Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

LE RÉFÉRENTIEL NATIONAL EN ONCOLOGIE PULMONAIRE

RÉFÉRENTIEL ÉLABORÉ PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER ET VALIDÉ PAR LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DU DOMAINE DE LA SANTÉ

2023

Le référentiel national en oncologie pulmonaire

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL : Dr Flaviu CRISAN (Pathologiste, LNS), Dr Christian FRANTZ (Pneumologue, SLP), Dr René GERHARD (Pathologiste, LNS), Dr Catherine HERREMANS (Oncologue médicale, CHL), Dr Gilles KLEIN (Oncologue médical, CHEM), Mme Sandrine LAVALLE (Représentante de patients), Prof. Gilbert MASSARD (Chirurgien thoracique, SLP), Dr Xavier MATHIEU (Chirurgien vasculaire, CHL), Dr Caroline MODUGNO (Médecin en hémato-oncologie, CHL), Dr Nathalie MONHOVEN (Biologiste moléculaire, CNGH), Dr Alain NCHIMI LONGANG (Radiologue diagnostic et interventionnel, SLR), Dr Marina NGUENANG (Pneumologue, SLP), Dr Sven PHILIPPI (Radiothérapeute, CFB), Dr Stefan RAUH (Oncologue médical, SLO), Dr Jean-Claude SCHNEIDER (Vice-Président, FC), Dr Thierry WAGNER (Pneumologue, HRS).

GESTION, COORDINATION ET METHODE : Dr Guy BERCHEM (INC), Mme Anne DROCHON (INC), Dr Nikolai GONCHARENKO (INC).

Table des Matières

1. Liste des abbréviations utilisées 3
2. Dispositions (remarques) générales 5
3. Dépistage 6
a) Préambule 6
b) Programme de dépistage organisé 7
c) Examen de dépistage 7
d) Critères d'éligibilité au dépistage 7
e) Fréquence et durée 8
f) Quel scénario de réalisation du dépistage pourrait être envisagé au Luxembourg ? (Accès au dépistage et porte d'entrée) 8
g) Challenges et défis attendus 9
4. Prévention 10
a) Prévention primaire 10
b) Prévention secondaire et tertiaire 10
5. Pré-traitement 10
6. Stades localisés I et II 11
7. Stade localement avancé III 12
8. Stade métastatique IV 12
a) Biologie moléculaire 13
b) Staging et évaluation du risque 14
c) Traitement de 1ère ligne 14
d) Drivers mutations 14
9. REFERENCES 16

1. Liste des abréviations utilisées

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BPCO : Bronchopathie Chronique Obstructive

BRAF : V-Raf Murina Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1

CAD : Computed-Assisted Diagnosis

CAP : College of American Pathologists

CP : Cancer du Poumon

CHEST : American College of Chest Physicians

CT : Computed Tomography

DFS : Disease Free Survival

ECIS : European Cancer Information System

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

ERS : European Respiratory Society

ESMO : European Society for Medical Oncology

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2/ ERBB2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

IC : Immune Cell

IHC : Immunohistochimie

INC : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

LNS : Laboratoire National de Santé

LUNG-RADS : Lung Imaging Reporting and Data System

MET : Mesenchymal Epithelial Transition

N : Node

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NELSON : Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial

NLST : National Lung Screening Trial

NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer

NTRK : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival

PD-L1 : Programmed death-ligand 1

PET scanner : Positron Emission Tomography

PNLT : Plan National de Lutte contre le Tabagisme

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RET : Rearranged During Transfection

ROS / ROS1 : ROS Proto-Oncogene (1), Receptor Tyrosine Kinase

SBRT : Stereotactic body radiation therapy

STM : Service de Santé au Travail Multisectoriel

T : Tumeur

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Tomographie par Émission de Positons

TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor

TPS : Tumor Proportion Score

2. Dispositions (remarques) générales

- Les références mentionnées dans ce référentiel ont été choisies par le groupe de travail, et ne découlent pas d'une revue complète de la littérature scientifique.
- Les cancers thoraciques autres que le cancer du poumon (CP) ne sont pas couverts dans ce référentiel.
- Les référentiels suivants sont directement applicables au CP, dans leurs dernières éditions :
    - « ESMO Clinical Practice Guidelines »[1, 2, 3]
    - « NCCN Guidelines » [4, 5]
    - « ASCO Guidelines »[6]
    - « Leitlinienprogramm Onkologie Guidelines »[7]

  Les recommandations de ces guidelines sont généralement applicables sous réserve des spécificités luxembourgeoises reprises ci-dessous.

  En dehors de ces cas particuliers, les guidelines sont d'application.
- Pour les cas complexes, il est recommandé de discuter du traitement, au cas par cas (séquençage, analyse de grands panels de gènes…).
- Le référentiel du CAP[8] associé avec le référentiel de l'ASCO, est utilisé comme référentiel de base par le LNS.
- Une attention particulière sera portée aux molécules approuvées par la FDA dans le cadre du référentiel ASCO, mais non valables en Europe.

* *. *

- Les recommandations spécifiques convenues par le groupe d'experts sont fournies dans ce document en indiquant leur niveau de preuve scientifique :
    - *Niveau de preuve A :* Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses (les méta-analyses d'études non randomisées n'ayant qu'une valeur C),
    - *Niveau de preuve B* : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées,
    - *Niveau de preuve C* : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.

* *. *

- Il existe deux spécificités dans la prise en charge du cancer du poumon au Luxembourg :
    - Les médecins sont de nationalité différente, ayant été formés dans des pays différents, ayant une expérience et ayant recours à des référentiels différents.
    - Les patients sont de nationalités différentes, ayant souvent recours à un deuxième avis à l'étranger.

- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant des cancers du poumon :
    - Le médecin doit avoir l'habitude du traitement de patients atteints d'un cancer et plus particulièrement de cancers du poumon,
    - Le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales spécialisées dans ce domaine,
    - Le médecin doit traiter régulièrement une quantité significative de patients atteints de cette même pathologie pour maintenir sa qualification.

3. Dépistage

a) Préambule

- Le CP est la première cause de mortalité, par cancer, dans le monde[9]. En 2018, plus de 2 millions de nouveaux cas de cancers du poumon ont été dénombrés et plus d'1,8 millions de décès. L'incidence du CP est en augmentation continue, avec l'avènement d'un tabagisme important chez les femmes. Les cas de cancers du poumon chez les non-fumeurs sont également en constante augmentation.
- Au Luxembourg, selon les données publiées sur le site ECIS[10], en 2020, ont été estimés 351 nouveaux cas de cancers du poumon et 269 décès par cancers du poumon. En termes d'incidence, il s'agit du troisième type de cancer le plus fréquent, après le cancer du sein et de la prostate. Il s'agit de la première cause de décès chez l'homme et de la deuxième cause de décès chez la femme après le cancer du sein.
- Le diagnostic est fait à un stade avancé (localement avancé ou métastatique), dans plus de 60 à 70% des cas. Le pronostic vital est sombre, avec une survie à 5 ans tous stades confondus de seulement 15% à 17% selon certaines données actualisées, grâce à l'immunothérapie. Pour certains cancers avec marqueurs immunohistochimiques/ mutations spécifiques, la survie est toutefois nettement meilleure.
- Un diagnostic aux stades précoces en particulier au stade I permet une amélioration significative de la survie : une survie de 10 ans supérieure à 80% - 90% est observée, notamment grâce à la radiothérapie stéréotaxique, aux avancées chirurgicales liées à l'association de techniques mini-invasives, aux techniques de résection oncologique infra-lobaire et aux modélisations 3D permettant de mieux planifier le geste.
- Le tabagisme est le principal facteur de risque. Doubler la dose de tabac double l'excès de risque de cancer, et doubler la durée du tabagisme multiplie l'excès de risque par 20[11].
- En ce qui concerne la cigarette électronique, il s'agit ici de « vapoter » un liquide chauffé contenant de la nicotine, des arômes et d'autres produits chimiques pour produire un aérosol que l'utilisateur inhale. Bien qu'elles soient souvent présentées comme une alternative moins nocive (ne contenant ni goudron, ni monoxyde de carbone) aux cigarettes traditionnelles, elles ne sont pas sans risques. Si pour les maladies cardiovasculaires et la BPCO, quelques données sont disponibles[12,13,14], les données concernant le CP ne sont que très indirectes[15,16]. L'on doit néanmoins noter que très probablement le vapotage peut mener un jeune au réel tabagisme, et que les risques du vapotage passif sont complètement inconnus à ce jour.

- Le CP représente ainsi un véritable enjeu de santé publique.
- Dans certains de nos pays voisins, un dépistage actif du CP est discuté : en France par exemple, après avoir longtemps refusé de se lancer dans un tel programme, la HAS recommande maintenant l'engagement d'un programme pilote[17]. En Allemagne en revanche, aucun programme de dépistage actif n'existe à ce jour, bien que la société de pneumologie le préconise[18]. En Belgique, aucun programme ne semble prévu pour l'instant mais en Suisse, tout comme en France, l'on s'oriente vers un projet pilote suite à l'avis du comité d'experts du dépistage du cancer[19].
- A la demande du Ministère de la Santé et de la Direction de la Santé, le groupe de travail émet des recommandations sur les pratiques de dépistage au Luxembourg, notamment le dépistage des nodules pulmonaires par CT thoracique chez les patients à haut risque et sur la mise en œuvre d'un programme de dépistage organisé sur cette pathologie.
- Le référentiel de l'ESMO peut servir de base pour le dépistage.

b) Programme de dépistage organisé

- L'OMS définit le dépistage comme l'« identification présumée d'une maladie passée jusque-là inaperçue, au sein d'une population asymptomatique apparemment en bonne santé, au moyen de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'être appliquées rapidement et facilement à la population cible. Le programme de dépistage doit posséder un processus de dépistage comprenant toutes les composantes de base ».[20]
- Actuellement, au Luxembourg, le dépistage est proposé à l'échelle individuelle. Le but serait de pouvoir proposer un dépistage organisé c'est-à-dire à plus grande échelle afin d'uniformiser les pratiques cliniques en s'appuyant sur la participation volontaire des personnes à risque.
- Grâce aux récents essais randomisés sur le dépistage, de grande envergure, des recommandations peuvent être établies.

c) Examen de dépistage

- Le scanner thoracique low dose ou à faible intensité d'irradiation est l'examen de référence validé pour le dépistage du CP, selon les deux principaux essais randomisés NELSON et le NLST.[21, 22]

d) Critères d'éligibilité au dépistage

- Les recommandations suivantes sont validées :
    - Test à proposer aux patients à risque, avec pré-sélection de la population cible.
    - Les critères d'éligibilité des essais NLST ou NELSON devraient être pris en compte, pour le dépistage au Luxembourg et pour déterminer la population cible.
    - L'âge d'entrée est fixé à 50 ans, en se basant sur l'étude NELSON.

- Le dépistage du CP devrait être proposé pour tout patient asymptomatique âgé entre 50 et 80 ans et ayant un tabagisme supérieur ou égal à 20 paquets-années. Il peut s'agir soit d'un fumeur actif soit d'un fumeur qui a arrêté son habitude tabagique depuis moins de 15 ans (Stratégie de dépistage dite « 50-80-20-15 »).

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Le dépistage ne devrait être proposé qu'à des patients dont l'état de santé permettrait de bénéficier d'un traitement curatif (chirurgie) si un cancer était diagnostiqué.

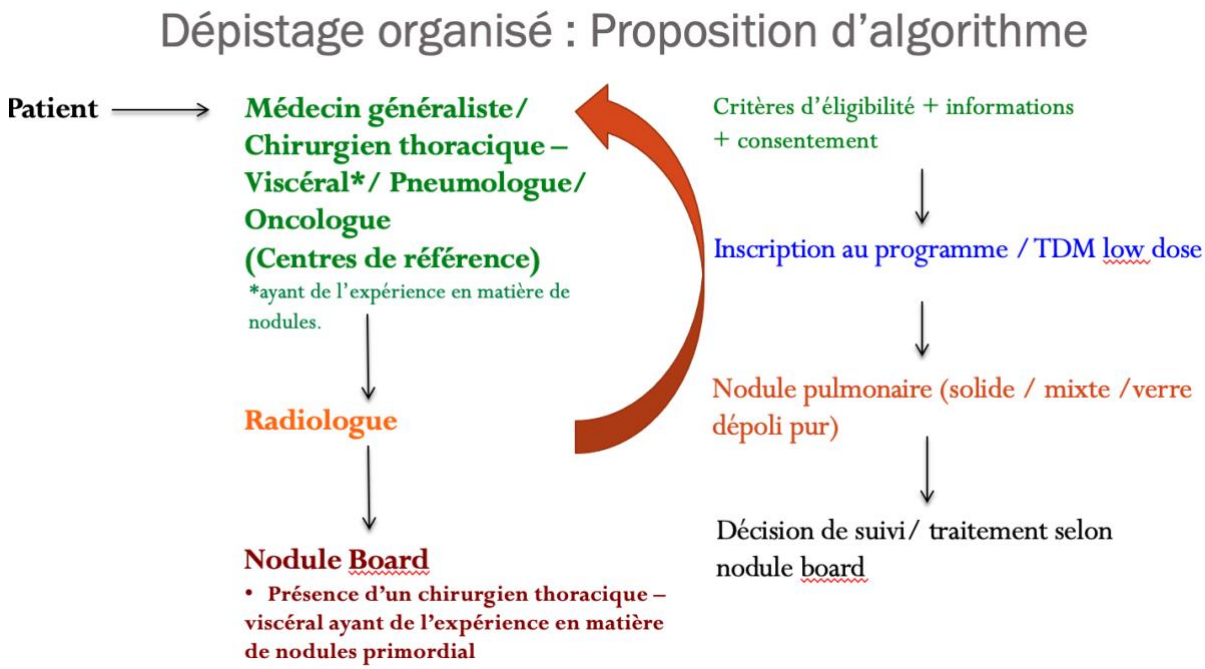
e) Fréquence et durée

- En cas de screening négatif (absence de lésions sur le CT thorax), la fréquence de dépistage doit être annuelle, en attendant des modèles prédictifs de risque validés scientifiquement par des études prospectives.
- En cas de screening positif, le nodule pulmonaire doit être catégorisé selon une classification scientifiquement établie. Les classifications les plus utilisées sont le Lung-RADS 2022 et la classification propre de l'étude NELSON. Chaque classification a des avantages et des inconvénients et aucune supériorité d'une catégorie sur l'autre n'a été prouvée jusqu'à présent. De ces classifications découlent des algorithmes de suivi bien définis. Il peut s'agir d'une surveillance radiologique simple, d'examens complémentaires (TEP-TDM) ou d'un recours à des biopsies.
- Afin d'éviter des examens de surveillance ou des actes invasifs inutiles, il est important que les examens positifs soient discutés de façon collégiale par une équipe expérimentée de préférence multidisciplinaire et doté d'un "nodule board".
- Le dépistage pourra être interrompu dans les situations suivantes[23] :
  - Sevrage tabagique de plus de 15 ans et pas de cancer pulmonaire découvert précédemment,
  - Apparition d'une comorbidité rendant un traitement curatif impossible (limitant considérablement l'espérance de vie ou la capacité ou la volonté de la personne de subir une chirurgie pulmonaire curative),
  - Par le patient quelle que soit la raison.

f) Quel scénario de réalisation du dépistage pourrait être envisagé au Luxembourg ? (Accès au dépistage et porte d'entrée)

- Des moyens d'information pourraient être mis en œuvre afin d'informer la population de cette possibilité de dépistage, via la télévision /radio / affiches dans les lieux publics afin d'inviter la population à se présenter soit auprès d'un centre de référence, soit auprès de son médecin de famille.
- Cette première rencontre patient / centre de référence ou médecin de famille aura pour but de déterminer si le patient est réellement éligible (en plus du critère de l'âge) ou pas au programme de dépistage sur la base de la consommation tabagique (nombre de paquet-année et durée de sevrage tabagique si indiqué), de lui donner toutes les informations relatives au dépistage pour un consentement éclairé.

- La réalisation des scanners de dépistage devra dans l'idéal avoir lieu uniquement dans les centres de référence prédéfinis avec des radiologues entraînés, utilisant des comptes-rendus radiologiques standardisés (par ex. Lung-RADS 2022) et les standards de ce type d'examens (tumor doubling time, RECIST…).
- Le suivi du patient pourra être réalisé soit par le médecin de famille (si souhaité), soit par un pneumologue, un radiologue ou un chirurgien thoracique.
- Un algorithme de dépistage pouvant être organisé au Luxembourg est proposé et validé par le groupe de travail :



- Afin d'apprécier l'éventuelle adhésion au dépistage, une étude pilote préliminaire pourrait être discutée (notamment sous forme d'un questionnaire), afin d'estimer le taux de participation attendu à l'échelle nationale.

g) Challenges et défis attendus

- Les professionnels de santé (médecins généralistes, pneumologues, oncologues, chirurgiens thoraciques et viscéraux) devront être formés à la consultation « dépistage », afin d'expliquer de façon claire et loyale au patient les bénéfices attendus du dépistage, les potentiels risques encourus, dès la phase initiale.
- Les scanners spécifiques de dépistage peuvent souvent justifier de doubles relectures afin de réduire au maximum des examens invasifs aux patients.

- Des systèmes informatiques d'aide au diagnostic et à l'analyse incluant les intelligences artificielles et les logiciels CAD seraient dans ce cadre des outils de support à envisager (découverte et analyse de nodules), sans pouvoir se substituer à une discussion multidisciplinaire au sein de nodule board.

- Les discussions de cas complexes devront se faire de façon systématique à l'occasion d'un nodule board, impliquant d'autres spécialistes.
- Le dépistage est un excellent levier, couplé avec un programme de prévention et de lutte contre le tabagisme. D'autres médecins devraient pouvoir se spécialiser dans la prévention et être reconnus, afin d'avoir les ressources nécessaires pour effectuer ces travaux.
- Il n'existe pas suffisamment de données dans la littérature pour recommander une attitude liée aux autres facteurs de risque de CP (expositions professionnelles et environnementales type amiante, rares prédispositions familiales, comorbidités…).

4. Prévention

a) Prévention primaire

- Le PNLT[24] a constitué une initiative importante. Une augmentation du prix du tabac au niveau gouvernemental serait importante à envisager car cette initiative a eu un impact significatif dans les autres pays.
- Une ligne directrice sur l'exposition à l'amiante a été mise en place par le STM ce qui favorise la prévention du cancer du poumon pour les travailleurs concernés au Luxembourg.[25]

b) Prévention secondaire et tertiaire

- Une augmentation de la taxe sur le tabac permettrait de subsidier le financement d'une campagne de dépistage sur le CP.
- Le groupe de travail souligne que le dépistage devrait être rapide et incitatif, couplé avec un programme de sevrage tabagique.
- L'importance de l'aide au sevrage tabagique est soulignée, en sus du dépistage.
    - Cinq ans après l'arrêt du tabac, le risque de développer un CP incident diminue de 39,1%, par rapport à une personne fumeuse. Ce risque continue à diminuer avec les années. Toutefois, le risque ne descend pas à zéro et reste plus élevé pour les anciens fumeurs que pour une personne n'ayant jamais fumé, même après 25 ans d'arrêt du tabac. [26, 27]

5. Pré-traitement

- Il est possible de se référer au référentiel de l'ESMO pour tout besoin de complément d'information.

- L'importance des RCP est soulignée, avec présence obligatoire des différents professionnels de santé : radiooncologues, oncologues médicaux, chirurgiens, radiologues, médecins nucléaires, anatomopathologues.
- La déclaration obligatoire auprès du Registre National du Cancer en cas de premier diagnostic de cancer pulmonaire doit être effectuée.
- Un plan personnalisé de soins devra être établi pour chaque patient au début de la prise en charge

6. Stades localisés I et II

- Pour les stades précoces :
    - Quand un nodule n'a pas pu être identifié :
        - Histologie, sauf si la RCP en a décidé autrement.
    - Thérapie systémique et traitement adjuvant :
        - Lésion > 4 cm : proposer un traitement complémentaire, après une discussion avec le patient.
    - Après la chimiothérapie adjuvante :
        - L'immunothérapie par atezolizumab présente un avantage conséquent en termes de survie sans maladie (DFS), sans démontrer un bénéfice en termes de survie globale (OS) [28].
        - A considérer, notamment pour les patients ayant un PD-L1 fortement positif.
    - Il n'existe pas d'indication d'utilisation du gefitinib[29, 30] en adjuvant.

      (Niveau de preuve scientifique : Niveau B)
    - SBRT:
        - Une vigilance doit être maintenue concernant les tumeurs centralisées.
        - Pour les tumeurs de topographie centrale présentant des lésions à proximité des organes à risque, peuvent être nécessaires :
            - Réduction de dose,
            - Augmentation du nombre de fractions de traitement,
            - Ou d'autres techniques d'irradiations externes (techniques conformationnelles, techniques de modulation d'intensité ou arcthérapies) en utilisant les accélérateurs linéaires classiques chez les patients inopérables.
    - Radiothérapie post-opératoire :
        - Décision à prendre en RCP, au cas par cas et selon les critères de résection.

- Non recommandée auprès des patients avec résection complète hors cas particulier (ex, en cas de tranches de résection considérées R1 et/ ou effraction capsulaire ganglionnaire, le cas doit être discuté en RCP pour décider d'une éventuelle radiothérapie adjuvante).[31] La radiothérapie n'apporte pas de bénéfice significatif sur la survie globale et la survie sans rechute liée au cancer.
- Attention spécifique à porter aux rares situations d'épidermoïdes, avec du carcinome in situ sur la marge.

- Recommandations pour le bilan bronchique : les recommandations de l'ERS[32] et du CHEST[33] sont intéressantes pour avoir un arbre décisionnel avant toute chirurgie thoracique envisagée.

7. Stade localement avancé III

- L'approche chirurgicale, respectivement la contre-indication opérative définitive ou relative doivent être discutés en RCP en présence d'un chirurgien thoracique confirmé dans les situations suivantes :
  - Les stades T3N0 et T4N0 résécables avec le cas échéant, élargissement aux structures avoisinantes.
  - Les stades T1N2 et T2N2 résécables.
  - La chirurgie s'inscrit dans une approche bi-, voire tri-modale (cf. méta-analyse[34]).

    (Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
  - La chirurgie doit être effectuée par un opérateur expérimenté dans une équipe bien formée et un environnement technique dédié à la chirurgie thoracique.
- En chimiothérapie, en radio-chimiothérapie, en immunothérapie post-chimiothérapie, les référentiels NCCN et ESMO sont la norme.
- La radio-chimiothérapie suivie d'immunothérapie constitue le traitement standard.
- En traitement néoadjuvant, la gemcitabine associé avec la radiothérapie doit être évitée.
- Le protocole de chimiothérapie alternatif à la radiothérapie cisplatine pemetrexed ou carbo-pemetrexed peut être intéressant pour les patients carcinomes non à petites cellules non épidermoïdes.
- L'EMA donne l'indication du durvalumab pour les patients PD-L1 positifs[35].

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau B)
- Dans des stades localement avancés, les données long-termes ne supportent pas l'utilisation de l'immunothérapie (durvalumab) avec un PD-L1 négatif[36].

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

8. Stade métastatique IV

- Le référentiel de l'ESMO doit être utilisé.

a) Biologie moléculaire

- Le référentiel ESMO préconise la recherche de mutations et la recherche de réarrangements spécifiques d'un certain nombre de gènes, à savoir :
    - Pour les NSCLC autres que les cancers épidermoïdes, (et notamment les adénocarcinomes) sont préconisées :
        - La recherche de mutations au niveau du gène EGFR (exon 18 à 21).
        - La recherche de mutation du gène BRAF codon 600.
        - La recherche de la mutation KRAS pG12C.
        - La recherche d'un saut d'exon au niveau de l'exon 14 du gène MET.
        - La recherche de fusions impliquant les gènes ALK, ROS1, RET ainsi les gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3.
        - La recherche de l'expression de PD-L1.
        - Les biomarqueurs émergents suivants peuvent également être testés, à savoir les amplifications du gène MET, les mutations et les insertions de l'exon 20 du gène ERBB2 (HER2), les insertions dans l'exon 20 d'EGFR.
    - Pour les cancers épidermoïdes :
        - Les biomarqueurs précédemment cités pourront faire l'objet d'une recherche, au cas par cas, en tenant notamment compte du statut tabagique du patient (non-fumeur et en dessous de 15 paquets-années). La recherche de mutations du gène EGFR est à privilégier ainsi qu'éventuellement, la recherche des fusions.
            - Pour l'EGFR : demande additionnelle à formuler par le médecin au LNS en indiquant, dans la mesure du possible, si le patient est fumeur ou non-fumeur.
        - La recherche de l'expression de PD-L1 est systématique.
- La recherche de ces différents biomarqueurs reste soumise à la quantité d'ADN extrait à partir des échantillons de tumeurs (elle-même étroitement liée à la quantité de matériel prélevé qui doit permettre à la fois l'analyse histologique et les techniques de biologie molécule), ainsi qu'à sa qualité. Les techniques validées disponibles au laboratoire seront combinées pour déterminer le profil moléculaire tumoral dans le cadre d'un profilage moléculaire général. S'il y a insuffisamment de tissu pour tester l'ensemble des biomarqueurs, une nouvelle biopsie ou des tests plasmatiques pourront être envisagés.
- En cas de non-accessibilité de la tumeur, ou pour le suivi du traitement des patients positifs pour une mutation EGFR et recevant une thérapie ciblée (notamment en cas d'échappement au traitement), il est possible d'analyser l'ADN tumoral circulant du patient, à partir d'un prélèvement sanguin réalisé dans un tube adéquat. Le suivi de l'apparition de mutations de résistance aux TKI telle que la mutation T790M pourra être proposé tous les 3 mois.

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Dans un second temps, les patients en échec thérapeutiques, quel que soit leur traitement/ statut mutationnel initial, pourront faire l'objet d'une inclusion dans la RCP moléculaire nationale organisée par l'INC. La décision pourra alors être prise d'analyser un panel moléculaire élargi (comprehensive genomic profiling) voire un « whole exome ». En fonction des résultats obtenus et discutés en RCP moléculaire, des recommandations de thérapie ciblée ou d'inclusion dans des études pourront être formulées.
- Un circuit standard pour les patients non-fumeurs pourrait être décidé.
- Les référentiels ESMO et NCCN devraient être suivis, pour les patients non-fumeurs.

b) Staging et évaluation du risque

- L'IRM cérébral et le PET scanner sont systématiques dans le cas d'un traitement loco-régional type chirurgie ou radiothérapie.
- Il est convenu de suivre le référentiel de l'ESMO en ce qui concerne l'IRM ou scanner cérébral (« radiology – baseline imaging »).
- Les délais de l'IRM ou du PET scanner ne doivent pas faire retarder la prise en charge du patient.
- Patient stade IV avec des métastases à distance : PET-scanner à prescrire, au cas par cas.

c) Traitement de 1ère ligne

- Le traitement de 1ère ligne dépend du PD-L1.

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- Les scores du PD-L1 doivent être précisés. Le pathologue devrait déterminer le TPS et le score IC. L'atezolizumab est autorisé en monothérapie si TPS >50% ou si IC > 10% (IC = 3)[37].

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau A)
- Le référentiel ESMO est indiqué, en conservant la possibilité de traitement au cas par cas, par exemple l'utilisation en 1ère ligne comme double immunothérapie [38, 39] avec le bevacizumab, selon les recommandations, le patient et les critères de contre-indications.

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau B)
    - Patients à sélectionner précautionneusement car ces traitements sont toxiques (ex : histologies particulières comme des grandes cellules).
    - Le rôle des RCP est pleinement nécessaire.

d) Drivers mutations

- Plusieurs possibilités de 1ère lignes sont proposées par les référentiels ESMO et NCCN pour les drivers mutations[40, 41] ainsi que d'autres traitements non encore approuvés en Europe. Ces derniers peuvent être utilisés, au cas par cas.
- Le lorlatinib ne devrait pas être utilisé en première ligne.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- L'amivantamab pour les EGFR mutés est en train de se diriger vers une utilisation de première ligne, et constituerait une bonne alternative en post osimertinib[42].

  (Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

9. REFERENCES

[1] Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.

[2] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.

[3] Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-53.

[4] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):497-530.

[5] Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(12):1441-64.

[6] Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(9):1040-91.

[7] S3 Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.01, 2022.

[8] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(3):321-46.

[9] Globocan, 2018

[10] European Cancer Information System: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/

[11] Catherine Hill, « Conséquences du tabagisme sur la santé », Le tabagisme, Yves Martinet, A. Bohadana et alii, Masson, 2004, p 64.

[12] Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Exil VJ, Hamburg NM, Fetterman JL, Ichinose F, et al. Cardiopulmonary Impact of Electronic Cigarettes and Vaping Products: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023.

[13] Xu A, Duan K, Yang W, Feng G, Wu Z, Jiang X, et al. The toxic effects of electronic cigarette aerosol and cigarette smoke on cardiovascular, gastrointestinal and renal systems in mice. Sci Rep. 2023;13(1):12366.

[14] Rey-Brandariz J, Pérez-Ríos M, Ahluwalia JS, Beheshtian K, Fernández-Villar A, Represas-Represas C, et al. Tobacco Patterns and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From a Cross-Sectional Study. Arch Bronconeumol. 2023.

[15] Sato A, Ishigami A. Effects of heated tobacco product aerosol extracts on DNA methylation and gene transcription in lung epithelial cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2023;475:116637.

[16] Kumar S, Parveen S, Swaroop S, Banerjee M. TNF-α and MMPs mediated mucus hypersecretion induced by cigarette smoke: An in vitro study. Toxicol In Vitro. 2023;92:105654.

[17] Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : actualisation de l'avis de 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

[18] https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-lungenkrebs-frueherkennung.pdf
https://www.pneumologie.de/lungenkrebs/screening
Wormanns D, Kauczor HU, Antoch G, Biederer J, Herth FJF, Vogel-Claussen J, et al. Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-Dose CT. Rofo. 2019;191(11):993-7.

[19] https://cancerscreeningcommittee.ch/fr/themes/depistage-du-cancer-du-poumon-par-ldct/

[20] Sagan A, McDaid D, Rajan S, Farrington J, McKee M. Synthèse 35, Dépistage quand est-il approprié ? Comment le réaliser correctement ? Analyse des systèmes et des politiques de santé. Bureau régional de l'OMS Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, ISSN 1998-0868, Web ISSN 1998-4065.

[21] Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging. 2011;11 Spec No A(1A):S79-84.

[22] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.

[23] https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening

[24] Plan National de Lutte contre le Tabagisme. PNLT 2016-2020. Ministère de la Santé. Version 14 juillet 2016-finale

[25] STM. Ligne directrice – Exposition à l'amiante. DOC LD N°107. Version °D du 31.01.2023.

[26] Sources : Haute Autorité de Santé, tabac-info-service.fr

[27] Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, et al. Lifetime Smoking History and Risk of Lung Cancer: Results From the Framingham Heart Study. J Natl Cancer Inst. 2018;110(11):1201-7.

[28] Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-57.

[29] Tada H, Mitsudomi T, Yamanaka T, Sugio K, et al. Adjuvant gefitinib versus cisplatin/vinorelbine in Japanese patients with completely resected, EGFR-mutated, stage II-III non-small cell lung cancer (IMPACT, WJOG6410L): A randomized phase 3 trial. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl, 8501-8501 (2021).

[30] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. J Clin Oncol. 39(7):713-722 (2021).

[31] Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, et al. LBA3_PR - An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. European Society for Medical Oncology (2020).

[32] 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.

[33] https://www.chestnet.org

[34] Lim et al, 2015

[35] https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-durvalumab

[36] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(12):1301-11.

[37] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf

[38] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

[39] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-301.

[40] NCCN Recommendation 06/2021 : Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib

[41] NCCN Recommendation 06/2021 : Crizotinib, Entrectinib

[42] Cho BC, Felip E, Hayashi H, Thomas M, Lu S, Besse B, et al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2022;18(6):639-47.