



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du poumon non à petites cellules

Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques

COLLECTION

Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE
ET SYMPTOMATIQUE

DOCUMENT INTÉGRAL

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013



Mesure 19 :

Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints d'un cancer.



L'Institut National du Cancer reçoit le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer pour la conduite de son programme de recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : ©Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE ET OBJECTIF	5
MÉTHODE	7
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS	8
ARBRES DES DÉCISION	8
1. STADE I-II NON OPÉRABLE	8
2. STADE III NON OPÉRABLE	8
3. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE, TRAITEMENT DE MAINTENANCE, TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE	9
RECOMMANDATIONS.....	11
1. STADE I NON OPÉRABLE.....	11
2. STADE II NON OPÉRABLE.....	11
3. STADE III NON OPÉRABLE	12
4. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE.....	14
5. STADE IV : TRAITEMENT DE MAINTENANCE	17
6. STADE IV : TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE	18
7. STADE IV : CAS PARTICULIER : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASE(S).....	20
8. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE	21
RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRE.....	22
1. STADE I OU II NON OPÉRABLE	23
Argumentaire	24
2. STADE III NON OPÉRABLE	28
Argumentaire	30
3. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE.....	33
Argumentaire	36
4. STADE IV : TRAITEMENT DE MAINTENANCE APRÈS LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE .	55
Argumentaire	56
5. STADE IV : TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE	59
Argumentaire	61
6. STADE IV : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES.....	67
Argumentaire	68
7. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE.....	70
Argumentaire	71
GRUPE DE TRAVAIL ET GROUPE DE RELECTURE.....	82
1. GROUPE DE TRAVAIL	82
2. GROUPE DE RELECTURE.....	83
CLASSIFICATION TNM 2009 (7 ^{ÈME} ÉDITION)	84

ANNEXES	86
ANNEXE 1. RECHERCHE ET SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	87
ANNEXE 2 : ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	90
ANNEXE 3. SITES INTERNET D'EVIDENCE BASED-MEDICINE CONSULTÉS	94
ANNEXE 4. ÉTUDES NON PRISES EN COMPTE DANS CETTE SYNTHÈSE	95
ANNEXE 5. ANALYSE CRITIQUE	103
ANNEXE 6. PROCESSUS DE RELECTURE NATIONALE	105
ANNEXE 7. SYNTHÈSE DES COMMENTAIRES ISSUS DE LA RELECTURE NATIONALE	109

CONTEXTE ET OBJECTIF

Avec une estimation à plus de 30 000 nouveaux cas par an, le cancer du poumon est au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France [INVS2010]. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » et représentent ainsi l'histologie prédominante. Le facteur de risque principal de ce type de cancer est le tabagisme.

La survie de ce cancer est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge.

Tableau 1. Cancer du poumon non à petites cellules, fréquence et survie par stade

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans ¹
Cancer localisé STADES I ET II	15 à 30 %	52,6 %
Cancer localement avancé STADE III	20 %	23,7 %
Cancer métastatique STADE IV	40 à 55 %	3,8 %

Tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est estimée à environ 14 % [BOSSARD2007]. Pour les cancers diagnostiqués à un stade localisé, alors le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical, la survie à 5 ans peut atteindre 50 %. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique ce qui grève la survie. Néanmoins, ces dernières années, la recherche sur le cancer du poumon non à petites cellules des stades les plus avancés a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'arrivée de nouvelles techniques et de nouvelles molécules. Sont mieux connus la séquence optimale d'administration de la radiothérapie et de la chimiothérapie des stades III non opérables ou encore, pour les stades métastatiques, les protocoles de chimiothérapie selon les différents profils de patients.

Au vu de l'ensemble des données publiées ces dernières années, il est apparu nécessaire de mettre à disposition des médecins impliqués des recommandations de pratiques cliniques sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

¹ Horner MJ et coll. SEER Cancer statistics review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD.

Plusieurs documents sur la prise en charge des cancers du poumon sont à accessibles sur le site de l'Institut National du Cancer :

- Guide ALD 30 Cancers du poumon et mésothéliome pleural malin à l'attention du médecin traitant².
- Label conjoint HAS-INCa : *Cancer primitif non à petites cellules du poumon, pratiques chirurgicales*. Recommandations de la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV)³
- Cancer du poumon non à petites cellule : Prise en charge thérapeutique. Document de synthèse des recommandations⁴
- Le présent document : Prise en charge thérapeutique des formes localisées non opérables, formes localement avancées et métastatiques du cancer du poumon non à petites cellules, qui aborde en particulier :
 - ✓ la prise en charge d'un stade I ou II en cas de contre-indication à la chirurgie : indications de la radiothérapie et place des nouvelles techniques (telle que la radiothérapie stéréotaxique et la radiofréquence) ;
 - ✓ la prise en charge d'un stade III chez un patient non opérable (tumeur non résécable et/ou contre-indication à la chirurgie) : modalités de réalisation de la radiothérapie et séquence d'administration de la chimiothérapie ;
 - ✓ la prise en charge d'un stade IV : indications et modalités des chimiothérapies et thérapies ciblées de première ligne, de maintenance et de deuxième ligne, selon les différents profils de patients (en particulier selon le statut mutationnel du gène de l'EGFR) ; cas particuliers des CPNPC avec un nombre limité de métastases ;
 - ✓ la prise en charge symptomatique des métastases cérébrales, désobstructions bronchiques, des épanchements pleuraux et des symptômes thoraciques.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont disponibles gratuitement sur internet de l'INCa⁵. Un document annexe, disponible sur demande, regroupe les tableaux décrivant les protocoles et les résultats détaillés des études sélectionnées.

Les recommandations sont utilisées dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires pour définir la stratégie thérapeutique qui sera proposée au patient. Ainsi la mise en œuvre des recommandations tient compte de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence. Un registre actualisé des essais français est disponible sur le site www.e-cancer.fr.

² <http://www.e-cancer.fr/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-traitants>.

³ <http://www.e-cancer.fr/en/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-les-societes-savantes-labellisees-conjointement-par-l-inca-et-la-has>.

⁴ <http://www.e-cancer.fr/en/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca>.

⁵ <http://www.e-cancer.fr/en/les-soins/recommandations/les-recommandations-destinees-aux-medecins-specialistes/recommandations-produites-par-l-inca>.

MÉTHODE

Ces recommandations actualisent les dernières recommandations françaises de prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) publiées en 2002. Celles-ci reposaient alors sur les données de la littérature disponibles jusqu'en 1998.

La recherche bibliographique du présent document a permis d'identifier les études publiées depuis. Les critères de recherche et de sélection retenus sont exposés en annexe 1.

L'analyse clinique et méthodologique a porté sur 112 références publiées entre 1998 et 2010. Pour chaque question, l'analyse de la littérature a permis la formulation de conclusions, auxquelles ont été attribués des niveaux de preuve.

Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles (voir annexe 5) ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

Les recommandations ont ensuite été formulées en s'appuyant sur ces conclusions et les discussions conduites au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire (voir Groupe de travail) représentatif des disciplines concernées.

Le groupe de travail s'est réuni à 4 reprises entre avril 2008 et octobre 2009. La relecture nationale auprès d'experts mobilisés notamment par les réseaux régionaux de cancérologie a été réalisée en juillet 2009 à l'aide d'une grille de lecture basée sur la grille AGREE⁶. Les commentaires ont été analysés et la traçabilité des modifications est disponible en annexes 6 et 7.

Deux niveaux de gradation pour les recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis des experts mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

⁶AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12(1):18-23.

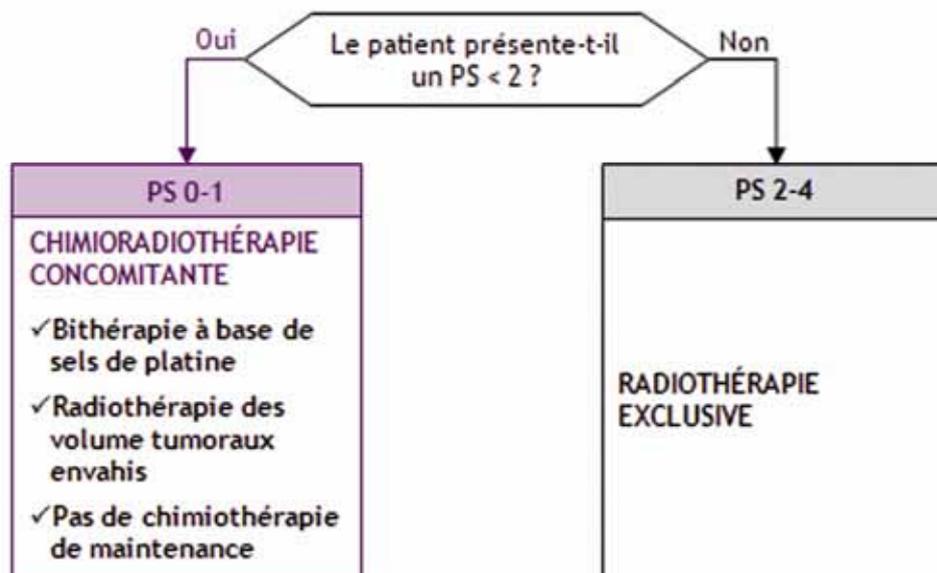
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

ARBRES DES DÉCISION

1. STADE I-II NON OPÉRABLE

STADE I ET CONTRE-INDICATION CHIRURGICALE	STADE II ET CONTRE-INDICATION CHIRURGICALE
RADIOTHÉRAPIE EXTERNE <ul style="list-style-type: none">✓ Limitée au volume tumoral✓ Radiothérapie stéréotaxique à envisager systématiquement✓ Chimiothérapie concomitante (à discuter)<ul style="list-style-type: none">▪ Tumeur endobronchique superficielle exclusive : curiethérapie (à discuter)	RADIOTHÉRAPIE EXTERNE CONFORMATIONNELLE <ul style="list-style-type: none">✓ Chimiothérapie concomitante (à discuter)✓ Limitée au volume tumoral

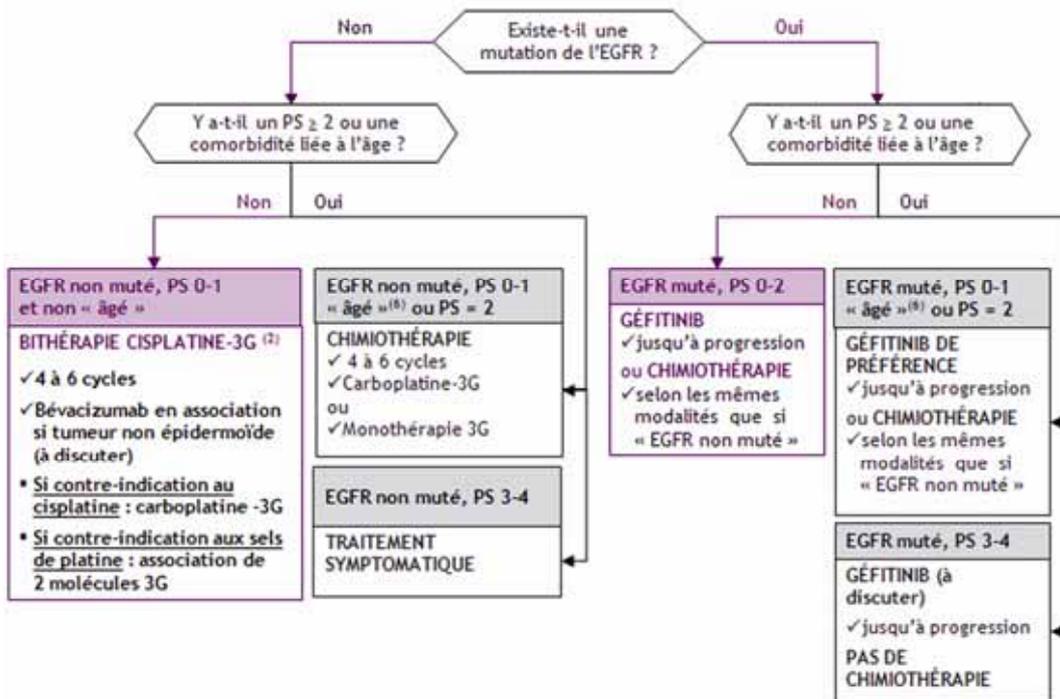
2. STADE III NON OPÉRABLE



- * L'éligibilité d'un patient au traitement chirurgical dépend :
- du caractère résécable ou non de la tumeur (tableaux 2 et 3)
 - du patient : absence de contre-indication et non refus de la chirurgie

3. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE, TRAITEMENT DE MAINTENANCE, TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

TRAITEMENT DE 1^{ERE} LIGNE

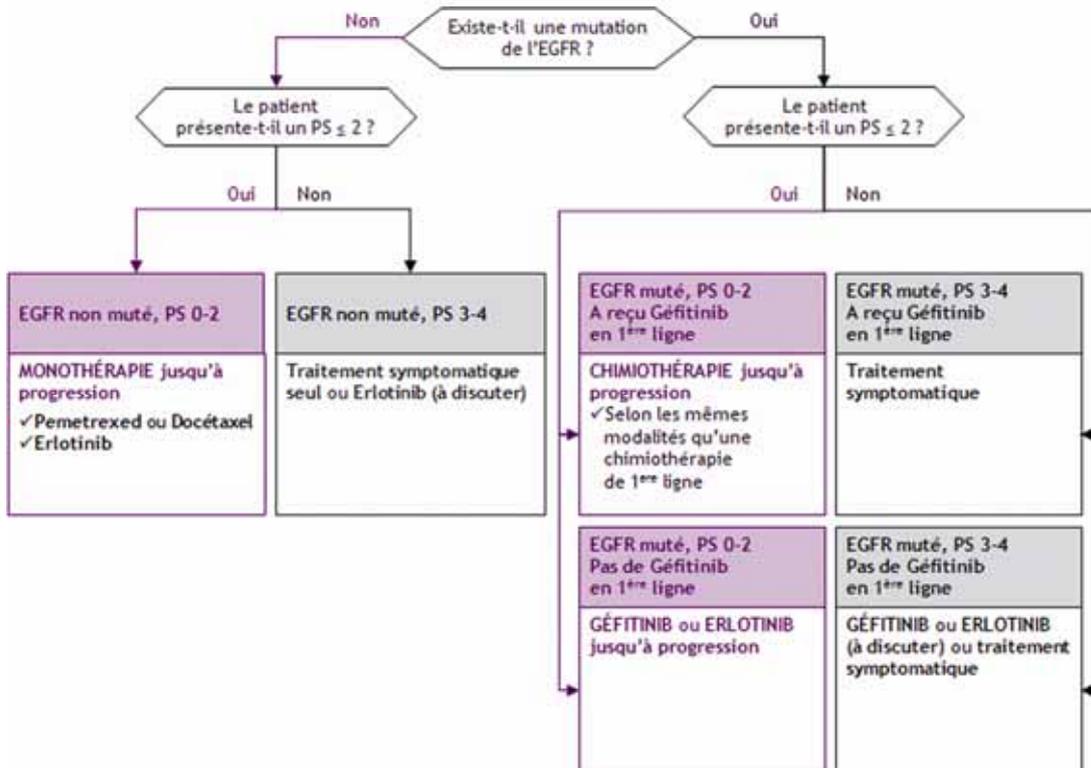


TRAITEMENT DE MAINTENANCE

Tumeur à prédominance non épidermoïde(4)
Traitement de maintenance(3) (à discuter) ✓ Bévécizumab jusqu'à progression si était associé à la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne ✓ Pemetrexed jusqu'à progression(5)

- (1) Le cas particulier des stades métastatiques avec un nombre limité de métastase(s) n'est pas inclus ici.
- (2) 3G : molécule de troisième génération (docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed pour les tumeurs à prédominance non épidermoïde, vinorelbine).
- (3) Défini comme tout nouveau traitement instauré immédiatement après finalisation d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, chez les patients répondeurs ou stables.
- (4) En l'absence de données publiées, le cas particulier du traitement de maintenance par erlotinib n'a pas été intégré ici.
- (5) Pour le pemetrexed, son AMM précise que le traitement en 1^{ère} ligne doit avoir été un doublet de platine avec de la gemcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel.
- (6) L'âge chronologique n'est pas un critère suffisant pour établir les possibilités de traitement. Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans.

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} LIGNE



RECOMMANDATIONS

1. STADE I NON OPÉRABLE

La prise en charge de référence des tumeurs de stade I repose sur la chirurgie parfois associée à des traitements adjuvants. Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou au refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale :

- une radiothérapie externe à visée curative est recommandée, ciblée exclusivement au volume tumoral :
 - ✓ d'après les données disponibles, la radiothérapie en condition stéréotaxique permet un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à une radiothérapie conformationnelle. Une radiothérapie en condition stéréotaxique doit donc être systématiquement envisagée (à l'exclusion des cas de tumeurs endobronchiques) ;
 - ✓ pour les plus petites tumeurs, la radiofréquence semble permettre un taux de contrôle tumoral comparable à celui obtenu par radiothérapie conformationnelle. Il n'existe aucune donnée comparative avec la radiothérapie stéréotaxique ;
- une chimiothérapie concomitante pourra être discutée ;
- dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique superficielle exclusive, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe.

2. STADE II NON OPÉRABLE

Le traitement de référence des tumeurs de stade II inclut une chirurgie ; seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou au refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale :

- une radiothérapie externe conformationnelle à visée curative est recommandée, si l'état respiratoire du patient le permet. Elle est réalisée avec un fractionnement classique. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis ;
- une chimiothérapie concomitante pourra être discutée.

3. STADE III NON OPÉRABLE

Les cancers du poumon non à petites cellules de stade III représentent un groupe hétérogène de tumeurs. **Une chirurgie sera réalisée chaque fois que possible.** Deux éléments sont pris en compte : la résecabilité de la tumeur et l'opérabilité liée au patient (contre-indication chirurgicale ou refus de la chirurgie).

3.1. Préambule : évaluation de la résecabilité tumorale

La résecabilité est évaluée dans un premier temps en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire. Trois situations sont possibles (Tableau 2) :

- tumeur résecable : T3 N1 ;
- tumeur non résecable : T4 N0-N2⁷, Tout T N3.

Résecabilité à envisager au cas par cas : IIIA - T1-3 N2. Pour cette dernière situation (tumeurs IIIA - T1-3 N2 - métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux), l'indication de la chirurgie peut être discutée en s'appuyant sur la classification proposée par l'American college of chest physicians (ACCP) (Tableau 3).

3.2. Patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale

Sont inclus ici les stades IIIA non résecables et les stades IIIB ou encore le cas des patients présentant un refus ou une contre-indication à la chirurgie.

Pour ces patients, le traitement de référence repose sur une chimioradiothérapie concomitante, à base de sels de platine.

- La chimioradiothérapie concomitante doit être réalisée sans délai ; la chimiothérapie d'induction n'est pas recommandée.
- Il n'est pas recommandé de compléter la chimioradiothérapie par une chimiothérapie de maintenance.
- La radiothérapie conformationnelle est la technique de référence pour ces tumeurs.
- Il est recommandé de limiter l'irradiation aux volumes tumoraux envahis.
- En cas d'impossibilité de réaliser une chimiothérapie concomitante, une chimioradiothérapie séquentielle peut être proposée.
- Pour les patients avec un score de performance de 2 et plus, le traitement repose sur une radiothérapie exclusive. En cas de contre-indication à la radiothérapie, la chimiothérapie exclusive est à discuter.

⁷ Pour certains patients rigoureusement sélectionnés T4 N0-1, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

Stade III - Évaluation de la résecabilité tumorale

Tableau 2. Stade III : résecabilité tumorale selon le stade cTNM

Stades	cTNM	Tumeur résecable	Tumeur non résecable
IIIA	T3, N1	<input checked="" type="checkbox"/> ⁽¹⁾	
	T4, N0-1		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽²⁾
	T1-3, N2	Voir Tableau 3	
IIIB	T4, N2		<input checked="" type="checkbox"/>
	Tous T, N3		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽³⁾

(1) Prise en charge identique à celle des patients T3 N0 opérable (stade II).

(2) Pour certains patients rigoureusement sélectionnés, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

(3) Contre-indication à la chirurgie, en dehors de situations oncologiques particulières.

Tableau 3. Stade IIIA : résecabilité des tumeurs N2

ACCP	Diagnostic N2	Résecabilité
IIIA1	sur pièce opératoire (postopératoire)	Résecable par définition puisque exérèse déjà faite
IIIA2	lors de la thoracotomie (peropératoire)	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable <i>Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades « non opérables »</i>
IIIA3 ⁽¹⁾	lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : « non IIIA4 »	Résecabilité à discuter au cas par cas
IIIA4 ⁽²⁾	lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : adénopathies « multizones », bulky au scanner, fixées et/ou en rupture capsulaire à la médiastinoscopie	Pas d'exérèse chirurgicale

(1) La difficulté réside dans la définition de ce stade dont les limites sont floues et dépendent des techniques d'investigation utilisées. De plus, ces techniques ayant évolué au cours du temps, il est difficile de disposer de séries importantes homogènes et donc d'extrapoler les résultats de thérapeutiques obtenues dans des sous-groupes historiques de patients.

(2) Groupe pronostique qui peut être apparenté au stade IIIB-N3.

4. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

La prise en charge de ces cancers repose sur le traitement systémique.

La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR. On estime à environ 15 % le pourcentage de patients présentant une mutation de ce gène en Europe.

D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

4.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

4.1.1. Traitement de référence

- Le traitement repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ne sont pas indiqués chez ces patients.
- En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacicumab peut également être associé à l'association « molécule de troisième génération - sel de platine ».

❖ **Choix de la (des) molécule(s) de troisième génération**

- Les molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel), la vinorelbine et le pemetrexed.
- Le pemetrexed est réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde.
- Le risque de toxicité est comparable entre les différentes molécules, néanmoins les manifestations toxiques peuvent être qualitativement différentes : le choix parmi ces molécules s'appuie donc sur les antécédents et comorbidités connus du patient et le profil de tolérance spécifique de chaque molécule. Apparu plus récemment, le pemetrexed semble présenter un profil de toxicité intéressant car moins hématotoxique.

❖ **Durée du traitement**

- La durée optimale du traitement se situe entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie.
- En cas d'adjonction de bévacicumab à la chimiothérapie, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

4.1.2. Situation particulière des patients avec un score de performance⁸ ≥ 2 ou en présence de comorbidités liées à l'âge

❖ Patient âgé

- L'âge chronologique seul n'est pas un critère suffisant pour contre-indiquer un traitement associant une chimiothérapie de troisième génération à du cisplatine. Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans, pour établir les possibilités ou non de cette association, en tenant compte également de ses antécédents et comorbidités.
- Selon les résultats de cette évaluation, d'autres protocoles pourront être proposés : chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie.

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : la bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine n'est pas recommandée du fait du risque toxique associé. Le traitement de première intention repose alors sur une chimiothérapie de troisième génération, seule ou associée au carboplatine.
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

4.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

4.2.1. Traitement de référence

- Un patient porteur d'une mutation activatrice connue de l'EGFR doit recevoir en première ou en deuxième ligne un inhibiteur de la tyrosine kinase.
- Il n'y a pas de bénéfice en survie globale démontré à ce jour à prescrire le TKI en première ligne par rapport à le prescrire en deuxième ligne, après une chimiothérapie.
- Ainsi, chez ces patients, le traitement de première ligne repose sur un inhibiteur de la tyrosine kinase (géfitinib) en monothérapie ou sur une bithérapie associant une chimiothérapie⁹ de troisième génération au cisplatine.
- Le géfitinib est, à ce jour, le seul inhibiteur de la tyrosine kinase ayant montré un bénéfice en première ligne de traitement, en monothérapie. En cas de traitement par géfitinib, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.
- En cas de traitement par chimiothérapie en première ligne, un inhibiteur de la tyrosine kinase sera prescrit en deuxième ligne de traitement
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase en concomitant de la chimiothérapie sont contre-indiqués.

⁸ Le choix du traitement et les modalités de la chimiothérapie sont ici identiques à celles précédemment présentées chez les patients pour lesquels il n'existe pas de mutation de l'EGFR (voir page 12).

⁹ Le choix du traitement et les modalités de la chimiothérapie sont ici identiques à celles précédemment présentées chez les patients pour lesquels il n'existe pas de mutation de l'EGFR (voir page 12).

4.2.2. Situations particulières

❖ Patient âgé

- Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans. Chez les patients considérés comme « âgés » au terme de cette évaluation, un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie pour ces patients, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie).

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération en monothérapie ou associée au carboplatine).
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : un traitement par TKI (géfitinib) doit être discuté. La prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

4.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

- Si le patient présente un score de performance de 0 ou 1 : le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée.
- Si le patient présente un score de performance de 2 à 4 : il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de première ligne :
 - ✓ si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes ;
 - ✓ en l'absence de connaissance du statut EGRF, le choix d'un traitement par géfitinib tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (absence de tabagisme ou tabagisme sévère et inférieur à 10 paquets-années, histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique), en particulier chez les patients non éligibles à une chimiothérapie. En cas de traitement par géfitinib, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin de l'adapter en l'absence d'efficacité.

5. STADE IV : TRAITEMENT DE MAINTENANCE

L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci, par l'instauration d'un nouveau traitement chez les patients répondeurs ou stables.

En avril 2010, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'erlotinib a été étendue au traitement de maintenance chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. À ce jour, les données cliniques dans cette indication n'étant pas publiées, la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique ne peut donc être précisée. L'intitulé de l'AMM précise néanmoins que la prescription de l'erlotinib doit tenir compte des facteurs associés à une survie prolongée (sans autre précision) et qu'aucun bénéfice en survie (ou autre critère cliniquement pertinent) n'a pu être montré en l'absence de mutation de l'EGFR.

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde

- Chez les patients stables ou répondeurs à une chimiothérapie de première ligne, une monothérapie par pemetrexed peut être proposée jusqu'à progression comme relais immédiat de la bithérapie. L'autorisation de mise sur le marché du pemetrexed précise que le traitement de première ligne doit avoir été un doublet de platine avec de la gemcitabine ou une taxane. Le pemetrexed est alors maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.
- Chez les patients stables ou répondeurs à un traitement de première ligne associant le bévacizumab à la chimiothérapie, le bévacizumab est maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.

6. STADE IV : TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

6.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

6.1.1. Traitement de référence

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Il repose sur une monothérapie, par une chimiothérapie de troisième génération ou une thérapie ciblée :

- les chimiothérapies de troisième génération sont le pemetrexed (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde) ou le docétaxel ;
- l'erlotinib est actuellement la seule thérapie ciblée disposant d'une autorisation de mise sur le marché chez ces patients.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de comparer le bénéfice clinique apporté par ces différents traitements dans cette sous-population de patients.

- Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

6.1.2. Situations particulières

Si le patient présente un score de performance de 3 ou 4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie de troisième génération n'est recommandée.

6.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

Traitement de référence

- Si le patient n'a pas reçu de géfitinib en première ligne, un traitement par un TKI est recommandé en deuxième ligne, par géfitinib ou erlotinib.

Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Il est recommandé, quel que soit le score de performance du patient.

Les données publiées dans cette sous-population de patients ont montré une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression avec le géfitinib en comparaison à une chimiothérapie. Pour l'erlotinib, des données complémentaires seraient nécessaires pour mieux définir le bénéfice apporté par ce traitement dans cette sous-population.

- Si le patient a reçu du géfitinib en première ligne de traitement, il n'est pas recommandé de traiter par un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase.

Le traitement de la rechute ou de la progression tumorale repose alors sur une chimiothérapie. Ses modalités sont définies selon les principes d'une chimiothérapie de première ligne (voir chapitre « Traitement de première ligne »).

6.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

Chez ces patients, il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de deuxième ligne.

Si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes.

En l'absence de connaissance du statut EGFR :

- **si le patient présente un score de performance de 0 ou 1** : le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée ;
- **si le patient présente un score de performance de 2 à 4** : le choix du traitement par un TKI (géfitinib ou erlotinib) tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (tabagisme sévère et inférieur à 10 paquets-années histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique) et du traitement reçu en première ligne :
 - ✓ en cas de traitement par géfitinib, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité.
 - ✓ si le patient présente un score de performance de 3 ou 4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

7. STADE IV : CAS PARTICULIER : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASE(S)

En cas de maladie métastatique, une approche à visée curative peut être envisagée en cas de :

- métastase pulmonaire ou surrénalienne unique ;
- métastases cérébrales ≤ 3 .

Une tumeur T1-3, N0-1 avec une localisation métastatique d'emblée et unique bénéficie :

- pour la tumeur primitive, d'une chirurgie ;
- pour le site métastatique :
 - ✓ métastase pulmonaire ou surrénalienne : d'une chirurgie ;
 - ✓ métastase cérébrale : d'une neurochirurgie ou d'une radiothérapie stéréotaxique.

En cas de tumeur T1-3, N0-1 avec 2 ou 3 métastases cérébrales (synchrones ou métachrones), une prise en charge à visée curative doit être discutée et repose alors sur une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement local des métastases cérébrales.

Chez un malade ayant antérieurement bénéficié d'une chirurgie pour son cancer du poumon, lorsque la rechute se manifeste par une métastase unique (cérébrale, pulmonaire ou surrénalienne), une prise en charge curative du site métastatique est également recommandée.

Après le traitement local de la (des) métastase(s) cérébrale(s) par neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique, une irradiation complémentaire de l'encéphale en totalité ou du lit opératoire peut être discutée. Une chimiothérapie complémentaire peut être proposée.

8. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE

La prise en charge symptomatique globale (douleur, nutrition, etc.) fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients.

8.1. Symptômes thoraciques

En cas de symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) prédominants graves, une radiothérapie thoracique à visée palliative délivrée de façon hypofractionnée peut être proposée.

8.2. Obstruction bronchique

Un traitement désobstructif endobronchique est indiqué dans les obstructions proximales graves (trachée et/ou bronches principales, parfois bronches lobaires) par une radiothérapie, technique laser, une thermocoagulation, une cryothérapie. Il sera réalisé par un opérateur entraîné qui jugera de l'opportunité de compléter la désobstruction par la mise en place d'une prothèse endoluminale, en particulier en cas de compression extrinsèque majeure de la lumière bronchique.

En cas de réapparition d'une obstruction bronchique après un traitement antérieur par radiothérapie, une curiethérapie peut être discutée.

8.3. Métastases cérébrales

La radiothérapie cérébrale hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases cérébrales multiples (> 3).

8.4. Épanchement pleural symptomatique

En cas d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, le traitement de référence repose sur un talcage pleural sous thoracoscopie.

Lorsque le talcage perthoracoscopique n'est pas réalisable, l'instillation intrapleurale de talc en suspension peut être discutée. Le drainage percutané à demeure est réservé à des situations exceptionnelles.

RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRE

RECOMMANDATIONS

1. STADE I OU II NON OPÉRABLE

1.1. Stade I

La prise en charge de référence des tumeurs de stade I repose sur la chirurgie parfois associée à des traitements adjuvants. Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou au refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale.

- Une radiothérapie externe à visée curative est recommandée, ciblée exclusivement au volume tumoral.
- D'après les données disponibles, la radiothérapie en condition stéréotaxique permet un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à une radiothérapie conformationnelle. Une radiothérapie en condition stéréotaxique doit donc être systématiquement envisagée (à l'exclusion des cas de tumeurs endobronchiques).
- Pour les plus petites tumeurs, la radiofréquence semble permettre un taux de contrôle tumoral comparable à celui obtenu par radiothérapie conformationnelle. Il n'existe aucune donnée comparative avec la radiothérapie stéréotaxique.
- Une chimiothérapie concomitante pourra être discutée.
- Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique superficielle exclusive, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe.

1.2. Stade II

Le traitement de référence des tumeurs de stade II inclut une chirurgie ; seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou au refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale :

- une radiothérapie externe conformationnelle à visée curative est recommandée, si l'état respiratoire du patient le permet. Elle est réalisée avec un fractionnement classique. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis ;
- une chimiothérapie concomitante pourra être discutée.

ARGUMENTAIRE

STADE I OU II : PATIENTS NON OPÉRABLES

Le traitement de référence des tumeurs de stade I ou II inclut une chirurgie tumorale ; seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou au refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale.

1.3. Sélection bibliographique

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectif de préciser les volumes et le fractionnement de l'irradiation. Par ailleurs, l'émergence de techniques récentes (radiothérapie stéréotaxique et radiofréquence) a nécessité une revue spécifique des données sur ces thèmes.

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4.

1.4. Synthèse des données de la littérature

1.4.1. Radiothérapie en condition stéréotaxique

Jusqu'à récemment, la radiothérapie conventionnelle était le traitement de référence des patients présentant une tumeur de stade I ou II non opérables. Néanmoins, en comparaison à la chirurgie, les résultats restent décevants avec :

- un contrôle local entre 44 % et 66 % à 2 ans selon les études [KROL1996] [GAUDEN2001] [MORITA1997] ;
- une survie globale à 3 ans estimée à 34 % ([HAASBEEK2008]) et à 5 ans à moins de 30 % ([KROL1996] [GAUDEN2001] [MORITA1997] [SIRZEN2003] [BRADLEY2003]).

En comparaison à la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie stéréotaxique constitue une radiothérapie de haute précision qui présente l'avantage de cibler parfaitement la tumeur en contrôlant mieux l'immobilité du patient et en prenant en compte les mouvements de la tumeur lors de l'imagerie. De ce fait, il est possible de délivrer des doses très élevées au niveau de la tumeur tout en diminuant les doses sur les organes situés à proximité des lésions tumorales (gradient de doses élevé) afin de limiter la toxicité.

Il n'existe à ce jour aucune étude prospective randomisée de phase III publiée sur la radiothérapie stéréotaxique en comparaison à la radiothérapie conventionnelle. Néanmoins, ces dernières années, la radiothérapie stéréotaxique a fait l'objet de nombreuses études préliminaires (séries de cas rétrospectives et phases II), en faveur d'une augmentation du contrôle local et de la survie des patients en comparaison à la radiothérapie conventionnelle.

Tableau 4. Radiothérapie stéréotaxique - Résultats des études

AUTEURS	[HIRAOKA 2007A]	[LAGERWAARD 2008]	[BAUMANN 2006]	[UEMATSU 2001]	[PENNATHUR 2009]	[ONISHI 2007]	[STEPHANS 2009]	[BEITLER 2006]	[VANDERVOOR TVANZ 2009]	[XIA 2006]	[NYMAN 2006]	[COLLINS 2009]	[SCORSETTI 2007]	[TIMMERMAN 2006]	[FAKIRIS 2009]	[ZIMMERMANN 2006]	[BAUMANN 2009]	[KOTO 2007]
TYPE D'ÉTUDES	SÉRIES DE CAS													PHASE II				
	Rétrospectives							Prospectives										
n=	241	206	138	50	21	257	86	67	70	25	45	20	43	70	70	68	57	31
STADE																		
T1NOMO	64%	59%	40%	48%	67%	64%	72%		56%	Stade I	40%		67%	50%	49%	100%	70%	61%
T2NOMO	IB: 36%	41%	60%	52%	IB: 33%	36%	28%		44%		60%		IB :33%	50%	51%			
Médicalement inopérables	67%	81%	96%	42%	100%	61%	100%		93%	100%	95%	100%	100%	100%	100%	NR	93%	64%
TAUX DE CONTRÔLE LOCAL																		
1 an							98%			96%							96%	
2 ans									60 Gy: 96% 45 Gy: 78%	96%		100%		95%			88%	
3 ans			84%			BED<100 Gy : 37% BED>100 Gy : 84%				96%					88%	88%	92%	T1: 78% T2: 40%
SURVIE GLOBALE																		
1 an		81%			81%		81%	63%	83%	100%	80%		93%			83%	86%	
2 ans		64%						44%	62%	91%	71%	87%	53%	55%		71%	65%	
3 ans	BED<100 Gy : 42% BED>100 Gy : 46%		52%	66%		57%				91%	55%				43%	51%	60%	72%
5 ans			26%			BED<100 Gy : 20% BED>100 Gy : 54%		16%			30%							

Selon les études (synthétisées dans le tableau 4), les taux de contrôle de la maladie à 2 ans ont été compris entre 78 % et 100 % et les survies globales à 3 ans restent systématiquement supérieures à celles constatées avec la radiothérapie conformationnelle (42 à 91 %), bien que les données ne soient pas comparatives.

Alors que les protocoles d'irradiation (en particulier les doses délivrées) étaient variables d'un essai à l'autre et les populations plus ou moins sévères (répartition par stades et pourcentage de patients effectivement non opérables variables d'une étude à l'autre), ces résultats convergent tous en faveur de la radiothérapie stéréotaxique.

Une toxicité sévère tardive (> grade 3) apparaît chez moins de 10 % des patients, principalement pour les tumeurs centrales ou étendues et dans le cas de BED¹⁰ supérieures à 180 Gray (pneumopathies notamment). Les événements indésirables les plus communément observés incluent principalement la fatigue (30 % des patients), les nausées (10 %) et les douleurs thoraciques (8 %). En limitant la dose délivrée à 105 Gray pour les tumeurs centrales, la toxicité tardive est limitée (pneumopathie chez 3 % des patients) [HAASBEEK2008].

CONCLUSIONS

Pour les tumeurs de stade T1-2, N0, M0, la radiothérapie stéréotaxique apporte un bénéfice sur le taux de contrôle de la maladie et la survie globale des patients en comparaison à la radiothérapie conformationnelle (Niveau de preuve C).

1.4.2. Radiofréquence

La radiofréquence entraîne la nécrose des cellules par coagulation en délivrant de façon très ciblée une température de 90 à 100°C au contact de la tumeur *via* une électrode guidée par scanner.

La synthèse méthodique de [HAASBEEK2008] a analysé les données publiées. Peu d'études sont à ce jour, disponibles sur l'utilisation de la radiofréquence chez les patients atteints de tumeurs de stade I ou II et le suivi en est encore très limité. Les taux de contrôle local à 2 ans sont comparables à ceux observés avec une radiothérapie conventionnelle et varient considérablement selon la taille tumoral (64 % pour les tumeurs T1 ; 25 % pour les tumeurs T2) et la localisation de la tumeur. Des analyses multivariées ont suggéré que la technique était surtout efficace pour les très petites tumeurs et les tumeurs éloignées des vaisseaux. La toxicité la plus fréquemment observée est le pneumothorax (de 18 à 55 % selon les séries) ; la mortalité liée directement à la technique étant d'environ 3 %.

CONCLUSIONS

Pour les plus petites tumeurs, le taux de contrôle tumoral par radiofréquence est comparable à celui obtenu avec la radiothérapie conformationnelle (Niveau de preuve C).

¹⁰ BED : Biologically Effective Dose.

1.5. Discussion

1.5.1. Volume et modalités d'irradiation

- En l'absence de données permettant de définir le volume d'irradiation optimal d'un stade I et II, les recommandations ont été extrapolées à partir des résultats des études réalisées chez les patients de stades III non résécables d'emblée ou non opérables (voir chapitre stade III, non opérable). Ainsi, les volumes retenus et recommandés sont identiques, quel que soit le stade et doivent être limités aux volumes tumoraux envahis.
- En cas de radiothérapie exclusive, les doses habituelles sont de 66 à 70 Gy, à raison de 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

1.5.2. Chimioradiothérapie concomitante

- Pour les tumeurs de stade I ou II, il n'existe pas de données permettant d'évaluer le bénéfice apportée par la chimiothérapie en association à la radiothérapie. Néanmoins, son intérêt a été démontré pour les tumeurs de stades III non résécables d'emblée ou non opérables (voir chapitre stade III, non opérable). Par extrapolation, son indication peut donc également se discuter dans les stades les plus précoces en association à la radiothérapie conformationnelle.

RECOMMANDATIONS

2. STADE III NON OPÉRABLE

2.1. Préambule : évaluation de la résecabilité tumorale

La résecabilité est évaluée dans un premier temps en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire. Trois situations sont possibles (Tableau 5) :

- tumeur résecable : T3 N1 ;
- tumeur non résecable : T4 N0-N2¹¹, Tout T N3 ;
- résecabilité à envisager au cas par cas : IIIA - T1-3 N2. Pour cette dernière situation (tumeurs IIIA - T1-3 N2 - métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux), l'indication de la chirurgie peut être discutée en s'appuyant sur la classification proposée par l'American college of chest physicians (ACCP) (Tableau 6).

2.2. Patients non éligibles À une prise en charge chirurgicale

Sont inclus ici les stades IIIA non résecables et les stades IIIB ou encore le cas des patients présentant un refus ou une contre-indication à la chirurgie.

Pour ces patients, le traitement de référence repose sur une chimioradiothérapie concomitante, à base de sels de platine.

- La chimioradiothérapie concomitante doit être réalisée sans délai ; la chimiothérapie d'induction n'est pas recommandée.
- Il n'est pas recommandé de compléter la chimioradiothérapie par une chimiothérapie de maintenance.
- La radiothérapie conformationnelle est la technique de référence pour ces tumeurs.
- Il est recommandé de limiter l'irradiation aux volumes tumoraux envahis.
- En cas d'impossibilité de réaliser une chimiothérapie concomitante, une chimioradiothérapie séquentielle peut être proposée.
- Pour les patients avec un score de performance de 2 et plus, le traitement repose sur une radiothérapie exclusive. En cas de contre-indication à la radiothérapie, la chimiothérapie exclusive est à discuter.

¹¹ Pour certains patients rigoureusement sélectionnés T4 N0-1, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

Stade III - Évaluation de la résecabilité tumorale

Tableau 5. Stade III : résecabilité tumorale selon le stade cTNM

Stades	cTNM	Tumeur résecable	Tumeur non résecable
IIIA	T3, N1	<input checked="" type="checkbox"/> ⁽¹⁾	
	T4, N0-1		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽²⁾
	T1-3, N2	Voir Tableau 6	
IIIB	T4, N2		<input checked="" type="checkbox"/>
	Tous T, N3		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽³⁾

(1) Prise en charge identique à celle des patients T3 N0 opérable (stade II).

(2) Pour certains patients rigoureusement sélectionnés, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

(3) Contre-indication à la chirurgie, en dehors de situations oncologiques particulières.

Tableau 6. Stade IIIA : résecabilité des tumeurs N2

ACCP	Diagnostic N2	Résecabilité
IIIA1	Sur pièce opératoire (postopératoire)	Résecable (par définition)
IIIA2	Lors de la thoracotomie (peropératoire)	Continuer l'exérèse si la résection complète peut être obtenue Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades « non opérables »
IIIA3 ⁽¹⁾	Lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : « non IIIA4 »	Situation à envisager au cas par cas
IIIA4 ⁽²⁾	Lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : adénopathies « multizones », bulky au scanner, fixées et/ou en rupture capsulaire à la médiastinoscopie	Non résecable

(1) La difficulté réside dans la définition de ce stade dont les limites sont floues et dépendent des techniques d'investigation utilisées. De plus, ces techniques ayant évolué au cours du temps, il est difficile de disposer de séries importantes homogènes et donc d'extrapoler les résultats de thérapies obtenus dans des sous-groupes historiques de patients.

(2) Groupe pronostique qui peut être apparenté au stade IIIB-N3.

ARGUMENTAIRE

STADE III : PATIENT NON OPÉRABLE

Ce chapitre a pour objectif de préciser les modalités thérapeutiques des patients atteints d'un CBNPC de stade III définis non opérables au terme du bilan d'extension et fonctionnel, du fait d'une tumeur non résécable, d'une contre-indication chirurgicale ou d'un refus de la chirurgie.

2.3. Sélection bibliographique

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectif :

- de préciser les volumes et modalités de la radiothérapie ;
- de définir la séquence optimale d'administration de la chimioradiothérapie ;
- d'établir des recommandations spécifiques pour la population des patients présentant un score de performance de 2 et plus.

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4.

La prise en charge chirurgicale des tumeurs primitives associées à un nombre limité de métastases est discutée au chapitre « Nombre limité de métastases ».

Sept études ont été sélectionnées :

- 2 synthèses méthodiques [CCO2000][OKAWARA2006] ;
- 5 essais randomisés [HANNA2008] [KELLY2008] [THOMAS2008] [VOKES2007] [YUAN2007].

2.4. Synthèse des données de la littérature

2.4.1. Volume et fractionnement de l'irradiation

❖ Champs d'irradiation

L'essai randomisé de [YUAN2007], publié en 2007, a comparé l'irradiation du volume tumoral seul (parenchyme pulmonaire et ganglions envahis) à une irradiation à visée prophylactique élargie à l'ensemble du hile et médiastin ipsilatéraux.

Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie. Les taux de réponses objectives ont été supérieurs pour le bras expérimental (90 % *versus* 79 %) et la toxicité sévère moindre (4 % *versus* 5 % d'œsophagites aiguës, 2 % *versus* 4 % de toxicité hématologique, 1 patient *versus* 3 patients présentant une pneumopathie).

CONCLUSIONS

Lorsqu'elle est limitée au volume tumoral seul, en comparaison à une irradiation élargie aux aires ganglionnaires médiastinales, la radiothérapie :

- ne diminue pas la survie du patient (Niveau de preuve B1) ;
- s'accompagne d'une augmentation des taux de réponses objectives et d'une moindre toxicité (Niveau de preuve C).

❖ Fractionnement de la radiothérapie

La synthèse méthodique de Cancer Care Ontario (CCO) [CCO2000] publiée en 2000 a comparé l'intérêt d'une radiothérapie hyperfractionnée par rapport à une radiothérapie de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy sur 6 semaines.

En conclusion, selon les études incluses, cette synthèse méthodique a rapporté des résultats divergents quant à l'intérêt de la radiothérapie hyperfractionnée en termes de survie globale.

Concernant la radiothérapie hyperfractionnée accélérée continue (CHART - 54 Gy ; 1,5 Gy 3 fois par jour sur 12 jours), un essai était rapporté [SAUNDERS1999]. Il a été montré un bénéfice en survie (médiane à 15,6 mois *versus* 12,9 mois, HR = 0,78 IC95 % [0,65-0,94], p = 0,008), mais au prix d'un surcroît de toxicité aiguë (œsophagites plus sévères et de durée plus longue).

CONCLUSIONS

Les résultats des différentes études sur la radiothérapie hyperfractionnée, en comparaison à une radiothérapie conventionnelle, ne sont pas convergents et ne permettent pas de conclure.

Concernant la radiothérapie hyperfractionnée accélérée continue, un essai a pu mettre en évidence un bénéfice en termes de survie globale en comparaison à la radiothérapie conventionnelle (Niveau de preuve C). Celle-ci est associée à un surcroît d'œsophagites aiguës sévères.

2.4.2. Chimioradiothérapie concomitante *versus* chimioradiothérapie séquentielle

La synthèse méthodique de [OKAWARA2006], publiée en 2006, a comparé chez des patients de stade III non éligibles à une chirurgie, leur survie globale après une chimioradiothérapie concomitante *versus* une administration séquentielle. Les chimiothérapies utilisées étaient des bithérapies et trithérapies à base de sel de platine.

L'ensemble des études incluses a montré un bénéfice en faveur de l'administration concomitante avec un gain de survie d'environ 3 mois (16,5 mois *versus* 13,3 mois (p = 0,004) ; 17 mois *versus* 14,6 mois (p = 0,046) ; 16,6 mois *versus* 12,9 mois (p = 0,023)).

L'administration en concomitant est associée à un surcroît de toxicités hématologiques et d'œsophagites.

CONCLUSIONS

La chimioradiothérapie concomitante apporte un bénéfice en survie globale en comparaison à la chimioradiothérapie séquentielle (Niveau de preuve A).

2.4.3. Chimiothérapie d'induction avant chimioradiothérapie concomitante

L'essai randomisé de [VOKES2007], publié en 2007, a étudié l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par paclitaxel-carboplatine avant l'initiation de la chimioradiothérapie concomitante (radiothérapie conventionnelle de 66 Gy associée à du paclitaxel-carboplatine).

Avec une médiane de survie de 14 mois pour le bras expérimental (chimiothérapie d'induction) *versus* 12 mois ($p=0,3$), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement.

Par ailleurs, le traitement d'induction s'est accompagné d'un surcroît de toxicités sévères (principalement des neutropénies, avec 20 % *versus* 18 %) Ces résultats doivent être interprétés avec précaution : le protocole de chimiothérapie utilisé n'est pas un standard en France et la méthodologie de l'étude est critiquable (présentation succincte des résultats avec absence d'intervalle de confiance et de hasard ratio, protocole de suivi non détaillé).

CONCLUSIONS

Avant la chimioradiothérapie, une chimiothérapie d'induction par paclitaxel-carboplatine n'apporte aucun bénéfice sur la survie des patients (Niveau de preuve B1) et s'accompagne d'un surcroît de toxicités (Niveau de preuve C)

2.4.4. Traitement de maintenance après chimioradiothérapie concomitante

Deux essais randomisés de [KELLY2008] et [HANNA2008], publiés en 2008 ont étudié l'intérêt d'un traitement de maintenance, par respectivement docétaxel et géfitinib chez des patients répondant à une chimioradiothérapie concomitante. Les deux essais ont dû être précocement interrompus du fait des résultats insuffisants constatés sur la survie dès l'analyse intermédiaire. Dans l'essai [KELLY2008], les patients inclus étaient en majorité des stades IIIA avec une bonne fonction ventilatoire.

CONCLUSIONS

Il n'y a pas de bénéfice à administrer de chimiothérapie de maintenance par docétaxel ou géfitinib après la chimioradiothérapie concomitante (Niveau de preuve B1).

2.5. Discussion

Les patients présentant un score de performance (PS) de 2 ou plus étant habituellement exclus des essais, les données disponibles ne permettent d'établir la stratégie thérapeutique optimale dans cette population. Du fait du risque élevé de toxicités lié à la chimioradiothérapie, il paraît raisonnable de proposer à ces patients affaiblis une stratégie moins agressive et de limiter celle-ci au traitement local seul par radiothérapie. En cas de contre-indication à la radiothérapie, un traitement par chimiothérapie peut être discuté selon les modalités définies dans le chapitre stade IV - PS 2 ou 3-4.

RECOMMANDATIONS

3. STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

La prise en charge de ces cancers repose sur le traitement systémique.

La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR. On estime à environ 15 % le pourcentage de patients présentant une mutation de ce gène en Europe.

D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

3.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

3.1.1. Traitement de référence

Le traitement repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée.

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ne sont pas indiqués chez ces patients.
- En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacizumab peut également être associé à l'association « molécule de troisième génération - sel de platine ».

❖ Choix de la (des) molécule(s) de troisième génération

- Les molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel), la vinorelbine et le pemetrexed.
- Le pemetrexed est réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde.
- Le risque de toxicité est comparable entre les différentes molécules, néanmoins les manifestations toxiques peuvent être qualitativement différentes : le choix parmi ces molécules s'appuie donc sur les antécédents et comorbidités connus du patient et le profil de tolérance spécifique de chaque molécule. Apparue plus récemment, le pemetrexed semble présenter un profil de toxicité intéressant car moins hématotoxique.

❖ Durée du traitement

- La durée optimale du traitement se situe entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie.
- En cas d'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

3.1.2. Situation particulière des patients avec un score de performance¹² ≥ 2 ou en présence de comorbidités liées à l'âge

❖ Patient âgé

- L'âge chronologique seul n'est pas un critère suffisant pour contre-indiquer un traitement associant une chimiothérapie de troisième génération à du cisplatine. Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans, pour établir les possibilités ou non de cette association, en tenant compte également de ses antécédents et comorbidités.
- Selon les résultats de cette évaluation, d'autres protocoles pourront être proposés : chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie.

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : la bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine n'est pas recommandée du fait du risque toxique associé. Le traitement de première intention repose alors sur une chimiothérapie de troisième génération, seule ou associée au carboplatine.
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

3.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

3.2.1. Traitement de référence

- Un patient porteur d'une mutation activatrice connue de l'EGFR doit recevoir en première ou en deuxième ligne un inhibiteur de la tyrosine kinase.
- Il n'y a pas de bénéfice en survie globale démontré à ce jour à prescrire le TKI en première ligne par rapport à le prescrire en deuxième ligne, après une chimiothérapie.
- Ainsi, chez ces patients, le traitement de première ligne repose sur un inhibiteur de la tyrosine kinase (géfitinib) en monothérapie ou sur une bithérapie associant une chimiothérapie¹³ de troisième génération au cisplatine.
- Le géfitinib est, à ce jour, le seul inhibiteur de la tyrosine kinase ayant montré un bénéfice en première ligne de traitement, en monothérapie. En cas de traitement par géfitinib, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.
- En cas de traitement par chimiothérapie en première ligne, un inhibiteur de la tyrosine kinase sera prescrit en deuxième ligne de traitement
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase en concomitant de la chimiothérapie sont contre-indiqués.

¹² Les critères d'évaluation du score de performance d'un patient sont présentés à la fin du document.

¹³ Le choix du traitement et les modalités de la chimiothérapie sont ici identiques à celles précédemment présentées chez les patients pour lesquels il n'existe pas de mutation de l'EGFR.

3.2.2. Situations particulières

❖ Patient âgé

- Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans. Chez les patients considérés comme « âgés » au terme de cette évaluation, un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie pour ces patients, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie).

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération en monothérapie ou associée au carboplatine).
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : un traitement par TKI (géfitinib) doit être discuté. La prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

3.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

- Si le patient présente un score de performance de 0 ou 1 : le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée.
- Si le patient présente un score de performance de 2 à 4 : il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de première ligne :
 - ✓ si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes ;
 - ✓ en l'absence de connaissance du statut EGRF, le choix d'un traitement par géfitinib tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (absence de tabagisme ou tabagisme sévère et inférieur à 10 paquets-années, histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique), en particulier chez les patients non éligibles à une chimiothérapie. En cas de traitement par géfitinib, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin de l'adapter en l'absence d'efficacité.

ARGUMENTAIRE

STADE IV : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

Le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade IV repose sur un traitement systémique. Ce chapitre a pour objectif de définir les modalités de ce traitement chez les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (traitement de première ligne).

Le cas particulier des patients atteints de métastase(s) cérébrale(s), surrénalienne ou pulmonaire en nombre limité et potentiellement éligible à une chirurgie est traité dans le chapitre « Nombre limité de métastases ».

Les traitements symptomatiques sont abordés dans le chapitre « Prise en charge symptomatique ».

3.4. Sélection bibliographique

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectifs :

- de préciser les protocoles de chimiothérapie et leurs indications selon les différentes sous-populations de patients ;
- de définir la place des nouvelles thérapies ciblées.

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4.

Concernant la chimiothérapie de première ligne, 34 études ont été sélectionnées :

- 3 synthèses méthodiques [CHU2005] [ELLIS2002] [TANVETYANON2007] ;
- 1 méta-analyse sur données individuelles [ARDIZZONI2007] ;
- 8 méta-analyses sur données publiées [BAGGSTROM2007] [DADDARIO2005] [DELBALDO2004] [DOUILLARD2007] [HOTTA2004A] [LECHEVALIER2005] [PUJOL2006] [RAJESWARAN2008] ;
- 22 essais randomisés [BOOTON2006] [COMELLA2007] [DANSON2003] [FOSSELLA2003] [GEBBIA2003] [GEORGOULIAS2008] [GRECO2007] [HELBEEKMO2007] [HOTTA2004] [KELLY2001] [KOSMIDIS2008] [LANGER2008] [MARTONI2005] [MOINPOUR2002] [PACCAGNELLA2006] [PARK2007] [RUDD2005] [SMITH2001] [OHE2007] [SCAGLIOTTI2008] [VONPLESSEN2006] [WILLIAMSON2005].

Concernant les thérapies ciblées de première ligne, 15 études ont été sélectionnées :

- 1 synthèse méthodique [FELD2006] ;
- 14 essais randomisés [BISSETT2005] [BLUMENSCHHEIN2008] [GATZEMEIER2007] [GIACCONE2004] [GRIDELLI2007] [HERBST2004] [HERBST2005] [LEIGHL2005] [MOK2009] [PAZARES2006] [PIRKER2009] [RAMLAU2008] [RECK2009] [SANDLER2006].

3.5. Synthèse des données de la littérature

3.5.1. Les chimiothérapies (hors thérapies ciblées)

❖ Nombre de molécules constituant la chimiothérapie

Monothérapie *versus* bithérapie

Les deux méta-analyses de [DELBALDO2004] et [HOTTA2004], publiées en 2004, ont comparé les bithérapies à base de platine à des monothérapies. Dans l'étude de Hotta *et al.*, les chimiothérapies des essais incluaient toutes une molécule de troisième génération.

Ces deux études ont rapporté un bénéfice en termes de survie globale en faveur de la bithérapie (respectivement HR = 0,83 IC95 % [0,79-0,89] ; p < 0,001 et HR = 0,87 IC95 % [0,80-0,94] ; p < 0,001). La bithérapie était néanmoins associée à un surcroît de toxicités, avec en particulier plus de neutropénies et de nausées/vomissements de grades 3 et 4 [HOTTA2004].

La méta-analyse de [DADDARIO2005] a rapporté des résultats convergents (survie globale à 1 an de 35 % *versus* 25 % ; OR = 1,38 IC95 % [1,17-1,63] ; p < 0,0001).

L'essai randomisé de [GEORGOULIAS2008], publié en 2008, a comparé la survie globale chez des patients traités par docétaxel-gemcitabine *versus* docétaxel seul. L'essai a dû être arrêté prématurément du fait d'un bénéfice en survie globale en faveur de la bithérapie dès les résultats de l'analyse intermédiaire.

CONCLUSIONS

Une bithérapie apporte un bénéfice en termes de survie globale en comparaison à une monothérapie (Niveau de preuve A).

Un surcroît de toxicités est associé à la bithérapie en comparaison à la monothérapie

Bithérapie *versus* trithérapie

Plusieurs études ont comparé la bithérapie à la trithérapie :

- 1 synthèse méthodique [ELLIS2002] ;
- 2 méta-analyses sur données publiées [DELBALDO2004] [BAGGSTROM2007] ;
- 7 essais randomisés [BOOTON2006] [COMELLA2007] [DANSON2003] [GRECO2007] [PACCAGNELLA2006] [RUDD2005] [WILLIAMSON2005].

Seuls les 2 essais de Rudd *et al.* et Paccagnella *et al.* ont montré une différence d'efficacité entre la bithérapie et la trithérapie : l'essai de Rudd *et al.* [RUDD2005] en faveur de la bithérapie et celui de Paccagnella *et al.* [PACCAGNELLA2006] en faveur de la trithérapie ; dans les deux essais le profil de toxicité était en faveur de la bithérapie :

- l'essai de Rudd *et al.* [RUDD2005], initialement destiné à tester la non-infériorité de la bithérapie gemcitabine-carboplatine *versus* la trithérapie mitomycine-ifosfamide-cisplatine, a montré un bénéfice en survie globale en faveur de la bithérapie (10 mois *versus* 7,6 mois ; HR = 0,76 IC95 % [0,61-0,93] ; p = 0,008). Les thrombopénies ont été significativement plus fréquentes dans le bras gemcitabine-carboplatine (11 % *versus* 4 % thrombopénies de grade 3 ; 13 % *versus* 3 % thrombopénies de grade 4). Parallèlement, la bithérapie a été à l'origine de moins de nausées, vomissements, constipation et alopecie, et a été associée à une amélioration de la qualité de vie (selon l'échelle EORTC QLQ-30) ;

- l'échelle de qualité de vie LLCCG (London Lung Cancer Group) n'a pas retrouvé ce résultat. L'amélioration de la qualité de vie était également en faveur de la bithérapie dans l'essai de [BOOTON2006] selon l'échelle de l'EORTC QLQ-30 ;
- l'étude de [PACCAGNELLA2006], a comparé le paclitaxel-carboplatine avec et sans gemcitabine. Les résultats sur la survie globale ont été en faveur de la trithérapie (survie globale médiane de 10,8 mois *versus* 9,3 mois ; 19 % *versus* 11 % à 2 ans), associé à un surcroît de toxicité acceptable [PACCAGNELLA2006]. À noter que cette étude avait initialement le taux de réponses comme objectif principal, l'objectif de survie a été défini secondairement après amendement au protocole et sans justification.

Les autres études retrouvées ont confirmé le surcroît de toxicité de la trithérapie, mais aucune différence d'efficacité entre les traitements n'est apparue :

- Les 2 méta-analyses et 5 essais sur les 7 ([BOOTON2006] [COMELLA2007] [DANSON2003] [GRECO2007] [WILLIAMSON2005]) n'ont montré aucune différence d'efficacité entre la bithérapie et la trithérapie, mais ont, par contre, mis en évidence un surcroît de toxicités avec la trithérapie. Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des bras de comparaison choisis (bithérapie sans sel de platine dans l'essai de [COMELLA2007] et trithérapie à base de molécules de deuxième génération dans les essais de [BOOTON2006] et [DANSON2003]).

CONCLUSIONS

Aucune différence d'efficacité entre bithérapie et une trithérapie n'est mise en évidence en termes de survie globale (Niveau de preuve A).

Un surcroît de toxicités est associé à la trithérapie en comparaison à une bithérapie (Niveau de preuve C).

❖ Chimiothérapie à base de sel de platine *versus* chimiothérapie sans sel de platine

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie à base de platine en comparaison à une chimiothérapie sans platine :

- 3 méta-analyses réalisées sur données publiées [DADDARIO2005] [PUJOL2006] [RAJESWARAN2008] ;
- 1 essai randomisé [KOSMIDIS2008] ;
- 1 synthèse méthodique [TANVETYANON2007].

La méta-analyse de [DADDARIO2005], publiée en 2005, a comparé la survie globale à 1 an des protocoles à base de platine *versus* sans platine. **Un gain de survie globale a été rapporté pour les protocoles à base de platine** (avec respectivement 34 % *versus* 29 % ; OR (taux de survie à 1 an) de 1,21 IC95 % [1,09-1,35] ; p = 0,0003). Mais l'interprétation de ces résultats est limitée par les protocoles des études incluses dans chaque bras, qui ne tenaient compte ni du nombre de molécules, ni de leur génération.

Depuis, les deux méta-analyses de [PUJOL2006] et [RAJESWARAN2008] ont comparé le bénéfice en survie globale des bithérapies associant un sel de platine et une molécule de troisième génération aux bithérapies sans platine. **Les deux études ont été en faveur des bithérapies à base de platine, bien que les résultats étaient pour les deux études à la limite de la significativité** : 40 % *versus* 37 % de survie globale à 1 an, avec réduction significative du risque de décès de 12 % à 1 an (OR de 0,88, IC95 % [0,78-0,99] ; p = 0,044) pour Pujol *et al.*) et un gain de survie de 8 % à 1 an (RR de 1,08 IC95 % [1,01-1,16] ; p = 0,03 pour Rajeswaran *et al.*).

La méta-analyse de [RAJESWARAN2008] a montré un effet différent selon le sel de platine utilisé. Si le bénéfice est maintenu avec le cisplatine (RR du taux de survie à 1 an de 1,16 IC95 % [1,06-1,27] ; p = 0,001), il devient non significatif avec le carboplatine (RR du taux de survie à 1 an de 0,95 IC95 % [0,85-1,07] ; p = 0,42).

En termes de toxicités, les trois méta-analyses ont montré un surcroît de toxicité des traitements à base de sel de platine, en particulier hématologiques (anémie) et digestives (nausées, vomissements). Aucune différence significative n'a par contre été observée sur le pourcentage de décès liés au traitement (1,9 % *versus* 1,3 %, OR = 1,53 IC95 % [0,96-2,49] ; p = 0,08 [PUJOL2006] et OR = 2,03 IC95 % [0,91-4,53] ; p = 0,82 [DADDARIO2005]).

L'essai de [KOSMIDIS2008], publié en 2008, a comparé la survie globale des bithérapies gemcitabine-paclitaxel et gemcitabine-carboplatine. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de survie avec une toxicité (hématologique et neurologique) plus importante pour le bras à base de carboplatine. Les résultats de survie ont pu être biaisés en faveur du bras sans platine du fait d'une plus forte proportion d'envahissement ganglionnaire dans le bras gemcitabine-carboplatine.

En termes de qualité de vie, dans sa synthèse [TANVETYANON2007] n'a montré aucune différence entre les bithérapies à base de cisplatine *versus* sans sel de platine. À noter, qu'une seule étude de la synthèse avait ce critère pour objectif principal.

CONCLUSIONS

Une chimiothérapie à base de platine améliore la survie globale (Niveau de preuve B1) en comparaison à une chimiothérapie sans sel de platine.

Ce bénéfice serait expliqué principalement par le cisplatine (Niveau de preuve C).

La toxicité est plus importante en cas de chimiothérapie à base de cisplatine (en particulier, hématologique et digestive).

Le choix du protocole, avec ou sans cisplatine, n'impacte pas la qualité de vie (Niveau de preuve B1).

❖ Chimiothérapie à base de cisplatine *versus* chimiothérapie à base de carboplatine

Les résultats obtenus ont été analysés à partir de 2 méta-analyses [ARDIZZONI2007] (sur données individuelles) et [HOTTA2004A] (sur données publiées).

Les méta-analyses de [ARDIZZONI2007] et de [HOTTA2004A] ont comparé les protocoles de chimiothérapie à base de carboplatine et de cisplatine. **Les deux méta-analyses ont montré des taux de réponse significativement supérieurs avec le cisplatine, néanmoins aucune différence significative n'a été démontrée en termes de survie globale** (8,4 mois *versus* 9,1 mois, HR = 1,08 IC95 % [1-1,16] ; p = 0,063 [ARDIZZONI2007] et HR = 1,05 IC95 % [0,907-1,216] ; p = 0,515 [HOTTA2004A]).

Des études de sous-groupe ont suggéré une supériorité du cisplatine sur le carboplatine, en termes de survie en cas de tumeur non épidermoïde [ARDIZZONI2007], de même lorsqu'il est associé à une molécule de troisième génération [ARDIZZONI2007] [HOTTA2004A].

Dans ces deux méta-analyses, l'analyse des toxicités de grade ≥ 3 a montré une tolérance globale supérieure avec le carboplatine, avec en particulier moins de nausées, vomissements et néphrotoxicités. Néanmoins, le risque de thrombopénie est majoré par le carboplatine. Hotta *et al.* ont rapporté une toxicité léthale chez 3,9 % des patients sous cisplatine et chez 2,9 % des patients sous carboplatine, soit une augmentation de risque de décès toxique de 1,4 dans le groupe cisplatine (différence non significative).

CONCLUSIONS

Le taux de réponse est supérieur dans les protocoles à base de cisplatine en comparaison au carboplatine (Niveau de preuve B).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale entre le cisplatine et le carboplatine (Niveau de preuve B). Elle est significativement en faveur du cisplatine lorsque le sel de platine est associé à une molécule de troisième génération (Niveau de preuve C)

Les deux molécules sont associées à des profils de toxicités différents. Le carboplatine est habituellement mieux toléré.

❖ Comparaison des chimiothérapies à base de sel de platine

Les résultats obtenus ont été analysés à partir de :

- 2 synthèses méthodiques [CHU2005] [ELLIS2002] ;
- 3 méta-analyses sur données publiées [BAGGSTROM2007] [DOUILLARD2007] [LECHEVALIER2005] ;
- 8 essais randomisés [BOOTON2006] [FOSSELLA2003] [GEBBIA2003] [HELBEKKMO2007] [LANGER2008] [MARTONI2005] [OHE2007] [SCAGLIOTTI2008].

▪ Molécule associée au sel de platine : deuxième génération versus troisième génération

Plusieurs cytotoxiques dits de troisième génération ont été plus récemment mis à disposition (la vinorelbine puis la gemcitabine, le paclitaxel et docétaxel, et enfin le pemetrexed). Plusieurs études ont comparé l'efficacité de ces traitements aux molécules de génération plus ancienne.

La synthèse méthodique de [CHU2005] a rapporté des résultats différents selon les molécules de troisième génération étudiées : l'essai de [KUBOTA2004], qui comparait la survie globale avec le docétaxel-cisplatine versus un doublet de vindésine-cisplatine, a montré un bénéfice en faveur du docétaxel (11,3 mois versus 9,6 mois, $p = 0,014$) ; lorsque la molécule de troisième génération associée au cisplatine était du paclitaxel, alors aucun bénéfice n'était retrouvé (versus ténoposide-cisplatine [GIACCONE1998] et versus étoposide-cisplatine [BONOMI2000]). Selon les molécules utilisées, les profils de toxicité ont été différents.

Plus récemment, les 2 méta-analyses de [LECHEVALIER2005] et [BAGGSTROM2007] ont montré une supériorité en termes de survie globale pour les bithérapies comprenant une molécule de troisième génération en comparaison aux bithérapies comprenant une molécule plus ancienne.

CONCLUSIONS

Il existe un bénéfice en survie globale pour une bithérapie contenant une molécule de troisième génération en comparaison à une bithérapie contenant une molécule de deuxième génération (Niveau de preuve B1).

▪ Molécule associée au sel de platine : choix de la molécule de troisième génération

Historiquement, la vinorelbine a été la première molécule de troisième génération mise à disposition dans le cancer du poumon non à petites cellules. Depuis, plusieurs molécules de troisième génération ont été étudiées et comparées entre elles.

Gemcitabine

La synthèse réalisée par Ellis *et al.* en 2002. a analysé les essais de phase III qui comparaient l'association gemcitabine-cisplatine à vinorelbine-cisplatine ([SCAGLIOTTI2002]), paclitaxel-cisplatine ([SMIT2003] [SCHILLER2002]) ou docétaxel-cisplatine ([SCHILLER2002]). **Aucun de ces 3 essais n'a rapporté de différence en termes de survie globale entre les bras de traitement.** Néanmoins, l'essai de [SCHILLER2002] a montré un gain de survie sans progression avec gemcitabine-cisplatine en comparaison au paclitaxel-cisplatine (4,2 mois *versus* 3,4 mois, $p=0,001$).

La méta-analyse de [LECHEVALIER2005] a montré un bénéfice en termes de survie globale de l'association gemcitabine-platine en comparaison aux autres combinaisons contenant un sel de platine (9 mois *versus* 8,2 mois, $HR = 0,90$; $p < 0,001$). L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de la grande variété des protocoles du bras de référence (bithérapie/trithérapie ; molécules de première/deuxième/troisième génération). **En restreignant l'analyse aux seuls bras qui comparaient « gemcitabine-platine » aux bithérapies « platine-molécule de troisième génération », les résultats sur la survie globale n'étaient statistiquement plus significatifs ($HR = 0,93$; $IC95 \% [0,86 - 1,01]$).** En revanche, un bénéfice sur la survie sans progression en faveur de gemcitabine-platine a été rapporté ($HR = 0,89$; $IC95 \% [0,82 - 0,96]$). À noter que cette analyse en sous-groupe n'était *a priori* pas justifiée du fait de l'absence d'interaction entre l'effet du traitement sur les survies globale et sans progression et la génération de la molécule associée au sel de platine.

Les deux essais randomisés de [MARTONI2005] et [GEBBIA2003] n'ont pas montré de différence en termes de survie globale ou sans progression de gemcitabine-cisplatine en comparaison à l'association vinorelbine-cisplatine.

L'essai [HELBEKKMO2007] n'a pas montré de différence en termes de survie globale de gemcitabine-carboplatine *versus* vinorelbine-carboplatine.

Taxanes (docétaxel, paclitaxel)

Dans sa synthèse, [CHU2005] a intégré 11 essais qui comparaient la bithérapie « taxane-sel de platine » aux autres chimiothérapies de troisième génération. Aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été rapporté. L'essai de [FOSELLA2003] a montré la non-infériorité de docétaxel-cisplatine en comparaison à vinorelbine-cisplatine.

En 2007, la méta-analyse de Douillard *et al.* [DOUILLARD2007], a comparé la survie globale d'une chimiothérapie à base de docétaxel à celle des chimiothérapies contenant un vinca-alcaloïde (vinorelbine ou vindesine). Douillard *et al.* a montré un bénéfice en termes de survie globale en faveur du docétaxel (HR = 0,89 ; IC95 % [0,82-0,96] ; p = 0,004), mais pour chacun des 2 bras, les traitements étaient très disparates (monothérapie ou bithérapie, vindesine dans un essai, association du docétaxel à un sel de platine ou à la gemcitabine). Cependant, aucune hétérogénéité n'a été mise en évidence et différentes analyses de sensibilité ont consolidé ce résultat.

L'essai randomisé de [FOSSELLA2003], publié en 2003, et inclus dans les méta-analyses de Chu *et al.* et Douillard *et al.*, a montré la non-infériorité en termes de survie globale de l'association docétaxel-cisplatine en comparaison à vinorelbine-cisplatine (médiane de 11,3 mois *versus* 10,1 mois ; p = 0,044), associée à une moindre toxicité. La non-infériorité n'a pas été démontrée lorsque le docétaxel était associé à du carboplatine.

Une analyse détaillée de la qualité de vie dans cette étude a rapporté un bénéfice pour l'association contenant du docétaxel [BELANI2006].

L'essai de Langer *et al.* n'a pas montré la supériorité du paclitaxel poliglumex-carboplatine en comparaison au paclitaxel-carboplatine [LANGER2008].

Pemetrexed

L'essai randomisé de [SCAGLIOTTI2008] a montré la non-infériorité de l'association pemetrexed-cisplatine en termes de survie globale (médiane de 10,3 mois dans les deux bras ; 18,9 % *versus* 14 % à deux ans ; HR = 0,94 IC95 % [0,84-1,05])[SCAGLIOTTI2008].

Une analyse de sous-groupe a suggéré la supériorité du pemetrexed pour les tumeurs non épidermoïdes. Dans le sous-groupe de patients ayant un carcinome épidermoïde, la non-infériorité de pemetrexed-cisplatine par rapport à gemcitabine-cisplatine n'a pas été retrouvée. Ces derniers résultats sont à considérer avec précaution du fait de la non-planification *a priori* de cette analyse de sous-groupe, de l'objectif de supériorité dans une étude de non-infériorité, et ce d'autant plus que la randomisation des patients n'a pas été stratifiée selon l'histologie de la tumeur.

CONCLUSIONS

Parmi les molécules de troisième génération associées au sel de platine, aucune n'a montré sa supériorité par rapport aux autres en termes de survie globale (Niveau de preuve A).

L'efficacité du pemetrexed semble liée à l'histologie de la tumeur, en faveur des tumeurs à prédominance non épidermoïdes en comparaison à l'association gemcitabine-cisplatine dans une analyse de sous-groupe (Niveau de preuve C).

Profil de tolérance des cytotoxiques

Le risque de toxicité est comparable entre les différentes molécules, néanmoins les manifestations toxiques peuvent être qualitativement différentes.

Dans l'étude de Schiller *et al.*, les toxicités de grade 3-4 les plus fréquemment rapportées ($\geq 10\%$) pour les taxanes et la gemcitabine concernaient les neutropénies, l'anémie, les nausées et vomissements et l'asthénie. La gemcitabine était plus thrombopénisante (6 %, 3 % pour respectivement le bras paclitaxel-cisplatine et docétaxel-cisplatine *versus* 50 % pour le bras gemcitabine-cisplatine), mais avec moins de neutropénies fébriles (16 %, 11 % *versus* 4 %).

L'incidence des toxicités de grades 4 a été comparable entre ces 3 bras, ainsi que le taux de décès liés à une toxicité (5 %, 6 %, 4 %).

En comparaison au traitement par gemcitabine-cisplatine, l'association vinorelbine-cisplatine a été à l'origine de plus de neutropénies, nausées et vomissements, mais d'une fréquence moindre de thrombopénies [SCAGLIOTTI2002].

Dernièrement développé en première ligne de traitement, le pemetrexed a présenté un profil de toxicité intéressant avec, en comparaison avec la gemcitabine, une moindre hématotoxicité (neutropénie, anémie, thrombocytopenie ($p \leq 0,001$); neutropénie fébrile ($p \leq 0,002$)), mais significativement plus de nausées ($p = 0,004$) [SCAGLIOTTI2008].

CONCLUSIONS

Le risque toxique est comparable entre les différentes molécules, mais avec des toxicités qualitativement différentes. Le pemetrexed semble moins hématotoxique. Le choix parmi ces molécules s'appuie sur les antécédents et comorbidités connus du patient et le profil de tolérance spécifique de chaque molécule.

❖ Nombre de cycles de chimiothérapie

Les deux essais randomisés de [SMITH2001] et [VONPLESSEN2006] ont comparé le bénéfice en survie de 3 cycles de chimiothérapies *versus* 6. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras de traitement. Néanmoins, l'intérêt de ces 2 études est aujourd'hui restreint, les protocoles étudiés n'étant plus utilisés en France (respectivement mytomycine-vinblastine-cisplatine et vinorelbine-carboplatine).

Plus récemment, l'essai de [PARK2007] a comparé, chez des patients stables ou ayant répondu à 2 premiers cycles de chimiothérapie, le bénéfice de 2 *versus* 4 cycles supplémentaires. Seules des chimiothérapies de troisième génération associées à un sel de platine ont été autorisées pour cet essai. **La survie des patients après 4 cycles de chimiothérapie s'est avérée non inférieure en comparaison aux patients traités avec 6 cycles (survie médiane à 1 an de respectivement 15,9 mois *versus* 14,9 mois, $p = 0,451$).** En termes de survie sans progression (objectif secondaire de l'étude), les résultats ont été statistiquement en faveur des 6 cycles de chimiothérapie (médiane de 4,6 mois *versus* 6,2 mois ; $p = 0,001$).

Les toxicités hématologiques de grade 3-4 ont été plus fréquentes après 6 cycles de traitement.

CONCLUSIONS

Les données disponibles ne permettent pas de montrer de différence en termes de survie globale entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie (Niveau de preuve C).

La toxicité, en particulier hématologique, semble majorée après 6 cycles de traitement.

❖ Cas particuliers des patients affaiblis (PS = 2 ou présence de comorbidités)

Le profil de toxicité connu des bithérapies à base de platine pose la question du traitement des patients affaiblis, en particulier en cas de comorbidités (le plus souvent liées à l'âge) ou de score de performance altéré. Souvent exclus des études, peu de données sont actuellement disponibles pour définir le traitement optimal de ces patients.

Malgré l'absence de données comparatives solides, il est apparu raisonnable de ne pas proposer de cisplatine aux patients les plus fragiles du fait d'une toxicité rénale et digestive importantes.

Des premiers essais ont montré qu'une monothérapie avec une molécule de troisième génération était une approche acceptable.

L'essai ELVIS de phase III de Gridelli *et al.* a rapporté, dans une population de 191 patients âgés de plus de 70 ans, un bénéfice sur la survie globale et la qualité de vie d'une monothérapie par vinorelbine en comparaison aux traitements symptomatiques seuls [GRIDELLI2001] (survie médiane de 27 semaines *versus* 21, $p = 0,04$).

Depuis, dans l'essai comparatif de Kudoh *et al.*, en comparaison à la vinorelbine, le docétaxel n'a pas montré de gain en survie globale (14,3 mois pour le docétaxel *versus* 9,9 mois, HR = 0,78 IC95 % [0,56-1,09, $p = 0,138$]) chez des patients de 70 ans ou plus (PS ≤ 2). La survie sans progression (5,5 mois *versus* 3,1 mois, $p < 0,001$) et le taux de réponse (22,7 % *versus* 9,9 %, $p = 0,019$) a été significativement en faveur du docétaxel. En revanche, le docétaxel était associé à une incidence plus élevée de toxicités de grade 3-4 (82,9% *versus* 69,2 %, $p = 0,31$). À noter, qu'il s'agissait d'un essai réalisé chez des patients japonais [KUDOH2006].

En comparaison à la monothérapie, Gridelli *et al.* se sont intéressés à la bithérapie associant deux molécules de troisième génération chez des patients de plus de 70 ans [GRIDELLI2001]. L'essai (MILES) a comparé l'association de vinorelbine-gemcitabine à celle de la vinorelbine seule et de la gemcitabine seule. **La bithérapie n'a pas été plus efficace (médiane de survie globale de 30 semaines pour la bithérapie *versus* 36 semaines pour la vinorelbine ($p = 0,93$) et 28 semaines par la gemcitabine ($p = 0,69$)) avec un profil de toxicité en faveur des monothérapies.** Ces premières données tendent à montrer un bénéfice/risque favorable de la monothérapie chez les sujets âgés, notamment en comparaison aux soins de support seuls ou à l'association de deux molécules de troisième génération

Concernant le bénéfice/risque de l'association d'une molécule de troisième génération à un sel de platine par comparaison à une monothérapie, les premières données (rétrospectives) tendent à montrer un bénéfice/risque chez les patients les plus âgés, comparables à celui observé des patients les plus jeunes [BELANI2003] [LILENBAUM2005] [HENSING2003]. De plus, **les résultats d'un essai randomisé de phase III montrant la supériorité en survie globale de l'association carboplatine / paclitaxel à la monothérapie de référence (vinorelbine ou gemcitabine) ont récemment été présentés à l'ASCO [QUOIX2010].** Quatre cent cinquante et un patients d'âge médian 77 ans [70-89] et de PS 0-2 (73 % PS 0-1) ont été inclus (sur 522 prévus). L'étude a été arrêtée après une analyse intermédiaire planifiée du fait d'un bénéfice en survie statistiquement significatif pour le bras ayant reçu la bithérapie : médiane de 10,3 mois [IC95 % = 8,3-13,3] *versus* 6,2 mois [IC95 % = 5,3-7,4] ; $p = 0,00004$). Dans ce bras, la survie globale à 1 an a été de 45 % *versus* 27 % pour le bras recevant la monothérapie. De même, la survie sans progression apparaît meilleure dans le bras traité par bithérapie : médiane de 6,1 mois [IC95 % = 5,5-6,9] *versus* 3 mois [IC95 % = 2,6-3,9] ; $p < 10^{-6}$). Des toxicités hématologiques de grade 3-4 ont été plus fréquemment observées dans le bras bithérapie, notamment des neutropénies (54,3 % *versus* 14,3 %). Davantage de décès liés au traitement ont été observés dans le bras bithérapie (6,6 % *versus* 1,8 %).

L'âge dans l'absolu n'est probablement donc pas un critère suffisant pour réfuter l'utilisation d'un sel de platine. L'évaluation de l'état physiologique général (fonction rénale, etc.) doit permettre de s'assurer de la bonne tolérance à la chimiothérapie. Chez les sujets les plus âgés, une évaluation gériatrique doit être réalisée avant décision thérapeutique. Plusieurs échelles sont utilisées qui permettent de prendre en considération les comorbidités liées au vieillissement [CHARLSON1994] [KAPLAN1974] [LINN1968]. Aussi, compte tenu du profil de tolérance du carboplatine, il apparaît raisonnable de le proposer à certains patients (en association à une molécule de troisième génération).

Par extrapolation, chez des patients présentant un PS = 2 (impérativement réévalué après un traitement symptomatique optimal) une chimiothérapie sans cisplatine sera systématiquement préférée. À noter que chez ces patient, l'essai randomisé de [OBRIEN2008] s'est intéressé au paclitaxel poliglumex. En comparaison à la monothérapie gemcitabine ou vinorelbine, il n'a pas été montré de bénéfice sur la survie.

CONCLUSIONS

Il existe un rapport bénéfice/risque plus favorable de la monothérapie 3G, en comparaison aux soins de support seuls ou à l'association de deux molécules de troisième génération (Niveau de preuve B1).

Compte tenu des premières données disponibles comparant une bithérapie carboplatine-paclitaxel à une monothérapie, la bithérapie peut également être proposée (Niveau de preuve C).

3.5.2. Les thérapies ciblées

❖ Inhibiteur de la tyrosine - kinase (TKI-EGFR) de l'EGFR (epidermal growth factor receptor)

L'erlotinib et le géfitinib inhibent de façon sélective et réversible l'activité de la tyrosine kinase du récepteur épidermique humain de type 1 (HER1) encore appelé récepteur de l'EGF (EGFR).

Initialement, les monothérapies par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (TKI) ont été développées en deuxième ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules [THATCHER2005] [SHEPHERD2005]. Ces premières études ont montré une efficacité des TKI-EGFR, d'autant plus importante que le patient est une femme, qu'il est non fumeur, d'origine asiatique et que la tumeur est un adénocarcinome (voir chapitre « Deuxième ligne »).

En première ligne de traitement, un premier essai comparatif IPASS [MOK2009] a comparé la survie sans progression du géfitinib à celle d'une bithérapie par paclitaxel-carboplatine. La population de l'essai était constituée de patients exclusivement asiatiques, anciens fumeurs légers (< 10 paquets-année) ou non-tabagiques et porteurs d'un adénocarcinome. Dans cette étude, 79 % des patients étaient des femmes.

L'étude IPASS a montré la non-infériorité du géfitinib en comparaison à la bithérapie (médiane de survie sans progression de 5,7 mois *versus* 5,8 mois ; HR = 0,74, IC95 % [0,65-0,85] ; $p < 0,001$). De plus, le test de supériorité s'est également avéré significatif, bien que le gain en survie sans progression fût limité à 0,1 mois.

En termes de survie globale, aucune supériorité n'a pu être mise en évidence (HR = 0,91, IC95 % [0,76-1,10]) dans les analyses exploratoires précoces).

CONCLUSIONS

En première ligne de traitement, chez des patients sélectionnés cliniquement (asiatiques, non ou anciens tabagiques < 10 paquets années) et histologiquement (adénocarcinome), le géfitinib offre une survie sans progression non inférieure à celle de l'association paclitaxel-carboplatine (Niveau de preuve B1).

À partir de 2004, plusieurs auteurs ont rapporté l'existence de mutations du gène de l'EGFR chez certains patients atteints d'un cancer du poumon. De plus, à partir d'études préliminaires réalisées rétrospectivement sur des petites cohortes de patients, ils rapportaient une probable corrélation entre le taux de réponse aux TKI-EGFR et la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR [LYNCH2004] [PAEZ2004] [PAO2005]. Il a été depuis montré que cette mutation était plus fréquente chez les patients non-fumeurs (47 % *versus* 7 %), originaires

d'Asie (32 % *versus* 7 %), de sexe féminin (38 % *versus* 10 %) et porteurs d'un adénocarcinome (30 % *versus* 2 %) [MITSUDOMI2006].

Depuis, de nombreuses publications ont progressivement conforté l'hypothèse d'une meilleure efficacité des TKI-EGFR en cas de mutation du gène de l'EGFR.

Les deux méta-analyses de Jackman *et al.* et de Carlson *et al.*, publiées en 2009, se sont spécifiquement intéressées aux données d'efficacité des TKI-EGFR selon le statut mutationnel de l'EGFR [JACKMAN2009] [CARLSON2009], chez des patients traités par un TKI-EGFR. À partir des études sélectionnées, les auteurs ont reconstitué et comparé rétrospectivement les sous-groupes de patients mutés et non mutés. Les résultats (Tableau 7) ont conforté l'hypothèse d'une efficacité plus importante des TKI-EGFR en cas de mutation de l'EGFR en comparaison aux tumeurs non mutées, quelle que soit la ligne de traitement :

- la méta-analyse de Jackmann *et al.* a comparé, à partir de 5 essais de phases II, le taux de réponse et la survie sans progression en première ligne de traitement. Sur les 223 patients analysés, 84 présentaient une mutation, et 139 la forme sauvage du gène ; 86 % ont reçu de l'erlotinib et 14 % du géfitinib. Bien qu'aucun test statistique n'ait été réalisé, les résultats montrent des différences notables du taux de réponse et de la survie sans progression selon le sous-groupe traité (Tableau 7). Les auteurs ont rapporté des résultats comparables selon le TKI-EGFR reçu. Dans cette méta-analyse, 95 % des patients étaient caucasiens, suggérant pour ces patients le maintien du bénéfice habituellement observé dans des populations asiatiques ;
- la méta-analyse de Carlson *et al.* a inclus, à partir de 35 études (principalement rétrospectives), un total de 1 897 patients pour lesquels le statut mutationnel de l'EGFR était connu. Tous étaient traités par un inhibiteur de tyrosine kinase (erlotinib ou géfitinib), quelle que soit la ligne de traitement. Les résultats ont montré une probabilité près de 6 fois plus élevée de répondre au TKI-EGFR en cas de mutation du gène (HR = 5,92 ; IC95 % [4,91-7,13]).

Tableau 7. Analyses rétrospectives de l'efficacité des TKI-EGFR selon le statut mutationnel du gène de l'EGFR

	TKI	
	EGFR muté	EGFR sauvage
Jackmann 2009 ⁽¹⁾-(1L) Méta-analyse de phases II	N=84	N=139
TR objective	67 %	3 %
SSP	11,8 mois [9,3-14,6]	3,2 mois [NR]
SG	23 mois [19,5-34,4]	NR
Carlson 2009 (1L et plus) Méta-analyse	N=586	N=1311
TR objective	Hazard Ratio 5,92 [4,91-7,13]	
SG	Hazard Ratio 0,36 [0,29-0,49]	

(1) Première ligne : 100 % - Caucasiens : 95 % ; Femme : 69 % ; Non-fumeur : ~ 30 % ; Adénocarcinome : 86 %

Tableau 8. Analyses prospectives de l'efficacité des TKI-EGFR chez les patients mutés

	TKI
	EGFR muté
Sequist 2008 ⁽¹⁾ (1L) étude de phase II	N=34 Géfitinib
TR objective	55 % [33-70]
SSP	9,2 mois [6,2-11,8]
SG	17,5 mois [NR]
Rosell 2009 ⁽³⁾-(1L et plus) étude observationnelle	N=217 Géfitinib
TR objective	70,6 %
SSP	14,0 mois [11,3-16,7]
SG	27 mois [22,7-31,3]
<i>Sous-groupe (1L)</i>	N=113
TR objective	NR
SSP	14,0 mois [9,7-18,3]
SG	28 mois [22,7-33,0]
<i>Sous-groupe (2L)</i>	N=104
TR objective	NR
SSP	13,0 mois [9,7-16,3]
SG	27 mois [19,9-34,1]
Morita 2009 ⁽³⁾ (1L et plus) Méta-analyses de phases II	N=148 Géfitinib
TR objective	76,4 % [69,5-83,2]
SSP	9,7 mois [8,2-11,1]
SG	24,3 mois [19,8-28,2]

(1) Première ligne : 100 % - Asiatique : 6 % ; Femme : 59 % ; Non-fumeur : 56 % ; Adénocarcinome : 91 %

(2) Première ligne : 52 % - Asiatique : 1 % ; Femme : 73 % ; Non-fumeur : 68 % ; Adénocarcinome : 81%

(3) Première ligne : 57 % - Asiatique : 100 % ; Femme : 69% ; Non-fumeur : 71 % ; Adénocarcinome : 97 %

Des premières études prospectives, non comparatives, ont étudié l'effet des TKI-EGFR chez des patients tous porteurs de la mutation (Tableau 8) :

- publiée en 2008, l'étude de phase II de Sequist *et al.* a analysé l'efficacité du géfitinib en première ligne de traitement chez 34 patients mutés et présentant au moins un des facteurs prédictifs de mutations connus (sexe féminin, histologie d'adénocarcinome, statut non tabagique ou origine asiatique) [SEQUIST2008] ;
- publiée en 2009, l'étude observationnelle de Rosell *et al.* a rapporté les résultats d'efficacité de l'erlotinib, quelle que soit la ligne de traitement, chez 217 patients mutés issus de 129 centres espagnols [ROSELL2009A] ;

- publiée en 2009, la méta-analyse de Morita *et al.* a inclus 7 essais de phase II chez des patients mutés pour l'EGFR et traités par géfitinib en première ou deuxième ligne de traitement (étude de Sequist *et al.* non incluse). Ont été analysés un total de 148 patients, dont 71 % non-fumeurs, 97 % avec un adénocarcinome ; 69 % de femmes et tous asiatiques) [MORITA2009].

Avec des taux de réponses compris entre 55 % et 76 % et des survies sans progression entre 9 et 14 mois, les résultats ont été comparables à ceux rapportés à partir des études préliminaires rétrospectives. Bien que non comparatifs, ces résultats étaient par ailleurs supérieurs à ceux habituellement observés avec la chimiothérapie en population générale (taux de réponse de 20 à 35 % et survie sans progression d'environ 5 mois selon les études).

CONCLUSIONS

Quelle que soit la ligne de traitement :

- l'ensemble des résultats converge pour montrer une meilleure sensibilité aux TKI en cas de mutation du gène de l'EGFR en comparaison aux formes non mutées (augmentation du taux de réponse, et de la survie sans progression) (Niveau de preuve B2) ;
- aucune donnée comparative sur la survie globale n'a été rapportée dans ces études.

Tableau 9. Comparaison de l'efficacité des TKI-EGFR *versus* la chimiothérapie selon le statut mutationnel de l'EGFR

	TKI	Chimiothérapie
		EGFR muté
PAZ ARES (1L et plus) méta-analyses (études rétrospectives et prospectives)	N=365 Erlotinib	N=375 +/- 3G ; +/- platine
SSP	13,2 mois	5,9 mois (p<0,000)
	N=1069 Géfitinib	
SSP	9,8 mois	5,9 mois (p<0,002)
MORITA (1L et plus) méta-analyses de phases II (analyse de sous-groupe)	N=87 Géfitinib	N=61 (donnée rétrospective)
TR <small>objective</small>	79,3 %	24,6 % (p<0,001)
SSP	10,7 mois	6,0 mois (p<0,001)
SG	27,7 mois	25,7 mois (p=0,78)
MOK (1L) étude de phase III (analyse de sous-groupe)	N=132 Géfitinib	N=129 Paclitaxel-carboplatine
TR <small>objective</small>	71,2 %	47,3 % (p=0,0001))
SSP ⁽²⁾	9,5 mois	6,3 mois (p<0,001)
SG	HR = 0,78 [0,50-1,20]	
MITSUDOMI ⁽¹⁾ (1L) étude de phase III	N=86 Géfitinib	N=86 Docétaxel-cisplatine
TR <small>objective</small>	62,1 %	32,2 %
SSP	9,2 mois	6,3 mois (p<0,0001)
SG	NR	NR (données immatures)
	TKI-EGFR	Chimiothérapie
	EGFR sauvage	
MOK (1L) étude de phase III	N=91 Géfitinib	N=85 Paclitaxel-carboplatine
TR <small>objective</small>	1,1%	23,5 % (p<0,0013)
SSP ⁽²⁾	1,5 mois	5,5 mois (p<0,0001)
SG	HR = 1,38 [0,92-2,09]	

(1) Première ligne : 100 % - Asiatique : 100 % ; Femme : 70 % ; Non-fumeur : 69 % ; Adénocarcinome : 97 %

(2) Interaction entre l'effet du traitement et le statut mutationnel (p < 0,001)

(3) 3G : molécule de troisième génération

Si la présence d'une mutation de l'EGFR est associée à une amélioration de la réponse et de la survie sans progression, les données ne permettent pas de distinguer si cette différence est liée au traitement (valeur prédictive de la mutation) ou intrinsèque à la tumeur quel que soit le traitement reçu (valeur pronostique de la mutation). De nouvelles données ont donc permis de comparer, chez les patients mutés, l'efficacité des TKI-EGFR à celle des chimiothérapies quelle que soit la ligne de traitement. Les résultats de ces études sont synthétisés dans le Tableau 9 :

- la méta-analyse de Paz Ares *et al.* a comparé la survie sans progression chez des patients mutés et traités, quelle que soit la ligne de traitement, par TKI-EGFR ou par chimiothérapie. À partir de 54 études (prospectives ou rétrospectives), non comparatives, les données de 1809 patients (erlotinib, n = 365 ; géfitinib, n = 1 069 ; chimiothérapie, n = 375) ont été poolées et ont montré des résultats en faveur des TKI-EGFR, quelle que soit la molécule considérée [PAZARES2009] ;
- sur une analyse de sous-groupe, la méta-analyse de Morita *et al.* a montré une amélioration des taux de réponse et survie sans progression chez les patients mutés en comparaison à la chimiothérapie, en première ligne de traitement. Ont été ensuite comparés les résultats des essais où le géfitinib était en première ligne aux résultats des chimiothérapies de première ligne dans les essais où le géfitinib était en administré en deuxième ligne ;
- en première ligne de traitement, deux études de phase III, randomisées *versus* une bithérapie ont conforté ces résultats : l'essai de phase III de Mok *et al.* a fait l'objet d'une analyse de sous-groupe selon le statut EGFR de la tumeur ; Mitsudomi *et al.* ont comparé le géfitinib à l'association docétaxel-cisplatine chez des patients japonais, d'emblée sélectionnés selon leur statut EGFR.

L'analyse de sous-groupe de l'essai de Mok *et al.* [MOK2009] a retrouvé dans le sous-groupe présentant une mutation du gène de l'EGFR, une réduction significative de 52 % du risque de progression chez les patients recevant du géfitinib en comparaison à l'association paclitaxel-carboplatine (médiane de survie sans progression de 9,5 mois *versus* 6,3 mois, HR = 0,48 IC95 % [0,36-0,64], p < 0,001).

À noter que dans cet essai, le géfitinib était maintenu jusqu'à progression alors que la chimiothérapie n'était pas maintenue au-delà de 6 cycles.

En revanche, dans le groupe non muté pour l'EGFR, il a été observé une augmentation significative du risque de progression chez les patients recevant du géfitinib en comparaison à l'association paclitaxel - carboplatine (médiane de survie sans progression de 1,5 mois *versus* 5,5 mois, HR = 2,85, IC95 % [2,05-3,98], p < 0,0001) [MOK2009].

En termes de survie globale, les résultats en survie globale n'étaient statistiquement pas différents entre les deux bras de traitements, que ce soit chez les patients mutés (HR = 0,78, IC95 % [0,50-1,20]) ou non mutés (HR = 1,38, IC95 % [0,92-2,09]) dans les analyses exploratoires précoces [MOK2009].

Dernièrement publié, l'essai comparatif de Mitsudomi *et al.* a été conduit dans une population spécifique de patients porteurs d'une mutation activatrice du gène de l'EGFR. Un total de 172 patients japonais atteints d'un adénocarcinome a été inclus. Cet essai a montré, sur son critère de jugement principal, un **bénéfice en survie sans progression pour le géfitinib en comparaison à l'association docétaxel-cisplatine (médiane de survie sans progression de 9,2 mois versus 6,3 mois pour le docétaxel ; HR=0,49 ; p<0,0001) [MITSUDOMI2010].**

Le taux de réponses objectives était également en faveur du géfitinib, avec 62,1 % versus 32,2 % pour le bras chimiothérapie.

La durée du suivi n'est à ce jour, pas suffisante pour estimer et comparer les médianes de survie globale.

Il n'existe aucun essai de phase III sur l'erlotinib en monothérapie en première ligne de traitement publié à ce jour.

CONCLUSIONS

En première ligne de traitement :

- chez les patients présentant une mutation de l'EGFR : le taux de réponse et la survie sans progression sont supérieurs avec le géfitinib à celui obtenu avec une chimiothérapie (Niveau de preuve B1) ;
- en l'absence de mutation de l'EGFR : le taux de réponse et la survie sans progression sont supérieurs avec la chimiothérapie de référence à celui obtenu avec du géfitinib (Niveau de preuve C) ;
- les données actuelles ne permettent pas de conclure quant à la supériorité du géfitinib sur la survie globale. ;
- ceci est lié à une durée de suivi des patients à ce jour insuffisante. De plus, pour les bras ayant reçu de la chimiothérapie, l'administration d'un TKI-EGFR en deuxième ligne (effet de « cross over ») limite l'interprétation des données de survie. Cette hypothèse suggérerait alors un bénéfice du TKI-EGFR sur la survie globale identique, qu'il soit administré en première ligne de traitement ou au-delà ;
- en première ligne de traitement, il n'existe aucune donnée comparative sur l'efficacité de l'erlotinib à la chimiothérapie.

La valeur prédictive d'autres marqueurs biologiques (en particulier la surexpression de la protéine de l'EGFR, le nombre de copies du gène de l'EGFR et la mutation du gène KRAS) a également fait l'objet de premières analyses. Les résultats aujourd'hui sont assez hétérogènes et ne permettent pas de conclure quant à leur intérêt dans le ciblage des patients traités par TKI-EGFR. De nouvelles études sont nécessaires pour préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.

▪ Profil de tolérance et patients affaiblis

Le géfitinib présente un bon profil de tolérance, en particulier en comparaison aux chimiothérapies de troisième génération. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le géfitinib sont les diarrhées et les réactions cutanées de type éruptions, acné, sécheresse et prurit.

Dans l'essai de Mitsudomi *et al.*, parmi les toxicités de grade ≥ 3 , seule l'élévation des ASAT et ALAT a été fréquemment rapportée (respectivement 16 % *versus* 1 % et 28 % *versus* 2 %) avec le géfitinib. En revanche les neutropénies ont été plus fréquentes dans le bras docé-taxel-cisplatine (49 % *versus* 0 %). L'hématotoxicité et la neurotoxicité de grade ≥ 3 ont été moindres dans le bras géfitinib en comparaison au bras carboplatine-paclitaxel dans l'étude IPASS [MOK2009] : 3,7 % de neutropénie de grade ≥ 3 dont 0,2 % de neutropénie fébrile *versus* 67,1 % dont 2,9 % de neutropénie fébrile ; 2,2% d'anémie *versus* 10,6 % ; 1,5 % de leucopénies *versus* 35 % ; 0,3 % de neurotoxicité *versus* 4,9 %.

L'essai de phase II de Crino *et al.* [CRINO2008] a comparé, chez des sujets âgés de plus de 70 ans, l'efficacité et la tolérance du géfitinib en comparaison à une monothérapie par vinorelbine (quel que soit le statut mutationnel de l'EGFR). Aucune différence d'efficacité n'a été montrée entre les deux traitements (survie globale, survie sans progression et taux de réponse). En revanche, une meilleure tolérance a été notée avec le géfitinib (toxicités de grade ≥ 3 : 12,8 % *versus* 41,7 %).

Par ailleurs, l'essai de phase II de Inoue *et al.* a montré chez 30 patients mutés et non éligibles à une chimiothérapie (âge < 75 et PS 3-4 ; âge > 74 ans et PS 2-4 ; > 80 ans et PS 1 à 4) des résultats intéressants avec un taux de réponse de 66 %, une survie sans progression de 6,5 mois et survie globale de 17,8 mois. De plus, une amélioration du score de performance a été observée chez 79 % des patients (66 % des patients de PS 3-4 à l'inclusion) [INOUE2009].

▪ Les TKI-EGFR en association à la chimiothérapie

La synthèse méthodique de [FELD2006], publiée en 2006, incluant les quatre essais randomisés de [GIACCONE2004] [HERBST2004] [HERBST2005] [GATZEMEIER2007], ne rapporte aucun bénéfice à associer un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), erlotinib ou géfitinib, à la chimiothérapie de première ligne contenant un sel de platine. De plus, celle-ci est liée à un surcroît de toxicité. Néanmoins, la pertinence de ces résultats doit être revue à la lumière des nouvelles données d'efficacité du géfitinib selon le statut mutationnel de la tumeur.

CONCLUSION

L'association concomitante d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR à la chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice (Niveau de preuve B1) et majore le risque de toxicités.

❖ Bévacicumab

Le bévacizumab est anticorps monoclonal de type IgG1. En agissant sur le VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, c'est un inhibiteur de l'angiogénèse.

Deux essais de phase III ont été publiés et ont rapporté un bénéfice à associer le bévacizumab à une chimiothérapie à base de platine (gemcitabine ou paclitaxel) :

- L'essai randomisé de [SANDLER2006] a conclu à un bénéfice en termes de survie globale (12,3 mois *versus* 10,3 mois ; HR = 0,79 IC95 % [0,67-0,92] ; p = 0,003) et survie sans progression (6,2 mois *versus* 4,5 mois ; HR = 0,66 [0,57-0,77] ; p < 0,001) à associer du bévacizumab au paclitaxel-carboplatine chez les patients atteints de tumeurs à prédominance non épidermoïdes.

Après 6 cycles de chimiothérapie, le bévacizumab était maintenu jusqu'à la progression de la maladie ou manifestations toxiques.

Du fait des évènements hémorragiques sévères constatés dès les essais de phase II, ont été d'emblée exclues les tumeurs à risque hémorragique important (histologie à prédominance épidermoïde, présence de métastases cérébrales ou d'hémoptysie).

Plus de toxicités sévères (grade ≥ 3) ont été observées dans le bras comportant le bévacizumab : en particulier des épisodes hémorragiques (19/427 dont 8 ayant conduit à un décès du patient), la survenue d'évènements thromboemboliques artériels et veineux, d'une hypertension artérielle ou d'une protéinurie. Le nombre de décès liés au traitement a été significativement plus élevé (15 patients *versus* 2 patients ; $p = 0,001$).

- L'essai randomisé de [RECK2009] a rapporté un bénéfice en survie sans progression à associer du bévacizumab à gemcitabine-cisplatine chez les patients atteints de tumeurs non épidermoïdes. Deux dosages ont été testés ; les résultats sont les suivants :
 - ✓ bévacizumab 15 mg/kg : médiane de 6,5 mois *versus* 6,1 mois, HR = 0,82 ; $p = 0,003$
 - ✓ bévacizumab 7,5 mg/kg : médiane de 6,7 mois *versus* 6,1 mois, HR = 0,75 ; $p = 0,03$

Les données en survie globale n'ont pas été à ce jour publiées.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les hémorragies dont 8 fatales (1,9 %) et l'hypertension artérielle. L'incidence d'évènements indésirables graves (grade ≥ 3) n'a pas différé selon les bras de traitement.

CONCLUSIONS

En association à une bithérapie à base de cisplatine (gemcitabine ou paclitaxel), dans les tumeurs à prédominance épidermoïde, le bévacizumab apporte un bénéfice en survie sans progression (Niveau de preuve C).

Un gain absolu de 2 mois sur la survie a été rapporté dans une étude en comparaison au paclitaxel-carboplatine (Niveau de preuve B1). En comparaison au gemcitabine-cisplatine, plus couramment utilisé en France, les données de survie n'ont à ce jour pas été publiées.

❖ Cétuximab

Le cétuximab est un anticorps monoclonal de type IgG1. Il agit spécifiquement sur l'EGFR.

L'essai de [PIRKER2009] a conclu à un bénéfice en termes de survie globale à associer du cétuximab à une chimiothérapie par vinorelbine-cisplatine chez les patients surexprimant le récepteur à l'EGF (médiane de 11,3 mois *versus* 10,1 mois (HR = 0,871 ; IC95 % [0,762-0,996] ; $p = 0,044$). Cependant, des analyses de sous-groupes ont retrouvé des différences importantes d'efficacité avec le cétuximab selon différents sous-groupes : en faveur des patients caucasiens (*versus* asiatiques) et en faveur des tumeurs surexprimant l'EGFR. **Ces résultats préliminaires ne permettent pas à ce jour de préciser les populations qui bénéficieraient effectivement d'un traitement par cétuximab. Des données supplémentaires sont donc nécessaires.**

CONCLUSIONS

Le cétuximab apporterait un bénéfice en survie globale différent selon les sous-groupes de population. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les sous-populations qui bénéficieraient de ce traitement.

3.5.3. Autres

Les essais randomisés qui ont évalué l'intérêt de l'association à la chimiothérapie d'aprinocarsen [PAZARES2006], d'inhibiteurs de la métalloprotéinase matricielle [BISSETT2005] [LEIGHL2005], de rofécoxib [GRIDELLI2007] ou de rétinoïdes [BLUMENSCHHEIN2008] [RAMLAU2008] ne mettent pas en évidence de bénéfice en comparaison à la chimiothérapie seule.

RECOMMANDATIONS

4. STADE IV : TRAITEMENT DE MAINTENANCE APRÈS LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci, par l'instauration d'un nouveau traitement chez les patients répondeurs ou stables.

En avril 2010, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'erlotinib a été étendue au traitement de maintenance chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. À ce jour, les données cliniques dans cette indication n'étant pas publiées, la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique ne peut donc être précisée. L'intitulé de l'AMM précise néanmoins que la prescription de l'erlotinib doit tenir compte des facteurs associés à une survie prolongée (sans autre précision) et qu'aucun bénéfice en survie (ou autre critère cliniquement pertinent) n'a pu être montré en l'absence de mutation de l'EGFR.

4.1. En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde

Chez les patients stables ou répondeurs à une chimiothérapie de première ligne, une monothérapie par pemetrexed peut être proposée jusqu'à progression comme relais immédiat de la bithérapie. L'autorisation de mise sur le marché du pemetrexed précise que le traitement de première ligne doit avoir été un doublet de platine avec de la gemcitabine ou une taxane. Le pemetrexed est alors maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.

Chez les patients stables ou répondeurs à un traitement de première ligne associant le bévacizumab à la chimiothérapie, le bévacizumab est maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.

ARGUMENTAIRE

STADE IV : TRAITEMENT DE MAINTENANCE APRÈS UNE CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE

4.2. Sélection bibliographique

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectifs de préciser la place du traitement de maintenance défini comme tout nouveau traitement instauré immédiatement après finalisation d'une chimiothérapie de première ligne, chez les patients répondeurs ou stables.

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4. Huit essais randomisés ont été sélectionnés [BRODOWICZ2006] [CIULEANU2009] [FIDIAS2009] [GEBBIA2003] [NOVELLO2007] [TAKEDA2010] [SCULIER2007] [WESTEEL2005].

4.3. Synthèse des données de la littérature

4.3.1. Les chimiothérapies (hors thérapies ciblées)

Le traitement de maintenance a fait l'objet de plusieurs essais randomisés. Les résultats diffèrent selon les protocoles étudiés :

- L'essai de [CIULEANU2009], publié en 2009, a comparé le bénéfice apporté par le pemetrexed *versus* placebo après 4 cycles d'une bithérapie associant un sel de platine à une molécule de troisième génération (docétaxel, paclitaxel ou gemcitabine). Les résultats ont montré un bénéfice en survie sans progression (objectif principal) et en survie globale en faveur du pemetrexed, avec respectivement des médianes de 4,3 mois *versus* 2,6 mois ; HR = 0,5 IC95 % [0,42-0,61] ; $p < 0,0001$ et de 13,4 mois *versus* 10,6 mois ; HR = 0,79 IC95 % [0,65-0,95] ; $p = 0,012$.

Le pemetrexed ayant montré précédemment en première ligne de traitement une quantité d'effet plus importante au sein des tumeurs non épidermoïdes (voir chapitre « Première ligne »), une interaction entre l'effet du traitement et l'histologie a également été ici recherchée et confirmée avec :

- ✓ pour les tumeurs non épidermoïdes : un bénéfice en survie sans progression de 1,9 mois (4,5 mois *versus* 2,6 mois, HR = 0,44 IC95 % [0,36-0,55]) et survie globale de 5,2 mois (15,5 mois *versus* 10,3 mois, HR = 0,70 IC95 % [0,56-0,88]). ;
- ✓ pour les tumeurs épidermoïdes : les résultats ont montré une tendance en faveur du groupe sans pemetrexed, mais n'étaient pas significatifs.
- L'essai de [FIDIAS2009], publié en 2009, a rapporté chez des patients sans progression immédiatement après 4 cycles de gemcitabine-carboplatine, un bénéfice en termes de survie sans progression à administrer du docétaxel jusqu'à progression en comparaison à cette même chimiothérapie administrée au moment même de la progression (médiane de 5,7 mois *versus* 2,7 mois ; $p = 0,0001$).

- Les résultats sur la survie globale (objectif principal), bien que numériquement en faveur de la maintenance, n'étaient pas significatifs (12,3 mois *versus* 9,7 mois, $p = 0,853$).
- L'interprétation des résultats de cet essai est limitée par le protocole de première ligne choisi qui n'est pas un standard en France (gemcitabine- carboplatine).
- [BRODOWICZ2006] a comparé la survie globale chez des patients répondeurs ou stables traités par gemcitabine *versus* un traitement symptomatique seul après 4 cycles de gemcitabine-cisplatine. La gemcitabine était maintenue jusqu'à progression de la maladie. Le temps jusqu'à progression de la maladie, objectif principal de l'étude, a été significativement en faveur de la maintenance (médiane de 3,6 mois *versus* 2 mois ; $p < 0,001$). En termes de survie globale, les résultats ont montré une tendance à la supériorité, mais celle-ci n'était statistiquement pas significative (13 mois *versus* 11 mois, $p = 0,195$).

Des autres protocoles de chimiothérapie étudiés, aucun n'a montré sa supériorité sur la survie globale ou la survie sans progression des patients. Néanmoins, la plupart de ces essais se sont appuyés sur des bras de référence qui ne sont pas utilisés en France. En particulier, l'essai de [WESTEEL2005] par vinorelbine après une trithérapie par mitomycine-ifosfamide-cisplatine ; [SCULIER2007] par le paclitaxel après 3 cycles de cisplatine + gemcitabine + ifosfamide.

4.3.2. Les thérapies ciblées

Les deux essais de [SANDLER2006] et [RECK2009] ont rapporté chacun un bénéfice à l'adjonction concomitante du bévacicumab à 6 cycles d'une première ligne de chimiothérapie par respectivement paclitaxel-carboplatine et gemcitabine-cisplatine (voir chapitre « Première ligne »). Dans les 2 études, le bévacicumab était maintenu jusqu'à progression de la maladie. En ce sens, s'il est utilisé, le bévacicumab doit donc être maintenu jusqu'à progression de la maladie.

Dernièrement, l'essai de phase III de [TAKEDA2010] a comparé la survie globale chez des patients traités par 6 cycles de chimiothérapie (bithérapie à base de platine) *versus* 3 cycles suivis de géfitinib jusqu'à progression de la maladie. **Aucune différence n'a été retrouvée entre les bras de traitement sur ce critère (respectivement 12,6 mois *versus* 13,7 mois, HR = 0,86 IC95 % [0,72-1,03], $p = 0,11$).**

Sur l'objectif secondaire de la survie sans progression, l'essai a montré un gain absolu de 0,2 mois (4,3 mois *versus* 4,6 mois HR = 0,68 IC95 % [0,57-0,80], $p < 0,001$). Par ailleurs, des analyses exploratoires complémentaires ont été en faveur d'un gain en survie globale ($p=0,03$) et sans progression ($p<0,001$) dans le sous-groupe des adénocarcinomes en faveur du traitement séquentiel.

Les premiers résultats de cette étude sont encourageants. Ils devront être complétés de nouveaux essais afin d'identifier les sous-populations de patients susceptibles de bénéficier au mieux d'un traitement séquentiel par géfitinib, en particulier selon le statut mutationnel EGFR de la tumeur.

CONCLUSIONS

Il existe un bénéfice en survie globale au traitement de maintenance par pemetrexed chez des patients sans progression immédiatement après 4 cycles d'une bithérapie (Niveau de preuve B1), sans augmentation notable de la toxicité. Ce bénéfice n'a été rapporté qu'après une première ligne de chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules de troisième génération parmi le docétaxel, paclitaxel ou gemcitabine. Il n'existe aucune donnée à ce jour pour les autres protocoles habituellement utilisés en première ligne. Ce bénéfice est limité aux sous-groupes de tumeurs à prédominance non épidermoïdes (Niveau de preuve C).

Les autres protocoles de chimiothérapie étudiés n'ont rapporté aucun bénéfice en survie globale (Niveau de preuve C).

Le bénéfice d'une première ligne de traitement à base de bévacizumab en concomitant de la chimiothérapie n'a été montré qu'avec maintien du bévacizumab jusqu'à progression de la maladie. Après l'arrêt de la chimiothérapie, le bévacizumab, s'il est utilisé, doit être maintenu jusqu'à progression (Niveau de preuve C).

RECOMMANDATIONS

5. STADE IV : TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

5.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

5.1.1. Traitement de référence

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Il repose sur une monothérapie, par une chimiothérapie de troisième génération ou une thérapie ciblée :

- les chimiothérapies de troisième génération sont le pemetrexed (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde) ou le docétaxel ;
- erlotinib est actuellement la seule thérapie ciblée disposant d'une autorisation de mise sur le marché chez ces patients.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de comparer le bénéfice clinique apporté par ces différents traitements dans cette sous-population de patients.

Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

5.1.2. Situations particulières

Si le patient présente un score de performance de 3 ou 4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie de troisième génération n'est recommandée.

5.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

Traitement de référence

Si le patient n'a pas reçu de géfitinib en première ligne, un traitement par un TKI est recommandé en deuxième ligne, par géfitinib ou erlotinib.

Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Il est recommandé, quel que soit le score de performance du patient.

Les données publiées dans cette sous-population de patients ont montré une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression avec le géfitinib en comparaison à une chimiothérapie. Pour l'erlotinib, des données complémentaires seraient nécessaires pour mieux définir le bénéfice apporté par ce traitement dans cette sous-population.

Si le patient a reçu du géfitinib en première ligne de traitement, il n'est pas recommandé de traiter par un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase.

Le traitement de la rechute ou de la progression tumorale repose alors sur une chimiothérapie. Ses modalités sont définies selon les principes d'une chimiothérapie de première ligne (voir chapitre « Traitement de première ligne »).

5.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

Chez ces patients, il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de deuxième ligne.

Si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes.

En l'absence de connaissance du statut EGRF :

- **si le patient présente un score de performance de 0 ou 1** : le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée ;
- **si le patient présente un score de performance de 2 à 4** : le choix du traitement par un TKI (géfitinib ou erlotinib) tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (tabagisme sévère et inférieur à 10 paquets-années histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique) et du traitement reçu en première ligne :
 - ✓ **en cas de traitement par géfitinib**, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité ;
 - ✓ **si le patient présente un score de performance de 3 ou 4** : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

ARGUMENTAIRE

STADE IV : TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

5.4. Sélection bibliographique

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectifs :

- de préciser les protocoles de chimiothérapie et leurs indications selon les différentes sous-populations de patients ;
- de définir la place des nouvelles thérapies ciblées.

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4

Concernant la chimiothérapie de deuxième ligne, 8 études ont été sélectionnées :

- 2 synthèses méthodiques [BARLESI2006] [NOBLE2006] ;
- 1 méta-analyse sur données individuelles [DIMAIO2009] ;
- 5 essais randomisés [CULLEN2008] [DANCEY2004] [HANNA2004] [SHEPHERD2000] [RAMLAU2006].

Concernant les thérapies ciblées de deuxième ligne, 6 études ont été sélectionnées :

- 2 synthèses méthodiques [FELD2006] [NOBLE2006] ;
- 4 essais randomisés [KIM2008] [MARUYAMA2008] [SHEPHERD2005] [THATCHER2005].

5.5. Synthèse des données de la littérature

5.5.1. Les chimiothérapies (hors thérapies ciblées)

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont montré leur intérêt en deuxième ligne de traitement :

- historiquement, le docétaxel a été la première chimiothérapie étudiée spécifiquement chez des patients en échec d'une première ligne de traitement. L'essai randomisé de [SHEPHERD2000] a conclu à l'efficacité du docétaxel en comparaison au traitement symptomatique seul en termes de survie globale (médiane de 7 mois *versus* 4,6 mois, $p = 0,047$) et temps jusqu'à progression (médiane de 10,6 semaines *versus* 6,7 semaines, $p = 0,001$). À partir des patients inclus dans cet essai, [DANCEY2004] a également rapporté chez ces patients une amélioration de leur qualité de vie. L'interprétation des résultats doit tenir compte de la modification de dose du docétaxel survenue à la cour de l'essai du fait des décès liés au traitement (réduction de 100 mg/m² à 75 mg/m²) ;
- l'essai randomisé de [HANNA2004] a étudié la non-infériorité en survie globale du pemetrexed en comparaison au docétaxel. La non-infériorité n'a pas pu être établie lors de l'analyse principale (8,3 mois *versus* 7,9 mois ; HR = 0,99 IC95 % [0,82-1,2] ; $p = 0,226$). Cependant, une seconde méthode d'analyse a quant à elle conclu à une non-infériorité du pemetrexed au docétaxel en termes de survie globale ;

- la toxicité hématologique était moindre avec le pemetrexed, en particulier pour les neutropénies de grades 3 ou 4 (5,3 % *versus* 40,2 %; $p < 0,001$), les neutropénies fébriles (1,9 % *versus* 12,7 %).

Depuis la publication de cet essai, plusieurs éléments tendent à montrer une corrélation entre l'effet du pemetrexed et l'histologie de la tumeur (voir chapitres « traitement de première ligne » et « traitement de maintenance »), avec un bénéfice plus important dans le sous-groupe des tumeurs à prédominance non épidermoïde.

Une analyse de sous-groupe post-hoc dans la population de l'essai de Hanna *et al.* a donc également été conduite rétrospectivement et a retrouvé une efficacité supérieure du pemetrexed par rapport au docétaxel dans le groupe des tumeurs à prédominance non épidermoïde, en termes de survie globale et survie sans progression. En revanche, dans le sous-groupe des tumeurs épidermoïdes, les résultats étaient en faveur du docétaxel [HAS2008].

L'essai randomisé de [RAMLAU2006] a conclu à une non-infériorité du topotecan par rapport au docétaxel en termes de survie globale (25 % *versus* 29 % à 1 an, HR = 1,23 IC95 % [1,06-1,44] ; $p = 0,0568$), avec un temps jusqu'à progression supérieur pour le docétaxel (médiane de 13 semaines *versus* 11 semaines, HR = 1,20 IC95 % [1,04-1,39] ; $p = 0,02$). Le topotecan est apparu plus toxique, avec en particulier une augmentation des anémies (18 % *versus* 5 % pour les grades 3 ; 8 % *versus* 5 % pour les grades 4) et des thrombocytopénies (22 % *versus* 3 % de grades 3 ; 4 % *versus* 4 % de grades 4) avec le topotecan.

CONCLUSIONS

Le docétaxel a montré sa supériorité en survie globale en comparaison à un traitement symptomatique exclusif (Niveau de preuve B1).

Le pemetrexed apparaît non inférieur au docétaxel en survie globale (Niveau de preuve B1) avec une toxicité moindre. Son bénéfice semble limité aux tumeurs à prédominance non épidermoïdes, quelle que soit la ligne de traitement (Niveau de preuve C)

Le topotecan apparaît non inférieur au docétaxel en survie globale (Niveau de preuve B1) mais avec un surcroît de toxicités (Niveau de preuve C).

En 2009, la méta-analyse de [DIMAIO2009] s'est intéressée au bénéfice de la bithérapie en comparaison à la monothérapie chez les patients en deuxième ligne de traitement. À partir de 6 essais randomisés ($n = 847$), les auteurs ont rapporté un gain de survie sans progression (14 semaines *versus* 11,7 semaines, $p = 0,0009$) mais sans gain de survie globale ($p = 0,32$) et associée à un surcroît de toxicités hématologiques et non hématologiques sévères ($p < 0,0001$ et $p = 0,034$, respectivement). Les protocoles étudiés étaient très hétérogènes, la monothérapie était du pemetrexed ou du docétaxel pour 4 essais sur 6 (irinotécan et cisplatine pour les 2 autres).

CONCLUSIONS

La bithérapie n'a pas montré sa supériorité en survie globale en comparaison aux monothérapies (Niveau de preuve B1). De plus, les bithérapies ont présenté une toxicité plus importante (Niveau de preuve C).

Tableau 10. Données comparatives de l'efficacité des TKI-EGFR chez les patients mutés pour l'EGFR à partir des essais de phase III, en deuxième ligne de traitement ou plus

	TKI-EGFR	Comparateur
	EGFR muté	
TSAO 2004 analyse de sous-groupe	N=24 Erlotinib	Traitement de support
TR <small>objective</small>	16 %	NR
SG ⁽¹⁾	HR = 0,77 [0,40-1,50]	
HIRSCH 2006 analyse de sous-groupe	N=26 Géfitinib	Traitement de support
TR <small>objective</small>	37,5 %	NR
SSP	Nombre d'évènements insuffisant pour conclure	
SG	Nombre d'évènements insuffisant pour conclure	
DOUILLARD 2009 analyse de sous-groupe	N=44 Géfitinib	Docétaxel
TR <small>objective</small>	42,1 %	21,1 % (p=0,04)
SSP ⁽²⁾	7 mois	4,1 mois (p=0,001)
SG ⁽³⁾	14,2 mois	16,6 mois (p>0,05)
MARUMAYA 2008 analyse de sous-groupe	N=31 Géfitinib	Docétaxel
SSP	Pas de différence significative (absence de données chiffrées)	
EGFR non muté		
TSAO 2004 analyse de sous-groupe	N=83 Erlotinib	Traitement de support
TR <small>objective</small>	7 %	NR
SG ⁽¹⁾	HR = 0,73 [0,49-1,10]	
HIRSCH 2006 analyse de sous-groupe	N=189 Géfitinib	Traitement de support
TR <small>objective</small>	2,6 %	NR
SSP	Nombre d'évènements insuffisant pour conclure	
SG	Nombre d'évènements insuffisant pour conclure	
DOUILLARD 2009 analyse de sous-groupe	N=253 Géfitinib	Docétaxel
TR <small>objective</small>	6,6 %	9,8 % (p>0,05)
SSP ⁽²⁾	1,7 mois	2,6 mois (p=0,14)
SG ⁽³⁾	7,6 mois	6 mois (p>0,05)

MARUMAYA 2008 analyse de sous-groupe	N=26 Géfitinib	Docétaxel
SSP	Pas de différence significative (absence de données chiffrées)	
(1) Pas d'interaction entre l'effet du traitement et le statut mutationnel (p=0,97)		
(2) Test d'interaction non renseigné		
(3) Pas d'interaction entre l'effet du traitement et le statut mutationnel (p=0,59)		

5.5.2. Les thérapies ciblées

❖ Erlotinib

Seul un essai randomisé a été rapporté pour l'erlotinib en deuxième ligne de traitement ou plus, en comparaison aux soins de support seuls :

- L'essai [SHEPHERD2005] a rapporté un bénéfice de l'erlotinib en comparaison au traitement symptomatique seul en termes de survie globale (médiane de 6,7 mois *versus* 4,7 mois ; HR = 0,7 IC95 % [0,58-0,85] ; p < 0,001) et survie sans progression (médiane de 2,2 mois *versus* 1,8 mois ; HR = 0,61 IC95 % [0,51-0,74] ; p < 0,001) après une ou deux lignes de chimiothérapie.

Le choix du bras de comparaison (traitement symptomatique seul) limite l'extrapolation des résultats en comparaison aux chimiothérapies par ailleurs reconnues efficaces en deuxième ligne métastatique (docétaxel, pemetrexed) ;

De plus, les résultats de cet essai doivent être interprétés en tenant compte de certaines incertitudes sur la population de l'étude. En effet, pour être inclus les patients devaient avoir reçu au moins une ou deux lignes de chimiothérapie(s) antérieure(s) mais il n'est pas précisé si les malades étaient effectivement en progression après ce traitement. D'autre part, il est précisé que les patients devaient être « non éligibles à une nouvelle chimiothérapie », sans autre précision sur la définition de ce critère.

À partir de cet essai, une étude a été menée afin d'identifier les facteurs prédictifs de meilleures réponse ou survie [TSAO2005]. En particulier :

- **selon les critères cliniques et histologiques** : ont été observés des taux de réponses objectives plus importants chez les femmes (14 % *versus* 6 % ; p = 0,007), en cas d'adénocarcinome (14 % *versus* 4 % ; p < 0,001), chez les non-fumeurs (25 % *versus* 4 % ; p < 0,001), chez les patients d'origine asiatique (19 % *versus* 7 % ; p = 0,02), en cas de tumeur présentant une amplification du gène de l'EGFR (20 % *versus* 2 % ; p = 0,003) ;
- **selon le statut mutationnel de l'EGFR** : aucune interaction n'est apparue entre l'effet du traitement sur la survie et la présence d'une mutation du gène (p = 0,97) et aucune différence significative entre les traitements n'est apparue en cas de mutation (HR = 0,77, IC95 % [0,40-1,50] ; p = 0,45). À noter que cette mutation était plus fréquente en cas d'adénocarcinome (p = 0,005) ou d'origine asiatique (p = 0,03).

❖ Géfitinib

L'efficacité du géfitinib après échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie a été rapportée dans 3 essais randomisés, l'un *versus* le traitement palliatif seul et deux autres en comparaison au docétaxel :

- L'essai de [THATCHER2005] (ISEL) n'a pas montré la supériorité du géfitinib en survie globale en comparaison à un traitement symptomatique avec respectivement 5,6 mois *versus* 5,1 mois et HR = 0,89 (p = ,087). À partir de cet essai, les analyses de sous-groupe ont montré :
 - ✓ **selon les critères cliniques et histologiques** : un bénéfice du géfitinib en termes de survie globale pour les patients n'ayant jamais fumé (médiane de 8,9 mois *versus* 6,1 mois, HR = 0,67 IC95 % [0,49-0,92] ; p = 0,012) et les patients d'origine asiatique (médiane de 9,5 mois *versus* 5,5 mois, HR = 0,66 [0,48-0,91], p = 0,01) ;
 - ✓ **selon le statut mutationnel de l'EGFR** : le nombre de patients porteurs d'une tumeur mutée est trop faible pour conclure sur la survie [HIRSCH2006]. Les taux de réponse observés ont été supérieurs en cas de tumeur présentant une mutation en comparaison aux tumeurs ne présentant pas de mutation (37,5% *versus* 2,6%). À noter, que cette mutation était plus fréquente en cas d'adénocarcinome, d'origine asiatique, de non-tabagisme, et chez les femmes.
- L'essai de [MARUYAMA2008], réalisé dans une population exclusivement asiatique, n'a pas pu mettre en évidence la non-infériorité du géfitinib par rapport au docétaxel en termes de survie globale (objectif principal) (11,5 mois avec géfitinib *versus* 14,0 mois avec docétaxel, HR = 1,12 IC95 % [0,89-1,40]). De même, aucune différence significative n'est apparue sur la survie sans progression (2,0 mois dans chaque bras, HR = 0,90 IC95 % [0,72-1,12]). En revanche, les taux de réponse ont été significativement supérieurs avec le géfitinib (22,5 % *versus* 12,8 %, p = 0,009).

L'analyse de la survie sans progression au sein des patients mutés n'a retrouvé aucune différence entre les 2 bras de traitement. Néanmoins, compte tenu du faible échantillon de patients, ces données doivent être interprétées avec précaution. D'autre part, les échantillons tumoraux ont été prélevés tardivement, après amendement du protocole, chez les patients encore en vie et probablement non représentatifs des patients à l'inclusion.

- L'essai de [KIM2008] a montré la non-infériorité du géfitinib par rapport au docétaxel en termes de survie globale (médiane de 7,6 mois *versus* 8 mois ; HR = 1,020 IC95 % [0,905-1,150]). Dans cet essai, plus de 20 % des patients inclus étaient d'origine asiatique. À partir de cet essai, les analyses de sous-groupe ont montré :
 - ✓ **selon les critères cliniques et histologiques** : aucune différence significative entre les traitements n'est apparue selon les sous-groupes concernés (histologie ou statut tabagique) ;

- ✓ **selon le statut mutationnel de l'EGFR:** l'analyse de sous-groupe de [DOUILLARD2010] a rapporté, chez les patients mutés, un bénéfice en survie sans progression du géfitinib en comparaison au docétaxel (HR = 0,16, IC95 % [0,05-0,49] ; p = 0,001). De même, le taux de réponses objectives observé apparaît supérieur avec le géfitinib (42,1 % *versus* 21,1 % ; p = 0,04). En revanche, aucune différence de survie globale n'a pu être montrée (HR = 1,09, IC95 % [0,78-1,51] ; p = 0,62), mais seuls 3 % des patients (44/1 466) présentaient cette mutation et l'analyse n'a pu être réalisée que sur un échantillon restreint de patients. À noter, que cette mutation était plus fréquente en cas d'adénocarcinome (20 % *versus* 8 %), d'origine asiatique (35 % *versus* 11 %), de non-tabagisme (56 % *versus* 6 %) et chez les femmes (27 % *versus* 9 %).

CONCLUSIONS

Quel que soit le statut EGFR de la tumeur :

L'erlotinib apporte un bénéfice en survie globale et survie sans progression par rapport à un traitement symptomatique chez les patients ayant reçu une ou deux chimiothérapies antérieures (Niveau de preuve B1). Il n'y a pas de donnée ayant comparé le bénéfice de l'erlotinib en deuxième ligne de traitement aux chimiothérapies efficaces (docétaxel, pemetrexed).

Pour le géfitinib :

- aucun bénéfice n'a été montré en termes de survies globale (Niveau de preuve B1) et sans progression (Niveau de preuve C) en comparaison à un traitement symptomatique seul ;
- le géfitinib est non inférieur au docétaxel en termes de survie globale (Niveau de preuve B1).

En cas de mutation pour le gène de l'EGFR :

- les données disponibles pour l'erlotinib ne permettent pas de comparer spécifiquement ce traitement à la chimiothérapie dans cette sous-population de patients ;
- le géfitinib apparaît supérieur à la chimiothérapie en termes de taux de réponse et survie sans progression au docétaxel (Niveau de preuve C) ; aucun bénéfice en survie globale n'a été rapporté à ce jour.

RECOMMANDATIONS

6. STADE IV : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES

En cas de maladie métastatique, une approche à visée curative peut être envisagée si :

- métastase pulmonaire ou surrénalienne unique ;
- métastases cérébrales ≤ 3 .

Une tumeur T1-3, N0-1 avec une localisation métastatique d'emblée et unique bénéficie :

- pour la tumeur primitive, d'une chirurgie ;
- pour le site métastatique :
 - ✓ métastase pulmonaire ou surrénalienne : d'une chirurgie ;
 - ✓ métastase cérébrale : d'une neurochirurgie ou d'une radiothérapie stéréotaxique.

En cas de tumeur T1-3, N0-1 avec 2 ou 3 métastases cérébrales (synchrones ou métachrones), une prise en charge à visée curative doit être discutée et repose alors sur une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement local des métastases cérébrales.

Chez un malade ayant antérieurement bénéficié d'une chirurgie pour son cancer du poumon, lorsque la rechute se manifeste par une métastase unique (cérébrale, pulmonaire ou surrénalienne), une prise en charge curative du site métastatique est également recommandée.

Après le traitement local de la (des) métastase(s) cérébrale(s) par neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique, une irradiation complémentaire de l'encéphale en totalité ou du lit opératoire peut être discutée. Une chimiothérapie complémentaire peut être proposée.

ARGUMENTAIRE

STADE IV : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES

Le cancer du poumon non à petites cellules associé à un nombre limité de métastases constitue un cas particulier de tumeur de stade IV, en ce sens qu'un traitement à visée curative des métastases peut s'envisager en cas de nombre limité de métastases défini comme suit :

- métastase pulmonaire ou surrénalienne unique ;
- une à trois métastases cérébrales.

6.1. Sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4.

Dans cette population de patients, l'analyse des données publiées a eu pour objectifs de préciser la place de la radiothérapie cérébrale *in toto* et celle de la chimiothérapie associée aux traitements locaux chez les patients métastatiques.

Deux essais randomisés [AOYAMA2006] [PATCHELL1998] ont été sélectionnés.

6.2. Synthèse des données de la littérature

À ce jour, il n'existe pas d'étude comparative permettant d'évaluer l'intérêt de la radiothérapie stéréotaxique en comparaison à la chirurgie chez les patients atteints d'une métastase cérébrale unique.

Les pratiques ont montré la faisabilité d'un traitement « curatif » jusqu'à 3 métastases cérébrales, également incluses dans les études [ANDREWS2004] [AOYAMA2006].

Chez des patients présentant des métastases cérébrales en nombre limité, deux essais randomisés ont rapporté un bénéfice en termes de diminution des rechutes métastatiques cérébrales par l'association d'une irradiation de l'encéphale en totalité :

- à la radiothérapie stéréotaxique (46,8 % *versus* 76,4 % rechutes métastatiques cérébrales à 1 an ; $p < 0,001$ - objectif secondaire de l'étude) [AOYAMA2006]
- ou à la chirurgie, sur une analyse de sous-groupe (18 % *versus* 70 % rechutes métastatiques cérébrales ; $p < 0,001$ sur une analyse de sous-groupe) [PATCHELL1998]. Dans cet essai, les métastases cérébrales n'étaient pas toutes d'origine pulmonaire (50 % des patients de l'étude).

CONCLUSIONS

Après neurochirurgie (Niveau de preuve B1) ou radiothérapie stéréotaxique (Niveau de preuve C), une radiothérapie complémentaire de tout l'encéphale diminue le risque de rechutes métastatiques cérébrales et de décès.

Concernant le bénéfice d'une chimiothérapie après les traitements locaux, du fait du caractère rare de cette situation clinique, celui-ci n'a à ce jour pas été évalué dans le cadre d'essais randomisés de phase III. Cependant, par analogie à la situation adjuvante des patients opérables, il apparaît justifié de la discuter en raison du risque élevé de rechutes métastatiques chez ces patients.

RECOMMANDATIONS

7. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE

La prise en charge symptomatique globale (douleur, nutrition, etc.) fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients.

7.1. Symptômes thoraciques

En cas de symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) prédominants graves, une radiothérapie thoracique à visée palliative délivrée de façon hypofractionnée peut être proposée.

7.2. Obstruction bronchique

Un traitement désobstructif endobronchique est indiqué dans les obstructions proximales graves (trachée et/ou bronches principales, parfois bronches lobaires) par une radiothérapie, technique laser, une thermocoagulation, une cryothérapie. Il sera réalisé par un opérateur entraîné qui jugera de l'opportunité de compléter la désobstruction par la mise en place d'une prothèse endoluminale, en particulier en cas de compression extrinsèque majeure de la lumière bronchique.

En cas de réapparition d'une obstruction bronchique après un traitement antérieur par radiothérapie, une curiethérapie peut être discutée.

7.3. Métastases cérébrales

La radiothérapie cérébrale hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases cérébrales multiples (> 3).

7.4. Épanchement pleural symptomatique

- En cas d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, le traitement de référence repose sur un talcage pleural sous thoracoscopie.
- Lorsque le talcage perthoracoscopique n'est pas réalisable, l'instillation intrapleurale de talc en suspension peut être discutée. Le drainage percutané à demeure est réservé à des situations exceptionnelles.

ARGUMENTAIRE

PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

Au sein d'une prise en charge symptomatique globale (douleur, nutrition, etc.), ce chapitre couvre exclusivement le contrôle des symptômes thoraciques, neurologiques, des obstructions bronchiques et de l'épanchement pleural.

7.5. Sélection bibliographique

La stratégie de recherche et le processus de sélection bibliographique sont présentés dans les annexes 1 à 4.

Cinq synthèses méthodiques ont été sélectionnées :

- 3 concernent la prise en charge des symptômes thoraciques [CCO2000] [LESTER2006] [OKAWARA2006] ;
- 2 concernent la prise en charge des obstructions bronchiques [CARDONA2008] [UNG2006] ;
- 1 concerne la prise en charge des épanchements pleuraux [TREMBLAY2006].

7.6. Synthèse des données de la littérature

7.6.1. Symptômes thoraciques

Trois synthèses méthodiques ont évalué l'intérêt à réaliser, dans les stades, une radiothérapie thoracique à visée palliative et ont tenté d'en préciser les modalités optimales en termes de fractionnement et doses en fonction de l'état du patient [CCO2000] [LESTER2006] [OKAWARA2006].

Elles rapportent un bénéfice en termes de contrôle des symptômes (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) à réaliser une radiothérapie de manière hypofractionnée. En revanche, il n'existerait pas de preuves solides sur un bénéfice plus important avec des doses normofractionnées. Ces synthèses sont limitées par l'hétérogénéité des études incluses (doses de radiothérapie, évaluation des symptômes, score de performance) et de leur qualité.

CONCLUSIONS

Une radiothérapie thoracique hypofractionnée améliore les symptômes thoraciques liés au cancer du poumon non à petites cellules de stade III (Niveau de preuve B1).

La radiothérapie apporte bénéfice en termes de désobstruction bronchique par comparaison à la curiethérapie (Niveau de preuve C).

Il n'y a pas de bénéfice en termes de désobstruction bronchique à compléter la radiothérapie par une curiethérapie (Niveau de preuve C).

Il existe un bénéfice en termes de désobstruction bronchique à compléter le traitement laser par une curiethérapie (Niveau de preuve C).

7.6.2. Désobstruction bronchique

Deux synthèses méthodiques, publiées en 2006, ont conclu au bénéfice de la radiothérapie en comparaison à la curiethérapie dans la prise en charge de la désobstruction bronchique [CARDONA2008] [UNG2006].

Ces synthèses n'apportent pas de données solides quant à l'intérêt d'associer une curiethérapie à la radiothérapie. Néanmoins, la curiethérapie pourrait apporter un bénéfice en cas de traitement antérieur par radiothérapie.

Dans le cas d'une désobstruction au laser, la synthèse de Cardona *et al.* suggère, à partir d'un essai de petite taille [CHELLA2000], un bénéfice à compléter d'une curiethérapie. Les limites méthodologiques de ces synthèses relèvent du faible nombre d'études incluses et des biais potentiels liés à leur taille. De plus, les études incluses sont hétérogènes en termes de population (stade et degré d'obstruction), de doses de curiethérapie.

CONCLUSIONS

En termes de désobstruction bronchique :

- la radiothérapie apporte bénéfice en comparaison à la curiethérapie (Niveau de preuve C) ;
- il n'y a pas de bénéfice à compléter la radiothérapie par une curiethérapie (Niveau de preuve C) ;
- il existe un bénéfice à compléter le traitement laser par une curiethérapie (Niveau de preuve C).

7.6.3. Épanchement pleural symptomatique

En 2002, la recommandation [SORDEPIERRE2002] précisait, en cas d'épanchement d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, l'indication d'un talcage pleural par thoracoscopie. Si celui-ci n'était pas réalisable, un talcage perthoroscopique était une alternative réalisé par une instillation intrapleurale de talc en suspension ou de bléomycine ou encore de cyclines. À ce jour, la bléomycine et les cyclines ne sont plus utilisées en pratique.

L'analyse rétrospective des résultats obtenus avec un drainage percutané placé à demeure chez 250 patients présentant un épanchement pleural apporte des résultats encourageants [TREMBLAY2006]. Cependant, les tumeurs primitives associées n'étaient des CBNPC que dans 37 % des cas et le caractère rétrospectif et non comparatif de l'étude ne permet pas de conclure de façon objective quant au bénéfice potentiel apporté par cette technique. Des essais randomisés réalisés dans l'indication spécifique d'un épanchement pleural associé à un CBNPC sont nécessaires pour être en mesure de recommander ou non cette technique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [**ANDREWS2004**] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC *et al.* Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-72.
- [**AOYAMA2006**] Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy *versus* stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-91.
- [**ARDIZZONI2007**] Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M *et al.* Cisplatin- *versus* carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99(11):847-57.
- [**BAGGSTROM2007**] Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(9):845-53.
- [**BARLESII2006**] Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006;51(2):159-72.
- [**BAUMANN2009**] Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I *et al.* Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(20):3290-6.
- [**BAUMANN2006**] Baumann P, Nyman J, Lax I, Friesland S, Hoyer M, Rehn ES *et al.* Factors important for efficacy of stereotactic body radiotherapy of medically inoperable stage I lung cancer. *Acta Oncologica* 2006;45(7):787-95.
- [**BEITLER2006**] Beitler JJ, Badine EA, El-Sayah D, Makara D, Friscia P, Silverman P *et al.* Stereotactic body radiation therapy for nonmetastatic lung cancer: an analysis of 75 patients treated over 5 years. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;65(1):100-6.
- [**BELANI2003**] Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D *et al.* Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(15):2933-9.
- [**BELANI2006**] Belani CP, Pereira JR, Von PJ, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E *et al.* Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. *Lung Cancer* 2006;53(2):231-9.
- [**BISSETT2005**] Bissett D, O'Byrne KJ, Von PJ, Gatzemeier U, Price A, Nicolson M *et al.* Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(4):842-9.
- [**BLUMENSCHHEIN2008**] Blumenschein GR, Jr., Khuri FR, Von PJ, Gatzemeier U, Miller WH, Jr., Jotte RM *et al.* Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexarotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(11):1879-85.
- [**BONOMI2000**] Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E *et al.* Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin *versus* etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):623-31.
- [**BOOTON2006**] Booton R, Lorigan P, Anderson H, Baka S, Ashcroft L, Nicolson M *et al.* A phase III trial of docetaxel/carboplatin *versus* mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Annals of Oncology* 2006;17(7):1111-9.
- [**BRADLEY2003**] Bradley JD, Wahab S, Lockett MA, Perez CA, Purdy JA. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with Stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):342-7.
- [**BRODOWICZ2006**] Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N *et al.* Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52(2):155-63.
- [**CCO2000**] Cancer Care Ontario. Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable non-small cell lung cancer [online]. 2000. Available: URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-12f.pdf>.

[CARDONA2008] Cardona AF, Reveiz L, Ospina EG, Ospina V, Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004284.

[CARLSON2009] Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology* 2009;135(11):1483-93.

[CHARLSON1994] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994;47(11):1245-51.

[CHELLA2000] Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, Mussi A, Fabrini MG, Silvano G *et al.* Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy *versus* Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000;27(3):169-75.

[CHU2005] Chu Q, Vincent M, Logan D, MacKay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group Of Cancer Care Ontario's Program In Evidence-Based Care. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005;50(3):355-74.

[CIULEANU2009] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432-40.

[COLLINS2009] Collins BT, Vahdat S, Erickson K, Collins SP, Suy S, Yu X *et al.* Radical cyberknife radiosurgery with tumor tracking: an effective treatment for inoperable small peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology and Oncology* 2009;2:1.

[COMELLA2007] Comella P, Filippelli G, De CG, Massidda B, Frasci G, Maiorino L *et al.* Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Annals of Oncology* 2007;18(2):324-30.

[CRINO2008] Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC *et al.* Gefitinib *versus* vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(26):4253-60.

[CULLEN2008] Cullen MH, Zatloukal P, Sorenson S, Novello S, Fischer JR, Joy AA *et al.* A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2008;19(5):939-45.

[DADDARIO2005] D'Addario G, Pintilie M, Leigh NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based *versus* non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(13):2926-36.

[DANCEY2004] Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004;43(2):183-94.

[DANSON2003] Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J *et al.* Phase III trial of gemcitabine and carboplatin *versus* mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2003;98(3):542-53.

[DELBALDO2004] Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292(4):470-84.

[SORDEPIERRE2002] Depierre A, Lagrange JL, Théobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E *et al.* Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Société de Pneumologie de langue Française, eds. *Cancer bronchopulmonaire non à petite cellules*. Paris: John Libbey EUROTEXT; 2002. Standards, Options & Recommandations, vol 13.

[DIMAIO2009] Di MM, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM *et al.* Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1836-43.

[DIMAIO2009] Di MM, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM *et al.* Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1836-43.

[DOUILLARD2007] Douillard JY, Laporte S, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, Kubota K *et al.* Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-

analysis of seven randomized clinical trials. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(10):939-46.

[DOUILLARD2010] Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R *et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(5):744-52.

[ELLIS2002] Ellis P, MacKay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group. Use of gemcitabine in non-small cell lung cancer [online]. 2002. Available: URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-8f.pdf>.

[FAKIRIS2009] Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009;75(3):677-82.

[FELD2006] Feld R, Sridhar SS, Shepherd FA, MacKay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group Of Cancer Care Ontario's Program In Evidence-Based Care. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib and erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology* 2006;1(4):367-76.

[FIDIAS2009] Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL *et al.* Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(4):591-8.

[FOSSELLA2003] Fossella F, Pereira JR, Von PJ, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E *et al.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations *versus* vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(16):3016-24.

[GATZEMEIER2007] Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De RF *et al.* Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(12):1545-52.

[GAUDEN2001] Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 2001;32(1):71-9.

[GEBBIA2003] Gebbia V, Galetta D, Caruso M, Verderame F, Pezzella G, Valdesi M *et al.* Gem-

citabine and cisplatin *versus* vinorelbine and cisplatin *versus* ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin *versus* vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2003;39(2):179-89.

[GEORGIOULIAS2008] Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A *et al.* Docetaxel *versus* docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 2008;59(1):57-63.

[GIACCONE2004] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):777-84.

[GIACCONE1998] Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van ZN *et al.* Randomized study of paclitaxel-cisplatin *versus* cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(6):2133-41.

[GRECO2007] Greco FA, Spigel DR, Kuzur ME, Shipley D, Gray JR, Thompson DS *et al.* Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine *versus* gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clinical Lung Cancer* 2007;8(8):483-7.

[GRIDELLI2001] Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001;6 Suppl 1:4-7.

[GRIDELLI2007] Gridelli C, Gallo C, Ceribelli A, Gebbia V, Gamucci T, Ciardiello F *et al.* Factorial phase III randomised trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the GEMcitabine-COxib in NSCLC (GECO) study. *Lancet Oncology* 2007;8(6):500-12.

[HAASBEEK2008] Haasbeek CJ, Senan S, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Critical review of nonsurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13(3):309-19.

[HANNA2008] Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R *et al.* Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent

chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5755-60.

[HANNA2004] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De MF, Von PJ *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(9):1589-97.

[HAS2008] HAS. Avis de la commission de la Transparence - 26 novembre 2008 - ALIMTA, pemetrexed, agent antinéoplasique antifolate [online]. 2008 [access date 01/03/2010]. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-2/alimta_-_ct-5800.pdf.

[HELBKMO2007] Helbekmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, Brunsvig PF, von PC, Hjelde HH *et al.* Vinorelbine/carboplatin *versus* gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *British Journal of Cancer* 2007;97(3):283-9.

[HENSING2003] Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003;98(4):779-88.

[HERBST2004] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):785-94.

[HERBST2005] Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A *et al.* TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(25):5892-9.

[HIRAOKA2007A] Hiraoka M, Matsuo Y, Nagata Y. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer. *Cancer Radiotherapie* 2007;11(1-2):32-5.

[HIRSCH2006] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N *et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5034-42.

[HOTTA2004] Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Addition of platinum compounds to a new agent in patients with ad-

vanced non-small-cell lung cancer: a literature based meta-analysis of randomised trials. *Annals of Oncology* 2004;15(12):1782-9.

[HOTTA2004A] Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(19):3852-9.

[INOUE2009] Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I *et al.* First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(9):1394-400.

[JACKMAN2009] Jackman DM, Miller VA, Ciofredi LA, Yeap BY, Janne PA, Riely GJ *et al.* Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2009;15(16):5267-73.

[KAPLAN1974] Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluation the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27:387-404.

[KELLY2008] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC *et al.* Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *Journal of Clinical Oncology* 2008.

[KELLY2001] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Greversustad PK, Moinpour CM *et al.* Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin *versus* vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(13):3210-8.

[KIM2008] Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL *et al.* Gefitinib *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652):1809-18.

[KOSMIDIS2008] Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Syrigos K, Makatsoris T, Skarlos D *et al.* Paclitaxel and gemcitabine *versus* carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of Oncology* 2008;19(1):115-22.

[KOTO2007] Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsu-shita H, Takeda K, Takahashi C *et al.* A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2007;85(3):429-34.

[KROL1996] Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1996;34(2):297-302.

[KUBOTA2004] Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin *versus* vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(2):254-61.

[KUDOH2006] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K *et al.* Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(22):3657-63.

[LAGERWAARD2008] Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;70(3):685-92.

[LANGER2008] Langer CJ, O'Byrne KJ, Socinski MA, Mikhailov SM, Lesniewski-Kmak K, Smakal M *et al.* Phase III trial comparing paclitaxel poliglumex (CT-2103, PPX) in combination with carboplatin *versus* standard paclitaxel and carboplatin in the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3(6):623-30.

[LECHEVALIER2005] Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R *et al.* Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47(1):69-80.

[LEIGHL2005] Leighl NB, Paz-Ares L, Douillard JY, Peschel C, Arnold A, Depierre A *et al.* Randomized phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group Study BR. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(12):2831-9.

[LESTER2005] Lester JF, Macbeth FR, Coles B. Prophylactic cranial irradiation for preventing

brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small-cell lung cancer: a Cochrane Review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;63(3):690-4.

[LESTER2006] Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(4):CD002143.

[LILENBAUM2005] Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA *et al.* Single-agent *versus* combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(1):190-6.

[LINN1968] Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *Journal of American Geriatrics Society* 1968;16(5):622-6.

[LYNCH2004] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine* 2004;350(21):2129-39.

[MARTONI2005] Martoni A, Marino A, Sperandi F, Giaquinta S, Di FF, Melotti B *et al.* Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2005;41(1):81-92.

[MARUYAMA2008] Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K *et al.* Phase III study, V-15-32, of gefitinib *versus* docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(26):4244-52.

[MITSUDOMI2006] Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 2006;11(3):190-8.

[MITSUDOMI2010] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J *et al.* Gefitinib *versus* cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2010;11(2):121-8.

[MOINPOUR2002] Moinpour CM, Lyons B, Grever-sustad PK, Lovato LC, Crowley J, Czaplicki K *et al.* Quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial. *Quality of Life Research* 2002;11(2):115-26.

[MOK2009] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N *et al.* Gefitinib or car-

boplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009;361(10):947-57.

[MORITA1997] Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, Nishio M, Sakai K, Tamaki Y *et al.* Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiotherapy & Oncology* 1997;42(1):31-6.

[MORITA2009] Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A *et al.* Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clinical Cancer Research* 2009;15(13):4493-8.

[NOBLE2006] Noble J, Ellis PM, MacKay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group Of Cancer Care Ontario's Program In Evidence-Based Care. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Journal of Thoracic Oncology* 2006;1(9):1042-58.

[NOVELLO2007] Novello S, Bruzzi P, Barone C, Buosi R, Masotti A, Michetti G *et al.* Phase III study in stage IV non-small-cell lung cancer patients treated with two courses of cisplatin/gemcitabine followed by a randomization to three additional courses of the same combination or gemcitabine alone. *Annals of Oncology* 2007;18(5):903-8.

[NYMAN2006] Nyman J, Johansson KA, Hultén U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients. *Lung Cancer* 2006;51(1):97-103.

[OBRIEN2008] O'Brien ME, Socinski MA, Popovich AY, Bondarenko IN, Tomova A, Bilynsky BT *et al.* Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel Poliglumex (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3(7):728-34.

[OHE2007] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S *et al.* Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan *versus* carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology* 2007;18(2):317-23.

[OKAWARA2006] Okawara G, MacKay JA, Evans WK, Ung YC, Lung Cancer Disease Site Group Of Cancer Care Ontario's Program In Evidence-Based Care. Management of unresected stage III non-

small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology* 2006;1(4):377-93.

[ONISHI2007] Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.

[PACCAGNELLA2006] Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F *et al.* Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(4):681-7.

[PAEZ2004] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.

[PAO2005] Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(11):2556-68.

[PARK2007] Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS *et al.* Phase III trial of two *versus* four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(33):5233-9.

[PATCHELL1998] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ *et al.* Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-9.

[PAZARES2006] Paz-Ares L, Douillard JY, Koralewski P, Manegold C, Smit EF, Reyes JM *et al.* Phase III study of gemcitabine and cisplatin with or without aprinocarsen, a protein kinase C-alpha antisense oligonucleotide, in patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(9):1428-34.

[PAZARES2009] Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I, Moecks J, Keil L, Mok T *et al.* Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2009.

[PENNATHUR2009] Pennathur A, Luketich JD, Heron DE, Abbas G, Burton S, Chen M *et al.* Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk

patients. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2009;137(3):597-604.

[PIRKER2009] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Von PJ, Krzakowski M, Ramlau R *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525-31.

[PUJOL2006] Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51(3):335-45.

[RAJESWARAN2008] Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens *versus* non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008;59(1):1-11.

[RAMLAU2006] Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, Von PJ, Kaukel E, Abratt RP *et al.* Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(18):2800-7.

[RAMLAU2008] Ramlau R, Zatloukal P, Jassem J, Schwarzenberger P, Orlov SV, Gottfried M *et al.* Randomized phase III trial comparing bexarotene (L1069-49)/cisplatin/vinorelbine with cisplatin/vinorelbine in chemotherapy-naive patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT I. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(11):1886-92.

[RECK2009] Reck M, Von PJ, 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 non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(8):1227-34.

[ROSELL2009A] Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2009;361(10):958-67.

[RUDD2005] Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA *et al.* Gemcitabine plus carboplatin *versus* mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(1):142-53.

[SANDLER2006] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A *et al.* Pacli-

taxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355(24):2542-50.

[SAUNDERS1999] Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) *versus* conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiotherapy & Oncology* 1999;52(2):137-48.

[SCAGLIOTTI2002] Scagliotti GV, De MF, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S *et al.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(21):4285-91.

[SCAGLIOTTI2008] Scagliotti GV, Parikh P, Von PJ, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C *et al.* Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(21):3543-51.

[SCHILLER2002] 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. *New England Journal of Medicine* 2002;346(2):92-8.

[SCORSETTI2007] Scorsetti M, Navarria P, Facchetti A, Lattuada P, Urso G, Mirandola A *et al.* Effectiveness of stereotactic body radiotherapy in the treatment of inoperable early-stage lung cancer. *Anticancer Research* 2007;27(5B):3615-9.

[SCULIER2007] Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van CO, Giner V *et al.* A phase III randomised trial comparing sequential chemotherapy using cisplatin-based regimen and paclitaxel to cisplatin-based chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2007;18(6):1037-42.

[SEQUIST2008] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA *et al.* First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(15):2442-9.

[SHEPHERD2000] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(10):2095-103.

[SHEPHERD2005] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353(2):123-32.

[SIRZEN2003] Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 2003;42(5-6):493-515.

[SMIT2003] Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F *et al.* Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(21):3909-17.

[SMITH2001] Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF *et al.* Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three *versus* six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(5):1336-43.

[STEPHANS2009] Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Mason D *et al.* A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2009;4(8):976-82.

[TAKEDA2010] Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M *et al.* Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010;28(5):753-60.

[TANVETYANON2007] Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(12):1091-7.

[THATCHER2005] Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Von PJ *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-37.

[THOMAS2008] Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A *et al.* Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncology* 2008;9(7):636-48.

[TIMMERMAN2006] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J *et al.* Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(30):4833-9.

[TREMBLAY2006] Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129(2):362-8.

[TSAO2005] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J *et al.* Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *New England Journal of Medicine* 2005;353(2):133-44.

[UEMATSU2001] Uematsu M, Shioda A, Suda A, Fukui T, Ozeki Y, Hama Y *et al.* Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001;51(3):666-70.

[UNG2006] Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK *et al.* The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Brachytherapy* 2006;5(3):189-202.

[VANDERVOORTVANZ2009] van der Voort van Zyp NC, Prevost JB, Hoogeman MS, Praag J, van der HB, Levendag PC *et al.* Stereotactic radiotherapy with real-time tumor tracking for non-small cell lung cancer: clinical outcome. *Radiotherapy & Oncology* 2009;91(3):296-300.

[VOKES2007] Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology* 25(13):1698-704.

[VONPLESSEN2006] von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M *et al.* Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2006;95(8):966-73.

[WESTEEL2005] Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debieuvre D *et al.* Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(7):499-506.

[WILLIAMSON2005] Williamson SK, Crowley JJ, Lara PN, Jr., McCoy J, Lau DH, Tucker RW *et al.* Phase III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without tirapazamine in advanced non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S0003. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(36):9097-104.

[XIA2006] Xia T, Li H, Sun Q, Wang Y, Fan N, Yu Y *et al.* Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;66(1):117-25.

[YUAN2007] Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y *et al.* A randomized study of involved-field irradiation *versus* elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30(3):239-44.

[ZIMMERMANN2006] Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U *et al.* Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncologica* 2006;45(7):796-801.

1. GROUPE DE TRAVAIL

Alain Depierre, pneumologue, Centre hospitalier universitaire de Franche-Comté, Besançon (coordonnateur)

Benjamin Besse, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Eric Dansin, pneumologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Pierre-Emmanuel Falcoz, chirurgien, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Philippe Giraud, oncologue radiothérapeute, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Valérie Gounant, pneumologue qualifiée en oncologie, Hôpital Tenon, Paris

Christophe Hennequin, oncologue radiothérapeute, Hôpital Saint-Louis, Paris

Charles-Hugo Marquette, pneumologue, Centre hospitalier universitaire, Nice

Bernard Milleron, pneumologue qualifié en oncologie, Hôpital Tenon, Paris

Pascal-Alexandre Thomas, chirurgien, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Ces membres du groupe de travail ont effectué une déclaration publique des conflits d'intérêts « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, (www.e-cancer.fr).

POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Sylvie Guillo, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé

Laetitia Verdoni, médecin, département des recommandations pour les professionnels de santé

Lise Bosquet, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé

Valérie Mazeau-Woynar, médecin, Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction des soins et de la vie des malades

2. GROUPE DE RELECTURE

Nicolas Albin, oncologue médical, Clinique Mathilde, Rouen
Fabrice Barlési, pneumologue, Université de la Méditerranée, Marseille
Véronique Beckendorf, oncologue radiothérapeute, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
Pierrick Bellvert, pneumologue, Centre hospitalier, Saintes
David Bernard, radiologue, Clinique, Dijon
Pierre Bonnette, chirurgien, Hôpital Foch, Suresnes
Marie-Françoise Carette, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
Philippe-Christian Carré, pneumologue, Polyclinique Montréal, Carcassonne
Nathalie Caunes, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse
François Clément, chirurgien, Centre hospitalier universitaire Jean Minjot, Besançon
Bruno Coudert, oncologue médical, Centre Jean François Leclerc, Dijon
Guy Etienne, chirurgien, Clinique Saint Joseph, Angoulême
Radj Gervais, pneumologue, Centre François Baclesse, Caen
Philippe Girard, pneumologue, Institut Mutualiste Monsouris, Paris
Benoît Godbert, pneumologue, Hopital de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy
Michel Grivaux, pneumologue, Centre hospitalier, Meaux
François Guichard, oncologue radiothérapeute, Polyclinique Bordeaux Nord, Bordeaux
Jacques Jougon, chirurgien, Hôpital Lévêque, Pessac
Éric Lartigau, oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
Igor Latorzeff, oncologue radiothérapeute, Groupe ONCORAD, Toulouse
Hervé Léna, pneumologue, Centre hospitalier universitaire, Rennes
Cécile Le Péchoux, oncologue radiothérapeute, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Delphine Lerouge, oncologue radiothérapeute, Centre François Baclesse, Caen
Pierre Magdeleinat, chirurgien, Institut Mutualiste Monsouris, Paris
Pascal-André Maignan, pneumologue, Cabinet Médical, Caen
Boris Melloni, pneumologue, Hôpital du Cluzeau, Limoges
Françoise Mémeteau, anatomopathologiste, Centre hospitalier, Niort
Olivier Molinier, pneumologue, Centre hospitalier, Le Mans
Denis Moro-Sibillot, pneumologue, Centre hospitalier universitaire, Grenoble
Georges Noël, oncologue radiothérapeute, Centre Peul Strauss, Strasbourg
David Pasquier, oncologue radiothérapeute, Clinique de la Louvrière, Lille
Éric Pichon, pneumologue, Centre hospitalier universitaire, Tours
Nicolas Pourel, oncologue radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon
Caroline Prunier, médecin nucléaire, Centre de Médecine Nucléaire, Chambray les tours
Jean-Louis Pujol, oncologue médical, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre hospitalier universitaire, Montpellier
Olivier Raffy, pneumologue, Centre hospitalier Louis Pasteur, Le Coudray
Stéphane Raymond, pneumologue, Hôpitaux privés, Metz
Isabelle Rouquette, anatomopathologiste, Hôpital Rangueil, Centre hospitalier universitaire, Toulouse
Roland Schott, oncologue médical, Centre Paul Strauss, Strasbourg
Pierre-Jean Souquet, pneumologue, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite
Bruno Stach, pneumologue, Cabinet Médical Saint Michel, Valenciennes
Bruno Taviot, pneumologue, Cabinet médical, Chalon-sur-Saône
Jean Toulouse, chirurgien, Hôpitaux privés, Metz
Jean-Marc Tourani, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Jean Trédaniel, oncologue médical, Hôpital Saint Louis, Paris
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Limoges
Jean Michel Vannetzel, oncologue radiothérapeute, Institut du sein Henri Hartman, Neuilly-sur-Seine
Virginie Westeel, pneumologue, Centre hospitalier universitaire Jean Minjot, Besançon
Xavier Zasadny, oncologue radiothérapeute, Clinique Chénieux, Limoges

Classification TNM 2009 (7^{ème} édition)¹⁴

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome *in situ*

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)

▶ **T1a** : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

▶ **T1b** : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :

• atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène

• invasion de la plèvre viscérale

• présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

▶ **T2a** : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

▶ **T2b** : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux contralatéraux, hilaires contralatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou contralatéraux

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe contralatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastase à distance

¹⁴ International Association for the Study of Lung Cancer, Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007 ; 2 (8) : 706-14.

Définition des stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Score de performance (PS) de l'Organisation mondiale de la santé

0	Activité physique intacte - Efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts - Autonomie complète
2	Personne encore autonome - se fatigue facilement - Nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante - Lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale - Etat quasi grabataire

ANNEXES

ANNEXE 1. RECHERCHE ET SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES

- **Population**

Les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, quel que soit le stade.

- **Interventions**

L'ensemble du traitement à l'exclusion des traitements périopératoires et des modalités de la chirurgie.

Situation clinique	Intervention
CPNPC de stades I ou II (patients non opérables)	Radiothérapie
CPNPC de stades III	En limite de résecabilité ou d'opérabilité : Chirurgie complexe des T4-N0 (syndrome de la veine cave supérieure, envahissement péricardique, résection étendue à la carène) et chirurgie complexe des N2 non résecables d'emblée Non résecables d'emblée ou patients non opérables : Radiothérapie exclusive, chimioradiothérapie, radiopotentialisation
CPNPC de stades IV	Chimiothérapie, thérapies ciblées
Métastases en nombre limité, résecables	Chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiothérapie
Épanchement pleural associé à un CPNPC	Ponction pleurale, chirurgie, agents symphysants, talcage pleural (<i>Shunt</i> péritonéal)
Obstruction bronchique associée à un CPNPC	Cryothérapie, photochimiothérapie, thermocoagulation à haute fréquence, curiethérapie à haut débit de dose, laser Nd-YAG, endoprothèses

- **Critères de jugement**

Survie, toxicité, qualité de vie/douleur.

- **Types d'études**

- essais randomisés de phase III (uniquement si plus de 100 patients pour la chimiothérapie, la radiothérapie et la chimioradiothérapie) ;
- essais cliniques de phase II, études observationnelles et séries de cas (prospectives et rétrospectives) pour deux questions cliniques émergentes (radiothérapie stéréotaxique des stades précoces non opérables, thérapies ciblées et statut tumoral de l'EGFR)
- méta-analyses et synthèses méthodiques.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique a été effectuée par :

- L'interrogation de la base de données *Medline*® le 18/12/2007 sur la période 1998-2007. Le début de la période de recherche (1998) a été fixé en fonction de la date de la fin de la recherche bibliographique des recommandations 2002 [DEPIERRE2003]. Les équations de recherche utilisées sont présentées dans l'annexe 2 ;
- Le suivi continu de la littérature dans la base de données *Medline*® jusqu'au 18/06/2009 (système d'alertes via OVID) et jusqu'à avril 2010 pour les essais sur la chimiothérapie des stades localement avancés et métastatiques (incluant les thérapies ciblées)
- La consultation de sites internet d'*Evidence-Based Medicine* (EBM), diffusant des synthèses méthodiques ou méta-analyses. La liste des sites interrogés est présentée en annexe 3 ;

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en langues française et anglaise. Les études présentées lors de congrès mais non publiées n'ont pas été prises en compte. Elle a été complétée si nécessaire par des références bibliographiques non retrouvées lors de la recherche bibliographique et connues du groupe de travail.

La stratégie de recherche bibliographique a permis de retrouver 510 nouvelles références.

SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE

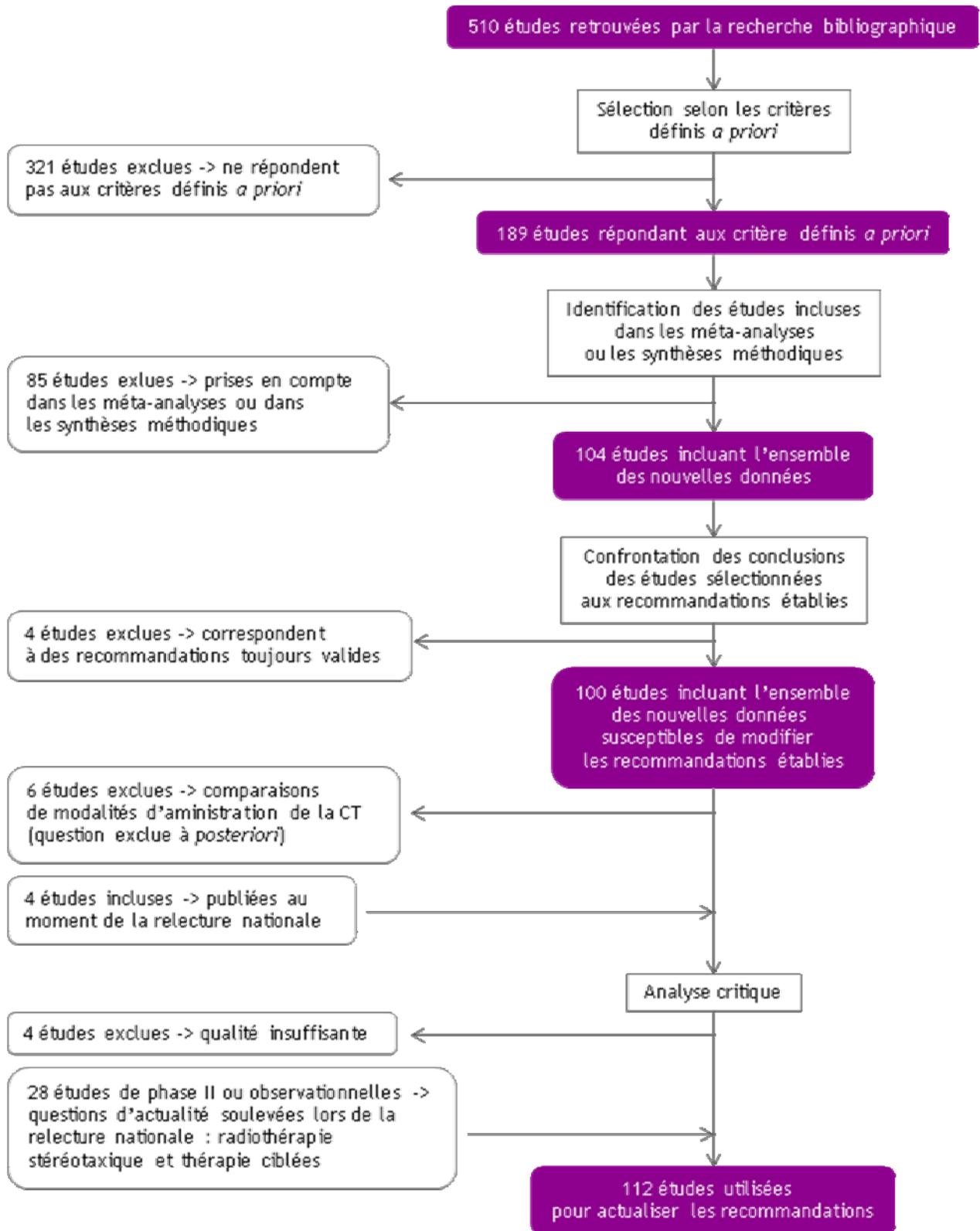
La sélection des références bibliographiques a reposé sur d'une double lecture réalisée par un méthodologiste et un clinicien sur la base des critères de sélection définis *a priori*. De façon générale, les études prises en compte dans les synthèses méthodiques ou les méta-analyses n'ont pas été réanalysées de façon individuelle.

Sur les 510 références retrouvées par la recherche bibliographique, 189 références répondaient aux critères de sélection préalablement définis liés à la population, aux interventions, aux critères de jugements et aux types d'études (28 revues systématiques (dont 13 méta-analyses) et 161 essais randomisés de phase III. Quatre vingt dix-neuf études n'ont pas été prises en compte dans la synthèse (cf. annexe 4). Parmi elles, 85 essais randomisés déjà inclus dans les revues systématiques sélectionnées, 4 études qui correspondaient à des recommandations toujours valides et qui n'apportaient pas d'éléments complémentaires, 6 études qui comparaient différentes modalités d'administration des médicaments et 4 études de qualité insuffisante.

Quatre études publiées au moment de la relecture nationale ont été ajoutées à l'issue du processus de relecture ; par ailleurs, suite aux commentaires reçus lors de la relecture nationale, la recherche a été élargie aux essais de phase II, études observationnelles et séries de cas (prospectives et rétrospectives) pour deux questions cliniques émergentes (radiothérapie stéréotaxique des stades précoces non opérables ; thérapies ciblées et statut tumoral de l'EGFR) et 28 études complémentaires ont été incluses.

Au total, 112 études ont fait l'objet d'une analyse détaillée présentée dans l'argumentaire des recommandations (cf. figure 1).

Figure 1. Processus de sélection des études



ANNEXE 2 : ÉQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Les modules relatifs au type d'étude sont présentés uniquement dans la première équation mais sont systématiquement combinés avec l'ensemble des équations.

Traitement des obstructions bronchiques chez les patients atteints d'un CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. carcinoma, non small-cell lung/ 2. exp lung neoplasms/ and (non-small cell or nslc).ti. 3. 1 or 2	Module de recherche <i>Cancer du poumon Non à petites cellules</i>
4. cryotherapy/ 5. photochemotherapy/ 6. electrocoagulation/ 7. brachytherapy/ 8. stents/ 9. lasers, solid-state/ 10. endoscopy/ 11. (cryotherapy or photochemotherapy or Photodynamic Therapy or Thermocoagulation or Curietherapy or Radioisotope Brachytherapy or cold therapy or endoscopy or laser Nd-YAG or Dumon or Walstent or Novastent or Ultraflex).ti. 12. or/4-11 13. 3 and 12	Module de recherche <i>Endoscopie interventionnelle</i>

Traitement d'un syndrome Pancoast-Tobias associé à un CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. Pancoast's Syndrome/su, rt, th	Module de recherche <i>Traitement du Syndrome Pancoast-Tobias</i>

Traitement d'un syndrome de la veine cave supérieure associé à un CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. Superior Vena Cava Syndrome/th, dt, su 2. Superior Vena Cava Syndrome/ 3. anticoagulants/tu 4. diuretics/tu 5. furosemide/tu 6. Vena Cava, Superior/su 7. or/3-6 8. 2 and 7 9. 1 or 8	Module de recherche <i>Traitement du Syndrome de la veine cave supérieure</i>

Traitement d'un épanchement pleural chez les patients atteints d'un CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. carcinoma, non small-cell lung/ 2. exp lung neoplasms/ and (non-small cell or nslc).ti. 3. 1 or 2	Module de recherche <i>Cancer du Poumon Non à Petites Cellules</i>
4. pleural effusion/ 5. pleural effusion, malignant/ 6. 4 or 5 7. 3 and 6 8. punctures/ 9. (Bleomycin\$ or Blenoxane or Blanoxan or BLEOcell or Bleolem or cyclin or Biocisplatinum or Platidiam or Platino\$1 or Carbosin or Carboplatin or Carbotec or Nealorin or Paraplatin\$1 or Ribocarbo or Ellence or Pharmorubicin\$1 or Farmorubicin\$1 or Epilem or Mitozantrone or Onkotrone or Mitroxone or Fluoruracil or Onkofluor or Ribofluor or Fluracedyl or Eposide or Celltop or Eposin or Etomedac or Exitop or Lastet or V p side or Thiophosphamide or Girostan or Tespamin or BiCNU or Nitrumon or Chlorethazine or Cloramin or Embichin or Mitomen or Mustargen or Nitrogranulogen or Nitromin or calmic or Coparvax or Picibanyl or OK432 or Interleukin\$ 2 or T Cell Stimulating Factor or RU49637 or Atebrin or Mepacrine or Quinacrine).tw. 10. corynebacterium parvum vaccine/ or BCG vaccine/ or Picibanil/ or exp interferons/ or interleukine-2/ 11. (pleurectomy or pleural drainage or talc pleural).tw. 12. talc/tu 13. peritoneovenous shunt/ 14. cyclins/ or bleomycin/ or cisplatin/ or carboplatin/ or fluorouracil/ or mitoxantrone/ or mitomycin/ or etoposide/ or exp doxorubicine/ or thiotepa/ or carmustine/ or exp nitrogen mustard compounds/ or exp quinacrine/ 15. radiotherapy/ 16. or/8-15 17. 7 and 16 18. pleural effusion/th, dt, rt, su 19. pleural effusion, malignant/th, dt, rt, su 20. 18 or 19 21. 20 and 3 22. 17 or 21	Module de recherche <i>Traitement de l'épanchement pleural</i>

Chirurgie des CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. carcinoma, non small-cell lung/ 2. exp lung neoplasms/ and (non-small cell or nslc).ti. 3. 1 or 2	Module de recherche <i>Cancer du Poumon Non à petites cellules</i>
4. carcinoma, non small-cell lung/su 5. pneumonectomy/ 6. lymph node excision/ 7. exp surgical procedures, operative/ 8. (carina or bilobectomy or bronchoplasty or Sampling or Picking or resection or lymphadenectomy or lymph node excision or thoracotomy or thoracoscopy or sternotomy).tw. 9. or/5-8 10. (3 and 9) or 4	Module de recherche <i>Traitement Chirurgical</i>

Radiothérapie des CPNPC

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. carcinoma, non small-cell lung/ 2. exp lung neoplasms/ and (non-small cell or nslc).ti. 3. 1 or 2	Module de recherche <i>Cancer du Poumon Non à petites cellules</i>
4. carcinoma, non small-cell lung/rt 5. Brachytherapy/ 6. exp radiotherapy/ 7. exp Radiotherapy, Conformal/ 8. (Curietherap\$ or (Surface adj Radiotherapy) or Radioisotope Brachytherapy or (Conformal adj Radiotherapy) or split course or radiotherap\$ or radiation or irradiation).ti. 9. or/5-8 10. 3 and 9 11. 10 or 4	Module de recherche <i>Radiothérapie</i>
12. (neoadjuvant or preoperative or (pre adj1 operative) or "(neo)adjuvant").ti. 13. (adjuvant or resect\$ or postoperative or (post adj1 operative)).ti. 14. 12 or 13 15. 11 not 14	Exclusion de la <i>Radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante</i>

Chimiothérapie ou chimioradiothérapie des CPNPC*

Équation de recherche Medline® (Ovid)	Description de la recherche
1. exp camptothecin/ 2. (vindesin\$ or etoposide or mitomycin\$ or vincristine or ifosfamide or taxol).ti. 3. (erlotinib or vinorelbine).rn. 4. exp antineoplastic agents/ 5. (vinorelbina\$1 or adriam\$ or doxo\$).ti. 6. (docetaxel or navelbine or tartrate).ti. 7. (capecitabina\$1 or Gemzar or tarceva).ti. 8. gemcitabina\$1.ti. 9. (navelbin\$1 or iproplatin\$1).ti. 10. vindesine/ 11. metronidazole/ 12. misonidazole/ 13. etanidazole/ 14. cisplatine/ 15. carboplatine/ 16. paclitaxel/ 17. exp cyclophosphamide/ 18. exp doxorubicine/ 19. vinblastine/ 20. or/1-19 21. exp lung neoplasms/th and (non small cell or NSCL).ti. 22. carcinoma, non-small-cell lung/th 23. 21 or 22 24. 20 and 23	Module <i>Traitement du cancer du poumon non à petites cellules + Chimiothérapie</i>
25. exp combined modality therapy/ 26. 25 and 20 27. (radiosensitiz\$ or chemotherapy or (radio adj1 chemotherapy) or chemoradiation or chemoradiotherapy or (chemo adj1 radiotherapy)).ti. 28. exp lung neoplasms/ and (non small cell or NSCL).ti. 29. carcinoma, non-small-cell lung/ 30. 28 or 29 31. 26 and 30 32. exp antineoplastic agents/tu 33. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/	Module de recherche <i>Cancer du Poumon Non à petites cellules + Radiochimiothérapie</i>

34. 32 or 33 35. 34 and 30 36. exp lung neoplasms/dt and (non small cell or NSCL).ti. 37. carcinoma, non-small-cell lung/dt 38. 36 or 37	
39. neoadjuvant, therapy.de. 40. (surg\$ or postoperative or neoadjuvant or adjuvant or ((pre or post) adj1 operative)).ti. 41. chemotherapy, adjuvant/ 42. or/39-41 43. 24 or 31 or 35 or 38 44. 43 not 42	Exclusion de la <i>Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante</i>
45. editorial.pt. 46. letter.pt. 47. news.pt. 48. case reports.pt. 49. in vitro.pt. 50. animal/ 51. or/45-50 52. 44 not 51 53. limit 52 to (human and (english or french) and yr=1998-2007)	Filtre <i>Exclusions (et limitation langue et date)</i>
54. randomized controlled trial.pt. 55. random allocation.de. 56. random\$.ti. 57. double-blind method.de. 58. or/54-57	Module " <i>Essais Randomisés</i> "
59. 53 and 58	<i>Traitement du cancer du poumon non à petites cellules + Chimiothérapie / Cancer du Poumon Non à petites cellules + Radiochimiothérapie / exclusion de la Radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante / Essais randomisés</i>
60. meta-analysis.pt. 61. meta-analy\$.ti. 62. metaanaly\$.ti. 63. (systematic adj overview\$).tw. 64. (systematic adj review\$).tw. 65. (quantitative adj overview\$).tw. 66. (quantitative adj review\$).tw. 67. or/60-66	Module " <i>Meta-analyses</i> "
68. 53 and 67	<i>Traitement du cancer du poumon non à petites cellules + Chimiothérapie / Cancer du Poumon Non à petites cellules + Radiochimiothérapie / exclusion de la Radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante / Meta-analyses</i>
69. clinical trials, phase i/ or clinical trials, phase ii/ 70. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt. 71. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti. 72. clinical trials, phase iii/ 73. clinical trial, phase iii.pt. 74. (phase III or phase 3).ti. 75. (69 or 70 or 71) not (72 or 73 or 74)	Module " <i>Essai Randomisé</i> " de phase III
76. 59 not 75	<i>Cancer du Poumon Non à petites cellules + Radiochimiothérapie / exclusion de la Radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante / Essais randomisés de phase III</i>

*Les modules relatifs au type d'étude sont spécifiques de cette question : un module supplémentaire permet de limiter la recherche des essais randomisés aux essais de phase III.

ANNEXE 3. SITES INTERNET D'EVIDENCE BASED-MEDICINE CONSULTÉS

Sites internet d'Evidence based-medicine consultés

Nom de l'organisme	Adresse URL
ASCO American Society for clinical Oncology	http://www.asco.org/
CCO Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care	http://www.cancercare.on.ca/
CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	http://www.cadth.ca/
Clinical Evidence BMJ Clinical Evidence	http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp
COIN Clinical Oncology Information Network	http://www.asco.org
Cochrane CDSR Cochrane Database of Systematic Reviews	http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clsrev_subjects_fs.html
NGC National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/resources/guideline_index.aspx
NCCN National Cancer Centers Network	http://www.nccn.org/
NICE National Institute for Clinical Excellence	http://www.nice.org.uk/
NHS-HTA National Health Service - Health Technology Assessment	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/
NHS-SEEK National Health Service - Sheffield Evidence for Effectiveness and Knowledge	http://www.shef.ac.uk/seek/guidelines.htm
SBU The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	http://www.sbu.se/www/index.asp
SIGN Scottish intercollegiate guidelines network	http://www.sign.ac.uk/
START State of the art oncology in Europe	http://www.startoncology.net/capitoli/default.jsp?menu=professional&language=eng

ANNEXE 4. ÉTUDES NON PRISES EN COMPTE DANS CETTE SYNTHÈSE

ÉTUDES INCLUSES DANS DES SYNTHÈSES ANALYSÉES

Les essais randomisés ci-après n'ont pas été analysés car étaient déjà inclus dans les synthèses méthodiques retenues.

Essais randomisés	Inclus dans la synthèse
[ALBEROLA2003]	pujol2006, delbaldo2004, rajeswaran2008
[ANDERSON2000]	CCO2002, ellis2002
[BALL1999]	auperin2006, elsharouni2006, okawara2006, CCO2000
[BELANI2005A]	tanvetyanon2007
[BEZJAK2002]	lester2006, okawara2006
[BEZJAK2006]	feld2006, noble2006
[BONOMI2000]	baagstrom ² 007, chu2005, tanvetyanon2007
[CAKIR2004]	okawara2006, rowell2004
[CAMPS2006]	dimaio2007, bria2006
[CHELLA2000]	ung2006
[CLAMON1999]	okawara2006, rowell2004, auperin2006, elsharouni2006
[COMELLA2000]	delbaldo2004
[COMELLA2001]	chu2005, ellis2002
[COMELLA2004]	chu2005
[CRINO1999]	baagstrom ² 007, lechevalier2005
[DEMARINIS1999]	CCO2002
[ERRIDGE2005]	lester2006
[FALK2002]	okawara2006
[FOSSELLA2000]	noble2006, barlési2006
[FOSSELLA2003]	douillard2007, hotta2004A, chu2005, ardizzoni2007, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[FOURNEL2005]	okawara2006
[FRASCI2000]	delbaldo2004, ellis2002
[GATZEMEIER2000]	baagstrom ² 007, delbaldo2004, chu2005
[GEBBIA2002]	baagstrom ² 007
[GEORGOULIAS2001]	pujol2006, chu2005, ellis2002, dadarrio205, rajeswaran2008
[GEORGOULIAS2004]	chu2005
[GEORGOULIAS2005]	douillard2007, pujol2006, chu2005, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[GRIDELLI2003]	pujol2006, lechevalier2005, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[GRIDELLI2003A]	delbaldo2004
[GRIDELLI2004]	noble2006, dimaio2007, bria2006, barlési2006
[GRIGORESCU2002]	lechevalier2005
[GROEN2004]	okawara2006, auperin2006
[HANNA2004]	noble2006, barlési2006
[HERBST2004]	feld2006
[HERBST2005]	feld2006
[IZBICKI1998]	wright2006
[JELIC2001]	hotta2004A, ardizzoni2007, rajeswaran2008
[JERICMIC2001]	okawara2006, elsharouni2006
[KELLY2001]	chu2005, tanvetyanon2007

[KIM2002]	okawara2006, elsharouni2006
[KODANI2002]	delbaldo2004
[KOSMIDIS2000]	chu2005
[KOSMIDIS2002]	pujol2006, chu2005, daddario2005, rajeswaran2008
[KRAMER2005]	lester2006, okawara2006
[KRIS2003]	feld2006, noble2006
[KUBOTA2004]	douillard2007, baggstrom ²⁰⁰⁷ , chu2005, tanvetyanon2007
[KUDOH2006]	douillard2007
[LAACK2004]	pujol2006
[LANGENDIJK2001]	ung2006
[LILENBAUM ²⁰⁰⁵]	chu2005
[MOINPOUR2002]	tanvetyanon2007
[NEGORO2003]	hotta2004, baggstrom ²⁰⁰⁷ , delbaldo2004
[NEGORO2003]	hotta2004, baggstrom ²⁰⁰⁷ , delbaldo2004
[NESTLE2000]	lester2006, toy2003
[PACCAGNELLA2004]	hotta2004A, ardizzoni2007
[PUJOL2005]	douillard2007, pujol2006, chu2005, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[RANSON2000]	baagstrom ²⁰⁰⁷ , chu2005, CCO2002
[REINFUSS1999]	lester2006, toy2003
[ROSELL2002]	hotta2004A, chu2005, ardizzoni2007, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[SANDLER2000]	baagstrom ²⁰⁰⁷ , delbaldo2004, lechevalier2005, ellis2002
[SAUNDERS1999]	rowell2004, CCO2000
[SCAGLIOTTI2002]	lechevalier2005, chu2005, tanvetyanon2007
[SCHILLER2002]	hotta2004A, lechevalier2005, chu2005, ardizzoni2007, ellis2002, rajeswaran2008
[SCHUETTE2005]	noble2006, dimaio2007, bria2006, barlési2006
[SCULIER1999]	elsharouni2006
[SCULIER2002]	pujol2006
[SEDERHOLM ²⁰⁰⁵]	delbaldo2004
[SENKUSKONEFKA2005]	lester2006, okawara2006
[SHARMA2003]	okawara2006
[SHEPHERD2000]	noble2006, barlési2006
[SHEPHERD2005]	feld2006, noble2006
[SMIT2003]	pujol2006, chu2005, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[SOCINSKI2002]	chu2005
[SOUQUET2002]	delbaldo2004
[STATHOPOULOS2004]	pujol2006, chu2005, tanvetyanon2007, rajeswaran2008
[STOUT2000]	ung2006
[SUGI1998]	wright2006
[SUNDSTROM ²⁰⁰⁴]	lester2006, okawara2006
[TAN2005]	rajeswaran2008
[THATCHER2005]	feld2006, noble2006
[VONPAWEL2000]	delbaldo2004
[WOZNIAK1998]	delbaldo2004, baagstrom ²⁰⁰⁷
[WU2002]	wright2006
[ZATLOUKAL2003]	hotta2004A, ardizzoni2007
[ZATLOUKAL2004]	okawara2006, elsharouni2006

ÉTUDES DONT LES CONCLUSIONS NE REMETTENT PAS EN CAUSE LES RECOMMANDATIONS ÉTABLIES EN 2002

[BRADLEY2002] [CCO2002] [SPIRO2004] [GUERRIERI2004]

ÉTUDES COMPARANT DIFFÉRENTES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

[JEREMIC1999] : pas de différence entre une chimiothérapie étoposide oral prolongé + carboplatine *versus* étoposide haute dose + carboplatine

[BRIA2006] [CHEN2006] [DIMAIO2007] : comparaison de différents schémas d'administration du docétaxel

[BELANI2008] [SCHUETTE2006] : comparaison de différents schémas d'administration du paclitaxel

ÉTUDE DE QUALITÉ INSUFFISANTE

[DASGUPTA2006] [OBRIEN2004] [ELSHAROUNI2006] [VANSTEENKISTE2001] : ces études ne répondent pas à la majorité des critères de la grille d'analyse critique.

RÉFÉRENCES DES ÉTUDES NON ANALYSÉES INDIVIDUELLEMENT

- [ALBEROLA2003] Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C *et al.* Cisplatin plus gemcitabine *versus* a cisplatin-based triplet *versus* nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3207-13.
- [ANDERSON2000] Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M *et al.* Gemcitabine plus best supportive care (BSC) *versus* BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *British Journal of Cancer* 2000;83(4):447-53.
- [BALL1999] Ball D, Bishop J, Smith J, O'Brien P, Davis S, Ryan G *et al.* A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial. *Radiotherapy & Oncology* 1999;52(2):129-36.
- [BELANI2005A] Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K *et al.* Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2005;16(7):1069-75.
- [BELANI2008] Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS *et al.* Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin *versus* standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(3):468-73.
- [BEZJAK2002] Bezjak A, Dixon P, Brundage M, Tu D, Palmer MJ, Blood P *et al.* Randomized phase III trial of single *versus* fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;54(3):719-28.
- [BEZJAK2006] Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M *et al.* Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(24):3831-7.
- [BONOMI2000] Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E *et al.* Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin *versus* etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(3):623-31.
- [BRADLEY2002] Bradley JD, Scott CB, Paris KJ, Demas WF, Machtay M, Komaki R *et al.* A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 93-04). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;52(5):1173-9.
- [BRIA2006] Bria E, Cuppone F, Ciccarese M, Nistico C, Facciolo F, Milella M *et al.* Weekly docetaxel as second line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2006;32(8):583-7.
- [CAKIR2004] Cakir S, Egehan I. A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin *versus* radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43(3):309-16.
- [CAMPS2006] Camps C, Massuti B, Jimenez A, Maestu I, Gomez RG, Isla D *et al.* Randomized phase III study of 3-weekly *versus* weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Annals of Oncology* 2006;17(3):467-72.
- [CCO2002] Cancer Care Ontario. Chemotherapy in Stage IV (metastatic) non-small cell lung cancer [online]. 2002. Available: URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-2f.pdf>.
- [CHELLA2000] Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, Mussi A, Fabrini MG, Silvano G *et al.* Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy *versus* Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000;27(3):169-75.
- [CHEN2006] Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest* 2006;129(4):1031-8.
- [CLAMON1999] Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(1):4-11.
- [COMELLA2004] Comella P, Frasci G, Carnicelli P, Massidda B, Buzzi F, Filippelli G *et al.* Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine *versus* paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer* 2004;91(3):489-97.
- [COMELLA2000] Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De CG, Cioffi R *et al.* Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(7):1451-7.
- [COMELLA2001] Comella P, Southern Italy Cooperative Oncology Group. Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or

paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 2001;28(2 Suppl 7):7-10.

[CRINO1999] Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, De MF, Rinaldi M, Gridelli C *et al.* Gemcitabine and cisplatin *versus* mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(11):3522-30.

[DASGUPTA2006] Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A. A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *Journal of Cancer Research & Therapeutics* 2006;2(2):47-51.

[DEMARINIS1999] De Marinis F, Rinaldi M, Ardizzoni A, Bruzzi P, Pennucci MC, Portalone L *et al.* The role of vindesine and lonidamine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized FONICAP trial. *Tumori* 1999;85(3):177-82.

[DIMAI02007] Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W *et al.* Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(11):1377-82.

[ELSHAROUNI2006] El-Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ, Schramel FM. Sequential *versus* concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Anticancer Research* 2006;26(1B):495-505.

[ERRIDGE2005] Erridge SC, Gaze MN, Price A, Kelly CG, Kerr GR, Cull A *et al.* Symptom control and quality of life in people with lung cancer: a randomised trial of two palliative radiotherapy fractionation schedules. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2005;17(1):61-7.

[FALK2002] Falk SJ, Girling DJ, White RJ, Hopwood P, Harvey A, Qian W *et al.* Immediate *versus* delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325(7362):465.

[FOSSELLA2003] Fossella F, Pereira JR, Von PJ, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E *et al.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations *versus* vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(16):3016-24.

[FOSSELLA2000] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F *et al.* Randomized phase III trial of docetaxel *versus* vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(12):2354-62.

[FOURNEL2005] Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A *et al.* Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe

Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(25):5910-7.

[FRASCI2000] Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine *versus* vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(13):2529-36.

[GATZEMEIER2000] Gatzemeier U, Von PJ, Gottfried M, ten Velde GP, Mattson K, DeMarinis F *et al.* Phase III comparative study of high-dose cisplatin *versus* a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(19):3390-9.

[GEBBIA2002] Gebbia V, Galetta D, Riccardi F, Gridelli C, Durini E, Borsellino N *et al.* Vinorelbine plus cisplatin *versus* cisplatin plus vindesine and mitomycin C in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2002;37(2):179-87.

[GEORGOULIAS2004] Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E *et al.* Docetaxel *versus* docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(13):2602-9.

[GEORGOULIAS2005] Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O *et al.* Vinorelbine plus cisplatin *versus* docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(13):2937-45.

[GEORGOULIAS2001] Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M *et al.* Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357(9267):1478-84.

[GRIDELLI2004] Gridelli C, Gallo C, Di MM, Barletta E, Illiano A, Maione P *et al.* A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly *versus* 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2004;91(12):1996-2004.

[GRIDELLI2003] Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantedosi F, Robbiati SF *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(16):3025-34.

[GRIDELLI2003A] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F *et al.* Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(5):362-72.

[GRIGORESCU2002] Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipir C, Gutulescu N, Corlan E. Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) *versus* cisplatin (CDDP) and

vinblastine (VLB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) stages III and IV: a phase III randomised trial. *Lung Cancer* 2002;37(1):9-14.

[GROEN2004] Groen HJ, van der Leest AH, Fokkema E, Timmer PR, Nossent GD, Smit WJ *et al.* Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III study. *Annals of Oncology* 2004;15(3):427-32.

[GUERRIERI2004] Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004;46(1):107-11.

[HANNA2004] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De MF, Von PJ *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(9):1589-97.

[HERBST2004] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):785-94.

[HERBST2005] Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A *et al.* TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(25):5892-9.

[IZBICKI1998] Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O *et al.* Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Annals of Surgery* 1998;227(1):138-44.

[JELIC2001] Jelic S, Mitrovi L, Radosavljevi D, Elezar E, Babovi N, Kovcin V *et al.* Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer* 2001;34(1):1-13.

[JERIC2001] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N *et al.* Hyperfractionated radiation therapy and concurrent low-dose, daily carboplatin/etoposide with or without weekend carboplatin/etoposide chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001;50(1):19-25.

[JERIC1999] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, Dagovic A *et al.* Prolonged oral *versus* high-dose intravenous etoposide in combination with carboplatin for stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): a randomized trial. *Lung Cancer* 1999;25(3):207-14.

[KELLY2001] Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Piantanelli CA, Greversustad PK, Moinpour CM *et al.* Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin *versus* vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a

Southwest Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(13):3210-8.

[KIM2002] Kim TY, Yang SH, Lee SH, Park YS, Im YH, Kang WK *et al.* A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2002;25(3):238-43.

[KODANI2002] Kodani T, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Segawa Y *et al.* A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2002;36(3):313-9.

[KOSMIDIS2002] Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J *et al.* Paclitaxel plus carboplatin *versus* gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(17):3578-85.

[KOSMIDIS2000] Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C *et al.* Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) *versus* paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. *Annals of Oncology* 2000;11(7):799-805.

[KRAMER2005] Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM, Vonk EJ, van Houwelingen HC, van den Hout WB *et al.* Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(13):2962-70.

[KRIS2003] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Jr., Prager D, Belani CP *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290(16):2149-58.

[KUBOTA2004] Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin *versus* vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(2):254-61.

[KUDOH2006] Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K *et al.* Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(22):3657-63.

[LAACK2004] Laack E, Dickgreber N, Muller T, Knuth A, Benk J, Lorenz C *et al.* Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine *versus* gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(12):2348-56.

[LANGENDIJK2001] Langendijk H, de JJ, Tjwa M, Muller M, ten VG, Aaronson N *et al.* External irradiation

tion *versus* external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiotherapy & Oncology* 2001;58(3):257-68.

[LILENBAUM2005] Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA *et al.* Single-agent *versus* combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(1):190-6.

[MOINPOUR2002] Moinpour CM, Lyons B, Greversus-tad PK, Lovato LC, Crowley J, Czaplicki K *et al.* Quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial. *Quality of Life Research* 2002;11(2):115-26.

[NEGORO2003] Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N *et al.* Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer* 2003;88(3):335-41.

[NESTLE2000] Nestle U, Nieder C, Walter K, Abel U, Ukena D, Sybrecht GW *et al.* A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small-cell lung cancer *versus* conventionally fractionated 60 Gy: results of a randomized equivalence study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000;48(1):95-103.

[OBRIEN2004] O'Brien ME, Anderson H, Kaukel E, O'Byrne K, Pawlicki M, Von PJ *et al.* SRL172 (killed *Mycobacterium vaccae*) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. *Annals of Oncology* 2004;15(6):906-14.

[PACCAGNELLA2004] Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F, Barbieri F, Ceresoli G, Torri W *et al.* Cisplatin *versus* carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43(1):83-91.

[PUJOL2005] Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morere JF *et al.* Gemcitabine-docetaxel *versus* cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Annals of Oncology* 2005;16(4):602-10.

[RANSON2000] Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P *et al.* Randomized trial of paclitaxel plus supportive care *versus* supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(13):1074-80.

[REINFUSS1999] Reinfuss M, Glinski B, Kowalska T, Kulpa J, Zawila K, Reinfuss K *et al.* Radiothérapie du cancer bronchique non à petites cellules de stade III, inopérable, asymptomatique. Résultats définitifs d'un essai prospectif randomisé (240 patients). *Cancer Et Radiothérapie* 1999;3(6):475-9.

[ROSELL2002] Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R *et al.* Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of Oncology* 2002;13(10):1539-49.

[SANDLER2000] Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, Von PJ, Cormier Y, Gatzemeier U *et al.* Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(1):122-30.

[SAUNDERS1999] Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) *versus* conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiotherapy & Oncology* 1999;52(2):137-48.

[SCAGLIOTTI2002] Scagliotti GV, De MF, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S *et al.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(21):4285-91.

[SCHILLER2002] 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. *New England Journal of Medicine* 2002;346(2):92-8.

[SCHUETTE2006] Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schroeder M, Schweisfurth H *et al.* Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week *versus* weekly paclitaxel/carboplatin. *Clinical Lung Cancer* 2006;7(5):338-43.

[SCHUETTE2005] Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW *et al.* Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(33):8389-95.

[SCULIER2002] Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Berghmans T, Thiriaux J, Florin MC *et al.* A three-arm phase III randomised trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide and/or gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2002;13(6):874-82.

[SCULIER1999] Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thiriaux J, Van CO *et al.* A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. *Annals of Oncology* 1999;10(3):295-303.

[SEDERHOLM2005] Sederholm C, Hillerdal G, Lambert K, Kolbeck K, Dufmats M, Westberg R *et al.* Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin *versus* single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(33):8380-8.

[SENKUSKONEFKA2005] Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Mlyski E, Pliszka A, Kubrak J, Lewandowska A *et al.* A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *British Journal of Cancer* 2005;92(6):1038-45.

[SHARMA2003] Sharma S, Sharma R, Bhowmik KT. Sequential chemoradiotherapy *versus* radiotherapy in

the management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Advances in Therapy* 2003;20(1):14-9.

[SHEPHERD2000] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel *versus* best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(10):2095-103.

[SHEPHERD2005] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353(2):123-32.

[SMIT2003] Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F *et al.* Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(21):3909-17.

[SOCINSKI2002] Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R *et al.* Phase III trial comparing a defined duration of therapy *versus* continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(5):1335-43.

[SOUQUET2002] Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues PJ, Van KR, Price A, Gatzemeier U *et al.* GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 2002;13(12):1853-61.

[SPIRO2004] Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH *et al.* Chemotherapy *versus* supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59(10):828-36.

[STATHOPOULOS2004] Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N, Antoniou D, Giamboudakis P, Katis K *et al.* Front-line paclitaxel-vinorelbine *versus* paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Annals of Oncology* 2004;15(7):1048-55.

[STOUT2000] Stout R, Barber P, Burt P, Hopwood P, Swindell R, Hodgetts J *et al.* Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) *versus* external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2000;56(3):323-7.

[SUGI1998] Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T *et al.* Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World Journal of Surgery* 1998;22(3):290-4.

[SUNDSTROM2004] Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P *et al.* Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is

comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(5):801-10.

[TAN2005] Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, Macha HN, Gatzemeier U, Mattson K *et al.* Randomized study of vinorelbine--gemcitabine *versus* vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49(2):233-40.

[THATCHER2005] Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Von PJ *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-37.

[VANSTEENKISTE2001] Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA *et al.* Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine *versus* cisplatin-vindesine. *Annals of Oncology* 2001;12(9):1221-30.

[VONPAWEL2000] Von Pawel J, von RR, Gatzemeier U, Boyer M, Elisson LO, Clark P *et al.* Tirapazamine plus cisplatin *versus* cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A report of the international CATAPULT I study group. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(6):1351-9.

[WOZNIAK1998] Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH *et al.* Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(7):2459-65.

[WU2002] Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36(1):1-6.

[ZATLOUKAL2004] Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L *et al.* Concurrent *versus* sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004;46(1):87-98.

[ZATLOUKAL2003] Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Kolek V, Skrickova J, Pesek M *et al.* Gemcitabine plus cisplatin *versus* gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003;41(3):321-31.

ANNEXE 5. ANALYSE CRITIQUE

L'analyse critique des études retenues à l'issue de la sélection bibliographique a été réalisée conjointement par les experts cliniciens et le méthodologiste sur la base des grilles de lecture présentées ci-dessous. La validité méthodologique a été vérifiée par le méthodologiste et la pertinence clinique par les cliniciens.

Grille de lecture des essais randomisés

(adaptée de Jadad *et al.* [JADAD1996] et Cucherat *et al.* [CUCHERAT2006])

VALIDITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les objectifs de l'étude sont-ils clairement définis ? 2. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils clairement définis ? 3. La méthode de randomisation est-elle décrite et appropriée ? 4. L'étude est-elle réalisée en double aveugle ? 5. La taille de l'échantillon nécessaire est-elle justifiée ? 6. La méthode d'analyse statistique est-elle bien décrite ? 7. L'analyse est-elle réalisée en intention de traiter ? 8. Le risque alpha a-t-il été parfaitement contrôlé pour le résultat avancé ? 9. La méthode de mesure des résultats est-elle clairement définie ? 10. Le suivi est-il le même dans les différents groupes de traitement ? 11. Existe-t-il une description des non évalués et des perdus de vue ? 12. Les déviations au protocole et le nombre de perdus de vue sont-ils convenablement documentés ? 13. Les déviations au protocole et le nombre de perdus de vue sont-ils comparables entre les groupes ? 14. Les effets indésirables sont-ils reportés ? 15. Des conflits d'intérêt ont-ils été identifiés ?
PERTINENCE CLINIQUE	<ol style="list-style-type: none"> 16. Les groupes comparés sont-ils similaires pour les facteurs pronostiques connus ? 17. La définition de la pathologie utilisée dans l'essai est-elle conforme aux critères diagnostics habituels ? 18. La définition et/ou la méthode de recueil du critère principal est-elle satisfaisante ? 19. L'effet a-t-il été déterminé par rapport à un comparateur adapté, placebo ou traitement de référence validé ? 20. Les patients sont-ils représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante ? 21. Le résultat correspond-il à un effet suffisamment important du point de vue clinique ? 22. La balance bénéfice-risque est-elle acceptable ?

**Grille de lecture des synthèses méthodiques
(adaptée de Cucherat *et al.* [CUCHERAT2006])**

VALIDITÉ MÉTHODOLOGIQUE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Les objectifs de la synthèse sont-ils clairement définis ? 2. Les critères d'inclusion des études sont-ils clairement définis ? 3. La recherche bibliographique est-elle de bonne qualité ? 4. Les études incluses sont-elles homogènes pour la population, les interventions, la mesure des critères de jugement ? 5. La qualité des études incluses a-t-elle été évaluée ? 6. Une méta-analyse a-t-elle été réalisée ? 7. S'il s'agit d'une une méta-analyse, a-t-elle été réalisée sur données individuelles ? 8. S'il s'agit d'une une méta-analyse, la méthode d'analyse statistique est-elle bien décrite ? 9. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont-ils clairement définis ? S'il s'agit d'une une méta-analyse, elle-elle réalisée en intention de traiter ? 10. S'il s'agit d'une une méta-analyse, la stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ? 11. Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ? 12. Des conflits d'intérêt ont-ils été identifiés ?
PERTINENCE CLINIQUE	<ol style="list-style-type: none"> 13. Les groupes comparés sont-ils similaires pour les facteurs pronostiques connus ? 14. La définition de la pathologie utilisée dans l'essai est-elle conforme aux critères diagnostics habituels ? 15. La définition et/ou la méthode de recueil du critère principal est-elle satisfaisante ? 16. L'effet a-t-il été déterminé par rapport à un comparateur adapté, placebo ou traitement de référence validé ? 17. Les patients sont-ils représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante ? 18. Le résultat correspond-il à un effet suffisamment important du point de vue clinique ? 19. La balance bénéfice-risque est-elle acceptable ?

ANNEXE 6. PROCESSUS DE RELECTURE NATIONALE

La loi du 09 août 2004 a confié à l'Institut National du Cancer la mission de définir les bonnes pratiques et les conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer. Dans cet objectif, l'INCa a réuni un groupe pluridisciplinaire de professionnels de santé pour établir des recommandations nationales sur la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules.

La validation de ces recommandations nécessite une relecture nationale auprès de professionnels indépendants qui évaluent leur qualité et leur applicabilité au moyen d'une grille de relecture basée sur la grille AGREE¹⁵. La synthèse des commentaires recueillis ainsi que le nom des relecteurs sont mentionnés dans la version définitive du document, sauf avis contraire du relecteur. En cas de commentaires ou de réserve, une justification écrite et détaillée était demandée, faisant référence aux données de la science et/ou à l'expérience argumentée des médecins.

Le document a été envoyé le 3 juillet 2009 pour relecture à 116 professionnels de santé, principalement *via* les réseaux de cancérologie (91 relecteurs) ainsi qu'à la Ligue nationale contre le cancer. Le groupe des relecteurs sollicités est représentatif des disciplines concernées par la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules (cf. figure 2) et des modes de pratique (cf. figure 3). La relecture a été clôturée le 21 août 2009.

Parmi les 116 professionnels de santé sollicités, 50 ont répondu (taux de réponse de 43 %). La répartition des relecteurs par spécialité et par type d'exercice reste représentative (cf. figures 2 et 3).

Concernant le niveau d'accord des relecteurs sur les 13 recommandations initialement établies (cf. figure 3) :

- pour 12 recommandations : entre 80 % et 100 % des relecteurs se sont déclarés « d'accord » ou « tout à fait d'accord » ;
- pour 1 recommandation (traitement de maintenance) : 77 % des relecteurs se sont déclarés « d'accord » ou « tout à fait d'accord » (parallèlement à la phase de relecture nationale des recommandations, de nouvelles données sur l'intérêt d'un traitement de maintenance ont été publiées. Celles-ci ont donc fait l'objet d'une recherche et analyse spécifique a posteriori, et ont conduit à la formulation de nouvelles recommandations (cf. ANNEXE 6).

Enfin, la qualité méthodologique du document a été bien perçue par les relecteurs (rigueur d'élaboration du document, champs couverts et objectifs, clarté et présentation) (cf. figure 5).

¹⁵ AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.

Figure 2. Répartition des relecteurs par spécialité

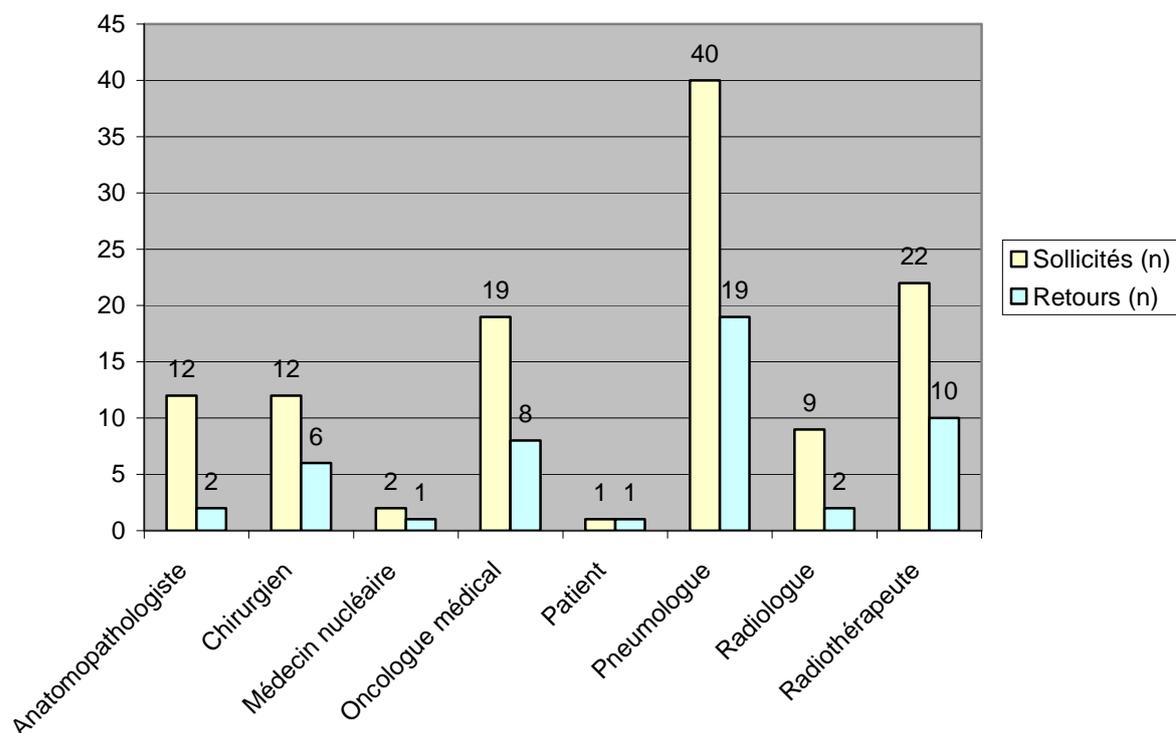


Figure 3. Répartition des relecteurs par type d'exercice

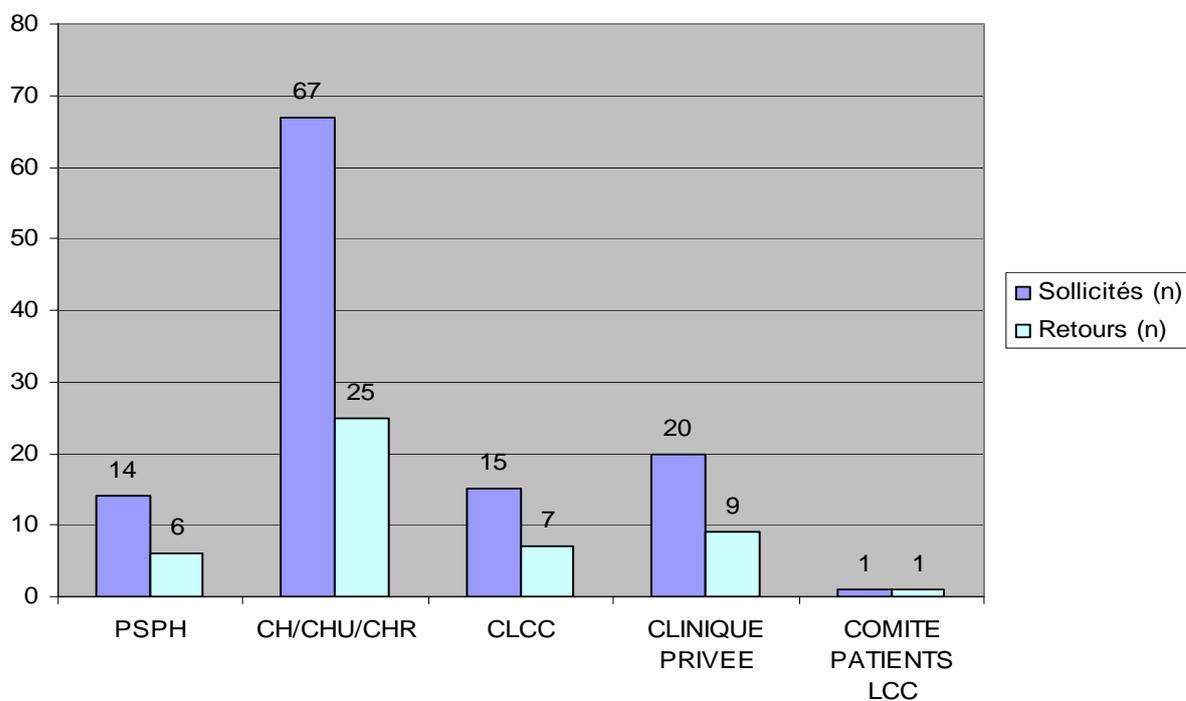


Figure 4. Réponse des relecteurs (%) à la question « Cette recommandation vous semble-t-elle suffisamment justifiée par l'argumentaire correspondant ? »

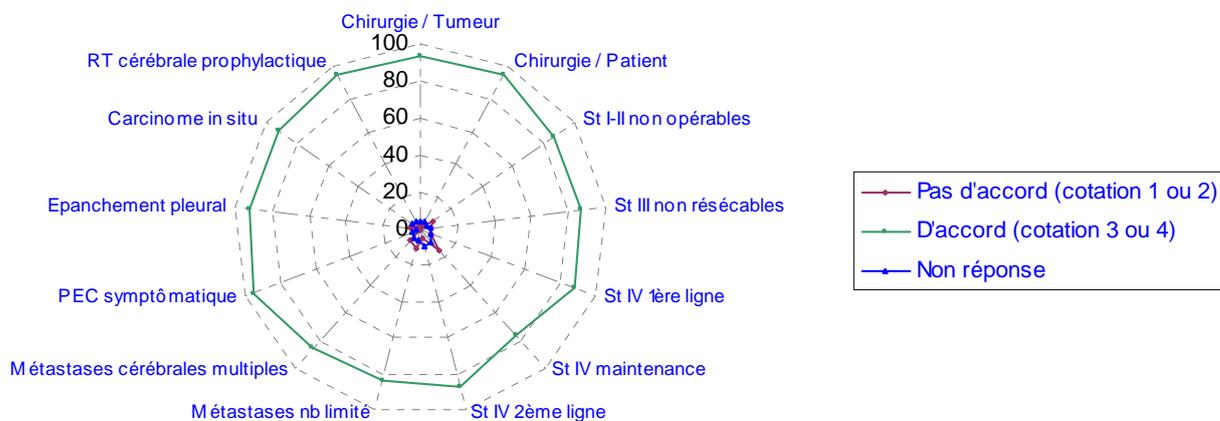


Figure 5. Réponse des relecteurs (%) à la question « Êtes-vous d'accord pour appliquer cette RPC dans votre pratique clinique ? »

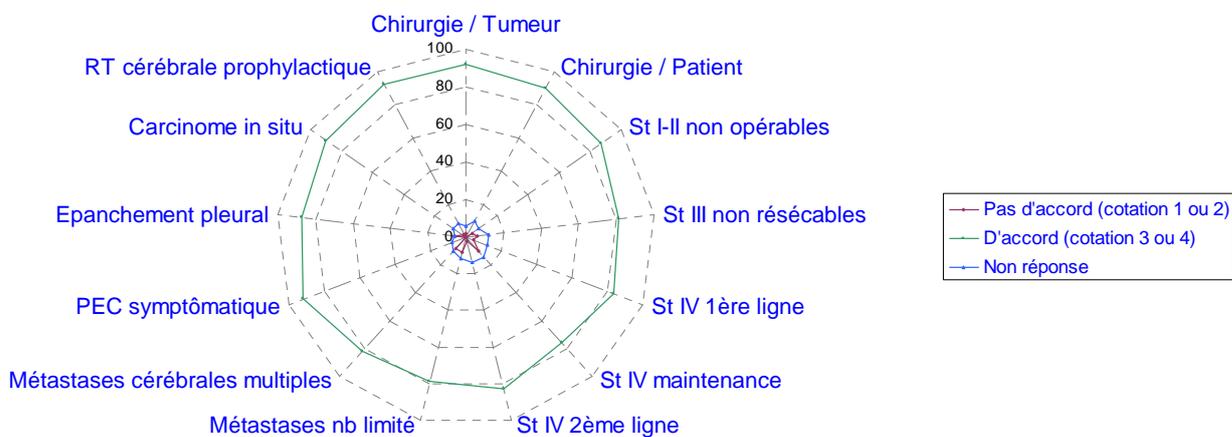
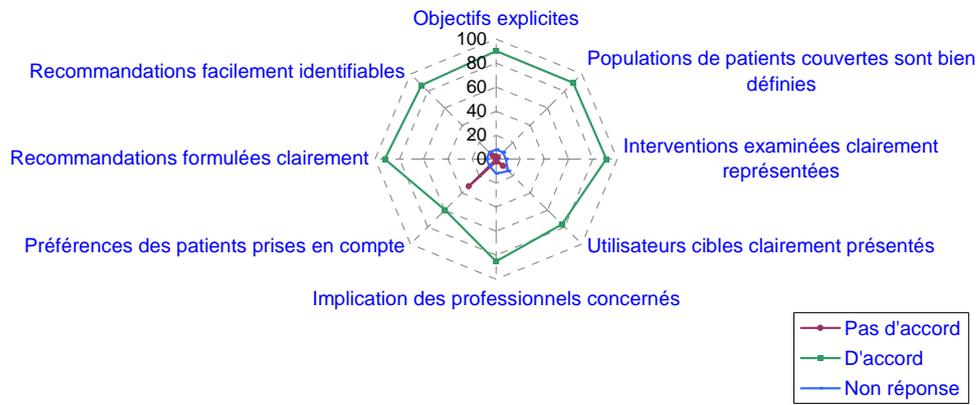


Figure 6. Évaluation de la qualité méthodologique d'élaboration des recommandations



ANNEXE 7. SYNTHÈSE DES COMMENTAIRES ISSUS DE LA RELECTURE NATIONALE

INDICATIONS DE LA CHIRURGIE EN FONCTION DE L'EXTENSION TUMORALE

L'indication de la chirurgie a été discutée pour certaines tumeurs de stade IIIA4 (découverte d'un envahissement ganglionnaire N2 potentiellement non résécable lors du bilan préthérapeutique), compte tenu du fait qu'une résection complète pouvait être attendue après traitement d'induction efficace. Néanmoins, les bons répondeurs à la chimiothérapie étant potentiellement de bons répondeurs à la radiothérapie, l'attitude recommandée reste de ne pas réaliser de traitement chirurgical pour ces patients.

INDICATIONS DE LA CHIRURGIE SELON L'OPÉRABILITÉ DU PATIENT

L'algorithme pour évaluer l'opérabilité du patient¹⁶ sera traité dans le cadre des futures recommandations qui seront élaborées par l'INCa sur le diagnostic et le bilan des cancers du poumon.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS NON OPÉRABLES ATTEINTS D'UN CPNPC DE STADE I OU II

Le traitement de référence pour ces patients est la radiothérapie externe. Parmi les techniques disponibles, la place de la radiothérapie stéréotaxique et de la radiofréquence a été discutée. Aucun essai comparatif de phase III n'a à ce jour été publié sur l'une ou l'autre de ces techniques (un essai randomisé de phase III est en cours pour évaluer la radiothérapie stéréotaxique).

Néanmoins, compte tenu des résultats de l'ensemble des premières études disponibles sur la radiothérapie stéréotaxique en termes de taux de contrôle, il est apparu justifié d'analyser et de présenter ces données. En conséquence, pour les tumeurs de stades I non opérables (à l'exclusion des tumeurs endobronchiques), il est recommandé que cette technique soit systématiquement envisagée.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CPNPC DE STADE IV

- **Traitement de première ligne**

La place de l'histologie dans le choix de la molécule de chimiothérapie (pemetrexed *versus* une autre molécule de troisième génération pour une tumeur à prédominance non épidermoïde) a été très discuté. Certains cliniciens le réfutent du fait de preuves scientifiques insuffisantes, d'autres le considèrent comme un critère de décision important.

Compte tenu du faible niveau de preuve, il a été retenu de ne pas considérer le caractère « non épidermoïde » comme suffisant pour recommander du pemetrexed à titre systématique. Il a été demandé de mieux préciser les précautions d'utilisation du bévacicumab en association avec une bithérapie à base de sel de platine. Afin de préserver l'homogénéité du document quant au degré de précision apporté au niveau des recommandations relatives aux différentes molécules, il est proposé à l'utilisateur de se reporter aux résumés de caractéristiques du produit pour vérifier les contre-indications potentielles.

¹⁶ Sur la base de l'algorithme proposé par l'European respiratory society et L'European society of thoracic surgeons : 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 2009;34(1):17-41.

De nombreux relecteurs ont mentionné l'étude évaluant le cetuximab publiée en 2009¹⁷. L'analyse de cette étude a donc été ajoutée à l'argumentaire mais aucune recommandation sur les indications du cetuximab n'a été proposée. En effet, le cetuximab apporterait un bénéfice en survie globale différent selon les sous-groupes de population et des études complémentaires sont attendues pour en préciser sa place. Il est également rappelé que cette molécule ne dispose pas d'aucune AMM dans cette indication.

Les commentaires de la relecture nationale ont suggéré que le géfitinib pourrait avoir une place dans la panoplie thérapeutique en s'appuyant sur l'étude de Mok *et al.* publiée en octobre 2010¹⁸ ainsi que sur l'AMM obtenue en juin 2009 qui fait mention des indications du géfitinib pour les patients présentant une tumeur mutée pour l'EGFR. Les données réglementaires publiées pendant la phase de relecture nationale ont contribué à modifier de façon importante les recommandations proposées initialement. Il est recommandé pour les patients métastatiques présentant une tumeur mutée pour l'EGFR de recevoir un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR, que ce soit en première ou en deuxième ligne de traitement. Cette nouvelle recommandation permettra notamment de proposer un traitement aux patients qui présentent un score de performance supérieur à 2 alors qu'aucun traitement ne leur était proposé jusqu'alors, le rapport bénéfice/risque de la chimiothérapie étant jugée trop faible chez ces patients.

- **Traitement de maintenance**

Parallèlement à la phase de relecture nationale, le pemetrexed a reçu une extension de son AMM en maintenance d'un traitement de première ligne. De nombreux relecteurs ont proposé que ces nouvelles données soient prises en compte dans la recommandation. La recommandation initiale a donc été modifiée. L'administration du pemetrexed peut donc être discutée pour les patients en l'absence de progression immédiatement après une bithérapie comportant un sel de platine.

Plusieurs relecteurs ont mentionné les résultats des études évaluant l'intérêt d'une maintenance par erlotinib, seul (étude SATURN) ou associé au bévacizumab (étude ATLAS) rapportés au congrès de l'ASCO en juin 2009. En l'absence de résultats publiés, les conclusions de ces études n'ont pas été prises en compte pour établir les recommandations.

La durée du traitement par du bévacizumab a été également discutée. Il a été retenu de que le bevacizumab pouvait être continué au-delà des cycles de chimiothérapie compte tenu du schéma des études ayant validé sa prescription en association à une bithérapie¹⁹.

- **Traitement de deuxième ligne**

La recommandation proposée initialement ne précisait pas s'il existait des indications particulières pour les patients qui présentent une tumeur mutée pour l'EGFR. Aucun commentaire n'a porté sur l'AMM obtenu en juin 2009 pour le géfitinib en cas de mutation du gène de l'EGFR (quelle que soit la ligne de traitement). Cependant, compte tenu de ces nouvelles données réglementaires (AMM géfitinib obtenu en juin 2009), la recommandation finale tient compte du statut de l'EGFR des patients.

¹⁷ Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, Von PJ, Krzakowski M, Ramlau R *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525-31.

¹⁸ Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009;361(10):947-57.

¹⁹ 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. *New England Journal of Medicine* 2006;355(24):2542-50.

CPNPC ASSOCIÉ À UN NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES CÉRÉBRALE(S), PULMONAIRE OU SURRÉNALIENNE ACCESSIBLES À UN TRAITEMENT A VISÉE CURATIVE

La possibilité de la double exérèse (tumeur pulmonaire et métastase(s)) a été très largement discutée lors de la relecture nationale. Il est apparu essentiel d'insister davantage sur son caractère exceptionnel, notamment pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire N2. Le nombre limite de métastases potentiellement résécables a été discuté, certains relecteurs considérant que seule une métastase unique est résécable. Les recommandations ont été revues suite aux commentaires de la relecture nationale. Le traitement de référence pour un cancer T1-3 N0-1 associé à une métastase unique reste la double exérèse. Les métastases cérébrales au nombre de 2 ou 3 peuvent aussi dans certains cas être réséquées dans le cadre d'une double exérèse. La séquence de cette double exérèse a été précisée : sur la base de l'avis des cliniciens, il est préférable d'opérer en premier le cerveau afin de limiter l'aggravation des symptômes neurologiques.

La pertinence de l'irradiation de l'encéphale en totalité après un traitement à visée curative des métastases cérébrales par neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique a été discutée. Par ailleurs, certains relecteurs souhaitent qu'une recommandation soit formulée quant à la place de l'irradiation du lit opératoire. Ces deux techniques ont été positionnées sur le même plan après neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique.

La place de la chimiothérapie complémentaire à la chirurgie a été discutée par les relecteurs. Malgré l'absence de donnée spécifique sur le bénéfice / risque apporté par la chimiothérapie dans cette situation, compte tenu de son efficacité par ailleurs (traitement adjuvant et formes métastatiques), il apparaît licite de pouvoir l'envisager en complément de cette chirurgie.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN ÉPANCHEMENT PLEURAL SYMPTOMATIQUE ASSOCIÉ À UN CPNPC

La recommandation initiale proposait de limiter les indications du drainage percutané à demeure aux essais cliniques. Eu égard aux nombreux relecteurs qui ont fait part de l'utilité de cette technique dans les rares cas d'échec ou d'impossibilité du talcage ainsi que de la difficulté à mettre en place un essai clinique dans cette situation, la recommandation a été revue tout en réservant ce geste à des situations exceptionnelles.

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

Une définition plus précise du patient âgé a été ajoutée, rappelant que l'âge chronologique ne constituait pas à lui seul un critère de décision suffisant et qu'il était nécessaire de s'appuyer sur une évaluation oncogériatrique des patients les plus âgés.

De nombreux commentaires ont porté sur le manque de précision concernant les molécules (seules ou en association) utilisables dans le cadre d'une chimioradiothérapie. Compte tenu de la fréquence de publication des nouvelles données, il paraît préférable d'inviter les utilisateurs de la recommandation à se reporter systématiquement à l'encadrement réglementaire alors en vigueur des molécules potentiellement utilisables (Autorisation de Mise sur le Marché ou Référentiel de Bon Usage AFSSAPS/HAS/INCa en vigueur pour les médicaments cancéreux hors GHS²⁰).

²⁰ Les référentiels de bon usage en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>

Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

DÉPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2010

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr



Ce document a été publié avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Ref. : RECOPNP10

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr