif du pembrolizumab chez les patients de stade IB (>4cm) IIIA (TNM7) avec une survie sans maladie médiane de 53,8 vs 43,0 mois (HR 0,81 ; IC95%, 0,68-0,96). Ces deux molécules disposent d'une AMM européenne mais ne disposent pas, à ce jour, d'accès dans ces indications et le remboursement de l'atézolizumab a notamment été refusé par la HAS le 20 janvier 2023.

L'essai BR.31 qui évaluait le durvalumab versus placebo pendant 1 an également en post chimiothérapie adjuvante chez des patients en résection complète de stade IB(\geq 4cm) à IIIA (TNM7) est en revanche revenue négative sur son critère de jugement principal (survie sans maladie) chez les patients PD-L1 \geq 25%, *EGFR* et *ALK* négatifs¹⁵. L'analyse finale de la survie globale a été rapportée à l'ESMO 2025 avec un suivi médian de 81 mois¹⁶. On retrouve l'absence de bénéfice dans les différents sous-groupes d'expression de PD-L1 (médianes non atteintes), en particulier chez les patients PD-L1 \geq 25% (HR 0,98 ; IC95%, 0,69-1,42, p=0,93). La détection d'une maladie résiduelle (MRD+) post-opératoire (ADN tumoral circulant) était pronostique et les patients MRD+ tiraient un bénéfice en survie globale du durvalumab adjuvant uniquement lorsque PD-L1 était \geq 1% (HR 0,49 ;

¹⁴ Besse, B. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo for early-stage NSCLC after resection and optional chemotherapy: Updated results from PEARLS/KEYNOTE-091. ESMO immune-Oncology, #120MO.

¹⁵ Hoss G et al. CCTG BR.31: A global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2024, #LBA48

¹⁶ Goss G. et al. CCTG BR.31: Adjuvant durvalumab (D) in resected non-small-cell lung cancer (NSCLC): Final overall survival (OS) and minimal residual disease (MRD) analyses. ESMO 2025, #LBA68

IC95%, 0,26-0,92 ; $p=0,024$). Le bénéfice était plus marqué chez les patients avec PD-L1 $\geq 25\%$ (HR 0,30 ; IC95%, 0,11-0,80 ; $p=0,011$).

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

De manière générale, **les stades III doivent être discutés en RCP** pour déterminer la stratégie optimale (séquence traitement systémique et traitement local), particulièrement si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie (qui doit rester d'indication mesurée). L'évaluation médiastinale par EBUS ou médiastinoscopie doit être la règle dans ce cas.

Chez les stades III résécables, deux attitudes peuvent être proposées :

- Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication (47).
- OU chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (47).
- La chimiothérapie répond aux mêmes règles que [ci-dessus](#).

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

3.5. Traitement néoadjuvant des CBNPC EGFR mutés résécables de stade II à IIIN2

L'essai NeoADAURA (NCT04351555) est une étude de phase III multicentrique randomisée qui a évalué l'intérêt d'une stratégie néoadjuvante par osimertinib seul ou en combinaison avec une chimiothérapie chez des patients en bon état général, atteints de CBNPC EGFR mutés (del19 ou L858R), résécables à *baseline*, de stades II à IIIBN2 (TNM8). Les patients étaient randomisés en trois bras, avec une stratification sur le stade, l'origine géographique et le type de mutation EGFR : osimertinib (9 semaines) + 3 cycles de platine pemetrexed (bras osi + CT, $n=121$), osimertinib seul (bras osi, $n=117$), ou placebo + 3 cycles de platine pemetrexed (bras placebo + CT, $n=120$) avant une chirurgie suivie par 3 ans d'osimertinib adjuvant, précédé ou non d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie au choix de l'investigateur. Le critère de jugement principal était le taux de réponse pathologique majeure (MPR, $\leq 10\%$ de cellules tumorales viables), évaluée par relecture centralisée (48). La population était constituée de 50% de stades II et de 50% de stades III avec un taux de patients N1/N2 de 35/39% dans le bras osi + CT et 38/35% dans le bras osi seul. Il ressort un bénéfice de l'osimertinib seul ou en combinaison avec la chimiothérapie avec des taux respectifs de MPR de 26% dans le bras osi + CT (OR 19,8 ; IC95%, 4,6-85,3 ; $p<0,0001$) et de 25 % dans le bras osi (OR 19,3 ; IC99%, 1,7-217,4 ; $p<0,0001$) versus 2% dans le bras placebo + CT avec des taux respectifs de réponse pathologique complète de 4%, 9% et 0% respectivement. L'analyse intermédiaire de la survie sans événement avec 14,3 mois de médiane de suivi montrait des médianes non atteintes dans les 3 bras avec un signal en faveur d'un bénéfice en survie sans événement dans les 2 bras expérimentaux : survie sans événement à 12 mois de 93% (osi + CT), 95% (osi) versus 83 % (placebo + CT). Le taux de *downstaging* ganglionnaire de N2 à N0/N1 était plus important dans les bras osi+CT et osi vs placebo+CT, respectivement de 53% (OR 4,77 ; IC95%, 1,62-14,0), 53% (OR 4,18 ; IC95%, 1,44-2,14) vs 21%. Les taux de résection R0 était supérieur à 90 % dans tous les bras. La tolérance de la stratégie expérimentale était acceptable, sans signal de toxicité inattendu. Ces données démontrent la supériorité d'une stratégie par TKI anti-EGFR type osimertinib dès la phase néoadjuvante pour l'obtention d'une MPR chez les patients atteints de CBNPC EGFR mutés résécables. Les données de survie sans événement et de survie globale seront néanmoins déterminantes pour valider cette stratégie. L'osimertinib ne dispose pas d'une AMM en France ni d'un accès précoce dans cette indication.

A ce jour, il n'est pas recommandé de proposer de stratégie néoadjuvante par anti-EGFR aux patients présentant une mutation EGFR et une maladie de stade II à III résécable.



3.6. Traitement néoadjuvant des CBNPC ALK réarrangés résécables de stade IB-IIIN2 (TNM8)

L'essai NAUTIKA-1 (NCT04302025) est une étude multicentrique américaine de phase II ayant évalué l'efficacité de l'alectinib en situation néoadjuvante chez des patients atteints de CPNPC ALK+ stades IB–IIB T3N2 (TNM 8) résécables, en bon état général (N=28). Ils recevaient 2 cycles d'alectinib (8 semaines) avant chirurgie, suivie d'une chimiothérapie adjuvante (4 cycles, au choix de l'investigateur) puis d'alectinib en adjuvant jusqu'à 2 ans avec la réponse pathologique majeure comme critère de jugement positif. La population était constituée de 9,1/15,1/75,8% de stades IB/II/III avec 21,2% de N1 et 63,6% de N2. Les résultats présentés au WCLC 2025 montre la positivité de cette étude avec un taux de MPR de 60,7%, un taux de pCR de 25,0% et un taux de réponse radiologique de 63,3%. Un *downstaging* ganglionnaire pathologique était observé chez plus d'un tiers des patients opérés. Le taux de résection R0 était de 92,6% et il n'y avait pas de toxicité inattendue liée au traitement. Ces données suggèrent un intérêt potentiel de l'alectinib en néoadjuvant pour les CBNPC ALK+ résécables de stades IB–IIBN2¹⁷, à confirmer de manière comparative dans une étude de phase 3 randomisée contrôlée. L'alectinib ne dispose pas d'un accès précoce ni d'une AMM en France dans cette indication.

L'essai ALNEO (NCT05015010) est une étude multicentrique italienne de phase II monobras, ayant évalué l'efficacité de l'alectinib en situation néoadjuvante chez des patients atteints de CPNPC ALK+ de stades IIIA–IIIBN2 (TNM8) potentiellement résécables (N=33). Ils recevaient 2 cycles d'alectinib (8 semaines) avant chirurgie, suivie d'un traitement adjuvant par alectinib pendant 24 cycles, avec la réponse pathologique évaluée de manière centralisée comme critère de jugement principal. La population était constituée de 64/36% de stades IIIA/IIIB avec 6% de N1 et 82% de N2. Les résultats présentés à l'ASCO 2025 montrent 42% de réponse pathologique majeure, 12% de réponse pathologique complète et un taux de réponse radiologique de 67%. Un *downstaging* ganglionnaire pathologique était retrouvé chez 48% des patients. Le taux de résection R0 était de 86% avec un très bon profil de tolérance et sans impact négatif sur la chirurgie. Ces données confirment l'intérêt d'une approche ciblée en néoadjuvant pour les CBNPC ALK+. Ces données suggèrent également l'intérêt potentiel de l'alectinib en néoadjuvant chez les patients atteints de CBNPC ALK+ potentiellement résécables de stades plus avancés IIIA–IIIBN2¹⁸, à confirmer de manière comparative dans une étude de phase 3 randomisée contrôlée. L'alectinib ne dispose pas d'un accès précoce ni d'une AMM en France dans cette indication.

A ce jour, il n'est pas recommandé de proposer de stratégie néoadjuvante par anti-ALK aux patients présentant un réarrangement ALK et une maladie de stade II à III résécable.

3.7. Attitude en cas d'exérèse incomplète

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

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

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

Les autres *Run* doivent être discutés en RCP.

Résection R Définition

¹⁷ Lee J-M. et al. Nautika1: Clinical Outcomes and Pathologic Regression With Neoadjuvant Alectinib in Resectable Stage IB–IIB ALK + NSCLC. WCLC 2025, #MA04.02

¹⁸ Leonetti A et al. Alectinib as neoadjuvant treatment in potentially resectable stage III ALK-positive NSCLC: Final analysis of ALNEO phase II trial (GOIRC-01-2020-ML42316). ASCO 2025, #8015

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

Tableau 7 – Proposition de classification de la qualité de la résection en chirurgie thoracique (SFCTCV et classification IASLC d'après (49–51)).

Recommandation

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

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

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

- que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste qualifié,
- dans une structure hospitalière titulaire d'une autorisation d'activité de traitement du cancer en chirurgie oncologique thoracique, pouvant assumer des suites post opératoires compliquées.

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

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

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

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

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



Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie stéréotaxique (à visée curative) est recommandée pour les stades T1N0 ou T2aN0, voire certains T2bN0 (tumeur jusqu'à 5 cm).

La radiothérapie stéréotaxique peut également être indiquée pour les patients oligométastatiques ou en cas d'oligoprogression (irradiation stéréotaxique pulmonaire pour des tumeurs jusqu'à 5cm ou extra-pulmonaire) (52).

Le taux de contrôle local est lié à la taille du volume cible et à la dose biologique équivalente délivrée ; il est supérieur à 85% à 3 ans dans la majorité des séries et le taux de toxicité tardive, y compris la toxicité pulmonaire, est acceptable, inférieur à 10 % (53). Il n'y a aucune contre-indication formelle sur le plan de l'état respiratoire.

Une dose totale équivalente biologique d'au moins 100 Gy permet d'obtenir de meilleurs résultats en terme de contrôle local (54,55). Voici les schémas validés :

- Pour les tumeurs périphériques situées à plus de 2cm de l'arbre bronchique proximal : schéma en 3 à 5 fractions (45-54Gy/3F, 48Gy/4F à 50Gy/5F)¹⁹ ; les schémas en 4 à 5 fractions seront privilégiés pour les tumeurs proches de la paroi thoracique afin de limiter le risque de fracture costale ; des schémas en séance unique sont également possibles (34-34G). La survie globale à 5 ans est de 95% pour les données *poolées* des études ROSEL et STARS (56).
- Pour les tumeurs centrales, définies par le RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) par les lésions situées à moins de 2 cm de l'arbre bronchique proximal sans l'atteindre : schéma en 5 à 8 fractions (50Gy/5F à 60Gy/8F)⁸ avec des contraintes strictes sur les bronches, permettant de réduire les risques de toxicités de grade 3-5 tout en maintenant un contrôle local comparable au traitement des lésions périphériques (RTOG 0813) (57).
- Pour les tumeurs ultra-centrales (au contact de l'arbre bronchique et/ou de l'œsophage) : celles-ci doivent être adressées en centre expert (58). En effet le risque de toxicité de grade ≥ 3 est élevé (étude HILUS) (59,60). L'étude de phase I SUNSET (30 patients avec tumeurs ultra-centrales sans extension endobronchique) a traité à la dose de 60 Gy en 8 fractions avec un taux de toxicité de grade 3 de 6,7% ce qui n'incite pas à utiliser ce schéma (61). Un schéma prudent de 60 Gy en 15 fractions semble plus raisonnable dans ces indications (62).

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

- Evolutive : >2mm (avis d'expert) sur deux TDM à 3 mois d'intervalle
- Hypermétabolique au TEP-FDG
- Après avoir éliminé une cause infectieuse respiratoire (➔ Référentiel nodules).

La gestion des mouvements respiratoires est importante : scanner 4D, respiration contrôlée, *gating* respiratoire, *tracking*, CBCT, CBCT 4D si disponible et plus récemment radiothérapie adaptative guidée par l'IRM notamment pour des tumeurs accolées au diaphragme (63).

On attend les résultats de la phase III PACIFIC 4 pour évaluer l'ajout d'une immunothérapie à la radiothérapie stéréotaxique pour les CBNPC localisé N0 tandis que l'essai de Chang *et al.* semble en faveur de l'ajout du nivolumab (55)²⁰.

Recommandations

¹⁹ Fractionnements fréquemment utilisés, donnés à titre indicatifs.

²⁰ Jabbour SK et al. KEYNOTE-867: Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab in Patients with Unresected Stage I or II Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ASTRO 2022.



Cancer bronchique non à petites cellules

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

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

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

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

5. Stades pIB à pIIIA réséqués avec mutation *EGFR*

L'essai ADAURA, publié en 2020, a testé un traitement par osimertinib pendant 3 ans (contre placebo), après chirurgie et chimiothérapie adjuvante (autorisée mais non obligatoire²¹, décision prise en RCP) dans les CBNPC non épidermoïdes de stades IB, II et IIIA réséqués (selon la TNM7). Ceci correspond donc aux stades IB à IIIA (plus les actuels T4N2 soit certains IIIB) dans la classification TNM8. Le délai d'initiation de l'osimertinib était de 10 semaines après la chirurgie en l'absence de chimiothérapie adjuvante, 26 semaines alternativement. Les patients inclus dans l'étude étaient PS 0-1 lors de la randomisation (après chirurgie et chimiothérapie), et atteints d'un CBNPC avec une mutation *EGFR* L858R ou Del19 (seule ou associée à une autre mutation *EGFR*). L'objectif principal était la survie sans maladie (*disease-free survival*) chez les patients de stades II et IIIA. Au total, 682 patients ont été inclus dont 470 de stades II et IIIA (TNM7)²². La dernière mise à jour rapportée, avec une maturité de 51% pour la DFS chez les patients de stade II à IIIA (objectif principal), confirme un bénéfice significatif en faveur du bras osimertinib : DFS 65,8 mois [IC95% 54,4-NA] versus 21,9 mois [IC95% 16,6-27,5] soit un HR à 0,23. Dans l'ensemble de la population, c'est-à-dire incluant les stades IB, avec une maturité de 45% pour la DFS, le bénéfice était également significatif en faveur du bras osimertinib (DFS 65,8 mois [IC95% 61,7-NA] versus 28,1 mois [IC95% 22,1-35,0]). Le bénéfice était d'autant plus important que le stade était avancé avec des HR de 0,41, 0,34 et 0,20 pour les stades IB, II et IIIA respectivement (TNM8) (64).

Il existe en outre un bénéfice sur les taux de progression au niveau du système nerveux central (médiane de survie-sans maladie au SNC HR=0,18 ; IC95% [0,10-0,33]) (65). Ce bénéfice de survie sans maladie se traduit en survie globale, avec une amélioration du taux de survie à 5 ans de 12% pour les stades II à IIIA (85% versus 73% dans les bras osimertinib et placebo respectivement (HR = 0,49 ; IC95,03% [0,33-0,73] P<0,001) et de 10% (88% versus 78% dans les bras osimertinib et placebo respectivement (HR = 0,49 ; IC 95,03% [0,34-0,70] P<0,001) pour l'ensemble de la population. A la rechute, on notera que 76% et 88% des patients ont été traités par un TKI de l'*EGFR* dont 41% et 43% par osimertinib seulement (66).

Recommandations

²¹ Dans cet essai 32% des patients de chaque bras étaient de stade IB, 31% dans le bras osimertinib étaient de stade N2 (30% dans le bras placebo) ; et 40% dans chaque bras n'ont pas reçus de chimiothérapie adjuvante.

²² Les différences sont minimes toutefois pour la sélection des patients. Tous les stades IB de la TNM7 étaient éligibles (soit les tumeurs de 3 à 5cm correspondant désormais aux stades IB (T de 3 à 4cm) et IIA (T de 4 à 5cm). De plus, les patients atteints de tumeur ex-T3 (de moins de 7cm mais envahissant la paroi, ou le diaphragme, ou le nerf phrénique, ou la plèvre, ou la bronche souche (<2cm de la carène), ou associé à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive de tout le poumon ou avec des nodules tumoraux dans le même lobe) et N2 étaient classés IIIA dans la précédente classification TNM et sont désormais catégorisés IIIB.



L'osimertinib est recommandé pendant 3 ans, en cas de mutation *EGFR* L858R ou Del19, chez les patients de stades IB, II et IIIA (plus les T4N2 dans la classification TNM8), réséqués, après chimiothérapie adjuvante lorsqu'elle est indiquée et réalisable, et restants PS 0-1.

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

L'étude ALINA portait sur des patients opérés de stade IB (≥4cm) à IIIA de la TNM7 (soit les stades pII à pIII réséqués de la TNM9) qui étaient inclus et randomisés entre un bras alectinib adjuvant à la dose de 600mg deux fois par jour pendant 2 ans *versus* chimiothérapie adjuvante (67). L'actualisation des données rapportées à l'ESMO 2025²³ confirme la positivité de cette étude sur son critère de jugement principal avec une diminution significative du risque de récurrence : médiane de survie sans maladie non atteinte dans le bras expérimental vs 41,4 mois dans le bras contrôle à la fois pour les stades II-IIIa (HR=0,36 ; IC95%, 0,23-0,56) et l'ensemble de la population soit les stades IB à IIIA selon la TNM7 (HR=0,35 ; IC95%, 0,23-0,54). L'alectinib était également associé à une protection cérébrale avec une réduction du risque de rechute cérébrale de 63% par rapport au bras chimiothérapie (HR=0,37 ; IC95%, 0,19-0,74) avec malgré tout très peu d'évènement dans chaque bras. Actuellement l'alectinib²⁴ est disponible « en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence ».

Recommandation

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

²³ Dziadziuszko, R. et al. Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 25 #1787MO

²⁴ Solomon B et al. ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC), ESMO 2023, #LBA2

7. Formes localement avancées (stades III non résécables)

Les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers (*cf. infra*). Les limites de la résécabilité concernent les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2).

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

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

Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie suivie d'une immunothérapie si l'état du patient le permet (68). La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66Gy en 33 fractions de 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine (69). Les études d'escalade de dose n'ont pas montré de gain en survie globale et une augmentation des toxicités. Une autre approche serait d'augmenter la dose uniquement sur une partie de la tumeur. L'étude RTEP7 (70) évalue un boost de radiothérapie jusqu'à 74 Gy basé sur la réalisation d'un TEP-FDG à 42 Gy chez les patients atteints d'un CBNPC inopérable de stade III pris en charge par radiochimiothérapie. Ce boost semble améliorer le contrôle local à 3 ans après la RT qui était de 61,2% [IC95 % : 49,5-72,9] dans le bras avec boost et de 57,5 % [IC95% : 46,2-68,9] dans le bras standard, ainsi que la SG et la SSP (respectivement non atteinte (NA) [IC95 % : 40,9-NA] dans le bras avec boost et 43,3 mois [IC95% : 33,4-NA] dans le bras standard et 22,3 mois [IC95% : 14,8-33,7] dans le bras avec boost et 12,3 mois [IC95% : 9,4-23,3] dans le bras standard), sans toxicité aiguë ou tardive surajoutée (71).

Un schéma hypofractionné peut se discuter en cas de radiothérapie séquentielle, le principal schéma hypofractionné est le suivant : 55Gy/20 fractions soit 2,75 Gy/fraction (72).

Une approche intéressante est l'introduction de la stéréotaxie dans la prise en charge des CBNPC localement avancé avec une irradiation stéréotaxique de la lésion primitive (si la localisation et la taille sont adaptés ; *cf* chapitre sur la radiothérapie stéréotaxique) et une irradiation normo-fractionnée sur l'atteinte ganglionnaire, semblant augmenter la survie sans progression (73).

En cas de chimiothérapie d'induction, le volume cible macroscopique tumoral (GTVT) est délimité à l'aide des imageries post- et pré-chimiothérapie. Le volume cible macroscopique ganglionnaire doit inclure les ganglions envahis avant la chimiothérapie. Seuls les structures ou volumes anatomiques considérés comme tumoraux sont irradiés (74), idéalement à partir du scanner et du TEP scanner de *baseline*. Les mouvements internes de la tumeur peuvent être pris en compte soit avec un volume additionnel (ITV, obtenu sur un scanner dosimétrique 4D), soit en diminuant ses mouvements grâce aux techniques d'asservissement respiratoire.

Le volume cible anatomoclinique CTV inclut le GTV ou l'ITV augmenté de la maladie infraclinique (CTVT = GTVT/ITV + 5mm et CTVN = aire ganglionnaire initialement envahie ou GTVN + 3 à 8 mm selon la taille du ganglion (< 2 cm ou > 2 cm)). Le volume cible prévisionnel PTV doit être déterminé par chaque centre selon ses techniques de traitement et de repositionnement ; le plus souvent PTV = CTV + 5mm.

L'ensemble des organes à risque et les contraintes de doses pour l'irradiation thoracique sont disponibles dans le RECORAD (75).

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



Cancers bronchiques non à petites cellules

Concernant la prévention des toxicités cardiaques, peut se discuter la segmentation cardiaque lors du contourage, même si à l'heure actuelle il n'y a pas de recommandations en dehors de la dose moyenne au cœur, les V20 et V30 (76–78).

Pendant le traitement, le repositionnement guidé par l'image (IGRT) par CBCT (Cone Beam CT) 3D ou 4D permet de réduire les incertitudes de repositionnement.

Les études pour ajuster la planification dosimétrique en cours d'irradiation sont encourageante pour mieux cibler la tumeur et épargner les organes à risque (79).

L'association radiochimiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (peut être discutée au-delà) compte tenu de ses meilleurs résultats (80). La chimiothérapie doit être à base de sel de platine, mais sans gemcitabine. Il n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.

Après la phase de radiochimiothérapie concomitante, l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines (ou 20mg/kg si patient <30kg) pendant 12 mois est recommandée. L'AMM est disponible quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 \geq 1%. Un cadre de prescription compassionnel (CPC) est en cours pour les patients avec un PD-L1<1% ou inconnu (81,82).

L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles. On notera que l'AMM européenne du durvalumab ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable²⁵. L'étude PACIFIC 6 dont les résultats finaux ont été présentés à l'ESMO 2023, évaluait l'association radiochimiothérapie séquentielle suivie du durvalumab cette fois-ci pendant 24 mois dans une étude de phase II monobras, semble confirmer la faisabilité de ce schéma chez des patients non éligibles à un traitement concomitant avec une efficacité intéressante (83). D'autres études rétrospectives vont également dans ce sens (84–86). L'immunothérapie adjuvante après radiochimiothérapie séquentielle est donc possible avec une durée d'1 an comme dans l'essai PACIFIC initial.

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

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

²⁵ Extrait du résumé des caractéristiques du produit : durvalumab « as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 on \geq 1% of tumour cells and whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy ». AMM européenne du 30/10/2018 disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (consulté le 07/01/2019).

Recommandations

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

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

Après la phase de radiochimiothérapie, l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines (ou 20mg/kg si patient < 30Kg) pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication (dans le cadre d'un CPC pour les PD-L1<1% ou inconnus).

OPTION : cisplatine (75 mg/m²) – pemetrexed (500 mg/m²) J1-J22 (87) uniquement pour les cancers non-épidermoïdes (en cas de contre-indication au cisplatine, il pourra être remplacé par du carboplatine).

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

Bien que des patients mutés *EGFR* pouvaient être inclus dans PACIFIC, une analyse post-hoc de 35 patients montre l'absence de bénéfice du durvalumab dans ce sous-groupe (88).

L'étude LAURA a évalué, versus placebo, l'osimertinib en post-radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle, chez les patients porteurs d'un CBNPC avec mutation commune d'*EGFR*. L'osimertinib était administré jusqu'à progression ou toxicité et le cross-over était autorisé et a été réalisé chez 81% des patients du bras placebo. La randomisation était faite en 2:1 et 216 patients ont été inclus. Plus de 80% des patients inclus étaient d'origine asiatique avec une proportion similaire de délétion de l'exon 19 et de mutation L858R. Le schéma de radiochimiothérapie était majoritairement concomitant dans plus de 80% des cas. L'étude est positive sur son critère de jugement principal qui était la survie sans progression avec une réduction du risque de 84% dans le bras osimertinib, soit une médiane de survie sans progression de 39,1 mois dans le bras osimertinib et de 5,6 mois dans le bras placebo. Une réduction du taux de récurrences métastatiques et notamment cérébrales et locales a été observée dans le bras osimertinib. L'étude n'est pas mature pour l'analyse de la survie globale. Il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité observé avec tout de même une proportion plus élevée de pneumopathies interstitielles étiquetées comme telles ou comme postradiques avec une majorité de grade 1-2 (89).

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

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



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

- Il est recommandé de discuter ces patients en centres experts (RCP de recours).
- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 44-46 Gy, avec une réévaluation (sans interruption du traitement) en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy (90).
- Chez les patients **fragiles**, non opérables, une association radiochimiothérapie est réalisée, voire une radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.
- Pour les patients *EGFR* et *ALK* localisés, il faut se référer au chapitre correspondant.
- L'immunothérapie adjuvante (schéma PACIFIC) est indiquée dans cette situation en cas de non-résécabilité.
- Les schémas d'immunochimiothérapie néoadjuvante n'ont pas été étudiés dans cette indication spécifique de lésion *a priori* non-résécable d'emblée.

Recommandations

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

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

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

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

8. Formes métastatiques - stade IV sans addiction oncogénique

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

-Quelle que soit l'histologie, en cas de PD-L1 ≥50 % :

L'utilisation du **pembrolizumab**, 200 mg dose totale, en monothérapie, toutes les 3 semaines (ou 400mg toutes les 6 semaines, soit d'emblée, soit secondairement) est recommandée suite aux résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 (91,92). Dans l'étude KEYNOTE-024, la survie globale à 5 ans est de 31,9% dans le bras pembrolizumab et de 16,3% dans le bras chimiothérapie (24.3% et 12.8% respectivement à 8 ans)²⁶. Dans l'étude KEYNOTE-042, la survie globale estimée à 5 ans était de 21,9% en cas de PD-L1 ≥ 50%, 19,4% en cas de PD-L1 ≥ 20% et 16,6% en cas de PD-L1 ≥ 1% (des données à 8 ans ont également été récemment rapportées). On notera cependant que les patients PS>1, avec métastases cérébrales non contrôlées, sous glucocorticoïdes ou autre traitement immunosuppresseur, présentant une pneumopathie interstitielle active ou une pathologie auto-immune traitée et/ou active étaient exclus de ces études. Il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'*EGFR*, *ALK*, ou *ROS1* est délétère, même chez ceux dont la tumeur

²⁶ Garon EB et al. 10-year follow-up shows pembrolizumab provides long-lasting survival benefit for patients with advanced lung cancer. ESMO 2025, #P3208.

exprime fortement PD-L1. Il est donc recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débuter une immunothérapie (93,94).

Le pembrolizumab devrait être accessible par voie sous-cutanée, dans toutes ses indications au cours de l'année 2026 (95).

L'utilisation de **l'atezolizumab** (1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29) en monothérapie est également indiquée en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique sans mutation de l'*EGFR* ni réarrangement du gène *ALK*, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ sur les cellules tumorales ou $\geq 10\%$ sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. L'étude IMPower-110 a en effet comparé cette stratégie à la chimiothérapie à base de sel de platine, chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 1\%$. L'objectif principal était la survie globale testée de manière hiérarchique en débutant par les patients PD-L1 $\geq 50\%$. Cette dernière était significativement améliorée dans le bras expérimental (20,2 vs 13,1 mois ; HR 0,59 [IC95%, 0,40–0,89] P=0.01) (96). L'utilisation de l'atezolizumab en perfusion sous-cutanée (15 mL en environ 7 minutes) à la dose de 1875 mg J1/J22 est remboursée depuis octobre 2024. Une étude de phase 3 a randomisé des patients avec un CBNPC localement avancé / métastatique : 247 patients dans le bras atezolizumab sous-cutané (1875 mg) et 124 patients dans le bras intra-veineux (1200 mg) toutes les 3 semaines. L'étude est positive sur les 2 co-critères de jugement principaux : une absence de différence dans les 2 bras en termes de concentration sérique et le modèle d'aire sous la courbe prédite entre J1 et J22. De même, la SSP, le taux de RO et l'incidence des anticorps anti-atezolizumab étaient similaires et il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité (97).

Le **cemiplimab** en monothérapie (350 mg toutes les 3 semaines), a également une AMM en traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un CBNPC exprimant PD-L1 dans $\geq 50\%$ des cellules tumorales sans altérations des gènes *EGFR*, *ALK* ou *ROS1*, qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique. Il a en effet été évalué dans le cadre de l'essai EMPower-Lung 01 contre chimiothérapie. L'essai est positif en terme de survie globale avec des données à 5 ans présentées au WCLC 2024 (HR 0,585 [IC95% 0,476–0,718], p<0.0001) (98)²⁷.

L'association d'une chimiothérapie (par sels de platine–pemetrexed chez les non-épidermoïdes et par carboplatine-paclitaxel chez les épidermoïdes) et pembrolizumab chez les patients atteints de tumeurs exprimant le PD-L1 à plus de 50 % est possible.

Un essai (GFPC PERSEE) est en cours pour déterminer la meilleure stratégie chez les patients PD-L1 $\geq 50\%$ (chimio-immunothérapie ou immunothérapie seule) (99,100).

Une méta-analyse suggère l'absence de différence entre les deux stratégies (chimio-immunothérapie vs. immunothérapie seule), en survie globale, chez les patients PD-L1 $\geq 50\%$. La PFS était en faveur de l'association chimio-immunothérapie²⁸.

-Quel que soit le niveau de PD-L1 :

- **Pour les CBNPC NON épidermoïdes :** Le pembrolizumab en association avec la combinaison pemetrexed et sels de platine est indiqué en 1ère ligne chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'*EGFR* ou *ALK* quel que soit le niveau de PD-L1 (101). Après la

²⁷ Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Fuang HG, Kulyaba Y, Zyuhal K, Scheusan R-I, Baramidze A, Garassino MC, Li Y, Jia X, Kaul M, Perez J, Seebach F, Lowy I, Pouliot J-F, Kim E, Rietschel P, Magnan H. Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 5-y Outcomes of EMPower-Lung 1, WCLC 2024, # OA11.06

²⁸ Akinboro O et al, Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score $\geq 50\%$: FDA pooled analysis. ASCO 2022, #LBA 9000



phase d'induction de 4 cycles, la maintenance consiste en une association pemetrexed et pembrolizumab, tous les 21 jours, pendant 2 ans (102).

- **Pour les CBNPC épidermoïdes :** Le pembrolizumab en association au carboplatine et au paclitaxel (schéma /3 sem ou hebdomadaire, l'AMM n'étant pas restrictive)²⁹, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde (103). Cette association est le standard thérapeutique dans cette indication.

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

Une **chimiothérapie** est indiquée. Aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (104,105). Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3^{ème} génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (106).

L'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivie en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré, pour les carcinomes non épidermoïdes, un bénéfice en termes de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (107); et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine (108,109). L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine ; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bevacizumab (→ référentiel Métastases Cérébrales).

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

• **Quelle que soit l'expression de PD-L1:**

- Platine (cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 pour 4 cycles ; suivi d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

• **Si PD-L1 ≥50% :**

- Atezolizumab 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Cemiplimab 350 mg J1-22 jusqu'à 2 ans (36 cycles)
- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem) jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

• **En cas de contre-indication à l'immunothérapie :**

- Cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22 (ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- Cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- Carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert³⁰) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- Cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22
- Cisplatine 75 mg/m² J1 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours
- Il est possible d'ajouter du bevacizumab à la chimiothérapie qui sera poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité :
 - 15 mg/kg /3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
 - 7,5 ou 15 mg/kg /3 semaines avec une chimiothérapie à base de cisplatine.

NB 1 : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

NB 2 : Le pembrolizumab pourra être utilisé par voie SC lorsqu'il sera disponible.

²⁹ Non disponible en France.

³⁰ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (110)

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

● Quelle que soit l'expression de PD-L1 :

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

● Si PD-L1 ≥ 50% :

- Atezolizumab 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Cemiplimab 350 mg J1-22 jusqu'à 2 ans (36 cycles)
- Pembrolizumab 200mg IV J1-22 (ou 400mg/6sem) jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

● En cas de contre-indication au pembrolizumab :

- Cisplatine-vinorelbine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - vinorelbine 30 mg/m² J1, J8, J22
(ou vinorelbine orale 60 mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)
- Cisplatine-gemcitabine
cisplatine 80 mg/m² J1-22 - gemcitabine 1250 mg/m² J1, J8, J22
- Carboplatine-paclitaxel
carboplatine AUC 6 J1-22 (Calvert³¹) - paclitaxel 200 mg/m² en 3 heures J1, J22
- Cisplatine-docetaxel
cisplatine 75 mg/m² J1, J22 - docetaxel 75 mg/m² J1, J22

NB 1 : La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

NB 2 : Le pembrolizumab pourra être utilisé par voie SC lorsqu'il sera disponible.

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

L'étude IPSOS a inclus des patients avec un CBNPC inéligibles à un sel de platine en raison soit de leur état général (PS 2 ou 3), soit de leur âge (PS 0 ou 1 si ≥70 ans avec des comorbidités substantielles ou autre contre-indication aux sels de platine). Les patients *EGFR* mutés (L858R ou del-19) et *ALK* étaient exclus. Les métastases cérébrales asymptomatiques traitées étaient autorisées. Les patients étaient randomisés 2:1 entre atézolizumab et chimiothérapie au choix de l'investigateur (vinorelbine orale ou IV ou gemcitabine IV) (111). **Le bras contrôle de cette étude n'est pas le traitement de référence de 1^{ère} ligne du sujet fragile en France et l'atézolizumab n'a pas l'AMM chez les CBNPC <50%. De plus, cette étude n'a pas inclus de patients en France. Dès lors, l'atézolizumab ne peut être recommandé dans cette indication et suite aux résultats de cette étude.**

L'atézolizumab a toutefois obtenu une AMM européenne dans cette population (15/10/2024) avec le libellé : « en monothérapie [...] dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé inéligibles à un traitement à base de sels de platine ». La HAS a évalué que le SMR était insuffisant dans cette indication et l'atézolizumab n'est donc pas remboursé dans cette indication.

³¹ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (110)



Cancers bronchiques non à petites cellules

8.3. Patients PS 2

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

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

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

Toutes histologies :

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

Carcinomes non-épidermoïdes :

- Carboplatine - pemetrexed (99)
carboplatine AUC 5 (Calvert) J1, J22 - pemetrexed 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

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

OPTION : Si PD-L1 \geq 50% : l'indication de l'atézolizumab, du cemiplimab ou du pembrolizumab en monothérapie doit être discutée en RCP.

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

OPTION : Ajout de bevacizumab chez les non-épidermoïdes.

8.4. Patients de plus de 70 ans

Une chimiothérapie est indiquée chez les patients de plus de 70 ans de PS 0 à 2. Il est recommandé de réaliser une association de carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire. Cette association a démontré son avantage en termes de réponse, de survie sans progression et de survie globale par rapport à une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) (112).

Dans l'essai KEYNOTE-024, il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour l'inclusion. Bien que la proportion de patients de plus de 70 ans n'ait pas été rapportée, l'âge maximum était de 90 ans dans le groupe pembrolizumab et 85 ans dans le groupe chimiothérapie. Enfin, en analyse de sous-groupe, le bénéfice du pembrolizumab était retrouvé en survie sans progression dans les deux groupes d'âge étudié (<65ans / \geq 65ans). Par conséquent, l'utilisation du pembrolizumab, dans les conditions de l'AMM est possible au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 (113). Dans une analyse de sous-groupe de plusieurs études, il n'y avait pas de différence majeure d'efficacité ou de toxicité entre les plus de 75 ans et les moins de 75 ans traités par pembrolizumab en monothérapie (114).

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

De même, chez des patients sélectionnés, l'association d'une chimiothérapie à une immunothérapie par pembrolizumab est une option dans cette population (101,103). Dans les carcinomes non-épidermoïdes, le carboplatine sera privilégié. Le pembrolizumab est maintenu toutes les 3 semaines à la même dose jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable. L'inclusion dans les essais ouverts est toutefois à privilégier dans cette indication. L'essai IFCT-1805 ELDERLY, évaluant l'adjonction de l'atezolizumab à l'association Carboplatine paclitaxel chez les patients de 70 ans ou plus n'a pas montré de différence significative en termes de SG dans le bras atézolizumab (m OS 18.6 mois vs 15 mois, HR 0,87. p=0,2)³².

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

Si PD-L1 \geq 50% et PS 0-1:

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

Quels que soient le PD-L1 et l'histologie, PS 0-2 :

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

Chez des patients sélectionnés avec un PS 0-1 :

- Chez les non-épidermoïdes : carboplatine (AUC 5) - pemetrexed (500 mg/m²) – pembrolizumab 200mg IV J1-22 ; suivie d'une maintenance par pemetrexed et pembrolizumab aux mêmes doses jusqu'à 35 cycles, ou progression, ou toxicité inacceptable.
- Chez les épidermoïdes : pembrolizumab 200mg IV carboplatine (AUC 6) paclitaxel (200mg/m²) J1/J22 suivi d'une poursuite du pembrolizumab à la même dose jusqu'à 2 ans, ou progression, ou toxicité inacceptable.

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

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

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

OPTION : Ajout de bevacizumab dans les non-épidermoïdes (sans immunothérapie).

OPTION : Par avis d'expert, le schéma carboplatine AUC6 J1-29 (Calvert) - paclitaxel 90 mg/m² J1, J8, J15 en association au pembrolizumab 200mg IV J1 est une alternative chez les patients de plus de 70 ans, dans une population sélectionnée, et après avis de la RCP.

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

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

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

³² Mascaux C et al. - First-Line Atezolizumab Plus Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC, IFCT-1805 Elderly: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Trial. WCLC 2025, #OA05.02



Cancers bronchiques non à petites cellules

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

-Nous ne disposons actuellement d'aucune information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie. Dans les essais KEYNOTE évaluant le pembrolizumab, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans de traitement en continu (113).

-Une étude randomisée de phase 3 chinoise a été présentée à l'ASCO 2025 et publiée dans *Nature Medicine* (115). Elle évaluait le timing des 4 premiers cycles d'immunothérapie (et de chimiothérapie) dans les maladies métastatiques. L'essai avait deux bras : un bras « tôt » (traitement terminé avant 15h00) et un bras « tard » (traitement débutant après 15h00). On retrouvait un bénéfice net en survie sans progression en faveur du bras « tôt » (HR=0.40 [IC95% 0.29–0.55]; $P < 0.001$). Le bénéfice était homogène dans la quasi-totalité des sous-groupes. Ce même bénéfice se retrouvait en survie globale (HR=0.42 [IC95% 0.29–0.60] ; $p < 0,0001$). Les données biologiques associées, montrent une différence dans l'évolution des sous populations lymphocytaires en fonction des groupes avec une augmentation du rapport CD8/CD4 dans le groupe « tôt » et une diminution dans le groupe « tard ». En France, l'essai IMMUNOTIME est en cours de déploiement pour confirmer ces données.

8.6. Traitement de maintenance

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

- Pemetrexed – pembrolizumab : après 4 cycles de pemetrexed - sels de platine – pembrolizumab pour une durée de 35 cycles (2 ans), ou jusqu'à progression, ou toxicité inacceptable pour les carcinomes non-épidermoïdes, tout PD-L1.
- Pembrolizumab : après 4 cycles de paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab, à la dose de 200mg/3semaines ou 400mg/6semaines, jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable pour les carcinomes épidermoïdes, tout PD-L1.
- Bevacizumab : poursuite si cette molécule a été administrée au départ.
- Pemetrexed : il a démontré une amélioration en termes de survie sans progression quand il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed (116).
- La double maintenance par pemetrexed et bevacizumab est associée à une survie sans progression prolongée par rapport à la maintenance par bevacizumab seule (0,57, IC95% [0,44-0,75]; $p < 0,0001$) sans toutefois améliorer significativement la survie globale (HR 0,87 [0,63-1,21]; $p = 0,29$) (117,118). Il n'y a pas d'AMM pour cette double maintenance.

Recommandation

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

Pour les carcinomes non-épidermoïdes :

- Bevacizumab (7,5 ou 15mg/kg) J1-J22 en maintenance de continuation uniquement.
- Pemetrexed 500mg/m² J1-J22 en maintenance de continuation
- Pemetrexed (500mg/m²) – pembrolizumab (200mg/3sem) si association pemetrexed – sels de platine – pembrolizumab en induction, jusqu'à 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.

Pour les carcinomes épidermoïdes :

- Quel que soit le PD-L1 : Pembrolizumab (200mg/3sem ou 400mg/6sem) si association paclitaxel - carboplatine – pembrolizumab en induction), jusqu'à 2 ans, progression ou toxicité inacceptable.

OPTION : gemcitabine (1250mg/m² J1, J8, J22) en maintenance de continuation chez les répondeurs après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine (119) en l'absence d'immunothérapie.

OPTION : double maintenance de continuation par bevacizumab (7,5mg/kg J1, J22) plus pemetrexed (500mg/m² J1, J22) en l'absence d'immunothérapie chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (hors AMM) (120,121).

8.7. Traitement de seconde ligne et ligne(s) ultérieure(s)

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

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

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

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

-Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne

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

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

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

- Pour les carcinomes non épidermoïdes :
 - Le pemetrexed (s'ils n'en ont pas reçu préalablement) est recommandé.
 - L'association paclitaxel hebdomadaire et bevacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2^{ème} ou 3^{ème} lignes en termes de survie sans progression, comparé au docetaxel (122). Néanmoins le bevacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et il faut tenir compte des contre-indications habituelles et des précautions d'emploi.

L'essai de phase 2 IFCT-2201 ADAPTABLE qui évalue l'adjonction de l'atezolizumab à l'association paclitaxel-bevacizumab dans les CBNPC non-épidermoïdes de stade avancé en progression après chimiothérapie et immunothérapie n'a pas montré d'amélioration du taux de



SSP à 6 mois (objectif principal) avec l'atézolizumab (40,8%, IC95% [31,3-50,3] vs 52%, IC95% [38,2-65,9] dans le bras sans immunothérapie³³.

- Quelle que soit l'histologie, le docetaxel est également un traitement recommandé.
- Chez des patients sans mutation *EGFR*, une méta-analyse montre une meilleure survie sans progression sous chimiothérapie, par rapport à l'erlotinib mais sans différence en termes de survie globale (123). L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a été modifiée par l'EMA pour ne considérer cette option que lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.
- L'essai TROPION-Lung 01 est un essai de phase 3 testant le datopotamab-deruxtecan (un anticorps conjugué ciblant TROP2), comparé au docetaxel, en seconde ligne. L'essai est positif sur son premier co-critère de jugement principal, la survie sans progression (HR=0,75, [IC95% 0,62-0,91] p=0,004), bénéfique semblant « tiré » par les non-épidermoïdes (HR= 0,63, [IC95% 0,51-0,79]), vs. 1,41 (IC95% 0,95-2,08] pour les épidermoïdes, l'histologie étant un critère de stratification. En termes de survie globale, celle-ci est négative dans la population globale mais possiblement intéressante dans le sous-groupe des non-épidermoïdes. Au moment de la rédaction de ce document, le datopotamab-deruxtecan n'est pas recommandé dans cette indication (124).
- Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude ICARUS-Lung01, présentée à l'ASCO en 2024³⁴. L'étude EVOKE-01 qui a étudié sacituzumab-govitecan (un anticorps conjugué ciblant TROP2) en 2^{ème} ligne versus docetaxel n'a pas retrouvé de différence statistique en termes de survie globale entre les 2 bras (125).
- Des études évaluant le datopotamab-deruxtecan ou le sacituzumab-tirumotecan en 1^{ère} ligne en association à l'immunothérapie +/- doublet de chimiothérapie sont en cours (TROPION-Lung07 (NCT05555732), TROPION-Lung 08 (NCT05215340) ou OptiTROP-Lung01 (NCT05351788)).

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

En l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, le traitement de référence est l'utilisation d'une immunothérapie, par atézolizumab (tout PD-L1) (126), ou nivolumab (127) (tout PD-L1), ou pembrolizumab (PD-L1 ≥ 1%)(128). L'atezolizumab est disponible en forme sous-cutanée. Le pembrolizumab et le nivolumab devraient être disponibles en sous-cutané en 2026 (dans toutes les indications pour le pembrolizumab et dans cette indication pour le nivolumab).

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

8.8. Tumeurs présentant une surexpression de C-MET

La recherche par immuno-histochimie d'une surexpression de cMET est une option au-delà de la seconde ligne (sur échantillon initial ou sur re-biopsie permettant d'augmenter le taux de positif) (129). Elle permet d'accéder au télisotuzumab vedotin en accès compassionnel dans les CBNPC non squameux avancés/métastatiques en rechute/réfractaire (129) :

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

³³ Giroux-Leprieur E et al. Paclitaxel-bevacizumab +/- atezolizumab in advanced non-squamous NSCLC progressing after chemo-immunotherapy: IFCT-2201 ADAPTABLE randomized phase II trial. ESMO 2025, Abs LBA765

³⁴ Planchard D et al. ICARUS-LUNG01: A phase 2 study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with sequential tissue biopsies and biomarkers analysis to predict treatment outcome. ASCO 2024, #8501.

- Et en l'absence de mutation *EGFR*.

8.9. Traitement par champ électriques

Le traitement par champs électriques de faible intensité ou *Tumor Treating Fields* (TTFields) a été évalué dans l'essai LUNAR chez les patients de plus de 22 ans, présentant un CBNPC de stade avancé en progression après chimiothérapie à base de platine. Les TTFields étaient associés au docetaxel ou à l'immunothérapie et comparés à un bras sans TTFields. L'étude était positive sur son critère principal, la survie globale, dans la population en ITT avec une médiane de survie globale de 13,2 mois dans le bras TTFields vs dans le bras contrôle 9,9 mois, HR 0,74, IC95% [0,56-0,98]; $p=0,035$ (130). En analyse *post-hoc*, les patients traités par immunothérapie semblaient plus bénéficier de l'ajout des TTFields. L'essai en cours LUNAR-2 (NCT06216301) teste cette stratégie qui semble plus en ligne avec la séquence actuelle dans le CBNPC.

Bien que le dispositif ait obtenu un marquage CE, il ne peut être recommandé que dans le cadre de l'essai LUNAR2 ouvert en France à la date de rédaction de ce document.

8.10. Patient HLA-A2

Le TEDOPI (OSE2101) est une émulsion pour injection sous-cutanée contenant une combinaison de 10 peptides correspondant à des épitopes de 5 antigènes associés aux tumeurs (TAA), fréquemment surexprimés à la surface des cellules cancéreuses (ACE, p53, HER-2, MAGE2 et MAGE3), et un épitope pan-DR induisant une réponse lymphocytaire T helper (HTL). Ces épitopes ont été modifiés pour assurer une liaison accrue au récepteur HLA-A2 (appartenant au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) et conduire au développement de lymphocytes T ciblant les 5 antigènes tumoraux.

Les données de l'étude ATALANTE-1 ont été rapportées en 2023, l'étude ayant été stoppée prématurément en raison de la pandémie COVID. Il s'agissait d'une étude de phase 2 randomisée comparant l'efficacité du OSE2101 en seconde ligne chez des patients HLA-A2 atteints de CBNPC métastatique. Le bras contrôle, au choix du clinicien, était le docetaxel ou le pemetrexed. Globalement, l'essai était négatif sur son critère de jugement principal, la survie globale (HR 0,86, IC95% [0,62-1,19]; $p=0,39$). Dans une analyse *post-hoc*, les patients présentant une progression secondaire sous (chimio-)immunothérapie de première ligne (après un bénéfice durable d'au moins 12 semaines) semblaient bénéficier du OSE2101 (11,1 mois versus 7,5 mois; HR 0,59, IC95% [0,38-0,91], $p = 0,017$) (131). L'étude ARTEMIA (NCT06472245) est en cours pour évaluer l'intérêt de ce traitement dans ce sous-groupe. Une demande d'AAP a été refusée en 2023 dans l'indication « en monothérapie pour des patients adultes HLA-A2 atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé (non opérable et non éligible à la radiothérapie) ou métastatique sans altération des gènes *EGFR* et *ALK* : en 3^{ème} ligne de traitement après échec d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie puis d'une 2^{ème} ligne de traitement avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire administré en monothérapie pendant au moins 12 semaines. » Actuellement, le traitement est disponible en AAC, sans critère d'octroi.

Protocoles recommandés en seconde ligne et ultérieures dans les formes métastatiques

• Patients ayant reçu une immunothérapie en 1^{ère} ligne en monothérapie :

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

• Patients ayant reçu une immunothérapie en association à une chimiothérapie en 1^{ère} ligne :



Cancers bronchiques non à petites cellules

» Toutes histologies :

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

» Carcinomes NON épidermoïdes :

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

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

- Atézolizumab : 1200mg IV (ou 1875 mg SC) J1/J22 ou 840mg IV J1/J15 ou 1680mg IV J1/J29
- Nivolumab : 240 mg J1-J15 (480mg J1-J29), ou par voie sous-cutanée lorsqu'elle sera disponible.
- Pembrolizumab si expression PD-L1 \geq 1% : 200 mg J1-J22 ou 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 2 ans ; ou par voie sous-cutanée lorsqu'elle sera disponible.

OPTION : Télisotuzumab-Vedotin en AAC dans les tumeurs avec amplification ou sur-exprimant cMET en IHC au-delà de la seconde ligne.

OPTION : La vaccinothérapie par OSE2101 est une option chez les patients HLA-A2 avec CBNPC métastatique sans altération des gènes *EGFR* et *ALK*, au-delà de la première ligne, particulièrement chez les patients ayant répondu préalablement à une immunothérapie, dans le cadre d'une AAC.

8.11. Oligométastase

Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques (132,133).

Il est conseillé de se reporter au référentiel correspondant édité par les réseaux du Grand-Est et Ile de France.

De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre :

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

Recommandation

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



8.12. Evaluation de la réponse

-Quand évaluer la réponse ?

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

Pour l'immunothérapie la réponse doit être évaluée après 6 à 9 semaines selon la molécule utilisée. Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une hyper-progression ou une progression et d'évaluer plus précocement la réponse, **tout particulièrement chez les patients sous immunothérapie en monothérapie** (134). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression, sous réserve d'une nouvelle imagerie rapide (4-6 semaines) (135).

Comment évaluer la réponse ?

Elle s'effectue par tomodensitométrie (avec les critères RECIST) et évaluation du bénéfice clinique et éventuellement une fibroscopie bronchique. L'[annexe 3](#) propose une synthèse de l'utilisation des critères RECIST.

9. Mutations de l'EGFR au stade métastatique.

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

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

L'essai FLAURA, comparant l'osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) à un traitement par ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion dans l'exon 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 a montré une amélioration significative de la survie sans progression (18,9 mois vs 10,2 mois ; HR=0,46, [IC95% 0,37-0,57]; p<0,001) (136) et de la survie globale (38,6 mois vs 31,8 mois ; HR=0,799, [IC95% 0,641-0,957]; p=0,0462) (137) en faveur du bras osimertinib. Récemment deux essais cliniques de phase III en première ligne de traitement ont été rapportés :

- FLAURA-2 est un essai clinique de phase III, en ouvert, évaluant l'osimertinib seul à 80mg/jour vs. une combinaison osimertinib + chimiothérapie à base de sel de platine et pemetrexed suivie d'une maintenance dans les carcinomes non épidermoïdes (138). Le critère principal était la survie sans progression selon l'investigateur. Il était rapporté une amélioration de la survie sans progression en faveur du bras combinaison avec une survie sans progression de 25,5 mois vs 16,7 mois (HR=0,62 [IC95% 0,49-0,79], p<0,0001). La survie globale était également supérieure (47,5 mois vs 37,6 mois (HR=0,77 [IC95% 0,61-0,96], p=0,02). Au niveau tolérance, 70% des patients du bras combinaison présentaient une toxicité liée au traitement de grade ≥ 3 vs 34% dans le groupe osimertinib (139). Au niveau tolérance, 53% des patients du bras combinaison présentaient une toxicité liée au traitement de grade ≥ 3 vs 11% dans le groupe osimertinib. Parmi les patients, 40% avaient des métastases cérébrales asymptomatiques sans corticoïde ou stables à plus de 2 semaines d'un traitement local : le taux de réponse objective cérébrale était de 73% (64-81) dans le bras osimertinib + chimiothérapie vs. 69% (59-78%) dans le bras osimertinib ; et 59 % de réponse complète cérébrale dans le bras osimertinib-chimiothérapie vs 43% dans le bras osimertinib. L'ajout de la chimiothérapie apporte une diminution du risque de progression cérébrale mesurable (HR=0,40 [IC95% 0,19-0,84]) (140). En analyse de sous-groupe, le traitement combiné était particulièrement intéressant chez les patients atteints de métastases cérébrales (survie globale de 40,9 mois vs 29,7 mois (HR= 0,72, [IC95% 0,52-0,99]). Bien que le bénéfice soit présent dans les deux groupes, les patients de moins de 65 ans semblaient plus bénéficier du traitement combiné. Lors de la rédaction de ce document, il existait une AMM européenne d'extension d'indication mais la HAS n'avait pas encore évalué le médicament en vue de son remboursement dans cette indication.



- MARIPOSA est une étude de phase 3 randomisée avec 3 bras : amivantamab (1050mg (1400 si >80Kg)/sem 4 semaines puis /2 semaines) + lazertinib (240mg/j) ; lazertinib seul ; et osimertinib seul (141). L'objectif principal était la survie sans progression du bras amivantamab + lazertinib (vs. osimertinib). Les premiers résultats retrouvaient une survie sans progression de 23,7 mois vs 16,6 mois en faveur de l'association amivantamab + lazertinib (HR 0,70 [IC95% 0,58-0,85]; p<0,001). Le bras lazertinib seul performait de manière superposable au bras contrôle. L'existence d'effet indésirable de grade ≥ 3 était de 80% dans le bras amivantamab + lazertinib vs 52% dans le bras osimertinib. A noter que des évènements thromboemboliques étaient rapportés sous traitement expérimental (37% vs. 9%) nécessitant une dose prophylactique d'anticoagulant durant les 4 premiers mois. Les données actualisées de survie globale (durée de la médiane de suivi à 37,8 mois) retrouvent un HR à 0,75 (IC95% 0,61-0,92 ; p=0,005) avec 60% vs. 51% de survie à 36 mois (142). La survie sans progression intracrânienne est améliorée à 24,9 mois vs 22,2 mois (HR 0,82 [IC95% 0,62-1,09]) (143). Les sous-groupes de patients de mauvais pronostic (métastases cérébrales, métastases hépatiques, co-altération *TP53*, ADN tumoral circulant détectable d'emblée, non négativation de l'ADN tumoral circulant) bénéficient également de cette association avec un HR équivalent à l'HR de l'ensemble de la population³⁵. Lors de la rédaction de ce document, l'association amivantamab-lazertinib disposait d'une AMM européenne mais était en attente d'évaluation par la HAS (avec un refus d'AAP post AMM en date du 21/06/2025). L'association n'est donc pas disponible en France.
- Ces 2 études ouvrent 2 nouvelles associations thérapeutiques en première ligne de traitement supérieures à l'osimertinib en monothérapie en situation de CBNPC avec mutation classique de *EGFR*.

9.2. EGFR : stratégie à progression tumorale

-Progression sous osimertinib +/- chimiothérapie

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

- Les transformations histologiques (visibles uniquement sur biopsies tissulaires) et notamment en carcinome à petites cellules, carcinomes épidermoïdes ou carcinome pléomorphes.
- L'apparition de nouvelles altérations au sein d'*EGFR* dont la mutation C797S.
- L'apparition de nouvelles altérations dans d'autres cibles : amplifications (*MET* et *HER2* notamment) ou des mutations de *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, et l'apparition de gènes de fusion (*RET*, *ALK*, *ROS1*). (144)

L'étude de phase III randomisée MARIPOSA-2 a inclus des patients (N=657) atteints d'un CBNPC avec une mutation *EGFR* classique (délétion exon 19 ou mutation L858R) traités par osimertinib en 1^{ère} ligne, avec métastases cérébrales contrôlées autorisées (145). Elle randomisait en 2^{ème} ligne l'association lazertinib-amivantamab-chimiothérapie (carboplatine AUC 5 + pemetrexed 500mg/m² avec maintenance par pemetrexed, triplet) (n=263) vs. chimiothérapie (n=263) vs. amivantamab-chimiothérapie (doublet, n=131). La médiane de SSP est de 8,3 mois dans le bras triplet vs 4,2 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,48 [IC95% 0,36-0,64], p<0,001) et 6,3 mois dans le bras doublet vs. chimiothérapie (HR 0,44 [IC95% 0,35-0,56], p<0,001). Cette différence est également retrouvée en SSP intracrânienne respectivement de 12,8 et 12,5 mois dans le bras triplet et doublet vs. 8,3 mois dans le bras CT (HR=0,58 ; p<0,001 et HR=0,55 ; p=0,001 respectivement). Le taux de réponse est

³⁵ B. Besse, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: An early analysis from the phase III MARIPOSA study. ESMO 2024; #LBA55.

significativement supérieur dans les bras combinés (64 et 63%) vs. 36% dans le bras chimiothérapie. Les effets secondaires sont plus importants dans les 2 bras combinés avec plus de grade 3 ou plus (92% dans le bras triplet), d'interruption (77%), de réduction de dose (65%) et d'arrêt (34%) ainsi que plus d'événements thromboemboliques veineux dans le bras triplet. La survie globale en analyse intermédiaire actualisée est de 17,7 mois dans le bras doublet vs 15,3 mois dans le bras chimiothérapie (HR 0,73 [IC95% 0,54-0,99]), le temps jusqu'à traitement ultérieur est de 12,2 mois vs 6,6 mois (HR 0,51) et la SSP2 de 16 mois vs 11,6 mois (HR 0,64 ; p=0,002). Malgré le faible effectif dans le cadre de l'étude MARIPOSA2, l'association chimiothérapie-amivantamab offre une nouvelle stratégie thérapeutique post-progression sous osimertinib et est disponible dans le cadre d'un accès précoce.

En cas de progression extra-cérébrale sous osimertinib seul, l'étude de phase III COMPEL, randomisée, en double aveugle, évalue le maintien de l'osimertinib à la chimiothérapie (type platine + pemetrexed avec maintenance de pemetrexed après 4 cures) (146). Cet essai a été stoppé prématurément en raison de difficultés d'inclusion et l'étude n'a donc fait l'objet que de résultats descriptifs (les tests statistiques étant fait sans test d'hypothèse, sur une étude sous-puissante). Dans cette étude, 98 patients ont été randomisés en 1:1 dans le bras osimertinib + CT (n=49) ou placebo+CT (n=48). La survie sans progression évaluée par l'investigateur était le critère de jugement principal. La survie sans progression est en faveur du bras combinaison, respectivement de 8,4 mois vs 4,4 mois (HR 0,43 [IC95% 0,27-0,70]). En cas d'absence de métastases cérébrales à l'inclusion (n=75), le bénéfice de la combinaison CT+osimertinib semble plus net avec une médiane de SSP intracrânienne de 15,9 mois (IC95% 7,9-18,6) vs 8,6 mois (IC95% 5,6-19,4) (HR 0,56 [IC95% 0,27-1,13]). La médiane de survie globale était respectivement de 15,9 mois vs 9,8 mois (HR 0,71 [IC95% 0,42-1,23]). Il était noté une plus grande survenue d'événements indésirables de grade ≥ 3 dans le bras osimertinib + CT (63% vs 46%) dont 13% d'anémie. Il s'agit donc une nouvelle option thérapeutique en cas de progression non cérébrale sous osimertinib seul. Cette combinaison n'a pas d'AMM en France actuellement.

En cas de mise en évidence d'un mécanisme de résistance comme l'amplification de *MET*, l'étude de phase III SACHI rapportée à l'ASCO 2025 a évaluée la combinaison osimertinib + savolitinib vs chimiothérapie (platine + pemetrexed) (147). La SSP selon l'investigateur était le critère principal. Au total, 211 patients ont été randomisés avec 106 patients dans le bras savolitinib+osimertinib et 105 patients dans le bras CT. La survie sans progression était de 8,2 mois (IC95% 6,9-11,2) vs 4,5 mois (IC95%, 3-5,4) (HR= 0,34 [IC95% 0,23-0,49], p<0,0001). Le taux de réponse était amélioré (67% vs 38%) (HR 3,24 [IC95% 1,52-6,88], p<0,0001). La survie globale était de 22,9 mois (IC95% 16,8-NA) dans le bras savolitinib+osimertinib vs 17,7 mois (IC95%, 14,9-26,3) (HR=0,84 [IC 95% 0,55-1,29], p=0,4191). Le savolitinib n'est pas disponible en France aujourd'hui en dehors d'essais cliniques.



Mécanisme	Type	Schoenfeld et al. (148)	Piotrowska et al. ELIOS, ESMO 2022 ³⁶	Ramalingam, FLAURA ³⁷	Chee Khoo Lee et al. Flaura2 ³⁸
Transformation	Pléomorphe	4%			
	Carcinome épidermoïde	7%			
	CPC	4%			
Hors cible	Fusion <i>RET</i>	4%			4%
	Fusion <i>BRAF</i>	4%			4%
	Amplification de <i>MET</i>	7%	17%	15%	14%
	Mutation <i>KRAS</i>	4%		3%	8%
	Mutation <i>BRAF</i>			3%	5%
	Del <i>CDKN2A/B</i>		15%		
	Del <i>MTAP</i>		15%		
	Fusion <i>ALK</i>		2%		3%
	Amplification <i>CDK4/5</i>			5%	5%
	Amplification <i>HER2</i>			2%	1%
	Amplification <i>ARAF</i>		4%		
	Amplification <i>CCND</i>			3%	
	Amplification <i>CCNE</i>		7%	2%	1%
	Amplification <i>NKX2.1</i>		11%		
Mutation <i>PIK3CA</i>			7%	8%	
Sur la cible	Amplification d' <i>EGFR</i>	4%	11%		
	<i>EGFR</i> C797X		15%	7%	12%
	<i>EGFR</i> G724S	4%			

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

L'utilisation d'anticorps conjugués comme le patritumab-deruxtecan (Dxd) (dirigé contre le récepteur HER3), a été évalué dans le cadre de l'étude de phase III, HERTHENA-Lung02 après osimertinib³⁹. Au total 586 patients ont été randomisés vers patritumab-deruxtecan ou CT (platine-pemetrexed). Le critère de jugement principal montrait une supériorité du patritumab deruxtecan vs CT (respectivement 5,8 vs 5,4 mois (HR 0,77 [IC95% 0,63-0,94] ; p=0,011). Les résultats de SG n'ont pas montré de différence significative ce qui a conduit à l'arrêt du développement du traitement. De même, le datopotamab-Dxd (anti-TROP2) a été étudié chez 34 patients atteints de CBNPC *EGFR* mutés, en post-osimertinib, dans le cadre de l'étude TROPION-PanTumor01. Le taux de réponse objective était de 35% et la durée de réponse de 9,5 mois (IC95% 3,3-NR) (149). L'étude de phase II TROPION-Lung05 évaluait le datopotamab-Dxd chez les patients (n=137) avec altérations moléculaires, dont 57% de patients avec mutations *EGFR* (150). Il était retrouvé un taux de réponse de 35,8% (IC95% 27,8-44,4), taux de contrôle

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

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

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

³⁹ Mok TS, Patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in resistant EGFR-mutated (EGFRm) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after a third-generation EGFR TKI: The phase 3 HERTHENA-Lung02 study. ASCO 2025, #8506

de la maladie de 78,8% et une médiane de réponse de 7 mois (IC95% 4,2-9,8). Les effets indésirables majeurs grade III ou plus étaient des stomatites (9.5%), anémie (5.8%).

Dernièrement, le sacituzumab-tirumotecan (sac-TMT) (anti-TROP2) a semblé montrer une supériorité par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine dans une phase III, avec une population essentiellement chinoise (151). Les patients étaient préalablement traités par ITK de 3^{ème} génération ou 1^{ère} ou 2^{ème} génération sans mutation T790M mise en évidence. Les patients avec métastases cérébrales étaient éligibles si les lésions étaient traitées et stables. Au total 376 patients étaient randomisés pour recevoir soit sac-TMT ou platine+pemetrexed ; après une médiane de suivi de 18,9 mois, la survie sans progression qui était le critère principal de jugement était de 8,3 mois vs 4,3 mois en faveur du sac-TMT (HR 0,49 [IC95% 0,39-0,62]). La survie globale est également améliorée avec un HR à 0,60 (IC95%, 0,44-0,82 ; p=0,001). A 18 mois, la survie globale était de 65% dans bras sac-TMT et 48% dans le bras chimiothérapie. Il existait un taux de toxicité de grade III ou plus d'environ 58% vs 54% dans le bras chimiothérapie avec essentiellement une neutropénie (39,9% vs 33%). Le risque de stomatite était très élevé pour les patients sous sac-TMT (64,4% vs 4,9%) dont 4,8% de grade III.

Un autre essai clinique a comparé le sac-TMT vs docetaxel après une ligne de traitement à base de platine en post-ITK anti-EGFR de 3^{ème} génération (optiTROP-Lung03) (152). Il s'agissait également d'un essai clinique randomisé de phase III, en ouvert. Au total 137 patients ont été inclus et randomisés en 2:1 par sac-TMT (5mg/kg) ou docetaxel (75mg/m²). Le taux de réponse, qui était le critère de jugement principal, était amélioré (45% vs 16%). La survie sans progression était également en faveur du sac-TMT (6,9 vs 2,8 mois, HR 0,23 ; IC95% 0,15-0,36, p<0,001). La survie globale médiane n'était pas atteinte mais semblait également supérieure (HR 0,36 [IC 95% 0,20-0,66]).

A la date de rédaction de ce document, ce traitement n'avait pas d'AMM en France dans cette indication. L'inclusion dans des essais cliniques doit donc être privilégiée dans ces situations.

Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne, en l'absence de mécanisme de résistance ciblable, la chimiothérapie seule à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, peut être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés et reste le standard.

Chez des patients qui auraient bénéficié d'un traitement combiné de première ligne associant une chimiothérapie (avec pemetrexed) et de l'osimertinib (schéma FLAURA-2) et qui présenteraient une rechute, la réutilisation du sel de platine-pemetrexed dépend de la tolérance initiale et de l'intervalle libre sans pemetrexed. Une progression sous pemetrexed en maintenance limite son utilisation lors de la seconde ligne (accord d'experts).

Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie. Il est également recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans des essais cliniques dédiés.

-Place de l'immunothérapie

-L'existence d'une mutation *EGFR* était un critère d'exclusion de l'essai Keynote-189 (Pembrolizumab et chimiothérapie à base de platine en première ligne) (101).

-Après traitement par osimertinib, les études de chimio-immunothérapie en 2^{ème} ligne ne montrent pas de supériorité par rapport à la chimiothérapie seule (153,154).

-Après traitement par osimertinib puis chimiothérapie, l'immunothérapie ne montre pas de bénéfice par rapport au docetaxel (155).

-Les résultats de l'analyse du sous-groupe des 124 patients avec une mutation de l'*EGFR* de l'essai IMpower150 qui a évalué l'association de l'atézolizumab à la combinaison carboplatine-paclitaxel et bevacizumab suggèrent la possibilité d'un bénéfice en termes de survie globale (survie médiane non



atteinte [NA-NA] vs 17,5 mois [11,7-NA] ; HR 0,31 [IC95% 0,11-0,83] (156). Ce bénéfice n'a toutefois pas été retrouvé dans l'analyse finale de l'étude (157). Lors de la rédaction de ce document, bien qu'il dispose d'une AMM dans cette indication, l'atézolizumab en association au carboplatine-paclitaxel et au bevacizumab n'est pas remboursé en France en raison d'un SMR jugé insuffisant.

-Les résultats plus récents de l'étude de phase III HARMONI-A (158) après échec de thérapie ciblée anti-EGFR retrouve une supériorité de l'anticorps bispécifique PD-1/VEGF combiné à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. 322 patients étaient randomisés en 1:1 pour recevoir soit ivonescimab (20mg/kg) + pemetrexed – carboplatine ou chimiothérapie seule. Les deux bras avaient une maintenance par pemetrexed seul ou pemetrexed – ivonescimab. Le critère de jugement principal était la PFS. Celle-ci était plus élevée dans le bras ivonescimab (7,1 vs 4.8 mois, HR 0,46 [IC95% 0,34-0,62], $p < 0.0001$). Le taux de réponse était de 50% vs 35%. Les effets indésirables de grade III liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe ivonescimab (61,5%) vs placebo (49,1%). Au moment de la rédaction de ce document, le traitement n'est pas accessible en France hors essai clinique.

Concernant l'immunothérapie en monothérapie, en seconde ligne et au-delà, l'étude ImmunoTarget, retrouve un taux de réponse objective faible chez les patients avec mutation *EGFR* (12% ; taux de contrôle 33%) ; ainsi qu'une médiane de survie sans progression à 2,1 mois. Toutefois cette survie sans progression semble impactée par un statut PD-L1 positif (2,8 mois vs. 1,7 mois ; $p = 0,01$) voire par le type de mutation (T790M/complexes < exon 19 < exon 21 < autres) (94). L'essai de phase 2 ATLANTIC investiguait le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement dans plusieurs cohortes dont une ayant inclus des patients avec mutation *EGFR* ou réarrangement de *ALK*, les deux autres cohortes étant composées de patients ayant des tumeurs sauvages pour ces deux gènes. Globalement, les patients *EGFR/ALK* positifs avaient de moins bonnes réponses, survie sans progression et globale, comparés aux patients *EGFR* sauvages. Toutefois, en analyse post-hoc de cette cohorte, la grande majorité des patients présentant une réponse objective étaient dans le groupe *EGFR* avec un PD-L1 $\geq 25\%$ (93). Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie seule chez ces patients peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine (→ [voir les traitements](#)).

-Progression lente ou paucisymptomatique

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

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

-Progression mono-cible

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

9.3. Identification secondaire de mutation activatrice de l'EGFR

Chez un patient ayant débuté un traitement de première ligne par chimiothérapie (sans immunothérapie) et chez lequel la présence d'une mutation *EGFR* activatrice est documentée au cours de celle-ci, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf progression, qui sera évaluée à 2 cures, ou toxicité) et de ne pas introduire d'immunothérapie. Ces situations doivent être discutées en RCP.

Chez les patients ayant reçu une chimio-immunothérapie, on propose de stopper l'immunothérapie pour éviter le risque de toxicité pulmonaire et hépatique à l'introduction de l'osimertinib, dès connaissance du statut *EGFR* muté (159).



Recommandations

Cancers de stades avancés avec mutation activatrice de l'EGFR

Dans les carcinomes non épidermoïdes avec mutation classique de l'EGFR (Del19 et L858R), de PS 0-1, une association sels de platine (Cisplatine 75mg/m² ou Carboplatine AUC 5) – pemetrexed (500mg/m²) – osimertinib (80mg/j) suivie d'une maintenance par pemetrexed-osimertinib est le standard de 1^{ère} ligne bien qu'il ne soit pas remboursé dans cette indication en France.

Dans le cadre d'une décision intégrant la balance bénéfique/risque, l'alternative est un traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PD-L1, par osimertinib 80 mg/j en monothérapie.

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

En cas de progression après chimiothérapie et osimertinib, la réutilisation du sel de platine-pemetrexed dépend de la tolérance initiale et de l'intervalle libre sans pemetrexed. Une progression sous pemetrexed en maintenance limite son utilisation lors de la 2^{nde} ligne (accord d'expert).

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

OPTION : En cas de progression extra-cérébrale et après une 1^{ère} ligne d'osimertinib en monothérapie, chez les patients non éligibles à l'association carboplatine-pemetrexed et amivantamab, l'association osimertinib et carboplatine-pemetrexed peut être proposée chez les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R (en prescription hors AMM).

OPTION : En 2^{nde} ligne chez un patient traité initialement par osimertinib, l'association amivantamab et carboplatine-pemetrexed, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R, est indiquée en accès précoce pré-AMM. Le risque thrombo-embolique individuel doit être pris en compte.

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

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

OPTION : L'ajout du bevacizumab au traitement de chimiothérapie post-osimertinib obéit aux mêmes règles que chez les non mutés. Le bevacizumab ne peut pas être associé au traitement combiné sels de platine – pemetrexed et osimertinib.



9.4. Gestion de l'Amivantamab

L'Amivantamab présente des toxicités spécifiques, particulièrement en association au lazertinib, justifiant de se rapporter au résumé des caractéristiques du produit⁴⁰ ainsi qu'aux résultats de l'essai clinique COCOON (160).

Notamment :

- Le risque individuel thrombo-embolique doit être pris en compte. En association au lazertinib, une thromboprophylaxie de 4 mois est indiquée.
- Pour diminuer le risque de réaction à l'injection, il est conseillé de réaliser la perfusion sur voie veineuse périphérique aux J1, J2, et J8 à des débits progressivement croissants.
- Les traitements associés pour les 2 premières perfusions sont les antihistaminiques, antipyrétiques et des glucocorticoïdes (prémédication 50mg d'équivalent prednisone (10mg de dexaméthasone)), per os, la veille et l'avant-veille de l'injection. Les glucocorticoïdes sont facultatifs à partir du J8.
- Pour diminuer les toxicités cutanées et unguéales, il est recommandé de limiter l'exposition au soleil pendant le traitement et jusqu'à deux mois après l'arrêt de l'amivantamab, l'application journalière d'une crème émolliente, de chlorhexidine 4% (doigts et pieds), la prescription de doxycycline systématique (100mg deux fois par jour durant les trois premiers mois), l'utilisation journalière de dermocorticoïdes (clobetasol) en shampooing (depuis le troisième mois jusqu'à 1 an et également le recours à un dermatologue en cas de rash sévère.
- Ces dernières recommandations réalisées en cas de traitement par lazertinib et amivantamab permettait une réduction de l'incidence des toxicités dermatologiques de grade II ou plus (42% vs 75% en cas de soins standards, OR 0,24 [IC95% 0,13-0,45] ; p< 0,0001).
- La forme sous cutanée de l'amivantamab pourrait être accessible courant 2026. Testée dans l'essai PALOMA, en association au lazertinib, la combinaison semblait avoir un profil de toxicité proche (avec toutefois moins d'événements thromboemboliques et de réactions à la perfusion) (161).

9.5. Insertions dans l'exon 20 EGFR

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

L'étude PAPHON, essai clinique randomisé de phase III, a évalué l'amivantamab en association à la chimiothérapie (carboplatine AUC 5 et pemetrexed 500mg/m² avec maintenance) vs. chimiothérapie seule, en première ligne métastatique (162). L'essai retrouve une supériorité du traitement combiné par rapport à la chimiothérapie en termes de SSP, l'objectif principal. La SSP médiane rapportée était de 11,4 mois dans le groupe combiné vs. 6,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR 0,40 [IC95% 0,30-0,53]; p<0,001). Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles. Cette association est désormais disponible dans le cadre d'un accès précoce « En association au carboplatine et au pemetrexed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20 ». L'accès à des thérapeutiques ciblées via des essais cliniques reste également à encourager.

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

D'autres molécules sont en cours d'évaluation en 1^{ère} ligne ou lignes ultérieures comme le furmonertinib, sunvozertinib ou zipalertinib. Le sunvozertinib est accessible en France via un accès compassionnel uniquement dans les centres ayant participé aux essais cliniques WUKONG28 et

⁴⁰ ansm.sante.fr/uploads/2024/04/05/20240405-aap-rybrevant-rcp.pdf

WUKONG1 et sans distinction de ligne. Cela repose sur les données de l'essai WUKONG1B (phase II) qui évaluait le sunvozertinib après une première ligne de traitement par sels de platine (163). A la dose de 200mg 1 seule fois par jour, il était retrouvé un taux de réponse de 45,9% (IC95% 33,6%-58,5%), DCR de 89,4%, avec une durée de réponse de 11,1 mois (8,2-NA). La survie sans progression estimée était de 8,4 mois. D'un point de vue tolérance, il était retrouvé pour les grades III ou plus, essentiellement des diarrhées pour 2,2% des patients, ascension des CPK (6,6%), rash (4,4%) et anémie (4,4%).

Le furmonertinib a été évalué dans l'étude FAVOUR1⁴¹ dans laquelle 28 patients pré-traités, ont reçu une dose de 240mg une fois par jour. Le taux de réponse était de 78,6% avec une durée de réponse de 15,2 mois. Pour le zipalertinib, l'essai clinique de phase II REZILIENT 1 a retrouvé, à la dose de 100mg deux fois par jour, un taux de réponse de 35,2% (IC95%, 28,2-42,8), une médiane de durée de réponse de 8,8 mois (IC95% 8,3-12,7) (164). Les toxicités de grade III les plus fréquemment rencontrées étaient l'anémie (7%), pneumonies infiltratives (2,5%), rash (2,5%), diarrhées (2%), élévation des ALAT (2%), et thrombopénie (2%).

Recommandations

Cancers de stades avancés avec insertion dans l'exon 20 de l'EGFR

En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, l'association amivantamab⁴² + carboplatine (AUC 5) + pemetrexed suivie d'une maintenance pemetrexed + amivantamab est à proposer en 1^{ère} ligne (accès précoce post-AMM).

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

OPTION : En cas d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, l'utilisation du sunvozertinib en accès compassionnel peut être demandée à l'ANSM (pas de critère d'octroi). La prescription devra être réalisée dans les sites ayant participé aux essais cliniques WU-KONG1 et WU-KONG2⁴³.

Avis d'experts : Les auteurs de ces recommandations s'étonnent d'avoir vu émerger cette année des accès compassionnels restreints à des équipes ou à des centres particuliers. Cette pratique génère une inégalité d'accès aux soins et paraît préjudiciable aux patients. La mise à disposition, dans le cadre des accès compassionnels, garantis par l'ANSM, offre toutes les garanties de sécurité et de surveillance des traitements prescrits. Les auteurs du document appellent les industriels à ne plus reproduire ces pratiques.

⁴¹ Han B, et al. A Phase 1b Study Of Furmonertinib, an Oral, Brain Penetrant, Selective EGFR Inhibitor, in Patients with Advanced NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions; WCLC 2023, #OA03.04

⁴² 1400mg (1750mg si >80Kg)/sem pendant 4 semaines (la première dose étant fragmentée : 350mg C1J1 et le complément à C1J2) puis 1750mg (2100mg si >80Kg) /3 semaines.

⁴³ Liste des centres sur <https://clinicaltrials.gov/>



9.6. Mutations rares ou combinées de l'EGFR

En cas de mutation *EGFR* dites non commune (ou rare), la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP. En cas de mutation *EGFR* G719X ou S768I, des données sur l'efficacité de l'afatinib ont été rapportées : taux de réponse objective 71,1% [IC95% 54-84], durée de réponse 11,1 mois, survie sans progression 10,7 mois, survie globale 19,4 mois (165,166). De même, il existe désormais des données similaires avec l'osimertinib, notamment pour les mutations G719X, L861Q, et S768I (167–169).

Lors de l'ESMO 2023, l'essai de phase III ACHILLES/TORG1834 a été présenté. Il comparait l'afatinib (40 ou 30mg/jour) comparé à un doublet platine et pemetrexed (170). Au total 109 patients ont été inclus entre février 2019 et février 2023, ils présentaient pour la plupart une mutation *EGFR* G719X de l'exon 18 (39,4%), L861Q (18,3%) et des mutations combinées (multiples) associant L858R/Del19 (9,2%) ou G719X (22%). La survie sans progression, critère de jugement principal, était de 10,6 mois vs 5,7 mois en médiane, (HR=0,422, [IC95% 0,256-0,694]; p= 0,0007). Le taux de réponse objective était de 61% dans le groupe afatinib vs. 47% dans le groupe chimiothérapie.

Lors de l'ASCO 2024, les résultats de l'étude de phase 1-2 CHRYSALIS 2 (171) ont été présentés. Elle portait sur les mutations rares de *EGFR* hors insertions de l'exon 20. La cohorte C étudiait le traitement par amivantamab + lazertinib chez des patients naïfs de traitement ou ayant reçus jusqu'à 2 lignes de traitement sans TKI de 3^{ème} génération (32% afatinib). En L1, on retrouve 57% de taux de réponse avec SSP de 20 mois, en ligne ultérieure, 48 % de taux de réponse et SSP de 8 mois.

Recommandations

Un traitement de 1^{ère} ligne par afatinib est justifié en cas de mutation *EGFR* G719X, L861Q, S768I, ou de mutations combinées (multiples).

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

10. Réarrangements de *ALK* au stade métastatique.

10.1. Traitement de 1^{ère} ligne

-Lorlatinib (100mg/jour)

Les données actualisées à 5 ans de l'étude CROWN, étude de phase III randomisée ayant comparé en 1^{ère} ligne le lorlatinib au crizotinib ont montré un bénéfice significatif de survie sans progression de 9,1 mois dans le bras crizotinib *versus* non atteinte dans le bras lorlatinib ((HR = 0,19 ; IC 95 % : 0,13–0,27) avec un taux de survie sans progression à 5 ans de 60% (IC95% 51-68) vs 8% (IC95% 3-14) avec le crizotinib (172). Le risque de progression dans le SNC était diminué de façon très significative avec un effet protecteur chez les patients sans métastase cérébrale (HR intracrânien = 0,24 ; IC95 % : 0,16–0,36) et une efficacité chez les patients avec métastases cérébrales (HR intracrânien = 0,08 ; IC95 % : 0,04–0,19). 72% de toxicités de grade 3 et plus ont été rapportées (principalement liées aux perturbations du bilan lipidique) avec 21% de réduction de dose et 7% d'arrêt. Le profil de tolérance du lorlatinib est en revanche un peu différent des autres inhibiteurs d'*ALK* de 2^{ème} génération avec des toxicités à type de dyslipidémies (mécanisme encore mal compris et a priori sans impact cardiovasculaire à 5 ans même si l'évaluation reste soumise à discussion et que ce recul est probablement trop court pour conclure), prise de poids, troubles neuro-psychologiques (troubles cognitifs, de l'humeur, du langage et troubles psychotiques).

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

Chez les patients traités par d'autres ITK que le lorlatinib et ne présentant pas de progression, il n'est pas recommandé de stopper le traitement en cours pour débiter du lorlatinib. En cas de toxicité contre-indiquant la poursuite du lorlatinib, on peut proposer un ITK de 2^{ème} génération (alectinib ou brigatinib).

-Alectinib (600mg x 2/jour) et brigatinib (90 mg x1/j pendant 7j puis 180mg/jour)

L'alectinib a démontré, dans l'étude ALEX, une efficacité supérieure au crizotinib en première ligne avec une amélioration de la survie sans progression de 10,9 mois dans le bras crizotinib versus 34,8 mois dans le bras alectinib (HR pour décès ou progression à 0,47 [IC95% 0,34-0,65], P<0,001) (173). Son efficacité est particulièrement notable sur le plan cérébral chez les patients avec métastases cérébrales mais également en termes de protection cérébrale chez les patients sans atteinte secondaire cérébrale initialement. Il n'a pas été observé de bénéfice statistiquement significatif de survie globale avec cependant un bénéfice numérique : la médiane de survie globale dans le bras crizotinib était de 54,2 mois versus 81,1 mois dans le bras alectinib (HR 0,78 [IC95% 0,56-1,08]; p=0,132) et un taux de survie globale à 5 ans de 59,5% dans le bras alectinib. Le *cross-over* n'était pas autorisé dans l'essai mais un quart des patients du bras crizotinib ont reçu de l'alectinib et près d'un sur deux ont reçu un TKI de 2^{ème} ou 3^{ème} génération (174).

L'étude ALTA-1L a comparé le brigatinib au crizotinib (175). Les patients inclus devaient être naïfs de traitement par ITK anti-ALK mais pouvaient avoir reçu une chimiothérapie. Le HR pour la survie sans progression était de 0,49 (IC95% 0,33-0,74, P<0,001) pour une médiane de survie à 9,8 mois dans le bras crizotinib et non-atteinte dans le bras brigatinib. Le taux de survie sans progression à 1 an était de 67% (IC95% 56-75) dans le bras brigatinib contre 43% (IC95% 32-53) dans le bras crizotinib. La survie sans progression intracrânienne était supérieure dans le bras brigatinib (HR=0,27 [IC95% 0,13-0,54]).

Etude	Bras	N	Médiane de PFS	HR PFS	Tx. PFS 1 an	Tx sans progression cérébrale à 1 an	Tx incidence cumulée PD SNC 1 an	Tx de PFS à 3 ans	Tx de PFS à 5ans	%G3-5
ALEX Peters, NEJM, 2017 Camidge, JTO, 2019 Peters, Ann Oncol, 2025	Alectinib	152	34,8 (17,7-NE)	0,43 [0,32-0,58]	68,4% [61,0-75,9]	-	9,4%	46,4%	43,7% (A 4 ans)	45%
	Crizotinib	151	10,9 (9,1-12,9)		48,7% [40,4-56,9]	-	41,4%	13,5%	NE (A 4 ans)	51%
ALTA-1L Camidge, NEJM, 2018 Camidge, JTO, 2021	Brigatinib	137	30,8 (21,3-40,6)	0,48 [0,35-0,66]	67% [56-75]	78% (68-85)	9%	45%		61%
	Crizotinib	138	11,1 (9,1-13,0)		43 [32-53]	61% (50-71)	19%	19%		78%
CROWN Shaw, NEJM, 2020 SolomonB, Lancet Respir Med, 2022 Solomon B, JCO, 2024	Lorlatinib	149	NR (NR-NR)	0,19 [0,13-0,27]	78% [70-84]	96% (91-98)	2,8%	63,5%	60%	66%
	Crizotinib	147	9,1 (7,4-10,9)		39% [40-38]	60% (49-69)	23,8%	19%	8%	39%

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

-Autres ITK

Le crizotinib (250 mg x 2/j) et le ceritinib (750 mg/j) avaient démontré leur supériorité comparés à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC avec réarrangement de ALK (176,177). Bien que ces deux



molécules disposent d'une AMM dans cette indication, l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib doivent leur être préférés.

10.2. Progression sous ITK de première ligne

Comme pour les mutations d'*EGFR*, les mécanismes de résistance sous ITK anti-ALK sont regroupés entre :

- Les mécanismes de résistances « moléculaires » avec d'une part les altérations secondaires sur les voies d'addiction, ici des mutations secondaires sur le gène *ALK* (Tableau 10) et les altérations sur d'autres voies de signalisation dit mécanismes de *bypass*.
- Les transformations histologiques.

La recherche des mécanismes de résistance est réalisée par biopsie tissulaire (permet la détection des transformations histologique, des fusions et amplifications non couvertes dans tous les panels de biopsie liquide) et/ou biopsie liquide (non invasive, résultats plus rapides, reflet de l'hétérogénéité tumorale).

La fréquence relative des mutations identifiées dépend à la fois de l'ITK utilisé et de la ligne de traitement. L'utilisation séquentielle des différents ITK peut favoriser l'accumulation progressive de mutations de résistance, en sélectionnant successivement des clones mutants. cf. Tableau 10 (178).

Ainsi le choix du traitement de seconde ligne repose sur le type de progression :

- En cas de progression sur un site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local avec la poursuite de l'ITK.
- En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK, avec une réévaluation précoce et, si une biopsie de la lésion lentement progressive semble faisable, une recherche des mécanismes de résistance potentiels.
- En cas de progression sous ITK avec indication de changement de ligne, la stratégie dépendra des mécanismes de résistance identifiés :
 - Transformations histologiques : adaptation de la chimiothérapie.
 - Acquisition d'une autre altération par **mécanisme de *bypass*** : discussion en RCP dédiée d'une possible combinaison de thérapies ciblées.
 - **Mutation de résistance sur *ALK*** : le traitement pourra être adapté selon la sensibilité présumée de chaque ITK anti-ALK au mécanisme de résistance identifié (tableau 10). Ainsi, l'identification de mutations de résistance non-G1202R pourra faire discuter d'une séquence alectinib-brigatinib ou brigatinib-alectinib si la mutation identifiée est sensible, ou l'introduction d'un traitement par lorlatinib efficace sur la plupart des mutations de résistance simples incluant la mutation G1202R.
 - **Absence d'identification de mécanisme de résistance ou rebiopsie impossible** :
 - **Post-alectinib ou brigatinib en 1^{ère} ligne,**
Post-alectinib, le brigatinib permet une SSP de 6,5 mois dans une étude rétrospective portant sur 102 patients avec un taux de réponse de 31%. Chez les patients chez qui il était mis en évidence une mutation de résistance secondaire sur *ALK*, le taux de réponse était de 44% avec une médiane de SSP de 7,9 mois⁴⁴. En l'absence d'essais randomisés évaluant l'efficacité du lorlatinib post-alectinib ou brigatinib, deux études de vie réelle rapportent une durée médiane de traitement de 5,3 mois chez 58 patients ayant reçu le lorlatinib directement après le brigatinib (utilisé en première ligne ou ultérieurement) avec une survie globale

⁴⁴ Ozawa Y, et al. Prospective observational study of brigatinib after alectinib in ALK-positive, non-small cell lung cancer: efficacy and biomarker analyses from Cohort A of the WJOG11919L/ABRAID trial. ESMO 2025, #1845MO

médiane à partir de l'introduction du traitement de 14,1 mois (179). De manière concordante, une étude observationnelle japonaise incluant 154 patients ayant reçu la séquence alectinib puis lorlatinib retrouvait une durée médiane de traitement de 4,8 mois, avec 27 % des patients encore sous traitement à 1 an (REF).

Le neladalkib (NVL-655), TKI de 4^{ème} génération a également montré dans l'étude de phase I/II des taux de réponse et médiane de réponse intéressants chez les patients naïfs de lorlatinib. Toutefois, l'accès compassionnel n'est actuellement possible que chez les patients préalablement exposés à deux ITK ou avec contre-indication ou intolérance au lorlatinib, et dans les 4 centres en France ayant participé à l'étude ALKOVE 1.

- **Post-lorlatinib en 1^{ère} ligne :**

Peu de données sont encore disponibles mais il semble que les mécanismes de résistance soient indépendants d'ALK (178,180). On pourra ainsi proposer soit une thérapie ciblée en cas de mécanisme de résistance ciblable ou le recours à une chimiothérapie.

10.3. -Pour les progressions ultérieures :

Il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non utilisé jusqu'alors. Le neladalkib (NVL-655) retrouvait dans l'étude de phase I-II ALKOVE 1 une efficacité intéressante chez les patients lourdement prétraités exposés au lorlatinib. Le taux de réponse rapporté est de 38% avec une médiane de durée de réponse de 9,2 mois (IC95% 6,9-NR). La dose de 150 mg une fois par jour a été retenue. Les effets indésirables en lien avec le traitement expérimental étaient une cytolyse en ALAT (33%), en ASAT (29%), constipation (15%), nausées (12%) et dysgueusie (11%). A ce jour, le neladalkib est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel dans les 4 centres en France ayant participé à l'étude ALKOVE 1⁴⁵, selon les conditions suivantes : patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ prétraités par au moins 2 ITK ou intolérant au lorlatinib ou non éligibles au lorlatinib.

En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, une chimiothérapie doit être privilégiée. Cette dernière doit être un doublet à base de pemetrexed, avec ou sans bevacizumab (181). L'utilisation de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie n'est pas recommandée. En effet, l'étude Keynote-189 n'intégrait pas les patients avec réarrangement de ALK et les résultats de l'étude IMpower150 n'ont pas conduit à un remboursement dans cette indication (92,102).

L'administration de traitements ultérieurs, y compris une immunothérapie, doit être discutée. L'étude ImmunoTarget a toutefois montré que l'immunothérapie semblait peu intéressante, en monothérapie, dans cette population avec un taux de réponse objective de 0%, un taux de contrôle de 32%, et une médiane de survie sans progression de 2,5 mois (94). L'étude de phase 2 ATLANTIC testant le durvalumab en 3^{ème} ligne de traitement en monothérapie ne retrouve aucune réponse objective chez les patients avec réarrangement de ALK. Par conséquent, l'immunothérapie seule, hors essais cliniques, semble être à considérer avec précaution dans cette indication (93).

⁴⁵ Liste disponible sur <https://clinicaltrials.gov>



	Mutation de résistance	Crizotinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib	NVL-655
	Aucune	95	21	11	<2.1	<1.1
Mutation simple	G1202R	462	573	86	30	<0.3
	T1151M	19	11	3.7	1.8	1.6
	T1151insT	571	132	109	20	6.7
	C1156Y	231	48	84	6.3	4.5
	I1171N	365	602	81	53	27
	I1171S	459	281	30	56	29
	I1171T	559	191	24	55	35
	F1174L	24	18	9.2	2.6	1.3
	V1180L	99	602	13	1.8	0.9
	L1196M	1024	121	28	42	25
	L1196Q	432	880	34	19	9.8
	L1198F	12	137	97	14	1.9
	G1202del	96	186	122	3.9	4.2
	D1203N	414	73	76	18	23
	S1206F	102	36	91	1.6	2.3
	S1206Y	102	36	89	2.2	2.3
	E1210K	113	67	191	1.0	0.6
	G1269A	408	114	31	21	16
Mutations complexes	G1202R/T1151M	727	815	277	370	0.1
	G1202R/F1174L	149	461	333	102	0.5
	G1202R/L1196M	3715	1565	101	344	1.8
	G1202R/L1198F	166	2150	474	580	2.0
	G1202R/G1269A	1050	1340	241	899	3.0
	I1171N/L1198F	31	199	30	183	16
	I1171N/D1203N	759	2110	1310	599	341

IC₅₀ 0-10IC₅₀ 10-100IC₅₀ 100-1000IC₅₀ >1000

Tableau 10 – Efficacité des ITK anti-ALK en présence de certaines mutations de résistance de ALK (Données précliniques présentées à titre informatif). Extrait de (178).



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

Le lorlatinib est le standard thérapeutique de 1^{ère} ligne. L'alectinib et le brigatinib restent des options en cas de contre-indication ou d'intolérance du lorlatinib.

-En 2nde ligne post-lorlatinib, le traitement repose soit sur une thérapie ciblée en cas de mécanisme de résistance ciblable soit sur de la chimiothérapie.

-En 2nde ligne post-alectinib ou brigatinib, le traitement repose sur un autre ITK anti-*ALK* adapté si possible au profil moléculaire à la progression

-Pour la chimiothérapie, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab. L'immunothérapie n'est pas indiquée chez ces patients.

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

-En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK, avec une réévaluation précoce et si une biopsie de la lésion lentement progressive semble faisable, une recherche des mécanismes de résistance potentiels.

OPTION : Le neladalkib est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel dans les 4 centres en France ayant participé à l'étude ALKOVE 1, selon les conditions suivantes : patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules *ALK+* prétraités par au moins 2 ITK ou intolérant au lorlatinib ou non éligibles au lorlatinib.

11. Réarrangements de *ROS1* au stade métastatique.

Le crizotinib a une AMM non remboursée en 1^{ère} ligne et est remboursé en 2^{ème} ligne en cas de réarrangement de *ROS1* (182). Les résultats de l'étude de phase I PROFILE ont rapporté une efficacité remarquable du crizotinib avec un taux de réponse de 72 %, une durée de réponse de 24,7 mois et une survie sans progression médiane à 19,3 mois, les patients avec métastases cérébrales étant exclus. Les données Françaises de l'étude ACSé confirment son efficacité (183).

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

Plusieurs inhibiteurs non sélectifs de *ROS1* ont été évalués sans accès ou remboursement actuellement en France (Tableau 11) :

- L'entrectinib (actifs sur *ROS1*, *TRK* et *ALK*) a été évalué dans trois études de phase 1-2, avec un taux de réponse objective de 77 % et une durée médiane de réponse de 24,6 mois chez 53 patients naïfs d'ITK (184). L'étude BFAST porte sur 55 patients non prétraités avec tumeur de stade IIIB/IV, *ROS1* positif sur biopsie liquide, traités par entrectinib avec une médiane de suivi de 18,3 mois ; le taux de réponse objective est de 81,5%, la médiane de PFS de 12,9 mois et la survie à 1 an de 50% (185). Il dispose d'une AMM européenne dans cette indication mais d'un avis défavorable de la HAS ; à la date de rédaction de ce document, il n'est pas disponible en France.
- Le lorlatinib (actif sur *ALK* et *ROS1*) est efficace sur certaines mutations telles que le S1986F/Y mais non actif sur les mutations G2032R et L2026M. Le lorlatinib a été évalué dans une étude de phase



1/2 chez 69 patients *ROS1* dont 21 étaient naïfs de tout traitement par ITK (186)⁴⁶. Le taux de réponse objective est de 62% chez les ITK-naïfs et 35% chez les antérieurement traités (taux de contrôle de la maladie de 91% et 75% respectivement). Le temps médian de réponse est de 25,3 mois et 13,8 mois respectivement. Cette molécule n'est pas disponible en France dans cette indication à l'heure de la rédaction de ce document. La cohorte rétrospective LORLATU-IFCT-1803 a étudié le lorlatinib en 2^{ème} ligne et au-delà. Elle porte sur 80 patients avec un suivi médian de 22,2 mois, une médiane de traitement de 7,4 mois, médiane de survie sans progression de 7,1 mois, médiane de survie globale de 19,6 mois. Le taux de réponse est de 45% et le taux de contrôle de la maladie de 82% (187).

- Le brigatinib a été testé en seconde ligne (après crizotinib) chez 19 patients. Le taux de réponse objective était de 26,3% (IC 95% 9,2-48,6), le taux de contrôle de 57,9% (IC 95% 33,5-79,7%). Le taux de SSP à un an était de 26,9% (9,2-48,6%), témoignant d'une activité modeste dans cette indication⁴⁷. Des données similaires ont été retrouvées dans une étude rétrospective (188). La molécule est désormais en phase 2 en première ligne.
- Le repotrectinib, qui est actif sur *ALK*, *ROS1* et *TRK*, est actif sur certaines mutations de résistances incluant la G2032R) et donne des résultats intéressants dans des modèles précliniques, y compris en cas de mutation G2032R (189). Dans l'étude TRIDENT-1, de phase I/II, il est retrouvé, pour les patients traités avec une dose de 160mg par jour durant 14 jours puis 160mg deux fois par jour, un taux de réponse objective chez les patients naïfs de tout traitement de 79% (68-988) (190). La médiane de réponse était de 34,1 mois (IC95% 25,6-NR) et une survie sans progression de 35,7 mois (IC95% 27,4-NR). Pour les patients déjà pré-traités par un anti-*ROS1*, le taux de réponse est de 38% (IC95%, 25-52) avec une durée de réponse de 14,8 mois (IC95%, 7,6-NR) et survie sans progression de 9 mois (IC 95%, 6,8-19,6). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les vertiges (58%), dysgueusie (50%) et paresthésie (30%). Cette molécule dispose d'une AMM (Janvier 2025), et est en attente d'évaluation HAS à la date de rédaction de ce document. Son utilisation chez les patients fragiles et/ou âgés de plus de 70 ans, en première ligne ou plus est en cours d'investigation par le GFPC (NCT06552234).
- Le taletrectinib, un inhibiteur sélectif de *ROS1* et *TRK*, est actif sur la mutation G2032R de résistance au crizotinib. L'étude TRUST 2 porte sur 140 patients avec une cohorte 1 sur des patients non pré-traités et une cohorte 2 ayant déjà reçu un inhibiteur de *ROS1* dont le crizotinib principalement (191). On retrouve un taux de réponse de 92% et 55% respectivement. A un an, 85% des patients sont en réponse. Les toxicités principales sont digestives de grade 1 à type de diarrhées, nausées et hépatiques sur les transaminases de grade 1-2 gérables par adaptation des doses.
- Le zidesamtinib est un inhibiteur hautement sélectif pour *ROS1*, épargnant *TRK*, avec une efficacité préclinique supérieure aux autres inhibiteurs sur la mutation G2032R (192). Le zidesamtinib dispose actuellement d'un accès compassionnel en France chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement par 1 ITK-*ROS1* dans les 4 centres en France ayant participé à l'essai de phase I-II ARROS 1⁴⁸.
- La chimiothérapie associant sel de platine et pemetrexed est également une option thérapeutique efficace chez ces patients avec de meilleurs taux de réponse et des survies sans progression plus prolongées qu'en l'absence d'addiction ou qu'avec d'autres addictions telles qu'*EGFR* ou *ALK* par

⁴⁶ Ahn B, et al. Lorlatinib in TKI naïve, advanced *ROS1*-positive non-small-cell lung cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. ASCO 24. #8519

⁴⁷ Daga H et al. Phase II study of brigatinib in *ROS1* positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with crizotinib: Barossa cohort 2. ASCO 2021, #9040.

⁴⁸ Liste des centres disponibles sur <https://clinicaltrials.gov>

exemple (182). Par ailleurs, l'immunothérapie malgré des taux de PD-L1 parfois élevée n'est pas une option en monothérapie chez ces patients.

ITK	Ligne	N	ORR tous venant	ORR si G2032R	mPFS
Crizotinib (182)	1L	53	72%		24,7 mois
Lorlatinib (186)	1L	21	61%		21 mois
	Prétraité	40	26%		8,5 mois
Brigatinib (188)	1L	28	71,4%		12 mois
	Prétraité		31,6%		7 mois
Entrectinib (185)	1L	168	68%		15,7 mois
Repotrectinib (189,190)	1L	71	79%		35,7 mois
	Prétraité	56	38%	59%	9 mois
Taletrectinib (191)	1L	106	88,8%		45,6 mois
	Prétraité	67	55,8%	61,5%	9,7 mois
Zidesamtinib (192)	Prétraité	21	44%	72%	-

Tableau 11 - Données d'efficacité des inhibiteurs de ROS1

Recommandation – Cancers de stades avancés avec réarrangement *ROS1*

- Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg x 2/j).
- Il est recommandé d'orienter les patients vers un essai clinique.

OPTION : Le zidesamtinib dispose actuellement d'un accès compassionnel en France chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement par 1 ITK-ROS1 dans les 4 centres en France ayant participé à l'essai de phase I-II ARROS 1.

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

-En première ligne :

Deux études rétrospectives ont évalué la question du traitement de 1^{ère} ligne : traitement de 1^{ère} ligne comprenant une immunothérapie (IO monothérapie ou association chimio-immunothérapie) versus combinaison anti-BRAF anti-MEK.

- Di Federico *et al.*, dans une étude rétrospective internationale (US, Europe et Brésil) publiée dans le *Lancet Oncol*, menée chez 284 patients, retrouvent un bénéfice de survie globale en faveur d'une 1^{ère} ligne avec de l'immunothérapie (60% d'IO mono) de 40.9 mois versus 22.7 mois pour les patients traités par anti-BRAF anti-MEK (dabrafenib + trametinib (87%) et encorafenib + binimetinib) (193). En revanche, le groupe traité par IO en 1^{ère} ligne était enrichi en patient PD-L1 ≥ 50% et en patients fumeurs de façon très significative. L'analyse de propension, permettant de réduire les biais de confusion en équilibrant les caractéristiques entre les groupes de traitement, retrouvait le même bénéfice en faveur d'une 1^{ère} ligne avec de l'immunothérapie et notamment chez les patients fumeurs. Le bénéfice était en faveur de l'immunothérapie pour tous les sous-groupes de PD-L1 avec une médiane de survie globale plus longue chez les patients avec un PD-L1+.



Les patients avec co-mutation *TP53* semblaient également bénéficier de façon privilégiée d'un traitement avec de l'immunothérapie. Chez les 110 patients ayant reçu les deux traitements de façon séquentielle, la médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale était similaire. Aucune surtoxicité n'était retrouvée chez les patients ayant reçu une immunothérapie (seule ou en combinaison) suivie de TKI.

- Wiesweg *et al.*, dans une étude rétrospective allemande publiée dans le *Journal of Thoracic Oncology*, menée chez 175 patients, retrouvent des médianes de survie globale comparables de 28 mois et 27,8 mois dans les groupes traitement de 1^{ère} ligne avec de l'immunothérapie et dabrafenib-trametinib respectivement (194). Là encore, le groupe de patients recevant de l'immunothérapie en 1^{ère} ligne était enrichi en PD-L1 \geq 50%. Dans cette étude, les femmes semblaient tirer un bénéfice plus important de l'association dabrafenib-trametinib et le statut PD-L1 \geq 50% était associé à une survie plus faible quel que soit le traitement de 1^{ère} ligne (à base d'IO ou TKI).

Chez les patients présentant une mutation *BRAF* V600E, l'association dabrafenib (ciblant BRAF, 150 mg x2/j) et trametinib (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement (195–197). Les données à 5 ans confirment un taux de réponse à 68,4% (cohorte B, pré-traité) et 63,9% (cohorte C, 1^{ère} ligne), une médiane de survie sans progression de 10,2 et 10,8 mois respectivement ; une médiane de survie globale de 18,2 et 17,3 mois respectivement. La survie à 4 et 5 ans est de 26 et 19 % (cohorte B) et 34 et 22% (cohorte C). Cette association est désormais disponible en France pour le traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation *BRAF* V600E, en 2^{ème} ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie.

L'étude de phase II PHAROS étudie le doublet encorafenib + binimetinib en 1^{ère} ligne et lignes ultérieures, en situation de mutation V600E (198). Il s'agit d'une bithérapie déjà approuvée dans le mélanome depuis 2018. Cette étude porte sur 59 patients en 1^{ère} ligne et 39 en seconde ligne. Le taux de réponse objective de 75 et 46%. La survie sans progression médiane est de 30,4 mois en 1^{ère} ligne et 9,3 mois en seconde ligne. La durée de réponse était respectivement de 40 mois (23.2-NR) et 16.7 mois (7.4-NR). Avec un suivi médian de 4 ans, la médiane de survie globale en première ligne est de 47,6 mois (31,3-NR) et de 22,7 mois (14,1-32,2) en seconde ligne. Le profil de toxicité est gérable : 38% de grade III (essentiellement digestif et hépatique), 25 % de réduction de dose, 15% d'arrêt de traitement. Une étude de phase II similaire a été conduite par l'IFCT (ENCOBRAF) et a retrouvé des résultats plus décevants malgré le fait que la population présentée soit composée exclusivement des patients naïfs de traitement ⁴⁹. Avec un suivi médian de 18 mois, il existait un taux de réponse de 66,7% (IC95% 55-78,3%), une durée de réponse de 13 mois (IC95% : 9,1 – NR), une survie sans progression à 11,1 mois (IC95% : 7,1-16,7) et une survie globale non atteinte. Il était rapporté une toxicité rétinienne de grade III chez 5% des patients.

L'association encorafenib + binimetinib dispose d'une AMM européenne et d'un avis favorable au remboursement dans « le traitement de patients adultes atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avancé porteur d'une mutation *BRAF* V600E, en deuxième ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie ».

⁴⁹ Planchard D et al. Encorafenib plus binimetinib in patients (pts) with previously untreated *BRAF* V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label, multicenter phase II trial (IFCT-1904 ENCO-BRAF). ESMO 2024, #1259MO



Recommandations – Cancers de stades avancés avec mutation *BRAF V600E*

- En première ligne, il existe deux options possibles : immuno +/- chimiothérapie ou ITK.
- Le traitement par immunothérapie +/- chimiothérapie est le traitement de 1^{ère} ligne à privilégier, particulièrement chez les patients fumeurs.
- Les traitements par ITK ne sont pas remboursés en 1^{ère} ligne.
- Les associations dabrafénib (150 mg x2/j) + tramétinib (2 mg x 1/j) OU encorafénib + binimétinib (lorsqu'il sera disponible dans cette indication, la combinaison bénéficiant d'une AMM et d'une autorisation de remboursement) sont indiquées en seconde ligne (après chimiothérapie et/ou immunothérapie).
- L'inclusion dans les essais thérapeutiques, dès la première ligne, est encouragée.

OPTION : Les associations dabrafénib (150 mg x2/j) + tramétinib (2 mg x 1/j) OU encorafénib + binimétinib sont des options en 1^{ère} ligne mais ne dispose pas de remboursement dans cette indication.

13. Fusion de *NTRK* au stade métastatique.

Quatre molécules (entrectinib, larotrectinib, repotrectinib et selitrectinib) ont été étudiées sur les études de phase 1/2, disposent d'AMM mais ne sont pas ou plus disponibles en France.

Le repotrectinib était accessible en seconde ligne de traitement dans le cadre d'un AAC pour les patients présentant une tumeur solide avec fusion *NTRK1-3* et métastatiques ou localement avancées. Cet accès fait suite à la présentation de l'étude TRIDENT-1 (phase I/II) à l'ESMO 2023 chez les patients présentant une tumeur avec fusion *NTRK*. Avec un suivi de 8,7 mois, chez les patients naïfs de traitement, il était retrouvé un taux de réponse de 62% (IC95% 38-82). Chez les patients prétraités, le taux de réponse était de 42% (IC95% 18-71)⁵⁰. Depuis le 13 janvier 2025, le repotrectinib n'est plus accessible en France (AMM européenne, en attente d'évaluation HAS).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion *NTRK*

- L'inclusion dans un essai clinique est à privilégier.

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

Dans l'étude Française ACSé crizotinib, 28 patients ont été traités par crizotinib (183). Le taux de réponse objective à deux cycles était de 10,7% et le meilleur taux de réponse était de 36%. La médiane de survie sans progression dans cette cohorte s'établissait à 2,4 mois. Suite à ces résultats, il existe un cadre de prescription compassionnel (27/12/2019) pour les mutations de *MET* exon 14 pour le « 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 *MET*, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie ». Ce dispositif ne concerne pas les autres altérations de *MET*.

Plus récemment, les résultats d'inhibiteurs spécifiques ont été rapportés. Ainsi, le tepotinib a été testé dans l'étude VISION auprès de 99 patients (dont beaucoup avec une biopsie liquide) (199)⁵¹. Le taux de réponse objective était de 48% dans la cohorte biopsie liquide et 50% dans la cohorte biopsie tissulaire. Globalement, le

⁵⁰ Solomon, B et al. Repotrectinib in patients (pts) with *NTRK* fusion-positive (*NTRK+*) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. ESMO 2023, #1372P

⁵¹ Paik P.K. et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with exon 14 *MET* mutations. ASCO 2019, #9005.



taux de réponse (par les investigateurs) était de 56% et était similaire quel que soit le traitement antérieur reçu avec une médiane de survie sans progression de 14 mois et une médiane de survie globale de 20 mois (cohorte C). Le tepotinib a une AMM européenne « dans le traitement des adultes atteints d'un CBNPC, lorsque le cancer est à un stade avancé et que ses cellules ont une mutation dans l'exon 14 de MET présentant des mutations (modifications) génétiques particulières entraînant le saut de l'exon 14, après avoir reçu une immunothérapie ou une chimiothérapie à base de platine, ou les deux ». Ce traitement n'est pas disponible en France en dehors de l'essai clinique IFCT-2404 COMET.

L'étude CHRYSALIS a évalué l'amivantamab en ligne ultérieure majoritairement, elle porte sur 97 patients : On retrouve 32 % de réponse objective, la durée médiane de réponse est de 11,2 mois (IC95% 5,3-19), la médiane de PFS est de 5,3 mois (IC95% 4,3-7), la survie globale de 15,8 mois (IC95% 14,6-NE) ; 52% d'effets indésirables de grade 1-2 avec 79 % de rash et 72% de réaction au point d'injection (200).

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

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

15. Réarrangement de RET au stade métastatique.

On estime que 1 à 2% des CBNPC présentent une fusion dans RET (201,202). Dans une méta-analyse récente, il semble que les caractéristiques cliniques des patients présentant ce type d'anomalie soient le sexe féminin et le jeune âge (<60 ans), sans impact évident du statut tabagique (203).

Le selpercatinib (LOXO-292) est également un inhibiteur de RET. Présenté à l'ESMO 2023, l'essai clinique randomisé de phase III LIBRETTO-431 a comparé le selpercatinib à la chimiothérapie +/- pembrolizumab au choix de l'investigateur. La survie sans progression avec une évaluation indépendante était le critère principal (204). Le crossover en cas de randomisation dans le bras chimiothérapie était autorisé. Au total, 212 patients ont été randomisés, la survie sans progression dans le bras selpercatinib était de 24,8 mois vs. 11,2 mois dans le bras contrôle (HR = 0,46 [IC95% 0,31-0,70]; p<0,001). Le taux de réponse était de 84% dans le bras selpercatinib et 65% dans le bras chimiothérapie.

Le selpercatinib a également montré son intérêt dans le CBNPC dans l'étude LIBRETTO-001 en phase I/II. Le taux de réponse objective était de 62% (IC95% 55-68%) avec une médiane de survie sans progression de 26,2 mois (16,5-24,9) mois et une survie globale de 47,6 mois (IC95% 35,9-NE) chez 247 patients prétraités par une chimiothérapie à base de platine. Chez 69 patients naïfs de traitement, le taux de réponse objective était de 83% (72-91%) à 90%, taux de contrôle à 92%, une médiane de survie sans progression de 22 mois (IC95% 16,5-24,9) et une médiane de survie globale non atteinte (IC95%, 37,8-NE) (205,206). Le selpercatinib est remboursé en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement. D'un point de vue toxicité, il semble exister une réaction d'hypersensibilité en séquence après utilisation de l'immunothérapie. Un autre effet secondaire inhabituel à connaître des prescripteurs est le chylothorax / ascite chyleuse (207,208).

Recommandation – Cancers de stades avancés avec fusion RET

-Le selpercatinib (160mg x2/j) constitue le traitement standard des CBNPC RET + en monothérapie en première ligne ou lignes ultérieures dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

16. Mutations G12C de KRAS au stade métastatique.

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

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

L'essai de phase III CodeBreak 200 comparait le sotorasib au docetaxel en 2^{ème} ligne et plus et portait sur 345 patients. La médiane de survie sans progression est de 5,6 mois vs 4,3 mois (HR 0,66 [IC95% 0,51-0,86] p=0,002) avec un bénéfice également sur les métastases cérébrales, un taux de réponse objective à 28,1% contre 13,2%, une durée de réponse de 8,6 mois vs 6,8 mois, un taux de survie à 1 an de 24,8% vs 10,1%, et une médiane de survie globale de 11,3 mois vs 10,6 mois (HR 1,01 [IC95% 0,77-1,33] p=0,53) avec un taux de crossover important (36% dans le bras sotorasib et 35% dans le bras contrôle) (209). Cette spécialité n'est plus disponible en accès précoce (avis HAS du 22/6/23 de refus du renouvellement de l'accès précoce post-AMM). Aucune initiation de traitement n'est possible avec le sotorasib dans cette indication. La continuité de traitement à titre gracieux pour les patients ayant initié le traitement en AAP est assurée jusqu'au 24 octobre 2026.

L'adagrasib est un autre inhibiteur irréversible sélectif de KRAS G12C. L'essai de phase 2 multi-cohorte KRYSTAL-1 rapporte sur 112 patients évaluable multi-prétraités avec un suivi médian de 12,5 mois, un taux de réponse de 43%, un taux de contrôle de la maladie de 80%, une durée de réponse médiane de 8,5 mois, une médiane de survie sans progression de 6,5 mois, et une médiane de survie globale de 12,6 mois. Il existe une bonne pénétration intracrânienne (210). Une étude de phase III vs docetaxel a été présentée à l'ASCO 2024 (KRYSTAL 12). La médiane de PFS est respectivement de 5,49 mois vs 3,84 mois (HR 0,58 [IC95% 0,45-0,76], p <0,0001) soit 45% de non progressseurs à 6 mois vs 30%. Le taux de réponse sur les métastases cérébrale est de 40%. On note une amélioration de la SSP intracrânienne à 5,9 vs 3,9 mois (HR 0,54, [IC95% 0,4-0,7]) en l'absence de progression cérébrale initiale, et 4,4 vs 2,9 mois (HR 0,7 [IC95% 0,4-1,2]) en cas de progression cérébrale initiale (211). Les données de survie globale ne sont pas matures. En raison d'une autorisation d'accès précoce refusée dans cette indication, l'adagrasib n'est plus disponible pour des initiations de traitement depuis le 15 mars 2025.

L'étude de phase 2 KRYSTAL-7 étudie en première ligne l'adagrasib (400mgx2 par jour) + pembrolizumab 200mg/3sem. Elle porte sur 148 patients avec un suivi médian de 8,7 mois. Chez les 54 patients dont la tumeur exprime PD-L1≥50%, le taux de réponse objective de 59,3% (IC95%, 45-72,4). Ils présentent une médiane de DDR de 26,3 mois (IC95%, 26,3-NA) et SSP de 27,7 mois (IC95%, 8,1-NA). On retrouve 68,4% de toxicité de grade 3 avec un arrêt de traitement dans 6,7%⁵².

Il est suggéré d'être vigilant sur la séquence immunothérapie - sotorasib en respectant notamment un intervalle libre d'au moins 30 jours pour éviter les toxicités hépatiques (212).

D'autres anti-KRAS G12C semblent prometteurs tels que le divarasib (213), elionrasib⁵³, l'olomorasib⁵⁴ avec des possibilités d'accès dans des essais cliniques en première ou seconde ligne.

Des pan-inhibiteurs de RAS (comme le daraxonrasib⁵⁵) sont également évalués dans le cadre d'essai clinique.

⁵² M.C. Garassino, W.S.M.E. Theelen, P.A. Jänne, L.N. Boom, F. De Marinis, M. Dómine Gómez, E. Nadal, L. Paz-Ares, W. Gu, E. Felip, D. Hakimian, F. Kayali, J. Porter, E.S. Schaefer, L. Jimenez-Kurlander, C.M. Lane, A. Sachdeva, L.J. Eccles, A.I. Spira. First-line adagrasib (ADA) with pembrolizumab (PEMBRO) in patients (pts) with advanced/metastatic KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) and PD-L1 ≥50% from the phase II portion of KRYSTAL-7. ELCC 2025, #5MO.

⁵³ Jänne PA, et al. Preliminary safety and anti-tumor activity of RMC-6291, a first-in-class, tri-complex KRASG12C(ON) inhibitor, in patients with or without prior KRASG12C(OFF) inhibitor treatment. AACR 2023, #PR014

⁵⁴ Burns TF, et al. Efficacy and safety of olomorasib (LY3537982), a second-generation KRAS G12C inhibitor (G12Ci), in combination with pembrolizumab in patients with KRAS G12C-mutant advanced NSCLC. ASCO 2024, #8510

⁵⁵ Puneekar SR et al. Safety and clinical activity of daraxonrasib (RMC-6236) in RAS mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC 2025, #6MO.



Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation G12C de KRAS

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

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

Plusieurs molécules ont démontré leur intérêt dans cette indication.

L'association **Traztuzumab + Pertuzumab** + docetaxel (essai IFCT R2D2) est décevante (214).

L'anticorps conjugué **trastuzumab-deruxtecan** a montré un taux de contrôle à 84% et une médiane de durée de réponse à 9,3 mois dans l'essai DESTINY-Lung01 (215). L'essai de phase 2 DESTINY-Lung 02, chez des patients pré-traités a permis de déterminer la dose dans le cancer du poumon à 5,4mg/kg (102 patients). Il y a une moindre toxicité, notamment pulmonaire à cette dose. Le taux de réponse objective à cette dose est de 50% (IC95% 39,9-60,1), la durée médiane de réponse 12,6 mois (IC95% 6,4-NR), la survie sans progression 10 mois (IC95% 7,7-15,2), et la survie globale 19 mois (IC95% 14,7-NE). Les données présentées à l'ESMO 2023 confirment l'efficacité cérébrale avec un taux de réponse objective intracérébrale entre 30 et 50% (216). Il existe une AMM européenne après une chimiothérapie à base de platine associée ou non à une immunothérapie mais l'évaluation HAS a été défavorable, n'autorisant pas le remboursement en France à la date de rédaction de ce document (217).

L'anticorps conjugué **trastuzumab rezetecan** a été testé en phase 2 dans l'étude chinoise HORIZON-Lung portant sur 94 patients préalablement traité par chimiothérapie à base de platine et immunothérapie. La durée médiane de suivi est de 8,7 mois avec 73% de RO, toxicité principale hématologie avec 40% de grade 3-4 sur les neutrophiles (218). L'étude de phase 3 en L1 vs CT et IO est en cours (NCT06430437).

L'étude de phase I/II BEAMION-Lung, présentée à l'ESMO 2025, a évalué le **zongertinib** (thérapie ciblée anti-HER 2) en première ligne (cohorte 1, 120 mg zongertinib, n=75). Le taux de réponse objective est de 77%, taux de réponse à 6 mois de 80% et de SSP de 79%. La durée médiane de réponse est de 14,1 mois (IC95%, 6,9-NE) et la médiane de PFS de 12,4 mois (IC95%, 8,2-NE), profil de toxicité acceptable (18% grade 3) (219). L'étude de phase 3 BEAMION LUNG-2 évaluant le zongertinib en première ligne en comparaison au traitement standard est en cours. Le zongertinib n'est actuellement plus disponible en France dans le cadre d'un AAC depuis le 28/10/24. Également présenté à l'ESMO 2025, l'étude de phase 1/2 SOHO-01 évaluait le **sevabertinib** (BAY 2927088) en 1^{ère} et 2^{ème} ligne. En première ligne (cohorte F, n=73), le taux de réponse objective est de 71 %, avec un suivi médian de 9,9 mois, la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte. En ligne ultérieure (cohorte D, n=81), le taux de réponse objective est de 64%, et avec un suivi médian de 13,8 mois, la médiane de survie sans progression est de 8,3 mois (IC95% 6,9-12,3) (220,221). Le profil de toxicité est plutôt digestif, sans toxicité pulmonaire. L'étude de phase 3 SOHO-02, qui évalue le sevabertinib en comparaison à la chimio-immunothérapie en première ligne, est en cours.

Recommandation – Cancers de stades avancés avec mutation *HER2*

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

18. Fusion du gène *NRG1*

Le ZENOCUTUZUMAB, un anticorps bispécifique HER2-HER3 dispose d'une AAC sans critère d'octroi spécifique chez les patients atteints de CBNPC métastatique avec fusion *NRG-1* (222). Dans un essai pan-tumeur de 204 patients dont 158 ont été conservés dans l'analyse d'efficacité, 94 présentaient un cancer pulmonaire. Globalement, le taux de réponse objective était de 30% avec une durée médiane de réponse de 11,1 mois (IC95% 7,4-12,9). Dans les CBNPC, le taux de réponse objective était de 29% et la durée médiane de réponse de 12,7 mois (IC95% 7,4-20,4).

OPTION : Le ZENOCUTUZUMAB dispose d'une AAC sans critère d'octroi spécifique chez les patients atteints de CBNPC métastatique avec fusion *NRG-1*.

19. Autres altérations oncogéniques cliniquement pertinentes

Les dossiers des patients présentant une altération oncogénique cliniquement pertinente comme les autres altérations de *MET*, les altérations non G12C de *KRAS*, les mutations de *NRAS* et *HRAS*, et les mutations de *CDKN2A* et *B* pouvant suggérer l'existence d'une délétion de *MTAP*) doivent être discutés dans des RCP intégrant des biologistes moléculaires en vue d'inclusion dans des essais cliniques notamment.

Concernant les amplifications de *MET* (≥ 6 copies), 25 patients ont été traités par crizotinib dans la cohorte ACSé. Les résultats étaient décevants avec un taux de réponse objective à deux cycles de 16%, un taux de contrôle de la maladie à 4 cycles de 52% et une médiane de survie sans progression de 3,2 mois (183).

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








20. Thérapies ciblées orales utilisées dans les CBNPC

Le tableau 12 reprend les principales modalités de prescription et de surveillance des ITK qui peuvent être utilisés dans les CBNPC.



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



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



Repotrectinib (Turning Point Therapeutics Inc)	160mg x1/j J1-14 puis 160mg x2/j		40mg Sol. Buv. 32mg/mL		ROS1	AMM, non disponible		BH, créat, CPK, iono, NFS	Hépatotoxicité – Myalgies – Neurotoxicité (ataxie, troubles cognitifs, vertiges) - Pulmonaire	
Selpercatinib RETSEVMO (Lilly)	160mg x2/j		40mg 80mg	/40mg	RET	AMM	si IPP → au cours repas	BH, créat	Cardiaque (HTA) - Céphalées - Digestif - Général - Œdèmes -	ECG
Sotorasib LUMYKRAS (Amgen)	960mg x 1/j (N'est pas un TKI)		120mg	/240mg	KRAS G12C	AMM non disponible		Cholestérol, créat au J1 de chaque cure Coag, Iono, NFS, TG au J1C1, TSH	Digestif - Hématologique (cytopénies) - Hépatique - Rénale - Pulmonaire	
Sunvozertinib ZEGFROVY (Dizal)	200mg x1/j		200mg 150mg	/150mg	EGFR (Ex20)	AAC		NFS, iono, créat, BH	Digestif – Hématologique – cutané - pulmonaire	
Tepotinib TEPMETKO (Merck)	2 x 225mg x 1/j		225mg	/ 225mg	MET (Ex 14)	AMM, non disponible.		Amylase, BH, créat, iono, lipase, NFS	Digestifs - Généraux - Hématologique - Hépatique – Musculaires – Œdèmes - Pulmonaire - Rénal (créatinine)	
Trametinib² MEKINIST (Novartis)	2mg x1/j		0,5mg 2mg	/ 0,5mg	MEK	AMM		BH, CPK, NFS	Cardiaque (HTA, Altération FEVG) - Cutané - Digestif – Général - Hématologique -Musculaire - Oculaire – Œdèmes - Pulmonaire	Examen dermato /mois, jusqu'à 6 mois après arrêt FEVG /3 mois, suivi tensionnel

Tableau 12 - Principales modalités d'utilisation des thérapies ciblées orales dans les CBNPC.

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

Sources : Société Française de Pharmacie Oncologique, Oncolien®, Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux, <https://oncolien.sfpo.com/> - Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, Base de données THERIAQUE, v4.2.4 déployé le 29/08/2017 et mise à jour le 25/03/2024, <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> - & Site de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments, Résumé des Caractéristiques du Produit. - Données de la littérature.

Notes : 1. Utilisé en association au tramétinib pour cibler les BRAF V600E. 2. Utilisé en association au Dabrafénib pour cibler les BRAF V600E.

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

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

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

NC: Non connu

FORMES HISTOLOGIQUES PARTICULIERES

1. Carcinomes Sarcomatoïdes.

1.1 *Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique*

Les carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes ont quelques particularités par rapport aux autres cancers bronchiques non à petites cellules. Comme les autres CBNPC, l'âge médian est de 60 ans avec des patients majoritairement de sexe masculin, en revanche, la proportion de fumeurs, actifs ou sevrés, est plus élevée (223). Les carcinomes sarcomatoïdes sont des tumeurs agressives, avec des métastases systémiques précoces, survenant non seulement aux sites métastatiques habituels des CBNPC, mais aussi dans des sites inhabituels avec des lésions secondaires œsophagiennes, grêliques, péritonéales, gastriques, pancréatiques, gingivales, sous-cutanées ou encore rénales (224–228). L'évolution des carcinomes sarcomatoïdes est marquée par une croissance tumorale rapide (229–231), avec des récurrences plus fréquemment systémiques, survenant chez plus de 60 % des patients opérés (224,232,233). La médiane de survie globale est comprise entre 6 et 20 mois, avec une survie à 5 ans inférieure à 10-20 % (225,227,231–237), inférieure à celle de patients appariés atteints de carcinomes bronchiques non sarcomatoïdes (238,239). Parmi les facteurs pronostiques, on retrouve de façon classique la taille tumorale, le stade, et l'envahissement ganglionnaire médiastinal. Le sous-type histologique épithélial prédominant (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, ou carcinome à grandes cellules) n'apparaît pas comme un facteur pronostique significatif (240). En 2023, une équipe chinoise a créé un nomogramme prédictif de la survie globale des carcinomes sarcomatoïdes à partir de la base de données SEER (241).

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

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

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

L'expression de PD-L1 varie en fonction des séries avec une proportion de patients PD-L1 positifs similaires aux autres CBNPC, la proportion de PD-L1≥50% semblant tout de même plus élevée pour les carcinomes sarcomatoïdes (242).

Sur le plan moléculaire, les carcinomes sarcomatoïdes présentent des mutations de *KRAS* et *EGFR* dans la même proportion que les CBNPC, sont moins fréquemment *ALK* ou *ROS1* réarrangés (243,244) et présentent plus fréquemment des anomalies de *MET* (saut de l'exon 14 (9,5-22%) et amplifications (18 à 36%)) (245,246). Une analyse systématique de la littérature a été réalisée en 2023 et retrouve la présence d'une mutation dans l'exon 14 de *MET* dans 12% des carcinomes sarcomatoïdes, qui était ainsi le sous-type histologique en hébergeant le plus fréquemment (247).



Recommandations

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

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

1.2. Principes de traitement

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

- **Stades précoces**

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

Concernant la chimiothérapie, plusieurs publications retrouvent un bénéfice à la réalisation d'un traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant (248–251). Une méta-analyse publiée en 2022 a repris 1852 patients porteurs de carcinomes sarcomatoïdes dont 682 patients traités par chimiothérapie adjuvante. Elle retrouve, en analyse multivariée, un bénéfice en faveur de la chimiothérapie adjuvante (HR : 0,57) avec cependant des données très limitées sur les caractéristiques patients et les régimes de chimiothérapie utilisées (252). L'intérêt de la chimiothérapie (pour tous les stades avancés et métastatiques) a été confirmée en 2023, sans préciser le type de chimiothérapie (253).

Une très petite série rétrospective coréenne a été publiée en 2023 sur la radiothérapie des carcinomes sarcomatoïdes (N=21). Vingt-cinq pourcent des patients ont eu une réponse prolongée au-delà de 6 mois. En analyse multivariée, une dose >58Gy_{EQD2} était un facteur prédictif de survie sans progression. Un total de 38% des patients ont présenté au moins un effet indésirable respiratoire et uniquement un patient a présenté une toxicité respiratoire de grade 3 (254).

- **Stades métastatiques**

- Chimiothérapie**

Les agents cytotoxiques rapportés comme ayant été utilisés en cas de carcinome sarcomatoïde métastatique sont identiques à ceux utilisés pour les CBNPC (255). La bithérapie à base de sels de platine est recommandée, améliorant le taux de contrôle et le taux de réponse qui restent faibles comparativement aux autres CBNPC (jusqu'à 70% de progression d'emblée) et des médianes de survie sans progression et de survie globale plus faibles également (256,257).

- Immunothérapie**

Le rationnel clinique et biologique pour l'utilisation de l'immunothérapie est important (tabagisme élevé, hauts niveaux d'expression de PD-L1, TMB...), mais peu de résultats d'études dédiées sont actuellement disponibles. Les taux de réponses à l'immunothérapie semblent compris entre 38 et 70% en fonction des séries, avec comme attendu un bénéfice plus important corrélé à l'expression de PD-L1(258–260). Dans une étude de phase 2 récente sur 38 patients, la chimio-immunothérapie permettait d'obtenir 73,7% de réponse objective et 94,7% de taux de contrôle pour une médiane de survie sans progression de 13,3 mois (IC95%, 10,2-15,7) (261). Dans une analyse rétrospective

de la base de données SEER, l'usage de traitements à base d'immunothérapie était un facteur pronostic indépendant pour la survie globale (HR 0,20, [IC95% 0,08-0,49]; $p < 0.001$) et la survie sans progression (HR 0,21, [IC95% 0,08-0,55]; $p = 0,001$) (262). Ces résultats étaient retrouvés dans une étude de cohorte rétrospective chinoise avec 81 cas (263).

-Thérapies ciblées

Les données concernant les traitements par ITKs, notamment anti-EGFR, anti-ALK sont assez rares, essentiellement sous la forme de *case reports*, montrant tout de même des réponses chez les patients mutés mais de durées plus courtes que celles attendues. Dans la série de cas chinoise sur 81 cas, 46% des patients présentaient une mutation *KRAS* et 23% une mutation *EGFR* (263).

Une étude chinoise de phase II monobras a évalué le savolitinib, un inhibiteur sélectif de MET, chez les patients avec saut de l'exon 14 de *MET*, incluant un tiers de carcinomes sarcomatoïdes. Sur les 61 patients évaluable, 25 étaient des carcinomes sarcomatoïdes. Les patients ne devaient pas avoir reçu d'autre anti-MET au préalable, 40% étaient non pré traités car majoritairement non éligibles à une chimiothérapie et les 60% restants avaient presque tous été traités par chimiothérapie sans immunothérapie. Parmi les carcinomes sarcomatoïdes, le taux de réponse était de 40% avec une médiane de survie sans progression de 5,5 mois et de façon intéressante une durée médiane de réponse de 17,9 mois. Dans les autres CBNPC, le taux de réponse était comparable (44,4%) avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois et une durée de réponse sensiblement plus courte de 8,3 mois, même si cela reste bien entendu non comparatif chez un nombre de patients assez faible (264). Plus récemment, dans une série de 1948 prélèvements de CBNPC, 14 mutations NRAS ont été retrouvées dont 3 dans des carcinomes sarcomatoïdes (265).

Recommandations

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

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

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

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

Il est recommandé de réaliser une étude de biologie moléculaire « standard » dans les carcinomes sarcomatoïdes.

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

1.3. Surveillance

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

2. Tumeurs SMARCA4 déficientes.

2.1 Présentation clinique, radiologique et diagnostic histologique

Le gène *SMARCA4* est un gène qui code pour la protéine BRG1 et qui appartient au complexe SWI/SNF, jouant un rôle central dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Les mutations inactivatrices de *SMARCA4* engendrent une perte de l'expression nucléaire de la protéine BRG1. Des mutations de *SMARCA4* ont été décrites dans des formes très agressives de sarcomes thoraciques mais également dans 5 à 15 % environ des carcinomes pulmonaires (266).



Parmi les tumeurs BRG1-déficientes en pathologie thoracique, il faut distinguer les tumeurs thoraciques SMARCA4-déficientes et les carcinomes pulmonaires SMARCA4/BRG1-déficients. Dans la dernière classification OMS 2021, seules les tumeurs SMARCA4-déficientes sont individualisées en tant qu'entité propre : il s'agit de tumeurs rares décrites initialement comme des sarcomes médiastinaux pulmonaires, souvent de stade au minimum localement avancé. C'est finalement le terme de « tumeur thoracique SMARCA4-déficiente » qui a été retenu pour cette entité dont la nosologie est discutée et qui pourraient représenter un sous-groupe de carcinomes très indifférenciés (267,268). Les carcinomes BRG1-déficients sont en revanche beaucoup plus fréquents, et ne sont pas considérés dans la classification OMS comme un type ni un sous-type particulier de carcinome pulmonaire. La perte d'expression de BRG1 est alors tantôt le reflet d'une mutation de *SMARCA4* tantôt le reflet d'autres altérations moléculaires. Les mutations de *SMARCA4* dans le cadre de ces carcinomes semblent plutôt être des mutations « *passengers* » plutôt que des mutations « *drivers* » (269).

D'un point de vue clinique, ce type semble se trouver plus volontiers chez des sujets âgés (ou au contraire plus jeunes), associé au tabagisme, à un phénotype plus invasif et à un index de prolifération plus élevé (Ki67) (270). La perte d'expression de BRG1 est retrouvée dans les différents sous-types histologiques (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules, carcinomes pléomorphes...) et d'autant plus fréquente que le degré de différenciation est faible. Le diagnostic de la déficience se fait par immunohistochimie ou biologie moléculaire. Pour les adénocarcinomes SMARCA4-déficients, le TTF-1 est le plus souvent négatif. Sur le plan moléculaire, les mutations *EGFR* et *ALK* semblent moins fréquentes. Des mutations de *KRAS* en revanche peuvent être associées.

Globalement, les tumeurs SMARCA4 déficientes sont associés à un moins bon pronostic que les autres CBNPC (270).

2.2 Principes de traitement

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

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

Le traitement par immunochimiothérapie néoadjuvante a été testé dans une série de 29 cas avec de bons résultats : taux de réponse objective de 70,4% et taux de réponse pathologique complète de 51,7%, plus fréquente chez les épidermoïdes (271).

Concernant le traitement systémique, la chimiothérapie à base de platine reste le traitement de référence. La place de l'immunothérapie reste à définir mais plusieurs cas publiés rapportent une efficacité de l'immunothérapie chez ces patients, notamment en association à la chimiothérapie (270,272,273).

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

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

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

3. Carcinomes NUT

3.1 Présentation clinique et diagnostic histologique

Il s'agit de tumeurs se présentant le plus souvent à un stade avancé, sous la forme de carcinomes indifférenciés avec une atteinte médiastinale centrale chez des patients dont l'âge moyen est plus jeune

que l'âge des patients atteints de CBNPC. Aucun facteur de risque n'a été clairement identifié, notamment le tabac ne semble pas être associé. Probablement sous-diagnostiquées et de diagnostic anatomopathologique difficile, ces tumeurs peuvent exprimer des marqueurs de carcinome épidermoïde comme p40, ainsi que des marqueurs neuroendocrines ce qui peut être faire porter à tort d'autres diagnostics. De plus, étant souvent identifiés à des stades avancés, le diagnostic est fréquemment porté sur de petits prélèvements sur lesquels la morphologie est plus difficilement analysable.

Ce carcinome se caractérise par une fusion impliquant le gène *NUTM1* (*NUclear protein in Testis Midline carcinoma family member 1*) avec un partenaire de la famille *BRD* (*bromodomaincontaining protein*). Cette fusion va être impliquée dans le blocage de la différenciation et l'activation de la prolifération cellulaire via *MYC* (activation du promoteur) et via l'inhibition de l'acétylation des histones. En immunohistochimie, l'anticorps C52B1 est très spécifique. Selon l'OMS, le diagnostic peut être porté sur la seule base d'une immunohistochimie anti-NUT positive avec un marquage nucléaire granuleux caractéristique. Néanmoins, compte-tenu de la rareté de ces tumeurs, il peut être intéressant de mieux caractériser le type de fusion et le partenaire notamment par RNAseq (274), le type de partenaire de fusion pouvant avoir un intérêt pronostique. De plus, ces tumeurs expriment BRG1, ce qui permet d'exclure un diagnostic alternatif de carcinome BRG1 / SMARCA4 déficient (275). En effet, ces fusions sont retrouvées dans différents types tumoraux incluant les tumeurs hématologiques. Parmi ces tumeurs, l'origine thoracique initiale et les fusions impliquant BRD4 ont été identifiées comme étant de très mauvais pronostic avec des survies globales inférieures à 6 mois (276).

3.2 Principes de traitement

Le traitement local, quand il est possible, doit être proposé. Il n'y a pas de recommandation précise quant au traitement systémique optimal. La chimiothérapie à base de platine reste le schéma de référence. La place de l'immunothérapie n'a pas été évaluée (277). S'agissant de tumeurs le plus souvent indifférenciées et en l'absence de recommandations claires, **le schéma carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab reste probablement à privilégier.**

Des cas de réponses prometteuse à la lurbinectidine ont été décrit en seconde ligne. **Dès lors, l'utilisation de cette molécule peut être demandée en accès compassionnel à l'ANSM** (278).

Des inhibiteurs sont actuellement en cours de développement.

- Premièrement, des inhibiteurs de BET (protéines à Bromodomain and ExtraTerminal domain incluant BRD2, BRD3, BRD4 et BRDT). Le molibresib (GSK525762), le birabresib (MK-8628/OTX015) et le RO6870810 sont trois inhibiteurs de BET évalués dans des études de phase I/II avec des taux de réponses allant de 11 à 33% chez les patients avec des carcinomes NUT. Le profil de toxicité est essentiellement hématologique avec des thrombopénies (birabresib) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) (279–281).
- Deuxièmement, des inhibiteurs de la désacétylation des histones qui vont bloquer la prolifération et activer la différenciation cellulaire, développés en association avec des inhibiteurs de PIK3CA (282).

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

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

CANCER RADIO-OCCULTE

Se rapporter au référentiel endoscopie.

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

OPTION : thermo coagulation.

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

SURVEILLANCE

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

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

1. CBNPC opérés

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

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

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

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

L'essai IFCT 0302 - surveillance a été publié en 2022 (283). Il avait pour objectif de comparer deux stratégies de surveillance des patients opérés (stades I à IIIA de la 6^{ème} TNM) : une stratégie minimale basée sur la radiographie thoracique, et une stratégie maximale basée sur le scanner thoraco-abdominal injecté. Il faut noter que 82% des patients inclus avaient un CBNPC de stade I ou II. Il apparaît que les deux stratégies ne sont pas différentes en termes de survie. Pendant les deux premières années (période à risque de rechute métastatique et/ou locorégionale), la détection plus précoce des récurrences par un scanner thoraco-abdominal semestriel était sans influence sur la survie. Une analyse exploratoire suggère, qu'à partir de la troisième année, le scanner thoracique annuel pourrait être plus performant, notamment pour détecter les seconds cancers. Il est nécessaire de prendre en compte la dimension liée à l'irradiation par scanners répétés, et on préférera un scanner faiblement dosé sans injection, en particulier au-delà de 5 ans. A titre de comparaison, un scanner basse dose annuel correspond à moins de 6 mois d'irradiation naturelle en France ou 50 radiographies thoraciques (284).

En pratique, on peut proposer un schéma de surveillance reposant sur un examen clinique et une imagerie thoracique tous les 6 mois (dont au moins un scanner thoraco-abdominal avec injection annuel) pendant 2 ans puis au moins un scanner thoracique annuel jusqu'à au moins 5 ans, et poursuivre au-delà tous les 1 à 2 ans par



un scanner thoracique faiblement dosé et non-injecté. L'arrêt de la surveillance doit se discuter en cas d'altération significative de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères.

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

2. CBNPC traités par radiothérapie stéréotaxique

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

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

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

Les modifications tomodensitométriques consécutives à la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire sont fréquentes, en particulier dans les 2 premières années. Les lésions de pneumopathie radiques radiologiques aiguës, dans les 6 premiers mois, sont très fréquentes (60%) et sont surtout représentées par des images de condensations. Les lésions de pneumopathie radiques radiologiques tardives, au-delà de 6 mois, sont encore plus fréquentes (90%) et sont surtout représentées par des images d'opacités confluentes. La moitié de ces images vont évoluer vers des images de fibroses de type cicatrice ou masse. Les images qui doivent faire suspecter une récurrence locale sont :

- L'infiltration des structures adjacentes,
- Des marges bombantes,
- La croissance persistante au-delà de 12 mois,
- La croissance prenant l'aspect d'une masse,
- La croissance sphérique,
- La croissance crânio-caudale,
- La perte du bronchogramme aérique.

En cas de forte suspicion de récurrence locale, un TEP-Scan peut être proposé en gardant en mémoire que les lésions post-radiques peuvent être hypermétaboliques pendant 2 ans après le traitement. Le TEP peut être une aide après 2 ans (voir 1 an en étant prudent sur l'interprétation).

Un suivi clinique et par scanner thoracique (dont thoraco-abdominal avec injection au moins une fois par an) peut être proposé. Le bénéfice du scanner thoracique n'a jamais été démontré. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 12, 18, et 24 mois puis chaque année jusqu'à 5 ans (285).

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

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

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



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

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

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

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

4. Carcinomes bronchiques de stades IV

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

Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer un rythme de surveillance avec un niveau de preuve suffisant. Le télé-suivi des symptômes est une approche prometteuse et en cours de développement (286).

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

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

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

5. Surveillance systématique par TEP-Scanner

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

6. Suivi des patients par des outils connectés

Chez les patients éligibles et volontaires, la surveillance des symptômes des patients, par voie électronique, à l'aide de dispositif validé peut être utilisée (286).

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



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

T : Scanner Thoracique – A : Scanner Abdominal – C : Imagerie Cérébrale – Ci : Imagerie des cibles connues – ⁱ : injection de produit de contraste iodé

*Ou radiographie thoracique - # : En cas de traitement par durvalumab - § : Arrêt à discuter en cas d'altération significative de l'état général et/ou cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères - μ : Première évaluation précoce en cas de traitement par immunothérapie (8 à 9 semaines selon la molécule utilisée), puis/3 mois.

Tableau 13 - Proposition de surveillance minimale des CBNPC



ARBRES DECISIONNELS

1. Stades cl

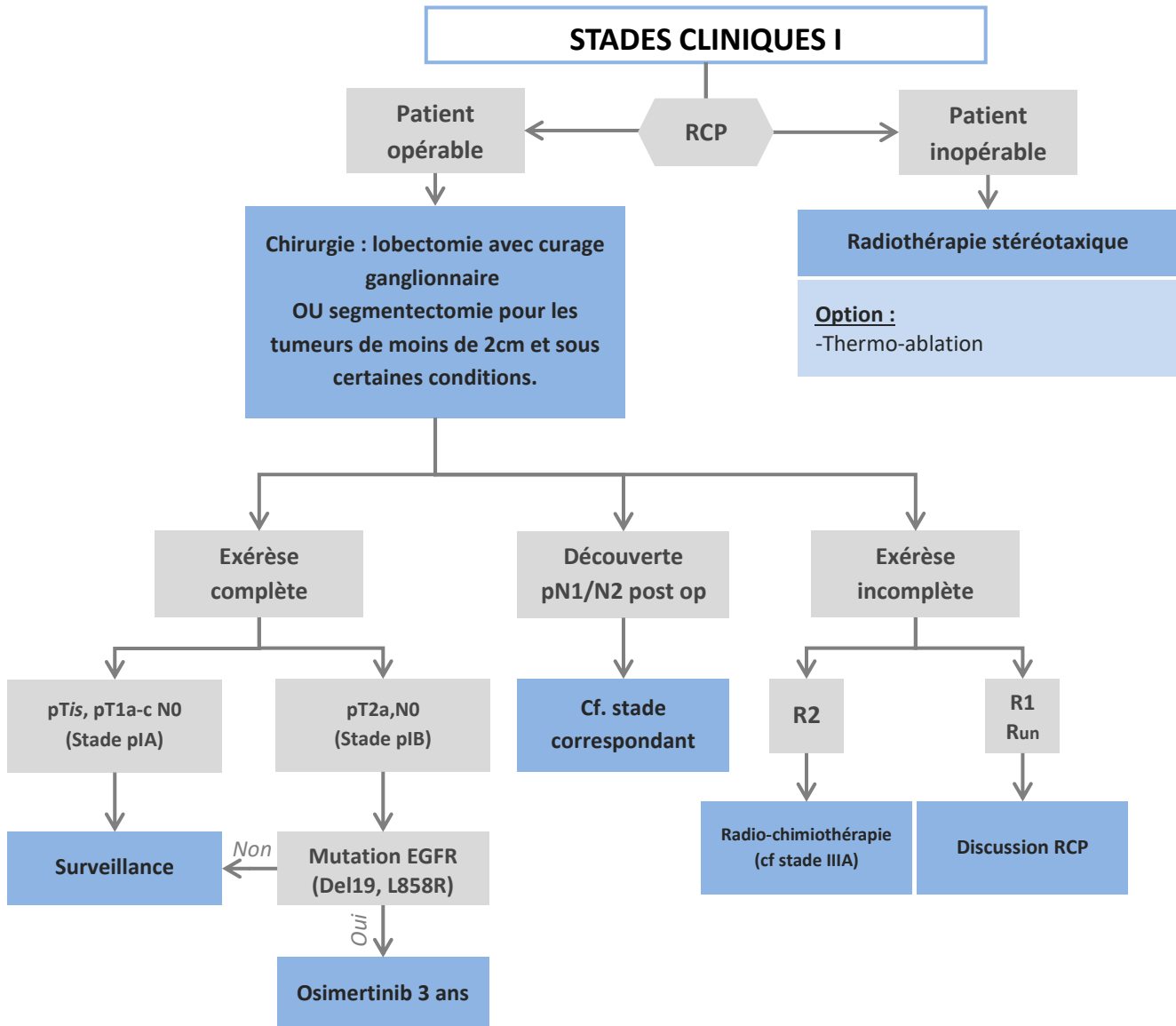


Figure 8 - Arbre décisionnel pour les stades cl



Cancer bronchique non à petites cellules

2. Stades cII à cIIIB (TNM9)

CBNPC DE STADES cII à cIIIB (TNM9)

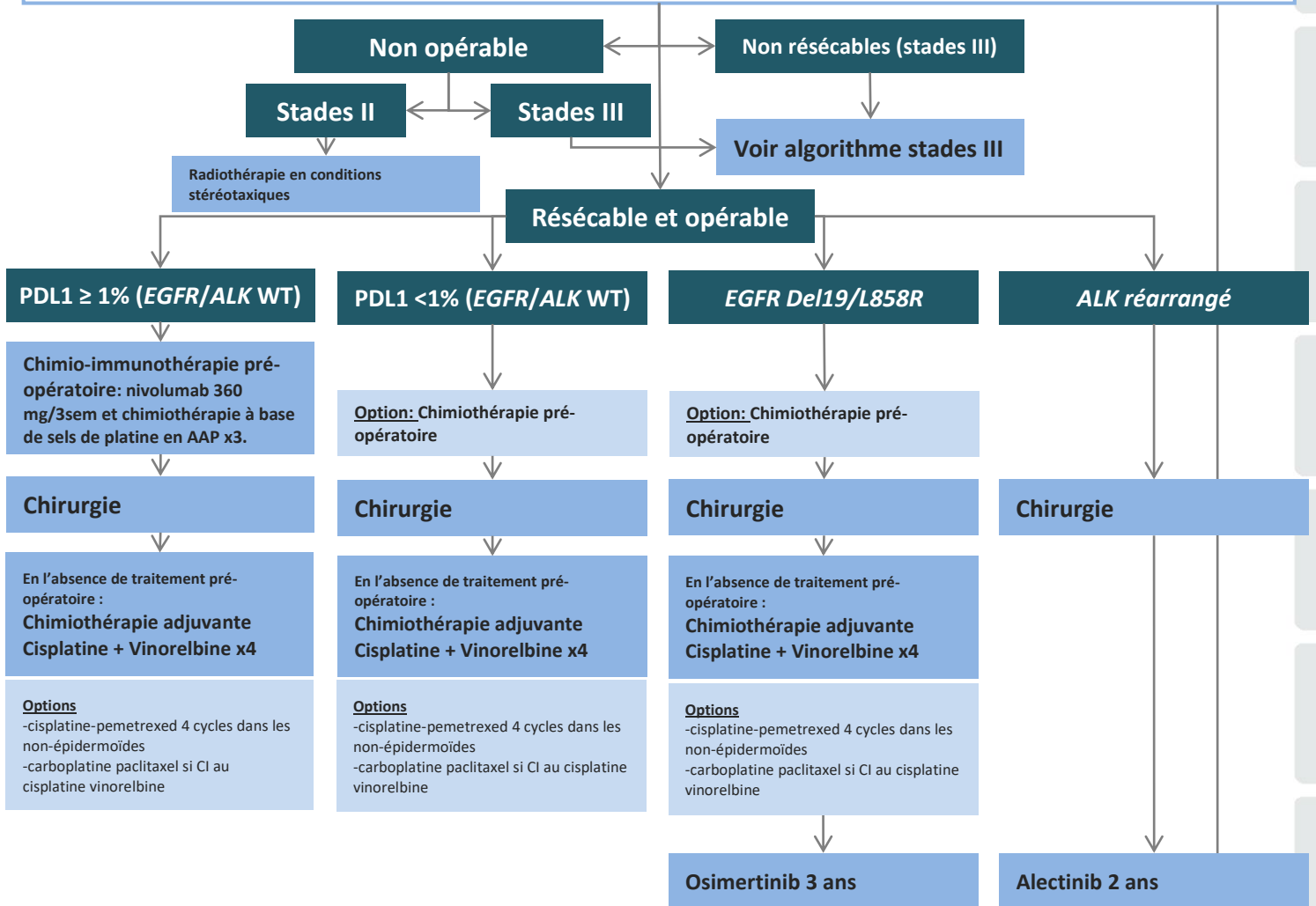


Figure 9 - Arbre décisionnel pour les stades cII à cIIIB (TNM9)



3. Stades III(A-C) non résécables

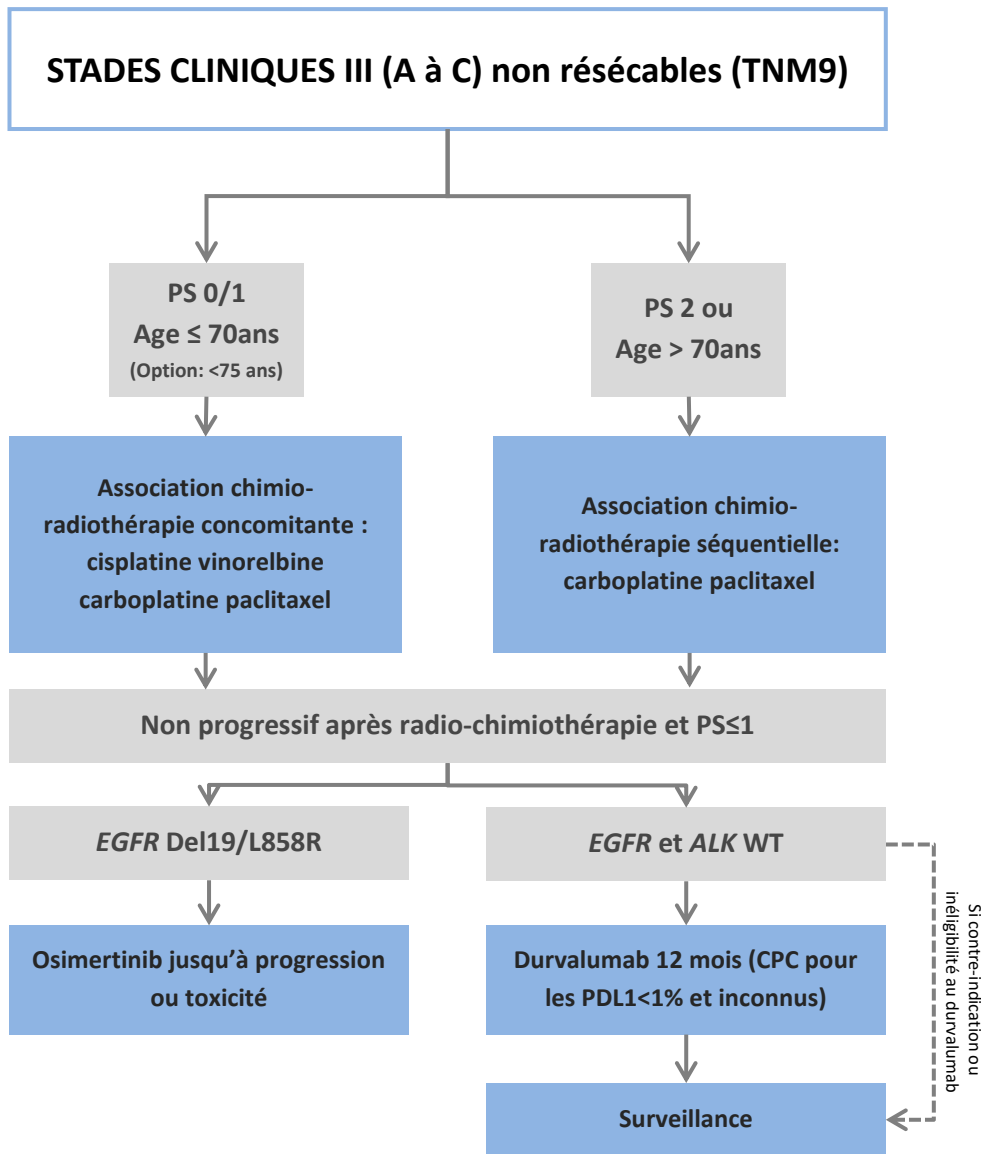


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIB-IIIC non résécables
CPC : Cadre de prescription compassionnel.



4. Tumeurs de l'apex

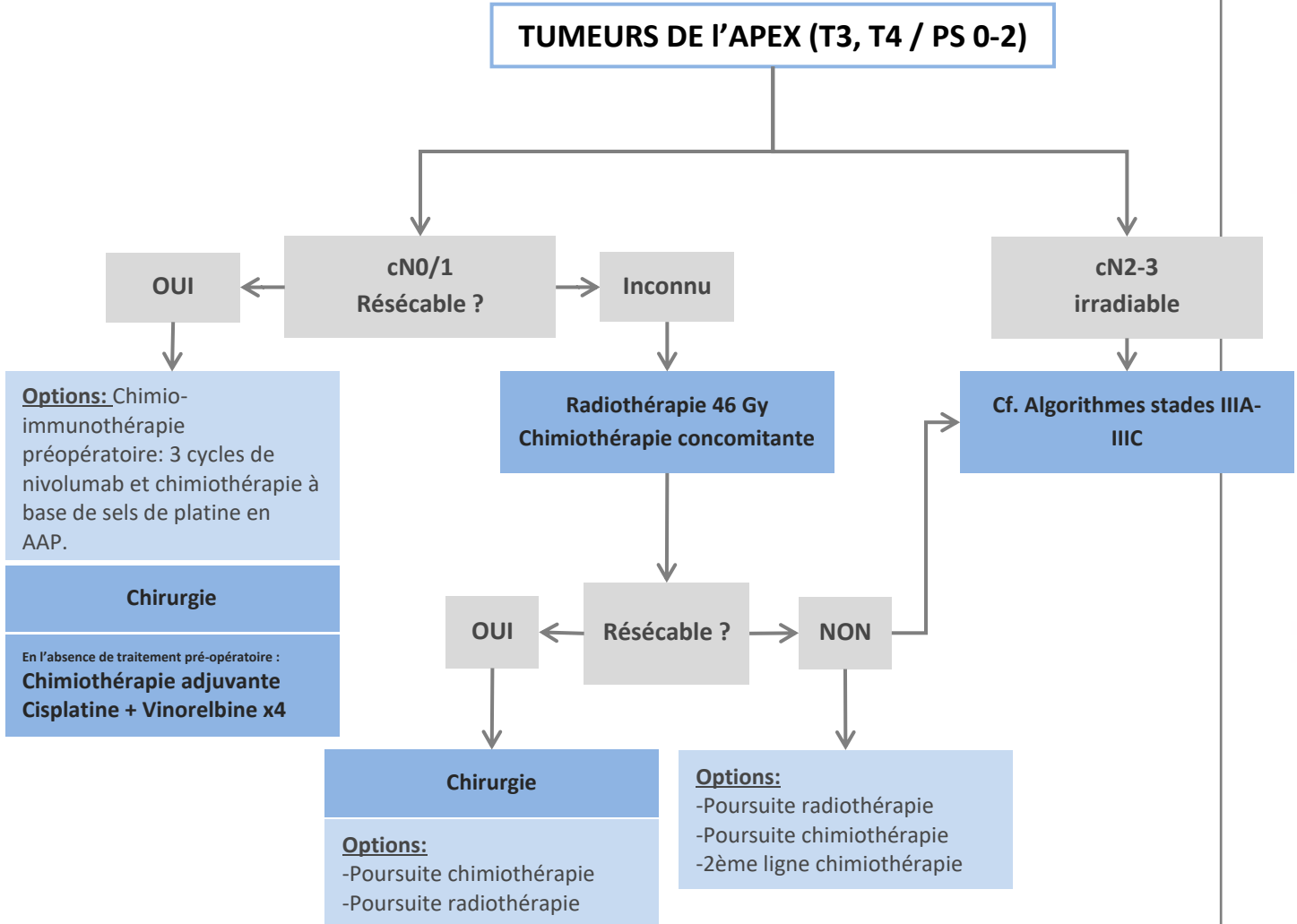
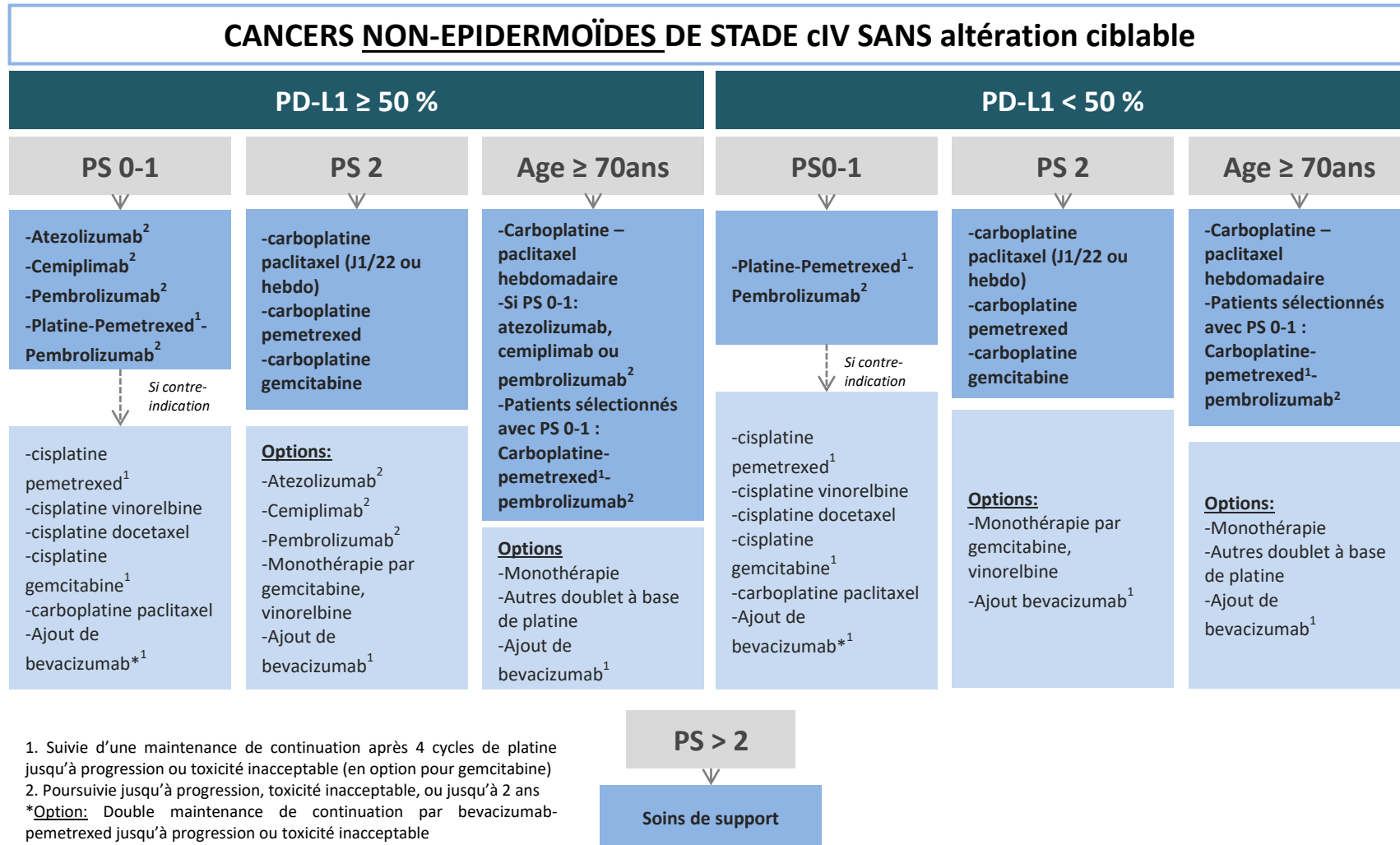


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



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

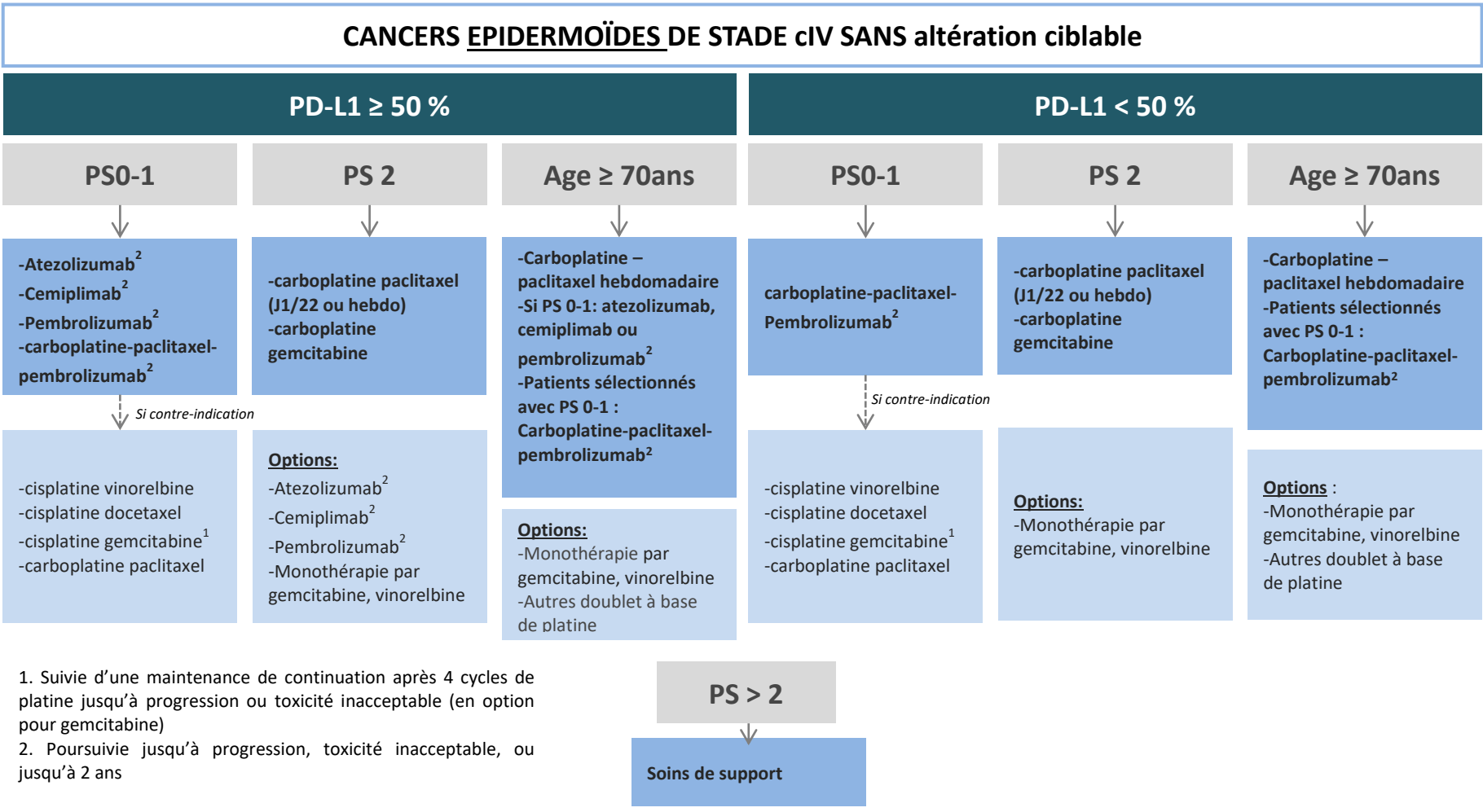


1. Suivie d'une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
 2. Poursuivie jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 2 ans
 *Option: Double maintenance de continuation par bevacizumab-pemetrexed jusqu'à progression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

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



6. Stade IV / épidermoïde / 1ère ligne



1. Suivie d’une maintenance de continuation après 4 cycles de platine jusqu’à progression ou toxicité inacceptable (en option pour gemcitabine)
 2. Poursuivie jusqu’à progression, toxicité inacceptable, ou jusqu’à 2 ans

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

7. Stade IV / Seconde ligne

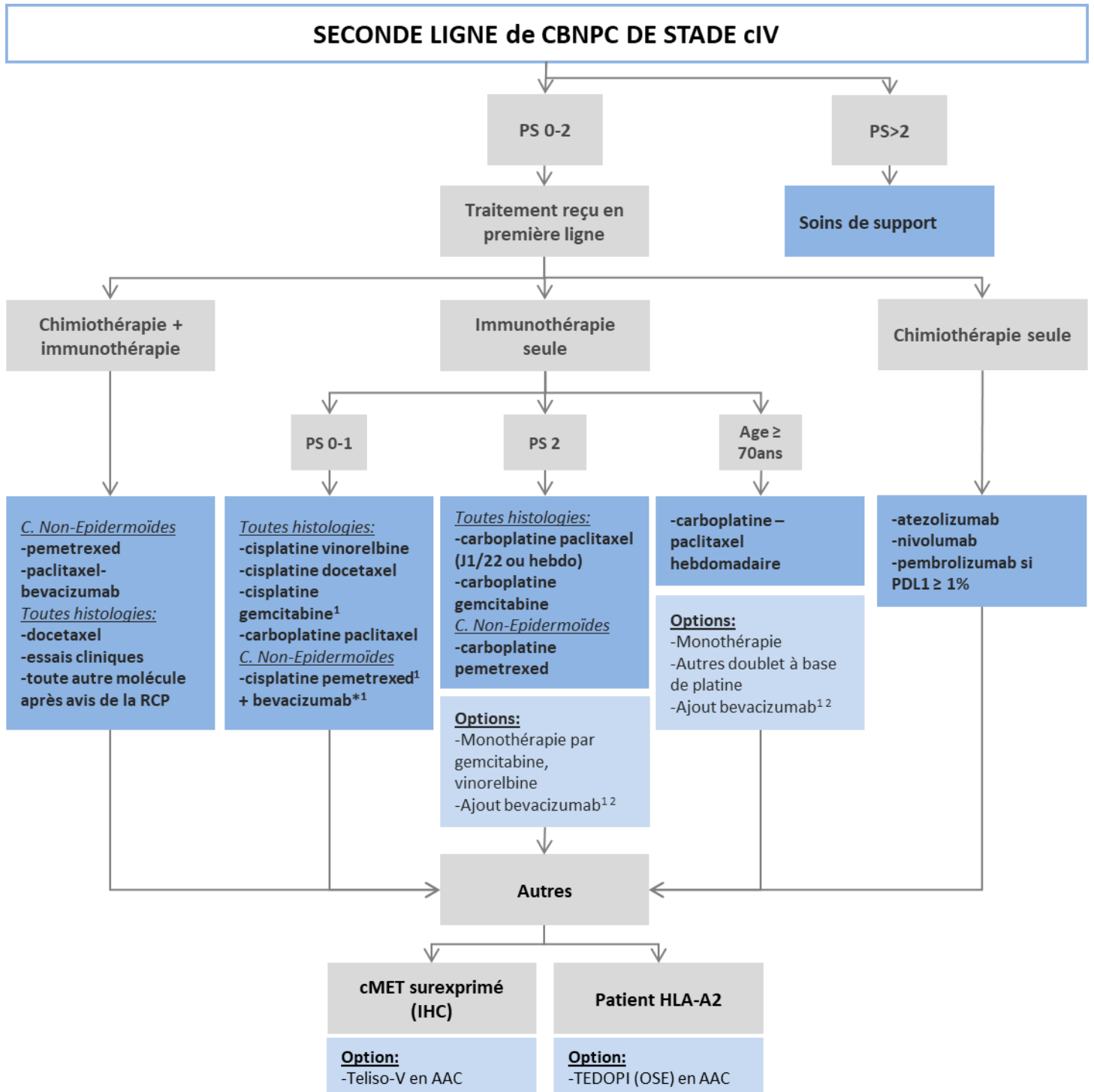


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les CBNPC de stade IV en seconde ligne

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

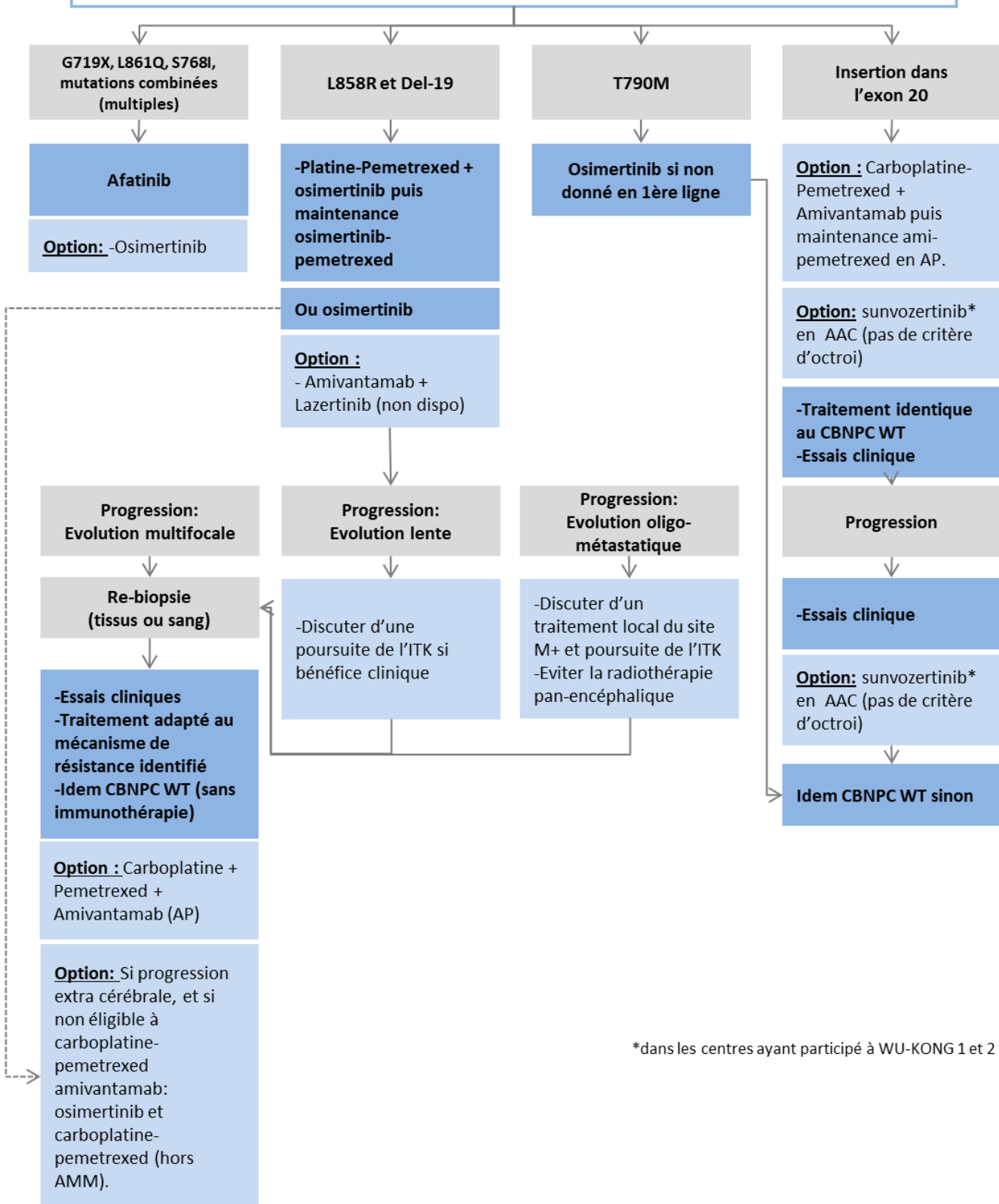
2. Uniquement dans les non-épidermoïdes

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



8. Mutation EGFR

STADES METASTATIQUES AVEC MUTATION ACTIVATRICE DE L'EGFR



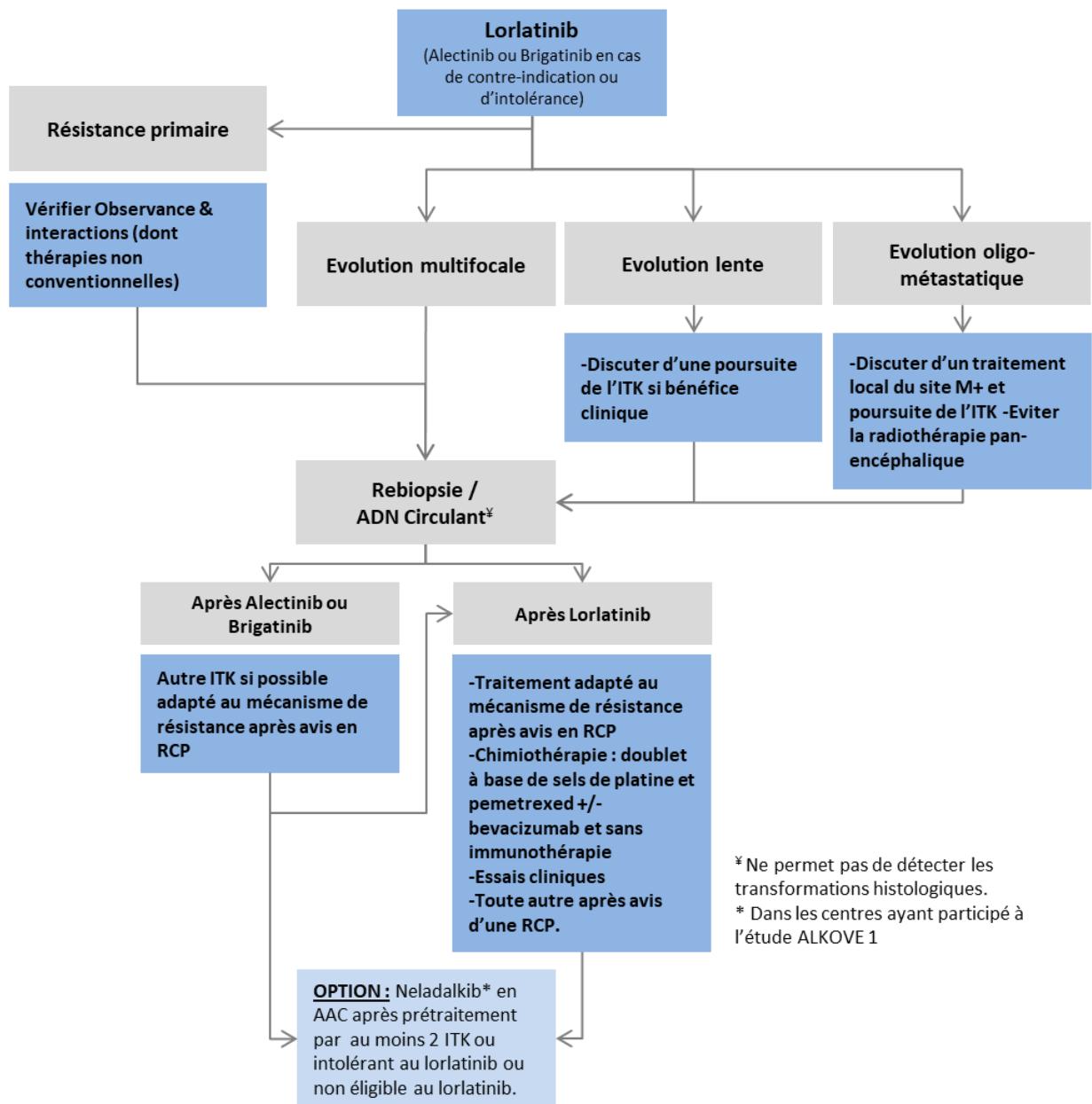
*dans les centres ayant participé à WU-KONG 1 et 2

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



9. Réarrangement ALK

STADES METASTATIQUE AVEC REARRANGEMENT DE ALK



‡ Ne permet pas de détecter les transformations histologiques.
* Dans les centres ayant participé à l'étude ALKOVE 1

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



ANNEXE 1 : Classification anatomo-pathologie 2021 (6)

Types et sous-types histologiques	Code ICD-O
TUMEURS EPITHELIALES	
[...]	
Lésions glandulaires pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i>	
Non mucineux	8250/2
Mucineux	8253/2
Adénocarcinome	
Adénocarcinome minimalement invasif	
Non-mucineux	8256/3
Mucineux	8257/3
Adénocarcinome invasif non-mucineux	
Adénocarcinome lépidique	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif mucineux	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux et non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique	8144/3
Adénocarcinome NOS	8140/3
Lésions épidermoïdes pré-invasives	
Carcinome épidermoïde <i>in situ</i>	8070/2
Dysplasie malpighienne légère	8077/0
Dysplasie malpighienne modérée	8077/2
Dysplasie malpighienne sévère	8077/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	
Carcinome malpighien NOS	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde	8083/3
Carcinome lymphoépithélial	8082/3
Carcinome à grandes cellules	
Carcinome à grandes Cellules	8012/3
Carcinomes adénosquameux	
Carcinome adénosquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Carcinosarcome	8980/3
Autres tumeurs épithéliales	
Carcinome NUT	8023/3
Tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4 déficiente	8044/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Adénome pléomorphe	8940/0
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome à cellules claires hyalinisant	8310/3
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3

**TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES****Lésions préinvasives**

Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines 8040/0

Tumeurs neuroendocrines

Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS 8240/3

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

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

Carcinomes neuroendocrines

Carcinome à petites cellules 8041/3

Carcinome à petites cellules composite 8045/3

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules**8013/3**

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite 8013/3

TUMEURS MESENCHYMATEUSES SPECIFIQUES AU POU MON

Hamartome pulmonaire 8992/0

Chondrome 9220/0

Lymphangiomatose diffuse pulmonaire 9170/3

Blastome pleuropulmonaire 8973/3

Sarcome intimal 9137/3

Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique 8827/1

Sarcome myxoïde pulmonaire avec fusion EWSR1-CREB1 8842/3

PECome

Lymphangioliomyomatose 9174/1

PECome bénin 8714/0

PECome malin 8714/3

[...]



Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologies / IHC	Terminologie sur pièces opératoires
Adénocarcinome (décrire les architectures)	Morphologie d'adénocarcinome	Adénocarcinome Architecture : Lépidique Acinaire Papillaire Solide Micro papillaire
Adénocarcinome avec architecture lépidique (si pur, préciser que sur petits prélèvements, on ne peut exclure à un adénocarcinome invasif)		Adénocarcinome avec invasion minime, adénocarcinome <i>in situ</i> , adénocarcinome invasif avec architecture lépidique
Adénocarcinome invasif mucineux (décrire les architectures ; utiliser le terme d'adénocarcinome mucineux avec architecture lépidique si architecture lépidique pure sur petits prélèvements)		Adénocarcinome invasif mucineux
Adénocarcinome avec caractéristiques colloïdes		Adénocarcinome colloïde
Adénocarcinome avec caractéristiques fœtales		Adénocarcinome fœtal
Adénocarcinome avec caractéristiques entériques		Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC spécifique évocatrice (ex: TTF1)	Adénocarcinome (l'architecture solide pourrait être juste un composant de la tumeur).
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Pas de morphologie de carcinome épidermoïde mais IHC spécifique évocatrice (ex: P40)	Carcinome malpighien (le caractère non-kératinisant) pourrait être juste un composant de la tumeur).
Carcinome non à petites cellules sans spécification ("NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou Neuroendocrine ; absence de caractéristiques en IHC	Carcinome à grandes cellules

Tableau 14 – Terminologie pour les adénocarcinomes, carcinomes malpighiens et carcinomes non à petites cellules sur biopsies et cytologies en comparaison à celle sur pièces opératoires (d'après (287,288))



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

Tableau 15 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minimale (d'après (287,288))



ANNEXE 2 - CLASSIFICATION TNM 8ème édition

1. Classification TNM 8ème édition

La 8^{ème} édition de la classification TNM était en vigueur jusqu'en 2025.

	Tx	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minime
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
T – Tumeur (plus grande dimension)	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péribronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extrathoracique dans un seul système d'organe ^{DDD}
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs système(s) d'organes

^{DDD} Inclus une localisation ganglionnaire unique non-régionale.



Cancers bronchiques non à petites cellules

Tableau 16 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (132))

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment ; ainsi que l’évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2).
- Après traitement d’induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

2. Classification par stade

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

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

Figure 17 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (21))

Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

ANNEXE 3 – UTILISATION DES CRITERES RECIST (poumon) (289)

1. Définitions

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

2. Critères de réponse

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

La demande de scanner doit comprendre les informations suivantes :

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

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

2. Protocole d'acquisition du scanner

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

Exemple du protocole du CHU de Grenoble :

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

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

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

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

3. Proposition de compte-rendu d'imagerie

Le compte-rendu est divisé en plusieurs paragraphes :

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



Cancers bronchiques non à petites cellules

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

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

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

Tableau 17- Aide à la conclusion d'un scanner selon RECIST 1.1



Scanner thoraco-abdomino-pelvien +/- crâne

Indication :

Suivi oncologique selon RECIST.

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

Résultats :

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

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

Lésions tumorales cibles :

- Cible n°1 :[MESURE]

- Cible n°2 :[MESURE]

- Cible n°3 :[MESURE]

- Cible n°4 :[MESURE]

- Cible n°5 :[MESURE]

Somme = [MESURE] mm.

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

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

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

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

La maladie est donc [CONCLUSION] selon RECIST 1.1.

Figure 18 - Proposition de modèle de base du CR structuré



ANNEXE 5 – UTILISATION CONCOMITANTE A LA CHIMIOThERAPIE DES MOLECULES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES

Nom de la molécule	RT normo fractionnée	RT palliative	RT stéréotaxique	RT intracrânienne
Adagrasib	5 jours	5 jours	5 jours	5 jours
Afatinib	5 jours	0	5 jours	0
Alectinib	5 jours	0	5 jours	5 jours
Atezolizumab	0	0	0	0
Axitinib	2 jours	2 jours	2 jours	2 jours
Bevacizumab	21 jours	0*	21 jours	0
Brigatinib	5 jours	0	5 jours	5 jours
Carboplatine	0	0	0	0
Cemiplimab	0	0	0	0
Ceritinib	5 jours	0	5 jours	5 jours
Cisplatine	0	0	0	0
Crizotinib	5 jours	0	5 jours	5 jours
Docetaxel	5 jours	5 jours	5 jours	5 jours
Doxorubicine	7 jours	7 jours	7 jours	7 jours
Durvalumab	0	0	0	0
Erlotinib	0	0	0	0 k
Everolimus	7 jours	7 jours	7 jours	7 jours
Gefitinib	0	0	0	0
Gemcitabine	7 jours	7 jours	7 jours	0
Lorlatinib	5 jours	0	5 jours	5 jours
Nivolumab	0	0	0	0
Osimertinib	0	0	0	0
Paclitaxel	0	0	0	0
Pembrolizumab	0	0	0	0
Selpercatinib	5 jours	5 jours	5 jours	5 jours
Sotorasib	2 jours	2 jours	2 jours	2 jours

Tableau 18 : Tableau INDICATIF des interactions de la radiothérapie avec les principales molécules (chimiothérapies, immunothérapies et thérapies ciblées) utilisées en oncologie thoracique ; Extrait de radiotox.vercel.app sous l'égide de la SFRO <http://www.sfro.fr>

*sauf abdomino-pelvienne



REFERENCES

1. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 9th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. oct 2023;S1556086423023109. doi:10.1016/j.jtho.2023.10.012
2. Fong KM, Rosenthal A, Giroux DJ, Nishimura KK, Erasmus J, Lievens Y, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming 9th edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2024;S1556086424000601. doi:10.1016/j.jtho.2024.01.019
3. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. juill 2024;19(7):1007-27. doi:10.1016/j.jtho.2024.02.011 PubMed PMID: 38447919.
4. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. mai 2009;4(5):568-77. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e
5. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Dooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. févr 2016;71(2):177-84. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206677 PubMed PMID: 26530085; PubMed Central PMCID: PMC4752623.
6. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. nov 2021;S1556086421033165. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003
7. Mansuet-Lupo A, Barritault M, Alifano M, Janet-Vendroux A, Zarmaev M, Biton J, et al. Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. mai 2019;14(5):844-56. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.017
8. Yuan Y, Yu P. Prognostic value of spread through air spaces in operated lung squamous cell carcinoma patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 20 juin 2025;104(25):e42940. doi:10.1097/MD.00000000000042940 PubMed PMID: 40550077; PubMed Central PMCID: PMC12187358.
9. Travis WD, Eisele M, Nishimura KK, Aly RG, Bertoglio P, Chou TY, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project for Lung Cancer: Recommendation to Introduce Spread Through Air Spaces as a Histologic Descriptor in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Analysis of 4061 Pathologic Stage I NSCLC. Journal of Thoracic Oncology*. juill 2024;19(7):1028-51. doi:10.1016/j.jtho.2024.03.015
10. Mino-Kenudson M, Berezowska S, Minami Y, Chen S, Ray MA, Rerkpichaisuth V, et al. A Grading System for Resected Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Multi-Institutional Study by the IASLC Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology*. sept 2025;S155608642502845X. doi:10.1016/j.jtho.2025.09.1761
11. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015. doi:10.1183/09031936.00097214 PubMed PMID: 25657019.
12. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCA; juin 2011 [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Rapport No. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
13. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):3S3-39.
14. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. juill 2009;34(1):17-41. doi:10.1183/09031936.00184308
15. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e166S-90S. doi:10.1378/chest.12-2395 PubMed PMID: 23649437.
16. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg*. juill 2010;90(1):199-203. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.042 PubMed PMID: 20609775.
17. Brunelli A, Decaluwe H, Gonzalez M, Gossot D, Petersen RH, Augustin F, et al. European Society of Thoracic Surgeons expert consensus recommendations on technical standards of segmentectomy for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 juin 2023;63(6):ezad224. doi:10.1093/ejcts/ezad224 PubMed PMID: 37267148.
18. Rosero ID, Ramírez-Vélez R, Lucia A, Martínez-Velilla N, Santos-Lozano A, Valenzuela PL, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers*. 5 juill 2019;11(7):944. doi:10.3390/cancers11070944
19. Kim SS, Cooke DT, Kidane B, Tapias LF, Lazar JF, Awori Hayanga JW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus on the Multidisciplinary Management and Resectability of Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. janv 2025;119(1):16-33.



- doi:10.1016/j.athoracsur.2024.09.041 PubMed PMID: 39424119.
20. Houda I, Bahce I, Dickhoff C, Kroese TE, Kroeze SGC, Mariolo AV, et al. An international and multidisciplinary EORTC survey on resectability of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. janv 2025;199:108061. doi:10.1016/j.lungcan.2024.108061
 21. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. nov 2015;10(11):1515-22. doi:10.1097/JTO.0000000000000673 PubMed PMID: 26536193.
 22. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. mai 2013;143(5 Suppl):e314S-40S. doi:10.1378/chest.12-2360
 23. Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chافت J, Chudgar N, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. sept 2023;166(3):637-54. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.04.039
 24. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 23 avr 2022;399(10335):1607-17. doi:10.1016/S0140-6736(21)02333-3 PubMed PMID: 35461558.
 25. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 févr 2023;388(6):489-98. doi:10.1056/NEJMoa2212083
 26. Cardillo G, Petersen RH, Ricciardi S, Patel A, Lodia JV, Gooseman MR, et al. European guidelines for the surgical management of pure ground-glass opacities and part-solid nodules: Task Force of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery and the European Society of Thoracic Surgeons. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 4 oct 2023;64(4):ezad222. doi:10.1093/ejcts/ezad222
 27. Jeon JH, Kang CH, Kim HS, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. avr 2014;45(4):640-5. doi:10.1093/ejcts/ezt460
 28. Lim E, Batchelor TJP, Dunning J, Shackcloth M, Anikin V, Naidu B, et al. Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer. *NEJM Evidence*. 22 févr 2022;1(3). doi:10.1056/EVIDoa2100016
 29. Chen L, Gu Z, Lin B, Wang W, Xu N, Liu Y, et al. Pulmonary function changes after thoracoscopic lobectomy versus intentional thoracoscopic segmentectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. déc 2021;10(11):4141-51. doi:10.21037/tlcr-21-661
 30. Brunelli A, Decaluwe H, Gonzalez M, Gossot D, Petersen RH, Augustin F, et al. European Society of Thoracic Surgeons expert consensus recommendations on technical standards of segmentectomy for primary lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 juin 2023;63(6):ezad224. doi:10.1093/ejcts/ezad224
 31. He H, Yu C, Yang Y, Maessen JG, Sardari Nia P. Three-Dimensional Reconstruction and Virtual Simulation of Patient-Specific Anatomy for Procedural Planning in Thoracoscopic Segmentectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2 sept 2025;67(9):ezaf283. doi:10.1093/ejcts/ezaf283
 32. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. sept 1998;114(3):675-80.
 33. Lardinois D, Deleyn P, Vanschil P, Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. nov 2006;30(5):787-92. doi:10.1016/j.ejcts.2006.08.008
 34. Merritt RE, Brunelli A, Walsh G, Murthy S, Schuchert MJ, Varghese TK, et al. Systematic Review of Sublobar Resection for Treatment of High-Risk Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;37(1):99-105. doi:10.1053/j.semtcvs.2024.11.002 PubMed PMID: 39674442.
 35. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 1 nov 2008;26(31):5043-51. doi:10.1200/JCO.2008.16.4855 PubMed PMID: 18809614; PubMed Central PMCID: PMC2652093.
 36. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 26 mai 2022;386(21):1973-85. doi:10.1056/NEJMoa2202170 PubMed PMID: 35403841; PubMed Central PMCID: PMC9844511.
 37. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 août 2025;393(8):741-52. doi:10.1056/NEJMoa2502931
 38. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 août 2023;389(6):491-503. doi:10.1056/NEJMoa2302983
 39. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gaffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2 nov 2023;389(18):1672-84. doi:10.1056/NEJMoa2304875
 40. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 mai 2024;390(19):1756-69. doi:10.1056/NEJMoa2311926 PubMed PMID: 38749033.



41. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 25 juill 1998;352(9124):257-63.
42. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. janv 2022;23(1):104-14. doi:10.1016/S1470-2045(21)00606-9
43. Zarinshenas R, Ladbury C, McGee H, Raz D, Erhunmwunsee L, Pathak R, et al. Machine learning to refine prognosis and predictive nodal burden thresholds for post-operative radiotherapy in completely resected stage III-N2 non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. août 2022;173:10-8. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.019 PubMed PMID: 35618098.
44. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 9 oct 2021;398(10308):1344-57. doi:10.1016/S0140-6736(21)02098-5 PubMed PMID: 34555333.
45. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2022;23(10):1274-86. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6 PubMed PMID: 36108662.
46. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Csozsi T, Vynnychenko IO, et al. Five-Year Survival Outcomes With Atezolizumab After Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower010): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial. *JCO*. 20 juill 2025;43(21):2343-9. doi:10.1200/JCO-24-01681
47. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavolé A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer*. août 2013;49(12):2654-64. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.013 PubMed PMID: 23735703.
48. He J, Tsuboi M, Weder W, Chen KN, Hochmair MJ, Shih JY, et al. Neoadjuvant Osimertinib for Resectable *EGFR* -Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *JCO*. 10 sept 2025;43(26):2875-87. doi:10.1200/JCO-25-00883
49. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz PE, Brouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir*. oct 2008;25(8):1031-6.
50. Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. mars 2020;15(3):344-59. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.019
51. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol*. déc 2020;15(12):1815-8. doi:10.1016/j.jtho.2020.09.006 PubMed PMID: 33067147.
52. Annede P, Chargari C. [Oligometastases and oligoprogressions: Concepts and natural history]. *Cancer Radiother*. oct 2019;23(6-7):475-81. doi:10.1016/j.canrad.2019.07.141 PubMed PMID: 31447345.
53. Ricardi U, Badellino S, Filippi AR. Stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer: History and updated role. *Lung Cancer*. déc 2015;90(3):388-96. doi:10.1016/j.lungcan.2015.10.016
54. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: Clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer*. 1 oct 2004;101(7):1623-31. doi:10.1002/cncr.20539
55. Chang JY, Lin SH, Dong W, Liao Z, Gandhi SJ, Gay CM, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. sept 2023;402(10405):871-81. doi:10.1016/S0140-6736(23)01384-3
56. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*. juin 2015;16(6):630-7. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3
57. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial. *JCO*. 20 mai 2019;37(15):1316-25. doi:10.1200/JCO.18.00622
58. Adebahr S, Collette S, Shash E, Lambrecht M, Le Pechoux C, Faivre-Finn C, et al. LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: a clinical perspective. *Br J Radiol*. juill 2015;88(1051):20150036. doi:10.1259/bjr.20150036 PubMed PMID: 25873481; PubMed Central PMCID: PMC4628529.
59. Lindberg K, Grozman V, Karlsson K, Lindberg S, Lax I, Wersäll P, et al. The HILUS-Trial—a Prospective Nordic Multicenter Phase 2 Study of Ultracentral Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. juill 2021;16(7):1200-10. doi:10.1016/j.jtho.2021.03.019
60. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, De Haan P, Verbakel W, Bongers E, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. juill 2016;11(7):1081-9. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.008
61. Giuliani ME, Filion E, Faria S, Kundapur V, (Toni) Vu TTT, Lok BH, et al. Stereotactic Radiation for Ultra-Central Non-Small Cell Lung Cancer: A Safety and Efficacy Trial (SUNSET). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physic*. nov 2024;120(3):669-77. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.03.050
62. Wu CHD, Wierzbicki M, Parpia S, Kundapur V, Bujold A, Filion E, et al. Toxicity in patients receiving radiotherapy for ultracentral stage I non-small cell lung cancer: A secondary analysis of the LUSTRE



- randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*. janv 2025;202:110605. doi:10.1016/j.radonc.2024.110605
63. Lee G, Han Z, Huynh E, Tjong MC, Cagney DN, Huynh MA, et al. Widening the therapeutic window for central and ultra-central thoracic oligometastatic disease with stereotactic MR-guided adaptive radiation therapy (SMART). *Radiotherapy and Oncology*. janv 2024;190:110034. doi:10.1016/j.radonc.2023.110034
64. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *JCO*. 1 avr 2023;41(10):1830-40. doi:10.1200/JCO.22.02186
65. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):1711-23. doi:10.1056/NEJMoa2027071 PubMed PMID: 32955177.
66. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 13 juill 2023;389(2):137-47. doi:10.1056/NEJMoa2304594
67. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 avr 2024;390(14):1265-76. doi:10.1056/NEJMoa2310532 PubMed PMID: 38598794.
68. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 avr 2022;40(12):1301-11. doi:10.1200/JCO.21.01308 PubMed PMID: 35108059; PubMed Central PMCID: PMC9015199.
69. Giraud P, Lacomberie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother*. sept 2016;20 Suppl:S147-156. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.009 PubMed PMID: 27516052.
70. Khalifa J, Hennequin C, Léna H, Keller A, Martin E, Thureau S, et al. Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge des CBNPC de stade III non résécables. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. oct 2023;15(2):2S83-91. doi:10.1016/S1877-1203(23)00137-4
71. Vera P, Thureau S, Le Tinié F, Chaumet-Riffaud P, Hapdey S, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Adaptive radiotherapy (up to 74 Gy) or standard radiotherapy (66 Gy) for patients with stage III non-small-cell lung cancer, according to [18F]FDG-PET tumour residual uptake at 42 Gy (RTEP7-IFCT-1402): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. sept 2024;25(9):1176-87. doi:10.1016/S1470-2045(24)00320-6 PubMed PMID: 39134086.
72. Zhang Q, Fan S, Xu X, Du S, Zhu G, Jiang C, et al. Efficacy and Toxicity of Moderately Hypofractionated Radiation Therapy with Helical TomoTherapy Versus Conventional Radiation Therapy in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemotherapy: A Multicenter, Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2024;120(2):422-31. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.03.030 PubMed PMID: 38631536.
73. Cedoz E, Levy A, Martel-Lafay I, Bondiau PY, Le Péchoux C, Chouaid C, et al. Stereotactic Versus Standard Tumor Irradiation in Unresectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Durvalumab Maintenance: A Multicenter Study With Propensity Score Matching. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physic*. oct 2025;S0360301625063874. doi:10.1016/j.ijrobp.2025.10.005
74. Le Péchoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, McDonald F, Manapov F, Putora PM, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. nov 2020;152:89-95. doi:10.1016/j.radonc.2020.07.012
75. Noël G, Antoni D. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie*. févr 2022;26(1-2):59-75. doi:10.1016/j.canrad.2021.11.001
76. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 févr 2021;16(2):216-27. doi:10.1016/j.jtho.2020.11.002
77. Craddock M, Nestle U, Koenig J, Schimek-Jasch T, Kremp S, Lenz S, et al. Cardiac Function Modifies the Impact of Heart Base Dose on Survival: A Voxel-Wise Analysis of Patients With Lung Cancer From the PET-Plan Trial. *J Thorac Oncol*. janv 2023;18(1):57-66. doi:10.1016/j.jtho.2022.09.004 PubMed PMID: 36130693.
78. McWilliam A, Abravan A, Banfill K, Faivre-Finn C, van Herk M. Demystifying the Results of RTOG 0617: Identification of Dose Sensitive Cardiac Subregions Associated With Overall Survival. *J Thorac Oncol*. mai 2023;18(5):599-607. doi:10.1016/j.jtho.2023.01.085 PubMed PMID: 36738929.
79. Møller DS, Lutz CM, Khalil AA, Alber M, Holt MI, Kandi M, et al. Survival benefits for non-small cell lung cancer patients treated with adaptive radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. mars 2022;168:234-40. doi:10.1016/j.radonc.2022.01.039
80. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel PJ, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
81. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1919-29. doi:10.1056/NEJMoa1709937 PubMed PMID: 28885881.
82. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 13 2018;379(24):2342-50. doi:10.1056/NEJMoa1809697 PubMed PMID: 30280658.
83. Garassino MC, Mazieres J, Reck M, Chouaid C, Bischoff H, Reinmuth N, et al. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol*. déc 2022;17(12):1415-27. doi:10.1016/j.jtho.2022.07.1148 PubMed PMID: 35961520.
84. Bruni A, Scotti V, Borghetti P, Vagge S, Cozzi S, D'Angelo E, et al. A Real-World, Multicenter, Observational Retrospective Study of Durvalumab After Concomitant or Sequential Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.

Cancer bronchique non à petites cellules

- Front Oncol. 2021;11:744956.
doi:10.3389/fonc.2021.744956 PubMed PMID: 34650927; PubMed Central PMCID: PMC8507147.
85. Zhou Q, Chen M, Jiang O, Pan Y, Hu D, Lin Q, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* févr 2022;23(2):209-19. doi:10.1016/S1470-2045(21)00630-6 PubMed PMID: 35038429.
86. Filippi AR, Bar J, Chouaid C, Christoph DC, Field JK, Fietkau R, et al. Real-world outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC: interim analysis of overall survival from PACIFIC-R. *ESMO Open.* juin 2024;9(6):103464. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103464 PubMed PMID: 38833971; PubMed Central PMCID: PMC11179087.
87. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 mars 2016;34(9):953-62. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824 PubMed PMID: 26811519.
88. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *Journal of Thoracic Oncology.* mai 2023;18(5):657-63. doi:10.1016/j.jtho.2023.02.009
89. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 15 août 2024;391(7):585-97. doi:10.1056/NEJMoa2402614 PubMed PMID: 38828946.
90. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 20 janv 2007;25(3):313-8. doi:10.1200/JCO.2006.08.2826
91. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 10 nov 2016;375(19):1823-33. doi:10.1056/NEJMoa1606774
92. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 04 2019;393(10183):1819-30. doi:10.1016/S0140-6736(18)32409-7 PubMed PMID: 30955977.
93. Garassino MC, Cho BC, Kim JH, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* avr 2018;19(4):521-36. doi:10.1016/S1470-2045(18)30144-X PubMed PMID: 29545095.
94. Mazières J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 24 mai 2019. doi:10.1093/annonc/mdz167 PubMed PMID: 31125062.
95. Cohen GL, Coetzee C, Walton CA, Reig Torras Ò, Chul Cho B, McAdam G, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of pembrolizumab with berahyaluronidase alfa for subcutaneous administration in participants with advanced or metastatic solid tumors: The phase 1 study 3475A-C18. *European Journal of Cancer.* nov 2025;230:115709. doi:10.1016/j.ejca.2025.115709
96. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1 oct 2020;383(14):1328-39. doi:10.1056/NEJMoa1917346
97. Burotto M, Zvirbulis Z, Mochalova A, Runglodvatana Y, Herraes-Baranda L, Liu SN, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol.* août 2023;34(8):693-702. doi:10.1016/j.annonc.2023.05.009 PubMed PMID: 37268157.
98. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet.* févr 2021;397(10274):592-604. doi:10.1016/S0140-6736(21)00228-2
99. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 10 août 2013;31(23):2849-53. doi:10.1200/JCO.2012.48.1911
100. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 01 2018;4(11):1543-52. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3676 PubMed PMID: 30193240; PubMed Central PMCID: PMC6248085.
101. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2018;378(22):2078-92. doi:10.1056/NEJMoa1801005 PubMed PMID: 29658856.
102. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2288-301. doi:10.1056/NEJMoa1716948 PubMed PMID: 29863955.
103. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy



- for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 22 nov 2018;379(21):2040-51. doi:10.1056/NEJMoa1810865
104. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8. doi:10.1056/NEJMoa011954 PubMed PMID: 11784875.
105. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51. doi:10.1200/JCO.2007.15.0375 PubMed PMID: 18506025.
106. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27. doi:10.1093/annonc/mdw326 PubMed PMID: 27664245.
107. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50. doi:10.1056/NEJMoa061884 PubMed PMID: 17167137.
108. Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 janv 2013;24(1):20-30. doi:10.1093/annonc/mds590
109. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1227-34. doi:10.1200/JCO.2007.14.5466 PubMed PMID: 19188680.
110. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. nov 1989;7(11):1748-56. doi:10.1200/jco.1989.7.11.1748 PubMed PMID: 2681557.
111. Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*. 5 août 2023;402(10400):451-63. doi:10.1016/S0140-6736(23)00774-2 PubMed PMID: 37423228.
112. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88. doi:10.1016/S0140-6736(11)60780-0
113. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1823-33. doi:10.1056/NEJMoa1606774 PubMed PMID: 27718847.
114. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, De Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. sept 2019;135:188-95. doi:10.1016/j.lungcan.2019.07.004
115. Huang Z, Zeng L, Ruan Z, Zeng Q, Yan H, Jiang W, et al. Time-of-day immunochemotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2 févr 2026. doi:10.1038/s41591-025-04181-w
116. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10 août 2013;31(23):2895-902. doi:10.1200/JCO.2012.47.1102
117. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11. doi:10.1200/JCO.2012.42.3749 PubMed PMID: 23835708.
118. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbounova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. mai 2014;25(5):1044-52. doi:10.1093/annonc/mdu098 PubMed PMID: 24585722.
119. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3516-24. doi:10.1200/JCO.2011.39.9782 PubMed PMID: 22949150.
120. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11. doi:10.1200/JCO.2012.42.3749
121. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, Saltzman JN, Pennell NA, Nambudiri GS, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: ECOG-ACRIN 5508. *J Clin Oncol*. 10 sept 2019;37(26):2360-7. doi:10.1200/JCO.19.01006 PubMed PMID: 31361535; PubMed Central PMCID: PMC7001786.
122. Cortot AB. weekly paclitaxel plus bevacizumab versus Docetaxel as second or third line in advanced non

Cancer bronchique non à petites cellules

- squamous NSCLC: results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. ASCO 2016. (abstract 9005).
123. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*. juill 2014;85(1):66-73. doi:10.1016/j.lungcan.2014.03.026
124. Ahn MJ, Tanaka K, Paz-Ares L, Cornelissen R, Girard N, Pons-Tostivint E, et al. Datopotamab Deruxtecán Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III TROPION-Lung01 Study. *J Clin Oncol*. 20 janv 2025;43(3):260-72. doi:10.1200/JCO.24-01544 PubMed PMID: 39250535; PubMed Central PMCID: PMC11771353.
125. Paz-Ares LG, Juan-Vidal O, Mountzios GS, Felip E, Reinmuth N, de Marinis F, et al. Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III EVOKE-01 Study. *J Clin Oncol*. 20 août 2024;42(24):2860-72. doi:10.1200/JCO.24.00733 PubMed PMID: 38843511; PubMed Central PMCID: PMC11328920.
126. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 21 2017;389(10066):255-65. doi:10.1016/S0140-6736(16)32517-X PubMed PMID: 27979383.
127. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35. doi:10.1056/NEJMoa1504627 PubMed PMID: 26028407.
128. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7 PubMed PMID: 26712084.
129. Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, Goldman J, Moiseenko F, Filippova E, et al. Telisotuzumab Vedotin Monotherapy in Patients With Previously Treated c-Met Protein-Overexpressing Advanced Nonsquamous EGFR-Wildtype Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase II LUMINOSITY Trial. *J Clin Oncol*. 1 sept 2024;42(25):3000-11. doi:10.1200/JCO.24.00720 PubMed PMID: 38843488; PubMed Central PMCID: PMC11361350.
130. Leal T, Kotecha R, Ramlau R, Zhang L, Milanowski J, Cobo M, et al. Tumor Treating Fields therapy with standard systemic therapy versus standard systemic therapy alone in metastatic non-small-cell lung cancer following progression on or after platinum-based therapy (LUNAR): a randomised, open-label, pivotal phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2023;24(9):1002-17. doi:10.1016/S1470-2045(23)00344-3 PubMed PMID: 37657460.
131. Besse B, Felip E, Garcia Campelo R, Cobo M, Mascaux C, Madroszyk A, et al. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1. *Ann Oncol*. oct 2023;34(10):920-33. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.006 PubMed PMID: 37704166.
132. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009 PubMed PMID: 26762738.
133. Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *Journal of Thoracic Oncology*. déc 2019;14(12):2109-19. doi:10.1016/j.jtho.2019.07.025
134. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2018;15(12):748-62. doi:10.1038/s41571-018-0111-2 PubMed PMID: 30361681.
135. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *European Journal of Radiology*. juill 2015;84(7):1259-68. doi:10.1016/j.ejrad.2015.03.017
136. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 18 nov 2017. doi:10.1056/NEJMoa1713137 PubMed PMID: 29151359.
137. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 02 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662 PubMed PMID: 31751012.
138. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 8 nov 2023;NEJMoa2306434. doi:10.1056/NEJMoa2306434
139. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JCH, Liu Y, Valdiviezo N, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 17 oct 2025. doi:10.1056/NEJMoa2510308 PubMed PMID: 41104938.
140. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Cheng Y, Lee CK, Valdiviezo N, et al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mars 2024;42(7):808-20. doi:10.1200/JCO.23.02219 PubMed PMID: 38042525; PubMed Central PMCID: PMC10906563.
141. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 24 oct 2024;391(16):1486-98. doi:10.1056/NEJMoa2403614 PubMed PMID: 38924756.
142. Yang JCH, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, et al. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 30 oct 2025;393(17):1681-93. doi:10.1056/NEJMoa2503001



143. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology*. sept 2024;35(9):805-16. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.541
144. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 27 févr 2023;14(1):1070. doi:10.1038/s41467-023-35961-y
145. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol*. janv 2024;35(1):77-90. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.117 PubMed PMID: 37879444.
146. Peled N, Tufman A, Sequist LV, Pasello G, Wang Q, Antonuzzo L, et al. COMPEL: osimertinib plus platinum-based chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced NSCLC and progression on first-line osimertinib. *ESMO Open*. oct 2025;10(10):105807. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105807
147. Lu S, Wang J, Yang N, Lv D, Chen L, Wu L, et al. Savolitinib plus osimertinib versus chemotherapy for advanced, EGFR mutation-positive, MET-amplified non-small-cell lung cancer in China (SACHI): interim analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2026;407(10526):375-87. doi:10.1016/S0140-6736(25)01811-2
148. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, Sato H, Rizvi H, Daneshbod Y, et al. Tumor Analyses Reveal Squamous Transformation and Off-Target Alterations As Early Resistance Mechanisms to First-line Osimertinib in EGFR -Mutant Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1 juin 2020;26(11):2654-63. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3563
149. Shimizu T, Sands J, Yoh K, Spira A, Garon EB, Kitazono S, et al. First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecan in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01. *J Clin Oncol*. 10 oct 2023;41(29):4678-87. doi:10.1200/JCO.23.00059 PubMed PMID: 37327461; PubMed Central PMCID: PMC10564307.
150. Sands J, Ahn MJ, Lisberg A, Cho BC, Blumenschein G, Shum E, et al. Datopotamab Deruxtecan in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Genomic Alterations: Results From the Phase II TROPION-Lung05 Study. *JCO*. avr 2025;43(10):1254-65. doi:10.1200/JCO.24-01349
151. Fang W, Wu L, Meng X, Yao Y, Zuo W, Yao W, et al. Sacituzumab Tirumotecan in EGFR-TKI-Resistant, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 19 oct 2025;NEJMoa2512071. doi:10.1056/NEJMoa2512071
152. Fang W, Li X, Wang Q, Meng X, Zheng W, Sun L, et al. Sacituzumab tirumotecan versus docetaxel for previously treated EGFR -mutated advanced non-small cell lung cancer: multicentre, open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 5 juin 2025;389:e085680. doi:10.1136/bmj-2025-085680
153. Mok T, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR, et al. Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722. *JCO*. 22 janv 2024;JCO.23.01017. doi:10.1200/JCO.23.01017
154. Yang JCH, Lee DH, Lee JS, Fan Y, De Marinis F, Iwama E, et al. Phase III KEYNOTE-789 Study of Pemetrexed and Platinum With or Without Pembrolizumab for Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant, EGFR -Mutant, Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *JCO*. déc 2024;42(34):4029-39. doi:10.1200/JCO.23.02747
155. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer—A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(2):403-7. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007
156. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. mai 2019;7(5):387-401. doi:10.1016/S2213-2600(19)30084-0 PubMed PMID: 30922878.
157. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2022;17(2):309-23. doi:10.1016/j.jtho.2021.09.014
158. HARMONi-A Study Investigators, Fang W, Zhao Y, Luo Y, Yang R, Huang Y, et al. Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Variant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20 août 2024;332(7):561-70. doi:10.1001/jama.2024.10613 PubMed PMID: 38820549; PubMed Central PMCID: PMC11337070.
159. Désage AL, Duruisseaux M, Lafitte C, Bayle-Bleuez S, Chouaid C, Fournel P, et al. Toxicities associated with sequential or combined use of immune checkpoint inhibitors and small targeted therapies in non-small cell lung cancer: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. sept 2024;129:102805. doi:10.1016/j.ctrv.2024.102805 PubMed PMID: 39111188.
160. Cho BC, Li W, Spira AI, Sauder M, Feldman J, Bozorgmehr F, et al. Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. oct 2025;20(10):1517-30. doi:10.1016/j.jtho.2025.07.117
161. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol*. 20 oct 2024;42(30):3593-605. doi:10.1200/JCO.24.01001 PubMed PMID: 38857463; PubMed Central PMCID: PMC11469630.
162. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with



163. Yang JCH, Wang M, Doucet L, Fan Y, Lv D, Sun M, et al. Phase II Dose-Randomized Study of Sunvozertinib in Platinum-Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Mutations (WU-KONG1B). *J Clin Oncol*. 10 oct 2025;43(29):3198-208. doi:10.1200/JCO-25-00788
164. Piotrowska Z, Passaro A, Nguyen D, Ruiter G, Soo RA, Ho-Fun Lee V, et al. Ziplertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy With or Without Amivantamab. *JCO*. 20 juill 2025;43(21):2387-97. doi:10.1200/JCO-25-00763
165. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. août 2015;13(8):528-32. PubMed PMID: 26351816.
166. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):830-8. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1 PubMed PMID: 26051236.
167. Bar J, Peled N, Schokrpur S, Wolner M, Rotem O, Girard N, et al. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-Line Setting (UNICORN). *Journal of Thoracic Oncology*. févr 2023;18(2):169-80. doi:10.1016/j.jtho.2022.10.004
168. Eide IJ, Stensgaard S, Helland Å, Ekman S, Mellemegaard A, Hansen KH, et al. Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two phase II clinical trials. *Transl Lung Cancer Res*. juin 2022;11(6):953-63. doi:10.21037/tlcr-21-995
169. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *JCO*. 10 févr 2020;38(5):488-95. doi:10.1200/JCO.19.00931
170. Miura S, Tanaka H, Misumi T, Yoshioka H, Tokito T, Fukuhara T, et al. Pragmatic Randomized Study of Afatinib Versus Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: ACHILLES/TORG1834. *J Clin Oncol*. 20 juin 2025;43(18):2049-58. doi:10.1200/JCO-24-02007 PubMed PMID: 40239133.
171. Tomasini P, Wang Y, Li Y, Felip E, Wu L, Cui J, et al. Amivantamab Plus Lazertinib in Atypical EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results From CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol*. 1 déc 2025;JCO2402835. doi:10.1200/JCO-24-02835 PubMed PMID: 41325571.
172. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *JCO*. 10 oct 2024;42(29):3400-9. doi:10.1200/JCO.24.00581
173. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38. doi:10.1056/NEJMoa1704795 PubMed PMID: 28586279.
174. Peters S, Camidge R, Dziadziuszko R, Gadgeel S, Shaw AT, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in previously untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: final overall survival analysis of the phase III ALEX study. *Ann Oncol*. 17 oct 2025;S0923-7534(25)04788-X. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.018 PubMed PMID: 41110693.
175. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2027-39. doi:10.1056/NEJMoa1810171
176. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167-77. doi:10.1056/NEJMoa1408440 PubMed PMID: 25470694.
177. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 4 mars 2017;389(10072):917-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)30123-X PubMed PMID: 28126333.
178. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0596 PubMed PMID: 27432227; PubMed Central PMCID: PMC5050111.
179. Descourt R, Pérol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Brigatinib for Pretreated, ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib Efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study. *Cancers*. 30 mars 2022;14(7):1751. doi:10.3390/cancers14071751
180. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2019;37(16):1370-9. doi:10.1200/JCO.18.02236 PubMed PMID: 30892989; PubMed Central PMCID: PMC6544460.
181. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han JH, Sun JM, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. janv 2013;79(1):40-5. doi:10.1016/j.lungcan.2012.10.002
182. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 20 mars 2015;33(9):992-9. doi:10.1200/JCO.2014.58.3302 PubMed PMID: 25667280.
183. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*. 4 oct 2019. doi:10.1093/annonc/mdz407 PubMed PMID: 31584608.
184. Drilon A, Siena S, Ou SHI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib:



- Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1237 PubMed PMID: 28183697; PubMed Central PMCID: PMC5380583.
185. Peters S, Gadgeel SM, Mok T, Nadal E, Kilickap S, Swalduz A, et al. Entrectinib in ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer: the phase 2/3 BFAST trial. *Nat Med.* juill 2024;30(7):1923-32. doi:10.1038/s41591-024-03008-4 PubMed PMID: 38898120; PubMed Central PMCID: PMC11271410.
186. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 25 oct 2019. doi:10.1016/S1470-2045(19)30655-2 PubMed PMID: 31669155.
187. Baldacci S, Besse B, Avrillon V, Mennecier B, Mazieres J, Dubray-Longeras P, et al. Lorlatinib for advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Results of the IFCT-1803 LORLATU cohort. *Eur J Cancer.* mai 2022;166:51-9. doi:10.1016/j.ejca.2022.01.018 PubMed PMID: 35278825.
188. the Israel Lung Cancer Group, Dudnik E, Agbarya A, Grinberg R, Cyjon A, Bar J, et al. Clinical activity of brigatinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* déc 2020;22(12):2303-11. doi:10.1007/s12094-020-02376-w
189. Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, Lee YW, Choi HM, et al. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2020;26(13):3287-95. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2777 PubMed PMID: 32269053.
190. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 11 janv 2024;390(2):118-31. doi:10.1056/NEJMoa2302299 PubMed PMID: 38197815.
191. Pérol M, Li W, Pennell NA, Liu G, Ohe Y, De Braud F, et al. Taletrectinib in ROS1+ Non-Small Cell Lung Cancer: TRUST. *J Clin Oncol.* juin 2025;43(16):1920-9. doi:10.1200/JCO-25-00275 PubMed PMID: 40179330; PubMed Central PMCID: PMC12118623.
192. Tangpeerachaikul A, Mente S, Magrino J, Gu F, Horan JC, Pelish HE. Zidesamtinib Selective Targeting of Diverse ROS1 Drug-Resistant Mutations. *Mol Cancer Ther.* 2 juill 2025;24(7):1005-19. doi:10.1158/1535-7163.MCT-25-0025 PubMed PMID: 40299789; PubMed Central PMCID: PMC12214885.
193. Di Federico A, Wang K, Chen MF, Barsouk AA, Pagliaro A, Chen LN, et al. First-line immunotherapy with or without chemotherapy versus BRAF plus MEK inhibitors in BRAFV600E-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (FRONT-BRAF): a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* oct 2025;26(10):1357-69. doi:10.1016/S1470-2045(25)00409-7 PubMed PMID: 41038185.
194. Wiesweg M, Alaffas A, Rasokat A, Saalfeld FC, Rost M, Assmann C, et al. Treatment Sequences in BRAF-V600-Mutated NSCLC: First-Line Targeted Therapy Versus First-Line (Chemo-) Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* sept 2025;20(9):1328-35. doi:10.1016/j.jtho.2025.04.016 PubMed PMID: 40345491.
195. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):984-93. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2 PubMed PMID: 27283860.
196. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):642-50. doi:10.1016/S1470-2045(16)00077-2 PubMed PMID: 27080216; PubMed Central PMCID: PMC5006181.
197. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* oct 2017;18(10):1307-16. doi:10.1016/S1470-2045(17)30679-4
198. Johnson ML, Smit EF, Felip E, Ramalingam SS, Ahn MJ, Tsao A, et al. Updated Overall Survival Analysis From the Phase II PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 10 déc 2025;43(35):3706-13. doi:10.1200/JCO-25-02023 PubMed PMID: 41109959; PubMed Central PMCID: PMC12680272.
199. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):931-43. doi:10.1056/NEJMoa2004407 PubMed PMID: 32469185; PubMed Central PMCID: PMC8422679.
200. Krebs MG, Cho BC, Hirt S, Han JY, Lee KH, Pérez CL, et al. Amivantamab in Participants With Advanced NSCLC and MET Exon 14 Skipping Mutations: Final Results From the CHRYSALIS Study. *J Thorac Oncol.* sept 2025;20(9):1289-301. doi:10.1016/j.jtho.2025.05.012 PubMed PMID: 40383434.
201. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):382-4. doi:10.1038/nm.2673 PubMed PMID: 22327622; PubMed Central PMCID: PMC3916180.
202. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 12 févr 2012;18(3):378-81. doi:10.1038/nm.2658 PubMed PMID: 22327623.
203. Cong XF, Yang L, Chen C, Liu Z. KIF5B-RET fusion gene and its correlation with clinicopathological and prognostic features in lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4533-42. doi:10.2147/OTT.S186361 PubMed PMID: 31289444; PubMed Central PMCID: PMC6568188.
204. Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med.* 16 nov 2023;389(20):1839-50. doi:10.1056/NEJMoa2309457
205. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 août 2020;383(9):813-24. doi:10.1056/NEJMoa2005653 PubMed PMID: 32846060; PubMed Central PMCID: PMC7506467.
206. Gautschi O, Park K, Solomon BJ, Tomasini P, Loong HH, De Braud F, et al. Selpercatinib in RET Fusion-Positive



- Non-Small Cell Lung Cancer: Final Safety and Efficacy, Including Overall Survival, From the LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2025;43(15):1758-64. doi:10.1200/JCO-24-02076 PubMed PMID: 39983053; PubMed Central PMCID: PMC12084017.
207. Kalchier-Dekel O, Falcon CJ, Bestvina CM, Liu D, Kaplanis LA, Wilhelm C, et al. Brief Report: Chylothorax and Chylous Ascites During RET Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Thorac Oncol.* sept 2022;17(9):1130-6. doi:10.1016/j.jtho.2022.06.008 PubMed PMID: 35788405; PubMed Central PMCID: PMC9427698.
208. McCoach CE, Rolfo C, Drilon A, Lacouture M, Besse B, Goto K, et al. Hypersensitivity Reactions to Selpercatinib Treatment With or Without Prior Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With NSCLC in LIBRETTO-001. *J Thorac Oncol.* juin 2022;17(6):768-78. doi:10.1016/j.jtho.2022.02.004 PubMed PMID: 35183775; PubMed Central PMCID: PMC11083849.
209. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AMC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 4 mars 2023;401(10378):733-46. doi:10.1016/S0140-6736(23)00221-0 PubMed PMID: 36764316.
210. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *N Engl J Med.* 14 juill 2022;387(2):120-31. doi:10.1056/NEJMoa2204619
211. Barlesi F, Yao W, Duruisseaux M, Doucet L, Martínez AA, Gregorc V, et al. Adagrasib versus docetaxel in KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRISTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 9 août 2025;406(10503):615-26. doi:10.1016/S0140-6736(25)00866-9 PubMed PMID: 40783289.
212. Chour A, Denis J, Mascaux C, Zysman M, Bigay-Game L, Swalduz A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti-Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRASG12C-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* oct 2023;18(10):1408-15. doi:10.1016/j.jtho.2023.05.013 PubMed PMID: 37217096.
213. Sacher AG, Miller WH, Patel MR, Paz-Ares L, Santoro A, Ahn MJ, et al. Single-Agent Divarasin in Patients With KRAS G12C –Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Phase I Study. *J Clin Oncol.* 20 oct 2025;43(30):3249-53. doi:10.1200/JCO-25-00040
214. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalzman G, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Mutations: Results From the IFCT-1703 R2D2 Trial. *JCO.* 24 janv 2022;JCO.21.01455. doi:10.1200/JCO.21.01455
215. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 20 janv 2022;386(3):241-51. doi:10.1056/NEJMoa2112431 PubMed PMID: 34534430.
216. Jänne PA, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Final Analysis Results and Patient-Reported Outcomes From DESTINY-Lung02-A Dose-Blinded, Randomized, Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* déc 2025;20(12):1814-28. doi:10.1016/j.jtho.2025.07.129 PubMed PMID: 40749900.
217. Jänne PA, Planchard D, Goto K, Smit EF, de Langen AJ, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan for ERBB2-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Brain Metastases: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* 3 nov 2025;8(11):e2543107. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.43107 PubMed PMID: 41222935; PubMed Central PMCID: PMC12612940.
218. Li Z, Wang Y, Sun Y, Wang L, Li X, Sun L, et al. Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): phase 2 results from a multicentre, single-arm study. *Lancet Oncol.* avr 2025;26(4):437-46. doi:10.1016/S1470-2045(25)00012-9 PubMed PMID: 40020696.
219. Heymach JV, Ruiters G, Ahn MJ, Girard N, Smit EF, Planchard D, et al. Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 19 juin 2025;392(23):2321-33. doi:10.1056/NEJMoa2503704 PubMed PMID: 40293180.
220. Le X, Kim TM, Loong HH, Prelaj A, Goh BC, Li L, et al. Sevabertinib in Advanced HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 6 nov 2025;393(18):1819-32. doi:10.1056/NEJMoa2511065 PubMed PMID: 41104928.
221. Siegel F, Siegel S, Kotynková K, Karsli Uzunbas G, Korr D, Tomono H, et al. Sevabertinib, a Reversible HER2 Inhibitor with Activity in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 15 oct 2025. doi:10.1158/2159-8290.CD-25-0605 PubMed PMID: 41090369.
222. Schram AM, Goto K, Kim DW, Macarulla T, Hollebecque A, O'Reilly EM, et al. Efficacy of Zenocutuzumab in NRG1 Fusion-Positive Cancer. *N Engl J Med.* 6 févr 2025;392(6):566-76. doi:10.1056/NEJMoa2405008 PubMed PMID: 39908431; PubMed Central PMCID: PMC11878197.
223. Lin Y, Yang H, Cai Q, Wang D, Rao H, Lin S, et al. Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients With Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Am J Clin Oncol.* juin 2016;39(3):215-22. doi:10.1097/COC.000000000000101 PubMed PMID: 25068469.
224. Travis WD, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International Academy of Pathology, éditeurs. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon : Oxford: IARC Press, Oxford University Press (distributeur); 2004. 344 p. (World Health Organization classification of tumours; n° 7).
225. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer.* 15 août 1999;86(4):608-16.
226. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung.



- Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. *Cancer*. 15 janv 1992;69(2):376-86.
227. Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. oct 2001;34(1):91-7.
228. Cabarcos A, Gomez Dorransoro M, Lobo Beristain JL. Pulmonary carcinosarcoma: a case study and review of the literature. *Br J Dis Chest*. janv 1985;79(1):83-94.
229. Razzuk MA, Urschel HC, Albers JE, Martin JA, Paulson DL. Pulmonary giant cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. juin 1976;21(6):540-5.
230. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW, Greene RE. Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations. *Chest*. mars 1986;89(3):366-9.
231. Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, Wick MR. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of « carcinosarcomas » and « spindle-cell carcinomas ». *Am J Clin Pathol*. sept 1994;102(3):331-40.
232. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer*. 15 juin 1994;73(12):2936-45.
233. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. nov 2004;78(5):1742-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.04.084
234. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol*. mars 2003;27(3):311-24.
235. Moon KC, Lee GK, Yoo SH, Jeon YK, Chung JH, Han J, et al. Expression of caveolin-1 in pleomorphic carcinoma of the lung is correlated with a poor prognosis. *Anticancer Res*. déc 2005;25(6C):4631-7.
236. Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol*. juill 1997;21(7):801-11.
237. Blaukovič M, Halbweid I, Kothmaier H, Gogg-Kammerer M, Popper HH. Sarcomatoid carcinomas of the lung--are these histogenetically heterogeneous tumors? *Virchows Arch*. oct 2006;449(4):455-61. doi:10.1007/s00428-006-0256-8
238. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. *Surgery*. sept 2012;152(3):397-402. doi:10.1016/j.surg.2012.05.007
239. Poston LM, Bassiri A, Jiang B, Boutros C, Sinopoli J, Tapias Vargas L, et al. Is Sarcomatoid Lung Cancer Associated With Inferior Overall Survival? A National Cancer Database Analysis. *J Surg Res*. nov 2023;291:380-7. doi:10.1016/j.jss.2023.06.027 PubMed PMID: 37516045.
240. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. nov 2008;32(11):1727-35. doi:10.1097/PAS.0b013e3181804302
241. Wu W, Zheng L, Li F, Chen H, Huang C, Chen Q, et al. Survival analysis and nomogram for pulmonary sarcomatoid carcinoma: an SEER analysis and external validation. *BMJ Open*. 17 oct 2023;13(10):e072260. doi:10.1136/bmjopen-2023-072260 PubMed PMID: 37848302; PubMed Central PMCID: PMC10583103.
242. Liu X, Wang F, Xu C, Chen X, Hou X, Li Q, et al. Genomic origin and intratumor heterogeneity revealed by sequencing on carcinomatous and sarcomatous components of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Oncogene*. janv 2021;40(4):821-32. doi:10.1038/s41388-020-01573-9 PubMed PMID: 33273725.
243. D'Antonio F, De Sanctis R, Bolengo I, Destro A, Rahal D, De Vincenzo F, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma presenting both ALK rearrangement and PD-L1 high positivity: A case report on the therapeutic regimen. *Medicine (Baltimore)*. août 2019;98(32):e16754. doi:10.1097/MD.000000000016754 PubMed PMID: 31393391; PubMed Central PMCID: PMC6708868.
244. Qin J, Chen B, Li C, Yan J, Lu H. Genetic heterogeneity and predictive biomarker for pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Cancer Genet*. janv 2021;250-251:12-9. doi:10.1016/j.cancergen.2020.11.004 PubMed PMID: 33217678.
245. Fallet V, Saffroy R, Girard N, Mazieres J, Lantuejoul S, Vieira T, et al. High-throughput somatic mutation profiling in pulmonary sarcomatoid carcinomas using the LungCarta™ Panel: exploring therapeutic targets. *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1748-53. doi:10.1093/annonc/mdv232
246. Kwon D, Koh J, Kim S, Go H, Kim YA, Keam B, et al. MET exon 14 skipping mutation in triple-negative pulmonary adenocarcinomas and pleomorphic carcinomas: An analysis of intratumoral MET status heterogeneity and clinicopathological characteristics. *Lung Cancer*. avr 2017;106:131-7. doi:10.1016/j.lungcan.2017.02.008
247. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM, Campden RI, Chen Z, Heeg B, et al. MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Lung Cancer*. sept 2023;24(6):483-97. doi:10.1016/j.clcc.2023.06.008 PubMed PMID: 37451931.
248. Maneenil K, Xue Z, Liu M, Boland J, Wu F, Stoddard SM, et al. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: The Mayo Clinic Experience in 127 Patients. *Clinical Lung Cancer*. mai 2018;19(3):e323-33. doi:10.1016/j.clcc.2017.12.008
249. Vieira T, Antoine M, Ruppert AM, Fallet V, Duruisseaux M, Giroux Leprieur E, et al. Blood vessel invasion is a major feature and a factor of poor prognosis in sarcomatoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. août 2014;85(2):276-81. doi:10.1016/j.lungcan.2014.06.004 PubMed PMID: 24997135.
250. Hou J, Xing L, Yuan Y. A clinical analysis of 114 cases of sarcomatoid carcinoma of the lung. *Clin Exp Med*. nov 2018;18(4):555-62. doi:10.1007/s10238-018-0517-2
251. Le Caer H, Teissier E, Barriere JR, Venissac N. Classic biphasic pulmonary blastoma: A case report and review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2018;125:48-50. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.02.009 PubMed PMID: 29650276.
252. Zombori-Tóth N, Kiss S, Oštarijaš E, Alizadeh H, Zombori T. Adjuvant chemotherapy could improve the survival of pulmonary sarcomatoid carcinoma: A



- systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* sept 2022;44:101824. doi:10.1016/j.suronc.2022.101824 PubMed PMID: 35952403.
253. Wang F, Yu X, Han Y, Gong C, Yan D, Yang L, et al. Chemotherapy for advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma: a population-based propensity score matching study. *BMC Pulm Med.* 15 juill 2023;23(1):262. doi:10.1186/s12890-023-02541-1 PubMed PMID: 37454075; PubMed Central PMCID: PMC10350265.
254. Lee CW, Kim BH, Kim HJ. Clinical outcomes of radical radiotherapy for pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Radiat Oncol J.* sept 2023;41(3):163-71. doi:10.3857/roj.2023.00437 PubMed PMID: 37793625; PubMed Central PMCID: PMC10556836.
255. Girard N, al. *Lymphoma, Lymphoproliferative Diseases, and Other Primary Malignant Tumors.* Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2009. (Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine.).
256. Ung M, Rouquette I, Filleron T, Taillandy K, Brouchet L, Bennouna J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *Clin Lung Cancer.* sept 2016;17(5):391-7. doi:10.1016/j.clc.2016.03.001 PubMed PMID: 27105684.
257. Karim NA, Schuster J, Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: University of Cincinnati experience. *Oncotarget.* 9 janv 2018;9(3):4102-8. doi:10.18632/oncotarget.23468 PubMed PMID: 29423107; PubMed Central PMCID: PMC5790524.
258. Babacan NA, Pina IB, Signorelli D, Prelaj A, Garassino MC, Tanvetyanon T. Relationship Between Programmed Death Receptor-Ligand 1 Expression and Response to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Pooled Analysis. *Clin Lung Cancer.* sept 2020;21(5):e456-63. doi:10.1016/j.clc.2020.02.022 PubMed PMID: 32265109.
259. Zhou F, Guo H, Zhou X, Xie H, Tian T, Zhao W, et al. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic pulmonary sarcomatoid carcinoma: a multicentric real-world study. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221136759. doi:10.1177/17588359221136759 PubMed PMID: 36419724; PubMed Central PMCID: PMC9676284.
260. Qian X, Wang Y, Liu F, Yuan Y, Fang C, Zhang X, et al. The efficacy and safety analysis of first-line immune checkpoint inhibitors in pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Front Immunol.* 2022;13:956982. doi:10.3389/fimmu.2022.956982 PubMed PMID: 36389780; PubMed Central PMCID: PMC9659892.
261. Du H, Song X, Wu F. Evaluation of the Effectiveness and Safety Profile of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Chemotherapy in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Lung Cancer (Auckl).* 2025;16:73-83. doi:10.2147/LCTT.S494990 PubMed PMID: 40519973; PubMed Central PMCID: PMC12164836.
262. Peng D, Xiong L, Luo Y, Chen J, Zheng Y, Zeng X, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma treated with immunotherapy-based regimens or chemotherapy: A study based on the SEER database and multicentric real-world settings. *J Cancer Res Ther.* 1 déc 2024;20(7):2110-7. doi:10.4103/jcrt.jcrt_479_24 PubMed PMID: 39792422.
263. Du Z, Qin Y, Lv Y, Gao J, Chen S, Du X, et al. Clinical characteristics and survival outcomes in patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma: a multicenter retrospective study. *Clin Transl Oncol.* juill 2025;27(7):2993-3000. doi:10.1007/s12094-024-03823-8 PubMed PMID: 39720986; PubMed Central PMCID: PMC12178996.
264. Lu S, Fang J, Li X, Cao L, Zhou J, Guo Q, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* oct 2021;9(10):1154-64. doi:10.1016/S2213-2600(21)00084-9 PubMed PMID: 34166627.
265. Ambrosini-Spaltro A, Rengucci C, Capelli L, Chiadini E, Bennati C, Delmonte A, et al. Clinicopathological Features of Non-Small Cell Lung Carcinoma with NRAS Mutation. *J Pers Med.* 16 mai 2025;15(5):199. doi:10.3390/jpm15050199 PubMed PMID: 40423070; PubMed Central PMCID: PMC12113192.
266. Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol.* févr 2017;26:47-51. doi:10.1016/j.anndiagpath.2016.10.006 PubMed PMID: 28038711.
267. Rekhman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *Journal of Thoracic Oncology.* févr 2020;15(2):231-47. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.023
268. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet.* oct 2015;47(10):1200-5. doi:10.1038/ng.3399
269. Decroix E, Leroy K, Wislez M, Fournel L, Alifano M, Damotte D, et al. Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes : une nouvelle entité. *Bulletin du Cancer.* janv 2020;107(1):41-7. doi:10.1016/j.bulcan.2019.12.001
270. Liang X, Gao X, Wang F, Li S, Zhou Y, Guo P, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* juill 2023;12(13):14171-82. doi:10.1002/cam4.6083 PubMed PMID: 37184108; PubMed Central PMCID: PMC10358186.
271. Peng LS, Cui Q, Zhang C, Lin JT, Wu Y, Kang J, et al. Neoadjuvant Immunochemotherapy in Resectable NSCLC With SMARCA4 Alterations. *J Thorac Oncol.* 27 oct 2025;S1556-0864(25)02860-6. doi:10.1016/j.jtho.2025.10.013 PubMed PMID: 41161592.
272. Naito T, Umemura S, Nakamura H, Zenke Y, Udagawa H, Kirita K, et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer.* mai 2019;10(5):1285-8. doi:10.1111/1759-7714.13070
273. Lin Y, Yu B, Sun H, Zhang H, Hu Z, Zhang Y, et al. Promising efficacy of immune checkpoint inhibitor



- plus chemotherapy for thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. *J Cancer Res Clin Oncol.* sept 2023;149(11):8663-71. doi:10.1007/s00432-023-04806-y PubMed PMID: 37115272; PubMed Central PMCID: PMC10374696.
274. Kim JJ, Walton SA, Mahadevan NR, Haradon J, Paoloni F, Paik PK, et al. Molecular Characterization of NUT Carcinoma: A Report from the NUT Carcinoma Registry. *Clin Cancer Res.* 15 sept 2025;31(18):3922-31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-25-1071 PubMed PMID: 40704901; PubMed Central PMCID: PMC12373430.
275. Fekkar A, Emprou C, Lefebvre C, Ferretti G, Stephanov O, Pissaloux D, et al. Thoracic NUT carcinoma: Common pathological features despite diversity of clinical presentations. *Lung Cancer.* août 2021;158:55-9. doi:10.1016/j.lungcan.2021.06.008
276. Chau NG, Ma C, Danga K, Al-Sayegh H, Nardi V, Barrette R, et al. An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients. *JNCI Cancer Spectrum.* 1 avr 2020;4(2):pkz094. doi:10.1093/jncics/pkz094
277. Salati M, Baldessari C, Bonetti LR, Messina C, Merz V, Cerbelli B, et al. NUT midline carcinoma: Current concepts and future perspectives of a novel tumour entity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* déc 2019;144:102826. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102826
278. Sánchez Becerra MV, Escudero Iriarte C, Travert C, Tian TV, Besse B. Promising response to lurbinectedin in NUT carcinoma: a case report and review of emerging therapeutic strategies. *Ann Oncol.* 11 oct 2024;S0923-7534(24)04057-2. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.008 PubMed PMID: 39396757.
279. Piha-Paul SA, Hann CL, French CA, Cousin S, Braña I, Cassier PA, et al. Phase 1 Study of Molibresib (GSK525762), a Bromodomain and Extra-Terminal Domain Protein Inhibitor, in NUT Carcinoma and Other Solid Tumors. *JNCI Cancer Spectrum.* 1 avr 2020;4(2):pkz093. doi:10.1093/jncics/pkz093
280. Lewin J, Soria JC, Stathis A, Delord JP, Peters S, Awada A, et al. Phase Ib Trial With Birabresib, a Small-Molecule Inhibitor of Bromodomain and Extraterminal Proteins, in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. *JCO.* 20 oct 2018;36(30):3007-14. doi:10.1200/JCO.2018.78.2292
281. Shapiro GI, LoRusso P, Dowlati A, T. Do K, Jacobson CA, Vaishampayan U, et al. A Phase 1 study of RO6870810, a novel bromodomain and extra-terminal protein inhibitor, in patients with NUT carcinoma, other solid tumours, or diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 16 févr 2021;124(4):744-53. doi:10.1038/s41416-020-01180-1
282. French C. NUT midline carcinoma. *Nat Rev Cancer.* mars 2014;14(3):149-50. doi:10.1038/nrc3659
283. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, Domas J, Girard P, Trédaniel J, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* sept 2022;23(9):1180-8. doi:10.1016/S1470-2045(22)00451-X
284. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol.* mars 2013;24(3):586-97. doi:10.1093/annonc/mds476 PubMed PMID: 23136229.
285. Nguyen TK, Senan S, Bradley JD, Franks K, Giuliani M, Guckenberger M, et al. Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study. *Pract Radiat Oncol.* avr 2018;8(2):e71-8. doi:10.1016/j.prro.2017.10.008 PubMed PMID: 29291965.
286. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 01 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx029 PubMed PMID: 28423407.
287. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1240-2. doi:10.1097/JTO.0000000000000663 PubMed PMID: 26291007.
288. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60. doi:10.1097/JTO.0000000000000630 PubMed PMID: 26291008.
289. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* janv 2009;45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026



DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

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

AUDIGIER VALETTE C : Roche, BMS, MSD, Pfizer, Astrazeneca, Sanofi, Janssen, Amgen, Lilly, Pierre Fabre, Takeda, Regeneron
 ARPIN D : MSD, Takeda, Sanofi, Janssen
 BAULER S : Astrazeneca, MSD, BMS.
 BENZAQUEN J : Astrazeneca, Sanofi, Takeda, Amgen, J&J, BMS
 BOMBARDON P : Astrazeneca, MSD, Roche, BMS, Takeda, Pfizer, Lilly, Sanofi, Regeneron, Pierre Fabre
 BOULATE D : Astrazeneca, Medtronic
 CONFAVREUX C : Amgen, Sandoz, Celltrion, Fresenius, MSD, UCB
 COURAUD S. : Adène, Amgen, AstraZeneca, BD, BMS, Canon, Chiesi, Chugai, Fabentech, GSK, Health Event, Immedica, Janssen, Laidet, Lilly, MaaT pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron, Roche, Sanofi, SNCF, Sophia Génétics, Pharmamar Takeda, Transdiag, Volition.
 DECROISSETTE C : Roche, BMS, MSD, Astrazeneca, Amgen, Takeda, Regeneron
 DESAGE AL : Takeda
 FALCHERO L : Roche, Astrazeneca, Chugai, BMS, Amgen, Pharmamar, Janssen, Takeda, Accord.
 FONTAINE DELARUELLE : MSD, Janssen
 FOREST Fabien : Astrazeneca, MSD, Pierre Fabre.
 FRELAUT M : Ipsen, MSD, Astrazeneca
 GILLE R : Takeda, Pharmamar, Janssen, Bayer
 GIROUX LEPRIEUR E : AstraZeneca, Amgen, BMS, Janssen, MSD, Novartis, Novocure, Pfizer, Pharmamar, Regeneron, Roche, Sanofi, Takeda.
 LANTEJOU S : MSD, Abbvie, Janssen, Daichi, Pierre Fabre.
 LE BON M : BMS, AstraZeneca, MSD, Regeneron.
 LOCATELLI SANCHEZ M : BMS, Pfizer, Bastide, Orkyn.
 MARTEL LAFFAY I : MSD, Takeda, Pierre Fabre.
 MASTROIANNI B : Amgen, Astrazeneca, BMS, Janssen, Immedica, La Roche Posay, Meme, Viatrix, Pfizer, Roche, Boiron, Lumeen, Neomedlight, Daichi, Gilead.
 MERLE P : BMS, Takeda, Astrazeneca, Janssen, Sanofi, Amgen
 MORO-SIBILOT D : Lilly, Amgen, Roche, MSD, BMS, Takeda, Pfizer, Astrazeneca, Pierre Fabre oncologie, GSK, Janssen, Boehringer, Sanofi
 NGUENANG M : Janssen
 ODIER L : Pfizer, Takeda, Sanofi, Janssen, Asdia
 PAULUS V : Astrazeneca, Amgen, Takeda, Janssen.
 PATOIR A. : Astrazeneca, MSD.
 PAYEN L : Astrazeneca, Volition, GFCO, Aima, Becktondickinson
 PEROL M : AstraZeneca, Roche, Lilly, Daichi Sankyo, GSK, Pfizer, MSD, BMS, Novartis, Takeda, Sanofi, Pierre Fabre, Amgen, Abbvie, Janssen, Ipsen, Esai, Novocure, AnHeart Therapeutics, Illumina, Nuvation Bio, Pharmamar.
 PIERRET T : Janssen, BMS, Takeda, Sanofi, Regeneron, MSD, Pfizer, Astrazeneca, Roche
 RAIMBOURG J : Janssen, Takeda, Pfizer, Roche, MSD, BMS, Pierre Fabre, Daichi, Astrazeneca.
 RANCHON F : BMS, Novartis, Janssen, Pfizer, Sanofi,
 RAVOIRE M : BMS, Amgen, Pfizer, MSD, Kephren, Janssen, Ipsen, Astrazeneca, Merck, Sanofi, Gilead, Astellas, Net Cancer.
 ROCH B : Amgen, Astrazeneca, BMS, Daichi, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Takeda.
 SOUQUET P-J : AstraZeneca, Amgen, Novartis, BMS, Pfizer, Sandoz, Accord.
 SWALDUZ A : Amgen, Astrazeneca, Boehringer, Ipsen, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda, Sanofi, BMS, Daiichi, Sanofi, Regeneron
 TOFFART AC : Astrazeneca, BMS, MSD, Roche, Pfizer, Takeda, Janssen, Amgen, Sanofi, Astellas Pharma, Dizal pharmaceuticals, Mirati, OSE, Immunotherapeutics, Turning point therapeutics, GSK, Lilly, Regeneron, Pharmamar, Novocure
 WATKIN E : Astrazeneca, MSD, Janssen, BMS

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




MENTIONS LEGALES et LICENCE


La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2026) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels 2026 d'ARISTOT sont : **Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Pharmamar, Pierre Fabre, Pfizer, Regeneron, Roche, et Takeda.**

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2026 sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par le(s) partenaire(s) dûment autorisé(s) et mandaté(s) par ARISTOT.

Pour citer le référentiel :

 Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, Merle P, Souquet P-J, Toffart A-C, et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2026. ARISTOT 2026 Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

 Couraud S, Swalduz A, Pierret T, Ranchon F, Forest F, Le Bon M, Galvaing G, Merle P, Souquet P-J, Toffart A-C, on behalf of the editing committee of *Auvergne Rhône-Alpes* Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer: 2026 Update]. ARISTOT 2026 [French], Available from <http://referentiels-aristot.com/>

Licence :



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

-Avertissement-

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

Vous êtes autorisé à :

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

Selon les conditions suivantes :

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

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

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

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

Une édition

