



UN PARTENARIAT DE



Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux  
Québec

DIRECTION  
QUÉBÉCOISE  
DE CANCÉROLOGIE

ALGORITHMES D'INVESTIGATION,  
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

# CANCER DU POUMON

Juillet 2014



# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---








### Utilisation du document

Le document est divisé en cinq parties. D'abord, des algorithmes décisionnels sont présentés. Ensuite, les principales recommandations sont rapportées par thématique. Le lecteur trouvera dans la troisième section un résumé plus détaillé des principales données probantes ou des éléments de discussion ayant mené au consensus soutenant les algorithmes et les recommandations émises. La quatrième section présente les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement du cancer du poumon suivis des références qui supportent les recommandations.

Des liens cliquables sont présents dans l'ensemble du document et permettent de faire le pont entre chacune des sections. Les boîtes entourées de bleu ainsi que les mots ou caractères en bleu sont associés à un hyperlien cliquable interne ou externe au document. Ainsi, à partir d'une thématique dans un algorithme, il est possible de naviguer rapidement vers les recommandations et les données probantes sous-jacentes.

Pour optimiser la navigation dans le document, nous vous suggérons d'installer une version récente d'Adobe Reader et d'activer notamment la navigation de la vue précédente (flèche vers la gauche) et suivante (flèche vers la droite) dans les préférences (Menu Affichage - Afficher/Masquer - Éléments de la barre d'outils - Navigation de pages - Cocher : Vue précédente/ Vue suivante).

### Code de couleur

-  Pathologie
-  Évaluation par techniques d'imagerie et autres modalités cliniques (examen physique, symptômes, laboratoire d'hématologie) de la stadification initiale, du suivi et de l'évaluation des réponses aux traitements ou de la progression post-traitement.
-  Chirurgie et autres interventions de nature chirurgicale
-  Traitement systémique : chimiothérapie adjuvante, hormonothérapie, thérapie ciblée etc., tant adjuvante que palliative
-  Radiothérapie
-  Autres types d'intervention ne correspondant pas aux domaines précédents
-  Interventions multimodales

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

### Objectifs du projet

En respect de sa mission de promotion de la communication et de la coopération entre les différents professionnels impliqués en oncologie au Québec, le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) a entrepris à l'automne 2013 des travaux concernant le développement d'algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi pour le cancer du poumon qui reflètent à la fois la pratique du Québec et les meilleures données probantes disponibles. Il s'est étroitement associé au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les travaux ont été effectués avec le soutien de la Direction québécoise de cancérologie (DQC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

### Méthodologie

Un comité organisateur a été mis sur pied par le GEOQ. Ce comité a rédigé près de 140 questions avec choix de réponses. Celles-ci touchaient différents aspects jugés importants tant au niveau de l'investigation, du traitement que du suivi du cancer du poumon. Elles ont été divisées selon les thématiques suivantes : pathologie, chirurgie du primaire, imagerie et stadification, stade III et radiothérapie, chimiothérapie adjuvante, stade IV et chimiothérapie palliative, autres histologies et organisation et soins de soutien.

Afin de dégager des recommandations pour la pratique clinique basées notamment sur des accords ou des consensus d'experts, près d'une cinquantaine d'experts oncologues québécois dans l'investigation et le

traitement du poumon se sont réunis à Montréal le 16 novembre 2013. Ces experts ont été choisis parmi les membres des diverses équipes interdisciplinaires régionales et suprarégionales de lutte contre le cancer. En préparation à cette rencontre, ils ont préalablement reçu les questions et les choix de réponses.

L'animation de cette journée a été réalisée par les membres du comité organisateur. Au fil de la journée, toutes les questions ont été posées aux experts et ceux-ci ont répondu en fonction des choix de réponses proposés. Les résultats et les discussions ont été enregistrés pour faciliter l'analyse et l'identification des approches faisant consensus, mais aussi de celles qui sont moins concordantes ou qui apparaissent comme des options équivalentes valables.

Une revue de la documentation scientifique pour chacune des questions ciblées a ensuite été réalisée par les méthodologistes du CEPO. Selon le thème abordé, la recherche a pu être limitée aux essais cliniques non randomisés, aux essais cliniques randomisés, aux méta-analyses ou aux lignes directrices et consensus internationaux. Les méthodologistes du CEPO ont ensuite rédigé ces algorithmes en rapportant à la fois le consensus obtenu et la littérature scientifique pertinente disponible sur le sujet. Un processus de validation a été effectué par le CEPO et les membres du comité organisateur, puis les experts présents lors de la rencontre consensuelle ont effectué la révision externe. Finalement, le CEPO a révisé et adopté l'analyse et les recommandations.

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

### Comité organisateur

D<sup>r</sup> Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM), vice-président du GEOQ

D<sup>r</sup> Christian Couture, pathologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>re</sup> Anne Dagnault, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, président du GEOQ

D<sup>r</sup> Moïshe Liberman, chirurgien thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>re</sup> Lise Tremblay, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

---

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISBN 978-2-550-71250-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

---

### Rédaction et coordination

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M<sup>me</sup> Marie-Christine Paquin, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du poumon*. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2014 269p.

L'INESSS et le GEOQ remercient les membres de leur personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

---

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

### Participants experts

D<sup>r</sup> Jason Agulnik, pneumologue, Hôpital général juif

D<sup>re</sup> Roula Albadine, pathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

M<sup>me</sup> Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Jean Archambault, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>re</sup> Nathalie Aucoin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Gilles Beauchamp, chirurgien thoracique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Sylvain Beaulieu, nucléiste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> André Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

D<sup>r</sup> Normand Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM), vice-président du GEOQ

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Charles Bossé, chirurgien général, Hôpital Hôtel-Dieu d'Amos (CSSS Les Eskers de l'Abitibi)

D<sup>re</sup> Nicole Bouchard, pneumologue, Hôpital Fleurimont (CHUS)

<sup>1</sup>M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

---

D<sup>r</sup> Guillermo Brandeo, pathologiste, Hôpital général juif

D<sup>r</sup> Victor Cohen, hématologue et oncologue médical, Hôpital général juif

D<sup>r</sup> Réginal Comeau, hématologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Massimo Conti, chirurgien thoracique, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>re</sup> Geneviève Coulombe, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

<sup>2</sup>D<sup>r</sup> Christian Couture, pathologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

<sup>2</sup>D<sup>re</sup> Anne Dagnault, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>re</sup> Flavia De Angelis, oncologue médicale, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>r</sup> Antoine Delage, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>re</sup> Céline Devaux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>r</sup> Daniel Dion, pathologiste, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

---

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

D<sup>r</sup> Jean-Luc Dionne, hématologue et oncologue médical, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>re</sup> Catherine Doyle, hématologue et oncologue médicale, Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHU de Québec)

M<sup>me</sup> Annick Dufour, pharmacienne, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>re</sup> Édith Filion, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>re</sup> Marie Florescu, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Bernard Fortin, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>re</sup> Mélanie Gionet, radio-oncologue, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

<sup>1</sup>M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Steeve Goulet, pneumologue, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

D<sup>r</sup> Stéphane Gravel, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

<sup>1</sup>M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D<sup>re</sup> Vera Hirsh, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Santa Cabrini

D<sup>r</sup> Philippe Joubert, pathologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>r</sup> Neil Kopek, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D<sup>re</sup> Chantal Lafond, pneumologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

D<sup>r</sup> Benoit Laliberté, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

<sup>2</sup>D<sup>r</sup> Moishe Liberman, chirurgien thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

<sup>1,2</sup>D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, président du GEOQ

D<sup>r</sup> Simon Martel, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>re</sup> Jocelyne Martin, chirurgienne thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>re</sup> Katherine Marquis, hématologue, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

D<sup>re</sup> Caroline Massy, pneumologue, Hôpital de Chicoutimi (CSSS de Chicoutimi)

D<sup>r</sup> Pierre Michaud, chirurgien thoracique, Hôpital de Chicoutimi (CSSS de Chicoutimi)

D<sup>r</sup> Scott Owen, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

---

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

D<sup>e</sup> Julie Prenovault, radiologue et cardiologue thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> George Rakovich, chirurgien thoracique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

<sup>1,2</sup>D<sup>r</sup> Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>r</sup> David Small, pneumologue, Hôpital général juif

D<sup>r</sup> Mustapha Tehfe, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

<sup>2</sup>D<sup>e</sup> Lise Tremblay, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D<sup>r</sup> Éric Turcotte, nucléiste, Hôpital Fleurimont (CHUS)

<sup>1</sup>D<sup>r</sup> François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

D<sup>r</sup> Renaud Whittom, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

<sup>1</sup> Membre du CEPO.

<sup>2</sup> Membre du comité organisateur.

## INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

---

### **RÉVISION INTERNE – COMITÉ DE L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES EN ONCOLOGIE (CEPO) À L'INESSS**

#### **Exécutif**

D<sup>r</sup> Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D<sup>r</sup> Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph. D., coordonnatrice, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

#### **Membres**

M<sup>me</sup> Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

---

M<sup>me</sup> Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D<sup>e</sup> Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM

D<sup>r</sup> Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M<sup>me</sup> Marie-Christine Paquin, Ph. D., méthodologiste, Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D<sup>r</sup> Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D<sup>e</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D<sup>r</sup> Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D<sup>r</sup> François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

---

1



# ALGORITHMES

**ALGORITHMES**

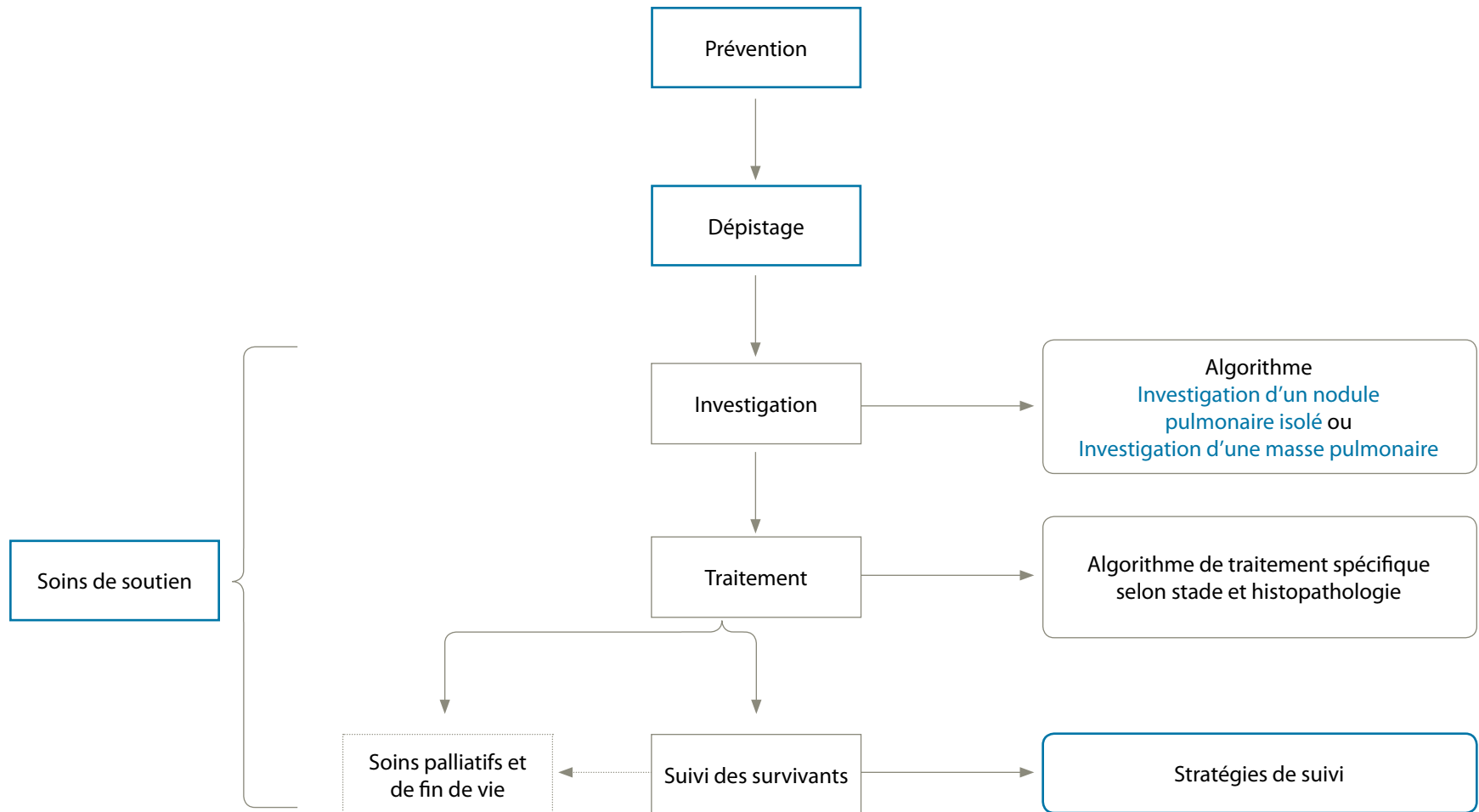
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

**1.1 TRAJECTOIRES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI**



## ALGORITHMES

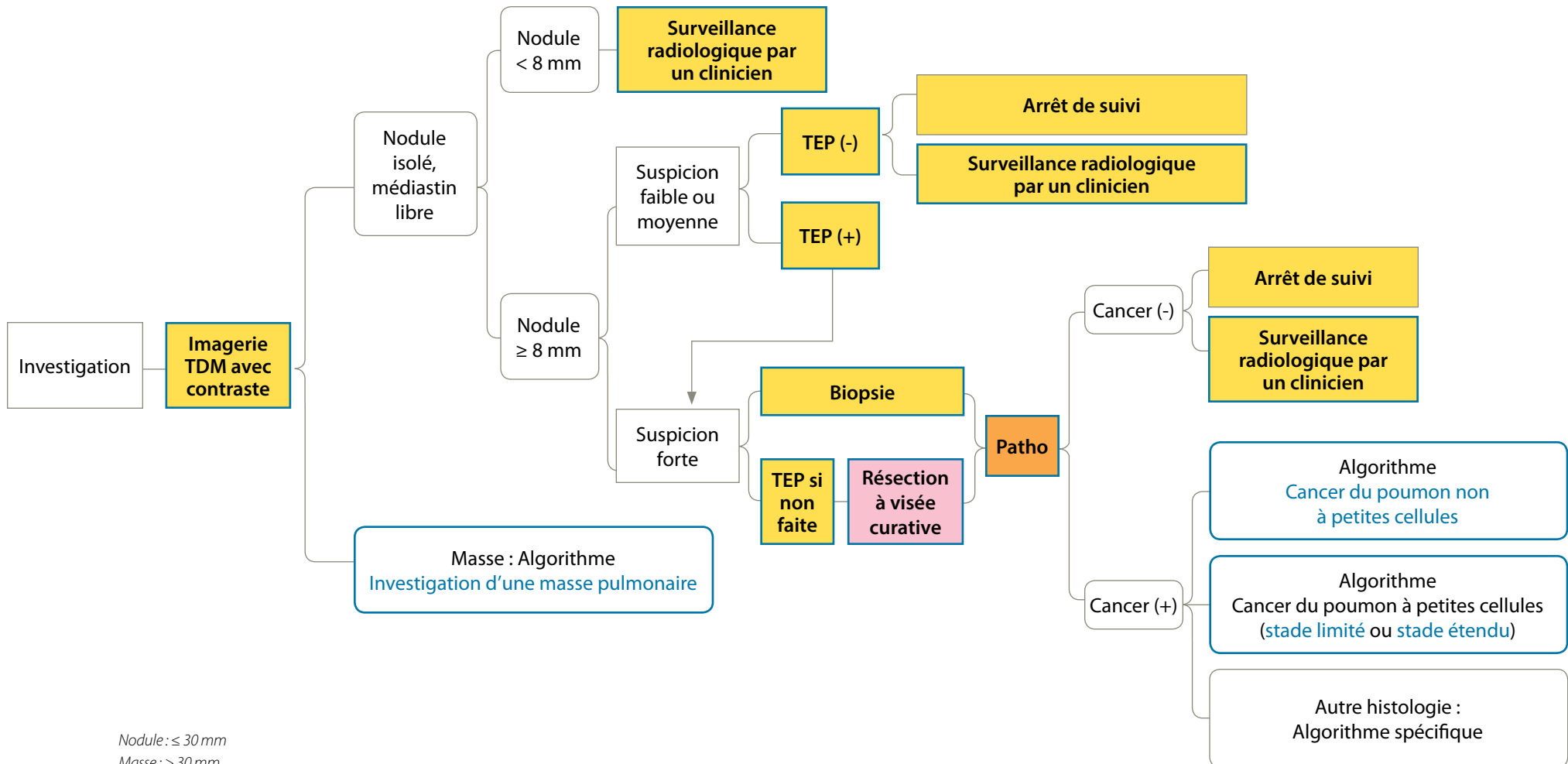
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.2 ALGORITHME D'INVESTIGATION D'UN NODULE PULMONAIRE ISOLÉ



# ALGORITHMES

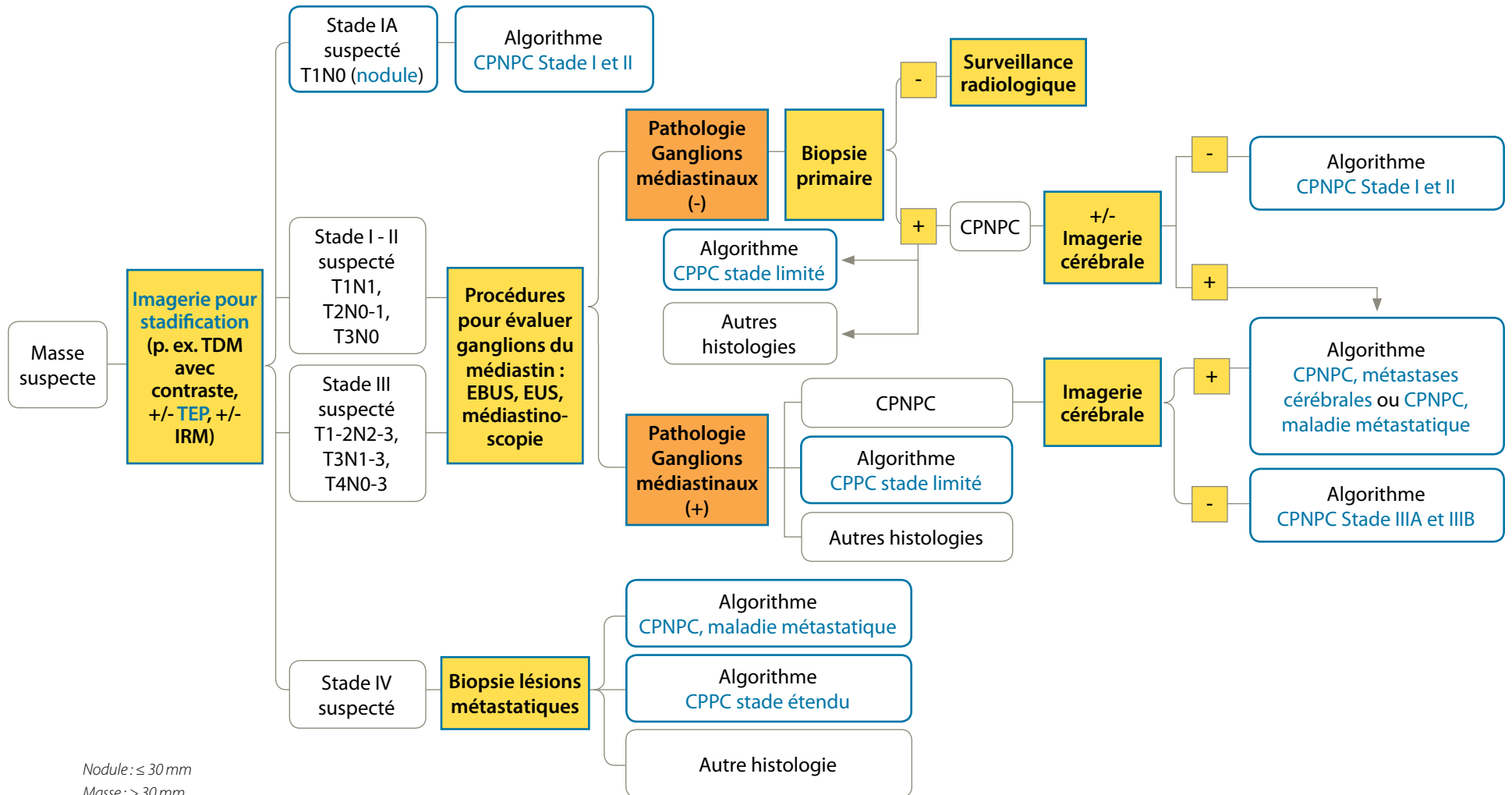
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.3 ALGORITHME D'INVESTIGATION D'UNE MASSE PULMONAIRE



## ALGORITHMES

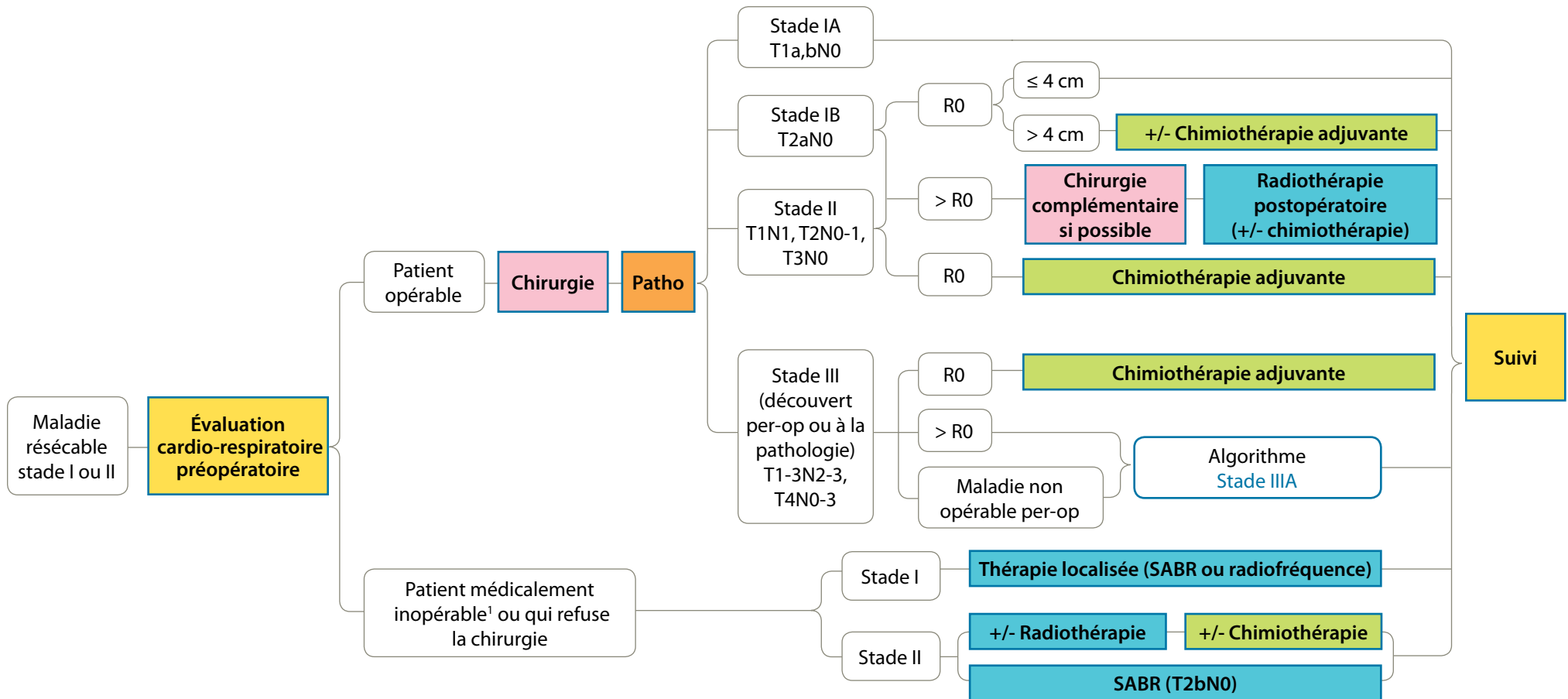
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.4 CPNPC, STADE I ET II OU STADE III DÉCOUVERT PER-OPÉRATOIRE



1 Réfère à l'incapacité du patient à tolérer la chirurgie.

SABR: radiothérapie stéréotaxique d'ablation (stereotactic ablative radiation therapy)

**ALGORITHMES**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

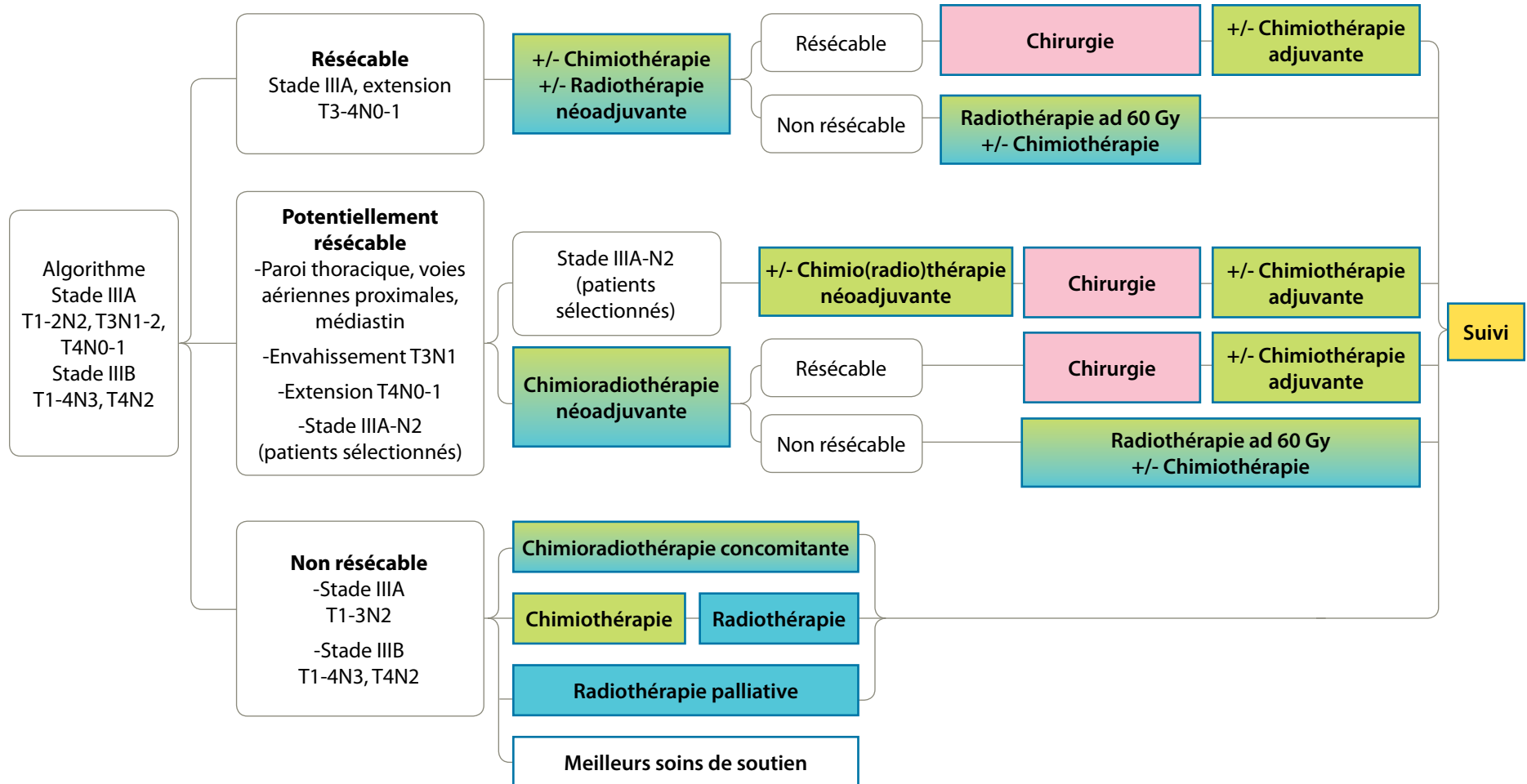
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

1.5

CPNPC, STADE IIIA (CONFIRMÉ PRÉ-OP) (T1-2N2, T3N1-2, T4N0-1) ET STADE IIIB (T1-4N3, T4N2)



## ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

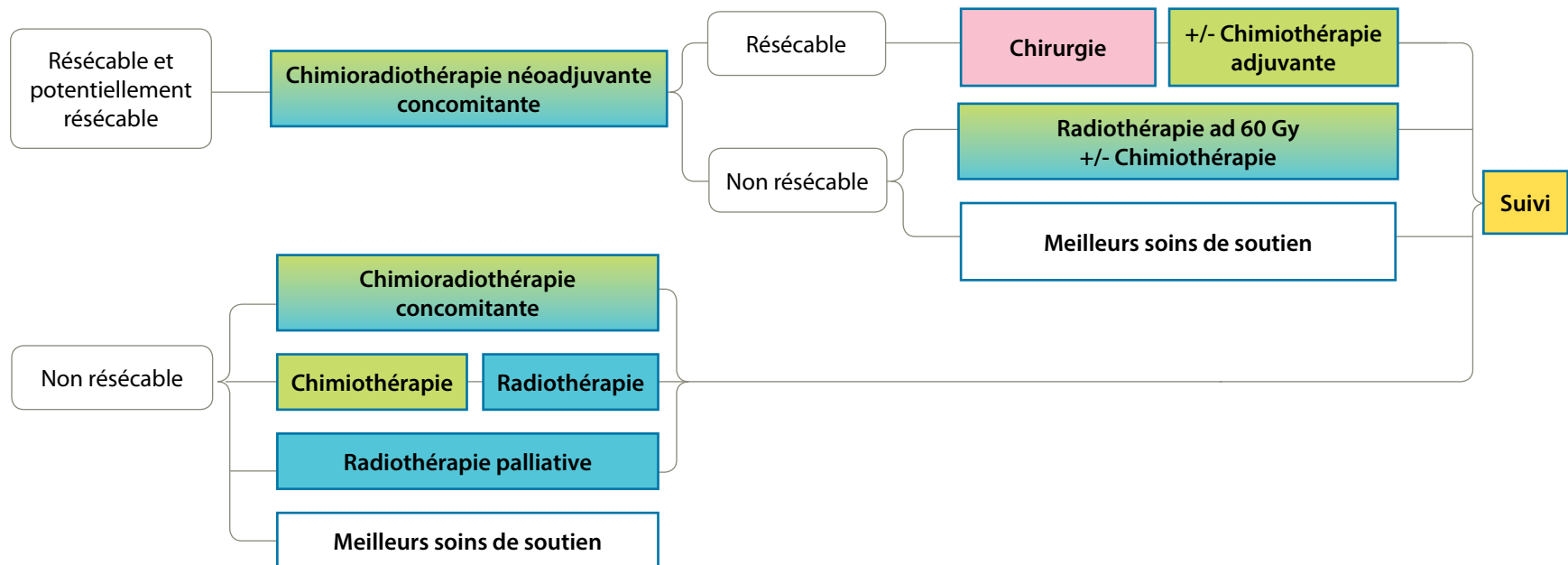
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

1.6

CPNPC DE TYPE PANCOAST (CONFIRMÉ PRÉ-OP)



## ALGORITHMES

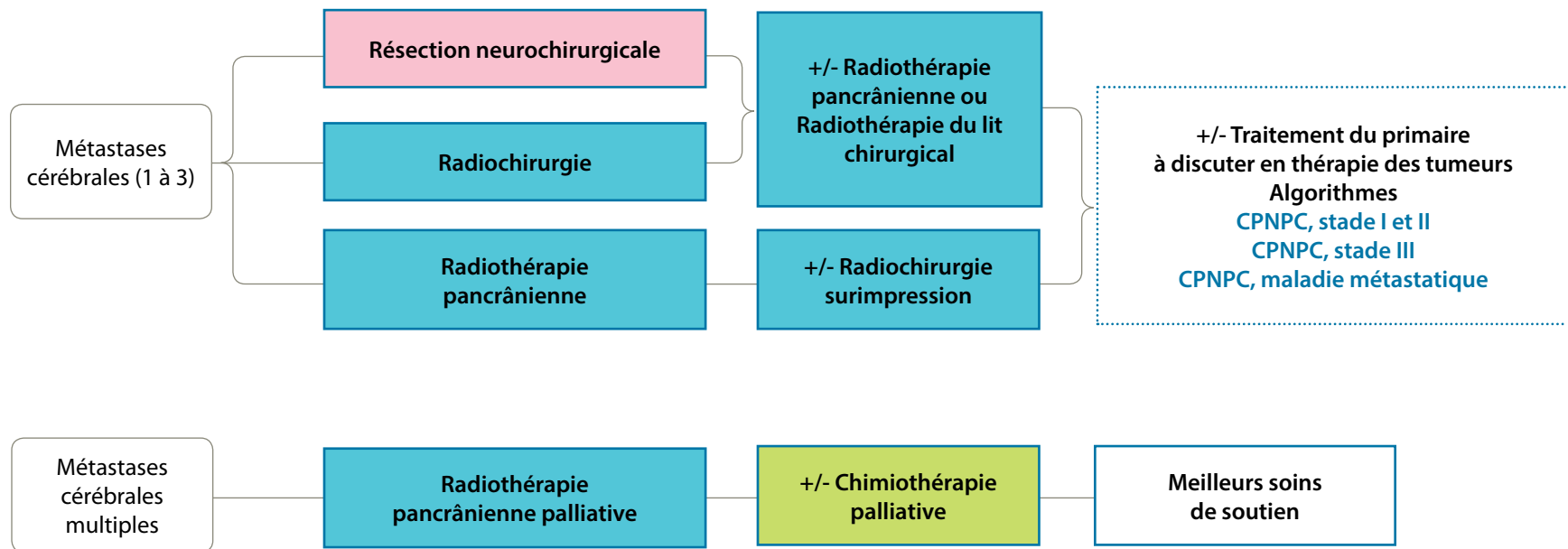
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.7 CPNPC, STADE IV, MÉTASTASE CÉRÉBRALE UNIQUE SYNCHRONE OU MULTIPLES (M1)



## ALGORITHMES

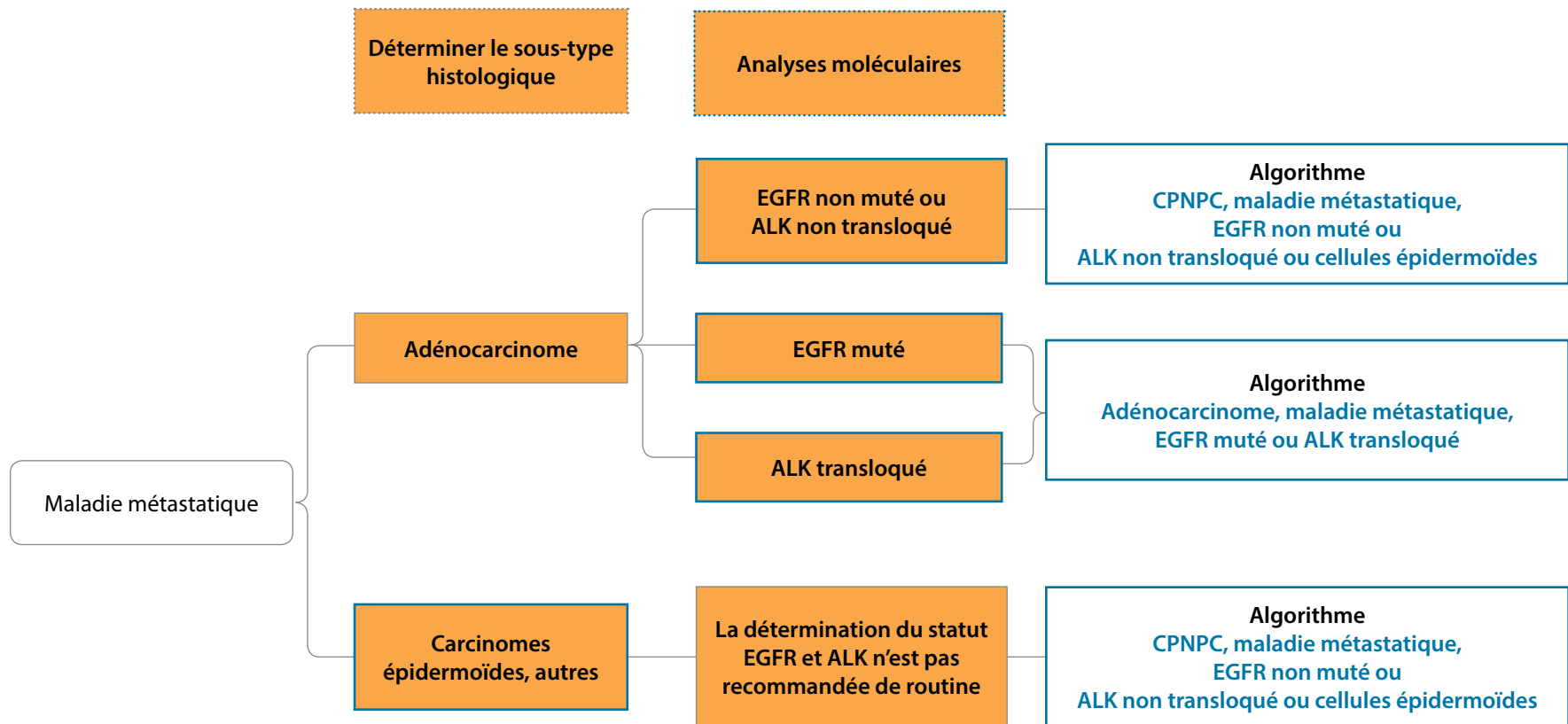
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.8 CPNPC, MALADIE MÉTASTATIQUE, AVANCÉE OU INOPÉRABLE



## ALGORITHMES

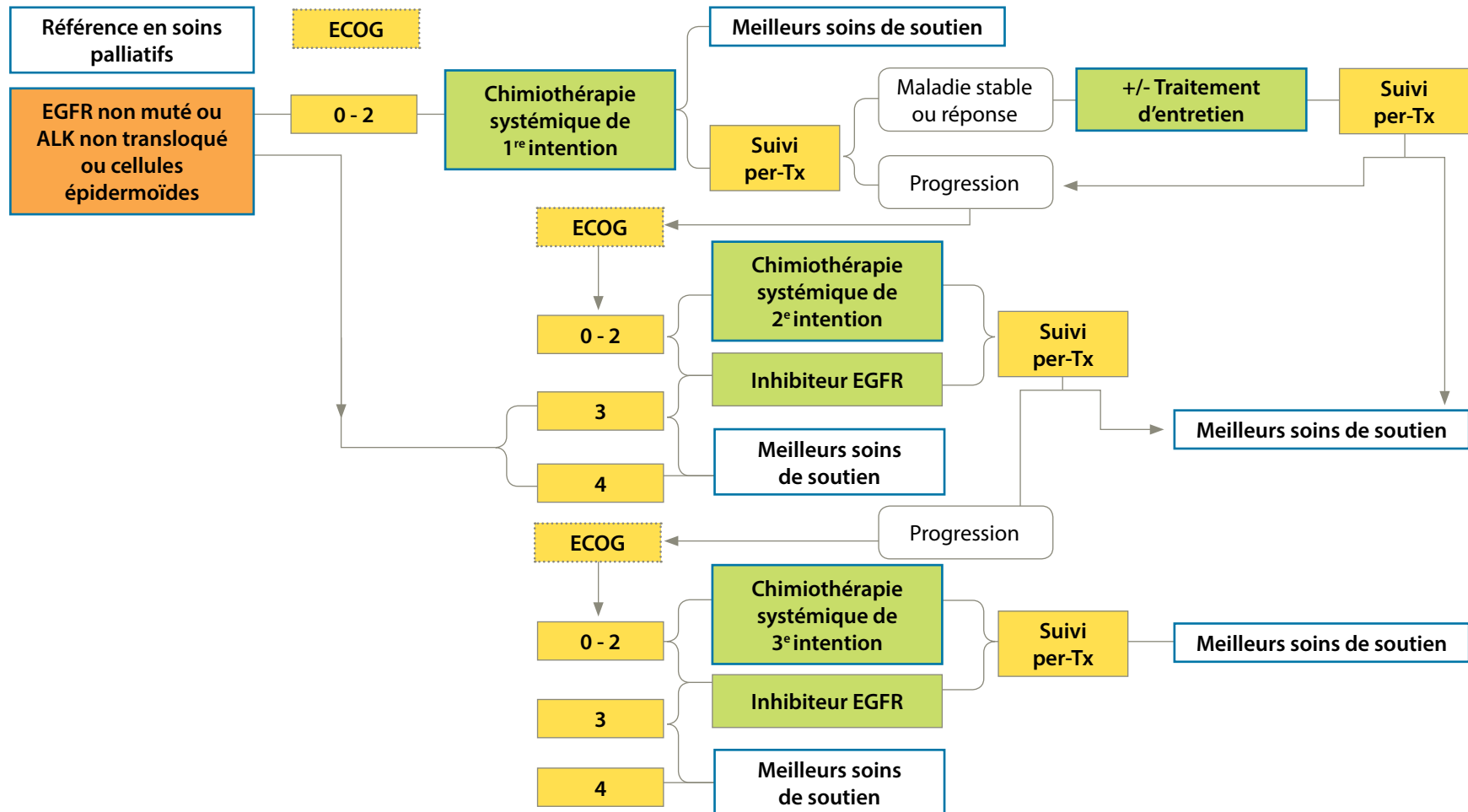
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.9 CPNPC, MALADIE MÉTASTATIQUE, EGFR NON MUTÉ, ALK NON TRANSLOQUÉ OU CELLULES ÉPIDERMOÏDES



Traitement des symptômes : Anticoagulant, métastases osseuses, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique

# ALGORITHMES

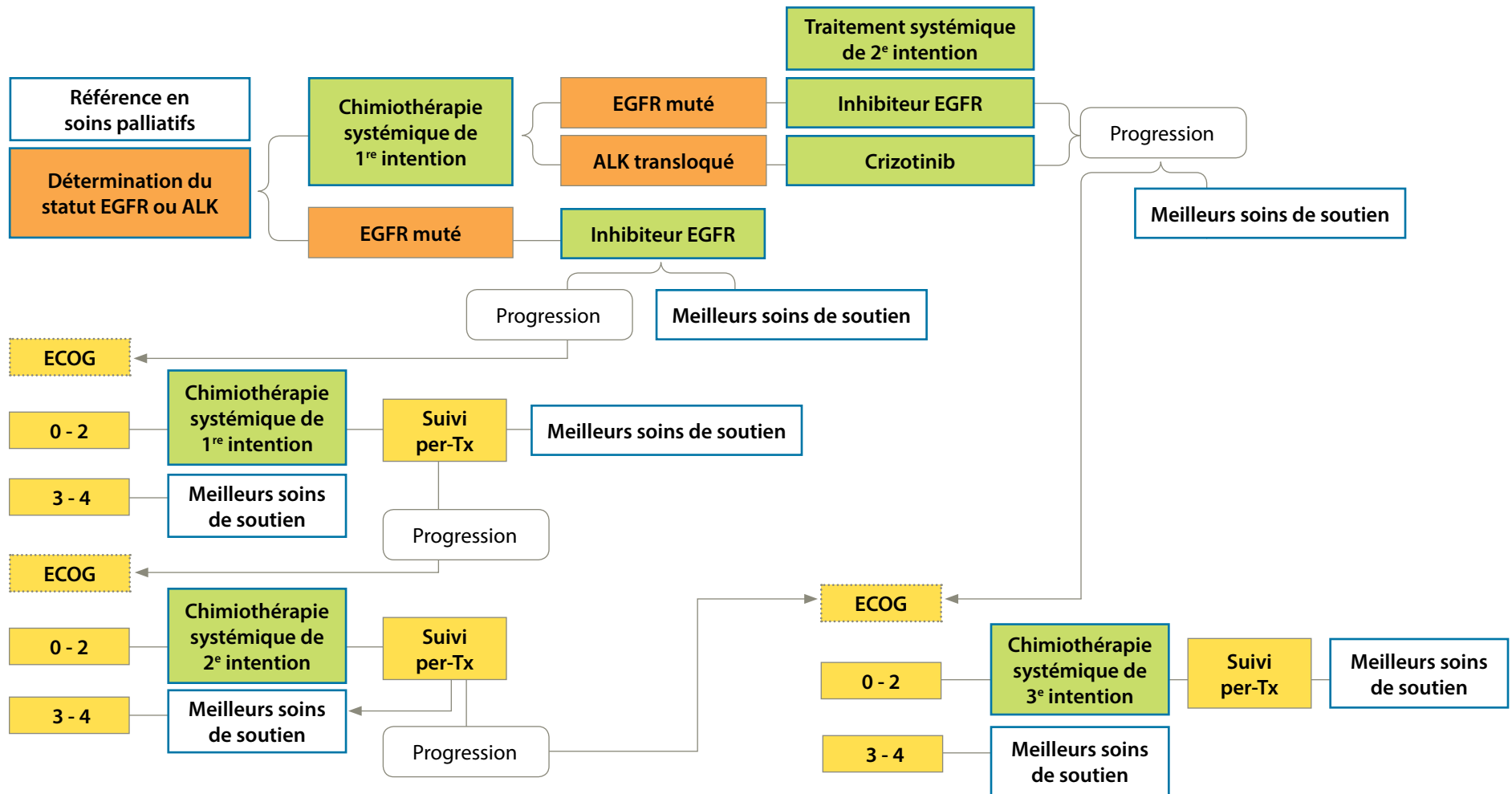
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.10 ADÉNOCARCINOME, MALADIE MÉTASTATIQUE, EGFR MUTÉ OU ALK TRANSLOQUÉ



Traitement des symptômes : Anticoagulant, métastases osseuses, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique

## ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

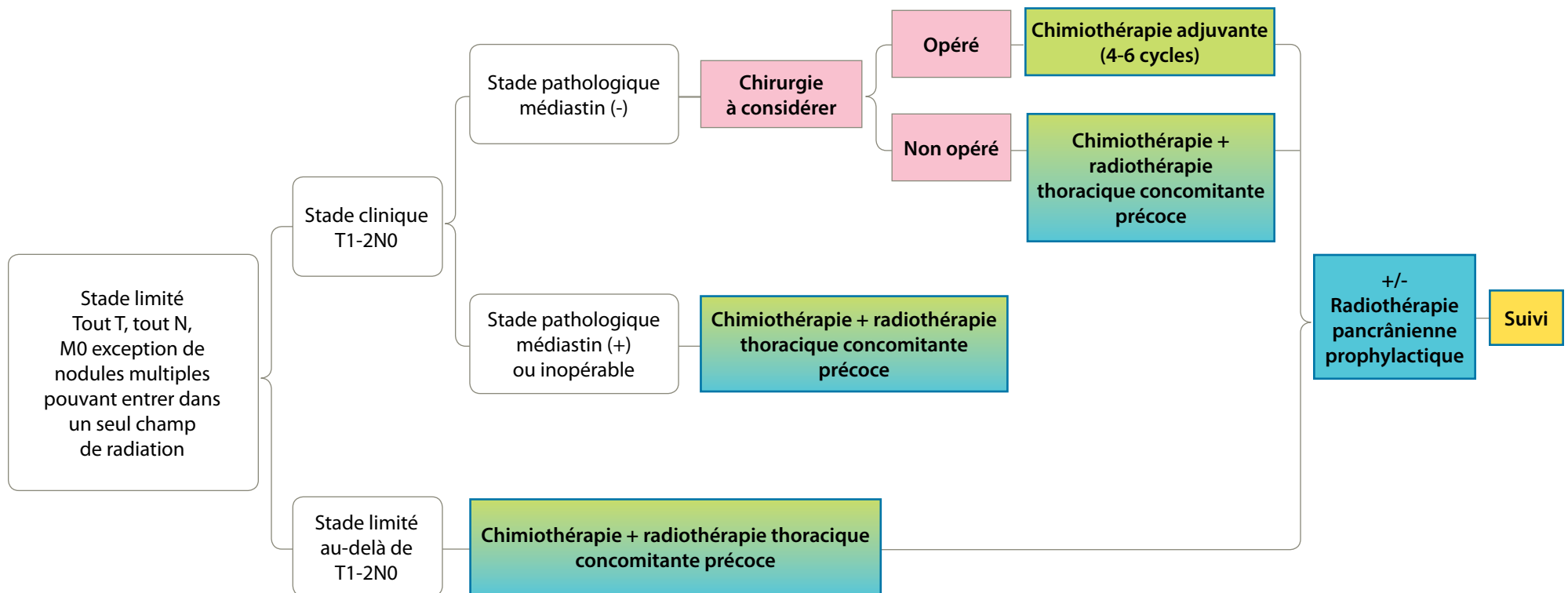
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

1.11

CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES (CPPC),  
STADE LIMITÉ



*Traitement des symptômes : Anticoagulant, métastases osseuses, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique*

## ALGORITHMES

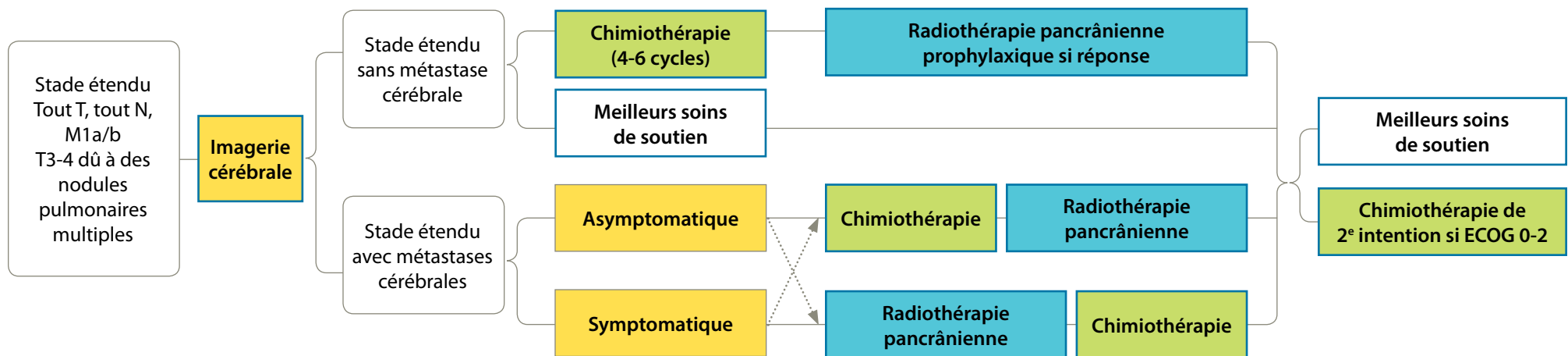
RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES

RÉFÉRENCES

## 1.12 CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES (CPPC), STADE ÉTENDU



*Traitement des symptômes : Anticoagulant, métastases osseuses, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique*

2



# RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**Investigation des nodules pulmonaires (détails)**

- Une TDM thoracique et abdominale supérieure doit être effectuée pour l'investigation de tout patient soupçonné d'être atteint d'un cancer du poumon.
- L'utilisation d'un agent de contraste intraveineux à la TDM est un standard de pratique, sauf s'il y a contre-indication (p. ex. réaction antérieure aux produits iodés impossible à prévenir par une prémédication de cortisone ou dysfonction rénale).
- À la TDM de contraste, les nodules malins ont un rehaussement plus élevé que les nodules bénins.
- L'utilisation de la TEP est surtout recommandée pour la caractérisation des nodules > 8 mm dont le risque de malignité est jugé faible à moyen.

**Utilisation de la TEP pour la stadification d'une atteinte suspectée ou confirmée de cancer du poumon (détails)**

- La TEP est indiquée pour la stadification d'une atteinte suspectée ou confirmée de cancer du poumon. La TEP présente une meilleure sensibilité que la TDM.
- Lorsqu'une lésion est détectée à la TEP, une confirmation histologique doit être obtenue, à moins qu'au regard du portrait clinique cette nouvelle information ne soit pas susceptible de changer la conduite clinique.

- Dans le cas où il n'est pas possible de biopsier une lésion détectée à la TEP, l'investigation doit être poursuivie avec une autre modalité radiologique afin de renforcer ou d'infirmer la présomption de malignité.
- En principe, la TEP n'est pas indiquée lorsqu'une maladie de stade IV est déjà confirmée.

**Recherche de métastases abdominales (détails)**

- Lorsqu'un cancer du poumon est soupçonné, la TDM initiale doit inclure la région thoracique et la partie supérieure de l'abdomen afin de permettre une visualisation des glandes surrénales et du foie.
- La TEP permet d'identifier les métastases surrénales et hépatiques avec plus d'exactitude que la TDM. Elle n'est toutefois pas nécessaire si la TDM est sans équivoque quant au statut métastatique du patient (p. ex. en présence de multiples lésions extrathoraciques).

**Recherche de métastases osseuses (détails)**

- La TEP est la méthode de choix pour la recherche de métastases osseuses. La scintigraphie osseuse peut être utilisée si la région à évaluer est située hors du champ de la TEP (sous les genoux).
- La scintigraphie osseuse et la TEP ont une sensibilité similaire mais la TEP est plus spécifique que la scintigraphie osseuse.
- Si une TEP est prévue au bilan, une scintigraphie osseuse ne devrait pas être faite.

**Recherche de métastases cérébrales (détails)**

- Une investigation des métastases cérébrales systématique doit être faite lorsque le patient présente des signes ou des symptômes neurologiques.
- Chez les patients atteints d'un CPNPC ne présentant pas de signe ou de symptôme neurologique, les experts du Québec ne recommandent pas de faire une investigation systématique des métastases cérébrales pour les patients atteints d'une maladie de stade I, mais recommandent qu'une telle investigation soit faite en présence d'une maladie de stade III. La pratique est hétérogène pour une maladie de stade II.
- Chez les patients ne présentant pas de signe ou de symptôme neurologique, la littérature suggère de considérer les facteurs prédictifs de prévalence de métastases cérébrales suivants : le stade N2-3, la présence de métastases osseuses et le type histologique non épidermoïde; la présence de 2 ou 3 de ces facteurs associée à une augmentation importante de la prévalence.
- Lorsque disponible, l'IRM devrait être préférée à la TDM pour l'investigation des métastases cérébrales en raison de sa meilleure sensibilité.

**Confirmation d'une atteinte maligne par biopsie (détails)**

- En présence de lésions laissant suspecter un cancer du poumon, le diagnostic doit, si c'est possible, être confirmé histologiquement.

- Pour les atteintes de stade avancé, il est important de prélever une quantité de matériel biologique suffisante pour confirmer le diagnostic du cancer du poumon, préciser le sous-type histologique et faire l'analyse moléculaire ou la recherche d'un biomarqueur indiqué.
- En présence de lésions laissant suspecter un cancer du poumon, le choix de la lésion à biopsier doit préférentiellement permettre de déterminer à la fois le diagnostic et le stade.
- Le choix de la méthode diagnostique doit tenir compte des facteurs suivants : la localisation de la lésion, la taille de la lésion, le nombre de lésions, le risque de complications et l'expérience du médecin.
- Le médecin doit tenter de minimiser le recours à des tests qui seraient inutilement invasifs.

**STADIFICATION MÉDIASTINALE****Recherche de ganglions médiastinaux malins par TDM (détails)**

- Lorsqu'il y a une augmentation de la taille d'un ganglion médiastinal ( $\geq 1$  cm, TEP +/-), il est recommandé de confirmer l'atteinte par biopsie.

**Recherche de ganglions médiastinaux malins par TEP (détails)**

- Lorsqu'une atteinte médiastinale positive à la TEP est découverte, il est recommandé de confirmer l'atteinte par biopsie.

### Recherche de ganglions médiastinaux malins par EBUS/EUS-FNA (détails)

- Lorsqu'une atteinte médiastinale positive à la TDM ou à la TEP est découverte, il est recommandé d'utiliser l'EBUS et/ou l'EUS-FNA comme première méthode pour effectuer une biopsie.
- Lorsqu'une atteinte médiastinale positive à la TDM ou à la TEP est découverte, il est recommandé d'effectuer un échantillonnage des ganglions suspects par EBUS/EUS.
- Lorsque les résultats de TDM et de TEP sont normaux dans le médiastin, un examen des ganglions médiastinaux accessibles et un échantillonnage des ganglions suspects à l'EBUS/EUS sont indiqués dans le cas d'une atteinte N1 (à la TEP ou à la TDM), d'une tumeur centrale, d'une tumeur T3-4, d'une tumeur nécessitant une pneumonectomie ou dans le cas où un patient présente un risque chirurgical élevé en raison de comorbidités.
- Lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA démontrent l'absence d'une atteinte des ganglions médiastinaux, une chirurgie de résection peut être envisagée.
- L'exactitude de l'utilisation d'une technique dépend de l'expérience de l'opérateur; les centres où l'EBUS/EUS est pratiquée devraient évaluer l'exactitude de leurs résultats afin de prendre des décisions éclairées lorsque des résultats négatifs sont obtenus.

### Investigation des ganglions médiastinaux par médiastinoscopie (détails)

- Lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA sont négatifs et que la suspicion d'une atteinte N2 demeure élevée, une médiastinoscopie additionnelle est indiquée.
- Lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA sont négatifs, la décision de faire une médiastinoscopie de confirmation devrait être basée principalement sur le degré d'expertise du clinicien qui a effectué l'EBUS/EUS-FNA (incluant son taux de résultats faux négatifs).
- Lorsque l'EBUS/EUS n'est pas accessible, il est recommandé d'effectuer une médiastinoscopie lorsqu'une atteinte médiastinale est suggérée par la TDM ou la TEP.
- Dans les centres où l'EBUS/EUS n'est pas accessible, lorsque les résultats de TDM et de TEP sont normaux dans le médiastin, une médiastinoscopie est indiquée dans le cas d'une atteinte N1 (à la TEP ou à la TDM), d'une tumeur centrale, d'une tumeur T3-4, d'une tumeur nécessitant une pneumonectomie ou dans le cas où un patient présente un risque chirurgical élevé en raison de comorbidités.

**Rapport de pathologie synoptique (détails)**

- Il est recommandé d'utiliser le rapport synoptique de pathologie du cancer du poumon comme proposé par le *College of American Pathologists* (CAP).
- Le pT et le pN pour les résections chirurgicales doivent être rapportés selon la 7<sup>e</sup> édition de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).
- La 7<sup>e</sup> édition de l'IASLC doit être utilisée pour la classification des adénocarcinomes.
- La dissection de chacune des stations ganglionnaires doit être rapportée. Minimale, six stations doivent être échantillonnées dont trois stations médiastinales et trois provenant de la station N1.
- Il est recommandé d'identifier les blocs pouvant servir à une analyse des biomarqueurs dans les rapports de pathologie.

**Préparation des échantillons (détails)**

- Le temps pour acheminer le spécimen pour l'analyse de l'EGFR et d'ALK doit être de maximum 3 jours ouvrables pour les analyses par un laboratoire de référence à l'extérieur du centre de prélèvements et de 24 heures pour un laboratoire d'analyse présent au centre de prélèvements.
- Une procédure d'acheminement écrite standardisée est recommandée.

- Le pathologiste est responsable de la sélection des sections du spécimen utilisé pour l'analyse moléculaire (EGFR et ALK).
- Les échantillons provenant de liquides, de cytoponctions (par exemple, d'EBUS) doivent être utilisés pour en faire des blocs cellulaires pour d'éventuelles analyses moléculaires.

**ANALYSE DES ÉCHANTILLONS (détails)****Demandes d'analyse moléculaire**

- Les requêtes de pathologie doivent indiquer si une analyse des biomarqueurs doit être faite.
- La demande d'analyse de l'EGFR et d'ALK doit être initiée par le médecin qui considère que cette information aura un impact sur le plan de traitement du patient.
- L'analyse d'ALK devrait être demandée en même temps que l'analyse de l'EGFR.
- La demande d'analyse de l'EGFR et d'ALK doit être faite au moment du diagnostic chez les patients atteints d'une maladie avancée (stade IV).
- L'analyse de l'EGFR et d'ALK doit être faite lors de la récurrence ou de la progression chez les patients dont les analyses n'ont pas été faites lors du ou des traitements antérieurs.

- L'analyse de l'EGFR et d'ALK doit être effectuée chez les patients atteints d'un adénocarcinome ou d'un carcinome mixte avec des composantes d'adénocarcinome.
- L'analyse de l'EGFR et d'ALK ne doit pas être faite en présence de carcinome épidermoïde, de carcinome à petites cellules ou de carcinome à grandes cellules.
- Il peut être justifié de demander une analyse moléculaire chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou à petites cellules avec une présentation clinique inhabituelle (p. ex. non-fumeur, jeune âge, etc.), en particulier si le matériel utilisé pour faire le diagnostic pathologique est limité (p. ex. cytologie, biopsie, etc).
- L'analyse d'une mutation de l'EGFR et d'un réarrangement d'ALK doit se faire dans les dix jours ouvrables à partir de la réception de la demande d'analyse.

**EGFR**

- La recherche des mutations activatrices del19 et L858R devraient être faites au minimum lors de l'analyse de l'EGFR. D'autres mutations activatrices et inhibitrices peuvent aussi être analysées mais ne sont pas requises pour l'instant.

**ALK**

- Le test standard pour la détection de réarrangement d'ALK est le FISH. Le dépistage doit être fait par immunohistochimie et doit être obligatoirement soumis à un contrôle de qualité externe.
- Les résultats en immunohistochimie (IHC 1+/2+ et 3+) pour ALK doivent être validés par FISH.

**Adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes (détails)**

- La détection de l'expression de p63, CK5/6 et TTF-1 par immunohistochimie et une coloration de la mucine peuvent être utilisées pour différencier un CPNPC en adénocarcinome ou en carcinome épidermoïde. La détection de p63 et de CK5/6 peut être remplacée par la détection de p40. Il est préférable d'utiliser un anticorps contre CK7 à la place de la coloration de la mucine. Le recours à l'immunohistochimie doit être réduit au minimum pour conserver un maximum de matériel en vue de d'analyses moléculaires subséquentes

### Indication d'une thérapie néoadjuvante précédant la résection d'un CPNPC de type non-Pancoast (détails)

- La thérapie néoadjuvante n'est pas indiquée pour les patients atteints d'un CPNPC de type non-Pancoast de stades I et II.
- Si après un traitement néoadjuvant, la tumeur est jugée non résécable, le traitement doit être complété à des doses considérées comme radicales (radiothérapie : ad 60 Gy).

### Chimiothérapie néoadjuvante

- La chimiothérapie néoadjuvante peut être envisagée pour certains patients sélectionnés atteints d'un CPNPC de stade IIIA-N2 pour qui une résection chirurgicale est considérée. Les combinaisons de chimiothérapie néoadjuvante les plus utilisées par les experts du Québec sont, en ordre décroissant, platine/vinorelbine et platine/gemcitabine.

### Chimioradiothérapie néoadjuvante

- La chimioradiothérapie néoadjuvante est également une option utilisée au Québec pour les patients atteints d'un CPNPC de type non-Pancoast de stade IIIA-N2 pour qui une résection chirurgicale est considérée.
- Au Québec, les doublets de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie les plus utilisés sont, en ordre décroissant, cisplatine/étoposide et cisplatine/vinorelbine.

- La dose de radiation recommandée pour la chimioradiothérapie néoadjuvante est de 45 Gy.

### Chimioradiothérapie néoadjuvante pour le traitement du CPNPC de type Pancoast résécable ou potentiellement résécable (détails)

- La chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante est le traitement de choix pour les patients atteints d'un CPNPC de type Pancoast dont la maladie est résécable ou potentiellement résécable.
- Il n'y a pas de standard unique de chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante.
- Au Québec, les doublets de chimiothérapie les plus utilisés par les experts en concomitance à la radiothérapie sont, en ordre décroissant, cisplatine/étoposide et cisplatine/vinorelbine.
- La dose de radiothérapie recommandée est de 45 Gy, administrée en fractions de 1,8 Gy.
- Pour les patients chez qui la tumeur n'est toujours pas résécable après la chimioradiothérapie, la dose de radiothérapie doit être complétée à 60 Gy.

**Bilan respiratoire préopératoire (détails)**

- L'évaluation respiratoire préopératoire consiste à soumettre le patient à différents tests de façon séquentielle afin d'évaluer son risque chirurgical.
- Cette évaluation peut être divisée en trois étapes, qui se résument comme suit :
  1. Détermination du VEMS et de la DLCO. Si ces deux valeurs sont > 80 %, le risque chirurgical est jugé faible et aucun autre test n'est requis. Si cette condition n'est pas respectée, il faut estimer le VEMS et la DLCO postopératoires prédits (POP, étape 2).
  2. Estimation du VEMS et de la DLCO POP. Si ces deux valeurs sont > 60 %, le risque chirurgical est jugé faible et aucun autre test n'est requis. Si l'une des deux valeurs est < 60 %, le patient doit de se soumettre à l'un des tests à l'effort de l'étape 3.
  3. Test à l'effort :
    - a. Un test à l'effort avec mesure de la consommation d'O<sub>2</sub> est privilégié. Le risque chirurgical est jugé selon le VO<sub>2</sub>max du patient, en fonction des seuils suivants :
      - risque faible : VO<sub>2</sub>max > 20 ml/kg/min ou > 75 % prédit;
      - risque modéré : VO<sub>2</sub>max 10 à 20 ml/kg/min ou 35 % à 75 % prédit;
      - risque élevé : VO<sub>2</sub>max < 10 ml/kg/min ou < 35 % prédit.
    - b. Alternativement, selon l'ACCP, pour les patients dont l'une des valeurs de VEMS et DLCO POP est < 60 % mais toutes deux > 30 %, un test de montée en escalier ou un test de marche peut être utilisé. Si le patient peut monter > 22 m d'altitude de marches d'escalier ou s'il peut marcher > 400 m de distance, son risque chirurgical est jugé faible et aucun autre test n'est requis. S'il ne peut franchir ces seuils ou si le VEMS ou la DLCO POP est < 30 %, le patient doit se soumettre à un test à l'effort avec mesure de la consommation d'O<sub>2</sub> (étape 3a).
- Définition du risque :
  - Faible : le risque de mortalité attendu est < 1 %. Une résection majeure peut être réalisée.
  - Modéré : le risque de morbidité et de mortalité peut varier en fonction des valeurs POP, de la tolérance à l'exercice et de l'étendue de la résection. Les risques et bénéfices doivent être discutés avec le patient.
  - Élevé : le risque de mortalité après une résection majeure standard est > 10 %. Le risque de morbidité cardiopulmonaire sévère est considérable et une perte de fonction résiduelle est attendue.

**Lobectomie et résection sublobaire (détails)**

- La lobectomie (pneumonectomie lorsque plus appropriée) est le standard chirurgical pour les patients atteints d'un cancer du poumon.
- La résection sublobaire peut être considérée pour les patients à haut risque chirurgical.
- Lorsque la résection sublobaire est indiquée, la curiethérapie adjuvante avec un implant d'iode-125 ne semble pas améliorer le contrôle local.

**Chirurgie des tumeurs de la bronche souche avec atteinte ou non de la carène (détails)**

- Pour les patients présentant une tumeur de la bronche souche avec atteinte ou non de la carène, la possibilité d'une résection chirurgicale doit être envisagée. Une résection peut être bénéfique pour certains patients sélectionnés.
- Ces interventions devraient être exécutées dans un centre surspécialisé ayant un volume d'activité élevé.

**Conduite chirurgicale lors de la découverte fortuite d'une atteinte ganglionnaire N2 durant l'opération (détails)**

- Tous les efforts devraient être faits pour éviter qu'une atteinte N2 ne soit découverte fortuitement au moment de la chirurgie. Tous les ganglions positifs à la TEP ou à la TDM (> 10 mm dans l'axe le plus court) devraient

être biopsiés en préopératoire par médiastinoscopie, médiastinotomie, VATS, EBUS ou EUS.

- Lorsqu'une atteinte ganglionnaire N2 est découverte fortuitement pendant la chirurgie, aucune donnée probante ne permet d'orienter la décision à savoir si la résection planifiée doit être effectuée ou non. La décision est laissée au jugement du chirurgien.
- Si la chirurgie planifiée est une pneumonectomie, la chirurgie ne devrait pas être complétée.

**Sélection des patients de stade IIIA-N2 admissibles à la chirurgie (détails)**

- Une chirurgie ne devrait pas être offerte aux patients présentant une atteinte N2 massive (« bulky », > 3 cm) ou multistations (> 1 station ganglionnaire N2).
- Pour les patients présentant une atteinte N2 limitée (« non bulky »), touchant une seule station ganglionnaire, et confirmée en préopératoire, la possibilité d'offrir un traitement chirurgical doit être discutée en comité des thérapies du cancer.
- Une **thérapie néoadjuvante** peut être envisagée pour les rares patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA-N2 pour qui une résection chirurgicale est planifiée.

- Chez les patients traités par chirurgie (+ thérapie néoadjuvante), les facteurs qui semblent les plus souvent associés à un meilleur pronostic de survie globale sont une atteinte préopératoire N2 dans une seule station, une bonne réponse au traitement néoadjuvant (réponse objective ou majeure, *downstaging*) et une résection complète.
- Les chirurgies à la suite d'un traitement néoadjuvant devraient être réalisées dans un centre spécialisé ayant un volume d'activité élevé.
- Chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant incluant une radiothérapie, le moignon bronchique devrait être recouvert d'un lambeau musculaire afin de réduire le risque de formation d'une fistule bronchopleurale.

#### **Chirurgie de réduction de volume pulmonaire concomitante à la résection de la tumeur primaire (détails)**

- La chirurgie de réduction de volume pulmonaire concomitante à la résection de la tumeur primaire peut être envisagée pour certains patients sélectionnés.

#### **Approches pour la lobectomie : vidéothoroscopie ou thoracotomie (détails)**

- L'approche par vidéothoroscopie (VATS) devrait être considérée pour la lobectomie, dans la mesure où les principes de bonne pratique chirurgicale oncologique ne sont pas compromis.

#### **Traitement chirurgical des tumeurs T3 et T4, envahissant une structure adjacente (détails)**

- Les tumeurs de stade T3 sont généralement considérées d'emblée résécables.
- La résection d'une tumeur de stade T4 ne doit être envisagée que si des marges négatives sont anticipées.
- Une atteinte ganglionnaire N2 ou plus est généralement une contre-indication à la chirurgie.
- Lorsque la résection est contre-indiquée, la chimioradiothérapie est habituellement privilégiée.
- Une approche combinée (néoadjuvante ou adjuvante) peut être adoptée selon les cas.
- Le choix du traitement doit être discuté en comité des thérapies du cancer.

**CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE****Biomarqueurs (détails)**

- Aucune analyse de biomarqueurs ne permet de prédire l'efficacité d'un traitement adjuvant.

**Stade IA**

- Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie de stade IA.

**Stade IB (détails)**

- Une chimiothérapie adjuvante peut être considérée chez les patients atteints d'une maladie de stade IB en présence d'une tumeur de taille de 4 cm et plus.

**Stade II (détails)**

- Un doublet de chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (cisplatine) et de vinorelbine est recommandé chez les patients atteints d'un CPNPC de stade II ayant un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1). La chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée chez les patients ayant un statut de performance de l'ECOG de 2.

**Stade III (détails)**

- Une chimiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients atteints d'un CPNPC de stade T2N2M0 avec résection complète (R0).

- Le protocole de chimiothérapie privilégié pour les patients atteints d'un cancer de stade III est l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine (cisplatine) en combinaison avec la vinorelbine par exemple.

**Tumeurs de type Pancoast (détails)**

- La chimiothérapie adjuvante peut être envisagée à la suite de la résection d'une tumeur de type Pancoast.

**SITUATIONS PARTICULIÈRES****Population âgée de plus de 70 ans (détails)**

- Un protocole à base de platine (cisplatine) et de vinorelbine peut être considéré chez les patients atteints d'un CPNPC âgés de 70 ans et plus en fonction de leur état de santé général.

**Métastases cérébrales (détails)**

- Un traitement adjuvant (chimiothérapie systémique et radiothérapie cérébrale) peut être considéré à la suite d'une résection R0 d'une métastase cérébrale et d'une tumeur T2N0-1.

**Envahissement lymphovasculaire (détails)**

- La présence d'envahissement lymphovasculaire n'est pas suffisante pour prescrire un traitement adjuvant.

**RADIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE****Radiothérapie postopératoire pour le traitement du CPNPC (détails)**

- Bien que peu de données soient disponibles pour cette indication, au Québec, il y a un consensus assez large sur l'utilisation de la radiothérapie postopératoire pour les patients chez qui la résection n'est pas complète (R1-2). L'ajout d'une chimiothérapie peut être envisagé.
- La radiothérapie postopératoire n'est pas recommandée pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire N0-1 chez qui une résection complète a été réalisée.
- L'effet de la radiothérapie postopératoire sur la survie globale des patients présentant une atteinte ganglionnaire N2 chez qui une résection complète a été réalisée est incertain. La décision de traitement doit être discutée en comité des thérapies du cancer. L'ajout d'une chimiothérapie peut être envisagé.

### TRAITEMENTS LOCAUX RADICAUX POUR LE TRAITEMENT DU CPNPC DE STADES PRÉCOCES

#### Radiothérapie radicale pour le traitement du CPNPC de stades I et II (détails)

- Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M01 médicalement inopérables ou pour ceux médicalement opérables mais refusant la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) est préférée à la radiothérapie externe usuelle. La radiothérapie usuelle peut être une alternative pour ces patients si l'accès à la SABR comporte des obstacles importants, au regard de la volonté et des capacités du patient (p. ex. distance du domicile, état fonctionnel du patient).
- La radiothérapie externe usuelle est recommandée pour le traitement des patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade I ou II de taille > 5-6 cm ou présentant une atteinte N1.

#### Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) (détails)

- La SABR est indiquée pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, médicalement inopérables ou refusant la chirurgie. Pour ces patients, la SABR devrait être préférée à la radiothérapie conventionnelle.

<sup>1</sup> Dans les études, une taille tumorale limite de 5 ou 6 cm était fréquemment choisie pour l'inclusion des patients. D'un point de vue pratique, la limite de taille est davantage liée à une augmentation du risque de toxicité en raison du PTV plus grand qu'à une contre-indication liée à la taille tumorale comme telle.

- La dose biologique équivalente (BED10) d'un traitement de SABR devrait être d'au moins 100 Gy.
- La SABR (de même que la radiothérapie conventionnelle) ne devrait pas être envisagée pour les patients qui ont une espérance de vie limitée au regard de leur comorbidités.

#### Ablation par radiofréquence (RFA) (détails)

- La RFA est une option qui peut être considérée pour le traitement des patients inopérables atteints d'un CPNPC périphérique < 3 cm (stade IA). La SABR ou la radiothérapie externe usuelle sont toutefois des options à privilégier dans un premier temps.

### CHIMIORADIOTHÉRAPIE RADICALE (ET RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE) POUR LE TRAITEMENT DU CPNPC DE STADE II OU III DE TYPE NON PANCOAST INOPÉRABLE

#### Patients âgés de ≤ 70 à 75 ans, présentant un bon statut de performance (ECOG 0-1) et n'ayant pas perdu > 5 % de leur poids au cours des 3 derniers mois (détails)

- La chimioradiothérapie, séquentielle ou concomitante, est recommandée; son efficacité est supérieure à celle de la radiothérapie seule.
- Pour les patients âgés de ≤ 70 à 75 ans, présentant un bon statut de performance (ECOG 0-1) et n'ayant pas perdu > 5 % de leur poids au

cours des 3 derniers mois, l'approche concomitante est préférée à l'approche séquentielle.

- Pour la chimioradiothérapie concomitante radicale, les combinaisons de chimiothérapie les plus utilisées par les experts au Québec sont, en ordre décroissant, cisplatine/vinorelbine, cisplatine/étoposide et cisplatine/vinblastine. La combinaison carboplatine et paclitaxel peut aussi être utilisée pour les patients chez qui une mauvaise tolérance est anticipée ou pour qui les autres combinaisons sont contre-indiquées.
- Pour la chimioradiothérapie concomitante radicale, la dose totale de radiothérapie recommandée est d'environ 60 à 66 Gy. Les doses voisines ou supérieures à 70 Gy n'ont pas démontré d'avantage de survie comparativement à une dose de 60 Gy mais sont associées à une toxicité plus importante.

**Patients âgés de > 70 à 75 ans, présentant un moins bon statut de performance (ECOG  $\geq$  2) ou ayant perdu > 5 % de leur poids au cours des 3 derniers mois (détails)**

- Pour les patients âgés de > 70 à 75 ans, présentant un moins bon statut de performance (ECOG  $\geq$  2) ou ayant perdu > 5 % de leur poids au cours des 3 derniers mois, aucun traitement standard n'est établi. Il est particulièrement important d'adapter le traitement à la tolérance anticipée du patient. Le remplacement du cisplatine par le carboplatine, considéré globalement comme moins toxique, est une option qui fait

consensus. Le choix d'une chimioradiothérapie séquentielle plutôt que concomitante est aussi une option privilégiée par certains experts. Pour les patients chez qui un traitement combiné est jugé trop toxique, une radiothérapie palliative peut être indiquée.

**Modalités techniques de radiothérapie (détails)**

- L'utilisation de la radiothérapie avec intensité modulée (IMRT) pour le traitement de chimioradiothérapie concomitante est à l'étape expérimentale; les résultats semblent prometteurs.
- L'utilisation de la TDM-4D serait associée à une réduction du volume cible planifié (PTV) et de la dose aux tissus sains. Actuellement, peu de données sont disponibles quant à l'impact de cette approche sur la toxicité et les résultats oncologiques.
- Selon le Radiation Therapy Committee de l'American Association of Physicists in Medicine (Task Force No. 65), la planification de la radiothérapie utilisant des algorithmes de correction prenant en compte l'hétérogénéité des tissus surestime ou sous-estime souvent la dose réelle administrée au patient. Cependant, leurs estimations sont généralement plus près des valeurs réelles que celles calculées sans correction.

**Traitement du CPNPC de type Pancoast inopérable (détails)**

- Il n'y a pas de standard de chimioradiothérapie radicale spécifique pour les patients atteints d'une tumeur du sillon supérieur inopérable et ne présentant pas de métastase extrathoracique. Les protocoles de chimioradiothérapie radicale pour les patients atteints d'un CPNPC de type non-Pancoast de stade III sont recommandés pour cette indication.
- La dose de radiothérapie concomitante à la chimiothérapie recommandée est de 60 à 66 Gy.
- Pour les patients atteints d'une tumeur du sillon supérieur qui ne sont pas candidats à un traitement curatif, une radiothérapie palliative peut être offerte.

**Radiothérapie pancréatique prophylactique pour les patients atteints d'un CPNPC (détails)**

- La radiothérapie pancréatique prophylactique n'est pas recommandée pour les patients atteints d'un CPNPC de stade I, II ou III ne présentant aucun symptôme ou signe neurologique.

**TRAITEMENT D'UNE À TROIS MÉTASTASES CÉRÉBRALES (détails)****Résection neurochirurgicale d'une métastase cérébrale unique**

- La résection neurochirurgicale d'une métastase cérébrale unique est associée à une amélioration du contrôle local, de la survie globale et du maintien à l'indépendance fonctionnelle.
- Bien que peu de données probantes ne soutiennent cette pratique, l'utilisation de la radiothérapie du lit chirurgical suivant la résection d'une métastase cérébrale s'avère une option valable.

**Radiochirurgie stéréotaxique pour le traitement d'une à trois métastases cérébrales**

- Pour le traitement d'une à trois métastases cérébrales, la radiochirurgie stéréotaxique peut être envisagée.

**Radiochirurgie stéréotaxique utilisée en surimpression à la suite d'une radiothérapie pancrânienne**

- La radiochirurgie stéréotaxique utilisée en surimpression à la suite d'une radiothérapie pancrânienne peut être utilisée chez les patients atteints d'une à trois métastases cérébrales.

**Radiothérapie pancrânienne post-résection neurochirurgicale ou post-radiochirurgie**

- La radiothérapie pancrânienne à la suite d'une résection neurochirurgicale ou par radiochirurgie d'une à trois métastases

cérébrales améliore le contrôle local et la survie spécifique à une cause neurologique, réduit le recours à des thérapies de sauvetage, mais n'améliore pas la survie globale ni le maintien de l'indépendance fonctionnelle des patients.

- La radiothérapie pancrânienne à la suite d'une radiochirurgie a été associée à une probabilité plus élevée de baisse de l'apprentissage et de la fonction de mémoire.

**Traitement de métastases cérébrales multiples par radiothérapie pancrânienne palliative (détails)**

- La radiothérapie pancrânienne palliative peut être envisagée pour les patients atteints de multiples métastases cérébrales symptomatiques inopérables.
- Bien que peu de données probantes ne soutiennent cette pratique, une chimiothérapie palliative peut aussi être envisagée à la suite de la radiothérapie pancrânienne pour certains patients, selon leur statut de performance.
- L'administration de la mémantine avec la radiothérapie pancrânienne est associée à une augmentation du délai avant le déclin des fonctions cognitives. Toutefois, cette indication ne lui a pas été octroyée par Santé Canada et n'est pas reconnue pour le paiement de la mémantine à la RAMQ.

**CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE POUR LE TRAITEMENT DU CPNPC**

Le site Internet de la [Régie de l'assurance maladie du Québec \(RAMQ\)](#) présente une mise à jour des molécules remboursées ainsi que leurs critères de remboursement respectifs.

[Tableau des molécules remboursées en date du 14 mars 2014.](#)

Les principaux protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement du cancer du poumon sont décrits dans la section [Protocoles de chimiothérapie](#).

**Soins de soutien (détails)**

- Les patients atteints d'un CPNPC métastatique devraient être accompagnés par l'équipe des soins palliatifs à partir du moment du diagnostic initial.

**TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION (détails)**

Le nombre de cycles de chimiothérapie de première intention doit être de 4 à 6 cycles selon la réponse et la tolérance du patient.

**Adénocarcinome – EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement (détails)**

- Il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de platine.
- L'utilisation d'un doublet de sels de platine est recommandée pour le traitement des carcinomes non épidermoïdes.
- Pour le traitement des carcinomes non épidermoïdes, le pemetrexed peut être utilisé ou non en combinaison avec le cisplatine selon l'usage envisagé lors des traitements subséquents.
- Pour les patients âgés ( $\geq 70$  ans) avec un bon statut de performance (ECOG 0 à 2) en l'absence de comorbidités significatives, l'utilisation d'un doublet de sels de platine et de pemetrexed est recommandée comme une option de traitement.

**Adénocarcinome – EGFR avec mutations activatrices (détails)**

- L'utilisation d'un inhibiteur TK est recommandée comme traitement de première intention. Le nombre de cycles doit être de 4 à 6 cycles selon la réponse et la tolérance du patient. Il est souhaitable de cesser la chimiothérapie chez un patient qui présente une maladie stable après 4 cycles. Il est raisonnable de poursuivre jusqu'à 6 cycles chez un patient présentant une réponse et qui tolère bien le traitement.

- Le traitement avec un inhibiteur TK est continué jusqu'à l'apparition de toxicité inacceptable ou une progression de la maladie entraînant une détérioration du statut de performance selon l'ECOG.
- Une approche préventive est privilégiée pour le traitement des toxicités cutanées observées avec un inhibiteur TK.
- Il est recommandé d'évaluer la réponse aux thérapies ciblées après deux mois de traitement puis aux trois mois.

#### **Adénocarcinome – ALK avec réarrangement (détails)**

- L'utilisation du crizotinib pourrait être considérée en première intention de traitement selon les experts. L'utilisation du crizotinib dans cette indication n'est actuellement pas remboursée au Québec. L'utilisation du crizotinib est remboursée pour le traitement de deuxième intention.
- Il est recommandé d'évaluer la réponse aux thérapies ciblées après deux mois de traitement puis aux trois mois.

#### **Épidermoïde (détails)**

- L'utilisation d'un doublet à base de sels de platine en combinaison avec la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel ou la vinorelbine est recommandée pour le traitement des carcinomes épidermoïdes.

#### **TRAITEMENT D'ENTRETIEN (détails)**

##### **Adénocarcinome – EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement**

- Le traitement d'entretien est une option à la suite de l'obtention d'une réponse ou d'une maladie stable lors du traitement de première intention. Le traitement d'entretien devrait débuter dans les 42 jours suivant le dernier traitement de chimiothérapie.
- L'utilisation du pemetrexed peut être considérée comme traitement d'entretien en alternance (*switch maintenance*) ou en continuité (*continuation maintenance*) selon le traitement reçu en première intention. L'utilisation du pemetrexed en traitement d'entretien en continuité n'est actuellement pas remboursée au Québec bien que le traitement d'entretien en alternance le soit.

##### **Épidermoïde**

- L'utilisation de l'erlotinib et du docetaxel peuvent être recommandées lors du traitement d'entretien en alternance en présence d'un CPNPC épidermoïde. L'erlotinib et le docetaxel ne sont présentement pas remboursés au Québec comme traitement d'entretien.

**TRAITEMENT DE DEUXIÈME INTENTION****Adénocarcinome – EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement****(détails)**

- L'utilisation du docetaxel est recommandée chez les patients avec un bon statut de performance.
- L'utilisation du pemetrexed est recommandée chez les patients avec une tumeur non épidermoïde s'il n'a pas été utilisé en première intention de traitement selon les critères de la RAMQ-liste des établissements, si contre-indication à l'utilisation du docetaxel.
- L'utilisation d'un inhibiteur TK est une option pour les patients non admissibles au docetaxel ou au pemetrexed.

**Adénocarcinome – EGFR avec mutations activatrices (détails)**

- L'utilisation d'un inhibiteur TK est recommandée lors de la progression de la maladie à la suite d'un traitement de chimiothérapie. Le gefitinib n'est pas remboursé pour cette indication au contraire de l'erlotinib, financé au Québec lors de son utilisation en deuxième intention.
- L'utilisation d'un doublet à base de sels de platine est recommandée chez les patients dont la maladie progresse à la suite d'un traitement avec un inhibiteur TK en première intention.

**Épidermoïde**

- Un traitement avec le docetaxel ou un inhibiteur TK est recommandé en fonction de leur utilisation en première intention.

**TRAITEMENT DE TROISIÈME INTENTION****Adénocarcinome – EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement****(détails)**

- L'utilisation du docetaxel, de l'erlotinib et du pemetrexed sont des options comme traitement de troisième intention chez les patients avec un bon statut de performance (ECOG 0 à 2) en fonction des traitements précédents, de l'histologie de la tumeur et du profil des toxicités.

**Épidermoïde**

- L'utilisation du docetaxel ou d'un inhibiteur TK est recommandée en fonction de leur utilisation au cours des traitements précédents.

**Stadification (détails)**

- La 7<sup>e</sup> édition de l'IASLC devrait être utilisée pour la classification du CPPC.

**STADE LIMITÉ (STADE I À III)****Chimiothérapie (détails)**

- Le protocole de chimiothérapie recommandé pour le traitement du CPPC de stade limité est le cisplatine en combinaison avec l'étoposide.
- Un total de 4 cycles de chimiothérapie est recommandé en fonction de la réponse au traitement et des effets indésirables.

**Radiothérapie (détails)**

- Il est recommandé de commencer la radiothérapie le plus tôt possible après le début de la chimiothérapie, idéalement en même temps. Par contre, le début de la chimiothérapie ne doit pas être retardé par les délais à initier la radiothérapie.
- Un schéma de traitement de 60 à 65 Gy à 1,8 ou 2 Gy 1 fois par jour est une alternative à l'administration de 45 Gy à 1,5 Gy 2 fois par jour si ce dernier n'est pas possible en raison de considérations logistiques. L'administration BID peut entraîner une augmentation des toxicités associées au traitement. L'utilisation d'un protocole de 40 Gy en 15 fractions dispensé sur 3 semaines est aussi une option recommandée.

**Radiothérapie prophylactique pancréatique (détails)**

- La radiothérapie prophylactique pancréatique est indiquée chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité en présence d'une réponse partielle ou complète à la suite d'une chimioradiothérapie pour le traitement de la tumeur thoracique primaire.
- Le schéma de fractionnement 25 Gy en 10 fractions est recommandé.

**STADE ÉTENDU****Chimiothérapie (détails)**

- L'utilisation des sels de platine en combinaison avec l'étoposide est recommandée comme chimiothérapie pour le traitement du CPPC.
- Un total de 4 à 6 cycles de chimiothérapie est recommandé en fonction de la réponse au traitement et des effets indésirables.
- Une période d'observation est conseillée en présence d'une réponse partielle après 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement au-delà de 6 cycles même en présence de maladie résiduelle.

**Radiothérapie (détails)**

- La radiothérapie de consolidation sur le primaire thoracique n'est pas recommandée pour le traitement de la tumeur pulmonaire primaire lors de l'obtention d'une réponse complète à la chimiothérapie.

**Radiothérapie prophylactique pancréatique (détails)**

- La radiothérapie prophylactique pancréatique est indiquée en présence d'une réponse partielle ou d'une réponse complète à la suite d'une chimiothérapie.
- Le schéma de fractionnement 20 Gy en 5 fractions est recommandé; il peut être administré en 10 fractions si suspicion de toxicités excessives.

**Stade I (détails)**

- Une chimiothérapie adjuvante pourrait être proposée en présence d'un CPPC de stade I réséqué ou suivant une résection chirurgicale.
- Une radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée en présence d'un CPPC de stade I réséqué ou suivant une résection chirurgicale.

**CPPC métastatique symptomatique avec métastases cérébrales asymptomatiques (détails)**

- Une radiothérapie pancréatique suivant ou précédant une chimiothérapie est recommandée en présence de métastases cérébrales en présence de peu ou d'absence de symptômes. L'ordre d'administration dépendra de l'importance de ces derniers. Une chimioradiothérapie concomitante doit être évitée en raison des risques accrus de toxicités.

**Traitement de deuxième intention (détails)**

- Une récurrence après une période de suivi de moins de 3 mois est considérée comme une récurrence précoce.
- Le topotécan et la combinaison cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine (CAV) sont considérés comme les traitements standards de deuxième intention en présence d'une récurrence après une période de moins de 6 mois.
- Un retraitement avec la combinaison initiale cisplatine/étoposide est recommandé en présence d'une récurrence après une période de plus de 6 mois suivant la fin du traitement initial.

**Tumeurs neuroendocrines bien différenciées (carcinoïdes) (détails)**

- Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée en présence d'une tumeur neuroendocrine de bas grade de stade limité.
- Une chimiothérapie adjuvante est recommandée en présence d'une tumeur neuroendocrine de haut grade de stade limité.

**Anticoagulant (détails)**

- L'utilisation prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire est recommandée chez les patients hospitalisés avec un risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

**MÉTASTASES OSSEUSES****Biphosphonate (détails)**

- Les biphosphonates, conjointement avec le calcium et la vitamine D, peuvent être utilisés en présence de métastases osseuses symptomatiques.

**Fractionnement de radiothérapie (détails)**

- Il est recommandé d'utiliser un schéma thérapeutique de 8 Gy en 1 seule fraction en présence de métastases osseuses symptomatiques non fracturaires. Le taux de retraitement peut être plus fréquent chez ces patients. L'utilisation d'un schéma de 20 Gy en 5 fractions permet d'obtenir des taux de réponse similaires.

**Radiothérapie postopératoire (détails)**

- Il est généralement recommandé d'administrer une radiothérapie après une chirurgie pour une métastase osseuse dans un contexte de chirurgie orthopédique.

**Dyspnée (détails)**

- L'utilisation de l'oxygène comme traitement standard pour le soulagement de la dyspnée n'est pas recommandée et sera à discuter selon les besoins du patient.

**Épanchement pleural (détails)**

- La ponction pleurale répétée au besoin, le talcage par thoroscopie ou par drain thoracique, ou la mise en place d'un cathéter pleural permanent peuvent être utilisés en présence d'épanchement pleural malin symptomatique récidivant. La conduite à tenir est variable et doit être discutée avec le patient.

**Épanchement péricardique (détails)**

- Une ponction avec la mise en place d'un drain péricardique suivie d'une consultation en chirurgie pour effectuer une fenêtrage péricardique si l'épanchement persiste sont recommandées en présence d'un épanchement péricardique avec tamponnade.

**Arrêt du tabagisme (détails)**

- Les cliniciens doivent discuter de l'arrêt du tabagisme avec les patients concernés à chaque occasion possible.



# DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**Prévention**

La première cause du cancer du poumon étant le tabagisme, il est crucial d'insister sur la cessation du tabac pour la prévention. Selon la Société canadienne du cancer, le tabagisme est la cause de 30 % de tous les décès attribuables au cancer et il est directement relié à plus de 85 % de tous les cancers du poumon au Canada [1]. Il est estimé que les fumeurs sont environ 20 fois plus susceptibles de développer un cancer du poumon que les non-fumeurs. Il est donc de première importance d'insister sur l'arrêt du tabagisme pour la prévention du cancer du poumon. De nombreuses stratégies de prévention sont disponibles telles que les traitements pharmacologiques, la cigarette électronique, les gommes et timbres de nicotine, et surtout les programmes de sensibilisation et d'aide à l'arrêt du tabagisme :

- La Société canadienne du cancer a publié trois brochures (*Une étape à la fois*) pour accompagner les personnes désirant arrêter de fumer ou voulant aider une personne à arrêter :
  - [Pour les personnes qui veulent cesser de fumer](#)
  - [Pour les personnes qui ne veulent pas cesser de fumer](#)
  - [Aider une personne à cesser de fumer](#)
- [J'Arrête](#) propose plusieurs outils interactifs et personnalisés et du soutien professionnel en ligne, par téléphone ou en personne dans les centres

d'abandon du tabagisme. Le site interactif contient aussi une section conçue spécialement pour les jeunes.

- [Je te laisse](#) est une campagne de cessation du tabac sur un site Internet interactif qui propose des outils et du soutien pour les personnes désirant arrêter de fumer. Des outils tels qu'une application mobile gratuite et des liens avec les réseaux sociaux pourraient permettre de sensibiliser les jeunes fumeurs.
- [Campagne Tobacco-Free Kids](#) propose de l'information, des nouvelles, des rapports sur les initiatives de lutte contre le tabagisme au niveau international ainsi que des moyens d'agir afin que les enfants demeurent à l'abri du tabac.
- [Organisation mondiale de la Santé : Initiative pour un monde sans tabac](#) contient de l'information internationale à propos des produits du tabac, de son industrie, de la pratique et des aspects économiques de la lutte anti-tabac.
- [Santé Canada – Tabagisme](#) fournit des renseignements sur la lutte anti-tabac au Canada ainsi que des conseils pour cesser de fumer et demeurer non-fumeur.
- [Vie100fumer](#) est un programme proposé par Santé Canada de 4 semaines en 4 étapes pour aider les adolescents de 12 à 18 ans à cesser de fumer.

- **Faites de votre maison et de votre voiture des environnements sans fumée : Un guide pour protéger votre famille contre la fumée secondaire**, un guide publié par Santé Canada qui donne des conseils sur l'élimination de la fumée secondaire.
- **Sur la voie de la réussite** est un programme de Santé Canada qui propose deux guides adaptés pour les adultes ou pour les jeunes adultes qui sont prêts à arrêter de fumer.
- Plusieurs CLSC offrent aussi un programme d'arrêt du tabagisme.

**Dépistage**

Une requête de la Direction québécoise de cancérologie au ministère de la Santé et des Services sociaux concernant l'évaluation de l'utilisation de la tomodensitométrie hélicoïdale de faible dose (*low-dose computed tomography*) dans un contexte de dépistage a été confiée à l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'INESSS. Des travaux sont présentement en cours sur le sujet.

**INVESTIGATION DES NODULES PULMONAIRES****Tomodensitométrie (TDM)**

L'utilisation d'un agent de contraste lors de la TDM est un standard de pratique. Lorsqu'un agent de contraste est utilisé, le rehaussement est significativement plus élevé pour les nodules malins que pour les nodules bénins. Un rehaussement inférieur à 15 unités de Hounsfield (HU) prédit un nodule bénin avec 96 % de succès. De plus, le contraste permet une meilleure visualisation du médiastin et une meilleure distinction des adénopathies par rapport aux structures vasculaires. Certaines caractéristiques morphologiques sont aussi associées à une augmentation du risque de malignité.

Dans une étude multicentrique réalisée chez 356 patients présentant un nodule pulmonaire, Swensen et coll. ont montré que, avant l'administration d'un agent de contraste, les nodules malins et bénins ne présentaient aucune différence de rehaussement à la TDM (médianes : 15 contre 17 HU;  $p = 0,212$ ) [2]. Toutefois, après l'administration de l'agent de contraste, le rehaussement était significativement plus élevé lorsque le nodule était malin que lorsqu'il était bénin (médianes : 38 contre 10 HU;  $p < 0,001$ ). Avec un seuil de rehaussement de 15 HU, la sensibilité a été de 98 % et la spécificité, de 58 %. Le rehaussement au contraste est donc un critère à considérer pour différencier les nodules bénins des nodules malins, et il est particulièrement utile lorsque le rehaussement d'un nodule est inférieur à 15 HU (valeur prédictive négative = 96 %). Il est à noter que le contraste à la TDM ne permet pas de différencier de façon fiable un nodule malin d'un nodule infectieux ou inflammatoire [3, 4].

Wahidi et coll. (guide de l'ACCP) ont compilé les résultats de sept études afin de déterminer la prévalence de tumeurs malignes en fonction de la taille nodulaire [5]. Les résultats sont présentés au tableau suivant. Bien que l'utilisation d'un agent de contraste soit le standard, ces résultats suggèrent qu'elle est tout de même moins critique pour les nodules de moins de 5 mm, puisque le risque de malignité est de 1 % ou moins. L'ACCP et le NCCN établissent à 8 mm le seuil à partir duquel la probabilité de malignité augmente significativement pour changer la conduite [6, 7]. Si l'utilisation d'un agent de contraste a été omise et qu'une TEP est prévue, il n'est pas nécessaire de reprendre la TDM avec contraste.

Prévalence de tumeurs malignes en fonction de la taille nodulaire

Taille nodulaire	Risque de malignité
< 5 mm	0 % à 1 %
5 à 10 mm	6 % à 28 %
10 à 20 mm	20 % à 45 %
> 20 mm*	64 % à 82 %

\* La proportion des tumeurs d'une taille > 30 mm n'était pas précisée.

**Certaines caractéristiques morphologiques à la TDM sont associées à une augmentation du risque de malignité, soit l'aspect spiculé des marges, la convergence vasculaire et la présence soit d'une bronche dilatée menant dans le nodule ou la présence d'une pseudocavitation [6].**

**Tomographie par émission de positrons (TEP)**

La TEP possède une bonne sensibilité pour la détection des nodules malins, mais est aussi associée à des taux de résultats faux positifs et faux négatifs d'environ 10 %. Le signal du seuil de malignité à la TEP pour un nodule pulmonaire, lorsque défini comme étant supérieur à l'activité générale du médiastin ( $SUV > 2,5$ ), est associé à des valeurs de sensibilité et de spécificité élevées. La TEP est surtout utile pour caractériser les nodules dont le risque de malignité à la TDM est jugé faible ou moyen.

La TEP est utilisée pour l'investigation des nodules pulmonaires qui, lorsqu'ils sont malins, présentent généralement une activité métabolique plus élevée que celle des cellules normales, ce qui se traduit par une augmentation de l'avidité des cellules cancéreuses pour le  $^{18}\text{F}$ -FDG. Selon la méta-analyse de Cronin et coll. publiée en 2008 (22 études), les valeurs de sensibilité et de spécificité de la TEP pour la détection d'un nodule unique sont de 95 % et 82 % [8]. Gould et coll. (guide de l'ACCP) ont répertorié 15 études et ont observé des valeurs de sensibilité se situant entre 72 % et 94 % [6]. La TEP est aussi connue pour générer un certain nombre de résultats faux positifs. Cronin et coll. ont établi la valeur prédictive positive à 91 %, ce qui représente un taux de résultats faux positifs de 9 % [8]. Un certain nombre de conditions peuvent en effet causer un signal positif à la TEP, notamment des mycoses endémiques, la tuberculose, la sarcoïdose et des nodules rhumatoïdes [6]. Toujours selon Cronin et coll., la valeur prédictive négative de la TEP est de 90 %, ce qui représente un taux de résultats faux négatifs de 10 % [8]. Des résultats faux négatifs sont

souvent observés pour les adénocarcinomes à composante lépidique prédominante, pour les adénocarcinomes mucineux, de même que pour les tumeurs carcinoïdes. Il est à noter que le seuil du signal de la TEP choisi est à l'origine d'une certaine variabilité dans les résultats, mais de façon générale, le risque de malignité augmente en fonction de l'intensité du signal [6]. Le tableau suivant présente les critères de malignité utilisés par Fletcher et coll. afin de classifier des nodules d'une taille de 7 à 30 mm [9]. En utilisant ces critères, les auteurs ont obtenu une surface sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,93.

**Critères de malignité pour la classification des nodules d'une taille de 7 à 30 mm**

<b>Catégorie de probabilité de malignité</b>	<b>Signal à la TEP</b>
Certainement bénin	Pas de changement d'avidité – signal semblable à celui du tissu pulmonaire de référence (SUV $\approx$ 0,6-0,8)
Probablement bénin	Signal inférieur à l'activité générale du médiastin mais supérieur à celui du tissu pulmonaire de référence (SUV > 0,6-0,8 mais < 1,5-2,0)
Indéterminé	Signal 2-3 fois plus intense que celui du tissu pulmonaire de référence mais inférieur à l'activité générale du médiastin (SUV > 1,5-2,0 mais < 2,5)
Probablement malin	Signal supérieur à l'activité générale du médiastin (SUV > 2,5)
Certainement malin	Signal beaucoup plus intense que l'activité générale du médiastin (SUV $\gg$ 2,5)

*Adapté de Fletcher et coll. [9].*

*SUV : valeur de captation normalisée (standardized uptake value).*

L'ACCP recommande l'utilisation de la TEP pour caractériser les nodules solides indéterminés d'une taille supérieure à 8 mm dont le risque de malignité est évalué comme étant faible à moyen (prétest de probabilité de 5 % à 65 %). Lorsque le risque de malignité est jugé élevé (prétest > 65 %), la TEP ne devrait pas être utilisée.

**Facteurs et modèles prédictifs de malignité**

L'évaluation du risque de malignité peut être utile pour déterminer la meilleure prise en charge du patient [6]. Cette évaluation peut être faite qualitativement ou quantitativement. Le tableau qui suit présente des facteurs qui sont associés à des niveaux de risque faible à élevé.

**Description des facteurs pouvant être utilisés pour évaluer la malignité**

	Probabilité de malignité		
	Faible (< 5 %)	Intermédiaire (5 % à 65 %)	Élevé (> 65 %)
Facteurs cliniques seuls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeune</li> <li>• Non-fumeur ou fumeur+</li> <li>• Nodule de petite taille</li> <li>• Marges du nodule régulières</li> <li>• Localisation ailleurs que dans un lobe supérieur</li> </ul>	Mélange de facteurs de risque faible et élevé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âgé</li> <li>• Fumeur+++</li> <li>• Antécédent de cancer</li> <li>• Nodule de grande taille</li> <li>• Marges du nodule irrégulières/spiculées</li> <li>• Localisation dans un lobe supérieur</li> </ul>
FDG-TEP	Signal faible	Signal faible ou modéré	Signal intense
TDM de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résolution ou résolution complète</li> <li>• Diminution de la taille persistante ou progressive</li> <li>• Pas de croissance <math>\geq 2</math> ans (nodule solide)</li> <li>• Pas de croissance <math>\geq 3</math> à 5 ans (nodule sous-solide)</li> </ul>	---	Évidence claire de croissance

*Adapté de Gould et coll. [6].*

Des modèles prédictifs quantitatifs ont aussi été développés afin de déterminer la probabilité de malignité d'une lésion, notamment, celui de Swensen et coll., le plus validé, qui a été construit à partir d'analyses de régression logistique multivariées et réalisé avec les données d'une cohorte rétrospective de 629 patients présentant un nodule de 4 à 30 mm [10]. Le modèle a d'abord été établi à partir des 2/3 de la cohorte, puis validé sur le 1/3 restant. Le modèle s'exprime mathématiquement par la formule suivante :

$$\text{Probabilité de malignité} = e^x / (1 + e^x)$$

$$x = -6,8272 + (0,0391 \times \text{âge}) + (0,7917 \times \text{cigarette}) + (1,33889 \times \text{cancer}) + (0,1274 \times \text{diamètre}) + (1,0407 \times \text{spiculation}) + (0,7838 \times \text{lobe sup.})$$

où  $e$  est la base du log naturel; âge = âge du patient en années; *cigarette* = 1 si actuel ou ancien fumeur et 0 sinon; *cancer* = 1 si le patient a reçu un diagnostic de cancer  $\geq 5$  ans auparavant et 0 sinon; *diamètre* = diamètre du nodule en millimètres; *spiculation* = 1 si l'aspect du nodule est spiculé et 0 sinon; et *lobe sup.* = 1 si le nodule est localisé dans un lobe supérieur et 0 sinon. Ce modèle n'est pas valide pour les patients ayant reçu un diagnostic de cancer dans les 5 années précédentes. La surface sous la courbe ROC a été de 0,8328 pour la cohorte de construction du modèle. La prévalence de tumeurs malignes dans cette cohorte était de 26,4 %.

Un autre modèle, développé par Herder et coll., consiste à adjoindre au modèle de Swensen et coll. un score d'intensité de l'avidité de la lésion à la TEP [11]. Dans cette étude, les auteurs ont d'abord fait une validation externe du modèle de Swensen et ont obtenu une valeur de surface sous la courbe ROC de 0,79. La prévalence de tumeurs malignes de la cohorte était de 57,5 %. Lorsque l'intensité du signal à la TEP a été combinée au modèle de Swensen, la surface sous la courbe ROC a été augmentée à 0,92 ( $p = 0,0003$ ). Ce modèle combiné s'exprime mathématiquement par la formule suivante :

$$\text{Probabilité de malignité} = 1 / (1 + e^{-x})$$

$$x = -4,739 + (3,691 \times \text{probabilité Swensen}) + (2,322 \times \text{TEP faible}) + (4,617 \times \text{TEP modéré}) + (4,771 \times \text{TEP intense})$$

où  $e$  est la base du log naturel; *probabilité Swensen* est la probabilité obtenue avec le modèle de Swensen; et *TEP faible, modéré ou intense* est l'intensité du signal à la TEP, exprimé par 1 si le signal correspond à l'intensité indiquée et 0 sinon.

**Utilisation de la TEP pour la stadification d'une atteinte suspectée ou confirmée de cancer du poumon**

La TEP est un outil important pour la stadification du cancer du poumon car elle est plus sensible que la TDM pour détecter une lésion cancéreuse. Elle permet ainsi d'éviter certains traitements agressifs inutiles, notamment la chirurgie. Par contre, la TEP génère aussi un nombre appréciable de résultats faux positifs, ce qui pourrait faire en sorte qu'une thérapie curative ne sera pas offerte à certains patients. Cet aspect souligne l'importance de la confirmation histologique des trouvaillies faites avec la TEP, à moins qu'au regard du portrait clinique cette nouvelle information ne soit pas susceptible de changer la conduite clinique. La TEP n'est en principe pas utile pour la stadification des maladies de stade IV déjà confirmées. Selon certaines études, l'utilisation de la TEP ne semble pas augmenter le nombre de tests diagnostiques et le temps d'investigation. Toutefois, ce type de données peut être très variable selon le centre. En effet, de l'avis d'experts, l'accessibilité restreinte de la TEP est un facteur important contribuant au délai avant l'initiation des traitements au Québec.

Le principal avantage de l'utilisation de la TEP pour la stadification est de pouvoir mettre en évidence des lésions cancéreuses que la TDM n'avait pu détecter. Ceci est particulièrement important lorsque la confirmation de ces nouvelles lésions change la prise en charge du patient. À cet effet, chez les patients de stades I-III pour qui une résection était considérée, des études ont montré que la TEP avait permis de détecter des lésions supplémentaires qui, une fois confirmées histologiquement, avaient entraîné une restadification à

la hausse (*upstaging*) et un changement du statut d'opérabilité chez 13,3 % à 31,5 % des patients [12-15]. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau ci-dessous. Chez les patients atteints d'un CPNPC de stade I, les taux de restadification à la hausse engendrant un changement de statut d'opérabilité ont varié entre 7,4 % et 17,6 % [16, 17]. La TEP présente aussi l'avantage de pouvoir mettre en évidence des lésions bénignes qui autrement apparaissaient comme cancéreuses. Dans les études répertoriées, des lésions bénignes ont été prédites correctement chez 3,3 % à 5,9 % des patients de stade I-III dont la tumeur était considérée comme résécable [14, 15] et chez 2,2 % à 13,1 % des patients de stade I [16, 17]. En considérant les restadifications à la hausse et les lésions bénignes mises en évidence, la TEP a potentiellement pu éviter environ une résection futile pour chaque 5 patients (19,8 % à 25 %) [12, 14-17].

L'utilité de la TEP vient aussi avec l'inconvénient qu'un certain nombre de résultats faux positifs sont détectés, d'où l'importance de confirmer les lésions positives par biopsie et examen histologique afin d'éviter qu'un patient ne soit pas déclaré non résécable par une restadification à la hausse incorrecte. Dans les cas où le prélèvement d'une biopsie n'est pas possible, l'investigation est poursuivie à l'aide d'une autre modalité radiologique (p. ex. IRM) afin de renforcer ou d'infirmer le diagnostic de malignité. Si cette imagerie complémentaire décrit aussi des caractéristiques néoplasiques, le diagnostic de métastases est renforcé. Selon les études répertoriées, une restadification à la hausse incorrecte survient chez environ 5 % à 15 % des patients [13, 15-17].

## Principaux résultats des études sur l'utilisation de la TEP pour la stadification

Étude	n	Stade préliminaire	Tests évaluation préliminaire	Restadification à la hausse (upstaging) par TEP engendrant inopérabilité#		Lésion bénigne prédite correctement par TEP	Taux de résections futiles* réel ou potentiel
				Vrai positif	Faux positif		
Maziak et coll. 2009 [13]	337	I-IIIa, résécable	TDM thoracique	TEP/TDM vs conv. <sup>1</sup> : 13,8 % vs 6,8 % ; p = 0,046	TEP/TDM vs conv. : 4,8 % vs 0,6 % ; p = 0,037	nd	nd
Fisher et coll. 2009 [12]	189	I-III, résécable	TDM thoraco-abdominale, bronchoscopie	13,3 %	nd	nd	TEP/TDM vs conv. : 25 % vs 52 % ; p = 0,002
Kozower et coll. 2008 (ACOSOG Z0050) [16]	122	IA	TDM thoraco-abdominale, scintigraphie osseuse, TDM/IRM crânienne	7,4 % (VPP : 33,3 %)	14,8 %	13,1 % (VPN : 57 %)	20,5 % <sup>2</sup>
Viney et coll. 2004 [17]	184	I-II (I : 92 %)	TDM thoraco-abdominale et crânienne	17,6 %	6,6 %	2,2 %	19,8 % <sup>2</sup>
Reed et coll. 2003 (ACOSOG Z0050) [14]	303	I-IIIa, résécable	TDM thoraco-abdominale, scintigraphie osseuse, TDM/IRM crânienne	14,2 %	nd	5,9 %	20,1 % <sup>2</sup>
van Tinteren et coll. 2002 [15]	188	I-III, I-IIIa (94 %), résécable	TDM thoraco-abdominale	31,5 %	13 %	3,3 %	TEP vs conv. : 21 % vs 41 % ; p = 0,003

# Proportion de patients de la population globale.

\* Résection qui n'aurait pas dû avoir lieu en raison du stade trop avancé ou d'une lésion non cancéreuse.

1 Stadification conventionnelle : TDM abdominale et scintigraphie osseuse.

2 Taux potentiel de résections futiles, non disponible directement dans l'étude. Calculé en additionnant le taux de restadification à la hausse changeant le statut d'opérabilité et le taux de lésions bénignes confirmées.

Conv. : stadification conventionnelle; nd : non disponible; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

La TEP s'avère donc un outil utile, dans la mesure où une confirmation histologique est effectuée. Ceci soulève toutefois un certain nombre de questions, notamment, à savoir si la TEP augmente le nombre de tests pour le diagnostic et le temps d'investigation. Ce dernier aspect peut s'avérer important car un temps trop long peut faire en sorte que le cancer initialement résécable progresse jusqu'à devenir non résécable. Herder et coll. ont rapporté que le nombre moyen de tests pour la stadification du CPNPC n'était pas significativement différent entre les groupes TEP et investigation conventionnelle (7,9 contre 7,88 tests;  $p = 0,9$ ), mais que le nombre moyen de tests nécessitant une anesthésie générale (0,59 contre 0,78 tests;  $p = 0,0074$ ) et le nombre de tests invasifs pour la stadification N (52 [n = 232] contre 92 [n = 232] tests;  $p < 0,0001$ ) étaient plus petits dans le groupe TEP [18]. Le temps d'investigation médian pour la stadification a aussi été plus court dans le groupe TEP (14 contre 23 jours;  $p < 0,0001$ ). Dans l'étude de Maziak et coll., un plus petit nombre de tests diagnostiques ont été réalisés avant le traitement dans le groupe TEP/TDM que dans le groupe méthode conventionnelle (51 [n = 167] contre 81 [n = 162]) [13]. Une plus petite proportion de patients ayant été soumis à au moins une procédure diagnostique a été observée dans le groupe TEP/TDM (22,8 % contre 39,5 %;  $p = 0,001$ ). Ces données suggèrent que la TEP n'augmente pas le nombre de tests diagnostiques ni le temps d'investigation, et qu'elle représenterait même un avantage. Toutefois, il en serait autrement dans le contexte du Québec car, de l'avis d'experts, l'utilisation de la TEP retarde souvent l'initiation des traitements. Bien que pratiquement tous les centres aient

accès à la TEP, ceux-ci ne possèdent pas tous l'appareillage pour ce type d'imagerie, ce qui peut occasionner des délais.

La TEP est utilisée dans le but de mieux établir le stade de la maladie, son utilisation n'est donc en principe pas toujours indiquée, comme par exemple dans les cas où un stade IV a été confirmé avant que la TEP soit effectuée.

**Recherche de métastases abdominales**

Lorsqu'un cancer du poumon est suspecté, la TDM initiale doit inclure la région thoracique et la partie supérieure de l'abdomen afin de permettre une visualisation des glandes surrénales et du foie. La TEP permet d'identifier les métastases surrénales et hépatiques avec plus d'exactitude que la TDM. La TEP est toutefois inutile si les résultats de la TDM ne laissent aucun doute sur le statut métastatique du patient (p. ex. en présence de multiples lésions extrathoraciques).

Les glandes surrénales et le foie sont des sites métastatiques communs du CPNPC. Lorsqu'un nodule ou une masse pulmonaire suspectée d'être cancéreuse est initialement investigué à l'aide d'une TDM, l'examen doit inclure la région thoracique et la partie supérieure de l'abdomen de façon à ce que les glandes surrénales et le foie puissent être visualisés et qu'une éventuelle atteinte métastatique soit détectée. Il est relativement fréquent qu'une masse surrénale soit détectée lors d'une TDM de routine, et beaucoup de ces masses ne sont pas reliées au cancer [19]. Chez un nombre limité de patients atteints d'un cancer du poumon de stade cT1N0, la plupart des masses surrénales découvertes à la TDM n'étaient pas malignes (résultats de deux études combinés, n total = 54 : 6 lésions détectées, 1 maligne et 5 bénignes) [20, 21]. Les métastases surrénales seraient plus souvent associées à des tumeurs intra-thoraciques de grande taille ou à la présence d'autres métastases extrathoraciques [22, 23]. Marom et coll. ont comparé prospectivement l'efficacité de la TEP à celle de la TDM pour la stadification des carcinomes bronchogéniques (n = 100) [24]. La TEP

a pu prédire avec une exactitude parfaite tous les cas positifs et négatifs de métastases surrénales. En comparaison, la TDM a pu identifier tous les cas positifs (sensibilité : 100 %), sa spécificité a été de 93 %, et sa valeur prédictive négative, de 46 %. Il est à noter que ces données sont basées sur peu de patients.

Dans l'étude de Marom et coll., la TEP a aussi pu prédire avec une exactitude parfaite tous les cas positifs et négatifs de métastases hépatiques [24]. En comparaison, la TDM a aussi identifié tous les cas de métastases hépatiques (sensibilité : 100 %), sa spécificité a été de 95 %, et sa valeur prédictive négative, de 55 %. Hustinx et coll. ont étudié rétrospectivement 64 patients atteints d'un cancer (majoritairement colorectal et très peu du poumon) présentant « possiblement » des métastases hépatiques [25]. Dans cette cohorte, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été de 97 %, 88 %, 88 % et 97 % pour la TEP, et de 93 %, 75 %, 82 % et 90 % pour la TDM. Il est à noter que, lors de la TDM de contraste du foie, des images doivent être prises en phases artérielle et portale.

Malgré la meilleure capacité de la TEP à discriminer les lésions surrénales et hépatiques malignes de celles qui sont bénignes, selon les experts, la TDM demeure importante car des artéfacts sont parfois générés à la TEP en raison du mouvement du diaphragme à la respiration.

Par ailleurs, une étude rétrospective récente d'Uemura et coll. (n = 150) suggère qu'il est possible d'obtenir une biopsie des glandes surrénales gauche et droite par EUS-FNA et ainsi, d'améliorer l'exactitude de la stadification du cancer du poumon [26]. En effet, la glande surrénale droite a pu être visualisée chez 87,3 % des patients et la glande surrénale gauche, chez tous les patients. L'exactitude de diagnostic de la présence de métastases surrénales, la sensibilité et les valeurs prédictives positive et négative de l'EUS-FNA ont toutes été de 100 %. L'EUS-FNA a permis de découvrir des métastases surrénales chez 2 patients sur 100 pour qui la TDM ou la TEP était normale. L'EUS-FNA a aussi permis d'infirmer une métastase suspecte détectée à la TDM ou à la TEP chez 5 patients.

**Recherche de métastases osseuses**

La scintigraphie osseuse est une méthode d'imagerie qui offre une très bonne sensibilité pour la détection de métastases osseuses, mais le taux élevé de résultats faux positifs représente toutefois un problème [19]. En 2007, Silvestri et coll. (guide de l'ACCP) ont répertorié 8 études (n = 723) ayant évalué la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases osseuses chez des patients atteints d'un cancer du poumon [27]. Les valeurs de sensibilité, de spécificité, prédictive positive et prédictive négative ont été respectivement de 82 %, 62 %, 32 % et 90 % (prévalence globale de 20 %).

La TEP est également utilisée en clinique pour la détection de métastases osseuses et les résultats semblent avantageux comparativement à ceux de la scintigraphie osseuse en ce qui a trait à la spécificité. Toutefois, son champ ne permet pas d'inclure les tibias et les péronés. Donc, si des métastases osseuses sont recherchées sous les genoux, il faut utiliser la scintigraphie osseuse. Trois études ayant comparé directement la TEP à la scintigraphie osseuse, spécifiquement chez des patients atteints d'un CPNPC, ont été répertoriées [24, 28, 29]. Dans l'étude rétrospective de Hsia et coll., 48 patients atteints d'un CPNPC et suspectés d'être atteints d'une maladie de stade IV ont été soumis à une TEP et à une scintigraphie osseuse (intervalle entre les examens < 1 semaine) [29]. Sur un total de 138 lésions identifiées, la TEP a détecté avec succès 99 des 106 lésions malignes et 30 des 32 lésions bénignes. En comparaison, la scintigraphie osseuse a détecté avec succès 98 des 106 lésions malignes et 2 des 32 lésions bénignes. La sensibilité de la TEP a été similaire à celle de la scintigraphie osseuse (93,4 %

contre 92,5 %) mais l'exactitude diagnostique de la TEP a été meilleure (93,5 % contre 72,5 %).

Bury et coll. ont rétrospectivement étudié 110 patients atteints d'un CPNPC ayant été soumis à une TEP et à une scintigraphie osseuse [28]. La TEP a diagnostiqué correctement l'absence de métastase osseuse chez 87 des 89 patients sans atteinte osseuse et la présence de métastases osseuses chez 19 des 21 patients présentant une atteinte osseuse. En comparaison, la scintigraphie osseuse a diagnostiqué correctement l'absence de métastase osseuse chez 54 patients et la présence, chez 19 patients.

Marom et coll. ont rétrospectivement étudié des patients nouvellement diagnostiqués d'un CPNPC avec différentes méthodes d'imagerie [24]. Un total de 90 patients ont été soumis à une TEP et à une scintigraphie osseuse (intervalle entre les examens < 1 mois). La TEP a correctement établi le diagnostic relié aux métastases osseuses chez 88 des 90 patients et a détecté des métastases osseuses chez 11 des 12 patients atteints. La scintigraphie osseuse a pour sa part correctement établi le diagnostic relié aux métastases osseuses chez 78 des 90 patients étudiés et a pu détecter des métastases osseuses chez 6 des 12 patients atteints.

**Recherche de métastases cérébrales**

Les taux de prévalence de multiples études réalisées chez des patients ne présentant aucun signe ou symptôme relié à la présence de métastases cérébrales varient entre 0 % à 21 % (médiane : 3 %). Pour la détection de métastases cérébrales, l'IRM est plus sensible que la TDM et comme la présence et le nombre de métastases cérébrales influencent la prise en charge des patients, l'IRM est préférée à la TDM. Les facteurs de risque indépendants associés à la prévalence de métastases cérébrales chez les patients ne présentant pas de signe ni de symptôme neurologique sont le stade N2-3, la présence de métastases osseuses et le type histologique non épidermoïde; la présence de 2 ou 3 de ces facteurs est associée à une augmentation importante de la prévalence. Selon le contexte, il peut être important de confirmer la nature métastatique d'une lésion cérébrale par biopsie, tout particulièrement si cela est susceptible de modifier la prise en charge. Cette situation est toutefois rare car l'IRM est la plupart du temps suffisante pour faire le diagnostic.

Silvestri et coll. (guide de l'ACCP) ont répertorié neuf études ayant évalué la capacité de la TDM à identifier des métastases cérébrales chez des patients dont l'évaluation clinique de la présence de métastases cérébrales était négative [27]. Les taux de prévalence de métastases cérébrales ont varié entre 0 % et 21 %, avec une valeur médiane de 3 %.

Deux études ayant démontré que l'IRM est supérieure à la TDM pour la détection de métastases cérébrales ont été répertoriées [30, 31]. Yokoi et

coll. ont comparé l'IRM à la TDM pour la détection de métastases cérébrales en analysant les résultats de deux cohortes prospectives (IRM, n = 177 et TDM, n = 155) [31]. Les patients ne devaient pas présenter de signe ni de symptôme neurologique au moment de débiter l'investigation. Après 12 mois de suivi intensif, des métastases cérébrales ont été détectées chez 12 patients du groupe IRM et chez 11 patients du groupe TDM (6,8 % et 7 %). Parmi ces patients, l'examen pré-traitement avait permis de détecter des métastases cérébrales chez 6 patients du groupe IRM et chez 1 patient du groupe TDM (50 % contre 9 %; p = 0,069). Le plus grand diamètre métastatique détectable a varié entre 4 et 37 mm pour l'IRM et entre 15 et 37 mm pour la TDM (p = 0,041). Aucune différence de survie globale n'a été observée entre les groupes IRM et TDM (à 1 an : 87 % contre 45 % et à 2 ans : 33 % contre 27 %; p = 0,344). Il est toutefois vraisemblable que le nombre de patients chez qui des métastases ont été détectées ait été trop petit pour qu'un impact sur la survie globale soit mesurable. Schellinger et coll. ont soumis à une IRM cérébrale des patients chez qui une métastase cérébrale unique avait été détectée par TDM (n = 55, cancer du poumon : 65,5 % de la cohorte) [30]. Parmi les 55 patients atteints d'une métastase cérébrale unique à la TDM, l'examen par IRM a montré la présence de métastases multiples chez 17 patients (31 %) et d'une métastase unique chez 38 patients (69 %). L'intervalle de temps entre les deux imageries a été inférieur à 14 jours. La taille moyenne des métastases détectées par les deux méthodes a été de 29 mm, alors que celle des métastases détectées uniquement par IRM a été de 9 mm.

L'identification des patients à qui une investigation des métastases cérébrales devrait être faite d'emblée est un sujet de controverse. Au Québec, la tendance est à l'effet que les chirurgiens prescrivent généralement une imagerie du cerveau avant d'effectuer une chirurgie. Les experts s'entendent pour dire qu'on ne devrait pas investiguer systématiquement les patients atteints d'une maladie de stade I, mais qu'on devrait le faire pour ceux dont la maladie est de stade III. Cependant, la pratique diffère pour les maladies de stade II.

Peu d'études incluant suffisamment de patients pour identifier des facteurs prédictifs de la présence de métastases cérébrales ont été publiées. Na et coll. ont publié les résultats d'analyses multifactorielles ayant inclus seulement des patients ne présentant aucun symptôme ni signe neurologique (n = 433) [32]. Trois facteurs indépendants associés à la présence de métastases cérébrales (déterminées par IRM) ont été identifiés, soit le stade N (N2-3 contre N0-1, OR = 4,1 [IC 95 % : 1,8-9,5]; p = 0,001), la présence de métastases osseuses (contre absence, OR = 3,4 [IC 95 % : 1,5-7,9]; p = 0,004) et le type histologique (non épidermoïde contre épidermoïde, OR = 2,9 [IC 95 % : 1,2-7,2]; p = 0,02). Il est à noter que la taille de la tumeur primaire (> 3,6 contre ≤ 3,6 cm) a été associée à la prévalence de métastases cérébrales mais n'est pas demeurée un facteur indépendant significatif à l'analyse multifactorielle. Le stade T (T3-4 contre T1-2) n'a pas été significativement associé à la prévalence de métastases cérébrales. Les auteurs ont établi quatre groupes de risque selon le nombre de facteurs présents (0 à 3); les taux de prévalence de métastases cérébrales en fonction

de ces groupes sont les suivants : 0 facteur : 2 %, 1 facteur : 3 %, 2 facteurs : 17 % et 3 facteurs : 35 %.

Dans une étude randomisée de Patchell et coll. (n = 54), 11 % des lésions cérébrales uniques identifiées ne se sont pas avérées être des métastases [33]. Tous les patients avaient été soumis à une TDM et à une IRM afin de confirmer la présence d'une seule lésion. Ces résultats montrent l'importance, selon le contexte clinique, de biopsier les lésions cérébrales, et ce tout particulièrement si la caractérisation de cette lésion est déterminante pour la prise en charge du patient. Selon l'avis d'experts, cette situation serait toutefois rare car l'IRM suffit généralement pour établir le diagnostic.

L'ACCP suggère qu'une IRM (ou TDM si l'IRM est non disponible) crânienne soit faite de routine chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III ou IV, même si l'évaluation clinique est négative [19]. Le NCCN inclut l'IRM crânienne dans l'investigation des CPNPC de stade IB ou plus avancés [7]. L'ESMO recommande qu'une imagerie crânienne soit effectuée chez tous les patients admissibles à un traitement locorégional et rappelle que l'IRM est plus sensible que la TDM [34].

**Confirmation d'une atteinte maligne par biopsie**

Lorsque le portrait clinique laisse suspecter un cancer du poumon, il est important de confirmer le diagnostic par histologie et de bien stadifier la maladie afin de pouvoir offrir au patient le traitement le plus approprié. Par soucis d'efficacité, l'investigation doit tenter de déterminer à la fois le diagnostic et le stade de la maladie. En tenant compte du portrait clinique, les méthodes diagnostiques les moins invasives devraient généralement être privilégiées afin de minimiser les risques de complication. Pour les atteintes de stade avancé, il est important de prélever une quantité de matériel histologique suffisante afin de pouvoir faire toutes les analyses nécessaires, incluant celles des biomarqueurs.

L'histoire de la maladie, l'examen physique et les imageries (radiographie, TDM, TEP et IRM) permettent généralement au médecin de poser un diagnostic préliminaire de cancer du poumon et de faire une stadification provisoire de la maladie. Le diagnostic définitif est confirmé en choisissant les bons tests diagnostiques complémentaires, selon le portrait clinique. Généralement, le choix de la lésion à biopsier et de la méthode diagnostique à utiliser a pour objectifs de déterminer à la fois le diagnostic et le stade, tout en minimisant le recours à des tests qui seraient inutilement invasifs [35]. En principe, on tente d'abord, si c'est possible, de cibler des lésions suspectes extrathoraciques pour la biopsie afin de confirmer ou d'infirmier une maladie métastatique. Si la maladie semble localisée au thorax, une attention particulière sera portée à l'investigation des ganglions

médiastinaux. Enfin, en l'absence de signe d'une atteinte ganglionnaire thoracique, c'est la tumeur primaire qui sera biopsiée [19].

Les méthodes pour obtenir une biopsie sont nombreuses et les lignes qui suivent ne les abordent pas toutes de façon exhaustive. Le choix est généralement fait en tenant compte de divers facteurs tels la localisation de la lésion, la taille et le nombre de lésions. L'expérience du médecin pratiquant l'intervention est aussi un critère à considérer car l'exactitude diagnostique peut varier en fonction de l'intervenant [19]. Lorsqu'une métastase est détectée à l'imagerie, une biopsie transcutanée sous guidage radiologique peut être effectuée, si réalisable. Toutefois, certains sites ne permettent pas d'effectuer un tel échantillonnage [19]. L'EBUS, l'EUS et la médiastinoscopie sont des méthodes couramment utilisées pour biopsier les ganglions thoraciques. Chacune de ces méthodes possède un profil d'accès aux différentes stations ganglionnaires qui lui est propre [19]. Le tableau qui suit présente les stations ganglionnaires thoraciques les plus facilement ou difficilement accessibles selon différentes méthodes.

**Accessibilité des stations ganglionnaires thoraciques selon la méthode utilisée**

Méthode	Stations accessibles	Stations difficilement ou non accessibles
EBUS	1, 2, 3A, 3P, 4, 7, 10, 11 et 12	5, 6, 8 et 9
EUS	2, 3P, 4G, 5, 6, 7, 8, 9, et 10G	4D, 10D, 11, et 12
Médiastinoscopie	1, 2, 4 et 7A	3, 5, 6, 7P, 8, 10, 11, et 12
Procédure de Chamberlain	5 et 6	---

*Adapté de Silvestri et coll. et Currie et coll. [19, 36] et d'avis d'experts.*

*A : antérieur; D : droit; G : gauche; P : postérieur.*

La cytologie à partir de sécrétions prélevées lors de la bronchoscopie est une méthode très peu invasive et acceptable pour la caractérisation d'une lésion primaire. Cette méthode est toutefois plus sensible lorsque la lésion a une localisation centrale (sensibilité de 88 %) [35]. Toutefois, si la cytologie est négative, il faut procéder à une investigation plus approfondie avec d'autres méthodes. Lorsqu'une lésion périphérique est ciblée pour la biopsie, l'échantillonnage de la lésion peut être effectué par biopsie transthoracique sous guidage radiologique. Cette technique est toutefois associée à un risque de pneumothorax se situant autour de 15 % [35]. Les lésions périphériques peuvent aussi être biopsiées à l'aide d'une EBUS radiale, car cet outil permet de pénétrer plus distalement dans les voies bronchiques que ne le permet l'EBUS linéaire [35]. Lorsque la lésion est localisée, la sonde de l'EBUS radiale est retirée du bronchoscope et des forceps sont utilisés pour l'échantillonnage [37]. Lorsque la confirmation d'une lésion primaire ne peut être effectuée, comme par exemple, dans le

cas où une lésion n'est pas accessible par les voies bronchiques (localisation périphérique) et qu'une biopsie transthoracique pourrait ne pas être tolérée par le patient, certains critères, soit l'aspect malin à la TDM, la progression de la taille de la lésion dans le temps et l'avidité à la TEP sont souvent considérés pour conclure à la malignité et procéder au traitement [38-42]. Des modèles prédictifs ont aussi été construits afin de déterminer la probabilité de malignité d'une lésion, notamment, celui de Swensen et coll., basé sur l'âge, l'usage du tabac, les antécédents de cancer, le diamètre de la lésion, l'aspect spiculé à la TDM et la localisation de la tumeur dans le poumon [10]. Un autre modèle, développé par Herder et coll., consiste à adjoindre au modèle de Swensen un score d'intensité de l'avidité de la lésion à la TEP [11].

Les échantillons de tissu biopsiés peuvent servir de matériel pour la recherche de marqueurs moléculaires (translocation d'ALK et mutation de l'EGFR). La détermination du statut de certains de ces marqueurs est très importante pour les patients présentant un adénocarcinome métastatique car elle leur permet de recevoir **le traitement le plus approprié**. Devant une situation où le matériel d'une biopsie est insuffisant pour faire la recherche du statut de ces marqueurs moléculaires, une autre biopsie doit être effectuée, dans la mesure du possible.

**STADIFICATION MÉDIASTINALE****Recherche de ganglions médiastinaux malins par TDM**

La première étape de stadification des ganglions médiastinaux est généralement effectuée par TDM en utilisant comme critère de malignité une taille de  $\geq 10$  mm comme plus petit diamètre [19]. Une méta-analyse de 14 études (n médian par étude = 64) a évalué la prévalence de malignité des ganglions médiastinaux (N2) selon leur taille à la TDM [43]. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant. Ces données démontrent la nécessité de confirmer les ganglions  $\geq 10$  mm par biopsie et suggèrent un seuil de 15 mm à partir duquel la probabilité de malignité augmente de façon très importante. Aussi, la TDM est une première étape dans la stadification des ganglions médiastinaux qui permet de planifier les étapes de la prise en charge subséquentes.

Prévalence de malignité des ganglions médiastinaux (N2) selon leur taille à la TDM

Taille nodulaire	Risque de malignité
10 à 15 mm	29 %
16 à 20 mm	68 %
> 20 mm	66 %

*Adapté de de Langen et coll. [43].*

**Recherche de ganglions médiastinaux malins par TEP**

La TEP possède une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection des métastases médiastinales. Toutefois, elle génère un certain nombre de résultats faux positifs et par conséquent, toute lésion positive doit être confirmée par histologie. La TEP est aussi parfois liée à des résultats faux négatifs et donc, malgré des résultats négatifs à la TEP, il est recommandé de faire un examen exhaustif des ganglions médiastinaux en présence d'une tumeur centrale ou d'une atteinte N1 (par TDM ou TEP). Chez certains patients pour qui la chirurgie est plus difficile (stades T3-4) ou plus risquée (pneumectomie ou présence de comorbidités), un examen exhaustif des ganglions médiastinaux est aussi justifié.

La TEP est une méthode non invasive de détection des métastases médiastinales qui a une sensibilité et une spécificité élevées, mais les résultats positifs doivent être confirmés par histologie. Une méta-analyse de 14 études

(n = 2 550) a évalué la sensibilité de la TEP/TDM pour la stadification médiastinale à 76 % et la spécificité à 88 %; l'hétérogénéité des études incluses était toutefois élevée ( $I^2 = 75\%$ ) [44]. Sylvestri et coll. (guide de l'ACCP) ont répertorié 45 études (n = 4 105) et ont rapporté des médianes de sensibilité et de spécificité de la TEP de 80 % et 88 %, respectivement [19]. Par contre, la TEP génère un bon nombre de résultats faux positifs. À cet égard, différentes études rapportent qu'entre 5 % et 30 % des atteintes médiastinales positives détectées à la TEP ne s'avèrent pas être des ganglions malins [45-48]. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant. En effet, des processus non néoplasiques tels que l'inflammation et l'infection peuvent occasionner une imagerie positive de la TEP et ainsi produire des résultats faux positifs [45, 49, 50]. La détermination du statut N2 est primordiale puisqu'elle définit si une chirurgie de résection curative peut être envisagée. Cette décision ne devrait donc pas être basée uniquement sur une TEP positive sans la confirmation pathologique du tissu par biopsie.

**Taux de résultats faux positifs de la TEP pour la stadification médiastinale**

Étude	n	Stade préliminaire	Taux de faux positifs <sup>1</sup>
Oshini et coll. 2001 [45]	110	Stade IA-III B (T4 exclus), résécable	8 %
Yasufuku et coll. 2006 [47]	102	Cancer du poumon (forte suspicion ou déterminé) Candidat pour chirurgie curative	23 %
Darling et coll. 2011 [46]	149	Stade 1A-III A, résécable	5 %
Hwangbo et coll. 2009 [48]	117	Candidat pour chirurgie curative Au moins un ganglion accessible par EBUS de taille > 5 mm et < 20mm (TDM)	30 %

1 Le diagnostic final a été établi par histologie à la suite d'une médiastinoscopie ou d'une chirurgie par thoracotomie ou vidéothoroscopie.

Malgré sa sensibilité élevée, la TEP génère parfois des résultats faux négatifs. À cet égard, Lv et coll. ont rapporté des taux de résultats faux négatifs à la TEP/TDM se situant entre 1,5 % et 10,6 % (11 études, n = 2 191) [44]. Sylvestri et coll. (guide de l'ACCP) ont pour leur part observé des valeurs prédictives négatives à la TEP de 71 % à 100 % pour la stadification des ganglions médiastinaux (prévalence > 20 %) [19]. De plus, de Langen et coll. ont rapporté une probabilité post-test d'une atteinte de stade N2 de 21 % pour des ganglions de taille  $\geq 16$  mm par TDM et dont la TEP était négative [43]. Une évaluation combinée TEP/TDM est donc optimale pour la planification de la prise de biopsies dans le but d'établir la stadification ganglionnaire.

Pour les cancers du poumon de stade T1-2N0 ou avec une tumeur périphérique, la combinaison TEP/TDM a une bonne valeur prédictive négative. Une méta-analyse de 10 études (n = 1 122) a évalué la valeur prédictive négative de la combinaison TEP/TDM pour la stadification médiastinale à 94 % et 89 % pour les patients atteints de CPNPC de stade T1N0 et T2N0 respectivement [51]. Certfolio et coll. ont rapporté que, dans le cas de CPNPC de stade I-II avec une tumeur périphérique dont la TDM et la TEP suggéraient un stade N0 et N1, les taux de résultats faux négatifs pour la stadification N2 étaient de 11 % et 41 % [52]. Les auteurs ne recommandent pas de poursuivre l'investigation médiastinale lorsque le stade est N0 à l'imagerie, mais en présence d'une atteinte N1, recommandent une stadification plus exhaustive. Aussi, Verhagen et coll. ont évalué que la valeur prédictive négative de la TEP chez les patients avec une atteinte N1 et/ou une tumeur centrale (tiers interne du parenchyme pulmonaire,

adjacent au médiastin), était de 17 % alors qu'elle était de 96 % pour les patients avec une tumeur périphérique (N0 à la TEP) [53].

Sylvestri et coll. (guide de l'ACCP) considèrent que pour les patients atteints d'une tumeur périphérique de stade IA (TDM et TEP ganglionnaires normales), une stadification invasive du médiastin n'est pas requise [19]. Le NCCN indique que pour les patients atteints d'une tumeur périphérique de stade IA, tel que déterminé par TDM (TDM négative du médiastin), une investigation supplémentaire est requise, pouvant inclure une TEP/TDM, une bronchoscopie, une évaluation pathologique soit par médiastinoscopie, médiastinotomie, EBUS, EUS ou par biopsie guidée par TDM [7].

**Recherche de ganglions médiastinaux malins par EBUS/EUS-FNA**

La combinaison d'EBUS/EUS-FNA est une approche d'investigation médiastinale ayant une sensibilité et une spécificité élevées lorsqu'il y a une suspicion ou non d'une atteinte N2. Lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA démontrent l'absence d'une atteinte ganglionnaire médiastinale, une chirurgie de résection peut être envisagée.

Plusieurs études ont démontré l'utilité des techniques de biopsie à l'aiguille fine guidées par endoscopie telles que l'*endobronchial ultrasound (EBUS)-fine needle aspiration (FNA)* et l'*esophageal ultrasound (EUS)-FNA* pour confirmer la présence de métastases ganglionnaires du médiastin [48, 54-56]. En effet, l'utilisation combinée de l'EBUS/EUS-FNA permet d'échantillonner la plupart des stations ganglionnaires, à l'exception des 5, 6, 13 et 14 [47, 57, 58], bien que certaines études rapportent aussi la possibilité d'échantillonnage des stations 5 [59, 60] et 6 [61, 62].

Une étude prospective d'Ohnishi et coll. (n = 110) a rapporté, pour des patients atteints d'un cancer du poumon de stade I-IIIb résécable (T4 exclus), une meilleure exactitude de diagnostic avec la combinaison EBUS/EUS-FNA comparativement à la TEP (90 % contre 73,6 %; p < 0,0001), une meilleure spécificité (100 % contre 87,5 %), ainsi que des taux moins élevés de résultats faux positifs (0 % contre 8 %) et de résultats faux négatifs (10 % contre 18 %) [45]. Une méta-analyse réalisée à partir de 8 études (n = 822) a démontré que l'utilisation complémentaire de l'EBUS-FNA et de l'EUS-FNA permettait d'atteindre une sensibilité et une spécificité de

86 % et 100 % respectivement [63]. Sylvestri et coll. (guide de l'ACCP) ont évalué la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive négative médianes à 91 %, 100 % et 96 % (7 études, n = 811, prévalence de cancer de 33 %) [19]. Il est à noter que ces valeurs dépendent de l'expérience et des habiletés de l'opérateur, des critères de sélection des ganglions à biopsier et que pour la majorité des études, un examen complet des ganglions et un échantillonnage des ganglions suspects comprenant en général deux biopsies par ganglion avaient été effectués [19]. Le risque de complications graves par l'EBUS/EUS-FNA est moindre que par la médiastinoscopie (0,2 % contre 2 %) [19].

Le NCCN, l'ACCP et l'ESMO recommandent de confirmer la suspicion de métastases médiastinales par des procédures de stadification invasives telles que l'EBUS-FNA et l'EUS-FNA comme première approche lorsqu'il y a une augmentation de la taille des ganglions lymphatiques médiastinaux par TDM (> 1 cm) ou une captation positive de la TEP dans le médiastin [7, 19, 64].

Quelques études ont rapporté que la stadification médiastinale complète par EBUS/EUS-FNA permettait de détecter des atteintes médiastinales chez les patients dont la TDM et/ou la TEP était normale; les résultats de ces études sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

**Études démontrant la découverte d'atteintes médiastinales par EBUS/EUS-FNA chez les patients dont la TDM et/ou la TEP était normale**

Étude	n	Stade préliminaire	Test préliminaire	Stadification médiastinale	Taux de faux négatifs <sup>1</sup>	Sensibilité
Hwangbo et coll. 2009 [48] (étude prospective)	61 <sup>2</sup>	CPNPC Forte suspicion ou confirmé potentiellement résecable	TDM et TEP	EBUS	5 %	--
Herth et coll. 2008 [65] (étude rétrospective)	97	CPNPC forte suspicion TDM et TEP négatives	TDM et TEP	EBUS	1 %	89 %
Szlubowski et coll. 2010 [66] (étude prospective)	120	Stade IA-IIB (TDM normale du médiastin)	TDM	EBUS/EUS	8 %	67,9 %
Micames et coll. 2007 [56] (méta-analyse de 2 études prospectives et de 2 études rétrospectives)	175	CPNPC Forte suspicion ou confirmé TDM normale	TDM	EUS	19 %	58 %

1 Le diagnostic final a été établi par EBUS-FNA, EUS-FNA, thoracotomie ou VATS.

2 Nombre de patients ayant une TDM et TEP négatives (n total dans l'étude = 117).

Par ailleurs, il a aussi été démontré que la combinaison EBUS/EUS-FNA génère parfois des résultats faux négatifs. La méta-analyse de Zhang et coll. (n = 822) a démontré que l'utilisation complémentaire de l'EBUS-FNA et de l'EUS-FNA génère des taux de résultats faux négatifs de 0 % à 10 % pour l'évaluation d'une atteinte médiastinale [63]. La variabilité observée entre les études peut potentiellement être expliquée par les critères de sélection pour le choix des ganglions à biopsier par EBUS/EUS-FNA. Le tableau suivant indique les taux de résultats faux négatifs et les valeurs prédictives

négatives des études ayant évalué l'EBUS/EUS-FNA et leurs critères de sélection des ganglions. Ces données, ainsi que les études démontrant la découverte de ganglions médiastinaux malins par EBUS-FNA suivant une TDM et TEP négatives discutées ci-haut [48, 65], indiquent que pour l'obtention d'un diagnostic fiable par EBUS/EUS-FNA, un examen complet et un échantillonnage des ganglions suspects comprenant en général deux biopsies par ganglion doivent être effectués.

**Taux de résultats faux négatifs de l'EBUS/EUS pour la stadification médiastinale**

Étude	n	Stade préliminaire	Critères de sélection des ganglions à biopsier par EBUS et EUS	Taux de faux négatifs
Rintoul et coll. 2005 [67]	18	Cancer du poumon ou suspicion avec TDM $\geq 1$ cm	Tous les ganglions $\geq 5$ mm et $\leq 10$ mm	11 %
Herth et coll. 2010 [57]	139	CPNPC confirmé ou suspicion	Ganglions suspects à la TDM, TEP ou endoscopie	2 %
Hwangbo et coll. 2010 [58]	143	CPNPC résécable	Au jugement de l'opérateur	3 %
Annema et coll. 2010 [68]	123	CPNPC résécable	Ganglions suspects à la TDM, TEP ou endoscopie	11 %
Szlubowski et coll. 2010 [66]	120	Stade IA-IIIB avec TDM normale	$\geq 5$ mm et $\leq 10$ mm par EBUS $\geq 3$ mm et $\leq 10$ mm par EUS	8 %
Ohnishi et coll. 2011 [45]	110	Stade IA-IIIB selon TDM	Ganglions $\geq 5$ mm	10 %
Liberman et coll. 2014 [69]	166	Stade IA-IV	Ganglions accessibles par MC et VATS	4 %

MC : médiastinoscopie cervicale; VATS : chirurgie par vidéothoroscopie.

L'utilisation de la « ROSE » (*Rapid On-Site Evaluation*), lorsque disponible, pour la pratique de l'EBUS/EUS-FNA peut être indiquée afin de s'assurer de l'obtention de biopsies adéquates et pour minimiser la durée des interventions dans les centres hospitaliers où l'EBUS/EUS-FNA n'est pas pratique courante [70]. Cette méthode est également très utile lors de la formation en bronchoscopie.

Farjah et coll. ont mené des analyses ayant pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs liés à une atteinte médiastinale (pN2) en étudiant

des facteurs de risque décrits dans la littérature [71]. L'analyse univariée a démontré une association statistiquement significative entre le stade pN2 et la taille de la tumeur primaire par TDM, le statut ganglionnaire à la TDM, l'atteinte N1 positive par TEP et la valeur de captation normalisée (SUV) maximale à la TEP de la tumeur primaire. L'analyse multivariée a révélé que seule l'atteinte N1 positive par TEP était un facteur prédictif indépendant d'une atteinte pN2 ( $p < 0,001$ ). Le tableau suivant décrit la prévalence d'une atteinte N2 selon les facteurs prédictifs analysés.

**Analyse univariée de la prévalence d'une atteinte N2 selon des facteurs de risque connus**

Variable	n avec une atteinte N2/n total	p
Taille de la tumeur primaire par TDM		< 0,001
≤ 1 cm	8/32 (25 %)	
1,1-2,0 cm	10/232 (4,3 %)	
2,1-3,0 cm	22/185 (11,9 %)	
3,0-5,0 cm	19/144 (13,2 %)	
5,1-7,0 cm	4/20 (20 %)	
≥ 7 cm	1/12 (8,3 %)	
Statut ganglionnaire à la TDM		0,007
N0	47/539 (8,7 %)	
N1	7/34 (20,1 %)	
N2/N3	10/52 (19,2 %)	
Atteinte N1 à la TEP		< 0,001
N0	48/577 (8,3 %)	
N1	16/48 (33,3 %)	
SUV <sub>max</sub> de la tumeur primaire		0,027
≤ 1,9	6/127 (4,7 %)	
2,0-3,4	7/113 (6,2 %)	
3,5-5,9	16/128 (12,5 %)	
6,0-10,4	17/134 (12,7 %)	
≥ 10,5	18/123 (14,6 %)	

Adapté de Farjah et coll. [71].

Le NCCN et l'ACCP recommandent d'investiguer la présence de métastases médiastinales par des procédures de stadification invasives telles que l'EBUS-FNA et l'EUS-FNA comme première approche lorsque la suspicion d'atteinte N2 est intermédiaire (c'est-à-dire en présence d'une tumeur centrale ou d'une atteinte N1 détectée par TDM ou TEP) [7, 19].

De l'avis d'experts, chez certains patients pour qui la chirurgie est plus difficile (stades T3-4) ou plus risquée (pneumonectomie ou présence de comorbidités), un examen exhaustif des ganglions médiastinaux est aussi justifié.

**Investigation des ganglions médiastinaux par la médiastinoscopie**

Lorsque les résultats d'EBUS/EUS-FNA sont négatifs et que la suspicion d'une atteinte N2 demeure élevée, une médiastinoscopie additionnelle est indiquée.

La médiastinoscopie est considérée comme le « *gold standard* » pour la stadification ganglionnaire du médiastin. Alors que l'EBUS-FNA et l'EUS-FNA peuvent généralement être faites sous faible sédation, la médiastinoscopie est plus invasive et requiert une anesthésie générale. Les stations ganglionnaires accessibles par médiastinoscopie sont les 1, 2, 4 et 7 antérieures. Les stations 5, 6, 7 postérieures, 8 et 9 ne peuvent, ou que difficilement, être atteintes par médiastinoscopie standard [19].

L'étude randomisée multicentrique ASTER (n = 241) a démontré qu'une meilleure sensibilité est atteinte pour la découverte de métastases des ganglions médiastinaux avec une stratégie de stadification débutant par l'échographie endoscopique (combinaison EBUS/EUS-FNA) suivie d'une médiastinoscopie comparativement à la médiastinoscopie seule (94 % contre 79 %; p = 0,02) [68]. Cette stratégie a permis de limiter davantage le nombre de thoracotomies non nécessaires (9/123 [7 %] contre 21/118 [21 %]; p = 0,02). Cependant, une étude récente de Liberman et coll. (n = 166) a indiqué qu'une médiastinoscopie ne serait pas nécessaire à la suite de résultats négatifs d'EBUS/EUS-FNA combinés chez des patients atteints d'un cancer du poumon de tous stades, tel que déterminé par TDM et TEP, puisque la combinaison atteint une spécificité, valeur prédictive négative et

exactitude diagnostique de 100 %, 96 % et 97 % respectivement lorsqu'un échantillonnage complet des ganglions est effectué [69]. Il est à noter que pour cette étude, des opérateurs de différents niveaux d'expérience ont effectué les prises de biopsies sous la supervision de l'auteur principal.

Le NCCN, l'ACCP et l'ESMO suggèrent de poursuivre l'investigation de métastases médiastinales par médiastinoscopie ou par chirurgie par vidéothoracoscopie lorsque l'EBUS/EUS-FNA est négative et que la suspicion demeure (en présence d'une TDM positive [TEP +/-] ou dans le cas d'une tumeur centrale) [7, 19, 64].

Enfin, la décision de poursuivre ou non l'investigation de l'atteinte médiastinale par médiastinoscopie suivant une EBUS/EUS-FNA négative dépend de plusieurs facteurs : le stade de la maladie tel que déterminé à la TEP et à la TDM, l'étendue de l'échantillonnage d'EBUS/EUS-FNA, l'expérience de son opérateur et du centre hospitalier, ainsi que la possibilité d'obtenir des informations supplémentaires avec la médiastinoscopie qui pourraient être utiles pour la prise en charge du patient. De l'avis d'experts, la décision de faire une médiastinoscopie de confirmation devrait être basée principalement sur le degré d'expertise du clinicien qui a effectué l'EBUS/EUS-FNA (incluant son taux de résultats faux négatifs). Finalement, une discussion en comité des thérapies du cancer est indiquée afin d'évaluer tous les facteurs impliqués et de guider le choix de traitement pour les cas ambigus.

**Rapport de pathologie synoptique**

L'utilisation de rapports de pathologie synoptiques pour la description pathologique du cancer du poumon est fortement recommandée. À cet égard, plusieurs groupes ont démontré que l'utilisation des listes du CAP pour les rapports de pathologie en cancer réduit significativement l'omission d'information et améliore la cohérence des données [72-74]. L'utilisation de rapports synoptiques permet d'uniformiser le contenu et la terminologie utilisée, selon les meilleures preuves disponibles, de manière à s'assurer que toutes les informations à colliger s'y retrouvent. En 2013, une étude ontarienne a rapporté une corrélation fortement positive entre la satisfaction des cliniciens et la complétude des informations dans les rapports de pathologie synoptiques comme outil d'aide à la décision clinique dans le diagnostic, le pronostic et le traitement des patients atteints de cancer [75].

Plus spécifiquement pour le cancer du poumon, Aumann et coll. ont montré une corrélation entre le format et la qualité du rapport [76]. L'analyse du contenu des rapports a révélé que les rapports conventionnels descriptifs de type narratif avaient une moins bonne qualité, manquant parfois d'information sur des éléments pathologiques importants et de clarté des données, tandis que les rapports synoptiques étaient uniformes et de meilleure qualité.

Des protocoles pour l'examen de spécimens de carcinome non à petites cellules, carcinome à petites cellules ou tumeur carcinoïde du poumon ont fait l'objet d'une validation, les 6 et 22 septembre 2011, par des cliniciens québécois experts dans le domaine [77]. Les modifications apportées ont par la suite été entérinées par le Comité consultatif en anatomopathologie de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux lors d'une rencontre tenue le 5 octobre 2011. Ce protocole est une adaptation de la version de février 2011 du CAP. Cette version est basée sur la 7<sup>e</sup> édition de la classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (tableau ci-dessous). Une mise à jour importante du protocole a été faite par le CAP au mois d'octobre 2013 et nécessitera une révision de celui présentement utilisé au Québec [78].

**Classification TNM – 7<sup>e</sup> édition****T**

T0 Aucune évidence de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ

T<sub>x</sub> Tumeur dont la présence ne peut être évaluée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou les lavages bronchiques, mais non visible en imagerie ou bronchoscopie

T1a Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée de tissus pulmonaires ou de plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'envahissement proximal à la bronche lobaire (c.-à-d. pas dans la bronche souche); ou  
Tumeur de prolifération superficielle de toute taille à composante invasive limitée à la paroi bronchique, mais pouvant s'étendre de façon proximale à la bronche souche

T1b Tumeur de plus de 2 cm mais d'au plus 3 cm dans le plus grand diamètre, entourée de tissus pulmonaires ou de plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'envahissement proximal de la bronche lobaire (c.-à-d. pas dans la bronche souche)

T2a Tumeur de plus de 3 cm mais d'au plus 5 cm dans le plus grand diamètre, entourée de tissus pulmonaires ou de plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'envahissement proximal de la bronche lobaire (c.-à-d. pas dans la bronche souche); ou  
Tumeur de 5 cm ou moins dans le plus grand diamètre, ayant l'une ou des caractéristiques d'extension suivantes : atteignant la bronche souche, à 2 cm ou plus de la carène<sup>1</sup>; envahissant la plèvre viscérale; associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare, mais pas à l'ensemble du poumon<sup>1</sup>

T2b Tumeur de plus de 5 cm mais d'au plus 7 cm dans le plus grand diamètre

T3 Tumeur de plus de 7 cm dans sa plus grande dimension; ou  
Tumeur de toute taille qui envahit directement l'une des structures suivantes : la plèvre pariétale, la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le feuillet pariétal du péricarde; ou  
Tumeur de toute taille dans la bronche souche, à moins de 2 cm de la carène<sup>1</sup>, mais sans y toucher; ou  
Tumeur de toute taille associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive s'étendant à l'ensemble du poumon<sup>1</sup>; ou  
Tumeur de toute taille présentant un ou des nodules distincts de même type histologique dans un même lobe.

T4 Tumeur de toute taille envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf laryngé récurrent, l'œsophage, un corps vertébral, la carène; ou  
Tumeur de toute taille présentant un ou des nodule(s) distincts de même type histologique dans un lobe différent du poumon homolatéral

**N**

NX Impossible à évaluer

N0 Aucune atteinte métastatique ganglionnaire régionale

N1 Métastases dans les ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et les ganglions intrapulmonaires, y compris envahissement par extension directe

N2 Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux

N3 Métastases dans les ganglions médiastinaux controlatéraux, les ganglions hilaires controlatéraux, les ganglions scalènes homolatéraux ou controlatéraux, ou les ganglions supra-claviculaires

**M**

MX Non déterminé

M0 Absence de métastase à distance

M1a Nodules distincts de même type histologique dans le poumon controlatéral; ou Nodules pleuraux tumoraux ou à épanchement pleural ou péricardique malin

M1b Métastases à distance (organes extrathoraciques)

*Adapté du Comité consultatif en anatomopathologie [77].**1 Confirmé par un chirurgien.*

**Classification des adénocarcinomes pulmonaires**

En 2011, l'*International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, l'*American Thoracic Society (ATS)* et l'*European Respiratory Society (ERS)* ont proposé une nouvelle classification pour les adénocarcinomes pulmonaires [79]. Cette classification considère les spécimens réséqués, les petites biopsies et les spécimens cytologiques (voir tableau ci-dessous).

**Classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par l'IASLC/ATS/ERS****Lésion pré-invasive**

Hyperplasie adénomateuse atypique

Adénocarcinome in situ ( $\leq 3$  cm, préalablement carcinome bronchiolo-alvéolaire)

- mucineux
- non mucineux
- mixte mucineux non mucineux

**Adénocarcinome à prédominance lépidique  $\leq 3$  cm avec infiltration  $\leq 5$  mm****Adénocarcinome envahissant**

- prédominance lépidique (préalablement bronchiolo-alvéolaire avec invasion de plus de 5 mm)
- prédominance acinaire
- prédominance papillaire
- prédominance micropapillaire
- prédominance solide avec production de mucine

**Variants**

Adénocarcinome mucineux envahissant (préalablement carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux)

Adénocarcinome colloïde

Adénocarcinome foetal (bas grade et haut grade)

Adénocarcinome entérique

*Adapté de Travis et coll. [79].*

Plusieurs modifications importantes sont proposées par rapport à la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2004 qui s'appliquait jusqu'à ce jour [80, 81]. Cette nouvelle classification détaille plus précisément les différents sous-types histologiques d'adénocarcinome invasif selon leur architecture prédominante présente dans le spécimen de résection : prédominance lépidique (anciennement carcinome bronchio-alvéolaire), acinaire, papillaire, solide et micropapillaire. Une différence de 5 % permet de déterminer le sous-type prédominant. La valeur pronostique de cette nouvelle classification a été démontrée pour les adénocarcinomes de stade I, permettant d'identifier trois groupes pronostiques selon le sous-type histologique [82].

Un autre changement important est l'introduction des termes d'adénocarcinome in situ pour les tumeurs uniques de 3 cm ou moins, d'architecture lépidique sans foyer d'invasion et d'adénocarcinome avec invasion minime, pour les tumeurs uniques de 3 cm ou moins, d'architecture lépidique avec un envahissement de  $\leq 0,5$  cm. Ces concepts ont été proposés pour définir les patients qui auraient respectivement 100 % ou presque 100 % de survie sans maladie à la suite d'une résection complète [82-84].

### **Stations ganglionnaires**

**La dissection systématique de toutes les stations ganglionnaires devrait être effectuée.** Le degré d'influence de cette analyse sur le pronostic demeure par contre controversé [85-88]. Les arguments en faveur de la dissection ganglionnaire systématique sont une amélioration de la

précision du stade de la maladie et un meilleur contrôle local en raison de la résection de micrométastases non détectées et une diminution du risque de laisser des lésions résiduelles [89-94]. Plusieurs études ont rapporté une meilleure survie chez les patients ayant eu une dissection ganglionnaire systématique par rapport à l'échantillonnage de quelques stations [89-91, 93-97]. Les taux de récurrence locale, de métastases à distance et de survie sans progression favorisent l'utilisation de la dissection ganglionnaire systématique [89-91, 93, 94].

Un argument contre cette pratique est l'augmentation de la morbidité opératoire. À cet égard, aucune différence significative n'a été démontrée entre les patients ayant eu une dissection ganglionnaire systématique et ceux pour lesquels l'échantillonnage de quelques stations a été effectué [91, 94, 95, 98]. De même, aucune différence entre les groupes n'a été notée au niveau de la durée de l'hospitalisation, des dommages possibles causés au médiastin et de la mortalité postopératoire.

Le CAP recommande que la dissection ganglionnaire systématique soit effectuée tandis que l'UICC recommande qu'au moins six stations soient échantillonnées et analysées pour la confirmation du statut pN0 [78, 99, 100]. Trois de ces stations doivent être médiastinales (incluant la station subcarinale) et trois doivent provenir de la station N1.

### **PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS EN VUE D'ANALYSE MOLÉCULAIRE**

#### **Délais d'acheminement**

Le CAP recommande qu'une procédure soit mise en place pour qu'un spécimen pour lequel une analyse biomoléculaire est prévue soit acheminé au laboratoire d'analyse dans les 3 jours ouvrables suivant son prélèvement pour un laboratoire à l'extérieur du centre de prélèvements et dans les 24 heures pour un laboratoire présent au centre de prélèvements [101].

#### **Choix des échantillons**

L'analyse des mutations de l'EGFR et du réarrangement d'ALK peut être effectuée sur des spécimens provenant de différentes procédures : résection chirurgicale, biopsie, endoscopie, biopsie transthoracique à l'aiguille et aspiration par aiguille fine ou ponction pleurale. En général, les spécimens de résection procurent beaucoup de matériel permettant l'enrichissement en cellules malignes pour effectuer une analyse complète. Cependant, les spécimens de tumeurs du poumon à un stade avancé peuvent provenir de petites biopsies ou de cytologies comme le liquide pleural ou l'aspiration à l'aiguille fine.

Les laboratoires proposant des analyses devraient déterminer les exigences pour chaque type de spécimen à analyser. Le pathologiste a un rôle central à jouer avec les laboratoires d'analyse moléculaire et d'histologie pour s'assurer que le matériel adéquat est disponible pour l'analyse [102]. Le CAP recommande que le choix de l'échantillon à analyser soit fait par un pathologiste familier avec les tests moléculaires en prenant en considération le contenu en cellules tumorales de l'échantillon et la qualité de l'ADN susceptibles d'être influencés par des fixateurs et d'autres solutions utilisées en histologie [101].

Il a été montré que les blocs cellulaires provenant de la cytologie, d'empreintes cytologiques ou d'aspiration peuvent être utilisés pour l'analyse moléculaire [103-110]. Le type de fixation utilisé peut être propre à chaque échantillon et peut inclure le formol ou l'alcool. Les culots cellulaires produits à partir de ces échantillons sont généralement transformés en blocs de paraffine. Les aspirations à l'aiguille fine, les fluides et les empreintes peuvent être préférentiellement placés sur des lames. En effet, des études ont montré que l'analyse moléculaire d'empreintes cytologiques (*smear*) sur lame est possible [111, 112].

Les méthodes de lavage bronchique, de lavage bronchoalvéolaire et de brosse bronchique ne sont pas toujours appropriées pour l'analyse moléculaire en raison d'une faible proportion de cellules tumorales [102].

**ANALYSE DES ÉCHANTILLONS (EGFR ET ALK)****À quel moment faire la demande?**

La demande d'analyse de mutations pour l'EGFR et ALK doit être faite au moment du diagnostic chez les patients atteints d'une maladie avancée (stade IV) pour lesquels un traitement est envisagé. L'analyse doit être faite lors de la récurrence ou de la progression chez les patients n'ayant pas été testés pour l'EGFR et ALK lors des traitements antérieurs.

Bien que la réponse aux thérapies ciblées soit généralement bonne, la maladie finit par progresser en raison d'une résistance au traitement [113-116]. Plusieurs mécanismes ont été identifiés mais l'implication clinique au niveau du traitement demeure inconnue [114, 115, 117, 118]. Une nouvelle analyse moléculaire doit être faite exclusivement sur une nouvelle biopsie en présence de progression de la maladie lorsque le test a été fait préalablement au premier traitement [102].

**Qui tester?**

La présence de mutations de l'EGFR a été détectée chez plusieurs types histologiques du cancer du poumon, mais principalement chez les adénocarcinomes ou chez les carcinomes avec une composante d'adénocarcinome, incluant les carcinomes adénoépidermoïdes [101]. La présence de mutations au niveau de l'EGFR est peu fréquente chez les carcinomes épidermoïdes en l'absence de composante d'adénocarcinome [119-130]. Quelques études ont montré la présence de mutations de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes mais à de faibles fréquences [131-139].

Les carcinomes à grandes cellules indifférenciées avec une composante d'adénocarcinome (histologie ou IHC) ou en l'absence de composante épidermoïde (IHC) doivent aussi être considérés pour des analyses de l'EGFR et d'ALK. La présence de mutations de l'EGFR n'a pas été observée dans les CPPC sauf dans quelques cas exceptionnels en présence de composante d'adénocarcinome [140-145].

La présence de réarrangement d'ALK a été observée chez les adénocarcinomes [146-152]. Elle est peu fréquente chez les cancers épidermoïdes en l'absence de composante d'adénocarcinome [153-155].

Le CAP recommande que les analyses pour l'EGFR et ALK soient effectuées pour les adénocarcinomes et les cancers du poumon mixtes avec une composante d'adénocarcinome, indépendamment du grade histologique [101]. Dans le cadre de spécimens de cancer du poumon entièrement excisés, les analyses de l'EGFR et d'ALK ne sont pas recommandées en présence de carcinome épidermoïde, de carcinome à petites cellules ou de carcinome à grandes cellules en l'absence de composante d'adénocarcinome.

**Priorité d'analyse**

Les laboratoires de pathologie devraient mettre en place une procédure pour effectuer efficacement les tests moléculaires lors de l'analyse des adénocarcinomes pulmonaires. Pour les analyses de l'EGFR et d'ALK, le CAP suggère que l'analyse de mutations de l'EGFR soit faite dans un premier

temps et l'analyse du réarrangement d'ALK, dans un deuxième temps, seulement chez les patients ayant un EGFR de type sauvage [101]. Ceci repose sur le fait que la présence d'altération au niveau de l'EGFR et d'ALK est mutuellement exclusive, à quelques rares cas d'exception [156-158].

#### **Délai de disponibilité des résultats**

En l'absence de données publiées pour établir une recommandation fondée sur les preuves, le CAP recommande que les résultats des analyses pour l'EGFR et ALK soient disponibles dans les cinq jours ouvrables jusqu'à un maximum de dix jours ouvrables [101]. Ce temps couvre la période allant de la réception du spécimen par le laboratoire de pathologie où les analyses sont effectuées à la transmission des résultats à l'équipe de soins cliniques. Ce temps peut être critique pour les patients présentant un stade avancé de la maladie.

#### **Analyse de l'EGFR**

Le CAP recommande de rechercher les mutations dont la fréquence est supérieure à 1 % lors de l'analyse de l'EGFR [101]. Les experts du Québec recommandent minimalement l'analyse de la délétion de l'exon 19 et de la mutation L858R. L'analyse des autres mutations, comme par exemple les mutations de l'exon 18 et de l'exon 20, n'est pas obligatoire pour l'instant.

Les deux mutations les plus fréquentes sont la délétion de l'exon 19 et la mutation ponctuelle de l'exon 21, L858R, représentant 90 % de toutes les mutations de l'EGFR. Le test de routine pour l'EGFR devrait être conçu pour détecter non seulement les délétions de 15 et 18 paires de bases de l'exon 19, mais aussi les délétions moins fréquentes de 9, 12, 24 et 27 paires de bases, ainsi que les insertions de 15 et 18 paires de bases [159]. L'exon 18 devrait être analysé pour les mutations E709 et G719; l'exon 20 pour les mutations S768, T790M et les insertions possibles; et l'exon 21 pour les mutations L858R, T854 et L861Q. La présence de la mutation T790M et les insertions dans l'exon 20 sont associées à la résistance au traitement des inhibiteurs TK de la première génération [160-163]. Ceci devrait être indiqué dans le rapport d'analyse.

La détection de nouvelles mutations ou de mutations rarement rapportées doit être considérée avec la plus grande prudence et devrait inciter à une reprise de l'analyse avec du nouveau matériel [101].

**Analyse d'ALK**

Les approches actuelles pour détecter les réarrangements d'ALK incluent l'utilisation de l'IHC, du FISH et du RT-PCR. **Le FISH est actuellement considéré comme le standard car il détecte l'inversion et la translocation d'ALK, peu importe le partenaire de fusion [164, 165]. Tous les patients avec un résultat IHC 1+/2+ et 3+ doivent être confirmés par FISH [164].**

Le FISH demande plus de temps que les autres techniques et nécessite un certain niveau d'expertise. Plusieurs études ont montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 90 % à 100 % [164].

Chaque réarrangement d'ALK se traduit par la surexpression de la protéine; l'IHC peut alors être utilisée pour l'analyse d'ALK. L'IHC est relativement peu coûteuse, rapide, ne demande pas d'expertise additionnelle et est largement disponible. Les points à prendre en considération sont la préparation des tissus, la diversité des anticorps, l'amélioration du signal et le système d'interprétation [164]. Il existe trois principaux anticorps disponibles commercialement et couramment utilisés dans la littérature : le clone 5A4 (Novocastra, Leica), ALK 1 (Dako) et D5F3 (Ventana). L'utilisation séquentielle de l'IHC comme système d'identification de routine et du FISH pour la confirmation du résultat, a montré une sensibilité et une spécificité de presque 100 % [166].

Le CAP recommande l'utilisation du FISH pour la sélection des patients admissibles à une thérapie avec un inhibiteur d'ALK [101]. L'IHC doit être considérée pour l'identification de routine et comme méthode de sélection pour le FISH. La validité externe du test doit être démontrée.

Le RT-PCR détecte les réarrangements d'ALK avec une haute sensibilité, mais ne détecte que les variantes de fusion connues. Il est techniquement plus difficile à faire à partir de spécimens fixés au formol. De ce fait, il est moins utilisé que les deux autres techniques. Le CAP ne recommande pas l'utilisation du RT-PCR comme alternative au FISH pour la détection du réarrangement d'ALK [101].

**Différenciation adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes**

Le CPNPC inclut les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les cancers à grandes cellules. Contrairement à l'OMS, l'IASLC recommande l'utilisation limitée de la classification non spécifiée. La différenciation entre les différents types permet d'orienter le choix de traitement. En l'absence de différenciation claire à la suite d'examens cytologiques et histologiques du spécimen, des marqueurs immunohistochimiques et histologiques doivent être utilisés pour typer un CPNPC. **Les marqueurs les plus fréquemment utilisés pour l'identification des adénocarcinomes sont la coloration de la mucine et la détermination de l'expression du *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) et de la napsine A et pour les carcinomes épidermoïdes, l'identification de p63 et de la cytokératine 5/6 (CK5/6).**

L'expression de TTF-1 et p63 a démontré une grande sensibilité pour l'identification de leur sous-type histologique respectif [79, 167-172]. Les tests pour des marqueurs alternatifs tels que CK7 (adénocarcinome) et 34bE12 (carcinome épidermoïdes) peuvent aussi être utilisés pour les cas intermédiaires mais possèdent une sensibilité et une spécificité plus faibles [168-170, 173, 174]. Ils ne sont généralement pas utilisés comme tests diagnostiques de routine. Récemment, l'expression de p40, spécifique à une forme non transactivée ou tronquée de p63, a été associée à une caractérisation plus spécifique des carcinomes épidermoïdes [172, 175-181].

De nombreux algorithmes pour différencier l'adénocarcinome du carcinome épidermoïde ont été discutés dans la littérature, la plupart incluant les marqueurs TTF-1 et p63 avec ou sans un troisième ou un quatrième marqueur. Rekhtman et coll. ont récemment rapporté une précision de 100 % pour les petites biopsies (diagnostic confirmé à la résection chirurgicale) avec l'utilisation de TTF-1 et de p63 comme premiers marqueurs et l'ajout de CK5/6 pour les cas ambigus [171]. L'IASLC recommande l'utilisation de TTF-1 (adénocarcinome) et de p63 (carcinome épidermoïde) avec ou sans mucine pour la différenciation de la majorité des CPNPC [79, 182]. En l'absence de preuve morphologique ou immunohistochimique claire de différenciation, une tumeur peut être classée comme CPNPC non spécifié. À cet égard, l'IASLC estime que moins de 5 % des cas de CPNPC devraient être classés comme non spécifiés [79, 182]. Le tableau suivant résume les principaux marqueurs utilisés.

**Différenciation des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes**

	Adénocarcinome		Carcinome épidermoïde	
	TTF-1	+/- mucine	p63/p40	+/- CK5/6
Favorisant l'adénocarcinome	+	+	-	-
	+	+	p63 faible	-
Favorisant le carcinome épidermoïde	-	-	+	+/-
Non spécifié	-	-	-	-

*Adapté de Davidson et coll. [183].*

### Indications d'une thérapie néoadjuvante précédant la résection d'un CPNPC de type non-Pancoast

L'utilisation d'une thérapie néoadjuvante pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III chez qui une résection est envisagée est controversée. Toutefois, en ce qui a trait à la chimiothérapie néoadjuvante, plusieurs méta-analyses ont conclu à un bénéfice clinique et divers organismes recommandent aujourd'hui son utilisation. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stades I-II, la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée. Bien que la chimioradiothérapie néoadjuvante soit associée à une meilleure réponse que la chimiothérapie néoadjuvante, elle n'entraîne pas une meilleure survie sans progression ni une meilleure survie globale. Si après un traitement néoadjuvant la tumeur est jugée non résécable, le traitement devrait être complété à des doses considérées comme radicales

(radiothérapie : ad 60 Gy). Au Québec, la chimiothérapie adjuvante est utilisée par une plus grande proportion d'experts que la chimioradiothérapie néoadjuvante. L'efficacité comparative de la chimiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie adjuvante n'a pas été étudiée.

### Chimiothérapie néoadjuvante

Plusieurs études randomisées ont comparé l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie à celle de la chirurgie seule, et la plupart d'entre elles n'ont démontré aucun avantage de survie globale significatif [184-196]. Presque toutes ces études comportaient un petit échantillon et étaient limitées en puissance. Toutefois, en combinant les résultats de ces études, des méta-analyses ont démontré un bénéfice de survie globale statistiquement significatif (tableau ci-dessous) [194, 197-200].

### Résultats des méta-analyses comparant la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie à la chirurgie seule

Méta-analyse	Nombre d'études	n	Stade	Survie globale (chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie vs chirurgie seule)
Burdett et coll. 2014 (NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group) [200]	15	2 385	I-III	HR = 0,87 (IC 95 % : 0,78-0,96); p = 0,007
Horita et coll. 2013 [199]	16	3 728	I-III	HR = 0,84 (IC 95 % : 0,77-91); p < 0,001
	7	1 447	III	HR = 0,77 (IC 95 % : 0,68-0,87); p < 0,001
Song et coll. 2010 [197]	13	3 224	I-III	HR = 0,84 (IC 95 % : 0,77-0,92); p = 0,0001
	8	1 586	III	HR = 0,84 [IC 95 % : 0,75-0,95]; p = 0,0005

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Ces résultats démontrent que la chimiothérapie néoadjuvante est associée à une réduction du risque de mortalité statistiquement significative d'une ampleur de 11 % à 16 % pour les populations globales étudiées, et de 16 % à 23 % pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III en particulier. Il est important de rappeler que seulement une sous-population de patients de stade III sélectionnés serait toutefois susceptible de bénéficier d'une chirurgie ([détails](#)). Pour les patients de stades I et II, peu de données sont disponibles et celles-ci proviennent d'analyses de sous-groupes. Une analyse de sous-groupes de l'étude randomisée de Scacgliotti et coll. n'a montré aucune différence de survie globale associée à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients de stades IB et IIA (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,58-1,19]; p = 0,94) [194]. Dans la méta-analyse de Song et coll. [197], les résultats d'une étude randomisée chinoise sont rapportés, lesquels démontrent que la chimiothérapie néoadjuvante n'apporte aucun avantage de survie globale pour les patients de stade I (HR = 0,99 [IC 95 % : 0,56-1,76]; p = 0,97) et qu'elle serait même délétère pour ceux de stade II (HR = 2,35 [IC 95 % : 1,03-5,38]; p = 0,042) [201]. Selon l'abrégé de cet article, 1 à 2 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ont été administrés et l'échantillon des sous-groupes était petit (stade I : n = 99 et stade II : n = 47).

L'ESMO mentionne qu'un traitement néoadjuvant peut permettre d'obtenir une cytoréduction et ainsi favoriser la résection complète de la tumeur [64].

### **Chimioradiothérapie néoadjuvante**

Cinq études de phase II évaluant l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante ont été répertoriées (tableau ci-dessous) [202-206]. Les taux de réponse objective ont varié de 48 % à 81 %; la majorité de ces réponses étaient toutefois partielles. Des résections complètes ont pu être réalisées chez 29 % à 56 % des patients. Les patients chez qui une résection ou une résection complète a été effectuée ont bénéficié d'une meilleure survie globale [202, 203, 205]. Les toxicités ont varié selon les études; un taux de toxicité global de 10 % [202], aucune toxicité de grade 3 ou plus [203], un taux de toxicité global d'au moins 76 % (leucopénie : 76 % et toxicités non hématologiques : 9 %) [204], ou n'ont pas été détaillées [205, 206].

**Évaluation de l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante**

Étude	n	Stade	Traitement	Réponse objective/ complète	Résection/R0	Survie globale à 5 ans
Friedel et coll. 2010 [202]	120	IIIA : 25 % IIIB : 73 %	Induction (4 cycles) : carboplatine/paclitaxel CRTc (3 semaines) : carboplatine/paclitaxel + 45 Gy, 1,5 Gy/fx, 2 fx/jour	48 % <sup>1</sup> /13 %	75 %/48 %	22 % R0 : 43 %
Friedel et coll. 2000 [203]	93	IIIA : 16 % IIIB : 84 %	CRTc : 2 cycles cisplatine/ vindésine + 36 Gy/18 fx	70 %/3 %	65 %/53 %	24 % R : 39 %
Katakami et coll. 1998 [204]	42	IIIA : 24 % IIIB : 76 %	CRTc : 2 cycles cisplatine/ étoposide + 50 Gy/25 fx	81 %/2,4 %	50 %/45 %	11 %
Milstein et coll. 1996 [205]	36	IIIA : 69 % IIIB : 31 %	CRTc : 2 cycles cisplatine/ étoposide + 50,4 Gy/28 fx	67 %/0 %	67 %/56 %	À 2 ans : 39 % R : 57 %
Weiden et coll. (Lung Cancer Study Group) 1994 [206]	85	IIIA : 80 % minimal IIIB : 13 %	CRTc : 2 cycles cisplatine/5FU + 30 Gy/15 fx	56 %/2,4 %	52 %/29 %	Médiane : 13 mois

<sup>1</sup> Restadification à la baisse.

CRTc : chimioradiothérapie concomitante; fx : fraction; Gy : gray; n : nombre de patients; R : sous groupe résection; R0 : résection complète.

**Comparaison de la chimiothérapie néoadjuvante à la chimioradiothérapie néoadjuvante**

En 2008, Thomas et coll. du German Lung Cancer Cooperative Group ont publié les résultats d'une étude de phase III randomisée comparant l'efficacité de la chimiothérapie d'induction (3 cycles de cisplatine/étoposide) combinée ou non à une chimioradiothérapie néoadjuvante

(carboplatine/vindésine + 45 Gy à 2 fois 1,5 Gy/jour) chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III (n = 524; stades IIIA : 33 % et IIIB : 67 %) [207]. La proportion de patients ayant bénéficié d'une chirurgie a été similaire dans les deux groupes (54 % contre 59 %), de même que le taux de résection complète (37 % contre 32 %). Chez les patients ayant bénéficié d'une résection complète, la chimioradiothérapie néoadjuvante

a été associée à de meilleurs taux de *downstaging* médiastinal (46 % contre 29 %;  $p = 0,02$ ) et de réponse pathologique (60 % contre 20 %;  $p < 0,0001$ ). Aucune différence de la survie sans progression (HR = 0,99 [IC 95 % : 0,81-1,19];  $p = 0,87$ ) et de la survie globale (HR = 1,00 [IC 95 % : 0,83-1,22];  $p = 0,97$ ) n'a été démontrée entre les groupes. Les taux de mortalité opératoire ont été plus élevés dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante que dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule pour les sous-groupes lobectomie/bilobectomie (7,5 % contre 2,4 %;  $p = 0,12$ ) et pneumonectomie (14 % contre 5,5 %;  $p = 0,14$ ), bien que ces différences n'aient pas été statistiquement significatives.

Dans une étude rétrospective, Higgins et coll. ont comparé les résultats d'innocuité et d'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante à ceux de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III-N2 ( $n = 101$ ) [208]. La chimiothérapie consistait en un doublet à base de platine et la dose totale médiane de radiothérapie était de 45 Gy. Le choix du traitement néoadjuvant était fait selon la préférence du médecin, mais les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les groupes. Le taux de résection n'a pas été significativement différent entre les groupes chimiothérapie et chimioradiothérapie (69 % contre 84 %;  $p = 0,1$ ). Bien que le taux de réponse médiastinale pathologique complète ait été plus élevé dans le groupe chimioradiothérapie (65 % contre 35 %;  $p = 0,02$ ), la survie globale n'a pas été différente entre les groupes (41 % contre 39 %;

$p = 0,65$ ). Les taux de toxicités de grade 3 ou plus hématologiques et non hématologiques ont été de 16 % et 0 % dans le groupe chimiothérapie et de 24 % et 10 % dans le groupe chimioradiothérapie ( $p =$  non significatifs).

Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA présentant une atteinte N2 limitée, l'ESMO et l'ACCP recommandent la chimioradiothérapie radicale ou la thérapie d'induction suivie d'une chirurgie [64, 209]. L'ACCP ajoute que ces options doivent être préférées à la radiothérapie ou à la chirurgie seule [209]. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA-N2 chez qui une chirurgie est envisagée, le NCCN mentionne que 50 % des institutions de leurs membres utilisent la chimioradiothérapie néoadjuvante et que l'autre 50 % utilisent la chimiothérapie néoadjuvante; il est mentionné que la survie globale est similaire pour les deux options si une radiothérapie adjuvante est administrée lorsqu'elle ne l'est pas en néoadjuvant [7].

**Protocoles de chimio(radio)thérapie néoadjuvante pour le traitement du CPNPC**

Au Québec, les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante les plus utilisés par les experts sont, en ordre décroissant, platine/vinorelbine et platine/gemcitabine.

Aucune étude randomisée n'a comparé les différents protocoles de chimiothérapie néoadjuvante entre eux; il n'y a donc pas de standard unique. Parmi les études ayant comparé l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante à celle de la chirurgie seule, quelques-unes ont montré un bénéfice de survie globale en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante [188, 194, 210]. Dans ces études, les combinaisons utilisées ont été cisplatine/gemcitabine [194], cisplatine/mitomycine/ifosfamide [188] et cisplatine/doxorubicine/cyclophosphamide ou cisplatine/étoposide (article rédigé en chinois) [210].

Le régime de chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante préféré par le NCCN est à base de cisplatine et étoposide [7]. Une dose de 45 Gy à 50 Gy, administrée en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy est recommandée.

**Chimioradiothérapie néoadjuvante pour le traitement du CPNPC de type Pancoast résécable ou potentiellement résécable**

Les experts du Québec considèrent la chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante comme le traitement de choix pour les patients atteints d'un CPNPC de type Pancoast, dont la maladie est résécable ou potentiellement résécable. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée.

Aucune étude randomisée comparant l'efficacité des options de traitement des tumeurs du sillon supérieur n'a été publiée, vraisemblablement en raison du faible nombre de patients qui en sont affectés (< 5 % des cas de CPNPC) [211]. Quelques études observationnelles ont montré que l'utilisation de la chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante suivie d'une chirurgie est associée à des taux de survie globale à 5 ans de 37 % à 59 % chez ces patients [212-215]. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Évaluation de l'efficacité de la chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante**

Étude	Type d'étude	n	CRTc néoadjuvante	Chimiothérapie adjuvante	Patients opérés	Sous-groupe patients opérés		Survie globale à 5 ans
						R0	pRC	
Kunitoh et coll. 2008 (JCOG 9806) [214]	Prospective	76	2 cycles cisplatine/ mitomycine/ vindésine + 45 Gy/25 fx	Aucune	76 %	89 %	21 %	56 %
Rusch et coll. 2007 (SWOG 9416) [215]	Prospective	110	2 cycles cisplatine/ étoposide + 45 Gy/25 fx	2 cycles cisplatine/étoposide	86 %	94 %	36 %	44 %
Kappers et coll. 2009 [213]	Rétrospective	38	Cisplatine, faible dose quotidienne	Aucune	55 %	100 %	62 %	37 %
Fischer et coll. 2008 [212]	Rétrospective	44	2 cycles cisplatine/ étoposide + 45 Gy/25 fx	Aucune	100 %	89 %	30 %	59 %

CRTc : chimioradiothérapie concomitante; fx : fraction; Gy : gray; n : nombre de patients; pRC : réponse pathologique complète; R0 : résection complète.

Bien que la comparaison soit indirecte, les résultats de ces études semblent comparables à ceux obtenus avec la radiothérapie néoadjuvante. En effet, à partir de 23 études, Tamura et coll. ont calculé que le taux de survie globale moyen à 5 ans chez les patients ayant reçu une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie était de 36,5 % [216].

La chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante est l'option recommandée par le NCCN et l'ACCP pour les patients atteints d'un CPNPC du sillon supérieur [7, 217].

#### **Protocoles de chimioradiothérapie néoadjuvante pour les patients atteints d'une tumeur de type Pancoast**

Au Québec, les protocoles de chimioradiothérapie néoadjuvante les plus utilisés sont, en ordre décroissant, cisplatine/étoposide et cisplatine/vinorelbine, en concomitance avec une radiothérapie d'une dose totale de 45 Gy.

Aucune étude randomisée comparant directement un protocole à un autre n'est disponible; il n'y a donc pas de standard unique. Dans la littérature présentée au tableau ci-dessus, la combinaison cisplatine et étoposide a été utilisée dans les études de Rusch et coll. (SWOG 9416; Intergroup trial 0160) et de Fisher et coll. [212, 215]. Kunitoh et coll. (JCOG 9806) ont utilisé une combinaison de cisplatine, mitomycine et vindésine [214], alors que Kappers et coll. ont donné une faible dose quotidienne de cisplatine [213]. La combinaison cisplatine et vinorelbine est aussi une option acceptable

car, tout comme les options cisplatine/étoposide et cisplatine/mitomycine/vindésine, elle a été étudiée dans le cadre de chimioradiothérapie radicale du CPNPC de stade III [218-220]. Une dose de radiation de 45 Gy en 25 fractions quotidiennes de 1,8 Gy a été administrée dans les études mentionnées ci-haut [212, 214, 215].

#### **Pour les patients dont la tumeur n'est pas résécable, les experts du Québec sont d'avis qu'une dose supplémentaire de 15 Gy (total : 60 Gy) doit être administrée.**

Dans l'étude JCOG 9806, ces patients recevaient une dose supplémentaire de 21,6 Gy en 12 fractions [214]. Les résultats spécifiques à ces patients n'ont toutefois pas été rapportés.

Selon les experts, pour les patients dont la résécabilité est incertaine, un dilemme se pose. La résécabilité peut être réévaluée par TDM après l'administration d'une radiothérapie à raison de 45 Gy. Si la maladie est résécable, le patient évite le risque de morbidité lié aux radiations supplémentaires et est opéré, mais si la maladie n'est pas résécable, la complétion de l'irradiation à 60 Gy aura été interrompue, ce qui réduit son efficacité. De plus, si aucun délai n'est accordé après la chimioradiothérapie, la réponse pourrait ne pas être optimale au moment de l'évaluation, mais un tel délai serait encore plus nuisible si le patient n'est toujours pas résécable par la suite. L'administration d'une dose de 60 Gy d'emblée serait donc préférable pour les patients lorsque l'équipe traitante juge que la chimioradiothérapie ne rendra pas la maladie résécable, mais cette option

expose les patients dont la maladie devient résécable à une surirradiation. Ce dilemme doit être tranché en comité des thérapies du cancer afin de réserver le plus possible le traitement à 60 Gy aux patients dont la tumeur ne sera pas résécable.

#### **Résécabilité d'une tumeur de type Pancoast**

Aucune étude n'a spécifiquement déterminé les critères de résécabilité des tumeurs de type Pancoast. Les critères absolus de non-résécabilité de ce type de tumeur incluent [221, 222] :

- la présence de métastases à distance incluant une métastase cérébrale unique;
- l'atteinte des ganglions N2 (médiastinaux) ou contralatéraux (N3) ou supraclaviculaires (N3);
- l'atteinte du plexus brachial au-dessus de la racine du nerf thoracique T1;
- l'atteinte d'un corps vertébral lorsqu'une résection R0 est jugée impossible;
- l'atteinte de l'œsophage et ou de la trachée.

La résection d'une tumeur de type Pancoast devrait être effectuée dans un centre avec une expertise en chirurgie thoracique et en chirurgie de la colonne vertébrale (neurochirurgie).

Pour les patients atteints d'une tumeur de type Pancoast considérés pour une chirurgie de résection à visée curative, l'ACCP recommande de faire une IRM de l'ouverture supérieure du thorax et du plexus brachial pour caractériser l'envahissement potentiel des structures vasculaires ou de l'espace extradural, une stadification médiastinale invasive ainsi qu'une imagerie extrathoracique. Il est recommandé que tous les efforts possibles soient faits pour atteindre une résection complète [217].

**Bilan respiratoire préopératoire**

L'évaluation respiratoire préopératoire consiste à soumettre le patient à des tests successifs afin d'évaluer son risque chirurgical. En fonction des résultats obtenus à chaque étape, le clinicien juge si d'autres tests sont requis ou non. Le VEMS, la DLCO et la performance cardiorespiratoire à l'effort (VO<sub>2</sub>max) sont les principaux paramètres évalués pour l'estimation du risque chirurgical.

Les statistiques de la Society of Thoracic Surgeons et de l'European Society of Thoracic Surgeons indiquent que les taux de mortalité opératoire sont d'environ 1,6 % à 2,3 % pour la lobectomie et de 3,7 % à 6,7 % pour la pneumonectomie [223]. L'évaluation préopératoire d'un patient chez qui une résection est envisagée doit prendre en considération la probabilité de mortalité précoce d'une résection pulmonaire, la perte de fonction pulmonaire potentielle suivant la résection et le fait que le pronostic réservé aux patients qui ne sont pas traités par résection chirurgicale est mauvais [224]. La présente sous-section est principalement basée sur le guide de pratique clinique publié par l'ACCP en 2013 [223] et celui de l'ERS/ESTS publié en 2009 [225].

La première étape de l'évaluation respiratoire préopératoire consiste à mesurer le VEMS et la DLCO. Ces paramètres ont une certaine valeur prédictive du risque de mortalité et de morbidité. En effet, des VEMS préopératoires de ≤ 30 % et ≥ 60 % sont associés à des taux de complications respiratoires de 41 % et 12 % respectivement [226]. De même,

les taux de complications respiratoires associés à des valeurs de DLCO préopératoires de ≤ 30 % et ≥ 60 % sont de 75 % et 12 %. Dans leur guide de pratique clinique conjoint, l'ERS et l'ESTS recommandent que, pour les patients présentant un VEMS et une DLCO > 80 %, la résection soit offerte d'emblée [225]. Lorsque cette condition n'est pas respectée, le VEMS et la DLCO postopératoires prédits (POP) doivent être estimés.

Afin de déterminer le VEMS et la DLCO POP, des formules différentes sont utilisées relativement au type de résection planifié [223]. Lorsqu'une pneumonectomie est envisagée, la formule utilisée prend en compte les résultats de perfusion à la scintigraphie pulmonaire :

$$\text{VEMS POP} = \text{VEMS préopératoire} \times (1 - \text{fraction de la perfusion totale pour le poumon à réséquer})$$

La formule est la même pour la DLCO POP. Lorsqu'une lobectomie est envisagée, c'est la méthode anatomique qui est utilisée :

$$\text{VEMS POP} = \text{VEMS préopératoire} \times (1 - y/z)$$

où y est égal au nombre de segments fonctionnels à réséquer et z, le nombre total de segments fonctionnels des deux poumons. La même formule est utilisée pour le calcul de la DLCO POP. Il est à noter qu'à la suite de la chirurgie, en raison de l'effet de réduction du volume pulmonaire dont bénéficient certains patients atteints d'une MPOC, les valeurs de fonction pulmonaire peuvent être réduites avec une ampleur moindre que celles prédites par les calculs, voire même augmentées [223].

Selon les dernières recommandations de l'ACCP de 2013, dans le cas où le VEMS et la DLCO PPO sont toutes deux  $> 60\%$ , le risque du patient est considéré comme faible et aucun autre test n'est recommandé [223]. Des patients présentant des valeurs aussi basses que  $30\%$  pourraient toutefois aussi bénéficier d'une chirurgie avec un niveau de risque relativement acceptable. Dans une étude prospective, Puente-Maestù et coll. ont évalué un sous-groupe de patients présentant un VEMS et une DLCO POP  $\geq 30\%$ , avec au moins l'une des deux valeurs comprise entre  $30\%$  et  $40\%$ , et présentant un pic de VO<sub>2</sub> POP  $> 10$  ml/kg/min [227]. Le taux de mortalité périopératoire a été de  $13,5\%$ . C'est donc dire que la détermination de la consommation d'O<sub>2</sub> s'avère particulièrement importante pour stratifier les patients présentant des valeurs de fonction pulmonaire POP à la limite basse. La consommation d'O<sub>2</sub> est mesurée à l'aide de tests d'exercice à l'effort. Selon les données actuelles, le risque chirurgical est lié au VO<sub>2</sub>max du patient, en fonction des seuils suivants :

- risque faible : VO<sub>2</sub>max  $> 20$  ml/kg/min ou  $> 75\%$  prédit;
- risque modéré : VO<sub>2</sub>max  $10$  à  $20$  ml/kg/min ou  $35\%$  à  $75\%$  prédit;
- risque élevé : VO<sub>2</sub>max  $< 10$  ml/kg/min ou  $< 35\%$  prédit.

Brunelli et coll. (guide de l'ACCP) définissent le risque comme suit [223] :

- faible : le risque de mortalité attendu est  $< 1\%$ . Une résection majeure peut être réalisée.

- modéré : le risque de morbidité et de mortalité peut varier en fonction des valeurs POP, de la tolérance à l'exercice et de l'étendue de la résection. Les risques et bénéfices doivent être discutés avec le patient.
- élevé : le risque de mortalité après une résection majeure standard est  $> 10\%$ . Le risque de morbidité cardiopulmonaire sévère est considérable et une perte de fonction résiduelle est attendue.

Afin de pallier à la difficulté d'accès aux appareils utilisés pour les tests à l'effort, qui prévaut dans certains centres, l'ACCP propose une alternative d'épreuve à l'effort qui ne requiert aucune technologie particulière, soit une épreuve de montée en escalier ou un test de marche à pied [223]. Ces tests doivent toutefois être restreints aux patients dont l'une des valeurs de VEMS ou de DLCO POP est  $< 60\%$ , mais toutes deux  $> 30\%$ . Si le patient peut franchir plus de  $22$  m d'altitude de marches d'escalier ou plus de  $400$  m de marche à pied, son risque chirurgical est considéré comme faible. Des études ont montré que pratiquement tous les patients capables de monter  $22$  m d'escalier ou de marcher  $400$  m présentent un pic de VO<sub>2</sub>  $> 15$  ml/kg/min [228, 229]. De plus, l'altitude de montée en escalier ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ) et la distance parcourue à la marche ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ) ont été corrélées significativement avec le pic de VO<sub>2</sub>. Pour les patients qui ne parviennent pas à franchir ces distances, ou pour ceux dont le VEMS ou la DLCO POP est  $< 30\%$ , un test à l'effort mesurant le VO<sub>2</sub>max doit être utilisé [223].

**Lobectomie et résection sublobaire**

La lobectomie (pneumonectomie lorsque plus appropriée) est le standard chirurgical pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Chez les patients pour qui le risque chirurgical pour la lobectomie est trop élevé (comorbidités respiratoires et/ou cardiaques), la résection sublobaire est une alternative à considérer. Lorsque la résection sublobaire est indiquée, la curiethérapie adjuvante avec un implant d'iode-125 ne semble pas améliorer le contrôle local.

Ginsberg et coll. ont publié la seule étude randomisée comparant la résection sublobaire à la lobectomie chez des patients atteints d'un CPNPC de stade T1N0 de  $\leq 3$  cm (n = 276) [230]. Les analyses ont été faites *per protocole* (n = 246) et le seuil de signification statistique pour la survie globale et la survie sans maladie a été prédéfini à 0,1 (unilatéral). Les données présentées ici sont celles corrigées par les auteurs à la suite d'inconsistances relevées [231]. Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui a trait aux taux de complications et de décès postopératoires. Après un suivi minimum de 4,5 ans, le taux d'échec locorégional a été 2,8 fois plus élevé dans le groupe résection sublobaire que dans le groupe lobectomie (taux par personne/an : 0,054 contre 0,019; p = 0,009). De même, le taux de décès global a été plus élevé de 40 % dans le groupe résection sublobaire (taux par personne/an : 0,096 contre 0,068; p = 0,062). La différence initialement démontrée entre les groupes au niveau du taux de décès spécifique au cancer du poumon n'était plus significative après correction (taux par personne/an : 0,063 contre 0,043; p = 0,107).

Par la suite, plusieurs centres ont publié une analyse rétrospective de leur expérience, avec des résultats parfois corroborant ceux de Ginsberg et coll., parfois ne montrant aucune différence entre la résection sublobaire et la lobectomie [232-245]. Toutefois, dans pratiquement toutes ces études, les caractéristiques de base des patients présentaient des déséquilibres entre les groupes, rendant difficile l'interprétation. Deux études apparaissent un peu plus intéressantes du fait que les groupes étaient plus semblables. Okada et coll. (n = 567) et Koike et coll. (n = 233) ont offert une résection sublobaire aux patients atteints d'un CPNPC de stade T1N0M0 de  $\leq 2$  cm et capables de tolérer une lobectomie [238, 241]. Leur consentement décidait de la répartition entre les groupes résection sublobaire et lobectomie. Aucune différence n'a été détectée dans les deux études au niveau de la survie sans maladie (p = 0,93 et p = 0,28, respectivement) et de la survie globale (p = 0,91 et p = 0,106, respectivement). En raison du niveau de preuve plus faible de ces études, le standard chirurgical demeure la lobectomie. Deux études randomisées comparant la résection sublobaire à la lobectomie sont présentement inscrites sur ClinicalTrials.gov (NCT00499330 et NCT01707888); les résultats sont attendus pour 2020 et 2021.

Chez les patients à haut risque chirurgical, des données ont suggéré que la résection sublobaire associée à une curiethérapie adjuvante avec un implant d'iode-125 placé sur la ligne de suture peut améliorer le contrôle local [246]. À cet effet, Fernando et coll. ont présenté un abrégé de l'étude randomisée multicentrique ACOSOG Z4032 à l'ASCO 2013 (n = 224) [247]. Après un suivi médian de 4,06 ans, aucune différence n'a été observée entre les groupes résection sublobaire/curiethérapie adjuvante et résection sublobaire seule au niveau de la récurrence locale (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,41-1,85]; p = 0,72) ou de la récurrence locale/décès (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,50-1,32]; p = 0,4). La survie globale à 3 ans a été de 72 % et 71 % respectivement (p = 0,81). Pour le sous-groupe de patients dont la marge était potentiellement compromise, les taux de récurrence locale et de récurrence locale/décès ont aussi été similaires entre les groupes.

**Chirurgie des tumeurs de la bronche souche avec atteinte ou non de la carène**

Bien que techniquement difficile, la possibilité de réséquer une tumeur de la bronche souche doit être considérée. En effet, de nombreuses améliorations procédurales ont permis d'augmenter la survie et de diminuer les complications. Ce type d'intervention doit être effectué dans un centre surspécialisé ayant un volume d'activité élevé. La résection des tumeurs de la bronche souche avec atteinte ou non de la carène pose un grand défi au chirurgien thoracique. L'amélioration des techniques chirurgicales, des procédures d'anesthésie et des soins périopératoires ont contribué à diminuer les complications et à augmenter la survie des patients [248-250]. Les principales causes de mortalité liées à la résection de ces tumeurs sont l'œdème pulmonaire non cardiogénique associé au syndrome de détresse respiratoire aigu et les complications anastomotiques [250]. Le facteur indépendant de survie globale le plus robuste est le stade N [248, 249, 251]. Le tableau suivant présente les résultats de quelques études rétrospectives récentes, qui rapportent des expériences probablement plus représentatives de la pratique clinique d'aujourd'hui.

**Études rétrospectives récentes sur la résection d'un cancer du poumon localisé dans une bronche souche, envahissant ou non la carène**

Étude	n	Caractéristique(s)	Approche chirurgicale	Taux de mortalité reliée à l'opération	Taux de complications reliées à l'opération	Survie globale à 5 ans
Eichhorn et coll. 2013 [248]	64	• CPNPC proximité ou envahissant carène • intention curative (78 %) : cT3-4N0-2 (N2 à 1 station) M0	Pneumectomie avec résection bronchique en manchon	3 %	41 %	pN0 : 70 % N1 : 35 % N2 : 9 %
Kawaguchi et coll. 2012 [252]	48	• CPNPC à < 2 cm carène • pT3, M0	Lobectomie (81 %) ou pneumectomie (12 %)	nd	nd	55,2 % N0 : 92 % N1 : 46 % N2 : 36 %
Liu et coll. 2010 [253]	133	• cancer du poumon central (CPNPC 95 %) • T2-3N0-2M0	Lobectomie bronchoplastique (89 %) et carénoplastie (11 %)	0 %	13,5 %	31 % Ib : 69 % IIb : 41 % IIIA : 20 % IIIA(N2) : 17 %
Rea et coll. 2008 [249]	49	• CPNPC proximité ou envahissant carène	Pneumectomie avec résection bronchique en manchon	6,1 %	29 %	27,5 % N0 : 56 % N1 : 17 % N2 : 0 %
Yildizeli et coll. 2008 [254]	92	• CPNPC envahissant carène • pT4	Pneumectomie (95 %)	6,5 %	42,4 %	42,5 %
Macchiarini et coll. 2006 [251]	50	• CPNPC < 0,5 cm ou envahissant carène • N0-2 (N2 jusqu'à 2 niveaux)	Pneumectomie et lobectomie (90 %)	4 %	37 %	51 %

Nd : non disponible.

### Conduite chirurgicale lors de la découverte fortuite d'une atteinte ganglionnaire N2 durant l'opération

Lors de la découverte fortuite d'une atteinte ganglionnaire N2 durant l'opération, la conduite chirurgicale quant à la complétion ou non de la résection initialement planifiée est controversée. Aucune donnée comparative ne permet de savoir si la complétion de la chirurgie apporte un quelconque bénéfice au patient. La décision doit être prise par le chirurgien en salle d'opération. Si la chirurgie planifiée est une pneumonectomie, la résection ne devrait pas être complétée. L'investigation préopératoire doit être aussi rigoureuse que possible pour éviter une telle situation.

Environ 10 % à 15 % des patients ne présentant aucune adénopathie médiastinale (N2 négatif) à la TEP/TDM sont dans les faits atteints de métastases ganglionnaires N2 à l'examen pathologique [255-257]. Les stations

ganglionnaires présentant le plus souvent une atteinte occulte sont les stations 7 et 4 [255, 256, 258]. Les facteurs cliniques prédictifs indépendants d'une atteinte occulte N2 sont une tumeur de localisation centrale, une tumeur au lobe supérieur droit et une captation positive d'un ganglion N1 à la TEP [255]. Lors de l'opération, la découverte fortuite d'une atteinte ganglionnaire N2, confirmée à l'examen du tissu congelé, force le chirurgien à décider s'il complète la résection planifiée ou non. Les avis sur cette question sont partagés et aucune donnée comparative ne permet de savoir si la complétion de la chirurgie apporte réellement un bénéfice au patient.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de survie globale d'études rétrospectives chez des patients chez qui on a découvert fortuitement des métastases ganglionnaires médiastinales (N2) à la chirurgie, et chez qui la résection a été complétée.

### Résultats de survie pour les patients avec une atteinte N2 découverte fortuitement lors de la chirurgie, chez qui la résection a été complétée

Étude	n	Station ganglionnaire unique (% pts)	Survie globale à 5 ans
Lee et coll. 2013 [259]	46	72 %	33,5 %
Macia et coll. 2013 [260]	25	100 %	25 %
		Population globale : 66 %	35 %
		1 station seulement	40 %
		> 1 station	25 %
Cerfolio et coll. 2008 [258]	148		
Ma et coll. 2010 [261]	46	74 %	30,4 %

À titre de comparaison indirecte, deux études randomisées, celles d'Albain et coll. et de van Meerbeeck et coll. ont comparé la chirurgie à la radiothérapie après une thérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA-N2 [262, 263]. Les taux de survie globale à 5 ans ont été respectivement de 15,7 % et 27 % pour le groupe chirurgie et de 14 % et 20 % pour le groupe radiothérapie. Il est toutefois à noter que le stade IIIA-N2 de ces patients avait été confirmé en préopératoire. De plus, un traitement néoadjuvant n'a pas été offert aux patients inclus dans les études du tableau ci-dessus (N2 occulte).

Des données indirectes, provenant de l'étude randomisée d'Albain et coll., soulèvent un doute quant au bénéfice à compléter la résection lors de la découverte fortuite d'une atteinte N2 si le type de résection indiqué est la pneumonectomie [262]. Dans une analyse exploratoire, les patients du groupe chirurgie chez qui une pneumonectomie a été pratiquée ont été appariés à des patients similaires du groupe radiothérapie. Bien que non significativement différente, la survie globale médiane a été plus courte d'environ 10 mois dans le groupe pneumonectomie (18,9 contre 29,4 mois). Il est toutefois à noter que parmi les seize décès reliés au traitement, quatorze sont survenus après une pneumonectomie. De plus, l'étude de Van Meerbeeck et coll. suggère que la pneumonectomie dans un tel contexte est liée à des résultats de survie globale significativement moins élevés que ceux obtenus avec une (bi)lobectomie (survie globale à 5 ans : 12 % contre 27 %; HR = 0,59 [IC 95 % : 0,4-0,87]; p = 0,03) [263].

Le NCCN recommande qu'à la découverte fortuite d'une atteinte N2, la chirurgie planifiée doit être complétée [7]. Si la chirurgie est réalisée par VATS, l'arrêt de l'opération dans le but d'administrer d'abord une thérapie d'induction est aussi une alternative valable. La complétion de la chirurgie planifiée est aussi recommandée par l'ACCP [209]. Cet organisme recommande également qu'une stadification préopératoire invasive des ganglions médiastinaux soit faite chez les patients présentant une tumeur centrale ou une augmentation de la taille des ganglions N1 (sans métastase à distance) [19].

**Sélection des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIA-N2 admissibles à la chirurgie**

Trois études randomisées ont montré que, chez des patients atteints d'un CPNPC de stade cIIIA-N2 et recevant un traitement néoadjuvant, la chirurgie n'apporte pas de bénéfice de survie globale en comparaison à la radiothérapie (tableau ci-dessous). De façon générale, plus de décès reliés au traitement sont survenus dans le groupe chirurgie (4 % à 8 % contre < 1 % à 2 %), mais les patients du groupe radiothérapie ont souffert davantage d'œsophagite de grades 3 et 4.

**Études comparant la chirurgie à la radiothérapie, après une thérapie néoadjuvante, chez des patients atteints d'un CPNPC de stade cIIIA-N2**

Étude	n	Thérapie néoadjuvante	RT comparateur	Thérapie adjuvante	Survie globale à 5 ans		
					Chirurgie	RT	Chirurgie vs RT
Albain et coll. 2009 [262]	396*	2 x (cisplatine + etoposide) + 45 Gy	ad 61 Gy	2 x (cisplatine + etoposide)	27 %	20 %	HR = 0,87 (IC 95 % : 0,7-1,1); p = 0,24
van Meerbeeck et coll. 2007 [263]	332	3 x (platine + au moins un autre médicament)	60-62,5 Gy si tumeur primaire et médiastin envahi et 40-46 Gy si médiastin non envahi	56 Gy si résection incomplète	15,7 %	14 %	HR = 1,06 (IC 95 % : 0,84-1,35); p = 0,6
Johnstone et coll. 2002 [264]	73	1 x (cisplatine + vinblastine +/- mitomycine)	64 Gy/2 fx (50 Gy + surimpression 14 Gy masse principale)	Cisplatine + vinblastine	À 4 ans : 22 %	À 4 ans : 22 %	nd

\* Seuls les patients n'ayant pas progressé à la thérapie d'induction ont été randomisés.

Fx : fraction; Gy : gray; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; RT : radiothérapie.

Cependant, les patients de stade IIIA-N2 forment une classe très hétérogène et il est généralement reconnu que la chirurgie pourrait être bénéfique pour un sous-groupe de ces patients, mais peu de données permettent de bien l'identifier [209]. Les patients de stade IIIA-N2 peuvent être classés en trois groupes : 1) les patients présentant une atteinte N2 occulte, 2) les patients présentant une atteinte N2 massive (« bulky ») ou multistations, et 3) les patients aux prises avec une atteinte N2 confirmée en préopératoire, mais limitée (« non bulky ») et ne touchant qu'une seule station [265]. **Les experts québécois sont d'avis que la chirurgie ne devrait pas être offerte aux patients présentant une atteinte massive, même si une thérapie d'induction est possible. Pour les patients présentant une atteinte limitée, le traitement chirurgical doit être discuté en comité des thérapies du cancer. En ce qui a trait aux patients chez qui une atteinte ganglionnaire N2 est découverte à la chirurgie, en l'absence de donnée probante sur le sujet, la décision est laissée à la discrétion du chirurgien (détails).**

La seule étude comparative adressant la question est celle d'Albain et coll., mais les données proviennent d'une analyse exploratoire effectuée en appariant des patients ayant été traités par lobectomie à des patients du groupe radiothérapie [262]. La survie globale médiane a été significativement plus longue pour les patients du groupe lobectomie (33,6 contre 21,7 mois;  $p = 0,002$ ). Puisque 76 % des patients présentaient une atteinte N2 restreinte à une seule station ganglionnaire, cette analyse suggère que la chirurgie pourrait être avantageuse par rapport à la

radiothérapie pour ces patients, à condition que la chirurgie envisagée soit la lobectomie.

Plusieurs facteurs pronostiques de survie globale ont été rapportés dans la littérature pour les patients traités par thérapie néoadjuvante et résection chirurgicale (tableau ci-dessous). Ces facteurs peuvent aider à sélectionner les patients qui auront un meilleur pronostic si un traitement chirurgical (et thérapie néoadjuvante) est choisi, mais leur présence ne prédit en aucun cas que la chirurgie sera plus efficace que la (chimio)radiothérapie. Ces données sont issues d'études relativement hétérogènes et de faible qualité méthodologique pour certaines. **Les facteurs les plus robustes semblent être une atteinte préopératoire N2 confinée à une seule station, une bonne réponse au traitement néoadjuvant (réponse objective ou majeure, downstaging) et la résection complète.**

Les patients pour qui la chirurgie indiquée est la pneumonectomie devraient être dirigés vers un traitement radical non chirurgical, sur la base d'une autre analyse exploratoire d'Albain et coll. ayant montré une survie globale médiane inférieure de 10 mois avec la pneumonectomie par rapport à la radiothérapie [262] (détails).

**Facteurs pronostiques de survie globale pour les patients de stade IIIA-N2 traités avec une thérapie néoadjuvante et une chirurgie**

<b>Facteurs indépendants de bon pronostic</b>	<b>Étude</b>
<b>Caractéristique du patient</b>	
Sexe féminin	[262]*
VEMS postopératoire prédite $\geq 40$ %	[266]
Absence de perte de poids majeure	[262]*
<b>Stade préopératoire</b>	
N2 dans 1 station ganglionnaire au diagnostic	[261, 262, 265]*
T1-2 (vs T4)	[261]
<b>Acte chirurgical</b>	
(Bi-)lobectomie (vs pneumonectomie)	[263]
Résection complète (R0)	[261, 263, 265]
<b>Réponse post-thérapie néoadjuvante/stade pathologique</b>	
Réponse objective à la chimiothérapie (vs maladie stable)	[266]
Réponse histopathologique majeure ( $> 90$ %)	[266]
Stade pathologique 0, I, II	[266]
Stade pathologique T0-2	[267]
<i>Downstaging</i> des ganglions médiastinaux	[267]
ypN0-1	[263, 266]
ypN0-1 et ypN2 1station (vs ypN2 $> 1$ station et ypN3)	[265]
<b>Traitement (néo)adjuvant</b>	
Radiothérapie adjuvante	[263]
$\geq 3$ cycles de chimiothérapie (néoadjuvant et adjuvant)	[266]

\* Les analyses de l'étude d'Albain et coll. [262] ont été faites à la fois pour les groupes chirurgie et radiothérapie.

Voici un sommaire des recommandations de certaines organisations et agences de cancer internationales.

NCCN [7] :

- Le rôle de la chirurgie pour les patients présentant une atteinte N2 devrait être déterminé avant d'initier toute thérapie par un comité multidisciplinaire, incluant un chirurgien thoracique dont la pratique en oncologie thoracique prend une part majeure de sa pratique globale.
- Pour les patients avec atteinte d'un seul ganglion (N2) de moins de 3 cm, une approche multimodale incluant la résection chirurgicale peut être considérée.
- La restadification après la thérapie d'induction est difficile à interpréter, mais une TDM +/- TEP devrait être réalisée afin d'exclure une progression de la maladie ou l'apparition de métastases à distance.
- Les patients dont l'atteinte médiastinale est négative après la thérapie néoadjuvante ont un meilleur pronostic.

ACCP [209] :

- Pour les patients présentant une atteinte N2 limitée identifiée en phase préopératoire (IIIA), il est recommandé que le plan de traitement soit déterminé selon l'avis d'une équipe multidisciplinaire.

- Pour les patients présentant une atteinte N2 discrète identifiée en phase préopératoire (IIIA), une chimioradiothérapie définitive ou une thérapie d'induction suivie d'une chirurgie est préférée à la chirurgie seule ou à la radiothérapie seule. Comme les données ne permettent pas de sélectionner l'une ou l'autre des options comme supérieure, les valeurs et préférences des patients devraient être des facteurs de décision importants.
- L'identification des patients qui sont plus susceptibles de bénéficier d'une résection chirurgicale après une thérapie d'induction n'est pas possible en se basant sur des critères pré-traitement. La décision de poursuivre avec une chirurgie après une thérapie néoadjuvante devrait être prise avant d'initier tout traitement.

ESMO [64] :

- La chimioradiothérapie définitive ou la thérapie d'induction suivie de la chirurgie sont toutes deux des options pour les patients chez qui une résection est faisable.
- La chirurgie est considérée préférablement pour les patients chez qui une résection complète par lobectomie est attendue.

**Chirurgie de réduction de volume pulmonaire concomitante à la résection de la tumeur primaire**

La chirurgie de réduction de volume pulmonaire concomitante à la résection de la tumeur primaire peut permettre aux patients atteints d'emphysème sévère de bénéficier de la résection de leur tumeur tout en améliorant leur fonction respiratoire. Les patients à qui s'adresse ce type de chirurgie doivent répondre aux critères de sélection des deux interventions. La faisabilité de la chirurgie et le choix de la technique dépendent également de la localisation de la tumeur, de la sévérité et de la distribution de l'emphysème, et de l'expérience et de la préférence du chirurgien [268]. De façon générale, pour les patients susceptibles de bénéficier d'une telle approche, la colocalisation de la tumeur et de l'atteinte emphysemateuse ciblée par la chirurgie de réduction de volume facilite l'intervention. Pour les autres situations, la décision de procéder avec cette approche doit être discutée en comité des thérapies du cancer.

### Approches pour la lobectomie : vidéothoroscopie (VATS) et thoracotomie

Les données actuelles tendent à démontrer que la lobectomie par VATS est comparable à celle par thoracotomie en ce qui a trait aux résultats oncologiques. De plus, la VATS est associée à une réduction des morbidités. Les experts du Québec sont d'avis que la pratique devrait tendre de plus en plus vers cette approche, dans la mesure où les principes de base de résection oncologique ne sont pas compromis et que la même chirurgie puisse être réalisée.

Les seules études randomisées ayant comparé la lobectomie par VATS à celle par thoracotomie n'ont pas la puissance nécessaire pour conclure sur l'efficacité et l'innocuité comparative de ces méthodes ( $n \leq 100$ ) [269, 270]. Mises à part ces études, les meilleures données probantes actuelles proviennent d'études de grandes cohortes ayant apparié des patients des deux groupes selon leur score de propension, ceux-ci dérivés de modèles prenant en compte des covariables pronostiques. Les résultats de quelques études de grandes cohortes appariées sont présentés dans le tableau ci-dessous.

#### Résultats d'efficacité provenant d'études récentes ayant inclus des patients appariés par score de propension

Étude	Suivi médian (mois)	n	Stades	Survie globale (VATS vs thoracotomie)	Survie sans maladie (VATS vs thoracotomie)
Cao et coll. 2013 [271]	30,7	2 916	I-III A	En faveur de VATS, $p = 0,07$	nd
Hanna et coll. 2013 [272]	25 vs 41	380	cI-II	À 5 ans : 66,4 % vs 73,1 % ; $p = 0,21$	69,7 % vs 69,1 % ; $p = 0,94$
Park et coll. 2011 [273]	28	272	pI	À 3 ans : 96,6 % vs 97,4 % ; $p = 0,76$	À 3 ans : 85,3 % vs 81,8 % ; $p = 0,43$
Flores et coll. 2009 [274]	28	626	IA	HR = 0,8 (IC 95 % : 0,27-1,3); $p = 0,4$	nd

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; VATS : Vidéothoroscopie.

Ces études ne montrent pas de différence significative entre la lobectomie par VATS ou par thoracotomie en ce qui a trait à la survie globale et à la survie sans maladie. L'approche de la lobectomie par VATS présenterait toutefois certains avantages, notamment une réduction de la morbidité périopératoire, du temps d'hospitalisation et des coûts hospitaliers [275, 276]. De plus, les patients opérés par VATS semblent mieux tolérer la

chimiothérapie adjuvante, tel que mesurée par le nombre moyen de cycles complétés et par la proportion de patients ayant reçu le traitement planifié, sans déviation au protocole [277, 278]. Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats de la méta-analyse de Cao et coll. comparant certains paramètres reliés à l'innocuité en fonction des deux approches [275].

#### Résultats de la méta-analyse de Cao et coll. sur l'innocuité de la lobectomie par VATS en comparaison à celle par thoracotomie

Paramètre	Incidence (VATS vs thoracotomie)	Risque relatif (IC 95 %)
Mortalité périopératoire	1,4 % vs 2 %	0,75 (0,44-1,27); p = 0,28
Morbidité périopératoire	20,2 % vs 24,9 %	0,67 (0,56-0,82); p < 0,0001
Fuite d'air prolongée	8,1 % vs 10,4 %	0,78 (0,63-0,96); p = 0,02
Pneumonie	3,2 % vs 5 %	0,65 (0,47-0,89); p = 0,008
Arythmie auriculaire	7,3 % vs 11,7 %	0,62 (0,51-0,77); p < 0,00001
Insuffisance rénale	0,9 % vs 3 %	0,32 (0,12-0,88); p = 0,03
Embolie pulmonaire	0,3 % vs 0,4 %	0,85 (0,26-2,86); p = 0,8
Infarctus du myocarde	0,2 % vs 0,1 %	1,35 (0,25-7,15); p = 0,73
Perte sanguine significative	1 % vs 0,8 %	1,08 (0,23-1,32); p = 0,89
Empyème	0,3 % vs 0,6 %	0,7 (0,1-5,01); p = 0,72
Sepsis	0,5 % vs 1 %	0,55 (0,23-1,32); p = 0,18
Durée d'hospitalisation*	---	-0,37 (-0,51 -- -0,22); p < 0,00001

\* La durée de l'hospitalisation est exprimée en différence moyenne standardisée entre les groupes (moyenne [jours]/écart type).

IC : intervalle de confiance; VATS : vidéothoroscopie; vs : versus.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Adapté de Cao et coll. [275]. Analyses réalisées à partir de 4 études ayant apparié les patients selon le score de propension (n = 3 634) [273, 279-281].

**Traitement chirurgical des tumeurs T3 et T4, envahissant une structure adjacente**

Lorsqu'une tumeur envahit une structure adjacente, elle est classée T3 ou T4, selon la structure envahie. Les tumeurs de stade T3 sont généralement considérées résécables d'emblée. Pour les tumeurs de stade T4, la résection n'est pas nécessairement contre-indiquée, mais en raison de l'étendue plus importante et des difficultés plus grandes de la chirurgie, les risques de mortalité et de morbidité sont plus élevés, amenuisant ainsi potentiellement le ratio bénéfice/risque. La sélection des patients est donc critique afin de minimiser les risques chirurgicaux tout en offrant les meilleures chances de survie [282].

Les experts du Québec sont d'avis que la résection chirurgicale d'une tumeur envahissant une structure adjacente ne doit être envisagée que si des marges négatives sont anticipées. Deux facteurs pronostiques sont particulièrement déterminants : la complétion de la résection (complète contre incomplète) et l'ampleur de l'atteinte ganglionnaire (N0-1 contre N2-3) [282, 283]. Le pronostic varie également en fonction du site envahi. En présence d'une atteinte ganglionnaire N2, la résection n'est généralement pas indiquée. À défaut d'un traitement chirurgical, la chimioradiothérapie est privilégiée. Une approche combinée (néoadjuvante ou adjuvante) peut aussi s'avérer bénéfique dans certaines situations. Le choix du traitement doit être discuté en comité des thérapies du cancer. Le tableau suivant rapporte les résultats d'études observationnelles de survie globale à 5 ans en fonction du site d'envahissement; les données demeurent globalement fragmentaires.

## Principaux résultats d'études sur la résection chirurgicale de tumeur T3 et T4

Stade	Site envahi	n	% R0	≥ N2	Survie à 5 ans	Étude
T3	Plèvre pariétale/paroi thoracique	104	100 %	15 % <sup>1</sup>	61 %	Facciolo et coll. 2001 [284]
		201	82 %	13 % <sup>1</sup>	21 %	Magdeleinat et coll. 2001 [285]
		175	100 %	29 % <sup>1</sup>	32 %	Downey et coll. 1999 [286]
		125	69 %	21 %	24 %	Pitz et coll. 1996 [287]
	Plèvre médiastinale/péricarde/bronche primaire/nerf phrénique	108	65 %	24 % <sup>1</sup>	29 %	Pitz et coll. 1996 [288]
		56	100 %	0 %	48 %	Trousse et coll. 2008 [289]
	Lésion satellite intra-lobaire	53	100 %	8 %	48 %	Port et coll. 2007 [290]
		26	100 %	0 %	57 %	Bryant et coll. 2006 [291]
		36	92 %	36 % <sup>1</sup>	27 %	Osaki et coll. 2003 [292]
	T4	Aorte	13	100 %	31 % <sup>1</sup>	31 %
Veine cave supérieure		21	88 % <sup>2</sup>	nd	18 %	Mu et coll. 2008 [294] <sup>3</sup>
		39	85 %	44 % <sup>1</sup>	29 %	Yildizeli et coll. 2008 [254]
Artères pulmonaires		9	100 %	56 % <sup>1</sup>	11 %	Misthos et coll. 2007 [293]
		83	88 % <sup>2</sup>	nd	53 %	Mu et coll. 2008 [294] <sup>3</sup>
Oreillette gauche		46	nd	22 % <sup>1</sup>	22 %	Wu et coll. 2009 [295]
	32	88 % <sup>2</sup>	nd	18 %	Mu et coll. 2008 [294] <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> Stade pathologique. <sup>2</sup> Sous-groupe d'une cohorte; donnée pour la cohorte totale. <sup>3</sup> Publication en chinois, données provenant de l'abrégié.

R0: résection complète; n : nombre de patients; nd: non disponible.

**Biomarqueurs**

Les experts du Québec recommandent de ne pas faire l'analyse de biomarqueurs pour déterminer la valeur prédictive d'un traitement adjuvant. Les preuves disponibles à ce jour n'ont pas permis d'identifier un biomarqueur spécifique associé à une valeur pronostique.

La connaissance de biomarqueurs spécifiques peut aider à identifier les patients qui peuvent répondre ou ne pas répondre à la chimiothérapie ou à d'autres traitements. Les projets de recherche JBR.10, *International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program* (IALT-Bio) et *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Biologic Program* (LACE-Bio) ont tenté de caractériser et de valider plusieurs biomarqueurs comprenant des protéines impliquées dans la réparation et la réplication de l'ADN, dans la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la mitose. Le tableau suivant résume les principaux résultats obtenus à la suite de l'évaluation de la pertinence de plusieurs biomarqueurs.

### Évaluations de la significativité de biomarqueurs utilisés pour déterminer la valeur prédictive d'un traitement adjuvant

Étude	Biomarqueur	Essai	Faible expression ou absent HR (IC 95 %)	Valeur p	Forte expression ou présent HR (IC 95 %)	Valeur p	Test interaction valeur p
IALT-Bio [296]	ERCC1	IHC	0,65 (0,50-0,86)	<b>0,002</b>	1,14 (0,84-1,55)	0,40	<b>0,009</b>
IALT-Bio [297]	MSH2	IHC	0,76 (0,59-0,97)	<b>0,03</b>	1,12 (0,81-1,55)	0,48	<b>0,06</b>
IALT-Bio [298]	p27	IHC	0,66 (0,50-0,88)	<b>0,006</b>	1,09 (0,82-1,45)	0,54	0,02
LACE-Bio [299]		IHC	0,87 (0,64-1,18)	0,26	0,83 (0,59-1,15)	0,37	0,83
JBR.10 [300]	p53	IHC	1,40 (0,78-2,52)	<b>0,26</b>	0,54 (0,32-0,92)	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>
LACE-Bio [301]		IHC	0,82 (nd)	<b>0,03</b>	0,87 (nd)	0,22	0,64
JBR.10 [300]		Mutation	0,67 (0,46-0,98)	<b>0,04</b>	0,78 (0,46-1,32)	0,35	0,65
LACE-Bio [301]		Mutation	0,79 (0,63-0,98)	<b>0,03</b>	1,03 (0,80-1,34)	0,80	0,12
IALT-Bio, JBR.10 [302]	Bax	IHC	1,13 (0,89-1,45)	0,31	0,72 (0,56-0,91)	<b>0,007</b>	<b>0,009</b>
JBR.10 [303]	TUBB3	IHC	1,0 (0,57-1,75)	0,99	0,64 (0,39-1,04)	0,07	0,25
LACE-Bio [304]		IHC	1,03 (0,81-1,30)	0,82	0,83 (0,66-1,04)	0,11	0,81
JBR.10 [138]	EGFR	Mutation	0,78 (0,57-1,06)	0,11	0,44 (0,11-1,70)	0,22	0,50
JBR.10 [300]	KRAS	Mutation	0,69 (0,49-0,97)	<b>0,03</b>	0,95 (0,53-1,71)	0,87	0,29
LACE-Bio [305]		Mutation	0,89 (0,76-1,06)	0,20	1,02 (0,73-1,41)	0,91	0,50

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; IHC : immunohistochimie; nd : non disponible

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

L'étude IALT-Bio a montré que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine est associé à l'absence d'expression du biomarqueur ERCC1 (*excision repair cross-complementing 1*; test d'interaction,  $p = 0,009$ ) [296]. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée en faveur de la chimiothérapie adjuvante comparativement à l'observation chez les patients avec une tumeur n'exprimant pas l'ERCC1 (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,50-0,86];  $p = 0,002$ ) mais pas chez ceux avec une tumeur exprimant l'ERCC1 (HR = 1,14 [IC 95 % : 0,84-1,55];  $p = 0,40$ ). Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante, l'expression de l'ERCC1 a été associée à une meilleure survie globale (HR = 0,66 [IC 95 % : 0,49-0,90];  $p = 0,009$ ). La décision de donner un traitement adjuvant à base de cisplatine devrait être limitée au CPNPC avancé d'histologie épidermoïde avec un faible niveau d'expression de l'ERCC1. Par contre, ces résultats n'ont pu être reproduits dans l'étude LACE-Bio [306].

De même, il a été montré qu'une faible expression de MSH2 (*MutS homologue 2*) est un facteur de bon pronostic en présence d'un traitement adjuvant tandis qu'une expression élevée de MSH2 n'a pas montré de différence au niveau de la survie globale [297]. L'effet pronostique semble diminuer avec le temps. La combinaison d'ERCC1 et de MSH2 pourrait avoir un meilleur pronostic plutôt que chaque biomarqueur individuel.

Il a été montré dans l'étude IALT-Bio que l'absence d'expression de p27 est associée à une plus longue survie après une chimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule (niveau faible de p27 : HR = 0,66;  $p = 0,006$  et niveau élevé de p27 : HR = 1,09;  $p = 0,54$ ) [298]. Ces résultats n'ont pu être validés dans une mise en commun avec l'analyse LACE-Bio (niveau faible de p27 : HR = 0,87;  $p = 0,26$  et niveau élevé de p27 : HR = 0,83 ;  $p = 0,37$ ) [299].

L'étude JBR.10 a démontré que l'expression de la protéine p53 est un facteur de bon pronostic lors d'une chimiothérapie adjuvante cisplatine/vinorelbine et un facteur de mauvais pronostic en l'absence de traitement adjuvant (traitement adjuvant, p53 positif : HR = 0,54;  $p = 0,02$  et p53 négatif : HR = 1,4;  $p = 0,26$  et sans traitement adjuvant : HR = 1,89;  $p = 0,03$ ) [300]. Ces résultats n'ont pu être validés par l'étude LACE-Bio (p53 positif : HR = 0,87;  $p = 0,22$  et p53 négatif : HR = 0,82;  $p = 0,03$ ) [301]. La présence de mutations au niveau de p53 n'a pas été validée comme un facteur pronostique (HR = 1,15;  $p = 0,45$ ) ni comme ayant une valeur prédictive au niveau de la réponse à une chimiothérapie adjuvante dans l'étude JBR.10 (type sauvage : HR = 0,67;  $p = 0,04$  et muté : HR = 0,78;  $p = 0,35$ ) [300]. L'absence de valeur pronostique a été confirmée dans l'étude LACE-Bio [300, 301].

Une analyse regroupant les résultats de l'étude IALT-Bio et JBR.10 a montré que l'expression de la protéine Bax, un facteur pro-apoptotique activé par p53, prédit un bénéfice de survie lors d'une chimiothérapie adjuvante (faible expression : HR = 1,13; p = 0,31 et forte expression : HR = 0,72; p = 0,007) [302].

Le rôle de l'EGFR a également été évalué au niveau du pronostic d'une chimiothérapie adjuvante. La présence de mutations au niveau de l'EGFR n'a pas semblé apporter de bénéfice de survie lors d'une chimiothérapie adjuvante dans l'étude JBR.10 (HR = 0,44; p = 0,22) [138].

L'étude JBR.10 a montré que la présence d'une mutation au niveau de KRAS n'a pas de valeur pronostique [300]. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude LACE-Bio lors de la comparaison du codon portant la mutation avec un gène de type sauvage (codon 12 : HR = 1,04 [IC 95 % : 0,77-1,40] et codon 13 : HR = 1,01 [IC 95 % : 0,47-2,17]) [307]. La présence d'un gène KRAS de type sauvage a été associée à un avantage non significatif de survie avec l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante par rapport à une absence de traitement dans l'étude JBR.10 (type sauvage : HR = 0,69; p = 0,03 et muté : HR = 0,95; p = 0,87) [300]. L'étude LACE- Bio a également évalué la valeur pronostique de la mutation de KRAS et n'a pas pu confirmer l'effet pronostic ou prédictif lors de la chimiothérapie adjuvante (type sauvage : HR = 0,89; p = 0,15 et muté : HR = 1,05; p = 0,77) [305]. Récemment, le groupe LACE-Bio a évalué le rôle de KRAS chez 426 patients atteints d'un adénocarcinome sans mutation pour l'EGFR [308]. Une mutation de KRAS

n'a pas d'effet pronostique sur la survie globale chez les patients avec un adénocarcinome avec un EGFR de type sauvage (HR = 1,00; p = 0,650) ni de valeur prédictive pour le résultat avec la chimiothérapie par rapport aux patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant (HR = 1,22; p = 0,55). Dans la même étude, la double mutation p53/KRAS n'a pas montré de valeur pronostique (HR = 0,85; p = 0,58).

**Traitement du CPNPC – stade IB**

Les patients atteints d'un CPNPC de stade IB ont une survie globale à 5 ans de 45 % à 68 % après une résection complète [309]. Les données définitives documentant un avantage de survie lors d'un traitement adjuvant ne sont pas disponibles à ce stade de la maladie. Toutefois, **les experts du Québec recommandent qu'une chimiothérapie adjuvante peut être considérée chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IB en présence d'une tumeur de taille de 4 cm et plus.**

L'étude CALGB 9633 publiée en 2008, a été la première à montrer l'impact de la grosseur de la tumeur sur le pronostic de la maladie [310]. L'étude a inclus 344 patients atteints d'un CPNPC de stade IB randomisés à la suite d'une résection à recevoir 4 cycles de carboplatine/paclitaxel ou à demeurer sous observation. L'étude a été interrompue lorsqu'une analyse intérimaire a montré un avantage de survie globale de 12 % après 4 ans de suivi (59 % contre 71 % ;  $p = 0,028$ ). Initialement, ce résultat positif aurait justifié l'utilisation de chimiothérapie adjuvante pour les patients atteints d'un CPNPC de stade IB, mais l'analyse finale s'est avérée négative ( $HR = 0,83$  [IC 95 % : 0,64-1,08];  $p = 0,12$ ), probablement en raison d'un manque de puissance statistique. Par contre, une analyse de sous-groupe non planifiée a montré un avantage de survie globale chez les patients avec une tumeur de taille de  $\geq 4$  cm ( $HR = 0,69$  [IC 95 % : 0,48-0,99];  $p = 0,043$ ).

Le tableau suivant présente les résultats de survie globale des principales études ayant évalué l'efficacité d'une chimiothérapie en fonction de la taille

tumorale chez les patients ayant eu une chirurgie pour une tumeur de taille  $\geq 4$  cm.

#### Évaluation de l'efficacité d'une chimiothérapie en fonction de la taille tumorale ( $\geq 4$ cm) à la suite d'une chirurgie

Étude	Chimiothérapie vs aucun traitement adjuvant	Survie globale, HR (IC 95 %)
ANITA trial, 2006 [311]	Cisplatine/vinorelbine	0,80 (0,66-0,96)
JBR10, 2005 [312]	Cisplatine/vinorelbine	0,78 (0,66-0,96)
IALT, 2004 [313]	Alcaloïde de la vinca ou étoposide/cisplatine	0,86 (0,76-0,98)
CALGB 9633, 2008 [310]	Carboplatine/paclitaxel	0,69 (0,48-0,99)
JBR10, 2010 [314]	Cisplatine/vinorelbine	0,66 (0,39-1,14)
LACE méta-analyse, 2010 [315]	Cisplatine/vinorelbine	0,93 (0,78-1,10)

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance.

La 7<sup>e</sup> édition du TNM de l'AJCC ne reconnaît pas 4 cm comme un point de coupure, mais utilise plutôt 5 cm [316]. Le nouveau stade II comprend les patients atteints de tumeurs avec un diamètre de 5 à 7 cm ou de tumeurs de 7 cm et plus sans atteinte des ganglions (anciennement stade IB). Malgré le manque de preuves pour établir des recommandations spécifiques en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IB, les experts du Québec reconnaissent qu'il est raisonnable de la proposer en présence d'une tumeur de 4 cm et plus considérant le risque élevé de récurrence chez ces patients.

**Traitement du CPNPC – stades II et III**

Früh et coll. ont publié en 2008 la méta-analyse LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evolution*) incluant des résultats évaluant l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine dans le traitement du CPNPC (n = 4 584) [317]. L'ampleur du bénéfice de survie globale varie en

fonction du stade de la maladie. Le bénéfice de survie globale à 5 ans a été de 5,3 % chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III (HR = 0,83 [IC 95 % : 0,72 – 0,94]). Les résultats de survie de la méta-analyse et des six études individuelles incluses sont présentés dans le tableau suivant.

**Évaluation de la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine dans le traitement du CPNPC de stade III**

Étude	Stade	Traitement	Bénéfice de survie globale à 5 ans	HR (IC 95 %)
ALPI, 2004 [318]	I-III A	Cisplatine/mytomicine/vindesine	1 %	0,96 (0,81-1,13); p = 0,589
IALT, 2004 [313]	I-III A	Alcaloïde de la vinca ou étoposide/cisplatine	4,1 %	0,86 (0,76-0,97); p < 0,03
BLT, 2004 [312]	I-III A	À base de sels de platine	nd	1,02 (0,76-0,98); p = 0,90
BR10, 2005 [312]	IB-II	Cisplatine/vinorelbine	15 %	0,69 (0,52-0,91); p = 0,04
ANITA, 2006 [311]	I-III A	Cisplatine/vinorelbine	8,6 %	0,80 (0,66-0,96); p = 0,017
LACE, 2008 [317]	I-III	Multiple	5,3%	0,83 (0,72-0,94); p = 0,005

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Le bénéfice de survie a été plus important chez les patients traités avec la combinaison cisplatine/vinorelbine comparativement au cisplatine combiné avec un ou deux autres médicaments ( $p = 0,11$ ). Les auteurs de la méta-analyse ont expliqué cette augmentation par l'administration de doses prévues plus élevées pour le cisplatine ( $> 300 \text{ mg/m}^2$ ) dans le groupe de vinorelbine comparativement au groupe sans vinorelbine, et non par un véritable effet synergique de la combinaison des deux chimiothérapies [317]. Douillard et coll. ont publié en 2010 une analyse de sous-groupe de la méta-analyse LACE évaluant seulement l'efficacité de la combinaison cisplatine/vinorelbine ( $n = 1\ 888$ ) [315]. Une augmentation statistiquement significative de la survie globale à 5 ans de 8,9 % a été démontrée en faveur de la chimiothérapie cisplatine/vinorelbine comparativement à l'observation ( $\text{HR} = 0,80$  [IC 95 % : 0,70-0,91];  $p < 0,001$ ). Une augmentation similaire a été observée au niveau de la survie sans progression (stade III :  $\text{HR} = 0,75$  [IC 95% : 0,67-0,85];  $p = 0,001$ ). Le stade de la maladie a été identifié comme facteur prédictif significatif de la survie (bénéfice à 5 ans, stade I : 1,8 %, stade II : 11,6 % et stade III : 14,7 %;  $p = 0,02$ ).

Le NSCLC Meta-analyses Collaborative Group a publié en 2010 une méta-analyse évaluant l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante comparativement à la chirurgie seule sur la base des données individuelles de patients (34 études;  $n = 8\ 447$ ) [319]. Une augmentation statistiquement significative de la survie globale a été démontrée en faveur de la chimiothérapie ( $\text{HR} = 0,86$  [IC 95 % : 0,81-0,92];  $p < 0,0001$ ) avec un bénéfice absolu à 5 ans de 4 % (64 % contre 60 %). La combinaison cisplatine/vinorelbine a aussi montré un avantage de survie en comparaison avec d'autres régimes de chimiothérapie ( $\text{HR} = 0,82$  [IC 95 % : 0,70-0,97];  $p = 0,021$ ).

### **Chimiothérapie adjuvante post-résection d'une tumeur de type Pancoast**

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée après la résection d'une tumeur de type Pancoast. Parmi les études ayant évalué la chimioradiothérapie néoadjuvante précédant la résection d'une tumeur de type Pancoast ([détails](#)), seule celle de Rusch et coll. avait planifié une chimiothérapie adjuvante à son devis [215]. Dans cette étude, parmi les 88 patients opérés, 49 (56 %) ont pu recevoir les 2 cycles de chimiothérapie adjuvante prévus; 6 patients (6,8 %) ont reçu 1 seul cycle. Si seulement les 60 patients inscrits après la chirurgie à recevoir la chimiothérapie adjuvante sont considérés, ce sont 82 % des patients qui ont pu compléter les 2 cycles prévus.

### **Chimiothérapie adjuvante et population âgée de 70 ans et plus**

Les données disponibles suggèrent que les patients atteints d'un CPNPC âgés de 70 ans et plus ne devraient pas être d'emblée exclus à recevoir une chimiothérapie adjuvante seulement en raison de leur âge. La décision de poursuivre une chimiothérapie adjuvante doit considérer à la fois les avantages potentiels d'un tel traitement et l'état de santé général des patients.

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un CPNPC âgés a été étudié dans la méta-analyse LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evolution*) et dans une étude rétrospective non planifiée de l'étude JBR 10, incluse dans la méta-analyse [317, 349]. La méta-analyse LACE n'a montré aucune différence significative de l'efficacité de la combinaison cisplatine/vinorelbine entre les patients âgés ( $\geq 70$  ans) et ceux plus jeunes ( $\leq 69$  ans), en dépit du fait que l'intensité de la dose était moindre et moins de cycles de chimiothérapie ont été administrés [317]. De même, aucune différence au niveau des toxicités de grades 3 et plus n'a été observée entre les groupes.

Dans l'analyse rétrospective de l'étude JBR 10, 32 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans [349]. Ces derniers ont reçu moins de cycles de la chimiothérapie cisplatine/vinorelbine comparativement aux patients âgés de 65 ans et moins (médiane : 3 contre 4 cycles). La chimiothérapie adjuvante a été associée à un bénéfice de survie statistiquement significatif chez les patients âgés de plus de 65 ans comparativement à l'observation (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,38-0,98];  $p = 0,04$ ). Ce bénéfice de survie globale est similaire à celui rapporté pour la population globale de l'étude JBR 10 originale (médianes : 94 contre 73 mois; HR = 0,69 [IC 95 % : 0,52-0,91];  $p = 0,04$ ) [312]. Aucune différence au niveau des toxicités, des hospitalisations et des décès reliés au traitement n'a été rapportée entre les groupes selon l'âge.

Cuffe et coll. ont publié en 2012 une étude populationnelle ontarienne évaluant l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un CPNPC âgés de 70 ans et plus [350]. Une augmentation significative de l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients âgés a été observée au fil des années (3,3 % en 2001 à 2003 à 16,2 % en 2004 à 2006). Parmi les patients âgés dont les données étaient disponibles, 70 % avaient reçu un régime à base de cisplatine et 28 %, un régime à base de carboplatine. Une augmentation statistiquement significative de 2,8 % du taux de survie à 4 ans a été démontrée au fil des années (47,1 % en 2001 à 2003 contre 49,9 % en 2004 à 2006;  $p = 0,01$ ), suggérant un bénéfice possible avec l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les

patients âgés. Aucune augmentation au niveau des hospitalisations n'a été observée, suggérant que la chimiothérapie adjuvante n'est pas associée à une augmentation des toxicités.

En général, les patients âgés sont sous représentés dans les études évaluant l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante. Par conséquent, les données sont peu nombreuses.

**Métastases cérébrales**

**Un traitement adjuvant, incluant une chimiothérapie systémique et une radiothérapie cérébrale, peut être considéré à la suite d'une résection cérébrale R0 et d'une tumeur T2N0-1.**

Environ 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome de stade IV, dont le cerveau est le seul site métastatique à distance, ont encore un excellent statut de performance [320]. Chez ces patients, il est raisonnable de considérer un traitement agressif de la lésion primaire et du site métastatique.

Il existe peu de données concernant le rôle d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients qui ont bénéficié d'une résection curative d'une métastase cérébrale. Compte tenu des données à l'appui de l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers de stades II et IIIA à la suite de la résection de la tumeur, les experts du Québec jugent qu'il est raisonnable de considérer cette option chez les patients atteints d'un cancer du poumon de stade IV et présentant un bon statut de performance.

Le NCCN recommande qu'une radiothérapie cérébrale ainsi qu'une chimiothérapie systémique peuvent être considérées après la résection d'une métastase cérébrale unique chez ces patients [7]. La radiochirurgie stéréotaxique avec ou sans une radiothérapie cérébrale demeure aussi une option considérée par le NCCN chez les patients refusant ou ne pouvant pas tolérer la chirurgie.

**Envahissement lymphovasculaire**

L'envahissement lymphovasculaire est un indicateur de mauvais pronostic chez les patients atteints d'un CPNPC de stade I. Les experts du Québec recommandent que l'envahissement lymphovasculaire ne soit pas une indication pour un traitement adjuvant.

Higgins et coll. ont publié en 2012 une étude rétrospective évaluant l'influence de l'envahissement lymphovasculaire sur la survie globale et le risque de développer des métastases à distance chez tous les patients atteints d'un CPNPC de stade pT1-3N0-2 qui ont bénéficié d'une résection chirurgicale au Duke University Medical Center entre 1995 et 2008 (n = 1 559) [321]. Le suivi médian pour tous les patients a été de 34 mois et pour les survivants, de 40 mois. La présence d'invasion lymphovasculaire a été notée chez 23 % des patients. L'invasion lymphovasculaire a été significativement associée à un risque accru de mortalité à 5 ans (31 % contre 56 %; p < 0,001) et de métastases à distance à 5 ans (57 % contre 73 %; p < 0,001). Ces observations sont demeurées statistiquement significatives en analyses multivariées (survie globale : HR = 1,25 [IC 95 % : 1,05-1,51]; p = 0,02 et métastases à distance : HR = 1,52 [IC 95 % : 1,13-2,02]; p < 0,01). L'utilisation de chimiothérapie adjuvante a été associée à une amélioration de la survie globale (HR = 0,35 [IC 95 % : 0,24-0,50]; p < 0,01) et a semblé augmenter la survie globale à 5 ans en présence (32 % contre 60 %; p = 0,001) ou en l'absence d'invasion lymphovasculaire (49 % contre 69 %; p < 0,001). De plus, lorsqu'évalué selon le sous-type histologique, l'envahissement lymphovasculaire a été fortement associé à un risque accru

de mortalité (HR = 1,53; p = 0,003) et de métastases à distance (HR = 1,75; p = 0,006) en présence d'adénocarcinomes mais pas en présence de carcinomes épidermoïdes (mortalité : HR = 1,23; p = 0,11 et métastases à distance : HR = 1,08; p = 0,75).

Mollberg et coll. ont publié en 2013 une méta-analyse ayant comme objectif de clarifier si l'envahissement lymphovasculaire représente un facteur pronostique chez les patients atteints d'un CPNPC de stade I [322]. Des analyses multivariées ont montré que l'envahissement lymphovasculaire est significativement associé à une augmentation du risque de récurrence (6 études, n = 2 488; survie sans récurrence : HR = 2,52 [IC 95 % : 1,73-3,65]; hétérogénéité : I<sup>2</sup> = 58,1 %; p = 0,036) et du risque de décès (12 études, n = 4 530; survie globale : HR = 1,81 [IC 95 % : 1,53-2,14]; hétérogénéité : I<sup>2</sup> = 37,5 %; p = 0,084). Les auteurs concluent que des études prospectives avec des méthodes d'évaluation de l'envahissement lymphovasculaire bien définies sont nécessaires afin de valider ces résultats.

Le NCCN catégorise l'envahissement lymphovasculaire comme un facteur de haut risque en présence de tumeurs peu différenciées. Il est recommandé de ne pas considérer l'envahissement lymphovasculaire comme une indication mais d'en tenir compte dans la prise de décision d'administrer ou non un traitement adjuvant [7].

**Radiothérapie postopératoire pour le traitement du CPNPC**

L'utilisation de la radiothérapie postopératoire demeure controversée. Bien qu'il y ait un large consensus pour l'utilisation de la radiothérapie postopératoire lorsqu'une marge de résection est positive, les experts du Québec sont très divisés quant à son utilisation pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire N2. Les données actuelles tendent à démontrer que l'effet sur la survie globale de la radiothérapie postopératoire peut être délétère chez les patients de stade N0-1 et qu'il est incertain chez ceux de stade N2. En ce qui a trait à la conduite en présence d'une maladie résiduelle après la chirurgie, l'utilisation de la radiothérapie postopératoire s'appuie sur peu de données. L'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie améliore les résultats oncologiques à 1 an, mais est associé à plus de toxicités que la radiothérapie seule. La décision d'utiliser la radiothérapie postopératoire chez ces patients doit être discutée en comité des thérapies du cancer.

En 1998, le PORT Meta-analysis Trialists Group a publié une méta-analyse incluant 9 études randomisées (n = 2 128) ayant comparé la radiothérapie postopératoire à l'absence de radiothérapie chez des patients atteints d'un CPNPC ayant bénéficié d'une résection complète [323]. Lorsque tous les patients étaient inclus, les analyses ont montré un effet délétère significatif de la radiothérapie postopératoire sur la survie globale (HR = 1,21 [IC 95 % : 1,08-1,34]; p = 0,001) et sur le contrôle local de la maladie (HR = 1,16 [IC 95 % : 1,05-1,29]; p = 0,005). Des analyses de sous-groupes ont montré que l'effet délétère sur la survie globale s'amenuisait avec l'augmentation du

stade TNM et avec l'augmentation du stade N; le risque de mortalité associé à la radiothérapie postopératoire chez les patients de stade III ou N2 était inchangé (HR ≈ 1, valeurs numériques non disponibles). Une mise à jour a été publiée en 2005 et les conclusions sont demeurées essentiellement les mêmes [324]. Cette méta-analyse a été critiquée, entre autres parce que certaines études dataient des années 1960 (les techniques ont changé) et que des équipements utilisant une source de cobalt-60 étaient employés par plusieurs groupes (distribution de dose non homogène) [7, 325]. Plusieurs études incluses ont aussi utilisé des doses de 50 Gy ou moins [326-329]. Il est également à noter que le fait que le recouvrement du moignon bronchique soit effectué dans la pratique chirurgicale courante prévient les médiastinites sévères qui étaient autrefois plus fréquentes.

En 2006, Lally et coll. ont publié une étude rétrospective réalisée à partir de 7 465 patients identifiés dans la base de données *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) entre 1988 et 2002 et comparant la radiothérapie postopératoire à l'absence de radiothérapie [330]. Les patients devaient être atteints d'un CPNPC de stades II-III N2. Plusieurs caractéristiques de base étaient déséquilibrées entre les groupes : les patients du groupe radiothérapie étaient plus jeunes, avaient une plus faible proportion de petites tumeurs, une plus faible proportion de carcinomes bronchioalvéolaires, une plus faible proportion de stades II et IIIB, une plus faible proportion de stade T3-4, une plus grande proportion de stade N2 et un plus grand nombre de ganglions atteints (p ≤ 0,0001). Les analyses multifactorielles n'ont montré aucun effet de la radiothérapie sur

la survie globale (HR = 1,048 [IC 95 % : 0,987-1,113]; p = 0,1269). Des analyses multifactorielles de sous-groupes en fonction du stade N ont montré un effet délétère significatif de la radiothérapie sur la survie globale pour les patients de stades N0 (HR = 1,176 [IC 95 % : 1,005-1,376]; p = 0,0435) et N1 (HR = 1,097 [IC 95 % : 1,015-1,186]; p = 0,0196); un effet bénéfique de survie globale a été démontré pour les patients de stade N2 (HR = 0,855 [IC 95 % : 0,762-0,959]; p = 0,007). Les mêmes tendances ont été observées en ce qui a trait à la survie sans maladie.

En 2008, Douillard et coll. ont publié les résultats d'analyses de sous-groupes non planifiées à partir des données de l'étude de phase III randomisée ANITA (n = 840) [331]. Dans l'étude ANITA, la chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) était comparée à l'absence de chimiothérapie et la radiothérapie postopératoire était recommandée pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire, mais n'était pas obligatoire [311]. Chaque centre devait décider à l'avance du mode d'utilisation de la radiothérapie. La plupart des analyses ont été de nature descriptive (sans calcul statistique). Considérant l'ensemble des patients, la radiothérapie postopératoire a été associée à un effet significativement délétère sur la survie globale (HR = 1,34 [IC 95 % : 1,10-1,63]; p = 0,003). Chez les patients de stade pN1 traités avec une chimiothérapie adjuvante, la survie globale a été plus courte pour le groupe radiothérapie (médianes : 46,6 contre 96,6 mois et taux à 5 ans : 40 % contre 56,3 %). Au contraire, chez les patients de stade pN1 qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, la survie globale a été plus élevée pour le groupe radiothérapie (médianes :

50,2 contre 25,9 mois et taux à 5 ans : 42,6 % contre 31,4 %). Chez les patients de stade pN2, la survie globale a été plus élevée dans le groupe radiothérapie postopératoire, et ce, autant chez les patients traités avec une chimiothérapie adjuvante (médianes : 47,4 contre 23,8 mois et taux à 5 ans : 47,4 % contre 34 %) ou non (médianes : 22,7 contre 12,7 mois et taux à 5 ans : 21,3 % contre 16,6 %). Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie postopératoire, la radiothérapie postopératoire a été associée à des taux d'échec locorégionaux plus faibles pour l'ensemble des patients (11,8 % contre 20,3 %) et pour les patients présentant une maladie de stades pN1 (11,7 % contre 21,1 %) et pN2 (14,7 % contre 28,9 %). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, l'effet de la radiothérapie postopératoire a été plus marqué pour les patients présentant une maladie de stade pN2 (6,3 % contre 18,6 %). Dans le groupe chimiothérapie adjuvante, l'échantillon des sous-groupes pN0 et pN1 était trop petit pour que les résultats soient informatifs.

En 2014, Billiet et coll. ont publié les résultats d'une méta-analyse dans laquelle les études incluses étaient stratifiées selon l'utilisation d'un accélérateur linéaire seul, d'une source de cobalt seule, ou de ces deux sources à la fois [332]. Les études randomisées ayant évalué le traitement chez des patients atteints d'un CPNPC de stades I-III étaient incluses. Un avantage de survie globale statistiquement significatif a été démontré seulement avec le sous-groupe d'études ayant utilisé un accélérateur linéaire seul (RR = 0,76 [IC 95 % : 0,61-0,95]; p = 0,02; 4 études, n = 439). Les auteurs ont conclu que la radiothérapie postopératoire procure un bénéfice

de survie globale lorsque des méthodes de radiothérapie modernes sont utilisées. Il est toutefois à noter qu'aucune des petites études incluses ne montrait un effet significatif à elle seule.

Une étude de phase III randomisée comparant la radiothérapie postopératoire à l'absence de radiothérapie chez des patients atteints d'un CPNPC de stade N2 est présentement en cours (Lung ART, ClinicalTrials.gov : NCT00410683). La cueillette des données finale est prévue pour 2017.

Bien qu'il y ait un consensus assez large sur l'indication d'une radiothérapie postopératoire lorsqu'une résection complète n'a pu être réalisée (résection R1-2), dans les faits, peu de données sont disponibles sur le sujet quant au réel bénéfice d'une telle stratégie. La combinaison radiothérapie et chimiothérapie (cisplatine/doxorubicine/cyclophosphamide) postopératoire a toutefois été comparée à la radiothérapie postopératoire seule dans une étude randomisée du Lung Cancer Study Group (n = 172) [333]. Les patients devaient présenter une maladie résiduelle à la marge de résection ou au niveau du plus haut ganglion médiastinal réséqué. Le groupe radiothérapie seule présentait un peu plus de patients de stade III et un peu moins de patients de stade II (p = 0,03). À 1 an, les taux d'échec (42 % contre 64 %; p < 0,001), de mortalité globale (32 % contre 49 %; p = 0,03) et de survie spécifique au cancer (27 % contre 44 %; p = 0,02) ont été significativement moins élevés dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie que dans le groupe radiothérapie seule, mais ces différences n'étaient plus significatives dans les analyses à des temps subséquents. Selon les auteurs, les analyses

ajustées pour les stades ont mené à des résultats similaires. Les toxicités de grades 3 et 4 ont été plus importantes dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie en ce qui a trait à l'alopécie (22 % contre 0 %), les toxicités gastro-intestinales (19 % contre 0 %) et hématologiques (10 % contre 0 %).

Le NCCN recommande la radiothérapie postopératoire pour les patients chez qui la résection n'a pas été complète ou pour les patients de stade pN2 [7]. Quant à l'ACCP, la radiothérapie postopératoire est recommandée pour les patients chez qui une atteinte N2 a été découverte fortuitement, si une résection complète a été réalisée, mais si la résection est incomplète, c'est plutôt une chimioradiothérapie concomitante qui est recommandée [209]. Pour l'ESMO, bien que le bénéfice ne soit pas prouvé, la radiothérapie postopératoire peut être considérée chez les patients atteints d'un CPNPC de stade N2, après une résection complète, et devrait préférablement être administrée après la complétion de la chimiothérapie adjuvante. La radiothérapie postopératoire est indiquée après une résection incomplète [64].

**Radiothérapie radicale pour le traitement du CPNPC de stades I et II**

Pour les patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade I ou II, un traitement de radiothérapie radicale est recommandé. Pour les tumeurs de stade T1-2N0, la radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) est préférée à la radiothérapie externe usuelle (RT). Toutefois, la RT demeure une alternative valable pour ces patients si l'accès à la SABR comporte des obstacles importants, au regard de la volonté et des capacités du patient (p. ex. distance du domicile, état fonctionnel du patient). Pour les patients présentant une tumeur de taille supérieure à 5 ou 6 cm ou une atteinte N1, la RT est le traitement de choix. Les experts du Québec

ne prescrivent généralement pas de chimiothérapie post-radiothérapie pour les patients de stades précoces (I et II).

Aucune étude n'a directement comparé la SABR à la RT chez les patients de stade T1-2N0M0 inopérables. Le CEPO a récemment produit un guide de pratique sur la SABR pour le traitement du CPNPC [334]. Considérant les études comparatives rétrospectives [335-337] et la méta-analyse [338] répertoriées, ainsi qu'une comparaison indirecte entre les résultats des études sur la SABR et de celles sur la RT (tableau ci-dessous), le CEPO a jugé la SABR supérieure à la RT avec un niveau de certitude raisonnable.

**Comparaison des résultats obtenus par SABR et par RT**

Temps	Contrôle local			Survie globale			Survie spécifique au cancer		
	SABR <sup>1</sup>	RT <sup>2</sup>	Augmentation relative SABR <sup>3</sup>	SABR <sup>1</sup>	RT <sup>2</sup>	Augmentation relative SABR <sup>3</sup>	SABR <sup>1</sup>	RT <sup>2</sup>	Augmentation relative SABR <sup>3</sup>
1 an	97 %	89 %	9 %	86 %	75 %	15 %	94 %	82 %	15 %
2 ans	88 %	59 %	49 %	60 %	51 %	18 %	81 %	66 %	23 %
3 ans	88 %	51 %	73 %	57 %	33 %	73 %	82 %	53 %	55 %

1 Valeur médiane des taux rapportés dans les études non pondérés en fonction de la taille des échantillons (20 études).

2 Valeur médiane des taux rapportés dans les études non pondérés en fonction de la taille des échantillons (17 études).

3 Augmentation relative de la SABR par rapport à la RT (%) = (médiane SABR – médiane RT) x 100/médiane RT.

SABR : radiothérapie stéréotaxique d'ablation; RT : radiothérapie externe usuelle.

Source : CEPO 2014 [334]

Les études randomisées CHISEL et SPACE, présentement enregistrées sur ClinicalTrials.gov (NCT01014130 et NCT01920789), pourraient apporter des preuves plus solides quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces traitements, mais le recrutement étant difficile, il est probable que ces études ne puissent jamais être complétées.

Étant donné qu'au Québec, la SABR n'est pour le moment disponible que dans quatre centres de Montréal, l'accès à ce traitement peut impliquer des déplacements importants et un séjour d'une à deux semaines à l'extérieur du domicile, ce qui peut représenter un obstacle important pour le patient. Dans une telle situation, la radiothérapie externe usuelle est une alternative valable, au regard de la volonté et des capacités fonctionnelles du patient.

Un régime de RT-3D hypofractionné (60 Gy en 15 fractions) pour le traitement de patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade T1-3N0M0 fait présentement l'objet d'une étude de phase II (NCIC CTG BR.25) et les données présentées au congrès annuel de l'American Society for Radiation Oncology en 2012 semblent prometteuses [339]. À 2 ans, le taux de contrôle local a été de 88 % et le taux de survie globale, de 69 %. La toxicité pourrait toutefois être plus importante avec ce régime de RT hypofractionné qu'avec la SABR. Les toxicités de grades 3 et 4 ont été la dyspnée (13,9 %), la pneumonite (10 %), la toux (7,5 %) et la fatigue (6,3 %). Un patient est décédé d'une hémoptysie. L'étude randomisée LUSTRE, qui devrait débiter prochainement, comparera ce protocole à la SABR.

Pour les patients présentant une tumeur de taille supérieure à 5 ou 6 cm ou une atteinte N1, la SABR n'est généralement pas indiquée. En effet, les doses utilisées avec la SABR sont très élevées, ce qui nécessite que le volume cible planifié (PTV) soit le plus restreint possible afin d'éviter une trop grande toxicité. La RT est donc le traitement de choix pour ces patients. Il est à noter que les études ayant utilisé des doses totales supérieures à 70 Gy [335, 340-342] n'ont pas mené à des résultats oncologiques substantiellement différents par rapport à ceux d'études ayant (principalement) utilisé des doses inférieures à 70 Gy [343-348].

Il y a présentement peu de données sur le bénéfice de l'utilisation d'une chimiothérapie à la suite d'un traitement de radiothérapie chez les patients de stades IB-II. Pour ces patients, le NCCN suggère de considérer la chimiothérapie post-radiothérapie pour les patients de stades IB-II qui présentent un risque élevé d'échec au traitement [7]. Étant donné que les patients traités par radiothérapie sont généralement inopérables en raison de comorbidités, un tel traitement pourrait ne pas être bien toléré par une bonne proportion d'entre eux. Les experts du Québec ne prescrivent généralement pas de chimiothérapie post-radiothérapie pour les patients de stades précoces (I et II).

**Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)**

Le 20 juin 2014, le CEPO a publié un guide de pratique clinique sur l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC [334]. Une revue de la littérature scientifique publiée jusqu'en décembre 2013 inclusivement a été effectuée et a permis de répertorier 48 articles, incluant 20 études prospectives, 21 études rétrospectives et 4 méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la SABR pour le traitement du CPNPC.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le CEPO recommande :

1. Pour les patients médicalement opérables atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0, que la chirurgie demeure le traitement standard; les données comparatives sur l'efficacité de la SABR et de la chirurgie sont présentement insuffisantes pour que la SABR soit considérée comme une option équivalente à la chirurgie pour ces patients;
2. Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade T1-2N0M0 médicalement inopérables ou pour ceux médicalement opérables mais refusant la chirurgie, que la SABR soit préférée à la radiothérapie externe usuelle (recommandation de grade B);
3. Que la dose biologique équivalente (BED10) totale d'un traitement de SABR soit d'au moins 100 Gy (recommandation de grade B);
4. Pour les patients présentant une tumeur de localisation centrale, une tumeur de grand volume (grand PTV) ou une comorbidité pulmonaire sévère, qu'un ajustement de dose (réduction) ou de fractionnement (augmentation du nombre de fractions) soit apporté (recommandation de grade B);
5. Que l'utilisation de la SABR pour le traitement du CPNPC soit discutée en comité des thérapies du cancer; un traitement de SABR (de même que de radiothérapie externe usuelle) ne devrait pas être envisagé pour les patients qui ont une espérance de vie très limitée au regard de leurs comorbidités (recommandation de grade D).

La littérature actuellement disponible ne permet pas de formuler une recommandation à propos de la place de la SABR dans un contexte de réirradiation thoracique.

**Ablation par radiofréquence (RFA)**

La RFA est une option à considérer pour les tumeurs d'une taille inférieure à 3 cm (stade IA). Les données sur la RFA sont toutefois beaucoup moins abondantes que celles sur la SABR et la radiothérapie externe usuelle et, par conséquent, une approche de radiothérapie devrait être privilégiée dans un premier temps.

Aucune étude randomisée comparant la RFA à la chirurgie, à la SABR ou à la radiothérapie externe usuelle n'a été publiée à ce jour. Seulement quelques petites études observationnelles ont été répertoriées pour le traitement de patients inopérables atteints d'un CPNPC de stade I (tableau ci-dessous). Des taux de contrôle local allant de 67 % à 78 % ont été obtenus après un suivi médian d'environ 2 à 4 ans [351-353]. Le contrôle local a été significativement meilleur pour les tumeurs d'une taille < 3 cm que pour celles > 3 cm [354, 355], sauf dans l'étude de Hiraki et coll. [356]. La survie globale médiane a varié entre 29 et 67 mois [351, 353-356]. Une différence significative de survie globale a été observée selon la taille tumorale dans l'étude d'Ambrogi et coll. ( $p = 0,02$ ), mais pas dans celle de Simon et coll. ni de Hiraki et coll. ( $p = 0,578$  et  $p = 0,057$ , respectivement) [351, 355, 356]. Des taux d'ablation complète de 66 % ont été rapportés pour les tumeurs d'une taille < 3 cm et de 40 % pour celles > 3 cm ( $p = 0,01$ ) [351].

Aucun décès n'a été rapporté dans les études répertoriées ici. Le taux de mortalité relié au traitement serait inférieur à 1 % selon l'ACCP et la STS [357, 358]. La complication la plus fréquemment observée a été le pneumothorax (16 % à 48 %) [351, 353-355]. La plupart des cas de pneumothorax dans l'étude de Hiraki et coll. étaient de grade 1 (grade 1 : 42 % et grade 2 : 6 %) [356]. Peu de cas d'hémoptysie ont été rapportés dans les présentes études. Dans d'autres études ayant inclus des patients présentant des CPNPC de tous stades ou des métastases pulmonaires, la localisation de la tumeur près du hile ou de grands vaisseaux pulmonaires a été associée à une augmentation du risque d'hémoptysie [359, 360]. La douleur thoracique et l'épanchement pleural sont aussi des effets indésirables observés à la suite d'un traitement de RFA, mais dans des proportions moindres. La RFA n'a causé aucune détérioration significative de la fonction respiratoire sur une période allant jusqu'à 12 mois (CVF et VEMS) [351, 361]. L'ACCP et la STS considèrent que la RFA est un traitement bien toléré et que les complications qui surviennent sont généralement peu sévères [357, 358].

## Principaux résultats sur la RFA pour le traitement du CPNPC de stade I chez les patients inopérables

Étude	n	Suivi médian (mois)	Taille tumorale médiane (min-max)	Contrôle local à l'analyse (< 3 cm vs > 3 cm)	Survie globale (< 3 cm vs > 3 cm)					Médiane*
					1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	
Lanuti et coll. 2012 [354]	45	32	2 cm <sup>1</sup> (0,7-4,5 cm)	67% (71% vs 20%) <sup>2</sup>	---	---	67%	---	31%	44,3 mois
Ambrogi et coll. 2011 [351]	57	45,5	2,6 cm <sup>1</sup> (1,1-5 cm)	78%	83% (95% vs nd)	---	40% (71% vs nd)	---	25% (52% vs nd)	33,4 mois (35 vs 20 mois; p = 0,02)
Hiraki et coll. 2011 [356]	50	37	1,8 cm (0,7 à 6 cm)	69% (65% vs 83%)	94% (95% vs 92%)	86% (89% vs 75%)	74% (83% vs 50%)	67% (73% vs 50%)	61% (66% vs 50%)	67 mois
Beland et coll. 2010 [352]	79	17 <sup>3</sup>	2,5 cm (1-5,5 cm)	À 2 ans : 72%	---	---	---	---	---	---
Simon et coll. 2007 [355]	75	20,5	3 cm <sup>1</sup> (1-7,5 cm)	Médiane : 45 vs 12 mois; p < 0,002	78%	57%	36%	27%	27%	29 mois (30 vs 35 mois; p = 0,578)

\* Lors d'un échec au traitement, les patients étaient souvent traités avec une autre ligne de traitement.

1 Taille moyenne.

2 Contrôle locorégional.

3 Temps de suivi moyen.

Nd : non disponible.

### Chimioradiothérapie radicale pour le traitement du CPNPC de stades II-III inopérable

Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III, il a été démontré que la chimioradiothérapie, séquentielle ou concomitante, prolonge la survie globale par rapport à la radiothérapie seule. Quant à la meilleure approche, les preuves disponibles sont à l'effet que la chimioradiothérapie concomitante offre un avantage de survie globale par rapport à la chimioradiothérapie séquentielle. Ce bénéfice est toutefois incertain chez les patients âgés ( $\geq 70$  à 75 ans), ceux présentant un moins bon statut de performance (ECOG  $\geq 2$ , 5 % de perte de poids après 3 mois) et ceux ayant perdu plus de 5 % de leur poids au cours des 3 derniers mois.

### Chimioradiothérapie, séquentielle ou concomitante, vs radiothérapie seule

Pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable, la chimioradiothérapie à base de cisplatine, séquentielle ou concomitante, est associée à une réduction statistiquement significative du risque de mortalité comparativement à la radiothérapie seule. Les principaux résultats des trois méta-analyses répertoriées sur le sujet sont présentés dans le tableau ci-dessous.

#### Méta-analyse évaluant l'efficacité de la chimioradiothérapie à base de cisplatine pour le traitement du CPNPC de stades II-III non-résécable

Méta-analyse	Stade de la maladie	Nombre d'études	Risque de mortalité (IC 95%) CRT vs RT seule
Pritchard et coll. 1996 [362]	III	11 (n = 2 158)	À 3 ans : RR = 0,81 (0,74-0,88)
Marino et coll. 1995 [363]	III	10 (n = 1 410)	À 2 ans : OR = 0,70 (0,5-0,9)
NSCLC Collaborative Group [364]	III	12 (n = 887)	HR = 0,87; p = 0,005

CRT : chimioradiothérapie séquentielle ou concomitante; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; OR : odds ratio; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.  
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Chimioradiothérapie séquentielle vs radiothérapie seule**

La méta-analyse de Pritchard et coll. publiée en 1996 a montré que, pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable, la chimioradiothérapie séquentielle à base de cisplatine est associée à une réduction du risque de mortalité de 23 % comparativement à la radiothérapie seule (à 3 ans : RR = 0,77 [IC 95 % : 0,68-0,87]) [362].

**Chimioradiothérapie concomitante vs radiothérapie seule**

Les trois méta-analyses répertoriées sur le sujet ont montré que, pour les patients atteints d'un CPNPC de stade III non résécable, la chimioradiothérapie concomitante est associée à une diminution significative du risque de mortalité et du risque de progression comparativement à la radiothérapie seule. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Méta-analyse comparant l'efficacité de la chimioradiothérapie à la radiothérapie seule pour le traitement du CPNPC de stades II-III non-résécable**

Méta-analyse	Stade de la maladie	Survie globale (CRTc vs RT seule)		Survie sans progression (CRTc vs RT seule)	
		Nombre d'études	Risque de mortalité (IC 95 %)	Nombre d'études	Risque de progression (IC 95 %)
O'Rourke et coll. 2010 [365]	I-III <sup>1</sup>	9 (n = 1 607)	HR = 0,71 (0,64-0,8); p < 0,00001	7 (n = 1 145)	HR = 0,69 (0,58-0,81); p = 0,000014
Aupérin et coll. 2006 (MAC3-LC group) [366]	I-III <sup>1</sup>	9 (n = 1 764)	HR = 0,89 (0,81-0,98); p = 0,02	6 (n = 1 672)	HR = 0,84 (0,74-0,96); p = 0,009
Pritchard et coll. 1996 [362]	III	5 (n = 975)	À 3 ans : RR = 0,84 (0,76-0,93)	nd	nd

<sup>1</sup> La proportion des patients atteints d'un stade autre que III était très faible.

CRTc : chimioradiothérapie concomitante; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Chimioradiothérapie concomitante vs chimioradiothérapie séquentielle**

Sept études randomisées et deux méta-analyses comparant la chimioradiothérapie concomitante à la chimioradiothérapie séquentielle pour le traitement du CPNPC de stade III non résecable ont été répertoriées [218-220, 365, 367-371]. Trois de ces études randomisées ne sont pas présentées ici puisque les protocoles de chimiothérapie n'étaient pas similaires entre les groupes, ce qui rend leur interprétation difficile [367-369]. Les principaux résultats des études retenues sont présentés dans le tableau ci-dessous. Toutes les études randomisées, à l'exception de celle de Reinfuss et coll. [371], ont démontré un avantage de survie globale en faveur de la chimioradiothérapie concomitante par rapport à la chimioradiothérapie séquentielle. Aucune étude n'a montré une supériorité avec l'approche séquentielle. De plus, les deux méta-analyses ont démontré une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de l'ordre de 26 % à 28 % en faveur de la chimioradiothérapie concomitante. De façon générale, l'approche concomitante était moins bien tolérée que l'approche séquentielle. Notamment, une proportion généralement plus grande de patients du groupe chimioradiothérapie concomitante a souffert d'effets indésirables sévères (grades 3 et plus), soit d'œsophagite [218, 220, 371] et de toxicités hématologiques [219, 220] sévères.

Il est important de noter que les patients étaient admissibles s'ils étaient âgés de  $\leq 70$  ans [371] ou  $\leq 75$  ans [219, 220], s'ils avaient un statut de performance de Karnofski  $\geq 70$  [218, 371] ou selon l'ECOG ou l'OMS de 0 à 2 [219, 220] et une perte de poids corporel  $\leq 5$  % [218, 371]. Par conséquent, la validité de ces données pour les patients qui ne répondent pas à ces critères n'est pas démontrée. De plus, il faut mentionner que même si les patients présentant un statut de performance de l'ECOG/OMS 2 étaient admissibles dans les études de Furuse et coll. et de Zatloukal et coll., ils ne représentaient que 4 % et 6 % des cohortes totales, ce qui limite aussi la validité des résultats pour ces patients [220, 372].

**Principaux résultats des études randomisées comparant la chimioradiothérapie concomitante à la chimioradiothérapie séquentielle**

Étude	Stade de la maladie	n	Survie globale (CRTc vs CRTs)	Survie sans progression (CRTc vs CRTs)	Réponse objective (CRTc vs CRTs)
<b>Étude randomisée</b>					
Curran et coll. 2011 (RTOG 9410) [218]	III	610 (3 groupes)	HR <sup>1</sup> = 0,812 (IC 95 % : 0,663-0,996); p = 0,046	nd	70 % vs 61 % <sup>1</sup> ; p < 0,05
Reinfuss et coll. 2005 [371]	III	173	À 2 ans : 25 % vs 25,8 %	À 2 ans <sup>2</sup> : 11,9% vs 11,2%	67,9 % vs 67,4 %
Zatloukal et coll. 2004 [220]	III	102	HR = 0,61 (IC 95 % : 0,39-0,93)	HR = 0,62 (IC 95 % : 0,38-0,93)	80 % vs 47 %; p = 0,001
Furuse et coll. 1999 (West Japan Lung Cancer Group) [219]	III	320	Médiane : 16,5 vs 13,3 mois; p = 0,04	nd	84 % vs 66 %; p = 0,0002
<b>Méta-analyse</b>					
Brown et coll. 2013 [370]	III	308	HR = 0,72 (IC 95 % : 0,61-0,84)	nd	nd
O'Rourke et coll. 2010 [365]	I-III <sup>3</sup>	702 (3 études) <sup>4</sup> 201 (1 étude) <sup>5</sup>	HR = 0,74 (IC 95% : 0,62-0,89); p = 0,0016	HR = 0,67 (IC 95% : 0,3-1,50); p = 0,33	nd

1 Résultat de la comparaison des groupes chimioradiothérapie séquentielle et concomitante, mêmes conditions sauf pour le temps d'administration.

2 Survie sans maladie.

3 La proportion des patients atteints d'une maladie de stade autre que III était très faible.

4 Se rapporte à l'analyse de la survie globale.

5 Se rapporte à l'analyse de survie sans progression.

CRTc : chimioradiothérapie concomitante. CRTs : chimioradiothérapie séquentielle; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Protocoles de chimioradiothérapie concomitante pour les patients âgés de ≤ 70 à 75 ans, présentant un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1) et une perte de poids de ≤ 5 % dans les trois derniers mois**

Aucune étude randomisée n'a spécifiquement comparé les différents protocoles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie entre eux; il n'y a donc pas de standard de chimiothérapie unique. Le choix du protocole est davantage orienté par les habitudes institutionnelles. Au Québec, les doublets de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés en concomitance avec la radiothérapie sont, en ordre décroissant, cisplatine/vinorelbine, cisplatine/étoposide et cisplatine/vinblastine. La combinaison carboplatine et paclitaxel peut aussi être utilisée pour les patients chez qui une mauvaise tolérance est anticipée ou lorsque les autres options sont contre-indiquées.

Afin d'identifier les agents de chimiothérapie les plus efficaces, les études randomisées ayant démontré un avantage de survie globale avec la chimioradiothérapie concomitante ont été examinées (voir section *Chimioradiothérapie concomitante vs chimioradiothérapie séquentielle* ci-dessus) [218-220]. Les agents de chimiothérapie combinés au cisplatine étaient la vinblastine ou l'étoposide [218], la vindésine/mitomycine [219] ou la vinorelbine [220]. Dans l'étude de Curran et coll. (RTOG 9410), deux groupes de chimioradiothérapie concomitante (cisplatine/vinblastine ou cisplatine/étoposide) étaient comparés à la chimioradiothérapie séquentielle [218]. Aucune différence de survie globale n'a été observée

entre les deux groupes d'approche concomitante. Toutefois, les protocoles de radiothérapie étaient différents, ce qui complique l'interprétation.

Le régime optimal de radiothérapie concomitante à la chimiothérapie n'a pas été évalué spécifiquement. Les études ayant démontré un bénéfice de survie en faveur de la chimioradiothérapie concomitante ont toutes utilisé des protocoles différents. Furuse et coll. (West Japan Lung Cancer Group) ont utilisé une dose totale de 56 Gy, à 2 Gy par fraction, et administrée en mode « split-course » (2 fois 28 Gy séparés d'un intervalle de 10 jours) [219]. Les autres études ont utilisé un régime en continu, avec l'administration d'une dose totale allant de 60 Gy à 70,2 Gy en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy [218, 220, 371]. L'un des deux groupes de chimioradiothérapie concomitante évalués dans l'étude RTOG 9410 consistait en l'administration de cisplatine, d'étoposide et d'une dose de radiation totale de 69,6 Gy en 56 fractions de 1,2 Gy, à 2 fractions par jour (mode accéléré) [218]. Bien que dans cette étude, la survie globale n'ait pas été significativement différente entre le groupe traité avec 60 Gy et celui traité avec 69,6 Gy, les taux d'œsophagite de grade 3 ou plus ont été significativement plus élevés dans le groupe 69,6 Gy (45 % contre 22 %;  $p < 0,001$ ). Au congrès de l'ASTRO en 2011, Bradley et coll. ont présenté un abrégé rapportant les résultats de l'étude RTOG 0617, qui comparait une haute dose de radiothérapie (74 Gy) à une dose dite standard (60 Gy), administrée en concomitance avec du carboplatine et du paclitaxel +/- cetuximab (4 groupes au total) [373]. Après l'atteinte du seuil de futilité, les traitements des groupes à haute dose ont été cessés, l'administration d'une haute dose n'étant pas associée à une amélioration de la survie globale (aucun détail disponible).

Movsas et coll. ont présenté un abrégé des résultats de qualité de vie rapportée par les patients (questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index [FACT-TOI]) de cette étude au congrès de l'ASTRO en 2013 [374]. En ce qui a trait à la sous-échelle spécifique au cancer du poumon du FACT-TOI, un déclin cliniquement significatif a été observé chez une plus grande proportion de patients du groupe 74 Gy que dans le groupe 60 Gy à 3 mois (46 % contre 31 %;  $p = 0,024$ ). Cette différence n'était plus apparente à 12 mois (36 % contre 39 %;  $p = 0,7$ ). Les auteurs ont évoqué la possibilité que les moins bonnes données de survie du groupe ayant reçu une haute dose puissent être reliées à ce déclin de qualité de vie. L'étude randomisée de Schild et coll., publiée en 2002 ( $n = 246$ ), a comparé deux protocoles de chimioradiothérapie, l'un consistant en l'administration de 60 Gy en 30 fractions en continu, à une fraction par jour, et l'autre en l'administration de 60 Gy en « split course » (2 fois 30 Gy séparés d'un intervalle de 2 semaines), à 2 fractions de 1,5 Gy par jour (mode accéléré) [375]. La radiothérapie était donnée en concomitance avec une combinaison de cisplatine/étoposide. Aucune différence en ce qui a trait à la survie globale (médianes : 14 contre 15 mois;  $p = 0,4$ ) et à la toxicité n'a été observée entre les groupes fractionnement régulier et « split course »/accéléré.

En conclusion, au regard des données d'efficacité disponibles, la dose totale de radiation administrée de façon concomitante à la chimiothérapie devrait être de l'ordre de 60 Gy à 66 Gy, et aucun mode de fractionnement ne semble supérieur. Les résultats d'innocuité des études RTOG 9410 et RTOG 0617 mettent en garde contre l'utilisation de doses voisines ou supérieures à 70 Gy.

**Protocoles de chimioradiothérapie pour les patients âgés de > 70 à 75 ans, présentant un moins bon statut de performance (ECOG de 2 ou plus) ou une perte de poids > 5 % dans les trois derniers mois**

Pour ce qui est des patients présentant un statut de performance de l'ECOG de 2, il n'y a pas de consensus chez les experts du Québec quant à l'utilisation d'une approche concomitante, séquentielle ou de la radiothérapie seule, bien que la majorité opte pour une approche séquentielle ou la radiothérapie seule. Toutefois, il y a un large consensus quant à l'utilisation du carboplatine plutôt que du cisplatine, en raison de sa moindre toxicité. Les combinaisons carboplatine/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine et carboplatine/étoposide sont couramment utilisées. Pour le traitement des patients présentant un statut de performance de l'ECOG de 3 ou 4, seule une sélection de patients pourront tolérer la chimiothérapie; la plupart seront traités par radiothérapie seule ou avec des soins palliatifs. La majorité des experts considèrent que l'âge chronologique revêt une importance moindre si le patient a une bonne condition physique; le fardeau tumoral est aussi un élément à considérer.

Dans les études randomisées publiées à ce jour, ces patients étaient généralement exclus; par conséquent, les résultats disponibles ne sont pas formellement validés pour ce groupe [218-220, 371]. Il n'y a donc pas de protocole de chimioradiothérapie standard pour cette population. Ces patients étant généralement plus vulnérables, l'objectif est d'adapter le meilleur traitement disponible de manière à le rendre tolérable, en fonction des particularités fonctionnelles et de santé du patient. Deux facteurs reliés à la chimioradiothérapie concomitante à base de cisplatine contribuent tout particulièrement à la toxicité : 1) l'aspect temporel concomitant, qui est plus toxique que l'approche séquentielle, et 2) l'agent cisplatine lui-même, qui est souvent mal toléré.

Une petite étude de phase II randomisée et une étude rétrospective ont comparé l'efficacité et l'innocuité d'un protocole de chimioradiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel à celles d'un protocole à base de cisplatine/étoposide, administrés en concomitance avec une dose de radiation  $\geq 60$  Gy, chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III [376, 377]. Dans l'étude randomisée de phase II de Wang et coll. publiée en 2012 (n = 65), les patients du groupe carboplatine/paclitaxel ont eu tendance à présenter moins de neutropénie de grades 3 et 4 (78,1 % contre 51,5 %; p = 0,05) et plus de pneumonite de grades 2 et plus (48,5 % contre 25 %; p = 0,09) [377]. Les taux d'incidence d'œsophagite de grades 2 et 3 ont été similaires dans les deux groupes (39,9 % contre 37,5 %; p = 0,94). Après un suivi médian de 46 mois, une meilleure survie globale médiane a été démontrée en faveur du groupe cisplatine/étoposide (20,2 contre 13,5 mois; p = 0,04). Il est à noter

que cette étude n'a inclus que des patients en bonne condition physique. Dans l'étude rétrospective de Liew et coll. publiée en 2013 (n = 75), les patients du groupe carboplatine/paclitaxel étaient significativement plus âgés (71 contre 63 ans; p = 0,0006) et avaient tendance à présenter un indice de comorbidité de Charlson plus élevé (3 contre 2; p = 0,099) que ceux du groupe cisplatine/étoposide [376]. Plus de pneumonite de tous grades ont été observées dans le groupe carboplatine/paclitaxel (66 % contre 38 %; p = 0,033) et 2 patients dans chaque groupe ont présenté une pneumonite de grades 3 et plus. Plus de neutropénie de tous grades (45 % contre 34 %; p = 0,024) et de grades 3 et plus (39 % contre 14 %; valeur p non disponible) ont été observées dans le groupe cisplatine/étoposide. Après un suivi médian de 51,6 mois, aucune différence de survie globale n'a été observée entre les groupes carboplatine/paclitaxel et cisplatine/étoposide (médianes : 20,7 contre 13,7 mois, p = 0,989; HR ajusté = 0,99 [IC 95 % : 0,54-1,83]; p = 0,983). En conclusion, les données actuelles, de bas niveau de preuve, sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité comparative des protocoles de chimioradiothérapie, et ce, d'autant plus chez les patients âgés et/ou en mauvaise condition physique. Toutefois, selon l'expérience des experts, la meilleure tolérance au carboplatine justifie son utilisation par rapport au cisplatine pour les patients en moins bonne condition physique.

La plupart des patients présentant un statut de performance de l'ECOG de 3 ou 4 ne peuvent tolérer la chimiothérapie. Lorsque c'est le cas, un traitement de radiothérapie seule palliative ou radicale est offert.

Chez les patients symptomatiques atteints d'un CPNPC de stade III (N2-3) et présentant un statut de performance de l'ECOG de 3 ou 4 ou des comorbidités ou une maladie trop étendue pour traiter de façon curative, l'ACCP recommande de traiter avec une radiothérapie palliative. La dose et le fractionnement sont laissés au jugement du médecin, selon les besoins du patient [209].

**MODALITÉS TECHNIQUES DE RADIOTHÉRAPIE****Radiothérapie avec modulation d'intensité (*intensity-modulated radiotherapy, IMRT*)**

L'intérêt de l'utilisation de l'IMRT pour le traitement du cancer réside dans sa capacité accrue d'épouser les contours de la tumeur irradiée comparativement à la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RTC-3D) et donc, d'épargner davantage les tissus sains et de réduire la toxicité. Il y a toutefois une crainte quant au ciblage d'une tumeur pulmonaire à l'IMRT en raison de la mobilité de celle-ci. De plus, malgré la meilleure capacité conformationnelle de l'IMRT, l'irradiation périphérique avec de faibles doses touche un plus grand volume qu'avec la RTC-3D, d'où le besoin de résultats d'innocuité à plus long terme.

Aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie utilisant l'IMRT à celle utilisant la radiothérapie conventionnelle pour le traitement du cancer du poumon. Dans une étude rétrospective, Yom et coll. ont montré que le taux d'incidence de pneumonite de grade 3 ou plus à 12 mois a été significativement plus faible dans le groupe IMRT que dans le groupe RTC-3D (8 % contre 32 %;  $p = 0,002$ ), et ce malgré le fait que les deux groupes ont reçu une même dose médiane de 63 Gy et que le volume tumoral (*gross tumor volume, GTV*) médian du groupe IMRT était plus grand (194 contre 142 ml;  $p = 0,002$ ) [378]. Dans une autre étude rétrospective comparant l'IMRT à la RTC-3D pour une chimioradiothérapie concomitante, Liao et coll. ont démontré une réduction statistiquement significative du risque de pneumonite de grade 3

ou plus de 67 % en faveur de l'IMRT (HR = 0,33 [IC 95% : 0,13-0,82];  $p = 0,017$ ) [379]. Le GTV moyen était similaire entre les groupes IMRT et RTC-3D (199 contre 200 ml).

Trois études ayant évalué l'efficacité de l'IMRT pour une utilisation en chimioradiothérapie concomitante ont été répertoriées [379-381]. Les patients étaient atteints d'un CPNPC de stade III en grande majorité [380, 381], ou de stade N2-3 pour la plupart [379], et la médiane des doses utilisées étaient de 63 Gy [379] ou de 66 Gy [380, 381]. Les doublets de chimiothérapie concomitante étaient le cisplatine/étoposide [378] ou une combinaison platine/taxane [379, 381]. Dans les études à un seul groupe (IMRT) de Govaert et coll. et de Jiang et coll., les survies globales médianes ont été de 21,6 et 29,7 mois et les taux de survie globale à 2 ans, de 46 % et 56 % [380, 381]. Dans l'étude rétrospective comparative de Liao et coll., les survies globales médianes des groupes IMRT et RTC-3D rapportées dans le texte ont été de 16,8 et 10,2 mois; ces données étaient inférieures et non concordantes avec les courbes du graphique Kaplan-Meier [379]. À titre de comparaison, dans les études randomisées utilisant la radiothérapie conventionnelle citées précédemment, pour des patients de stade III, les survies globales médianes obtenues avec la chimioradiothérapie concomitante ont été de 16,5 à 17 mois [218-220] et les taux de survie globale à 2 ans de 25,8 % à 34,6 % [219, 220, 371]. La comparaison indirecte ne permet pas de statuer sur l'efficacité comparative de l'IMRT et de la radiothérapie conventionnelle, mais les résultats actuels sur l'IMRT sont prometteurs.

**Utilisation de la tomodensitométrie en quatre dimensions (TDM-4D) pour la planification de la radiothérapie**

L'utilisation de la TDM-4D serait associée à une réduction du PTV et de la dose aux tissus sains, ce qui pourrait en principe permettre une réduction de la toxicité et une escalade de dose administrée à la tumeur; toutefois, peu de données sont disponibles quant à l'impact de cette approche sur la toxicité et les résultats oncologiques.

La TDM est utilisée lors de la planification des traitements de radiothérapie. Les déplacements de la tumeur associés à la respiration doivent être évalués afin d'optimiser le ciblage de la tumeur, tout en limitant l'irradiation des tissus sains. Aussi, la détermination précise du volume cible planifié (*planning target volume*, PTV) peut permettre une escalade de dose et favoriser le contrôle local [382].

Quelques petites études ont déterminé que, lors d'un traitement de SABR, la TDM-4D permettait de diminuer significativement le PTV et la dose moyenne administrée au poumon (*mean lung dose*, MLD) comparativement à la TDM-3D, tout en limitant l'irradiation des tissus sains. Hof et coll. ont observé une diminution du PTV et du MLD de 29 % ( $p < 0,001$ ) et 17 % ( $p < 0,001$ ), respectivement [383]. Wang et coll. ont observé une diminution significative du PTV avec l'utilisation de la TDM-4D comparativement à la TDM-3D et concluent que l'irradiation du tissu pulmonaire sain environnant serait réduite (données brutes sous forme graphique seulement;  $p = 0,05$ ) [384].

Cole et coll. ont évalué l'impact potentiel de la TDM-4D comparativement à la TDM-3D sur l'augmentation possible de la dose, la toxicité et la survie suivant un traitement de radiothérapie radicale du cancer du poumon ( $n = 20$ ) [385]. Le PTV médian déterminé par TDM-4D a été significativement plus petit comparativement à celui déterminé par TDM-3D (170,1 contre 254,1  $\text{cm}^3$ ;  $p < 0,001$ ). Selon un histogramme de prédiction dose/volume, la TDM-4D a prédit une diminution significative de la MLD, du V20 (volume de poumon recevant  $> 20$  Gy), du V40 au cœur et des doses maximales à la moelle épinière et à l'œsophage. Le modèle de prédiction des complications reliées à l'irradiation des tissus sains de Lyman-Kutcher-Burman a prévu une plus faible toxicité au poumon et à l'œsophage avec la TDM-4D comparativement à la TDM-3D ( $p < 0,006$ ). L'algorithme de prédiction clinique (Maastro) n'a toutefois pas démontré d'effet significatif sur les taux de dyspnée ( $p > 0,999$ ) ou le taux de survie à 2 ans ( $p = 0,0831$ ). Chez 15 patients sur 20, une dose plus élevée d'un facteur moyen de 1,19 aurait pu être administrée en utilisant la TDM-4D pour atteindre les MLD, doses à l'œsophage et à la moelle épinière obtenues avec une planification par TDM-3D.

Il est à noter qu'étant donné la grande quantité de données générées par TDM-4D, le temps nécessaire au traitement des images pourrait être plus important [382]. Au Québec, la TDM-4D est en développement et en voie de s'installer à grande échelle.

### **Correction de la dose de radiothérapie en fonction de l'hétérogénéité des tissus**

L'optimisation des bénéfices thérapeutiques d'une radiothérapie dépend de la maximisation de la dose au PTV, tout en minimisant la dose au tissu sain avoisinant. L'environnement pulmonaire possédant des propriétés physiques et radiologiques différentes de l'eau, la distribution et la couverture de la dose de radiothérapie sont donc affectées par cette hétérogénéité. Aujourd'hui, les logiciels disponibles permettent la planification de la radiothérapie à l'aide d'algorithmes qui prennent en compte cette hétérogénéité, afin d'assurer une meilleure couverture du PTV. Le Radiation Therapy Committee de l'American Association of Physicists in Medicine (Task Force No. 65) a publié un rapport présentant les avantages et inconvénients des méthodes disponibles pour le calcul des corrections relatives à l'hétérogénéité des tissus [386]. Des recommandations concernant l'application clinique des corrections d'hétérogénéité pour différentes régions anatomiques y sont aussi proposées. Le groupe conclut que **malgré le fait que les algorithmes de correction actuels surestiment ou sous-estiment souvent la dose réelle administrée au patient, les estimations prenant en compte l'hétérogénéité des tissus sont tout de même généralement plus près des valeurs réelles que celles calculées sans correction.**

Le NCCN recommande l'utilisation d'algorithmes prenant en compte l'hétérogénéité des tissus pour déterminer la dose de radiothérapie à administrer [7]. La correction utilisant un algorithme « Monte Carlo » est recommandée plutôt qu'un algorithme « *pencil beam* ». Lors de la planification du traitement de radiothérapie, l'utilisation d'un algorithme prenant en compte l'hétérogénéité des tissus permet une meilleure couverture du PTV.

**Traitement du CPNPC de type Pancoast inopérable**

Aucune étude n'a spécifiquement déterminé comment doivent être traités les patients atteints d'un CPNPC de type Pancoast inopérable. Pour les patients ne présentant pas de métastases extrathoraciques, le NCCN et l'ACCP recommandent une chimioradiothérapie radicale, administrée de préférence de façon concomitante [7, 217]. Ce traitement est une extrapolation de ce qui est fait pour le traitement des tumeurs de stade III inopérables [217]. Pour les patients qui ne sont pas candidats à un traitement curatif, l'ACCP suggère une radiothérapie palliative [217].

### Radiothérapie pancréatique prophylactique pour les patients atteints d'un CPNPC

Chez les patients ne présentant aucun signe ou symptôme neurologique, le taux de prévalence de métastases cérébrales se situe à environ 5 % chez les patients de stades I et II et autour de 10 % chez les patients de stade III. Chez les patients atteints d'un CPNPC de stade III, la radiothérapie pancréatique prophylactique réduit l'incidence de métastases cérébrales mais n'améliore pas la survie globale. La radiothérapie pancréatique prophylactique ne devrait pas être offerte à ces patients. La radiothérapie pancréatique prophylactique n'a pas été

évaluée chez les patients de stades I et II et ne devrait pas être offerte à ces patients.

Les études rapportant des taux de prévalence de métastases cérébrales en fonction du stade de la maladie chez les patients ne présentant aucun signe ou symptôme neurologique sont peu nombreuses; quelques-unes ont été répertoriées dans le tableau ci-dessous. Les taux de prévalence sont très variables, mais semblent présenter la tendance attendue d'une hausse en fonction du stade de la maladie. Il est à noter qu'après la stratification selon les stades, certains sous-groupes comptaient peu de patients, ce qui contribue à la variabilité.

#### Prévalence de métastases cérébrales chez des patients ne présentant pas de signe ou symptôme neurologique

Étude	Devis	n	Imagerie utilisée	Stades I-II	Stade III	Stade IV
Hochstenbag et coll. 2003 [387]	Prospectif	91	IRM	4,8 %	18,8 %	40 %
Brichet et coll. 1999 [388]	Prospectif	135	TDM (double dose retardée)	0 %	8,5 %	63,6 %
Yokoi et coll. 1999 [31]	Prospectif	155	TDM	4,7 %	10 %	---
		177	IRM	6,1 %	8,1 %	---
de Cos Escuin et coll. 2007 [389]	Rétrospectif	169	TDM ou IRM	10,2 %	4,9 %	12,5 %

Les taux de prévalence de métastases cérébrales chez les patients de stades I-II ont généralement été d'environ 5 %. Cette prévalence relativement faible et les effets indésirables importants de la radiothérapie pancréatique

prophylactique expliquent pourquoi ce traitement préventif n'a été évalué que chez les patients de stade III.

En 2011, Gore et coll. ont publié une étude randomisée comparant l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie pancrânienne prophylactique à celles de l'observation chez des patients atteints d'un CPNPC de stade III [390]. Les patients devaient avoir reçu un traitement curatif et leur maladie ne devait pas être en progression. L'étude a été cessée prématurément en raison de difficulté de recrutement : 356 patients ont été recrutés alors qu'une cible de 1 058 patients avait été calculée afin de détecter une différence au niveau de la survie globale, réduisant ainsi la puissance. L'irradiation pancrânienne consistait en une dose de 30 Gy administrée en fractions de 2 Gy. Le taux d'incidence de métastases cérébrales à 1 an a été significativement plus bas dans le groupe radiothérapie pancrânienne que dans le groupe observation (7,7 % contre 18 %; HR = 2,35 [IC 95 % : 1,29-4,30]; p = 0,004). La survie globale n'a toutefois pas été différente entre les groupes (médianes : 25,8 contre 24,8 mois; HR = 1,03 [IC 95 % : 0,77-1,36]; p = 0,86).

Trois autres études randomisées comparant la radiothérapie pancrânienne prophylactique à l'observation ont été publiées, en 1981, 1984 et 1991 [391-393]. Dans ces études, la radiothérapie pancrânienne a été associée à une réduction significative de l'incidence de métastases cérébrales [391, 393] ou à une tendance à la réduction [392] (étendue des résultats, radiothérapie pancrânienne : 4 % à 9 % et observation : 13 % à 27 % [tel que rapporté dans [390]). Aucune étude n'a montré un avantage de survie globale en faveur de la radiothérapie pancrânienne.

Certains facteurs de risque ont été associés à l'incidence de métastases cérébrales, notamment le type histologique d'adénocarcinome, les tumeurs à grand volume et le jeune âge (< 50 à 60 ans) [390].

**TRAITEMENT D'UNE À TROIS MÉTASTASES CÉRÉBRALES****Résection neurochirurgicale d'une métastase cérébrale unique**

La résection neurochirurgicale d'une métastase cérébrale unique est associée à une amélioration du contrôle local et de la survie globale chez les patients présentant un bon statut de performance (Karnofsky  $\geq 70$ ). La résection semble aussi favoriser le maintien de l'indépendance fonctionnelle des personnes présentant un fardeau de la maladie extracrânienne limité.

L'efficacité de la résection neurochirurgicale d'une métastase cérébrale unique a été évaluée dans trois études randomisées [33, 394-396]. La résection a significativement réduit les cas de récives locales [33] et a amélioré la survie globale dans deux de ces études [33, 395, 396]. L'ampleur des différences de survie globale entre les groupes semble associée au statut de performance des patients de la cohorte évaluée. En effet, la cohorte de Patchell et coll. ne comportait que des patients fonctionnellement indépendants et la différence de survie globale est la plus marquée [33], alors que Mintz et coll. ont inclus une proportion de patients étant totalement ou partiellement dépendants (Karnofsky 50 et 60), et la chirurgie n'a pas amélioré la survie globale [394]. En ce qui a trait au maintien de l'indépendance fonctionnelle, la résection peut aussi repousser le moment où le patient devient dépendant, mais l'ampleur de l'effet semble être inversement associée au fardeau de la maladie extracrânienne, les patients de l'étude de Patchell et coll. ayant globalement le fardeau le moins important des trois études [33, 394-396].

**Études randomisées ayant comparé la résection neurochirurgicale d'une métastase unique à l'absence de résection, suivie d'une radiothérapie pancrânienne**

Étude	n (% CPNPC)	Statut de performance	RT post-résection	Récidive locale (résection vs contrôle)	Survie globale médiane (résection vs contrôle)	Survie spécifique cause neurologique (résection vs contrôle)	Maintien indépendance fonctionnelle (résection vs contrôle)
Mintz et coll. 1996 [394]	84 (54 %)	Karnofsky $\geq$ 50	30 Gy/10 fx	---	5,62 vs 6,28 mois p = 0,24	85 % contre 72,1 % p = 0,3	Proportion du temps : 32 % vs 32 % <sup>1</sup>
Noordijk et coll. 1994 [396] et Vecht et coll. 1993 [395]	63 (52 %)	OMS 0-2	40/20 fx, 2 fx/jour	---	10 vs 6 mois p = 0,04	---	• Population globale : p = 0,06 <sup>2</sup> • Maladie extracrânienne stable : p = 0,012
Patchell et coll. 1990 [33]	48 (76 %)	Karnofski $\geq$ 70	36 Gy/12 fx	20 % vs 52 % p < 0,02	40 vs 15 semaines p < 0,01	Médiane : 62 vs 26 semaines p < 0,0009	Médiane : 38 vs 8 semaines <sup>1</sup> p < 0,005

<sup>1</sup> Statut de performance de Karnofsky  $\geq$  70.

<sup>2</sup> Statut de performance de l'OMS  $\leq$  1 et échelle neurologique  $\leq$  1 (sur une échelle de 0 à 3, où 3 requiert l'hospitalisation).

Fx : fractions; Gy : gray; n : nombre de patients.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Pour les patients présentant une métastase cérébrale unique synchrone (maladie primaire synchrone résécable N0-1) ou métachrone, et aucune autre métastase, l'ACCP recommande la résection neurochirurgicale ou la radiochirurgie stéréotaxique [217]. Pour les patients chez qui une résection curative d'une métastase cérébrale a été réalisée, une radiothérapie pancrânienne adjuvante est suggérée. Chez ces mêmes patients, une chimiothérapie adjuvante est aussi considérée comme raisonnable chez ceux qui ont un bon statut de performance.

#### Radiothérapie du lit chirurgical post-résection neurochirurgicale

À ce jour, aucune étude prospective n'a évalué l'impact de la radiothérapie du lit chirurgical suivant la résection neurochirurgicale de métastases cérébrales. Toutefois, quelques études rétrospectives ont rapporté des taux de contrôle local similaires à ceux obtenus avec la radiothérapie pancrânienne. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Aussi, son utilisation est généralement acceptée sur la base de la réduction de la toxicité par rapport à celle qui est associée à la radiothérapie pancrânienne.

#### Comparaison de la radiothérapie du lit chirurgical avec la radiothérapie pancrânienne après une neurochirurgie

Étude	n	Suivi médian	Taux de contrôle local
<b>Radiothérapie du lit chirurgical après une neurochirurgie</b>			
Choi et coll. 2012 [397]	112	12 mois	90 %
Quigley et coll. 2008 [398]	32	14 mois	94 %
Mathieu et coll. 2008 [399]	40	13 mois	73 %
<b>Radiothérapie pancrânienne après une neurochirurgie</b>			
Kocher et coll. 2011 [400]	81	49 mois (patients survivants)	73 %
Patchel et coll. 1998 [401]	49	43 semaines (10 mois)	90 %
Patchell et coll. 1990 [33]	25	40 semaines (9 mois)	80 %

Une étude de phase III (RTOG 1270/NCCTG N107C, NCT01372774) est présentement en cours afin de comparer la radiothérapie stéréotaxique du lit chirurgical à la radiothérapie pancrânienne chez des patients dont la ou les métastases cérébrales (1 à 4) ont été réséquées par neurochirurgie. L'objectif primaire est de comparer la progression des fonctions neurocognitives à 6 mois et la survie globale et les objectifs secondaires sont le contrôle local du lit chirurgical, le délai avant la défaillance du système nerveux central et la qualité de vie à 6 mois.

Le NCCN considère que la radiochirurgie stéréotaxique suivant une résection neurochirurgicale est une option valable [7].

#### **Radiochirurgie stéréotaxique pour le traitement d'une à trois métastases cérébrales**

La radiochirurgie stéréotaxique peut être envisagée pour le traitement d'une à trois métastases cérébrales. Toutefois, aucune étude randomisée n'a comparé la radiochirurgie à la résection neurochirurgicale, ni à la radiothérapie pancrânienne. Il existe des études observationnelles comparatives sur ces sujets, mais les patients inclus sont la plupart du temps atteints de différents types de cancer, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Une étude rétrospective du Centre de cancérologie M.D. Anderson, publiée en 2006, a comparé la radiochirurgie stéréotaxique à la résection neurochirurgicale pour des patients atteints spécifiquement d'un CPNPC et présentant une métastase cérébrale unique, mais aucune autre métastase extracrânienne (n = 31 vs 53). Les groupes étaient relativement semblables, à l'exception que

plus de patients du groupe neurochirurgie ont aussi reçu une radiothérapie pancrânienne (neurochirurgie, n = 24 et radiochirurgie, n = 7). Malgré le fait que le volume tumoral moyen était plus petit dans le groupe radiochirurgie (3,7 contre 16,3 ml; p = 0,004), les taux de contrôle local à 1 an (61 % contre 97 %), et à 2 ans (61 % contre 88 %) ont été inférieurs dans le groupe radiochirurgie comparativement à ceux du groupe neurochirurgie (p = 0,0007). La survie globale médiane n'a toutefois pas été significativement différente entre les groupes (7,4 contre 12 mois; p = 0,09).

L'ACCP a émis des recommandations pour les patients présentant une métastase cérébrale unique seulement. Pour les patients présentant une métastase cérébrale unique synchrone (maladie primaire synchrone résécable N0-1) ou métachrone, et aucune autre métastase, la résection neurochirurgicale ou la radiochirurgie stéréotaxique sont des options recommandées [217]. Pour les patients chez qui une résection curative d'une métastase cérébrale a été réalisée, une radiothérapie pancrânienne adjuvante est suggérée. Chez ces mêmes patients, une chimiothérapie adjuvante est aussi considérée comme raisonnable pour ceux qui ont un bon statut de performance.

#### **Radiochirurgie stéréotaxique utilisée en surimpression à la suite d'une radiothérapie pancrânienne**

Le rôle de la radiochirurgie stéréotaxique en surimpression à la suite d'une radiothérapie pancrânienne a été adressée dans l'étude RTOG RCT 9508 [402]. Un total de 333 patients présentant 1 à 3 métastases cérébrales

nouvellement diagnostiquées ont été répartis entre une radiothérapie pancrânienne avec ou sans radiochirurgie stéréotaxique. L'analyse univariée a montré qu'il y avait un avantage de survie globale médiane dans le groupe traité avec la radiochirurgie stéréotaxique pour les patients ayant une métastase unique (6,5 contre 4,9 mois;  $p = 0,0393$ ). À la suite de ces résultats, **la radiothérapie pancrânienne suivie de la radiochirurgie stéréotaxique est devenue un traitement utilisé chez les patients avec une seule métastase cérébrale. Ce traitement est aussi considéré chez les patients avec deux ou trois métastases cérébrales.**

#### **Radiothérapie pancrânienne post-résection neurochirurgicale ou post-radiochirurgie**

La radiothérapie pancrânienne à la suite d'une résection neurochirurgicale ou par radiochirurgie stéréotaxique d'une à trois métastases cérébrales n'est pas associée à une amélioration de la survie globale ni au maintien de l'indépendance fonctionnelle. Elle améliore toutefois le contrôle local et la survie spécifique à une cause neurologique, en plus de réduire le recours à des thérapies de sauvetage. La radiothérapie pancrânienne à la suite d'une radiochirurgie a été associée à une probabilité plus élevée de baisse de l'apprentissage et de la fonction de mémoire à long terme. Dans le but d'éviter l'apparition des effets neurologiques à long terme, elle pourra être considérée chez les patients avec une courte espérance de vie présentant, par exemple, un mauvais statut de performance ou une progression de la tumeur

**à d'autres sites, comme dans le cas d'oligométastases cérébrales, sans progression à un autre site.**

En 2011, Kocher et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée évaluant la résection neurochirurgicale ou par radiochirurgie stéréotaxique d'une à trois métastases cérébrales suivie ou non d'une radiothérapie pancrânienne (30 Gy en 10 fractions) chez des patients présentant un statut de performance de l'OMS de 0 à 2 et une maladie primaire synchrone seulement et asymptomatique ou une maladie systémique stable ( $n = 359$ ) [400]. La radiothérapie pancrânienne a réduit les cas de récurrence locale comparativement à l'observation, dans les sous-groupes résection neurochirurgicale (27 % contre 59 %;  $p < 0,001$ ) et radiochirurgie (19 % contre 31 %;  $p = 0,04$ ). Toutefois, la radiothérapie pancrânienne n'a pas été associée à une amélioration de la survie globale (HR = 0,98 [IC 95 % : 0,78-1,24];  $p = 0,89$ ), ni du délai médian jusqu'à la dépendance fonctionnelle (statut de performance de l'OMS > 2 : 9,5 contre 10 mois;  $p = 0,71$ ). La survie médiane sans progression a été significativement plus longue pour le groupe radiothérapie pancrânienne que pour le groupe observation (4,6 contre 3,4 mois;  $p = 0,02$ ) et des thérapies de sauvetage ont dû être utilisées chez moins de patients du groupe radiothérapie pancrânienne (51 % contre 16 %;  $p =$  non disponible). De plus, le taux de décès d'origine neurologique a été moins élevé dans le groupe radiothérapie pancrânienne (28 % contre 44 %;  $p < 0,02$ ). Il est à noter que des événements indésirables sérieux ont été observés chez plus de patients du groupe radiothérapie pancrânienne (7,2 % contre 1,7 %).

En 2006, Aoyama et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée comparant la radiochirurgie stéréotaxique seule à la radiothérapie pancrânienne (30 Gy en 10 fractions) suivie d'une radiochirurgie stéréotaxique chez les patients atteints d'une à quatre métastases cérébrales dérivées d'un cancer systémique confirmé (CPNPC : 2/3 des patients) et présentant un statut de performance de Karnofsky  $\geq 70$  (n = 132) [403]. La dose de radiochirurgie a été de 18 à 20 Gy pour les métastases de plus de 2 cm et de 22 à 25 Gy pour celles de moins de 2 cm. La dose de radiochirurgie administrée au groupe radiothérapie pancrânienne plus radiochirurgie a été réduite de 30 %. Après un suivi de 12 mois, les taux de récurrence locale (76 % contre 47 %; p < 0,001) et de développement de nouvelles métastases (64 % contre 42 %; p = 0,003) ont été supérieurs dans le groupe radiochirurgie seule. Toutefois, aucune différence significative de survie globale médiane n'a été observée entre les groupes radiochirurgie seule et radiothérapie pancrânienne plus radiochirurgie (8 contre 7,5 mois ; p = 0,42). De même, aucune différence significative du nombre de décès associé à une cause neurologique (19 % contre 23 %; p = 0,64), ni de la préservation des fonctions neurologiques et systémiques, ni des effets toxiques liés à la radiation n'a été observée.

En 1998, Patchell et coll. ont publié les résultats d'une étude randomisée évaluant la résection neurochirurgicale complète d'une métastase cérébrale unique suivie ou non d'une radiothérapie pancrânienne (50,4 Gy en 28 fractions) chez des patients présentant un statut de performance de Karnofsky  $\geq 70$  (n = 95; CPNPC : 60 %) [401]. Après un suivi médian de

43 semaines, le taux de récurrence locale a été moins élevé dans le groupe radiothérapie comparativement au groupe observation (10 % contre 46 %; p < 0,001), de même que le taux de récurrence au cerveau (18 % contre 70 %; p < 0,001). Aucune différence de survie globale médiane n'a été observée entre les groupes radiothérapie et contrôle (48 contre 43 semaines; p = 0,39), mais la radiothérapie a été associée à une réduction statistiquement significative de la mortalité spécifique à une cause neurologique (14 % contre 44 %; p = 0,003). Toutefois, le délai jusqu'à la perte d'autonomie fonctionnelle (Karnofsky  $\geq 70$ ) n'a pas été différent entre les groupes radiothérapie et contrôle (37 contre 35 semaine; p = 0,61).

Par ailleurs, l'étude de Chang et coll. a évalué l'impact de la radiothérapie pancrânienne à la suite de la radiochirurgie chez des patients avec une à trois métastases cérébrales nouvellement diagnostiquées [404]. L'objectif primaire était d'évaluer la détérioration des fonctions cognitives (Hopkins Verbal Learning Test – Revised). Un total de 58 patients ont été recrutés (radiochirurgie stéréotaxique seule : n = 30 et radiochirurgie stéréotaxique plus radiothérapie pancrânienne : n = 28). La dose utilisée pour la radiochirurgie stéréotaxique a été calculée en accord avec le rapport RTOG Protocol 90-05 [405] qui stipule que pour les patients présentant des métastases cérébrales récidivantes à une première irradiation, les doses maximales tolérées sont de 24 Gy, 18 Gy et 15 Gy pour les tumeurs dont le diamètre maximum était  $\leq 20$  mm, 21-30 mm et 31-40 mm, respectivement. La dose de radiothérapie pancrânienne administrée a été de 30 Gy en 12 fractions. L'étude a pris fin de manière précoce

lorsque le comité de surveillance a évalué que les patients assignés à la radiochirurgie stéréotaxique plus radiothérapie pancrânienne avait une plus forte probabilité (96 %) que les patients assignés à la radiochirurgie seule de démontrer une baisse de l'apprentissage et de la fonction de mémoire après 4 mois (baisse de 52 % contre 24 %). Il a alors été recommandé que la radiochirurgie stéréotaxique puisse être offerte aux patients avec une à trois métastases cérébrales. En raison des effets indésirables neurologiques non négligeables chez les patients à long terme, la radiothérapie pancrânienne peut être considérée chez les patients ayant une courte espérance de vie avec, par exemple, un mauvais statut de performance ou une progression de la tumeur à d'autres sites, comme dans le cas d'oligométastases cérébrales sans progression, à un autre site [406].

Pour les patients chez qui une résection curative d'une métastase cérébrale a été réalisée, l'ACCP suggère une radiothérapie pancrânienne adjuvante [217]. Chez ces mêmes patients, une chimiothérapie adjuvante est aussi considérée comme raisonnable chez ceux qui ont un bon statut de performance.

**Radiothérapie pancrânienne palliative pour le traitement de métastases cérébrales multiples**

La radiothérapie pancrânienne palliative peut être envisagée pour les patients atteints de multiples métastases cérébrales symptomatiques inopérables. Toutefois, selon les données disponibles, il n'est pas clair si cette approche apporte un réel bénéfice. L'administration de la mémantine avec la radiothérapie pancrânienne est associée à une augmentation du délai avant le déclin des fonctions cognitives. Toutefois, cette indication ne lui a pas été octroyée par Santé Canada et n'est pas reconnue pour le paiement de la mémantine à la RAMQ.

Une seule étude randomisée de 1971 (avant l'arrivée de la TDM) a étudié l'effet palliatif de l'utilisation de la prednisone avec ou sans radiothérapie pancrânienne chez des patients atteints de métastases cérébrales (diagnostiquées par la présence de signes et de symptômes cliniques) (n = 48, cancer du poumon : 63 %) [407]. La proportion de patients ayant eu une amélioration du statut de performance a été la même dans les groupes radiothérapie pancrânienne et prednisone seule (61 % contre 63 %). La survie médiane du groupe radiothérapie pancrânienne a été de 14 semaines et de 10 semaines pour le groupe prednisone seule (valeur p non disponible). Les facteurs pronostiques tels que l'âge, le statut de performance et l'étendue de la maladie n'étaient pas disponibles.

Une étude prospective a été réalisée chez des patients atteints de métastases cérébrales (cancer du poumon : 65 %) de classe 3, selon la

*Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis (RTGO RPA)*, c'est-à-dire des patients pour qui le pronostic est le plus faible [408]. Une dose de 20 Gy a été administrée en 5 fractions, en 5 jours, ainsi qu'une dose de dexaméthasone de 12 mg par jour, puis les patients ont été réévalués un mois plus tard. Les auteurs ont rapporté que la radiothérapie pancrânienne a entraîné une augmentation du score moyen des symptômes, un score plus élevé représentant une plus grande intensité des symptômes (18,21 au départ et 21,09 après la radiothérapie pancrânienne;  $p = 0,02$ ), tel que répertorié dans les questionnaires remplis par les patients. Plus particulièrement, une détérioration des symptômes tels que la perte de cheveux ( $p = 0,02$ ) et la fatigue ( $p < 0,00001$ ), deux symptômes associés à la radiothérapie pancrânienne, et une amélioration des vomissements ( $p = 0,02$ ) ont été notées. Selon le jugement du médecin traitant, le statut de performance de Karnofsky a été amélioré à la suite de la radiothérapie pancrânienne chez 57 % des patients, détérioré chez 26 % et stabilisé chez 17 % ( $p = 0,06$ ). Une détérioration significative des symptômes ( $p < 0,01$ ) tels que la fatigue, la somnolence et la perte de l'appétit a aussi été observée par Chow et coll. dans une étude similaire (n = 170) [409].

Les résultats intermédiaires de l'étude randomisée de non-infériorité QUARTZ ont récemment été publiés [410]. Cette étude avait pour but de comparer les meilleurs soins de soutien combinés à un traitement stéroïdien avec ou sans radiothérapie pancrânienne chez des patients atteints de CPNPC avec des métastases cérébrales inopérables et pour qui la chirurgie était considérée inadéquate. Chez les patients présentant un

statut de performance de Karnofsky < 70 (50 % des patients), une survie globale médiane de 51 jours a été observée pour le groupe contrôle contre 49 jours pour le groupe radiothérapie pancrânienne (HR = 1,11 [IC 95 % : 0,8-1,54]). La moyenne estimée de la survie globale ajustée selon la qualité de vie (en jours) était de 31 jours pour le groupe radiothérapie pancrânienne comparativement à 30 jours pour le groupe contrôle.

L'utilisation de la radiothérapie pancrânienne peut occasionner des problèmes neurologiques [404]. Une étude randomisée à double insu (RTOG 0614) a été réalisée afin d'évaluer l'effet protecteur de la mémantine sur les fonctions cognitives des patients atteints de métastases cérébrales traités avec la radiothérapie pancrânienne [411]. Au total, 508 patients ont été randomisés à recevoir la mémantine ou un placebo dans les 3 jours suivant l'initiation de la radiothérapie pancrânienne pendant 24 semaines. Les patients ayant reçu la mémantine ont présenté un délai significativement plus long avant un déclin des fonctions cognitives comparativement aux patients ayant reçu le placebo (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,62-0,99]; p = 0,01). Des résultats supérieurs ont été observés pour les patients ayant reçu la mémantine en ce qui a trait aux fonctions exécutives à 8 (p = 0,008) et 16 semaines (p = 0,0041), puis à la vitesse des processus cognitifs (p = 0,0137) et à la reconnaissance différée (p = 0,0149) à 24 semaines. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été similaires dans les deux groupes. Aucune différence de survie globale (HR = 1,063 [IC 95 % : 0,861-1,314]) ni de survie sans progression (HR = 1,064 [IC 95 % : 0,873-1,298]) n'a été observée entre les deux groupes. Au Québec, la

mémantine est uniquement remboursée comme médicament d'exception pour le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade modéré ou grave.

L'ACCP recommande la radiothérapie pancrânienne pour les patients présentant cinq métastases cérébrales et plus [412]. Le NICE recommande d'offrir la dexaméthasone aux patients atteints de métastases symptomatiques et de réduire la dose au minimum nécessaire au maintien du soulagement des symptômes [413]. Le NICE indique aussi de considérer la radiothérapie pancrânienne palliative pour les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques qui ont un statut de performance de l'OMS de 0 à 1. Selon le NCCN, tous les patients diagnostiqués avec plus de trois métastases devraient être traités par radiothérapie pancrânienne ou radiochirurgie comme premier traitement [7].

Bien que peu de données probantes ne soutiennent cette pratique, une chimiothérapie palliative peut aussi être envisagée suivant la radiothérapie pancrânienne pour certains patients, selon leur statut de performance.

**Molécules remboursées selon la liste de médicaments de la RAMQ du 14 mars 2014 .**

Médicament	Intention	Indication
Crizotinib	2 <sup>e</sup>	En monothérapie, pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK et;</li> <li>• dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une thérapie de première intention à base de sels de platine, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse et;</li> <li>• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</li> </ul>
Docetaxel	2 <sup>e</sup>	Pour le traitement du CPNPC qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première intention aux platines.
Erlotinib	2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup>	Pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• qui ont eu un échec à une thérapie de première intention et qui ne sont pas admissibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de deuxième intention et;</li> <li>• qui ne présentent pas de métastase cérébrale symptomatique et;</li> </ul> dont le statut de performance selon l'ECOG est de 3 ou moins.
Géfitinib	1 <sup>re</sup>	Pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, présentant <b>une mutation activatrice de la TK de l'EGFR</b> et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.
Pemetrexed	1 <sup>re</sup> , entretien en alternance et 2 <sup>e</sup>	En association avec une platine, pour le traitement de première intention du CPNPC, non épidermoïde, au stade avancé ou métastatique, chez les personnes qui présentent un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La durée maximale de traitement est de 6 cycles;
		En monothérapie pour le traitement d'entretien du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de platine ne comprenant pas le pemetrexed et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
		Pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde de stade avancé ou métastatique, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• non admissibles au docetaxel;</li> <li>• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 2 ou moins;</li> <li>• qui ont reçu un doublet à base de sels de platine en première intention;</li> <li>• qui n'ont pas reçu de pemetrexed en traitement de première intention ou en traitement d'entretien.</li> </ul>

Principaux [protocoles de chimiothérapie](#) utilisés.

### CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE : TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION – GÉNÉRAL

#### Cancer du poumon non à petites cellules

Un certain nombre d'études a rapporté que poursuivre une chimiothérapie initiale au-delà de 4 à 6 cycles n'est pas associée à une augmentation de la survie même si l'évaluation montre que de la maladie est stable ou qu'une

réponse au traitement est obtenue [414-418]. De plus, une augmentation de la toxicité a été notée après 6 cycles de traitement. Un total de 4 cycles d'induction peut être fait lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé. Les principaux résultats des études retenues sur le sujet sont présentés dans le tableau ci-dessous.

#### Évaluation de la durée de la chimiothérapie de première intention

Étude	Traitement	Survie médiane sans progression (A vs B)	Survie globale médiane (A vs B)	Qualité de vie	Commentaires
Smith et coll. 2001 [416]	Mitomycine/vinblastine/ cisplatine A : 3 cycles B : 6 cycles	16 vs 21 semaines; p = 0,21	6 vs 7 mois; p = 0,20	Certaines mesures de qualité de vie étaient meilleures dans le groupe 3 cycles.	70 % des patients ont terminé 3 cycles, moins d'un tiers ont reçu 6 cycles
Socinski et coll. 2002 [417]	Carboplatine/paclitaxel A : 4 cycles B : jusqu'à la progression	---	6,6 vs 8,5 mois; p = 0,63	Pas de différence significative; neuropathie (A vs B : <b>14 % vs 27 %, p = 0,02</b> )	57 % des patients ont terminé 4 cycles, 42 % et 18 % ont reçu plus de 4 et 8 cycles
von Plessen et coll. 2006 [418]	Carboplatine/ vinorelbine A : 3 cycles B : 6 cycles	16 vs 21 semaines; p = 0,21	28 vs 32 semaines; p = 0,75	À 26 semaines (outil : EORTC QLQ C-30 et QLQ LC13) Pas de différence significative de la qualité de vie globale, douleur et fatigue	78 % des patients ont terminé 3 cycles, 54 % ont reçu 6 cycles

Étude	Traitement	Survie médiane sans progression (A vs B)	Survie globale médiane (A vs B)	Qualité de vie	Commentaires
Barate et coll. 2007 [414]	Carboplatine/ gemcitabine A : 4 cycles B : 6 cycles	<b>4 vs 5 mois;</b> <b>p = 0,07</b>	<b>12 vs 10 mois;</b> <b>p = 0,04</b>	Pas de différence des toxicités hématologiques de grades 3-4, nausées et vomissement de tout grade	71,8 % des patients ont terminé 4 cycles, 59,1 % ont reçu 6 cycles
Park et coll. 2007 [415]	Cisplatine/paclitaxel ou docetaxel ou gemcitabine A : 4 cycles B : 6 cycles	<b>4,6 vs 6,2 mois;</b> <b>p = 0,001</b>	15,9 vs 14,9 mois; p = 0,461	Pas de différence du taux de toxicité globale.	94,3 % des patients ont terminé 4 cycles, 68,4 % ont reçu 6 cycles

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

L'ASCO stipule que la durée optimale de la chimiothérapie reste un sujet controversé et recommande d'arrêter la chimiothérapie de première intention après 4 cycles chez les patients qui ne répondent pas au traitement et de ne pas administrer plus de 6 cycles [419]. Pour les patients qui ont une maladie stable ou qui répondent au traitement de première intention, la preuve n'est pas suffisante pour soutenir la poursuite de la chimiothérapie cytotoxique jusqu'à la progression de la maladie. Les directives du NCCN stipulent que les patients atteints d'une maladie réactive ou stable peuvent recevoir un total de 4 à 6 cycles de chimiothérapie ou jusqu'à la progression de la maladie [7].

### ADÉNOCARCINOME – EGFR TYPE SAUVAGE, ALK SANS RÉARRANGEMENT

#### Traitement de première intention

L'utilisation d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un adénocarcinome de stade IV avec un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Le pemetrexed est recommandé en combinaison avec les sels de platine, la gemcitabine, la vinorelbine ou le paclitaxel pour le traitement des carcinomes non épidermoïdes bien qu'il puisse être conservé pour une utilisation ultérieure.

Une méta-analyse publiée en 2006 a montré une augmentation de l'efficacité du traitement lors de l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine en comparaison avec une monochimiothérapie ou une combinaison de chimiothérapie de troisième génération [420]. Un total de 5 943 patients inclus dans 14 études ont été retenus (doublet de sels de platine : n = 3 180 et chimiothérapie : n = 2 655) [421-434]. La chimiothérapie de troisième génération (groupe comparateur) consistait en la combinaison gemcitabine/vinorelbine (4 études), gemcitabine/taxane (7 études), gemcitabine/épirubicine (1 étude), paclitaxel/vinorelbine (1 étude) et gemcitabine/ifosfamide (1 étude). La survie globale à 1 an et le taux de réponse ont été en faveur de l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine. Le tableau suivant présente les principaux résultats.

#### Efficacité du traitement d'un doublet à base de sels de platine en comparaison avec une monochimiothérapie ou une combinaison de chimiothérapie de troisième génération

Résultat	HR (IC 95 %)
Survie globale à 1 an	0,88 (0,78-0,99); p = 0,044
Taux de réponse	0,87 (0,73-0,99) ; p = 0,049
Décès en lien avec la toxicité	1,53 (0,96-2,49); p = 0,08
Taux de neutropénie fébrile	1,23 (0,94-1,60); p = 0,063

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Adapté de Pujol et coll. [420].

Une méta-analyse publiée en 2013 a montré à l'aide d'analyses de sous-groupes que le traitement avec différents doublets à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) ont la même efficacité lorsqu'utilisé avec un doublet de chimiothérapie de troisième génération [435]. Un total de 16 études ont été retenues dans cette analyse [423-426, 428, 431-433, 436-444]. Il a été montré que l'utilisation d'un doublet à base de cisplatine donne un avantage au niveau de la survie sans progression en comparaison avec l'utilisation des traitements de troisième génération (vinorelbine/gemcitabine, vinorelbine/paclitaxel, gemcitabine/paclitaxel et gemcitabine/docetaxel) (HR = 1,06 [IC 95 % : 1,01-1,12]; p = 0,03). L'utilisation du cisplatine est associée à une augmentation statistiquement significative de la survie sans progression (HR = 1,15 [IC 95 % : 1,07-1,24]; p < 0,0001) et du taux de réponse (RR = 0,79 [IC 95 % : 0,77-0,98]; p = 0,02). Il a aussi été montré que l'ajout de la vinorelbine et de la gemcitabine pourrait diminuer de manière significative la survie sans progression.

**Comparaison de l'efficacité du doublet à base de sels de platine avec un doublet de chimiothérapie de troisième génération**

Traitement	Survie globale, HR (IC 95 %)	Survie sans progression, HR (IC 95 %)	Taux de réponse, RR (IC 95 %)
Monochimiothérapie de 3 <sup>e</sup> génération contre doublet de platine	1,03 (0,98-1,08); p = 0,29	1,06 (1,01-1,12); p = 0,03	0,99 (0,90-1,08); p = 0,24
Monochimiothérapie de 3 <sup>e</sup> génération contre cisplatine	1,08 (1,00-1,17); p = 0,05	1,15 (1,07-1,24); p < 0,0001	0,79 (0,77-0,98); p = 0,02
Monochimiothérapie de 3 <sup>e</sup> génération contre carboplatine	1,00 (0,94-1,05); p = 0,94	1,00 (0,95-1,05); p = 0,87	1,11 (0,99-1,23); p = 0,07
Vinorelbine plus gemcitabine contre doublet de platine	1,00 (0,78-1,27); p = 0,98	1,22 (1,07-1,40); p = 0,004	0,99 (0,78-1,28); p = 0,97
Vinorelbine plus paclitaxel contre doublet à base de sels de platine	0,97 (0,80-1,18); p = 0,79	0,99 (0,66-1,49); p = 0,96	0,91 (0,73-1,14); p = 0,40
Gemcitabine plus paclitaxel contre doublet à base de sels de platine	1,05 (0,99-1,12); p = 0,11	1,04 (0,97-1,12); p = 0,22	1,09 (0,93-1,28); p = 0,27
Gemcitabine plus docetaxel contre doublet à base de sels de platine	1,01 (0,99-1,10); p = 0,87	1,05 (0,94-1,17); p = 0,39	0,89 (0,76-1,03); p = 0,12

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Adapté de Jiang et coll. 2013 [435]

Le NCCN et l'ASCO recommandent l'utilisation des sels de platine pour le traitement des adénocarcinomes chez les patients atteints d'un adénocarcinome de stade IV en bonne condition physique [7, 419].

L'utilisation de pemetrexed en première intention de traitement en combinaison avec les sels de platine a été évaluée dans plusieurs études de phase III [445-450]. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

### Évaluation de l'efficacité du pemetrexed en combinaison avec les sels de platines comme traitement de première intention

Étude	n	Traitement	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane
Scagliotti et coll. 2008 [445]	1 725	Cisplatine/pemetrexed vs cisplatine/gemcitabine	4,8 vs 5,1 mois; HR = 1,04 (IC 95 % 0,94-1,15)	10,3 vs 10,3 mois; HR = 0,94 (IC 95 % 0,84-1,05)
			Non épidermoïde : 5,3 vs 4,7 mois; HR = 0,90	<b>11,8 vs 10,4 mois; HR = 0,91; p = 0,005</b>
			Épidermoïde : 4,4 vs 5,5 mois; HR = 1,36	<b>9,4 vs 10,8 mois; HR = 1,23 (IC 95 % 1,00-1,50); p = 0,05</b>
Gronberg et coll. 2009 [446]	436	Carboplatine/pemetrexed vs carboplatine/gemcitabine	nd	7,3 vs 7 mois; HR = 0,87 (IC 95 % 0,72-1,06); p = 0,63
Rodriguez-Pereira et coll. 2011 [447]	260	Carboplatine/pemetrexed vs docetaxel/pemetrexed	nd	14,9 vs 14,7 mois; HR = 0,93 (IC 95 % 0,66-1,32); p = 0,934
Lilembaum et coll. 2012 [448]	217	Carboplatine/pemetrexed vs pemetrexed	<b>5,9 vs 3 mois; HR = 0,46; p &lt; 0,001</b>	<b>9,1 vs 5,6 mois; HR = 0,57; p = 0,001</b>
Sequist et coll. 2013 [449]	345	Afatinib vs pemetrexed/cisplatine	<b>11,1 vs 6,9 mois; HR = 0,58; p &lt; 0,0001</b>	nd
Li et coll. 2012 [450] (méta-analyse)	2 518	Cisplatine/pemetrexed vs doublet de platine	HR = 1,03 (IC 95 % 0,94-1,13); p = 0,57	<b>Favorise cisplatine/pemetrexed : HR = 0,91; p = 0,04</b> <b>Non épidermoïde : Favorise cisplatine/pemetrexed : HR = 0,87; p = 0,02</b>

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

**Traitement de première intention du CPNPC chez des patients âgés de 70 ans et plus**

Les experts du Québec recommandent l'utilisation d'un doublet de carboplatine et de pemetrexed pour les patients âgés de 70 ans et plus en première intention de traitement en présence de carcinomes non épidermoïdes. Considérant la fragilité possible des patients, les cliniciens doivent toujours prendre en considération plusieurs facteurs incluant les fonctions organiques et les comorbidités. L'utilisation des doublets carboplatine/gemcitabine ou carboplatine/paclitaxel sont aussi des choix appropriés.

Une revue systématique a évalué l'efficacité d'un doublet de chimiothérapie en comparaison avec un seul agent chez les patients âgés de 70 ans et plus [451]. L'utilisation d'un doublet de chimiothérapie a été associée à une augmentation du taux de réponse objective en comparaison avec un seul agent (RR = 1,59 [IC 95 % : 1,36-1,89];  $p < 0,0001$ ). La survie relative à 1 an n'a pas été significativement différente entre les groupes (RR = 1,19 [IC 95 % : 0,98-1,45];  $p = 0,7$ ). Les taux de toxicités de grades 3 et 4 ont été similaires dans les deux groupes concernant la neutropénie fébrile, la nausée et les vomissements et la neurotoxicité. Une diminution de l'incidence d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopenie a été démontrée en faveur du doublet de platine en comparaison avec une monochimiothérapie (anémie : RR = 2,86 [IC 95 % : 1,62-5,05];  $p < 0,001$ , neutropénie : RR = 1,11 [IC 95 % : 0,59-2,33];  $p < 0,001$  et thrombocytopenie : RR = 1,98 [IC 95 % : 1,08-3,05];  $p = 0,028$ ).

**Évaluation de l'efficacité d'un doublet de chimiothérapie en comparaison avec un seul agent chez les patients âgés (≥ 70 ans)**

Étude	Traitement (n)	Survie globale médiane (semaines)	Survie relative à 1 an (%)	Taux de réponse objective (%)
Frasci et coll. 2001 [452]	Gemcitabine + vinorelbine (60) vs vinorelbine (60)	29 vs 18	30 vs 13	nd
Gridelli et coll. 2003 [453]	Vinorelbine + gemcitabine (232) vs gemcitabine (233)	30 vs 28	30 vs 28	21 vs 16
	Vinorelbine + gemcitabine (232) vs vinorelbine (233)	30 vs 36	30 vs 38	21 vs 18
Comella et coll. 2004 [454]	Gemcitabine + vinorelbine (68) vs gemcitabine (68)	9,7 vs 5,1	32 vs 29	23 vs 18
	Gemcitabine + vinorelbine (68) vs paclitaxel (63)	9,7 vs 6,4	32 vs 25	23 vs 13
	Gemcitabine + paclitaxel (65) vs gemcitabine (68)	9,2 vs 5,1	44 vs 29	32 vs 18
	Gemcitabine + paclitaxel (65) vs paclitaxel (63)	9,2 vs 5,1	44 vs 25	32 vs 13
Hainsworth et coll. 2007 [455]	Docetaxel + gemcitabine (174) vs docetaxel (171)	5,5 vs 5,1	26 vs 24	25 vs 17
Chen et coll. 2008 [456]	Vinorelbine + cisplatine (34) vs vinorelbine (31)	11,3 vs 12	47,2 vs 50,9	32,4 vs 16,1
Quoix et coll. 2011 [457]	Carboplatine + paclitaxel (34) vs gemcitabine + vinorelbine (31)	10,3 vs 6,2	44,5 vs 25,4	27,1 vs 10,2
Abe et coll. 2011 [458]	Cisplatine + docetaxel (131) vs docetaxel (126)	13,3 vs 14,8	54,5 vs 58,2	34,4 vs 24,6
Zukin et coll. 2012 [459]	Pemetrexed (36) vs carboplatine + pemetrexed (38)	5,3 vs 9,9 mois	nd	nd

N : nombre de patients; nd : non disponible.

L'utilisation d'un doublet à base de carboplatine a été évaluée chez les personnes âgées compte tenu du fait que son profil de toxicité est plus favorable que le doublet avec le cisplatine. À cet égard, Biesma et coll. ont montré que les combinaisons carboplatine/paclitaxel et carboplatine/gemcitabine ne détériorent pas la qualité de vie globale des patients âgés de 70 ans et plus, avec un statut de performance de 0 à 2 et une tumeur de stades III-IV [460].

Zukin et coll. ont publié une étude de phase III comparant l'efficacité du pemetrexed seul à celle de la combinaison carboplatine/pemetrexed chez les patients atteints d'un CPNPC avancé avec un statut de performance selon l'ECOG de 2 (sans sélection histologique pour débiter, puis modifié pour les non épidermoïdes) [459]. Les auteurs ont constaté dans une sous-analyse préplanifiée qu'il y avait une amélioration statistiquement significative de la survie globale avec l'utilisation du doublet dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 70 ans (médiane : 9,9 contre 5,3 mois ; HR = 0,49 [IC 95 % : 0,29-0,82]; p = 0,006).

#### **Importance de l'histologie**

L'étude de Hanna et coll. de 2004 suggère que le pemetrexed est non inférieur au docetaxel comme traitement de deuxième intention du CPNPC [461]. Une analyse rétrospective a démontré que l'effet du pemetrexed était dépendant de l'histologie de la tumeur [462]. Scagliotti et coll. ont publié en 2008 les résultats d'une étude de phase III démontrant la non infériorité d'un traitement cisplatine/pemetrexed à un traitement cisplatine/

gemcitabine [445]. Le critère de non-infériorité a été démontré au niveau de la survie globale médiane de 10,3 mois pour les deux groupes. Une analyse de sous-groupe préplanifiée basée sur l'histologie a démontré une meilleure survie globale médiane avec le pemetrexed en comparaison avec la gemcitabine en présence de carcinomes non épidermoïdes (11,8 contre 10,4 mois). Chez les patients avec un carcinome épidermoïde, une meilleure survie globale médiane a été démontrée en faveur de la gemcitabine (9,4 contre 10,8 mois). Une analyse par sous-type histologique a montré une augmentation de la survie globale médiane de 1,7 mois chez les adénocarcinomes (12,6 contre 10,9 mois) et de 3,7 mois chez les carcinomes à grandes cellules (10,4 contre 6,7 mois) avec le pemetrexed en combinaison avec les sels de platine.

En 2009, Gronberg et coll. n'ont montré aucune différence au niveau de la survie globale médiane entre l'utilisation de la combinaison carboplatine/pemetrexed et celle de carboplatine/gemcitabine pour le traitement de première intention du CPNPC (7,3 contre 7 mois; p = 0,63) [446]. Par contre, les toxicités de grades 3 et 4 ont été moins fréquentes avec le pemetrexed (leucopénie : 23 % contre 46 %; p < 0,001, neutropénie : 40 % contre 51 %; p = 0,024 et thrombocytopenie : 24 % contre 56 %; p < 0,001).

**Traitement d'entretien**

Le traitement d'entretien est devenu une option supplémentaire de traitement. Il consiste en l'administration d'un agent antinéoplasique à la suite du traitement de première intention chez les patients présentant une réponse tumorale partielle ou complète ou une maladie stable. Il peut s'agir d'un agent autre qu'un de ceux reçus en première intention (traitement d'entretien en alternance ou *switch maintenance*) ou de la continuité de l'administration d'un même agent utilisé en première intention (traitement d'entretien en continuité ou *continuation maintenance*). Il a été rapporté dans l'étude PARAMOUNT que le traitement de maintenance a débuté de 21 à 42 jours suivant le jour 1 du dernier cycle de chimiothérapie de première intention [463].

**Traitement d'entretien en alternance (switch maintenance)**

L'utilisation de la vinorelbine, du paclitaxel, du docetaxel et du pemetrexed a été évaluée comme traitement d'entretien en alternance à la suite d'un traitement de première intention avec d'autres agents de chimiothérapie [464-467]. L'utilisation de la vinorelbine et du paclitaxel n'a pas montré une augmentation significative de la survie sans progression et de la survie globale [466, 467]. L'utilisation du docetaxel à la suite d'un traitement de première intention de carboplatine/gemcitabine a montré une augmentation cliniquement et statistiquement significative de la survie médiane sans progression de 3 mois en comparaison avec l'administration du docetaxel seul lors de la progression de la maladie [465]. Par contre, aucune différence de la survie globale n'a été démontrée entre les deux

groupes. L'utilisation du pemetrexed comme traitement d'entretien a montré une augmentation de la survie médiane sans progression de 2 mois (4 contre 2 mois; HR = 0,6) et de la survie globale médiane de 2,8 mois (13,4 contre 10,6 mois; HR = 0,79) (étude JMEN) [464]. Dans ce cas, les traitements de première intention utilisés étaient à base d'un doublet de platine. Plusieurs études ont évalué l'utilisation d'inhibiteurs de l'EGFR pour le traitement d'entretien en alternance (erlotinib et gefitinib) [468-472]. L'étude SATURN a montré que l'utilisation de l'erlotinib après l'administration d'un doublet de sels de platine augmente significativement la survie médiane sans progression de 1,2 semaines (12,3 contre 11,1 semaines; HR = 0,71) et la survie globale médiane de 1 mois (12 contre 11 mois; HR = 0,81) [468].

Un méta-analyse a montré que le traitement d'entretien en alternance en comparaison avec un placebo diminuerait le risque de décès de 20 % (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,72-0,99]; p = 0,002) [473]. Une analyse de sous-groupe a montré que le traitement en alternance avec des agents cytotoxiques semblent apporter un bénéfice de survie globale bien que le résultat ne soit pas statistiquement significatif (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,63-1,01]; p = 0,06). Par contre, l'utilisation d'une thérapie ciblée semble procurer un gain de survie dont l'ampleur est statistiquement significative (HR = 0,81 [IC 95 % : 0,72-0,90]; p = 0,001). Le traitement d'entretien en alternance est associé à une réduction du risque de progression de 46 % (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,59-0,70]; p < 0,00001). Les agents cytotoxiques (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,51-0,74]; p < 0,00001), tout comme les thérapies ciblées (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,59-0,72]; p < 0,00001), diminuent le risque de progression de la maladie.

Les résultats des principales études randomisées ayant évalué les traitements d'entretien en alternance sont résumés dans le tableau ci-dessous.

#### Évaluation de l'efficacité d'un traitement d'entretien en alternance

Étude	n	Traitement d'induction (4 cycles)	Traitement (n)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
Ciuleanu et coll. 2009 [464]	663		Pemetrexed (441) vs placebo (222)	4 vs 2; <b>p ≤ 0,0001</b>	13,8 vs 10,6; <b>p = 0,012</b>
Non épidermoïde	481	Doublet à base de platine	Pemetrexed (326) vs placebo (156)	<b>4,4 vs 1,8; p ≤ 0,0001</b>	<b>15,5 vs 10,3; p = 0,002</b>
Épidermoïde	182		Pemetrexed vs placebo	2,4 vs 2,5; p = n.s.	9,9 vs 10,8; p = nd
Fidias et coll. 2009 [465]	309	Gemcitabine/carboplatine	Docetaxel immédiat (153) vs retardé (156)	<b>5,7 vs 2,7; p ≤ 0,0001</b>	12,3 vs 9,7; p = n.s.
<b>Inhibiteur TK</b>					
Kabbinavar et coll. 2010 [474]	743	Doublet à base de platine/bevacizumab	Erlotinib/bevacizumab (373) vs bevacizumab (370)	<b>4,8 vs 3,7; p = 0,0012</b>	15,9 vs 13,9; p = 0,27
Capuzzo et coll. 2010 [468]	889	Doublet à base de platines	Erlotinib (438) vs placebo (451)	<b>3,1 vs 2,8; p ≤ 0,0001</b>	12 vs 11; p = 0,0088
Perol et coll. 2010 [470]	310	Gemcitabine/cisplatine	Erlotinib (155) vs observation (155)	<b>3,8 vs 1,9; p = 0,003</b>	valeurs nd; <b>p ≤ 0,0001</b>
Zhang et coll. 2012 [472]	296	Doublet à base de platine	Gefitinib (148) vs placebo (148)	<b>4,8 vs 2,6; p ≤ 0,0001</b>	18,7 vs 16,9; p = 0,26
Gaafar et coll. 2010 [469]	173	Doublet à base de platine	Gefitinib (86) vs placebo (87)	<b>4,1 vs 2,9; p = 0,002</b>	10,9 vs 9,4; p = 0,20

*n* : nombre de patients; *nd* : non disponible; *n.s.* : non significatif.

*Résultats en gras* : résultats statistiquement significatifs.

**Traitement d'entretien en continuité (continuation maintenance)**

L'utilisation de plusieurs agents pour le traitement d'entretien en continuité du CPNPC a été évaluée. Les études initiales ont évalué l'administration prolongée de chimiothérapie à base de sels de platine. Leur utilisation jusqu'à la progression de la maladie (plus de 4 à 6 cycles) a été associée à une augmentation de la toxicité sans augmentation de la survie sans progression [18-21]. Diverses stratégies ont été développées en utilisant des thérapies ciblant les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothéliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF ou de l'EGFR [470, 475, 476]. Trois études ont démontré que l'utilisation de la gemcitabine à la suite d'une combinaison de cisplatine/gemcitabine augmente la survie sans progression mais n'a aucun effet significatif sur la survie globale en comparaison avec les meilleurs soins de soutien [470, 476, 477]. Deux études ont exploré les bénéfices de l'ajout d'un agent anti-angiogénique au pemetrexed et ont démontré une amélioration de la survie médiane sans progression (étude AVAPERL : 7,4 contre 3,7 mois;  $p \leq 0,0001$ ) et étude Point BREAK : 6 contre 5,6 mois;  $p = 0,012$ ) [436, 478]. Cependant, aucune n'a démontré de bénéfice de survie globale.

L'étude PARAMOUNT a évalué l'impact du pemetrexed en comparaison à un placebo comme traitement de maintenance en continuité à la suite d'un traitement d'induction cisplatine/pemetrexed chez des patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB ou IV [463]. Les auteurs ont montré une augmentation significative de la survie globale en faveur du pemetrexed (13,9 contre 11 mois; HR = 0,78 [IC 95 % : 0,64-0,96];  $p = 0,001$ ). De même, des meilleurs taux de survie globale à 1 et 2 ans ont été démontrés avec le pemetrexed comparativement au placebo (à 1 an : 58 % contre 45 %;  $p = 0,0062$  et à 2 ans : 32 % contre placebo 21 %;  $p = 0,0103$ ).

Une méta-analyse a montré que le traitement d'entretien en continuité est associé à une augmentation de la survie sans progression (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,46-0,63];  $p < 0,00001$ ); il est aussi associé à une augmentation de la survie globale bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,66-1,01];  $p = 0,06$ ) [473].

**Évaluation de l'efficacité d'un traitement d'entretien en continuité**

Étude	n	Traitement d'induction (4 cycles)	Traitement (n)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
Brodowicz et coll. 2006 [476]	352	Gemcitabine/cisplatine	Gemcitabine (138) vs MSS (68)	<b>3,6 vs 2; p ≤ 0,001</b>	10,2 vs 8,1; p = 0,172
Belani et coll. 2010 [477]	519	Gemcitabine/cisplatine	Gemcitabine (128) vs MSS (127)	3,9 vs 3; p = n.s.	8,0 vs 9,3; p = 0,84
Perol et coll. 2010 [470]	834	Gemcitabine/cisplatine	Gemcitabine (154) vs observation (155)	<b>3,8 vs 1,9; p ≤ 0,0001</b>	nd
Paz-Ares et coll. 2013 [463]	539	Pemetrexed/cisplatine	Pemetrexed (369) vs placebo (180)	<b>4,1 vs 2,8; p ≤ 0,001</b>	<b>13,9 vs 11,0; p ≤ 0,0195</b>
Barlesi et coll. 2013 [436]	253	Pemetrexed/cisplatine/ bevacizumab	Pemetrexed/ bevacizumab (128) vs bevacizumab (125)	<b>7,4 vs 3,7; p ≤ 0,0001</b>	Non atteinte vs 15,7; p = 0,23

MSS : meilleurs soins de soutien; n : nombre de patients; nd : non disponible; n.s. : non significatif.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Tous traitements confondus, l'augmentation de la survie globale (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,64-0,94]; p = 0,009) et de la survie sans progression (HR = 0,56 [IC 95 % : 0,50-0,63]; p < 0,00001) à la suite d'un traitement d'entretien est statistiquement significative chez les tumeurs non épidermoïdes mais ne l'est pas chez les carcinomes épidermoïdes (survie globale : HR = 0,91 [IC 95 % : 0,63-1,30]; p = 0,60 et survie sans progression : HR = 0,80 [IC 95 % : 0,58-1,10]; p = 0,17).

**Chimiothérapie palliative : Traitement de deuxième intention**

Une progression de la maladie au cours du traitement de première intention sera observée chez environ 30 % des patients atteint d'un CPNPC et tous les patients avec un contrôle initial de la maladie finiront par progresser, nécessitant un traitement ultérieur [479]. **Actuellement, le docetaxel est reconnu comme traitement de deuxième intention pour le traitement du CPNPC qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première intention aux platines [7]. Le pemetrexed peut aussi être utilisé comme traitement de deuxième intention en raison d'un profil plus favorable en comparaison avec le docetaxel s'il n'a pas été utilisé en première intention.**

Le premier agent approuvé pour le traitement de deuxième intention du CPNPC a été le docetaxel sur la base de deux études de phase III [480, 481]. Dans l'étude TAX317, le docetaxel (75 et 100 mg/m<sup>2</sup> aux 3 semaines) a été comparé aux meilleurs soins de soutien chez des patients qui avaient été préalablement traités avec une chimiothérapie à base de platine [481]. Les patients traités avec le docetaxel ont bénéficié d'une meilleure survie globale médiane et un meilleur taux de survie à 1 an en comparaison aux meilleurs soins de soutien. La deuxième étude a comparé l'utilisation du docetaxel (75 ou 100 mg/m<sup>2</sup> aux 3 semaines) à un traitement avec la vinorelbine ou l'ifosfamide, au choix du clinicien [480]. Les résultats ont montré que le docetaxel augmente la survie sans progression mais n'a aucun effet sur la survie globale.

Des résultats similaires ont été obtenus lorsque le pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> aux 3 semaines) a été comparé au docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> aux 3 semaines) dans une étude de non-infériorité pour le traitement du CPNPC de deuxième intention [461]. Les toxicités hématologiques de grades 3 et 4 ont été plus élevées avec le docetaxel (neutropénie : 40,2 % contre 5,3 %;  $p < 0,001$  et neutropénie fébrile : 13,4 % contre 1,9 %;  $p < 0,001$ ). Une analyse rétrospective a montré des résultats significativement supérieurs avec le pemetrexed chez les adénocarcinomes non épidermoïdes en comparaison avec les épidermoïdes (survie globale médiane : 9,3 contre 6,2 mois et taux de réponse : 11,5 % contre 2,8 %) [482]. Le docetaxel a démontré une activité similaire chez les patients atteints d'un CPNPC d'histologie non épidermoïde et épidermoïde (7,4 contre 8 mois).

**Évaluation de l'efficacité du docetaxel comme traitement de deuxième intention (EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement)**

Étude	n	Traitement	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane	Survie à 1 an
Shepherd et coll. 2000 [481]	204	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>	nd	5,9 mois	19 %
		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	10,6 semaines	7,5 mois	37 %
		MSS	6,7 semaines	4,6 mois	19 %
			p ≤ 0,001†	p = 0,047†	
Fossella et coll. 2000 [480]	373	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup>	8,4 semaines	5,5 mois	21 %
		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	8,5 semaines	5,7 mois	32 %
		Vinorelbine ou ifosfamide	7,9 semaines	5,6 mois	19 %
			p = 0,46	p = n.s.	100 mg/m <sup>2</sup> : p = n.s. 75 mg/m <sup>2</sup> : p = 0,025
Hanna et coll. 2000 [461]	571	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup>	2,9 mois	7,9 mois	29,7 %
		Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	2,9 mois	8,3 mois	29,7 %
			HR = 0,71 (IC 95 % : 0,82-1,16); p = 0,759	HR = 0,99 (IC 95 % : 0,82-1,2); p = 0,226	

† La valeur p représente une combinaison des valeurs pour le docetaxel en comparaison aux MSS.

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; n.s. : non significatif.

Une analyse rétrospective de sous-groupe a montré des résultats significativement supérieurs de survie globale médiane (9,3 contre 6,2 mois) et de taux de réponse (11,5 % contre 2,8 %) avec le pemetrexed chez les patients atteints d'un adénocarcinome en comparaison avec ceux qui sont atteints de carcinomes épidermoïdes au lieu de les épidermoïdes

[482]. Des résultats de survie globale médiane ont été démontré avec le docetaxel chez les patients avec un CPNPC d'histologie non épidermoïde et épidermoïde (7,4 contre 8 mois).

L'erlotinib a aussi été étudié comme traitement de deuxième intention. Le tableau suivant présente les différents résultats obtenus.

#### Évaluation de l'efficacité de l'erlotinib comme traitement de deuxième intention (EGFR type sauvage, ALK sans réarrangement)

Étude	n	Traitement	Survie globale médiane	Survie médiane sans progression	Taux de réponse objective
BR21, 2008 [483]	154	Erlotinib vs meilleur soins de soutien	7,9 vs 3,3 mois; p = 0,09	nd	7 % vs < 1 %
TITAN, 2012 [484]	149	Erlotinib vs docetaxel/pemetrexed	6,6 vs 4,4 mois; p = 0,70	nd	6,3 % vs 7,9 %; p = 0,53
TAILOR, 2013 [485]	219	Erlotinib vs docetaxel	5,4 vs 8,2 mois; p = 0,05	<b>2,4 vs 2,9 mois; p = 0,02</b>	3 % vs 15,5 %; p = 0,003
HORG, 2013 [486]	112	Erlotinib vs pemetrexed	9,7 mois vs nd*	2,9 mois vs nd*	7,3 % vs nd*
DELTA, 2013 [487]	199	Erlotinib vs docetaxel	9 vs 10,1 mois; p = 0,907	1,3 vs 2,9 mois; p = 0,01	5,6 % vs 20%; p = 0,003

\* Les auteurs ne donnent pas de résultats mais rapportent qu'il n'y pas de différence significative entre les deux groupes.

n : nombre de patients; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

De toutes les études présentées, l'étude TAILOR est la seule dont le statut des mutations a été pris en considération lors de la sélection des patients [485].

**Le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib sont actuellement les traitements standards de deuxième intention. Le taux de réponse observé varie entre 7 % et 11 %, la survie globale médiane varie entre 6 et 8 mois et le taux de survie moyen à 1 an est de 30 %.**

Dans l'étude BR.21, 731 patients atteints d'un CPNPC de stade IIIB/IV ont été randomisés après progression de la maladie à la suite d'un traitement de première ou de deuxième intention à recevoir l'erlotinib ou les meilleurs soins de soutien [483]. Un meilleur taux de réponse a été rapporté en faveur de l'erlotinib comparativement aux meilleurs soins de soutien (8,9 % contre < 1 %;  $p < 0,001$ ). De même, une amélioration de la survie globale (médianes : 6,7 contre 4,7 mois; HR = 0,7 [IC 95 % : 0,6-0,8];  $p < 0,001$ ) et de la survie sans progression (médianes : 2,2 contre 1,8 mois; HR = 0,6 [IC 95 % : 0,5-0,7];  $p < 0,001$ ) a été démontrée en faveur de l'erlotinib. L'erlotinib a également retardé le délai avant l'apparition des symptômes liés au cancer du poumon. Au total, 83 % (174/204) des patients testés n'avaient pas de mutation au niveau de l'EGFR. La survie globale dans ce sous-groupe de patients a été de 7,9 mois avec erlotinib et de 3,3 mois avec les meilleurs soins de soutien (HR = 0,7;  $p = 0,090$ ).

L'étude de TAILOR a comparé l'erlotinib au docetaxel en deuxième intention chez des patients dont la tumeur présentait un EGFR de type sauvage [485]. Un avantage significatif au niveau de la survie sans progression a été noté avec le docetaxel comparativement à l'erlotinib (2,9 contre 2,4 mois ; HR = 0,71 [IC 95 % : 0,53-0,95];  $p = 0,02$ ). Le taux de réponse a aussi été significativement supérieur avec le docetaxel (15,5 % contre 3 %;

$p = 0,003$ ). Une amélioration de la survie globale médiane de 2,8 mois a été démontrée avec le docetaxel; toutefois, la différence observée n'était pas statistiquement significative (8,2 contre 5,4 mois; HR = 0,73 [IC 95 % : 0,53-1,00];  $p = 0,05$ ).

Certains critères entrent en jeu lors de la sélection du traitement notamment les caractéristiques cliniques des patients et les toxicités liées au traitement, tant en première intention qu'en deuxième intention [488]. L'erlotinib peut être pris par voie orale ce qui peut être un atout pour certains patients dont la condition générale est mauvaise ou qui vivent à une certaine distance du centre de traitement. Le docetaxel et le pemetrexed nécessitent une prémédication avec des corticostéroïdes pouvant causer un certain nombre d'effets indésirables tels l'hyperglycémie et l'insomnie. Le docetaxel a une toxicité hématologique plus élevée que le pemetrexed ou l'erlotinib. Le taux de toxicité non hématologique est similaire avec le docetaxel et le pemetrexed. Des trois traitements, l'erlotinib est le mieux toléré, bien que ses toxicités (éruption cutanée et diarrhée) peuvent être un facteur important pour certains patients. Chez les patients à risque élevé de développer une neutropénie fébrile ou qui ont déjà eu une myélosuppression sévère, le pemetrexed et l'erlotinib peuvent être les meilleurs choix, compte tenu des taux inférieurs de neutropénie fébrile associés.

Le tableau suivant compare les toxicités de grades 3 et 4 rapportées dans les études BR21 et JME1 pour le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib.

**Comparaison des toxicités du docetaxel, du pemetrexed et de l'erlotinib**

	Docetaxel à 75 mg/m <sup>2</sup> (%)	Pemetrexed (%)	Erlotinib (%)
<b>Toxicité hématologique</b>			
Neutropénie	40,2	5,3	0
Anémie	4,3	4,2	0
Thrombocytopénie	0,4	1,9	0
Neutropénie fébrile	12,7	1,9	0
<b>Toxicité non hématologique</b>			
Asthénie	5,4	5,3	0
Nausée	1,8	2,6	3
Vomissement	1,1	1,5	3
Diarrhée	2,5	0,4	6
Stomatite	1,1	1,1	< 1
Neurosensorielle	1,1	0,0	0
Rash	0,7	0,8	9
Pneumonite	1,4	0	< 1
Alopécie*	37,7	6,4	0

\* Toxicité de tout grade

Adapté de Hanna et coll. et Shepherd et coll. [461, 489].

Les comorbidités du patient doivent être prises en considération lors de la sélection du traitement de deuxième intention. Le pemetrexed est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est

inférieure à 45 ml/min. Le docetaxel et l'erlotinib sont principalement métabolisés par le foie au niveau du CYP450 3A (seulement 5 % et < 9 %, respectivement, sont excrétés dans l'urine). Le tabagisme augmente la

clairance de l'erlotinib entraînant une exposition réduite au médicament. La neuropathie sensorielle provoquée par le docetaxel peut constituer une contre-indication chez les patients qui ont une neuropathie diabétique ou une neuropathie résiduelle significative après le traitement de première intention.

#### **Chimiothérapie palliative : traitement de troisième intention**

En règle générale, un traitement de deuxième intention sera donné chez environ 40 % à 60 % des patients atteints d'un CPNPC tandis qu'un traitement de troisième intention pourrait être donné chez 20 % à 30 % des patients [490]. Cependant, il y a peu d'études prospectives qui ont abordé exclusivement l'efficacité du traitement de troisième intention pour le CPNPC. **La sélection du bon agent de troisième intention dépend alors des thérapies reçues en première et en deuxième intention, de l'histologie et du profil d'effets indésirables [491].**

Lors de la progression de la maladie après un traitement de troisième intention, les patients avec un statut de performance selon l'ECOG entre 0 et 2 peuvent être traités avec les meilleurs soins de soutien ou être inclus dans des études cliniques.

#### **ADÉNOCARCINOME – EGFR AVEC MUTATIONS ACTIVATRICES**

##### **Traitement de première intention**

L'utilisation d'inhibiteurs TK (gefitinib, erlotinib ou afatinib) augmente la survie sans progression chez les patients atteints d'un CPNPC avec des mutations activatrices au niveau de l'EGFR.

Des études de phase III ont examiné l'activité d'inhibiteurs de la TK de l'EGFR comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC de stade avancé avec mutations de l'EGFR par rapport à la chimiothérapie à base d'un doublet de sels de platine. Les études EURTAC et IPASS ont montré une augmentation de la survie médiane sans progression à la suite de l'utilisation de l'erlotinib et du gefitinib en comparaison avec la chimiothérapie [492, 493]. Quatre autres études de phase III (trois pour le gefitinib et une pour l'erlotinib) ont confirmé le rôle des inhibiteurs de la TK de l'EGFR chez les patients atteints de CPNPC porteurs de mutations de l'EGFR [494-497].

Le tableau suivant présente les principaux résultats observés.

#### Evaluation de l'efficacité des inhibiteurs TK comme traitement de première intention en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR

Étude	Inhibiteur TK de l'EGFR	n	Taux de réponse (%)	Survie médiane sans progression (mois); HR (IC 95 %)	Survie globale médiane (mois); HR (IC 95 %)
IPASS Mok et coll. [492]	Gefitinib vs carboplatine + paclitaxel	261	71,2 vs 47,3	9,8 vs 6,4 <b>0,48 (0,36-0,64); p &lt; 0,001</b>	21,6 vs 21,9 1,00 (0,76-1,33); p = 0,99
First-SIGNAL Han et coll. [494]	Gefitinib vs cisplatine + gemcitabine	42	84,6 vs 37,5	8,4 vs 6,7 0,61 (0,308-1,221); p = 0,084	30,6 vs 26,5 0,823 (0,352-1,922); p = 0,65
WJTOG 3405 Mitsudomi et coll. [495]	Gefitinib vs cisplatine + docetaxel	172	62,1 vs 32,2	9,6 vs 6,6 <b>0,52 (0,38-0,72); p &lt; 0,0001</b>	35,5 vs 38,8 1,18 (0,77-1,83); p = nd
NEJ002 Maemondo et coll. [496]	Gefitinib vs carboplatine + paclitaxel	228	73,7 vs 30,7	10,8 vs 5,4 <b>0,32 (0,24-0,44); p &lt; 0,001</b>	27,7 vs 26,6 0,88 (0,63-1,24); p = 0,31
EURTAC Rosell et coll. [493]	Erlotinib vs doublet de platine	173	58,1 vs 14,9	9,7 vs 5,2 <b>0,37 (0,25-0,54); p &lt; 0,0001</b>	19,3 vs 19,5 1,04 (0,65-1,68); p = nd
OPTIMAL Zhou et coll. [497]	Erlotinib vs carboplatine + gemcitabine	154	83 vs 36	13,7 vs 4,6 <b>0,16 (0,11-0,26), p &lt; 0,0001</b>	22,7 vs 28,9 1,04 (0,69-1,58); p = nd
LUX-Lung 3 Sequist et coll. [449]	Afatinib vs cisplatine + pemetrexed	345	56 vs 23	13,6 vs 6,9 <b>0,47 (0,34-0,65); p &lt; 0,001</b>	16,6 vs 14,8 1,12 (0,73-1,73); p = 0,6

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

La survie globale est semblable dans toutes ces études, probablement en raison du *crossover* possible. La plupart des patients qui ont progressé

sous chimiothérapie ont reçu un traitement avec les inhibiteurs TK. Une récente méta-analyse a confirmé l'augmentation du taux de réponse (72 %

contre 38 %; OR = 4,04 [IC 95 % : 2,90-5,61];  $p < 10^{-15}$ ) et de la survie sans progression (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,38-0,55];  $p < 10^{-16}$ ) lors d'un traitement avec le géfitinib en comparaison avec une chimiothérapie [498].

Le profil de toxicité ou des toxicités observé dans les études montre que le traitement avec les inhibiteurs TK est plus favorable qu'avec la chimiothérapie (toxicités : géfitinib : 13 % contre chimiothérapie : 61 %, erlotinib : 17 % contre chimiothérapie : 65 % et réduction de dose : géfitinib : 16 % contre chimiothérapie : 35 %; erlotinib : 6 %-17 % contre chimiothérapie : 53 %-65 %) [499]. L'utilisation de ces traitements est associée à une diminution significative de l'incidence de myélosuppression, de nausée, de vomissement, de fatigue et de neurotoxicité [499]. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont le rash, la diarrhée et une augmentation des transaminases (faible à modérée).

Bien que la survie globale soit souvent égale entre le traitement avec un inhibiteur TK et la chimiothérapie, une amélioration de la qualité de vie et une diminution des symptômes liés à la maladie sont observés en faveur des inhibiteurs TK. L'étude IPASS a montré l'obtention d'une meilleure qualité de vie chez les patients traités avec le géfitinib en comparaison avec l'utilisation de la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel [492]. Dans l'étude NEJ002, les délais avant la détérioration physique (HR = 0,34;  $p < 0,0001$ ) et de la qualité de vie (HR = 0,43;  $p < 0,0001$ ) ont été significativement plus longs chez les patients traités avec le géfitinib par rapport à la chimiothérapie [496]. L'étude OPTIMAL a montré une amélioration cliniquement significative de la qualité

de vie avec l'erlotinib en comparaison avec la chimiothérapie gemcitabine/carboplatine lorsqu'évaluée avec l'échelle *Functional assessment of cancer therapy-lung* (FACT-L : 73 % contre 29,6 %;  $p < 0,0001$ ), le *Lung cancer subscale* (LCS : 75,7 % contre 31,5 %;  $p < 0,0001$ ) et le *Trial outcome index* (TOI : 71,6 % contre 24,1 %;  $p < 0,0001$ ) [497]. Ces résultats démontrent un avantage en faveur de l'utilisation des inhibiteurs TK sur la qualité de vie des patients malgré qu'il est difficile de démontrer un avantage de survie globale.

La majorité des patients finissent par présenter une résistance aux inhibiteurs TK réversibles comme le géfitinib et l'erlotinib [500-502]. Une résistance primaire peut survenir sous forme d'une insertion à l'exon 20 de l'EGFR, la plus fréquente étant T790M, ou être causée par des mutations sur d'autres gènes comme le gène KRAS [503, 504]. À cet effet, des inhibiteurs TK irréversibles comme l'afatinib ont été développés. Les résultats de l'étude LUX-lung 3 ont montré une augmentation significative de la survie sans progression en faveur de l'afatinib en comparaison avec la combinaison cisplatine/pemetrexed [449].

Le NCCN recommande l'utilisation des inhibiteurs TK comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avec des mutations activatrices au niveau de l'EGFR [7]. L'erlotinib est privilégié au géfitinib en raison de sa disponibilité aux États-Unis. L'utilisation de l'afatinib a récemment été ajoutée aux traitements potentiels de première intention. L'utilisation de l'erlotinib et de l'afatinib en première intention de traitement n'est actuellement pas remboursée au Québec.

**Toxicité cutanée**

Avant de commencer le traitement avec un inhibiteur TK de l'EGFR, les patients doivent être éduqués sur les effets indésirables potentiels associés au traitement de sorte que de telles réactions peuvent être prises en charge rapidement et efficacement. La surveillance précoce est essentielle puisque les premiers symptômes de rash cutané apparaissent généralement entre une et deux semaines après le début du traitement [505]. Il est important d'informer les patients que le traitement précoce favorise le contrôle des symptômes et permet d'éviter ainsi la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement [506]. Les patients doivent être informés que l'éruption cutanée est une complication commune lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR et qu'une bonne hydratation de la peau est importante dès le départ avec crème hydratante [507]. Au cours des 6 premières semaines de traitement, les patients devraient être évalués chaque semaine pour des signes d'éruption cutanée puis aux 6 à 8 semaines. L'évaluation peut être effectuée par n'importe quel membre de l'équipe de soins qui est en mesure d'évaluer la toxicité de manière fiable [506].

Un essai randomisé évaluant l'administration de la minocycline prophylactique le même jour que l'initiation du traitement avec le cétuximab a montré que le nombre total de lésions faciales a été significativement inférieur chez les patients recevant le minocycline aux semaines 1 à 4 en comparaison avec ceux recevant le placebo [508]. Une plus faible proportion de patients dans le bras minocycline ont rapporté des démangeaisons modérées à sévères (20 % contre 50 %;  $p = 0,05$ ). Quatre

patients (20 %) du groupe minocycline et 8 patients (42 %) du groupe placebo ont présenté une éruption cutanée sévère au visage ( $p = 0,13$ ).

La classification proposée par le NCI-CTCAE est généralement utilisée pour grader les toxicités cutanées induites par l'utilisation des inhibiteurs TK de l'EGFR [509]. Par contre, cette classification n'est pas optimale puisqu'elle prend en considération le pourcentage de la surface du corps affectée pour évaluer la gravité des éruptions cutanées tandis que les effets sont généralement limités à la figure, au cuir chevelu et au haut du torse. La classification ne prend pas en compte la gravité des complications de l'éruption cutanée, comme par exemple la présence de suintement, de brûlure et l'apparition de croûtes [510]. D'autres classifications ont été proposées dont une mise à jour de la grille du NCI-CTCAE [511-513].

**Évaluation de la réponse aux thérapies ciblées**

**Les experts du Québec recommandent d'évaluer la réponse aux thérapies ciblées après deux mois de traitement puis aux trois mois.** À titre comparatif, l'évaluation par imagerie a été faite aux six semaines durant l'étude IPASS et l'étude PROFILE 1007 [492, 514]. Les experts jugent que cette fréquence est un peu trop rapprochée et non essentielle.

**Chimiothérapie palliative : Traitement de deuxième intention**

L'erlotinib est le traitement de deuxième intention recommandé par les experts du Québec lors de la progression de la maladie à la suite d'un traitement à base de sels de platine pour le traitement des adénocarcinomes avec une mutation activatrice de l'EGFR.

Contrairement aux données probantes provenant d'études de phase III randomisées pour l'utilisation des inhibiteurs TK en première intention,

l'utilisation en deuxième ou en troisième intention chez les patients avec une mutation activatrice de l'EGFR est soutenue par plusieurs études à un seul bras, par des analyses rétrospectives d'études de phase II et de l'analyse limitée de sous-groupes d'études de phase III. Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats de l'utilisation d'inhibiteurs TK en deuxième intention chez des patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR.

**Évaluation de l'efficacité des inhibiteurs TK comme traitement de deuxième intention en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR**

Étude	n	Taux de réponse (%)	Délai médian avant la progression (mois)	Survie médiane sans progression (mois)	Survie globale médiane (mois)
Rosell et coll. 2005[515]	8	87,5	---	---	15,6
Han et coll. 2005 [134]	17	64,7	21,7	---	30,5
Cortes-Funes et coll. 2005 [516]	10	60	12,3	---	13
Taron et coll. 2006 [517]	17	94,1	---	---	---
Sutani et coll. 2006 [518]	23	74	9,4	---	15,4
Tamura et coll. 2008 [519]	7	73	---	---	---
Ahn et coll. 2008 [520]	78	58,3	8,6	---	---
Sugio et coll, 2009 [521]	10	50	---	7,1	20
Kim et coll, 2012 [522]	9	66,7	---	---	---
Kim et coll, 2012 [522]	8	62,5	---	---	---

Une analyse de sous-groupe de l'étude ISEL a montré un taux de réponse tumorale de 37,5 % chez 26 patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR,

taux inférieur à la plupart des taux de réponse rapportés avec un traitement de première intention [517]. De même, le taux de réponse tumorale observé chez

les 40 patients avec une mutation activatrice de l'EGFR dans l'étude BR.21 a été de 27 % [523]. La survie globale médiane de ces patients traités avec l'erlotinib en deuxième ou troisième intention a été supérieure en comparaison avec les patients avec un EGFR de type sauvage (10,9 contre 7,9 mois). Une étude de phase III comparant le gefitinib avec le docetaxel en deuxième intention chez les patients avec une mutation activatrice de l'EGFR, a rapporté une amélioration du taux de réponse tumorale (42,1 % contre 21,1 %) et de la survie médiane sans progression (HR = 0,16; p = 0,001) en faveur du gefitinib [524].

Le NCCN recommande l'utilisation de l'erlotinib comme traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations activatrices de l'EGFR ayant progressé à la suite d'un traitement avec un doublet à base de sels de platine [7]. L'utilisation de l'erlotinib est privilégiée à celle du gefitinib en raison de sa disponibilité aux États-Unis. L'utilisation de l'afatinib a récemment été ajoutée aux traitements potentiels de deuxième intention.

**Les thérapies standards en présence de progression de la maladie à la suite d'un traitement avec un inhibiteur TK sont les chimiothérapies utilisées normalement en première intention en l'absence de mutations au niveau de l'EGFR. Les experts du Québec recommandent l'utilisation d'un doublet à base de sels de platine avec le pemetrexed.**

#### **Adénocarcinome – ALK avec réarrangement**

Les experts du Québec estiment que les données disponibles comme traitement de deuxième intention sont suffisantes pour extrapoler

#### **l'utilisation du crizotinib en première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avancé avec une translocation d'ALK.**

L'efficacité clinique du crizotinib a été évaluée dans des études de phase I/II (PROFILE 1001 et 1005) [525, 526]. Une étude de phase III (PROFILE 1007) a corroboré les résultats observés [514]. Les études PROFILE 1005 et 1007 n'ont recruté que des patients ayant progressé après un traitement de première intention. Dans le cas de l'étude PROFILE 1001, 89 % des patients avaient reçu un traitement au préalable ne laissant que 6 patients pour un traitement de première intention. Une analyse rétrospective de l'étude PROFILE 1001 suggère que la survie sans progression serait plus longue chez les patients ayant reçu le traitement en deuxième ou troisième intention [527]. Par contre, les auteurs stipulent que le faible nombre de patients ne permet pas de conclure sur l'efficacité de la molécule comme traitement de première intention.

L'étude PROFILE 1007 a évalué l'utilisation du crizotinib comme traitement de deuxième intention chez les patients atteints du CPNPC avec un réarrangement au niveau d'ALK ayant eu un traitement de première intention à base de sels de platine [514]. La survie médiane sans progression a été significativement plus longue dans le groupe crizotinib comparativement à la chimiothérapie (7,7 contre 3 mois; HR = 0,49 [IC 95 % : 0,37-0,64]; p < 0,001). Un meilleur taux de réponse a été rapporté en faveur du crizotinib (65 % contre 20 %; p < 0,001). Une analyse intermédiaire n'a montré aucune augmentation de la survie globale avec le crizotinib (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,68-1,54]; p = 0,54). Les patients ont signalé une plus

grande réduction des symptômes dus au cancer du poumon et une plus grande amélioration de la qualité de vie globale avec le crizotinib.

Deux études de phase III sont présentement en cours de recrutement ayant comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib à celles d'une chimiothérapie (pemetrexed/cisplatine ou pemetrexed/carboplatine) comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC avec un réarrangement d'ALK (NCT01154140 [PROFILE 1014] et NCT01639001).

Le *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) ne recommande pas l'utilisation du crizotinib en première intention de traitement chez les patients atteints d'un CPNPC de stade avancé avec une translocation d'ALK en raison des limites des preuves disponibles à ce jour [528]. L'utilisation du crizotinib en première intention n'est actuellement pas remboursée au Québec. Le crizotinib a reçu une approbation conditionnelle en Europe pour le traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'un CPNPC avancé avec une translocation d'ALK [529]. Une approbation conditionnelle similaire a été accordée par la FDA; par contre, l'utilisation du crizotinib en première intention est reconnue [530]. Le NCCN recommande l'utilisation du crizotinib en première intention chez les patients atteints d'un CPNPC avancé avec une translocation d'ALK [7].

#### **Évaluation de la réponse aux thérapies ciblées**

Les experts du Québec recommandent d'évaluer la réponse aux thérapies ciblées après deux mois de traitement puis aux trois mois. À

titre comparatif, l'évaluation par imagerie a été faite aux six semaines durant l'étude IPASS et l'étude PROFILE 1007 [492, 514]. Les experts jugent que cette fréquence est trop rapprochée et non essentielle.

#### **ÉPIDERMOÏDE**

##### **Traitement de première intention**

**La combinaison d'un doublet à base de platine est recommandée pour le traitement de première intention du CPNPC de type épidermoïde.**

Une étude de phase III a montré la non-infériorité de la combinaison cisplatine/pemetrexed à celle de cisplatine/gemcitabine comme traitement de première intention du CPNPC, tous types histologiques confondus [445]. Les critères de non-infériorité ont été rencontrés en l'absence de différence de survie globale entre les deux groupes (médiane : 10,3 mois dans les deux bras; HR = 0,94 [IC 95 % : 0,84-1,05]). Une analyse de sous-groupe préétablie basée sur l'histologie (CPNPC épidermoïde) a démontré un avantage de survie globale médiane dans le bras gemcitabine (9,4 contre 10,8 mois; HR = 1,23 [IC 95 % : 1,00-1,51]; p = 0,05). Le pemetrexed n'est pas remboursé au Québec pour les types histologiques non adénocarcinomes.

Gronberg et coll. n'ont montré aucune différence significative au niveau de la survie globale médiane entre l'utilisation des combinaisons carboplatine/pemetrexed et carboplatine/gemcitabine en première intention chez des patients atteints d'un CPNPC, tous types histologiques confondus (7,3 contre 7 mois; p = 0,63) [11].

**Traitement d'entretien**

L'histologie est devenue une considération importante chez tous les patients à la suite de l'identification du bénéfice du pemetrexed chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde [445]. La méta-analyse Petrelli et coll., incluant les études SATURN, ATLAS et IFCT-GFPC 0502, a démontré un avantage de la survie sans progression en faveur de l'erlotinib chez les carcinomes épidermoïdes (HR = 0,83; p = 0,02) [531].

**Traitement de deuxième et troisième intention**

Des essais randomisés ont établi l'efficacité du pemetrexed, du docetaxel et de l'erlotinib comme traitement de deuxième intention chez les patients atteints d'un CPNPC dont la maladie a progressé après un traitement de première intention. Exception faite de la restriction du pemetrexed pour les patients atteints de tumeurs avec une histologie non épidermoïde, le choix entre ces agents dans le cadre d'un traitement subséquent est principalement attribuable au profil de toxicité du médicament et du choix du médecin traitant et des patients.

Consulter :

[Traitement de deuxième intention](#)

[Traitement de troisième intention](#)

**Soins palliatifs**

L'ASCO recommande que les patients atteints d'un CPNPC métastatique devraient être accompagnés par l'équipe des soins palliatifs et des soins oncologiques à partir du moment du diagnostic initial de la maladie métastatique [532]. Il a été montré que la présence des soins palliatifs combinés avec le traitement du cancer conduit à de meilleurs résultats pour le patient et les aidants naturels. Il s'agit notamment de l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la satisfaction des patients tout en diminuant le fardeau des aidants naturels. Une participation des soins palliatifs dès le diagnostic d'une maladie métastatique entraîne également une référence plus appropriée à ce type de soins et réduit, par le fait même, l'utilisation des soins intensifs. À cet égard, un consensus d'experts de l'ASCO recommande que la combinaison des soins palliatifs et des soins en oncologie soit considérée au début de l'évolution de la maladie chez tous les patients atteints d'un cancer métastatique ou en forte charge des symptômes.

L'étude de phase III de Temel et coll. a montré que les patients assignés aux soins palliatifs en combinaison avec les soins oncologiques au moment du diagnostic avaient une meilleure qualité de vie que ceux recevant seulement les soins oncologiques (échelle FACT-L : 98 contre 91,5;  $p = 0,03$ ) [533]. En outre, moins de patients dans le groupe de soins palliatifs ont eu des symptômes dépressifs en comparaison avec le groupe ayant reçu les soins oncologiques seuls (16 % contre 38 %;  $p = 0,01$ ). La survie globale médiane a été plus longue chez les patients recevant des soins palliatifs plus tôt dans le continuum de soins (11,6 contre 8,9 mois;  $p = 0,02$ ). De plus, moins de patients dans le groupe soins palliatifs ont eu un traitement agressif en fin de vie (33 % contre 54 %;  $p = 0,05$ ).

**CPPC – Stadification**

Le système de stadification mis en place à la fin des années 50 par le VALSG pour les essais cliniques est encore largement utilisé chez les patients atteints d'un CPPC en raison de sa simplicité et son utilité clinique [534]. Il consiste en deux stades :

1. le CPPC de stade limité où la tumeur est présente seulement dans le thorax (le poumon, le médiastin et les ganglions lymphatiques du même côté que la tumeur) et la région cancéreuse est suffisamment petite pour être traitée par radiothérapie (comprise dans le champ d'irradiation). Ce stade correspondant à T1-2, N0-3, M0 de la classification TNM.
2. le CPPC de stade étendu où la tumeur est présente au-delà des frontières de la maladie limitée (l'autre poumon, les ganglions lymphatiques situés de l'autre côté du thorax, le cerveau, le foie et les os) et s'est trop répandue pour entrer dans un champ d'irradiation. Ce stade correspond à T1-4, N0-3, Ma/b de la classification TNM.

Ce système porte à la fois une valeur pronostique et une implication pour le traitement similaire à la valeur de la classification TNM puisque les patients atteints d'un CPPC de stade limité sont candidats à la chimioradiothérapie à visée curative et à la chimiothérapie alors que ceux atteints d'un CPPC de stade étendu sont traités avec une chimiothérapie seule et une radiothérapie palliative.

Le nouveau système de stadification basé sur le TNM a été développé par l'IASLC et adapté dans la 7<sup>e</sup> édition de l'AJCC. Ce système s'applique tout aussi bien au CPNPC qu'au CPPC [535, 536].

En raison de l'abondance de la littérature utilisant la classification limitée et étendue, ces définitions sont encore utilisées en clinique. La classification TNM ne modifie pas la gestion en raison de la prédominance de stade avancé au moment du diagnostic. La classification TNM est plus utile lors de l'identification des patients pour lesquels la résection est tentée, à savoir les patients de stade I (T1-2N0). Elle devrait être intégrée dans la recherche clinique afin de permettre un pronostic plus précis et influencer les approches de traitement [537].

**STADE LIMITÉ****Chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité**

Les régimes de chimiothérapie pour le traitement du CPPC ont évolué avec la pratique. Les premiers régimes utilisés incluaient la cyclophosphamide, le méthotrexate, la doxorubicine, la vincristine et la lomustine [538]. À la suite des études publiées, l'utilisation d'une combinaison de sels de platine avec l'étoposide est maintenant recommandée comme traitement de première intention du CPPC [539-541].

Une méta-analyse a évalué l'efficacité de la combinaison cisplatine/étoposide comme traitement de première intention du CPPC de stade limité et étendu [538]. Au total, 36 études (n = 7 173) de phases II et III publiées entre 1980 et 1998 ont été retenues et classées en quatre groupes de traitement. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

**Évaluation de la combinaison cisplatine/étoposide comme traitement de première intention du CPPC de stade limité et étendu**

Groupe	Nombre d'études	n	Traitement	Survie globale, HR (IC 95 %)
I	1	111	Régime avec cisplatine vs régime avec cisplatine ou étoposide	0,70 (0,41-1,21); p = nd
II	17	3 454	Régime avec étoposide vs régime avec cisplatine ou étoposide	0,72 (0,67-0,78); p < 0,001
III	9	1 945	Régime avec cisplatine/étoposide vs régime avec cisplatine ou étoposide	0,57 (0,51-0,64); p < 0,001
IV	9	1 663	Régime avec cisplatine/étoposide vs régime avec l'étoposide	0,74 (0,66-0,83); p < 0,001

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Globalement, les analyses ont montré un avantage de survie globale en faveur des régimes de chimiothérapie contenant du cisplatine (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,57-0,66; p < 0,001] ou de l'étoposide (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,61-0,69]; p < 0,001). En résumé, l'utilisation du cisplatine en combinaison avec l'étoposide est associée à un bénéfice de survie globale chez les patients atteints d'un CPPC.

Toutefois, les auteurs mentionnent que la robustesse de ces observations doit être confirmée par des études randomisées appropriées.

Le NCCN recommande l'utilisation de la combinaison cisplatine/étoposide pour le traitement du CPPC [542].

**Nombre de cycles**

Compte tenu de la sensibilité du CPPC à la chimiothérapie, certaines études ont évalué l'intérêt de poursuivre un même traitement (entretien) ou de faire un traitement de consolidation au-delà de 4 à 6 cycles avec le traitement standard. À cet égard, Bozcuk et coll. ont publié en 2005 une méta-analyse évaluant l'efficacité de la chimiothérapie d'entretien/consolidation comparativement à l'observation chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité et étendu (14 études randomisés; n = 2 550) [543]. Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du risque de mortalité à 1 an (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,56-0,79]; p < 0,001) et à 2 ans (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,53-0,86]; p < 0,001) en faveur de la chimiothérapie. Ceci correspond à une amélioration de la survie globale à 1 an de 9 % (de 30 % à 39 %) et à 2 ans de 4 % (de 10 % à 14 %) avec la chimiothérapie d'entretien/consolidation (p < 0,05). Par contre, les tests d'hétérogénéité n'étaient pas significatifs. Des résultats similaires ont été rapportés pour la survie sans progression à 1 an (OR = 0,49 [IC 95 % : 0,37-0,63]; p < 0,001) et à 2 ans (OR = 0,64 [IC 95 % : 0,45-0,92]; p < 0,015). Toutefois, quelques études ont démontré une augmentation des toxicités avec le traitement d'entretien.

En 2013, Zhou et coll. ont publié une méta-analyse évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie d'entretien comparativement à l'observation à la suite de 4 à 6 cycles de chimiothérapie chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité et étendu (14 études, n = 1 806) [544]. Lorsque comparée à l'observation, la chimiothérapie d'entretien n'a eu aucun effet sur la mortalité à 1 an (OR = 0,88 [IC 95 % : 0,66-1,19]; p = 0,414), la mortalité à 2 ans (OR = 0,82 [IC 95 % : 0,57-1,19]; p = 0,302), la survie globale (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,71-1,06]; p = 0,172) et la survie sans progression (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,62-1,22]; p = 0,432). Toutefois, des analyses de sous-groupes ont démontré que la chimiothérapie d'entretien n'était pas associée à une meilleure survie globale comparativement à l'observation chez les patients de stade limité (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,32-1,60]; p = 0,414).

Considérant ces résultats, la continuité de la chimiothérapie de première intention au-delà du standard de 4 à 6 cycles n'est pas considérée comme un traitement de routine pour les patients atteints d'un CPPC de stade limité.

**Radiothérapie chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité**

La radiothérapie joue un rôle dans le traitement des patients atteints d'un CPPC de stade limité. Il a été montré que l'ajout de la radiothérapie thoracique à la chimiothérapie donne un avantage de survie globale aux patients [545, 546]. Plusieurs méta-analyses ont analysé l'impact du moment pour débiter la radiothérapie par rapport au déroulement de la chimiothérapie [547-551]. Certains éléments doivent être pris en considération lors de l'analyse de plusieurs études. En effet, les définitions d'un début précoce et d'un début tardif de la radiothérapie tout comme la chimiothérapie utilisée (cisplatine ou non) ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre, rendant la comparaison plus difficile. De plus, le type de technologie utilisé est souvent très variable.

Le tableau suivant résume les principaux résultats des méta-analyses retenues.

#### Évaluation de l'impact du moment pour débiter la radiothérapie par rapport au déroulement de la chimiothérapie

Méta-analyse	Période d'analyse	Nombre d'études	n	Définition du début de la radiothérapie	Résultats
Fried et coll. 2004[550]	Après 1985	7	1 524	Précoce : < 9 semaines Tardif : ≥ 9 semaines	Amélioration significative de la survie globale à 2 ans lors d'un début précoce (RR = 1,17 [IC 95% : 1,02-1,35]; p = 0,03)
Huncharek et coll. 2004[551]	1966 à 2003	8	1 574	Précoce : avec 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> cycle de chimiothérapie Tardif : séquentiel ou après 2 à 6 cycles de chimiothérapie	Amélioration significative de la survie globale à 2 ans lors d'un début précoce (OR = 1,60 [IC 95% : 1,29-1,99])
De Ruysscher et coll. 2006[548]	1966 à 2005	7	746 768	Précoce : < 30 jours Tardif : ≥ 30 jours	Amélioration significative de la survie globale à 5 ans lors d'un début précoce seulement pour les traitements à base de sels de platine (OR = 0,64 [IC 95% : 0,44-0,92]; p = 0,02)
De Ruysscher et coll. 2006[547]	1966 à 2005	4	532 524	nd	Une période de moins de 30 jours entre le début de tout traitement et la fin de la radiothérapie est associé à un meilleur contrôle local de la tumeur (RR = 0,81 [IC 95% : 0,64-1,02]; p = 0,07), une augmentation de la survie globale à 5 ans (RR = 0,62 [IC 95% : 0,49-0,80]; p = 0,0003) mais plus d'œsophagites (RR = 0,55 [IC 95% : 0,42-0,73]; p < 0,0001)
De Ruysscher et coll. 2011[549]	1969 à 2006	9	2 304	nd	Pas de différence de la survie globale (HR = 1,00 [IC 95% : 0,91-1,09]; p = 0,92)

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; OR : odds ratio; RR : risque relatif

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Ces méta-analyses ont montré que d'initier la radiothérapie le plus rapidement possible après le début de la chimiothérapie (premier ou deuxième cycle) améliore les résultats d'efficacité à long terme malgré une augmentation des toxicités. Cette approche semble la meilleure chez les patients atteints d'un CPPC limité, avec un bon statut de performance et sans comorbidités majeures, traités avec une chimiothérapie à base de cisplatine [552, 553]. De plus, la plus petite période possible entre la première journée de chimiothérapie et la dernière journée de radiothérapie est associée à une augmentation de la survie globale chez les patients atteints d'un CPPC limité [552].

Le NCCN recommande de débiter la radiothérapie avec le premier ou le deuxième cycle de chimiothérapie [542].

### Fractionnement

Même si une relation dose-réponse a été démontrée pour de nombreux types de cancer, il n'existe pas d'étude clinique adéquate démontrant l'impact de l'augmentation des doses de radiation sur le contrôle local de la tumeur et la survie globale pour le CPPC limité. **Les experts du Québec recommandent un schéma de traitement de 60 à 66 Gy à 1,8 ou 2 Gy 1 fois par jour comme alternative à l'administration de 45 Gy à 1,5 Gy 2 fois par jour si ce dernier n'est pas possible en raison de considérations logistiques.**

Quelques études prospectives ont montré que des doses de 45 à 50,4 Gy QD sont associées à des taux d'échec de contrôle locorégional de 50 % et plus [554, 555]. Miller et coll. ont montré qu'une dose d'au moins 60 Gy en 30 fractions (2 Gy quotidien) peut être utilisée lorsque l'hyperfractionnement ne peut être réalisé. Les résultats ont montré un contrôle local de 40 %, un taux de survie sans progression de 25 % et un taux de survie globale de 23 % à 3 ans. Des données rétrospectives suggèrent un taux de contrôle local à 3 ans de 60 % à 70 % avec l'utilisation de doses de 56 à 60 Gy [556, 557].

En 1999, Turrisi et coll. ont évalué l'efficacité de l'administration accélérée de radiothérapie thoracique (n = 417) [558]. Le traitement consistait en 4 cycles de cisplatine/étoposide combiné à une radiothérapie de 45 Gy en fractions de 1,8 Gy QD sur une période de 5 semaines ou en fractions de 1,5 Gy BID sur une période de 3 semaines. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée en faveur de la radiothérapie BID (p = 0,04). Après un suivi médian de presque 8 ans, la survie globale médiane a été de 23 mois dans le groupe BID et de 19 mois dans celui QD. Le taux de survie à 5 ans a été de 26 % et de 16 %, respectivement. Toutefois, la radiothérapie BID a été associée à une incidence plus élevée d'œsophagite de grade 3 (27 % contre 11 %; p < 0,001).

En 2004, le Nord Central Cancer Treatment Group a publié la mise à jour de son étude randomisée utilisant un schéma similaire de radiothérapie thoracique [559, 560]. Un total de 310 patients ont reçu 3 cycles de cisplatine/

étoposide; les patients ne présentant pas de progression significative (n = 261) ont été randomisés à recevoir 2 cycles de chimiothérapie plus 50,4 Gy en 28 fractions QD sur une période de 38 jours ou un « split-course » (24 Gy en 16 fractions BID, une pause de 2,5 semaines et 24 Gy en 16 fractions BID). Après un suivi médian de 7,4 ans, aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre les groupes (p = 0,68). La survie globale médiane depuis la randomisation a été de 20,6 mois dans les deux groupes et le taux de survie à 5 ans, de 22 % chez les patients du groupe BID et de 21 % chez ceux du groupe QD. À 5 ans, aucune différence n'a été notée au niveau du taux de progression (21 % contre 19,8 %; p = 0,68), d'échec intrathoracique (36 % contre 40 %; p = 0,45), d'échec dans le champ de radiation (32 % contre 34 %; p = 0,62) et d'échec à distance (36 % contre 37 %; p = 0,82). Les toxicités les plus fréquentes dans le groupe BID ont été la thrombocytopenie (p = 0,03) et l'œsophagite (p = 0,05) de grade 3 ou plus. Quatre patients du groupe BID sont décédés en raison de toxicités liées au traitement comparativement à aucun du groupe QD (p = 0,04).

Deux études de phase III sont en cours ayant comme objectif de déterminer la combinaison optimale de doses, le fractionnement et la durée du traitement de radiothérapie. L'étude CALGB 30610 compare 3 bras de radiothérapie : 1) 45 Gy en fractions de 1,5 Gy BID (selon Intergroup 0096), 2) 70 Gy en fractions quotidiennes de 2 Gy (selon CALGB 39808) et 3) 61,2 Gy avec boost concomitant (selon RTOG 97-12). À une analyse intermédiaire, le groupe avec le plus de toxicités sera arrêté. En Europe et au Canada, l'étude CONVERT compare un schéma

de radiothérapie de 45 Gy en fractions de 1,5 Gy BID à 66 Gy en fractions de 2 Gy QD, tous deux en combinaison avec cisplatine/étoposide. **Dans l'attente des résultats de ces essais, les experts indiquent qu'il est raisonnable d'envisager une radiothérapie de 60 à 70 Gy en fractions de 1,8 ou 2 Gy QD comme une alternative si le schéma de 45 Gy en fractions de 1,5 Gy BID n'est pas possible pour des raisons logistiques.**

Murray et coll. ont évalué l'impact du moment de l'administration d'un protocole de 40 Gy en 15 fractions dispensé sur une période de 3 semaines par rapport au début de la chimiothérapie [561]. La chimiothérapie utilisée a été le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine alternée avec un intervalle de trois semaines d'étoposide et le cisplatine. Un total de 308 patients ont reçu le traitement durant le premier cycle d'étoposide/cisplatine (précoce, 3 semaines) ou le dernier cycle (tardif, 15 semaines). La survie sans progression observée à 3 ans a été significativement plus élevée chez les patients ayant reçu une radiothérapie précoce en comparaison avec une radiothérapie tardive (26 % contre 19 %; p = 0,036). La survie globale a aussi été plus élevée lors de l'utilisation d'un traitement précoce (21,2 contre 16 mois; p = 0,008). Les seules toxicités dont l'incidence a été plus élevée dans le traitement précoce par rapport au traitement tardif ont été l'anémie, l'œsophagite et la dermatite. **Un traitement précoce de 40 Gy en 15 fractions dispensé sur une période de 3 semaines est aussi indiqué.**

Le NCCN recommande l'utilisation de doses d'au moins 66 à 70 Gy administrées en fractions quotidiennes de 2 Gy [542].

**Radiothérapie prophylactique pancrânienne chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité**

La radiographie prophylactique pancrânienne est indiquée chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité. La radiothérapie prophylactique pancrânienne réduit l'incidence de métastases cérébrales bien que son impact sur la survie globale est variable en fonction des études. À cet égard, Viani et coll. ont publié en 2012 une méta-analyse ayant comme objectif

d'évaluer le rôle de la radiothérapie prophylactique pancrânienne chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité ou étendu (13 études, n = 1 983) [562]. Parmi les patients, 1 021 ont reçu une radiothérapie prophylactique pancrânienne et 962 n'en n'ont pas reçu. Globalement, la radiothérapie prophylactique pancrânienne a été associée à une réduction de la mortalité globale de 4,4 % (OR = 0,73 [IC 95 % : 0,57-0,93]; p = 0,01). Le tableau suivant présente les détails et les résultats de survie des études retenues.

**Évaluation du rôle de la radiothérapie prophylactique pancrânienne chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité ou étendu**

Étude	n	Dose (Gy/fractions)	Stade	Moment de la radiothérapie	OR (IC 95 %)
Aisner et coll. 1982 [563]	29	30/10	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	2,05 (0,20-21,36)
Arrigada et coll. 1995 [564]	300	24/8	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	1,43 (0,65-3,14)
Cao et coll. 2005 [565]	51	25,2-30,6/14-16	Limité	À la fin de la chimiothérapie	0,61 (0,18-2,00)
Eagan et coll. 1981 [566]	30	36/20	Limité	nd	2,05 (0,20-21,36)
Gregor et coll. 1997 [567]	314	8-36/1-18	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	0,53 (0,29-0,98)
Hansen et coll. 1980 [568]	109	40/20	Limité	nd	0,36 (0,10-1,24)
Kristjansen et coll. 1993 [569]	55	24/8	Limité/étendu	nd	0,76 (0,16-3,64)
Laplanche et coll. 1998 [570]	211	24/8	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	0,35 (0,04-2,81)
Niiranen et coll. 1989 [571]	51	40/20	Limité	Au début de la chimiothérapie	0,62 (0,10-3,86)
Ohonoshi et coll. 1993 [572]	46	40/20	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	1,00 (0,13-7,60)
Seydel et coll. 1985 [573]	217	30/10	Limité	Au début de la chimiothérapie	0,95 (0,56-1,61)
Slotman et coll. 2007 [574]	286	20-30/5-12	Étendu	À la fin de la chimiothérapie	0,27 (0,16- 0,44)
Wagner et coll. 1996 [575]	32	24/8	Limité/étendu	À la fin de la chimiothérapie	0,73 (0,57-0,93)

Fx : fraction; Gy : gray; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible; OR : odds ratio.

Adapté de Viani et coll. [562].

Une analyse de sous-groupe a évalué la survie globale chez les patients atteints d'un CPPC de stade limité (12 études, n = 1 305). Une réduction de 4 % de la mortalité globale a été observée en faveur de la radiothérapie pancréatique prophylactique (OR = 0,73 [IC 95 % : 0,55-0,97]; p = 0,03). Indépendamment du stade de la maladie (limité ou étendu), les patients qui ont répondu à la chimiothérapie (n = 1 320) ont eu des bénéfices à la suite de la radiothérapie prophylactique pancréatique (OR = 0,68 [IC 95 % : 0,50-0,93]; p = 0,02) [562]. Une réduction de 5 % de la mortalité a été obtenue. Les patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie n'ont pas eu de bénéfice à la suite de la radiothérapie prophylactique pancréatique (n = 663; OR = 0,81 [IC 95 % : 0,56-1,19; p = 0,29). Une autre analyse de sous-groupe a montré que les patients ayant eu une radiothérapie prophylactique pancréatique après un traitement d'induction (n = 1 320) ont diminué leur risque de mortalité globale de 5 % (OR = 0,68 [IC 95 % : 0,49-0,94]; p = 0,03). Cependant, les patients ayant eu une radiothérapie prophylactique pancréatique au début de la thérapie d'induction n'ont pas eu d'avantage de survie (n = 663; OR = 0,81 [IC 95 % : 0,56-1,19]; p = 0,29).

Patel et coll. ont publié en 2009 une étude rétrospective à partir de la base de données SEER évaluant le rôle de la radiothérapie prophylactique pancréatique chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité (n = 7 995) [576]. Parmi ces derniers, 670 patients avaient reçu une radiothérapie prophylactique pancréatique. Après un suivi médian de 13 mois, une amélioration statistiquement significative du taux de survie globale à 2 ans (42 % contre 23 %), à 5 ans (19 % contre 11 %) et à 10 ans (9 %

contre 6 %) a été démontrée en faveur de la radiothérapie prophylactique pancréatique (p < 0,001). Des résultats similaires ont été notés au niveau du taux de survie spécifique au cancer (p < 0,001).

Le NCCN recommande l'utilisation de la radiothérapie prophylactique pancréatique en présence d'un CPPC de stade limité chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie d'induction [542].

### **Fractionnement**

**Plusieurs fractionnements pour la radiothérapie prophylactique pancréatique chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité ont été étudiés. Le traitement standard est 25 Gy en 10 fractions sur une période de 12 à 14 jours [558, 577, 578].**

Le Pechoux et coll. ont publié en 2009 une étude phase III multicentrique comparant l'efficacité d'une dose standard de 25 Gy en 10 fractions de 2,5 Gy par jour à une dose plus élevée de 36 Gy en 18 fractions de 2 Gy par jour (radiothérapie conventionnelle) ou en 24 fractions de 1,5 Gy BID (radiothérapie hyperfractionnée accélérée) chez 720 patients atteints d'un CPPC de stade limité à la suite d'une réponse complète à une chimiothérapie et une radiothérapie thoracique [579]. Après un suivi médian de 39 mois, 145 patients avaient des métastases cérébrales (63 patients dans le groupe à haute dose et 82, dans le groupe à dose standard). Aucune différence au niveau du taux d'incidence de métastases

cérébrales à 2 ans n'a été démontrée entre les groupes à haute dose et à dose standard (23 % contre 29 %; HR = 0,80 [IC 95 % : 0,57-1,11]; p = 0,18). Au total, 252 patients du groupe à haute dose et 226 patients du groupe à dose standard sont décédés; la plupart en raison de la progression de la maladie (218 et 189 patients, respectivement). La radiothérapie à haute dose a été associée à une diminution du taux de survie à 2 ans (37 % contre 42 %; HR = 1,20 [IC 95 % : 1,00-1,44]; p = 0,05). L'incidence des effets indésirables a été plus élevée dans le groupe de radiothérapie à haute dose (fatigue : 34% contre 30 %, maux de tête : 28 % contre 24 % et nausée ou vomissement : 28 % contre 23 %).

Le NCCN recommande l'utilisation de plusieurs fractionnements pour la radiothérapie prophylactique pancrânienne : 25 Gy en 10 fractions quotidiennes, 30 Gy en 10 à 15 fractions QD ou 24 Gy en 8 fractions QD [542]. Il est recommandé de ne pas utiliser une dose supérieure à 30 Gy pour diminuer le risque de neurotoxicité.

**STADE ÉTENDU****Chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu**

Plusieurs stratégies ont été évaluées pour le traitement du CPPC de stade étendu. Les taux de réponse objective varient entre 70 % et 85 % et les taux de réponse complète entre 20 % et 30 %. L'utilisation d'une combinaison de sels de platine avec l'étoposide est recommandée

comme chimiothérapie de première intention du CPPC [539-541]. À cet égard, une méta-analyse a évalué l'efficacité de la combinaison cisplatine/étoposide comme traitement de première intention du CPPC de stade limité et étendu [538]. Au total, 36 études (n = 7 173) de phases II et III publiées entre 1980 et 1998 ont été retenues et classées en quatre groupes de traitement. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Évaluation de la combinaison cisplatine/étoposide comme traitement de première intention du CPPC de stade limité et étendu**

Groupe	Nombre d'études	n	Traitement	Survie globale, HR (IC 95 %)
I	1	111	Régime avec cisplatine vs régime avec cisplatine ou étoposide	0,70 (0,41-1,21); p = nd
II	17	3 454	Régime avec étoposide vs régime avec cisplatine ou étoposide	<b>0,72 (0,67-0,78); p &lt; 0,001</b>
III	9	1 945	Régime avec cisplatine/étoposide vs régime avec cisplatine ou étoposide	<b>0,57 (0,51-0,64); p &lt; 0,001</b>
IV	9	1 663	Régime avec cisplatine/étoposide vs régime avec l'étoposide	<b>0,74 (0,66-0,83); p &lt; 0,001</b>

HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; nd : non disponible.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Globalement, les analyses ont montré un avantage de survie globale en faveur des régimes de chimiothérapie contenant du cisplatine (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,57-0,66; p < 0,001] ou de l'étoposide (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,61-0,69]; p < 0,001). En résumé, l'utilisation du cisplatine en combinaison avec l'étoposide est associée à un bénéfice de survie chez les patients atteints d'un CPPC. Toutefois, les auteurs mentionnent que la robustesse de ces observations doit être confirmée par des études randomisées appropriées.

Le NCCN recommande l'utilisation de la combinaison cisplatine/étoposide pour le traitement de première intention du CPPC [542].

**Nombre de cycles**

Compte tenu de la sensibilité du CPPC à la chimiothérapie, certaines études ont évalué l'intérêt de poursuivre un même traitement (entretien) ou de faire un traitement de consolidation au-delà de 4 à 6 cycles avec

le traitement standard. À cet égard, Bozcuk et coll. ont publié en 2005 une méta-analyse évaluant l'efficacité de la chimiothérapie d'entretien/consolidation comparativement à l'observation chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité et étendu (14 études randomisés; n = 2 550) [543]. Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du risque de mortalité à 1 an (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,56-0,79]; p < 0,001) et à 2 ans (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,53-0,86]; p < 0,001) en faveur de la chimiothérapie. Ceci correspond à une amélioration de la survie globale à 1 an de 9 % (de 30 % à 39 %) et à 2 ans de 4 % (de 10 % à 14 %) avec la chimiothérapie d'entretien/consolidation (p < 0,05). Par contre, les tests d'hétérogénéité n'étaient pas significatifs. Des résultats similaires ont été rapportés pour la survie sans progression à 1 an (OR = 0,49 [IC 95 % : 0,37-0,63]; p < 0,001) et à 2 ans (OR = 0,64 [IC 95 % : 0,45-0,92]; p < 0,015). Toutefois, quelques études ont démontré une augmentation des toxicités avec le traitement d'entretien.

En 2013, Zhou et coll. ont publié une méta-analyse évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie d'entretien à la suite de 4 à 6 cycles de chimiothérapie comparativement à l'observation chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité et étendu (14 études, n = 1 806) [544]. Lorsque comparée à l'observation, la chimiothérapie d'entretien n'a eu aucun effet sur la mortalité à 1 an (OR = 0,88 [IC 95 % : 0,66-1,19]; p = 0,414), la mortalité à 2 ans (OR = 0,82 [IC 95 % : 0,57-1,19; p = 0,302), la survie globale (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,71-1,06]; p = 0,172) et la survie sans progression (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,62-1,22]; p = 0,432). Toutefois, des analyses de sous-groupes ont démontré que la chimiothérapie d'entretien était associée à une meilleure survie sans progression que l'observation chez les patients de stade étendu (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,58-0,89]; p = 0,003).

Considérant ces résultats, la continuité de la chimiothérapie de première intention au-delà du standard de 4 à 6 cycles n'est pas considérée comme un traitement de routine pour les patients atteints d'un CPPC de stade étendu.

**Radiothérapie chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu**

La radiothérapie thoracique sur la tumeur primaire pulmonaire en présence d'un CPPC de stade étendu n'est pas considérée comme un **standard de traitement** [553, 578]. Cette modalité est habituellement utilisée pour diminuer l'impact des symptômes en traitement palliatif [580]. Deux études cliniques sont présentement en cours pour en évaluer le potentiel. L'étude de phase II randomisée RTOG 0937 compare la radiothérapie prophylactique pancrânienne avec ou sans radiothérapie thoracique (30 à 35 Gy en 10 fractions) chez des patients atteints d'un CPPC de stade étendu [581]. L'étude de l'EORTC évalue le rôle de la radiothérapie thoracique (30 Gy en 10 fractions, 4 à 5 fois par semaine) à la suite d'une réponse à la chimiothérapie [582].

Le NCCN recommande l'utilisation de la radiothérapie thoracique à visée palliative chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu [542].

### Radiothérapie prophylactique pancréenne chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu

La radiothérapie prophylactique pancréenne augmente la survie et est suffisamment sécuritaire pour être administrée chez les patients atteints d'un CPPC répondant à un traitement de chimiothérapie [537].

Slotman et coll. ont publié en 2007 une étude de l'EORTC évaluant l'efficacité de la radiothérapie prophylactique chez des patients atteints d'un CPPC de stade étendu ayant répondu à une chimiothérapie (n = 286) [574]. Les patients du groupe radiothérapie ont présenté un risque de métastases cérébrales symptomatiques moins élevé que ceux du groupe contrôle (HR = 0,27 [IC 95 % : 0,16-0,44]; p < 0,001). Le risque cumulatif de métastases cérébrales à 1 an a été de 14,6 % dans le groupe radiothérapie et de 40,4 % dans le groupe contrôle. La radiothérapie prophylactique pancréenne a été associée à une amélioration de la survie sans progression (médianes : 14,7 contre 12 semaines; HR = 0,76 [IC 95 % : 0,59-0,96]; p = 0,02) et de la survie globale (médianes : 6,7 contre 5,4 mois; HR = 0,68 [IC 95 % : 0,52-0,88]; p = 0,003). Le taux de survie à 1 an a été de 27 % dans le groupe radiothérapie et de 13 % dans le groupe contrôle. Ces résultats ont permis de recommander l'utilisation de la radiothérapie prophylactique pancréenne chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu.

En 2009, les auteurs ont démontré que le bénéfice observé en faveur de la radiothérapie prophylactique pancréenne était associé à une diminution de certaines échelles de la qualité de vie à court terme [583]. Les plus

grandes différences entre les deux groupes ont été une augmentation de la fatigue et de la perte des cheveux dans le groupe radiothérapie. L'impact sur l'état de santé global et sur les scores fonctionnels a été plus limité. Pour l'état de santé global, la différence moyenne observée a été de 8 points sur une échelle de 0 à 100 à 6 semaines (p = 0,018) et à 3 mois (p = 0,055). Les auteurs recommandent que la radiothérapie prophylactique pancréenne soit offerte à tous les patients atteints d'un CPPC de stade étendu répondant à la chimiothérapie. Les patients doivent être informés des effets indésirables potentiels et qu'un suivi approprié soit offert en conséquence.

Le NCCN recommande l'utilisation de la radiothérapie prophylactique pancréenne chez les patients atteints d'un CPPC de stade étendu ayant obtenu une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie [542].

### Fractionnement

Plusieurs fractionnements pour la radiothérapie prophylactique pancréenne chez des patients atteints d'un CPPC de stade limité ont été étudiés. Le traitement standard est 25 Gy en 10 fractions sur une période de 12 à 14 jours [558, 577, 578]. Les experts du Québec appliquent les données de fractionnement obtenues chez les patients de stade limité aux patients de stade étendu.

Le Pechoux et coll. ont publié en 2009 une étude phase III multicentrique comparant l'efficacité d'une dose standard de 25 Gy en 10 fractions de

2,5 Gy par jour à une dose plus élevée de 36 Gy en 18 fractions de 2 Gy par jour (radiothérapie conventionnelle) ou en 24 fractions de 1,5 Gy BID (radiothérapie hyperfractionnée accélérée) chez 720 patients atteints d'un CPPC de stade limité à la suite d'une réponse complète à une chimiothérapie et une radiothérapie thoracique [579]. Après un suivi médian de 39 mois, 145 patients avaient des métastases cérébrales (63 patients dans le groupe à haute dose et 82 patients dans le groupe à dose standard). Aucune différence au niveau du taux d'incidence de métastases cérébrales à 2 ans n'a été démontrée entre les groupes à haute dose et à dose standard (23 % contre 29 %; HR = 0,80 [IC 95 % : 0,57-1,11]; p = 0,18). Au total, 252 patients du groupe à haute dose et 226 patients du groupe à dose standard sont décédés; la plupart en raison de la progression de la maladie (218 et 189 patients, respectivement). La radiothérapie à haute dose a été associée à une diminution du taux de survie à 2 ans (37 % contre 42 %; HR = 1,20 [IC 95 % : 1,00-1,44]; p = 0,05). L'incidence des effets indésirables a été plus élevée dans le groupe de radiothérapie à haute dose (fatigue : 34% contre 30 %, maux de tête : 28 % contre 24 % et nausée ou vomissement : 28 % contre 23 %).

Le NCCN recommande l'utilisation de plusieurs fractionnements pour la radiothérapie prophylactique pancrânienne : 25 Gy en 10 fractions quotidiennes, 30 Gy en 10 à 15 fractions QD ou 24 Gy en 8 fractions QD [542]. Il est recommandé de ne pas utiliser une dose supérieure à 30 Gy pour diminuer le risque de neurotoxicité.

**Traitement de deuxième intention du CPPC de stade étendu**

Presque tous les patients atteints d'un CPPC de stade étendu développeront une récurrence de la maladie. La maladie des patients atteints d'un CPPC récurrent peut être divisée en deux catégories selon la probabilité de réponse au traitement de deuxième intention : 1) **maladie réfractaire ou résistante (progression primaire ou récurrence dans les 3 mois suivant le traitement initial)** et 2) **maladie en rechute ou maladie sensible (récurrence après 3 mois suivant le traitement initial)** [537, 584]. Les patients atteints d'une maladie réfractaire ou résistante ont en général des taux de réponse plus faibles à la suite d'un traitement de deuxième intention.

La réponse à la chimiothérapie de deuxième intention dépend de plusieurs facteurs : la réponse au traitement de première intention, le temps depuis l'arrêt de ce dernier, la toxicité résiduelle et le statut de performance. En présence d'une récurrence dans les 6 mois suivant la fin du traitement de première intention, l'utilisation du topotécan est recommandée.

## Évaluation des principales études de phase III portant sur l'efficacité du topotécan comme traitement de deuxième intention

Étude	Traitement (n)	Taux de réponse	Survie globale	Toxicités de gradé 3 et 4
von Pawel et coll. 1999 [585]	Topotécan i.v. (107) vs CAV (104)	24 % vs 18 %; p = 0,285	Médiane : 25 vs 24, semaines; p = 0,795	Neutropénie (37,8 % vs 51,4 %; p < 0,001), thrombocytopénie (9,8 % vs 1,4 %; p < 0,001), anémie (17,7 % vs 7,2 %; p < 0,001)
O'Brien et coll. 2006 [586]	Topotécan p.o. + MSS (71) vs MSS (70)	Topotécan : 7 % Maladie stable : 44 %	<b>Médiane : 25,9 vs 13,9 semaines; p = 0,01</b> À 6 mois : 49% vs 26%	Vomissement (3 % vs 0 %), diarrhée (6 % vs 0%), dyspnée (3 % vs 9 %), douleur (3 % vs 6 %)
Eckardt et coll. 2007 [587]	Topotécan p.o. (153) vs topotécan i.v. (151)	18,3 % vs 21,9 %; p = nd	Médiane : 33 vs 35 semaines; p = nd À 1 an : 32,6 % vs 29,2 % À 2 ans : 12,4 % vs 7,1 %	Neutropénie (47 % vs 64 %), thrombocytopénie (29 % vs 18 %), anémie (23 % vs 31 %), septicémie (3 % vs 3 %)
Jotte et coll. 2011 [588]	Amrubicine (424) vs topotécan i.v. (213)	<b>31 % vs 17 %; p = 0,0002</b>	Médiane : 7,5 vs 7,8 mois; HR = 0,88 (IC 95 % : 0,73-1,06); p = 0,17 <b>À 1 an : 28 % vs 9 %; p = 0,045</b> <b>À 2 ans : 9 % vs 3 %; p = 0,049</b>	Neutropénie (53 % vs 41 %; p < 0,05), thrombocytopénie (54 % vs 21 %; p < 0,05), anémie (30 % vs 16 %; p < 0,05), infections (10 % vs 16 %; p < 0,05), neutropénie fébrile (4 % vs 10 %; p < 0,05), désordre cardiaque (5 % vs 5 %; p = 0,84)

CAV : cyclophosphamide/anthracycline/vincristine; HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; i.v. : intra-veineux; MSS : meilleurs soins de soutien; n : nombre de patients; nd : non disponible; p.o. : per os.  
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Von Pawel et coll. ont montré une amélioration des symptômes chez une plus grande proportion de patients du groupe topotécan que le groupe CAV pour quatre des huit symptômes évalués incluant la dyspnée, l'anorexie, l'enrouement de la voix et la fatigue, ainsi que pour l'interférence avec les activités quotidiennes ( $p \leq 0,043$ ) [585].

Le NCCN recommande l'utilisation du topotécan comme traitement de deuxième intention en présence d'une récurrence de moins de 6 mois après la fin du traitement initial [542].

La susceptibilité de répondre au traitement a été évalué par deux essais non randomisés qui ont montré que les patients sensibles au traitement de première intention ayant une rechute, en particulier ceux qui ont eu une longue réponse, ont obtenu des taux de réponse variant de 50 % à 60 % après retraitement avec la chimiothérapie initiale [589, 590]. Giaccone et coll. ont analysé 13 patients atteints d'un CPPC sensible à la chimiothérapie de première intention retraités avec le régime initial après une rechute ( $n = 8$  : cyclophosphamide/doxorubicine/étoposide,  $n = 4$  : cisplatine/étoposide et  $n = 1$  : vincristine/doxorubicine/cyclophosphamide) [589]. Après un temps médian d'arrêt du traitement de première intention de 30 semaines, 50 % des patients ont répondu à la réinduction. Deux des six patients ayant obtenu une réponse complète à la chimiothérapie initiale ont eu une réponse complète à la réinduction. La survie globale médiane depuis le début de tout traitement a été de 94 semaines. Postmus et coll. ont évalué le retraitement de 37 patients atteints d'un CPPC traités initialement avec

5 cycles de cyclophosphamide/doxorubicine/étoposide [590]. Le traitement initial a permis d'obtenir 23 réponses complètes et 14 réponses partielles. La durée médiane de la réponse a été de 34 semaines. À la rechute, tous les patients ont été retraités. Au total, 23 patients (62 %) ont eu une seconde réponse (6 réponses complètes et 17 réponses partielles). Dix-huit (18) des 23 patients ayant obtenu une réponse complète à la chimiothérapie initiale ont répondu de nouveau tandis que 5 des 14 patients ayant obtenu une réponse partielle initiale ont de nouveau répondu ( $p < 0,01$ ). Quinze (15) patients sur 19 avec une durée de la réponse supérieure à 34 semaines ont eu une seconde réponse tandis que 8 patients sur 18 ont eu une réponse après une durée de la réponse initiale de moins de 34 semaines ( $p < 0,05$ ).

Sur la base de ces résultats, le retraitement avec la chimiothérapie initiale est recommandée pour les patients en rechute plus de 6 mois après la fin de la thérapie de première intention.

**Traitement des patients atteints d'un CPPC de stade I**

Une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les patients atteints d'un CPPC de stade I suivant une résection complète [537].

Brock et coll. ont publié en 2005 une analyse rétrospective couvrant de 1976 à 2002 ayant comme objectif d'évaluer l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante chez 82 patients atteints d'un CPPC ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curative (stade I : n = 48, stade II : n = 20, stade III : n = 13 et stade IV : n = 1) [591]. Au total, 9 patients ont reçu une chirurgie seule, 18 une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie et 41 une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Le suivi moyen pour toute la cohorte a été de 2,6 ans. La survie globale médiane pour tous les patients a été de 2 ans et le taux de survie à 5 ans a été de 42 %. Le taux de survie à 5 ans chez les patients atteints d'une maladie de stade I ayant bénéficié d'une résection complète a été significativement meilleur que celui chez ceux de stade II, III ou IV (58 % contre 18 %, 23 % ou 0 %;  $p < 0,001$ ). Le taux de survie à 1, 3 et 5 ans chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante a été de 82 %, 50 % et 47 %. Selon le stade de la maladie, le taux de survie à 5 ans chez ces patients a été de 63 %, 25 % et 25 % pour les stades I, II et III, respectivement.

L'étude de phase II de Tsuchiya et coll. (JCOG 9101) a évalué l'impact d'une chimiothérapie adjuvante chez 62 patients atteints d'un CPPC (stade I : n = 44, stade II : n = 10 et stade III : n = 6) [592]. Le traitement consistait en 4 cycles de 4 semaines de cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> le jour 1) et d'étoposide (100 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 3). Le taux de survie à 3 ans a été de 68 % pour les

stades I, de 56 % pour les stades II et de 13 % pour les stades III ( $p = 0,02$ ). L'incidence de récurrence a été plus élevée chez les patients de stades II et III que chez ceux de stade I (stade IA : 7/23 [30 %], stade IB : 3/12 [25 %], stade II : 4/8 [50 %] et stade III : 12/18 [67 %]).

Le NCCN recommande l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un CPPC de stade clinique I (T1-2N0) à la suite d'une résection complète [542].

**Selon les experts du Québec, une radiothérapie adjuvante pour les patients atteints d'un CPPC de stade I n'est pas recommandée.** Une analyse rétrospective de la banque de données SEER a évalué le rôle de la radiothérapie à la suite d'une chirurgie chez les patients atteints d'un CPPC de stade I [593]. Une lobectomie a été réalisée chez 205 des 1 560 patients analysés. Les patients n'ayant pas eu de radiothérapie (n = 205) ont eu des taux de survie globale à 3 et 5 ans de 58,1 % et 50,3 % respectivement. Pour les patients qui ont bénéficié d'une lobectomie suivie d'une radiothérapie adjuvante (n = 38), le taux de survie globale à 3 et 5 ans a été de 64,9 % et de 57,1 %. La radiothérapie adjuvante n'a pas été associée à une augmentation de la survie ( $p = 0,90$ ). Les auteurs concluent que la chirurgie en l'absence de radiothérapie adjuvante offre une survie raisonnable chez les patients n'ayant pas de ganglions positifs.

Le NCCN recommande une radiothérapie adjuvante médiastinale chez les patients atteints d'un CPPC de stade I clinique (T1-2N0) à la suite d'une résection complète en présence de métastases ganglionnaires [542].

**CPPC métastatique symptomatique avec métastases cérébrales  
asymptomatiques**

La présence de métastases cérébrales traduit une maladie systémique et l'indication d'une chimiothérapie dans ce contexte doit toujours être retenue [594]. En présence de métastases cérébrales multiples, peu symptomatiques et non menaçantes, l'approche thérapeutique peut inclure une chimiothérapie de première intention avec la combinaison cisplatine/étoposide. D'après van Meerbeeck et coll., le traitement peut comporter, en dehors d'une urgence neurologique, une chimiothérapie de première intention suivie d'une radiothérapie pancrânienne, en évitant une approche concomitante [595].

En présence de métastases cérébrales asymptomatiques, le NCCN recommande l'administration d'une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie pancrânienne [542].

**Tumeurs neuroendocrines bien différenciées (carcinoïdes)**

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans cette indication a été très peu étudiée. Les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante avec atteinte des ganglions lymphatiques et traités avec résection chirurgicale seule sont plus susceptibles de développer une récurrence de la maladie. L'utilisation des chimiothérapies habituellement administrées dans le traitement du CPPC, y compris le platine et l'étoposide, pourrait être une option comme rapportée avec le carcinome neuroendocrine à grandes cellules [596]. L'analyse rétrospective de Saji et coll. a montré que le taux de survie à 5 ans des patients ayant eu une chimiothérapie adjuvante (n = 23) a été plus élevé que pour les patients avec une chirurgie seule (n = 22) (87,5 % contre 58,5 % ; p = 0.0457).

**Tumeur neuroendocrine de bas grade (carcinoïde typique)**

Les taux de survie globale à 5 et 10 ans de plus de 90 % en présence des tumeurs neuroendocrines de bas grade avec ou sans envahissement des ganglions lymphatiques régionaux après chirurgie ne justifient pas l'utilisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie adjuvante [597-600].

Le NCCN ne recommande pas d'effectuer un traitement adjuvant en présence d'une tumeur neuroendocrine de bas grade de stades I, II et III [542].

**Tumeur neuroendocrine de haut grade (carcinoïde atypique)**

Au contraire, les faibles taux de survie globale obtenus en présence de tumeurs carcinoïdes pulmonaires atypiques (à 5 ans : 70 % et à 10 ans : entre 50 % et 60 %) justifient l'utilisation d'un traitement adjuvant bien qu'il n'y ait aucun essai randomisé disponible [598-601]. Les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine de haut grade, indépendamment de l'état des ganglions lymphatiques, devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante [597].

Le NCCN recommande d'effectuer un traitement adjuvant en présence d'une tumeur neuroendocrine de haut grade pour les CPPC de stades II et III [542].

**Anticoagulant**

Les conséquences de l'absence de prise en charge du risque de thrombose veineuse profonde incluent la possibilité d'embolie pulmonaire, d'embolie pulmonaire fatale et de syndrome chronique post-thrombose. **L'utilisation prophylactique d'héparine de faible poids moléculaire est recommandée chez les patients hospitalisés avec un risque de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Les experts du Québec recommandent l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire comme la daltéparine chez ces patients.**

Une revue systématique a évalué l'efficacité et l'innocuité des anticoagulants chez des patients atteints de cancer [602]. Neuf études randomisées totalisant 2 857 patients avec un cancer métastatique ou localement avancé ont été incluses. L'intervention a consisté en l'utilisation d'héparine non fractionnée (n = 1) et d'héparine de faible poids moléculaire (n = 8) en prophylaxie. Le type de chimiothérapie, la durée du traitement et la durée de la prophylaxie ont varié considérablement entre les études. Dans l'ensemble, l'effet du traitement n'a pas eu d'impact statistiquement significatif sur la mortalité à 12 mois (RR = 0,93 [IC 95 % : 0,85-1,02]); une différence significative a été notée à 24 mois (RR = 0,92 [IC 95 % : 0,88-0,97]). Le traitement à l'héparine a également réduit les thromboembolies veineuses symptomatiques (RR = 0,55 [IC 95 % : 0,37-0,82]). Les résultats obtenus n'ont pas montré d'effet de l'héparine sur les saignements majeurs (RR = 1,30 [IC 95% : 0,59-2,88]), les saignements mineurs (RR = 1,05 [IC 95 % : 0,75-1,46]) et la qualité de vie. Dans une analyse de sous-groupe de patients

atteints d'un CPPC en comparaison avec les autres types de cancers, une différence statistiquement significative a été notée pour la mortalité à 12 mois (CPPC : RR = 0,86 [IC 95 % : 0,75-0,98] et autres cancers : RR = 0,96 [IC 95 % : 0,86-1,07]; p = 0,03) mais non statistiquement significative à 24 mois (p = 0,88) [603, 604].

Aucune étude ne compare directement les héparines de faible poids moléculaire entre elles. L'étude de Dooley et coll. a comparé l'efficacité et l'innocuité de quelques molécules d'héparine de faible poids moléculaire à l'aide d'une méta-analyse en réseau [605]. Un total de 22 articles ont été retenus comparant l'énoxaparine, la daltéparine, la nadroparine et la certoparine à un placebo ou à l'héparine non fractionnée. La méta-analyse a montré qu'il n'y avait aucune différence significative entre les héparines de faible poids moléculaire concernant la mortalité, les thromboses veineuses, les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses profondes et la présence de saignement.

L'ACCP recommande l'utilisation de l'héparine non fractionnée, de l'héparine de faible poids moléculaire ou du fondaparinux, sans distinction, entre les traitements [606].

**MÉTASTASES OSSEUSES****Biphosphonates et inhibiteurs du ligand RANK**

Les biphosphonates et les inhibiteurs de RANK peuvent être utilisés en présence de métastases osseuses symptomatiques.

Environ 30 % à 40 % des patients atteints d'un cancer du poumon vont développer des métastases osseuses [607]. Les événements associés à l'atteinte osseuse peuvent provoquer une morbidité significative en diminuant le statut de performance, influençant par le fait même la qualité de vie pouvant aller jusqu'à réduire la survie des patients [608]. En plus de traiter le cancer primaire, l'utilisation des biphosphonates est devenue une stratégie visant à réduire les événements associés à l'atteinte osseuse chez les patients atteints d'un cancer du poumon [609]. Cependant, leur utilisation peut causer l'ostéonécrose de la mâchoire (0,7 %) et nécessite une administration intraveineuse et un monitoring fréquent de la fonction rénale [610, 611].

**Les biphosphonates peuvent être utilisés en présence de métastases osseuses symptomatiques. Les experts du Québec recommandent l'utilisation du dénosumab en présence de métastases osseuses.**

Les traitements pharmacologiques ciblant les os visent à prévenir les complications, à réduire la douleur et à améliorer la qualité de vie. À ce jour, les biphosphonates sont la principale option de traitement pharmacologique pour les patients avec des métastases osseuses. Par contre, le dénosumab n'est pas remboursé au Québec pour la prévention ou le traitement des métastases osseuses pour le cancer du poumon.

Lopez-Olivo ont publié en 2012 une méta-analyse concernant l'utilisation des biphosphonates chez des patients atteints d'un cancer du poumon avec des métastases osseuses [612]. Cette analyse inclut 12 publications (n = 1 767) comparant l'utilisation des biphosphonates à un placebo ou à une autre modalité (chimiothérapie, radiation, radioisotope). Les patients traités avec l'acide zélodronique et une chimiothérapie ont présenté une réduction statistiquement significative des événements associés à l'atteinte osseuse pendant les deux premières années comparativement à ceux recevant la chimiothérapie seule (RR = 0,81 [IC 95 % : 0,67-0,97]).

Le ligand du récepteur du facteur nucléaire kappa-B activé (*receptor-activated nuclear factor kappa-B*, RANK), un des médiateurs de la différenciation des ostéoclastes, attire les cellules tumorales dans l'os qui coopèrent avec les cellules de moelle stromale à produire plus de ligands de RANK, créant une boucle d'activation des ostéoclastes et la destruction des os [613, 614]. Le dénosumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le ligand de RANK, a montré son efficacité dans la réduction des marqueurs ostéolytiques et des événements associés au cytosquelette [615]. Le traitement est administré sous forme d'injection sous-cutanée et n'est pas excrété par les reins, un avantage potentiel par rapport aux biphosphonates chez les patients atteints de maladie rénale chronique [615].

Peddi et coll. ont effectué une méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du dénosumab utilisé dans la réduction des événements osseux chez les patients atteints de métastases osseuses [615]. Un total de six

études ont rencontré les critères d'inclusion [500, 616-620]. L'efficacité et l'innocuité du dénosumab ont été comparées à celles du pamidronate, de

l'acide zélodronique ou de l'ibandronate. Les différents résultats observés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

#### Évaluation de l'efficacité et l'innocuité du dénosumab pour la réduction des événements osseux

Étude	Dénosumab	Biphosphonates	RR (IC 95 %)
<b>Incidence d'événements associés au cytosquelette</b>			
Dénosumab contre pamidronate			
Body et coll. 2006 [616]	1/44	0/10	0,73 (0,03-16,8)
Danasumab contre pamidronate/acide zélodronique/ibandronate			
Lipton et coll. 2007 [619]	25/212	7/43	0,72 (0,33-1,5)
Fizazi et coll. 2009 [500]	6/73	6/37	0,51 (0,18-1,4)
Dénosumab contre acide zélodronique			
Stopeck et coll. 2010 [620]	471/1 026	595/1 020	0,79 (0,72-0,86)
Fizazi et coll. 2011 [617]	494/950	584/951	0,85 (0,78-0,92)
Henry et coll. 2011 [618]	392/886	436/890	0,90 (0,82-1,0)
		<i>Méta-analyse</i>	0,84 (0,80-0,88); I <sup>2</sup> = 7 %
<b>Délai médian avant le premier événement associé au cytosquelette (mois)</b>			
Dénosumab contre acide zélodronique			
Stopeck et coll. 2010 [620]	nd	26,4	0,82 (0,71-0,95)
Fizazi et coll. 2011 [617]	20,7	17,1	0,84 (0,71-0,95)
Henry et coll. 2011 [618]	20,6	16,3	0,84 (0,71-0,98)
		<i>Méta-analyse</i>	0,83 (0,75-0,90); I <sup>2</sup> = 0 %

**Survie globale médiane (mois)**

Dénosumab contre acide zélodronique

Stopeck et coll. 2010 [620] nd nd 0,95 (0,81-1,1)

Fizazi et coll. 2011 [617] 19,4 19,8 1,0 (0,91-1,1)

Henry et coll. 2011 [618] 13 13 0,95 (0,83-1,0)

*Méta-analyse* 0,98 (0,90-1,0); I<sup>2</sup> = 0 %**Délai médian avant l'augmentation de la douleur (mois)**

Dénosumab contre acide zélodronique

Stopeck et coll. 2010 [620] 9,7 5,7 0,78 (0,67-0,92)

Fizazi et coll. 2011 [617] 5,8 4,8 0,89 (0,71-1,0)

Henry et coll. 2011 [618] 5,5 4,7 0,85 (0,73-0,98)

*Méta-analyse* 0,84 (0,77-0,91); I<sup>2</sup> = 0 %*IC* : intervalle de confiance; *nd* : non disponible; *RR* : risque relatif.*Adapté de Peddi et coll. [615].*

Le NICE recommande l'utilisation des biphosphonates et du dénosumab comme option de traitement en présence d'un cancer du poumon avec métastases osseuses [621].

### Fractionnement de radiothérapie

Le rôle de la radiothérapie pour le traitement palliatif des métastases osseuses est bien établi. Depuis 1982, **de nombreux essais randomisés ont démontré l'équivalence de l'utilisation d'une fraction unique à plusieurs fractions pour le soulagement de la douleur.** À cet égard, plusieurs revues systémiques ont été faites sur le sujet. Ratanatharathorn et coll. ont signalé de meilleurs contrôles de la douleur avec l'utilisation de plusieurs fractions tandis que McQuay et coll. n'ont pas noté de relation dose-réponse [622, 623]. Deux méta-analyses publiées en 2003 et 2004 ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau du soulagement de la douleur globale entre l'utilisation d'une fraction unique et plusieurs fractions de radiothérapie [624, 625]. Par contre, les taux de retraitement étaient plus élevés chez les patients traités avec une seule fraction.

Les résultats de ces méta-analyses ont été confirmés dans une série d'études qui ont montré des résultats comparables entre l'administration d'une seule fraction et de multiples fractions de radiothérapie [626-630]. L'étude de phase III randomisée RTOG 97-14 publiée en 2005 a été la plus importante [626]. Au total, 898 patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate et ayant un à trois sites de métastases osseuses symptomatiques et une douleur modérée à sévère ont été randomisés à recevoir 8 Gy en 1 fraction (n = 455) ou 30 Gy en 10 fractions (n = 443). Selon les auteurs, les résultats peuvent encore être considérés comme applicables aux patients atteints d'un cancer du poumon. Les toxicités de grades 2 à 4 ont été plus fréquentes chez les patients ayant reçu 30 Gy comparativement à 8 Gy (17 %

contre 10 %; différence de 7 % [IC 95 % : 3 %-12 %]; p = 0,002). Les toxicités tardives ont été rares dans les deux groupes (4 %). Le taux de réponse globale a été de 66 %; les taux de réponse complète (15 % contre 18 %) et de réponse partielle (50 % contre 48 %) n'ont pas été significativement différents entre les groupes 8 Gy et 30 Gy (p = 0,6). L'incidence de fracture pathologique ultérieure a été de 5 % dans le groupe 8 Gy et de 4 % dans le groupe 30 Gy. Le taux de retraitement a été significativement plus élevé dans le groupe 8 Gy (18 % contre 9 %; p = 0,001).

Chow et coll. ont publié en 2012 une mise à jour d'une méta-analyse comparant l'utilisation d'une fraction unique à plusieurs fractions de radiothérapie [631, 632]. Au total, 25 études randomisées ont été incluses. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée au niveau du taux de réponse globale (RR = 0,98 [IC 95 % : 0,95-1,02] et du taux de réponse complète (RR = 0,97 [IC 95 % : 0,89-1,06]) lors de l'utilisation d'une seule fraction en comparaison avec plusieurs fractions. Les taux de retraitement ont été significativement plus fréquents en présence d'une seule fraction de radiothérapie (RR = 2,58 [IC 95 % : 1,92-3,47]). Aucune différence significative n'a été notée au niveau des fractures pathologiques (RR = 1,10 [IC 95 % : 0,65-1,86]), des taux de compression médullaire (RR = 1,44 [IC 95 % : 0,90-2,30]) et des taux de compression médullaire chez les patients avec métastases rachidiennes (RR = 1,40 [IC 95 % : 0,73-2,67]).

**Radiothérapie postopératoire**

Une radiothérapie postopératoire pour le traitement de métastases osseuses est généralement recommandée indépendamment de la procédure chirurgicale utilisée. Toutes les séries qui ont analysé une intervention chirurgicale ont inclus des métastases osseuses de plusieurs sites d'organes primaires, le cancer du sein étant le plus courant. Le cancer du poumon est généralement le deuxième site le plus souvent affecté [412]. Une étude rétrospective (n = 60) a comparé l'efficacité d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie (30 sites) à celle d'une chirurgie seule (29 sites) [633]. Une analyse univariée a montré que la chirurgie suivie d'une radiothérapie était associée à un bon statut fonctionnel après la chirurgie. En analyse multivariée, seule la radiothérapie postopératoire a été significativement associée à l'obtention d'un bon niveau fonctionnel (p = 0,02).

**Dyspnée**

La dyspnée est un symptôme rencontré chez plus de 50 % des patients atteints d'un cancer de stade terminal [634-636]. La présence de dyspnée entraîne de la détresse physique et psychologique, peut diminuer la qualité de vie et est associée à l'anxiété et la dépression [637-640]. La gestion de la dyspnée liée au cancer reste un défi en l'absence de directives systématiques claires en clinique. Une des interventions possibles comprend l'utilisation de l'oxygène. Le rôle de l'oxygène pour le soulagement de la dyspnée associée au cancer chez les patients non-hypoxiques demeure discutable. **Les experts du Québec ne recommandent pas l'utilisation de base de l'oxygène pour le soulagement de la dyspnée chez les patients atteints de cancer. L'oxygène devrait être utilisé au besoin, en fonction du confort du patient.**

Les études qui ont examiné l'utilisation de l'oxygène pour le traitement de la dyspnée sont limitées, comprennent un petit nombre de patients et donnent des résultats contradictoires. Ben-Aharon et coll. ont publié en 2012 une méta-analyse évaluant le rôle de l'oxygène dans le soulagement de la dyspnée [641]. Le type d'intervention est similaire dans cinq des six études retenues, soit l'administration de l'oxygène (4-5 l/min) en comparaison avec l'air. Le tableau suivant présente les principaux résultats de cette analyse.

**Évaluation du rôle de l'oxygène dans le soulagement de la dyspnée**

Étude	n	Type d'intervention	Durée de l'intervention	Soulagement de la dyspnée
<b>Non-Hypoxémie</b>				
Abernathy et coll. 2010 [642]	31	Oxygène vs air	7 jours	Aucune différence significative
Ahmedzai et coll. 2004 [643]	12	6 minutes de marche puis air vs 6 minutes de marche puis air enrichi d'oxygène	< 1 heure	Aucune différence significative
Bruera et coll. 2003 [644]	33	Oxygène via canule pour 5 minutes puis marche de 6 minutes vs air via canule puis marche de 6 minutes	< 1 heure	Aucune différence significative
<b>Combiné, hypoxémie et non hypoxémie</b>				
Philip et coll, 2006 [645]	51	Oxygène vs air	< 1 heure	Aucune différence significative
Booth et coll. 1996 [646]	38	Oxygène vs air	< 1 heure	Aucune différence significative
<b>Hypoxémie</b>				
Bruera et coll. 1993 [647]	14	Oxygène vs air	< 1 heure	Le supplément d'oxygène à soulagé la dyspnée chez les patients avec dyspnée et hypoxémie
Méta-analyse Ben-Aharone et coll. 2012 [641]	179	Aucune différence significative entre les traitements pour le soulagement de la dyspnée (différence moyenne standardisée = -0,3 [IC 95 % : -1,06-0,47]; p < 0,00001)		

IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients.

Adapté de Ben-Aharon et coll. [641].

Les études utilisant l'oxygène d'appoint pour le soulagement de la dyspnée chez les patients avec hypoxémie ont montré des résultats mitigés et

aucune étude n'a suggéré d'avantage chez les patients non-hypoxémiques [648].

---

Les lignes directrices de l'*American College of Physicians* recommandent l'utilisation de l'oxygène pour le soulagement à court terme de l'hypoxémie chez les adultes présentant une dyspnée et une maladie grave en fin de vie [649, 650].

### Épanchement pleural

La survie globale médiane pour les patients diagnostiqués avec un épanchement pleural malin est d'environ 6 mois [651]. **Les multiples options de traitement sont axées sur le soulagement palliatif des symptômes et varient en fonction de l'état fonctionnel et de l'espérance de vie du patient.** L'intervention la plus appropriée offrira un soulagement immédiat des symptômes et aura des effets indésirables minimaux [652].

Le talcage est souvent considéré le traitement standard en présence d'épanchement pleural récidivant. Il est associé à certaines complications dont les principales sont la fièvre et la douleur [653]. Les autres complications observées sont l'empyème et l'infection local du site, l'arythmie, le risque d'arrêt cardiaque, d'infarctus du myocarde et l'hypotension [654]. Le talc est un agent sclérosant largement utilisé. Toutefois, son utilisation est associée à divers effets indésirables dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la pneumonie aiguë, l'insuffisance respiratoire et dans certains cas, le décès [655-657]. L'utilisation d'un talc de diamètre inférieur à 10 µm peut être nocif à cause de la possible absorption systémique du talc entraînant une réponse médiée par les cytokines [658]. Bien que de nombreux autres agents sclérosants aient été utilisés (dérivé de la tétracycline, de la bléomycine, de l'iodopovidone ou du nitrate d'argent), peu d'études randomisées comparant les agents entre eux ont été réalisées. Bien qu'il puisse être aussi efficace que le talc, l'iodopovidone peut causer de la douleur pleurale intense et de l'hypotension systémique chez 6 % des

patients [659]. La doxycycline provoque une douleur pleurétique plus intense que celle causée par le talc [654].

Un vidange ou drainage pleural permanent peut-être utilisé afin d'éviter de multiples ponctions pleurales et ainsi favoriser ou conserver l'expansion pulmonaire de façon optimale. Les patients ou l'équipe de soins à domicile peuvent facilement gérer le drainage du cathéter généralement aux 2 jours. Cette stratégie permet au patient en stade terminal de passer moins de temps dans les cliniques et les hôpitaux [652]. La mise en place du cathéter peut causer une pleurodèse spontanée comme rapportée dans une expérience unicentrique (n = 240; 42,9 % des procédures après un temps médian de 59 jours) [660]. Putman et coll. ont publié une étude randomisée comparant l'efficacité de la pose d'un cathéter pleural (n = 91) à celle d'une pleurodèse par thoracoscopie (n = 28, avec doxycycline) chez des patients avec un épanchement pleural malin [661]. La durée médiane d'hospitalisation a été plus courte avec la pose d'un cathéter pleural (1 contre 6,5 jours). Aucune différence n'a été notée au niveau du rétablissement de la dyspnée ou de la qualité de la vie entre les groupes. Aucune différence n'a été observée au niveau de la récurrence tardive entre l'effusion ou le blocage du cathéter et la pleurodèse (13 % contre 21%; p = 0,446). Au total, 46 % des patients avec un cathéter ont eu une pleurodèse spontanée après un temps médian de 26,5 jours.

Davies et coll. ont publié en 2012 les résultats de l'étude randomisée TIME2 (*Second Therapeutic Intervention in Malignant Effusion Trial*) comparant

l'efficacité de la pose d'un cathéter pleural (n = 52) à celle d'un talcage avec drain thoracique (n = 91) chez des patients avec un épanchement pleural malin [662]. Aucune différence n'a été notée dans les premiers 42 jours au niveau de la dyspnée entre les deux traitements (échelle analogique : 24,7 contre 24,4 mm; p = 0,96). Une amélioration statistiquement significative de la dyspnée a été notée dans le groupe avec un cathéter central à 6 mois, avec une différence moyenne de -14 mm (p = 0,01). La durée médiane de l'hospitalisation (0 contre 4 jours) et le besoin à des procédures pleurales répétées (6 % contre 22 %) ont été moindres en présence d'un cathéter pleural en comparaison avec le talcage. Aucune différence n'a été démontrée au niveau de la qualité de vie.

**Épanchement péricardique**

Les experts du Québec recommandent qu'une ponction avec mise en place d'un drain péricardique soit réalisée en présence d'un épanchement péricardique avec tamponnade. Si l'épanchement persiste, une consultation en chirurgie pour effectuer une fenêtré péricardique pourra être faite.

L'European Society of Cardiology a publié en 2004 un guide de pratique pour le traitement de l'épanchement péricardique [663]. Les auteurs stipulent que le traitement de la tamponnade cardiaque est une indication à la péricardiocentèse. Un drainage péricardique est recommandé chez tous les patients avec une grande effusion en raison du taux élevé de récurrence (40 % à 70 %) [664]. Une fenêtré péricardique permet de soulager le patient dans les 24 heures suivant l'intervention [665].

**Arrêt du tabagisme**

L'usage du tabac après un diagnostic de cancer a été associé à plusieurs effets indésirables pour les patients notamment des complications au traitement, une diminution de l'efficacité du traitement ou le besoin d'augmenter la dose, une réduction de la survie, un risque accru de cancers secondaires et une diminution de la qualité de vie [666-675]. Environ 10 % à 60 % des patients continuent de fumer après le diagnostic d'un cancer avec certaines variations en fonction de la localisation du cancer et le temps écoulé depuis le diagnostic [676-679]. L'impact de l'avis des médecins sur le tabagisme peut être particulièrement important au cours du traitement d'un cancer, moment où les patients sont fortement soutenus par les cliniciens et sont généralement plus motivés pour arrêter de fumer [669].

Les experts du Québec recommandent de discuter de l'arrêt du **tabagisme avec les patients et les proches concernés à chaque occasion possible**. Les conseils fréquents d'un médecin permettent d'atteindre un taux d'arrêt de tabagisme de 5 % comparativement à seulement 0,1 % chez les patients qui n'en discutent pas avec leur médecin et qui décident d'arrêter par eux-mêmes [680]. Les patients hospitalisés en raison d'un événement cardiovasculaire aigu entraînant une abstinence abrupte peuvent être beaucoup plus réceptifs à un « moment d'enseignement » pour cesser de fumer [681].

Plusieurs stratégies d'arrêt du tabagisme sont disponibles tel que discuté dans la section [Prévention](#) de ce document.

**Suivis**

La plupart des lignes directrices suggèrent que le suivi soit effectué pour gérer les complications en lien avec la thérapie à visée curative, suivi fait par le spécialiste responsable de l'intervention [682]. Par exemple, le chirurgien thoracique est responsable de la gestion des complications liées à une procédure chirurgicale effectuée, alors que les radio-oncologues et oncologues médicaux sont responsables de la gestion des complications liées à la radiothérapie et chimiothérapie, respectivement.

Les lignes directrices recommandent également une surveillance pour détecter les récurrences potentielles symptomatiques ou asymptomatiques du cancer primaire du poumon et pour détecter l'apparition d'un nouveau cancer du poumon suffisamment tôt pour permettre un retraitement potentiellement curatif. Diverses stratégies de surveillance ont été proposées, incluant une variété de protocoles d'imagerie comme la radiographie pulmonaire et la TDM thoracique pour l'ensemble du corps et l'intégration du PET/CT scan. L'efficacité de ces stratégies concernant la prolongation de la survie, la détection de récurrence précoce ou d'une nouvelle tumeur primaire ainsi que le soulagement de la détresse émotionnelle et psychologique liées au diagnostic et le risque de rechute sont discutables [683-685].

Les recommandations pour la surveillance après un traitement à visée curative proposées par divers organismes sont présentées dans le tableau suivant.

#### Principales recommandations sur la surveillance des patients à la suite d'un traitement à visée curative

Organisation	Surveillance			
	De base	Premier 2 ans	3 à 5 ans	Après 5 ans
ACCP [682]		Radiographie thoracique ou CT scan aux 6 mois	Radiographie thoracique ou CT scan annuel	Radiographie thoracique ou CT scan annuel
ACR [686]	CT scan après 3 mois	Radiographie thoracique aux 2 à 4 mois, CT scan thoracique aux 12 mois	Radiographie thoracique aux 6 mois, CT scan thoracique aux 12 mois	Radiographie thoracique et CT scan thoracique aux 12 mois
ASCO [687]		Historique et examen physique aux 3 mois	Historique et examen physique aux 6 mois	Historique et examen physique aux 12 mois
ESMO [64]		Historique, examen physique et CT scan aux 6 mois	Historique, examen physique et CT scan annuel	Historique, examen physique et CT scan annuel
NCCN [542]		Historique, examen physique et CT scan de contraste aux 6 à 12 mois	Historique, examen physique et CT scan sans contraste aux 12 mois	Historique, examen physique et CT scan sans contraste aux 12 mois

4



# PROTOCOLES

---

215

Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi  
CANCER DU POUMON • JUILLET 2014

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**PROTOCOLES**

RÉFÉRENCES

---

### **PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE**

Les protocoles de chimiothérapie ont été préparés par le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux puis entérinés par le CEPO. Ces informations peuvent être retrouvées sur le site du GEOQ ([www.geoq.info](http://www.geoq.info)). De plus, le site contient les guides d'administration, les fiches conseils destinés aux patients et une prescription pour certains des traitements présentés. Nous affichons ci-dessous quelques-uns des protocoles les plus utilisés.

### **CANCER DU POUMON À PETITES CELLULES**

1. EP (ECOG)
2. EP (NCIC)
3. Étoposide + Carboplatine
4. Topotécan

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**1. EP (ECOG)**

	EP (ECOG)	
Étoposide	120 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J2, J3
Cisplatine	60 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
<i>Répéter aux 3 semaines (4 cycles si maladie limitée).</i>		
<a href="#"><i>NEJM 1/1999</i></a>		

**2. EP (NCIC)**

	EP (NCIC)	
Étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1-3
Cisplatine	25 mg/m <sup>2</sup> IV	J1-3
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<a href="#"><i>JCO 1985</i></a>		

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**3. Étoposide + carboplatine**

<b>Étoposide + Carbo</b>		
Étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J2, J3
Carboplatine	300 mg/m <sup>2</sup> IV	J1

*Répéter aux 3 semaines.*

*Ann Oncol 09/94*

**Notes :**

La dose d'étoposide des J2 et J3 peut être donnée PO en doublant la dose.

**4. Topotécan**

<b>Topotécan</b>		
Topotécan	1,5 mg/m <sup>2</sup> IV	J1-5

*Répéter aux 3 semaines*

*JCO 02/99*

---

**CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES**

**Adjuvant**

1. Cisplatine + Vinorelbine (NCIC BR.10)

**Stade localement avancé**

1. CALGB 84-33 (Dillman: stade III : chimio puis RT)
2. Cisplatine, Étoposide, Radiothérapie (SWOG 9019)
3. RTOG 9410 (Stade III : XRT+chimio)

**Métastatique**

1. Carboplatine + Gemcitabine
2. Cisplatine + Gemcitabine
3. Cisplatine + Pemetrexed – PNPC
4. Cisplatine + Vinorelbine (SWOG 9308)
5. Docetaxel q 3 sem
6. Erlotinib
7. Gefitinib
8. Paclitaxel + Carboplatine (SWOG 9509)
9. Pemetrexed
10. Pemetrexed + Carboplatine
11. Vinorelbine

**Maintenance**

1. Pemetrexed

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**PROTOCOLES**

RÉFÉRENCES

---

**ADJUVANT**

**1. Cisplatine + Vinorelbine (NCIC BR.10)**

<b>ADJUVANT</b>		
<b>Cisplatine + Vinorelbine (NCIC BR.10)</b>		
Cisplatine	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8, J15, J22
<i>Répéter aux 4 semaines (4 cycles)</i>		
<i><a href="#">NEJM 01/04 (IALT)</a>, <a href="#">NEJM 06/05 (BR.10)</a>, <a href="#">ASCO 05 (ANITA)</a></i>		

**STADE LOCALEMENT AVANCÉ****1. CALGB 84-33 (Dillman: stade III : chimio puis RT)**

<b>CALGB 84-33 (Dillman)</b>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J29
Vinblastine	5 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8, J15, J22, J29
Radiothérapie	40 Gy / 20 +	
boost 20 Gy /10	à partir du jour 50	
<i>chimiothérapie reportée au j 36 PRN (jamais après) XRT toujours au j 50.</i>		
<i>NEJM 10/90, JNCI 09/96</i>		

**2. Cisplatine, Étoposide, Radiothérapie (SWOG 9019)**

<b>Cisplatine + Étoposide + Radiothérapie</b>		
<b>Induction</b>		
Cisplatine	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8, J29, J36
Étoposide	50 mg/m <sup>2</sup> IV	J1-5, J29-33
Radiothérapie	45 Gy/25 fx	Sem 1-5
<i>Cycle de 5 semaines</i>		
<i>JCO 08/2002</i>		

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**PROTOCOLES**

RÉFÉRENCES

**3. RTOG 9410 (Stade III: XRT+chimio)**

<b>RTOG 9410</b>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J29
Vinblastine	5 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8, J15, J22, J29
Radiothérapie	45 Gy / 25 + boost 18 Gy /9	à partir du jour 1 (concomitante à la chimiothérapie)
<i>Cycle de 5 sems</i>		
<i>JNCI 10/2011</i>		

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**MÉTASTATIQUE****1. Carboplatine + Gemcitabine**

<b>Carbo + Gemcitabine</b>		
Carboplatine	AUC=6	J1
Gemcitabine	1200 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8
<i>Répéter aux 3 semaines (4 cycles)</i>		
<i>JCO 01/05, LungCa 09/03, JCO 11/05</i>		

**2. Cisplatine + Gemcitabine**

<b>Cisplatine + Gemcitabine</b>		
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup> IV	J2
Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<i>JCO 11/02</i>		

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**3. Cisplatine + Pemetrexed – PNPC**

<b>Cisplatine + Pemetrexed</b>		
Dexaméthasone	4 mg BID	J-1, 0, +1
Acide folique	1 mg	en continu
B12	1000 ug IM (SC si anticoagulants)	q 9 sem
Cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	J1
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	J1
<i>Cycle de 3 semaines, 4-6 cycles</i>		
<i>JCO 07/2008</i>		

**4. Cisplatine + Vinorelbine (SWOG 9308)**

<b>Cisplatine + Vinorelbine (SWOG 9308)</b>		
Cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8, J15, J22
<i>Répéter aux 4 semaines</i>	Rx	CP
<i>JCO 07/98</i>		

**5. Docetaxel q 3 sem**

<b>Taxotère</b>		
	Décadron 8 mg PO BID X 72 hres à commencer la veille du traitement	
Taxotère	75 mg/m <sup>2</sup> IV en 1h	
<i>Répéter aux 3 semaines.</i>		
<i>JCO 05/00, JCO 06/00</i>		

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**6. Erlotinib**

<b>Erlotinib (Tarceva)</b>		
Erlotinib	150 mg PO	die
<i>NEJM 07/05, NEJM 07/05 (prédicteurs)</i>		

**7. Gefitinib**

<b>Gefitinib Adénocarcinome pulmonaire/CPNPC avec mutation EGFR</b>		
Gefitinib	250 mg PO die	En continu
<i>NEJM 09/2009, NEJM 06/2010</i>		

**8. Paclitaxel + Carboplatine (SWOG 9509)**

<b>Taxol + Carboplatine (SWOG 9509)</b>		
Déxaméthasone	20 mg PO 12h et 6h pré-taxol	
Diphenhydramide	50 mg IV 30 min pré-taxol	
Ranitidine	50 mg IV 30 min pré-taxol	
Taxol	225 mg/m <sup>2</sup> IV en 3 h	J1
Carboplatine	IV (AUC cible= 6)	J1
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<i>JCO 07/01</i>		

**PROTOCOLES**

## RÉFÉRENCES

**9. Pemetrexed**

<b>Pemetrexed</b>		
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> IV (10 min)	J1
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<i>JCO 05/04</i>		

**10. Pemetrexed + Carboplatine**

<b>Pemetrexed + Carboplatine</b>		
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	J1
Carboplatine	AUC = 5 mg/mL X min	J1
<i>Cycle de 21 jours, maximum de 6 cycles</i>		
<i>J Thorac Oncol 11/2011</i>		

**11. Vinorelbine**

<b>Vinorelbine</b>		
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> IV	J1, J8
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<i>JNCI 01/99, JNCI 03/03</i>		

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

**PROTOCOLES**

RÉFÉRENCES

---

**MAINTENANCE**

**1. Pemetrexed**

<b>Pemetrexed</b>		
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> IV (10 min)	J1
<i>Répéter aux 3 semaines</i>		
<i>JCO 05/04</i>		



# RÉFÉRENCES

1. Fernando HC, Timmerman R. American College of Surgeons Oncology Group Z4099/Radiation Therapy Oncology Group 1021: A randomized study of sublobar resection compared with stereotactic body radiotherapy for high-risk stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(3):S35-S38.
2. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, Naidich DP, Patz EF, Hartman TE, Muhm JR, Weaver AL. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214(1):73-80.
3. Bai RJ, Cheng XG, Qu H, Shen BZ, Han MJ, Wu ZH. Solitary pulmonary nodules: comparison of multi-slice computed tomography perfusion study with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(5):541-547.
4. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Yu JQ, Sun JY, Chen HJ. First-pass perfusion imaging of solitary pulmonary nodules with 64-detector row CT: comparison of perfusion parameters of malignant and benign lesions. *Br J Radiol* 2010;83(993):785-790.
5. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
6. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, Wiener RS. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e93S-120S.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines: Non-small cell lung cancer. Version 2.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf), 139 p.
8. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008;246(3):772-782.
9. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, Marn C, Segall G, Thet LA, Lee K. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2008;49(2):179-185.
10. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157(8):849-855.
11. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, Hoekstra OS. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128(4):2490-2496.
12. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, Ravn J, Clementsen P, Hogholm A, Larsen K, Rasmussen T, Keiding S, Dirksen A, Gerke O, Skov B, Steffensen I, Hansen H, Vilmann P, Jacobsen G, Backer V, Maltbaek N, Pedersen J, Madsen H, Nielsen H, Hojgaard L. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009;361(1):32-39.
13. Maziak DE, Darling GE, Inculc RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(4):221-228, W-248.
14. Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, Heelan RT, MacApinlac HA, Jung SH, Silvestri GA, Siegel BA, Rusch VW. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1943-1951.
15. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9315):1388-1393.
16. Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB, Jr. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2008;85(4):1166-1169.
17. Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM, McCaughan BC, Fulham MJ. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2357-2362.

**RÉFÉRENCES**

18. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruijm J, van Tinteren H, Comans EF, Verboom P, Uyl-de Groot CA, Welling A, Paul MA, Boers M, Postmus PE, Teule GJ, Groen HJ. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1800-1806.
19. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S-250S.
20. Heavey LR, Glazer GM, Gross BH, Francis IR, Orringer MB. The role of CT in staging radiographic T1N0M0 lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146(2):285-290.
21. Pearlberg JL, Sandler MA, Beute GH, Madrazo BL. T1N0M0 bronchogenic carcinoma: assessment by CT. *Radiology* 1985;157(1):187-190.
22. Eggesbo HB, Hansen G. Clinical impact of adrenal expansive lesions in bronchial carcinoma. *Acta Radiol* 1996;37(3 Pt 1):343-347.
23. Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992;102(6):1748-1751.
24. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, Herndon JE, Patz EF, Jr. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212(3):803-809.
25. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N, Jerusalem G, Bury T, Rigo P. Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann Oncol* 1998;9(4):397-401.
26. Uemura S, Yasuda I, Kato T, Doi S, Kawaguchi J, Yamauchi T, Kaneko Y, Ohnishi R, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Moriwaki H. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy* 2013;45(3):195-201.
27. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
28. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1244-1247.
29. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49(4):267-271.
30. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999;44(3):275-281.
31. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999;115(3):714-719.
32. Na, Il, Lee TH, Choe DH, Cheon GJ, Kim CH, Koh JS, Baek H, Ryoo BY, Yang SH, Lee JC. A diagnostic model to detect silent brain metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2411-2417.
33. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Marksbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
34. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl7):vii56-64.
35. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e142S-165S.

## RÉFÉRENCES

36. Currie GP, McKean ME, Kerr KM, Denison AR, Chetty M. Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration and its practical application. *QJM* 2011;104(8):653-662.
37. Zaric B, Eberhardt R, Herth F, Stojic V, Carapic V, Popovic ZP, Perin B. Linear and radial endobronchial ultrasound in diagnosis and staging of lung cancer. *Expert Rev Med Devices* 2013;10(5):685-695.
38. Baba F, Shibamoto Y, Ogino H, Murata R, Sugie C, Iwata H, Otsuka S, Kosaki K, Nagai A, Murai T, Miyakawa A. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using different doses depending on tumor size. *Radiat Oncol* 2010;5:81.
39. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JS, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable patients with stage I non-small cell lung cancer – a first report of toxicity related to COPD/CVD in a non-randomized prospective phase II study. *Radiat Oncol* 2008;88(3):359-367.
40. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, Drugge N, Ekberg L, Friesland S, Johansson KA, Lund JA, Morhed E, Nilsson K, Levin N, Paludan M, Sederholm C, Traberg A, Wittgren L, Lewensohn R. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3290-3296.
41. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, Mantovani C, Borasio P, Scagliotti GV, Ragona R. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010;68(1):72-77.
42. Taremi M, Hope A, Dahele M, Pearson S, Fung S, Purdie T, Brade A, Cho J, Sun A, Bissonnette JP, Bezjak A. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):967-973.
43. de Langen AJ, Rajmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(1):26-29.
44. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, Zhu XX, Song Y. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1350-1358.
45. Ohnishi R, Yasuda I, Kato T, Tanaka T, Kaneko Y, Suzuki T, Yasuda S, Sano K, Doi S, Nakashima M, Hara T, Tsurumi H, Murakami N, Moriwaki H. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy* 2011;43(12):1082-1089.
46. Darling GE, Maziak DE, Incelet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, Gu CS, Kuruvilla MS, Cline KJ, Julian JA, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1367-1372.
47. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, Fujisawa T. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2006;130(3):710-718.
48. Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, Lee GK, Nam BH, Zo JI. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135(5):1280-1287.
49. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, Erelel M, Ece T, Mudun A. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med* 2007;32(8):607-612.
50. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(9):1166-1196.
51. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13(2):81-89.

## RÉFÉRENCES

52. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006;130(6):1791-1795.
53. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, Corstens FH, Oyen WJ. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44(2):175-181.
54. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(9):757-762.
55. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8357-8361.
56. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131(2):539-548.
57. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010;138(4):790-794.
58. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, Kim MS, Lee JM, Nam BH, Zo JI. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest* 2010;138(4):795-802.
59. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005;37(9):833-839.
60. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, Johnson MM, Al-Haddad MA, Gross SA, Pungpapong S, Hardee JN, Odell JA. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008;299(5):540-546.
61. Liberman M, Duranceau A, Grunenwald E, Martin J, Thiffault V, Khareba M, Ferraro P. New technique performed by using EUS access for biopsy of para-aortic (station 6) mediastinal lymph nodes without traversing the aorta (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;73(5):1048-1051.
62. Liberman M, Duranceau A, Grunenwald E, Thiffault V, Khareba M, Ferraro P. Initial experience with a new technique of endoscopic and ultrasonographic access for biopsy of para-aortic (station 6) mediastinal lymph nodes without traversing the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(4):787-792.
63. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1860-1867.
64. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl6):vi89-98.
65. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133(4):887-891.
66. Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, Annema JT, Sosnicki W, Jakubiak M, Pankowski J, Cmiel A. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(5):1175-1179.
67. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, van Kralingen K, van Meerbeeck JP, Rabe KF, Annema JT. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes--an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009;4(1):44-48.
68. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, De Leyn P, Braun J, Carroll NR, Praet M, de Ryck F, Vansteenkiste J, Vermassen F, Versteegh MI, Veselic M, Nicholson AG, Rabe KF, Tournoy KG. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304(20):2245-2252.
69. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2014.

## RÉFÉRENCES

70. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, Nakatani Y, Yoshino I. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;95(5):1695-1699.
71. Farjah F, Lou F, Sima C, Rusch VW, Rizk NP. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 2013;8(9):1170-1180.
72. Kang HP, Devine LJ, Piccoli AL, Seethala RR, Amin W, Parwani AV. Usefulness of a synoptic data tool for reporting of head and neck neoplasms based on the College of American Pathologists cancer checklists. *Am J Clin Pathol* 2009;132(4):521-530.
73. Mohanty SK, Piccoli AL, Devine LJ, Patel AA, William GC, Winters SB, Becich MJ, Parwani AV. Synoptic tool for reporting of hematological and lymphoid neoplasms based on World Health Organization classification and College of American Pathologists checklist. *BMC Cancer* 2007;7:144.
74. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol* 2009;99(8):517-524.
75. Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports – so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(11):1599-1602.
76. Aumann K, Kayser G, Amann D, Bronsert P, Hauschke D, Palade E, Passlick B, Werner M. The format type has impact on the quality of pathology reports of oncological lung resection specimens. *Lung Cancer* 2013;81(3):382-387.
77. Comité consultatif en anatomopathologie. Protocole pour l'examen de spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome non à petites cellules, un carcinome à petites cellules ou une tumeur carcinoïde du poumon. Direction québécoise du cancer, ministère de la Santé et des Services sociaux. Octobre 2011. 19 pages.
78. College of American Pathologist (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma, or carcinoid tumor of the lung. Octobre 2013. [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2013/Lung\\_13protocol\\_3300.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Lung_13protocol_3300.pdf). Consulté en ligne le 25 novembre 2013. 18 pages.
79. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):244-285.
80. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, Chung DH, Goo JM, Park cm, Austin JH. IASLC/ATS/ERS International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications. *J Thorac Imaging* 2012;27(6):340-353.
81. Travis. William D; Brambilla, Elisabeth; Müller-Hermelink, H Konrad; Harris, Curtis C, eds. (2004). *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press. .
82. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24(5):653-664.
83. Woo T, Okudela K, Mitsui H, Tajiri M, Yamamoto T, Rino Y, Ohashi K, Masuda M. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases. *Pathol Int* 2012;62(12):785-791.
84. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, Tsuruyama T, Travis WD, Date H, Haga H. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 2013;8(1):52-61.
85. Allen MS. Mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):241-242.
86. Belcher E, Goldstraw P. Is radical mediastinal dissection mandatory for curative resection of NSCLC? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(1):142-143.

**RÉFÉRENCES**

87. Lewis RJ. Is radical lymphadenectomy a valid oncologic procedure? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(Suppl1):S11-12.
88. Yoshimasu T, Miyoshi S, Oura S, Hirai I, Kokawa Y, Okamura Y. Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):433-437.
89. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle C, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59(1):209-214.
90. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):358-365.
91. Lardinois D, Suter H, Haggi H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80(1):268-274.
92. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, Porhanov VA, Riquet M. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(1):164-167.
93. 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.
94. Sugi K, Nawata K, Fujita N, Ueda K, Tanaka T, Matsuoka T, Kaneda Y, Esato K. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998;22(3):290-294.
95. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, Karg O, Passlick B, Kubuschok B, Busch C, Haeussinger K, Knoefel WT, Pantel K, et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994;81(2):229-235.
96. Passlick B, Kubuschok B, Sielen W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR. Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases – results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(3):520-526.
97. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006;61(7):597-603.
98. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, Mitchell JD, Herndon JE, 2nd, Landreneau RJ, Inculet RI, Jones DR, Meyers BF, Harpole DH, Putnam JB, Jr., Rusch VW. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1013-1019.
99. Goldstraw P. International association for the study of lung cancer staging handbook in thoracic oncology. Florida, USA: Editorial Rx Press, 2009.
100. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, Kerr K, Macfie A, McGuigan J, Padley S, Popat S, Screaton N, Snee M, Waller D, Warburton C, Win T. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010;65(Suppl3):iii1-27.
101. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(6):828-860.
102. Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: a practical guide. *Am J Clin Pathol* 2012;138(3):332-346.
103. Aisner DL, Deshpande C, Baloch Z, Watt CD, Litzky LA, Malhotra B, Sepulveda AR, Langer C, Evans T, Van Deerlin VM. Evaluation of EGFR mutation status in cytology specimens: an institutional experience. *Diagn Cytopathol* 2013;41(4):316-323.
104. Aisner DL, Sams SB. The role of cytology specimens in molecular testing of solid tumors: techniques, limitations, and opportunities. *Diagn Cytopathol* 2012;40(6):511-524.
105. Betz BL, Roh MH, Weigelin HC, Placido JB, Schmidt LA, Farmen S, Arenberg DA, Kalemkerian GP, Knoepf SM. The application of molecular diagnostic studies interrogating EGFR and KRAS mutations to stained cytologic smears of lung carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2011;136(4):564-571.

## RÉFÉRENCES

106. da Cunha Santos G, Saiegh MA, Geddie W, Leigh N. EGFR gene status in cytological samples of nonsmall cell lung carcinoma: controversies and opportunities. *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):80-91.
107. Malapelle U, Bellevicine C, Zeppa P, Palombini L, Troncone G. Cytology-based gene mutation tests to predict response to anti-epidermal growth factor receptor therapy: a review. *Diagn Cytopathol* 2011;39(9):703-710.
108. Malapelle U, de Rosa N, Rocco D, Bellevicine C, Crispino C, Illiano A, Piantedosi FV, Nappi O, Troncone G. EGFR and KRAS mutations detection on lung cancer liquid-based cytology: a pilot study. *J Clin Pathol* 2012;65(1):87-91.
109. Rekhman N, Brandt SM, Sigel CS, Friedlander MA, Riely GJ, Travis WD, Zakowski MF, Moreira AL. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol* 2011;6(3):451-458.
110. Witt BL, Wallander ML, Layfield LJ, Hirschowitz S. Respiratory cytology in the era of molecular diagnostics: a review. *Diagn Cytopathol* 2012;40(6):556-563.
111. Billah S, Stewart J, Staerkel G, Chen S, Gong Y, Guo M. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens. *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):111-117.
112. Killian JK, Walker RL, Suuriniemi M, Jones L, Scurci S, Singh P, Cornelison R, Harmon S, Boisvert N, Zhu J, Wang Y, Bilke S, Davis S, Giaccone G, Smith WI, Jr, Meltzer PS. Archival fine-needle aspiration cytopathology (FNAC) samples: untapped resource for clinical molecular profiling. *J Mol Diagn* 2010;12(6):739-745.
113. Carter CA, Giaccone G. Treatment of nonsmall cell lung cancer: overcoming the resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol* 2012;24(2):123-129.
114. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, Kondo KL, Linderman DJ, Heasley LE, Franklin WA, Varella-Garcia M, Camidge DR. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1472-1482.
115. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, Jessop NA, Wain JC, Yeo AT, Benes C, Drew L, Saeh JC, Crosby K, Sequist LV, Iafrate AJ, Engelman JA. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012;4(120):120ra117.
116. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(17):5530-5537.
117. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(75):75ra26.
118. Suda K, Murakami I, Katayama T, Tomizawa K, Osada H, Sekido Y, Maehara Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Reciprocal and complementary role of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(22):5489-5498.
119. Huang SF, Liu HP, Li LH, Ku YC, Fu YN, Tsai HY, Chen YT, Lin YF, Chang WC, Kuo HP, Wu YC, Chen YR, Tsai SF. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8195-8203.
120. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004;64(24):8919-8923.
121. Liu Y, Xu ML, Zhong HH, Heng WJ, Wu BQ. EGFR mutations are more frequent in well-differentiated than in poor-differentiated lung adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res* 2008;14(4):373-379.
122. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, Campese PP, Iarussi T, Mucilli F, Mezzetti A, Cuccurullo F, Sacco R, Buttitta F. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(4):857-865.

## RÉFÉRENCES

123. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13306-13311.
124. Sartori G, Cavazza A, Sgambato A, Marchioni A, Barbieri F, Longo L, Bavieri M, Murer B, Meschieri E, Tamperi S, Cadioli A, Luppi F, Migaldi M, Rossi G. EGFR and K-ras mutations along the spectrum of pulmonary epithelial tumors of the lung and elaboration of a combined clinicopathologic and molecular scoring system to predict clinical responsiveness to EGFR inhibitors. *Am J Clin Pathol* 2009;131(4):478-489.
125. Sonobe M, Manabe T, Wada H, Tanaka F. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2005;93(3):355-363.
126. Sugio K, Uramoto H, Ono K, Oyama T, Hanagiri T, Sugaya M, Ichiki Y, So T, Nakata S, Morita M, Yasumoto K. Mutations within the tyrosine kinase domain of EGFR gene specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking. *Br J Cancer* 2006;94(6):896-903.
127. Tam IY, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MC, Ho KK, Lam WK, Chiu SW, Girard L, Minna JD, Gazdar AF, Wong MP. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. *Clin Cancer Res* 2006;12(5):1647-1653.
128. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, Ichimura K, Tsuda T, Yano M, Tsukuda K, Tabata M, Ueoka H, Tanimoto M, Date H, Gazdar AF, Shimizu N. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11(3):1167-1173.
129. Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, Sato K, Takise A, Otani Y, Tanaka S, Suga T, Saito R, Ishizuka T, Dobashi K, Minna JD, Nakajima T, Mori M. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt 1):6816-6822.
130. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, Spitz M, Hong WK, Gazdar A, Wistuba I. Clinicopathologic characteristics of the EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1(3):231-239.
131. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witts S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA, Jr., Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):643-655.
132. Chou TY, Chiu CH, Li LH, Hsiao CY, Tzen CY, Chang KT, Chen YM, Perng RP, Tsai SF, Tsai cm. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3750-3757.
133. Gandara DR, Grimminger P, Mack PC, Lara PN, Jr., Li T, Danenberg PV, Danenberg KD. Association of epidermal growth factor receptor activating mutations with low ERCC1 gene expression in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(12):1933-1938.
134. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh DY, Kim JH, Kim DW, Chung DH, Im SA, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2493-2501.
135. Park S, Holmes-Tisch AJ, Cho EY, Shim YM, Kim J, Kim HS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Park K, Janne PA, Ahn MJ. Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor pathway between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):809-815.
136. Park SH, Ha SY, Lee JJ, Lee H, Sim H, Kim YS, Hong J, Park J, Cho EK, Shin DB, Lee JH. Epidermal growth factor receptor mutations and the clinical outcome in male smokers with squamous cell carcinoma of lung. *J Korean Med Sci* 2009;24(3):448-452.
137. Qin BM, Chen X, Zhu JD, Pei DQ. Identification of EGFR kinase domain mutations among lung cancer patients in China: implication for targeted cancer therapy. *Cell Res* 2005;15(3):212-217.

## RÉFÉRENCES

138. Tsao MS, Sakurada A, Ding K, Aviel-Ronen S, Ludkovski O, Liu N, Le Maitre A, Gandara D, Johnson DH, Rigas JR, Seymour L, Shepherd FA. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(1):139-147.
139. Wu CC, Hsu HY, Liu HP, Chang JW, Chen YT, Hsieh WY, Hsieh JJ, Hsieh MS, Chen YR, Huang SF. Reversed mutation rates of KRAS and EGFR genes in adenocarcinoma of the lung in Taiwan and their implications. *Cancer* 2008;113(11):3199-3208.
140. Araki J, Okamoto I, Suto R, Ichikawa Y, Sasaki J. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor gefitinib in a patient with metastatic small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;48(1):141-144.
141. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, Maeshima AM, Shibata T, Masuda N, Matsuno Y. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci* 2007;98(11):1714-1719.
142. Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, Kawano Y, Sekijima M, Dote K, Satou T, Nishio K, Fukuoka M, Nakagawa K. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer* 2007;58(3):411-413.
143. Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(6):1028-1029.
144. Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, Horio Y, Nakamura S, Hida T, Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6092-6096.
145. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med* 2006;355(2):213-215.
146. Boland JM, Erdogan S, Vasmatzis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MR, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2009;40(8):1152-1158.
147. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, Mun MY, Sakao Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Mano H, Ishikawa Y. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009;22(4):508-515.
148. Kim H, Yoo SB, Choe JY, Paik JH, Xu X, Nitta H, Zhang W, Grogan TM, Lee CT, Jheon S, Chung JH. Detection of ALK gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a comparison of fluorescence in situ hybridization and chromogenic in situ hybridization with correlation of ALK protein expression. *J Thorac Oncol* 2011;6(8):1359-1366.
149. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, Choi HG, Kim J, Chiang D, Thomas R, Lee J, Richards WG, Sugarbaker DJ, Ducko C, Lindeman N, Marcoux JP, Engelman JA, Gray NS, Lee C, Meyerson M, Janne PA. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4275-4283.
150. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-5223.
151. Salido M, Pijuan L, Martinez-Aviles L, Galvan AB, Canadas I, Rovira A, Zanui M, Martinez A, Longaron R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, Arriola E. Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(1):21-27.
152. Shinmura K, Kageyama S, Tao H, Bunai T, Suzuki M, Kamo T, Takamochi K, Suzuki K, Tanahashi M, Niwa H, Ogawa H, Sugimura H. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC, ATIC, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer* 2008;61(2):163-169.
153. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Soda M, Choi YL, Niki T, Mano H, Ishikawa Y. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3(1):13-17.
154. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, Mino N, Iwakiri S, Sato K, Miyahara R, Okubo K, Manabe T, Date H. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):889-897.

## RÉFÉRENCES

155. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008;14(20):6618-6624.
156. Camidge DR, Kono SA, Flacco A, Tan AC, Doebele RC, Zhou Q, Crino L, Franklin WA, Varella-Garcia M. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 2010;16(22):5581-5590.
157. Kuo YW, Wu SG, Ho CC, Shih JY. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2010;5(12):2039-2040.
158. Tiseo M, Gelsomino F, Boggiani D, Bortesi B, Bartolotti M, Bozzetti C, Sammarelli G, Thai E, Ardizzoni A. EGFR and EML4-ALK gene mutations in NSCLC: a case report of erlotinib-resistant patient with both concomitant mutations. *Lung Cancer* 2011;71(2):241-243.
159. He M, Capelletti M, Nafa K, Yun CH, Arcila ME, Miller VA, Ginsberg MS, Zhao B, Kris MG, Eck MJ, Janne PA, Ladanyi M, Oxnard GR. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(6):1790-1797.
160. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M. EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013;12(2):220-229.
161. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352(8):786-792.
162. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
163. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 2012;13(1):e23-31.
164. Lee JA, Bubendorf L, Stahel R, Peters S. Testing for anaplastic lymphoma kinase rearrangement to target crizotinib therapy: oncology, pathology and health economic perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(5):625-636.
165. Yi ES, Chung JH, Kulig K, Kerr KM. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. *Mol Diagn Ther* 2012;16(3):143-150.
166. Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, Lee JS, Jheon S, Chung JH. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol* 2011;6(3):466-472.
167. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2010;41(1):20-25.
168. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):442-447.
169. Mukhopadhyay S. Utility of small biopsies for diagnosis of lung nodules: doing more with less. *Mod Pathol* 2012;25(Suppl1):S43-57.
170. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, Pynegar MJ, Deshmukh M, Rice A, Popat S. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):436-441.
171. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24(10):1348-1359.
172. Righi L, Graziano P, Fornari A, Rossi G, Barbareschi M, Cavazza A, Pelosi G, Scagliotti GV, Papotti M. Immunohistochemical subtyping of non-small cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. *Cancer* 2011;117(15):3416-3423.

## RÉFÉRENCES

173. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000;13(9):962-972.
174. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):15-25.
175. Alsharif M, Carlo-Demovich J, Massey C, Madory JE, Lewin D, Medina AM, Recavarren R, Houser PM, Yang J. Telecytopathology for immediate evaluation of fine-needle aspiration specimens. *Cancer Cytopathol* 2010;118(3):119-126.
176. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rehkman N. p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25(3):405-415.
177. Candi E, Dinsdale D, Rufini A, Salomoni P, Knight RA, Mueller M, Krammer PH, Melino G. TAp63 and DeltaNp63 in cancer and epidermal development. *Cell Cycle* 2007;6(3):274-285.
178. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, Graziano P, Cavazza A, Rehkman N, Pastorino U, Scanagatta P, Papotti M. DeltaNp63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):281-290.
179. Pelosi G, Rossi G, Cavazza A, Righi L, Maisonneuve P, Barbareschi M, Graziano P, Pastorino U, Garassino M, de Braud F, Papotti M. DeltaNp63 (p40) distribution inside lung cancer: a driver biomarker approach to tumor characterization. *Int J Surg Pathol* 2013;21(3):229-239.
180. Saintigny P, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, Fan YH, Feng L, Lee JJ, Kim ES, Hong WK, Lippman SM, Mao L. DeltaNp63 overexpression, alone and in combination with other biomarkers, predicts the development of oral cancer in patients with leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6284-6291.
181. Yang X, Lu H, Yan B, Romano RA, Bian Y, Friedman J, Duggal P, Allen C, Chuang R, Ehsanian R, Si H, Sinha S, Van Waes C, Chen Z. DeltaNp63 versatily regulates a Broad NF-kappaB gene program and promotes squamous epithelial proliferation, migration, and inflammation. *Cancer Res* 2011;71(10):3688-3700.
182. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32(4):669-692.
183. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 5):S463-S478.
184. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P, Lebeau B, Coetmeur D, Brechot JM, Postal MJ, Chastang C. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial. *Cancer* 1990;65(11):2435-2441.
185. Ernst A, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of hilar lymph nodes for diagnosing and staging cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(8):947-950.
186. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Bernadette Ryan M, Putnam JB, Jr., Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21(1):1-6.
187. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Jr., Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-680.
188. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26(1):7-14.
189. Rosell R, Maestre J, Font A, Moreno I, Molina F, Milla A, Gomez-Codina J, Camps C. A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994;21(3 Suppl 4):28-33.
190. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemaire E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):247-253.

## RÉFÉRENCES

191. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, Kato H. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(2):254-260.
192. Sorensen JB, Riska H, Ravn J, Hansen O, Palshof T, Rytter C, et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB-IIIa/T3. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2005;24:7146.
193. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA, Jr., Ginsberg RJ, Putnam JB, Jr., Chansky K, Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1843-1849.
194. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlovski TM, Maiorino L, Hetzel M, Leschinger M, Visseren-Grul C, Torri V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(2):172-178.
195. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, Hatton M, Hopwood P, Manegold C, Schramel F, Smit H, van Meerbeeck J, Nankivell M, Parmar M, Pugh C, Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369(9577):1929-1937.
196. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, Alonso G, Borro JM, Gonzalez-Larriba JL, Torres A, Camps C, Guijarro R, Isla D, Aguiló R, Alberola V, Padilla J, Sanchez-Palencia A, Sanchez JJ, Hermsilla E, Massuti B. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3138-3145.
197. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, Guo JT, Liu X, Liu Y, Dai WM. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):510-516.
198. Burdett S, Stewart L, Ryzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD006157.
199. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Preoperative chemotherapy is effective for stage III resectable non-small-cell lung cancer: metaanalysis of 16 trials. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):488-494.
200. NSCLC Meta-analysis Collaboration Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383(9928):1561-1571.
201. Liao ML, Zhou YZ, Ding JA, Ni GX, Zhao JM, Chen WH, Han BH, Shen J, Bai H, Chen ZW, Ji H, Wang HM, Zhou Z. [The study of peri-operative chemotherapy in stage I-IIIa NSCLC]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83(11):962-966.
202. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann SM, Pfannenbergr C, Al-Kamash F, Walles T, Aebert H, Kyriss T, Veit S, Kimmich M, Bamberg M, Kohlhaeufel M, Steger V, Hehr T. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010;28(6):942-948.
203. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, Eulenbruch HP, Dierkesmann R, Toomes H. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30(3):175-185.
204. Katakami N, Okazaki M, Nishiuchi S, Fukuda H, Horikawa T, Nishiyama H, Inui H, Bando K. Induction chemoradiotherapy for advanced stage III non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 42 patients. *Lung Cancer* 1998;22(2):127-137.
205. Milstein D, Kuten A, Saute M, Best LA, Daoud K, Zen-Al-Deen I, Dale J, Robinson E. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for unresectable Stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(5):1125-1132.
206. Weiden PL, Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small cell lung cancer. A phase 2 study of the LCSG. *Chest* 1994;106(6 Suppl):344S-347S.

207. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, Willich N, Hamm M, Sybrecht GW, Ukena D, Deppermann KM, Droge C, Riesenbeck D, Heinecke A, Sauerland C, Junker K, Berdel WE, Semik M. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9(7):636-648.
208. Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW, Kelsey CR. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1462-1467.
209. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e314S-340S.
210. Li Q, Song Z, Zheng Z, Han Y, Peng L, Xiao B, Zhu J. Clinical evaluation of preoperative short-course chemotherapy in treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer Prev Treat* 2003(5):505-507.
211. Peedell C, Dunning J, Bapusamy A. Is there a standard of care for the radical management of non-small cell lung cancer involving the apical chest wall (Pancoast tumours)? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(5):334-346.
212. Fischer S, Darling G, Pierre AF, Sun A, Leigh N, Waddell TK, Keshavjee S, de Perrot M. Induction chemoradiation therapy followed by surgical resection for non-small cell lung cancer (NSCLC) invading the thoracic inlet. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(6):1129-1134.
213. Kappers I, van Sandick JW, Burgers JA, Belderbos JS, Wouters MW, van Zandwijk N, Klomp HM. Results of combined modality treatment in patients with non-small-cell lung cancer of the superior sulcus and the rationale for surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):741-746.
214. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamura H, Ichinose Y, Katakami N, Nagai K, Mitsudomi T, Matsumura A, Nakagawa K, Tada H, Saijo N. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26(4):644-649.
215. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson DH, Shulman L, Shepherd F, Deschamps C, Livingston RB, Gandara D. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25(3):313-318.
216. Tamura M, Hoda MA, Klepetko W. Current treatment paradigms of superior sulcus tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(4):747-753.
217. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e369S-399S.
218. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Rosenthal SA, Gore E, Machtay M, Sause W, Cox JD. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-1460.
219. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2692-2699.
220. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Krepl E, Fiala P, Pecan L. 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.
221. Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF, Erasmus JJ. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of resectability and therapeutic response. *Radiographics* 2008;28(2):561-572.
222. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Karapantzios I, Tsakiridis K, Huang H, Zarogoulidis K. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 4):S342-S358.

**RÉFÉRENCES**

223. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e166S-190S.
224. Mazzone P. Preoperative evaluation of the lung resection candidate. *Cleve Clin J Med* 2012;79(Suppl 1):eS17-22.
225. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, De Ruyscher D, Goldman L. 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.
226. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR, Jr., Harpole DH, D'Amico TA, Onaitis MW. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010;89(4):1044-1051.
227. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, Moreno N, Martinez Y, Simon C, Penalver R, Gonzalez-Aragoneses F. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV(1) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest* 2011;139(6):1430-1438.
228. Brunelli A, Xiume F, Refai M, Salati M, Di Nunzio L, Pompili C, Sabbatini A. Peak oxygen consumption measured during the stair-climbing test in lung resection candidates. *Respiration* 2010;80(3):207-211.
229. Win T, Jackson A, Groves AM, Sharples LD, Charman SC, Laroche cm. Comparison of shuttle walk with measured peak oxygen consumption in patients with operable lung cancer. *Thorax* 2006;61(1):57-60.
230. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-622.
231. Lederle FA. Lobectomy versus limited resection in T1 N0 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1249-1250.
232. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Nerenz DR, Jaklitsch MT, Rogers SO. Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(21):1621-1629.
233. Okami J, Ito Y, Higashiyama M, Nakayama T, Tokunaga T, Maeda J, Kodama K. Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90(5):1651-1656.
234. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, Halm EA. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg* 2010;251(3):550-554.
235. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, D'Amato TA, Kilic A, Close J, Pennathur A, Santos R, Fernando HC, Landreneau JR, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):926-932.
236. Sielens W, Stremmel C, Kirschbaum A, Hinterberger L, Stoelben E, Hasse J, Passlick B. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):522-527.
237. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, Urda SJ, Luketich JD, Landreneau RJ. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82(2):408-415.
238. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(4):769-775.
239. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, West KJ, Waller DA. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(4):675-679.
240. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH, Jr., Singh D, Macherey R, Bartley S, Santucci T. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):228-233.

**RÉFÉRENCES**

241. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(4):924-928.
242. Miller DL, Rowland cm, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002;73(5):1545-1550.
243. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):956-960.
244. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(3):347-353.
245. Landreneau RJ, Sugarbaker DJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Luketich JD, Fetterman L, Liptay MJ, Bartley S, Boley TM, Keenan RJ, Ferson PF, Weyant RJ, Naunheim KS. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T1 N0 M0) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(4):691-698.
246. Santos R, Colonias A, Parda D, Trombetta M, Maley RH, Macherey R, Bartley S, Santucci T, Keenan RJ, Landreneau RJ. Comparison between sublobar resection and 125Iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer. *Surgery* 2003;134(4):691-697.
247. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, Nichols FC, Hillman SL, et al. Impact of brachytherapy after sublobar resection: Results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small cell lung cancer (NSCLC). In: *ASCO 2013*: 2013.
248. Eichhorn F, Storz K, Hoffmann H, Muley T, Dienemann H. Sleeve pneumonectomy for central non-small cell lung cancer: indications, complications, and survival. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):253-258.
249. Rea F, Marulli G, Schiavon M, Zuin A, Hamad AM, Feltracco P, Sartori F. Tracheal sleeve pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution. *Lung Cancer* 2008;61(2):202-208.
250. Lanuti M, Mathisen DJ. Carinal resection. *Thorac Surg Clin* 2004;14(2):199-209.
251. Macchiarini P, Altmayer M, Go T, Walles T, Schulze K, Wildfang I, Haverich A, Hardin M. Technical innovations of carinal resection for nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):1989-1997.
252. Kawaguchi K, Miyaoka E, Asamura H, Nomori H, Okumura M, Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K. Modern surgical results of lung cancer involving neighboring structures: a retrospective analysis of 531 pT3 cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(2):431-437.
253. Liu D, Guo Y, Shi B, Tian Y, Song Z, Ma Q, Zhang Z, Ge B. Tracheal carinal reconstruction and bronchovascularoplasty in central type bronchogenic carcinoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010;13(4):352-356.
254. Yildizeli B, Darteville PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1065-1075.
255. Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E, Young V. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):104-109.
256. Gomez-Caro A, Garcia S, Reguart N, Arguis P, Sanchez M, Gimferrer JM, Marrades R, Lomena F. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(5):1168-1174.
257. Kirmani BH, Rintoul RC, Win T, Magee C, Magee L, Choong C, Wells FC, Coonar AS. Stage migration: results of lymph node dissection in the era of modern imaging and invasive staging for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):104-109.
258. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with unsuspected N2 (stage IIIA) nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):362-366.
259. Lee DH, Kim JB, Keum DY, Hwang I, Park CK. Long term survival of patients with unsuspected n2 disease in non-small cell lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46(1):49-55.

## RÉFÉRENCES

260. Macia I, Ramos R, Moya J, Rivas F, Urena A, Banque M, Escobar I, Rosado G, Rodriguez-Taboada P. Survival of patients with non-small cell lung cancer according to lymph node disease: single pN1 vs multiple pN1 vs single unsuspected pN2. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2413-2418.
261. Ma Q, Liu D, Guo Y, Shi B, Song Z, Tian Y. Surgical therapeutic strategy for non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis (N2). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010;13(4):342-348.
262. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9687):379-386.
263. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-450.
264. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):365-369.
265. Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Naftoux P, Coosemans W, Lerut T. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36(3):433-439.
266. Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriou M, Jouni R, Magdeleinat P, Regnard JF. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(2):356-363.
267. Lorent N, De Leyn P, Lievens Y, Verbeken E, Nackaerts K, Dooms C, Van Raemdonck D, Anrys B, Vansteenkiste J. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 2004;15(11):1645-1653.
268. Choong CK, Mahesh B, Patterson GA, Cooper JD. Concomitant lung cancer resection and lung volume reduction surgery. *Thorac Surg Clin* 2009;19(2):209-216.
269. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(5):997-1001.
270. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000;24(1):27-30.
271. Cao C, Zhu ZH, Yan TD, Wang Q, Jiang G, Liu L, Liu D, Wang Z, Shao W, Black D, Zhao Q, He J. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(5):849-854.
272. Hanna WC, de Valence M, Atenafu EG, Cypel M, Waddell TK, Yasufuku K, Pierre A, De Perrot M, Keshavjee S, Darling GE. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(6):1121-1125.
273. Park JS, Kim K, Choi MS, Chang SW, Han WS. Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) Lobectomy for Pathologic Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparative Study with Thoracotomy Lobectomy. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;44(1):32-38.
274. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, Aronova A, Hirth Y, Rizk NP, Bains M, Downey RJ, Rusch VW. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(1):11-18.
275. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(3):244-249.
276. Swanson SJ, Meyers BF, Gunnarsson CL, Moore M, Howington JA, Maddaus MA, McKenna RJ, Miller DL. Video-assisted thoracoscopic lobectomy is less costly and morbid than open lobectomy: a retrospective multiinstitutional database analysis. *Ann Thorac Surg* 2012;93(4):1027-1032.

**RÉFÉRENCES**

277. Jiang G, Yang F, Li X, Liu J, Li J, Zhao H, Li Y, Wang J. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for administration of adjuvant chemotherapy after lobectomy for non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol* 2011;9:170.
278. Zhi X, Gao W, Han B, Yang Y, Li H, Liu D, Wang C, Min G, Long H, Rigas JR, Carey M, Jahan T, Sammann A, Reza J, Wang D, Mann MJ, Jablons DM, He J. VATS lobectomy facilitates the delivery of adjuvant docetaxel-carboplatin chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5(5):578-584.
279. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, Stiles BM, Port JL, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(2):366-378.
280. Ilonen IK, Rasanen JV, Knuuttila A, Salo JA, Sihvo EI. Anatomic thoracoscopic lung resection for non-small cell lung cancer in stage I is associated with less morbidity and shorter hospitalization than thoracotomy. *Acta Oncol* 2011;50(7):1126-1132.
281. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, Petersen RP, Onaitis MW, Toloza E, Harpole DH, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138(2):419-425.
282. DiPerna CA, Wood DE. Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13 Pt 2):5038s-5044s.
283. Chambers A, Routledge T, Bille A, Scarci M. Does surgery have a role in T4N0 and T4N1 lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11(4):473-479.
284. Facciolo F, Cardillo G, Lopergolo M, Pallone G, Sera F, Martelli M. Chest wall invasion in non-small cell lung carcinoma: a rationale for en bloc resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):649-656.
285. Magdeleinat P, Alifano M, Benbrahem C, Spaggiari L, Porrello C, Puyo P, Levasseur P, Regnard JF. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2001;71(4):1094-1099.
286. Downey RJ, Martini N, Rusch VW, Bains MS, Korst RJ, Ginsberg RJ. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68(1):188-193.
287. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement. *Thorax* 1996;51(8):846-850.
288. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, Elbers HR, Westermann CJ, van den Bosch JM. Results of resection of T3 non-small cell lung cancer invading the mediastinum or main bronchus. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1016-1020.
289. Trousse D, D'Journo XB, Avaro JP, Doddoli C, Giudicelli R, Fuentes PA, Thomas PA. Multifocal T4 non-small cell lung cancer: a subset with improved prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(1):99-103.
290. Port JL, Korst RJ, Lee PC, Kansler AL, Kerem Y, Altorki NK. Surgical resection for multifocal (T4) non-small cell lung cancer: is the T4 designation valid? *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):397-400.
291. Bryant AS, Pereira SJ, Miller DL, Cerfolio RJ. Satellite pulmonary nodule in the same lobe (T4N0) should not be staged as IIIB non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1808-1813.
292. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, Yasuda M, Yasumoto K. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;75(6):1745-1751.
293. Misthos P, Papagiannakis G, Kokotsakis J, Lazopoulos G, Skouteli E, Lioulias A. Surgical management of lung cancer invading the aorta or the superior vena cava. *Lung Cancer* 2007;56(2):223-227.
294. Mu JW, Lu F, Wang YG, Li J, Mao YS, Fang DK, Liu XY, Meng PJ, Yang L, Cheng GY, Sun KL, Zhang DC, Zhang RG, Zhang DW, Huang GJ, He J. [Surgical results of T4 lung cancer invading left atrium and great vessels]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(6):383-386.
295. Wu L, Xu Z, Zhao X, Li J, Zhong L, Pang T, Wu B. Surgical treatment of lung cancer invading the left atrium or base of the pulmonary vein. *World J Surg* 2009;33(3):492-496.

## RÉFÉRENCES

296. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(10):983-991.
297. Kamal NS, Soria JC, Mendiboure J, Planchard D, Olaussen KA, Rousseau V, Popper H, Pirker R, Bertrand P, Dunant A, Le Chevalier T, Filipits M, Fouret P. MutS homologue 2 and the long-term benefit of adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1206-1215.
298. Filipits M, Pirker R, Dunant A, Lantuejoul S, Schmid K, Huynh A, Haddad V, Andre F, Stahel R, Pignon JP, Soria JC, Popper HH, Le Chevalier T, Brambilla E. Cell cycle regulators and outcome of adjuvant cisplatin-based chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer: the International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2735-2740.
299. Pirker R, Rousseau V, Paris E, et al. LACE-Bio: cross-validation and pooled analyses of the putative prognostic/predictive biomarkers p27, p16 and cyclin E in IALT, ANITA, JBR10 and CALBG9633. *J Thorac Oncol* 2010;5:5503.
300. Tsao MS, Aviell-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, Whitehead M, Zhu CQ, Livingston R, Johnson DH, Rigas J, Seymour L, Winton T, Shepherd FA. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5240-5247.
301. Graziano SL, Paris E, Ma X. LACE-Bio pooled analysis of the prognostic and predictive value of p53 mutations and expression by immunohistochemistry (iHC) in patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2012;23:VIII130.
302. Brambilla E, Bourredjem A, Lantuejoul S, et al. Bax expression as a predictive marker of survival benefit in non-small cell lung carcinoma treated by adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2010;5:5503-4.
303. Seve P, Lai R, Ding K, Winton T, Butts C, Mackey J, Dumontet C, Dabbagh L, Aviell-Ronen S, Seymour L, Whitehead M, Tsao MS, Shepherd FA, Reiman T. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):994-999.
304. Reiman T, Lai R, Veillard AS, Paris E, Soria JC, Rosell R, Taron M, Graziano S, Kratzke R, Seymour L, Shepherd FA, Pignon JP, Seve P. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2012;23(1):86-93.
305. Tsao MS, Hainaut P, Bourredjem A. LACE-Bio pooled analysis of the prognostic and predictive value of KRAS mutation in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010;21: viii63-77.
306. Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP, Shepherd FA, Tsao MS, Graziano S, Kratzke R, Douillard JY, Seymour L, Pirker R, Filipits M, Andre F, Solary E, Ponsonnailles F, Robin A, Stoclin A, Dorvault N, Commo F, Adam J, Vanhecke E, Saulnier P, Thomale J, Le Chevalier T, Dunant A, Rousseau V, Le Teuff G, Brambilla E, Soria JC. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(12):1101-1110.
307. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Janne PA, Pignon JP, Graziano S, Douillard JY, Brambilla E, Le Chevalier T, Seymour L, Bourredjem A, Le Teuff G, Pirker R, Filipits M, Rosell R, Kratzke R, Bandarchi B, Ma X, Capelletti M, Soria JC, Tsao MS. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2173-2181.
308. Janne PA, Shepherd FA, Domerg C, et al. Prognostic and predictive value of KRAS in EGFR based subgroups and combined with p53 in completely resected non-small cell lung cancer(NSCLC): a LACE-Bio study. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 9):xi74.
309. Strauss GM, Rathore R: Lung cancer, in Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, et al (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 787-857.
310. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5043-5051.

## RÉFÉRENCES

311. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P. Adjuvant vinorelbine plus cisplatine versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
312. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F. Vinorelbine plus cisplatine vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589-2597.
313. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatine-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
314. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, Johnson DH, Kesler KA, Green M, Vincent M, Cormier Y, Goss G, Findlay B, Johnston M, Tsao MS, Shepherd FA. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatine compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;28(1):29-34.
315. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, Veillard AS, Seymour L, Le Chevalier T, Spiro S, Stephens R, Pignon JP. Adjuvant cisplatine and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatine Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):220-228.
316. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallieres E, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):593-602.
317. Fruh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H, Winton T, Le Chevalier T, Scagliotti GV, Douillard JY, Spiro S, Shepherd FA. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatine-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3573-3581.
318. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1453-1461.
319. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T, Le Pechoux C, Parmar MK, Pignon JP, Souhami RL, Stephens RJ, Stewart LA, Tierney JF, Tribodet H, van Meerbeeck J. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010;375(9722):1267-1277.
320. Detterbeck FC, Jones DR, Rosenman JG. Pancoast tumors. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA et al, eds. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 94-110.
321. Higgins KA, Chino JP, Ready N, D'Amico TA, Berry MF, Sporn T, Boyd J, Kelsey CR. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2012;7(7):1141-1147.
322. Mollberg NM, Bennette C, Howell E, Backhus L, Devine B, Ferguson MK. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014;97(3):965-971.
323. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-263.
324. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47(1):81-83.
325. Le Pechoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist* 2011;16(5):672-681.
326. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986;315(22):1377-1381.

**RÉFÉRENCES**

327. Lafitte JJ, Ribet ME, Prevost BM, Gosselin BH, Copin MC, Bricchet AH. Postresection irradiation for T2 N0 M0 non-small cell carcinoma: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996;62(3):830-834.
328. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM, Moghissi K, Yosef HM, Machin D. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Br J Cancer* 1996;74(4):632-639.
329. Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, Rott T, Orel J, Strojanc P, Kovac V. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 1996;14(1):99-107.
330. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(19):2998-3006.
331. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):695-701.
332. Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, Vansteenkiste J, Dooms C, Haustermans K, De Leyn P, De Ruyscher D. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014;110(1):3-8.
333. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. *The Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1988;6(1):9-17.
334. Boily G, Roy I, Filion É, Rakovich G, Kopek N, Tremblay L, Samson B, et la collaboration du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique d'ablation pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Québec*. 106 p. 2014.
335. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: An updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol* 2013;52(7):1552-1558.
336. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh JW, Gomez DR, Swisher S, Buchholz TA, Smith BD. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1060-1070.
337. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e291-297.
338. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010;95(1):32-40.
339. Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, Mohamed I, Wright JK, Ding K, O'Callaghan C. A phase II study of accelerated hypofractionated 3-dimensional conformal radiation therapy for inoperable T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(35):S47-48.
340. Chen M, Hayman JA, Ten Haken RK, Tatro D, Fernando S, Kong FM. Long-term results of high-dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3N0 non-small-cell lung cancer: is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):120-126.
341. Urbanic JJ, Turrisi AT, 3rd, Sharma AK, Silvestri GA, Williams TE, Vanek KN, Sherman CA. Conformal high dose external radiation therapy, 80.5 Gy, alone for medically inoperable non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *J Thorac Oncol* 2006;1(2):112-119.
342. Watkins JM, Wahlquist AE, Zauls AJ, Fields EC, Garrett-Mayer E, Agüero EG, Silvestri GA, Sharma AK. High-dose fractionated radiotherapy to 80 Gy for stage I-II medically inoperable non-small-cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(6):554-561.
343. 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):342-347.
344. Fang LC, Komaki R, Allen P, Guerrero T, Mohan R, Cox JD. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable Stage I non-small-cell lung cancer treated with two-dimensional vs. three-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):108-116.

## RÉFÉRENCES

345. Lagerwaard FJ, Senan S, van Meerbeeck JP, Graveland WJ. Has 3-D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2002;63(2):151-157.
346. San Jose S, Arnaiz MD, Lucas A, Navarro V, Serrano G, Zaderazjko M, Jeremic B, Guedea F. Radiation therapy alone in elderly with early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52(2):149-154.
347. Sandhu AP, Messer K, Fuster MM, Ahmad E, Pu M, Bazhenova L, Rose M, Seagren S. Definitive radiation therapy for stage I non-small-cell lung carcinoma: institutional experience with contemporary conformal planning. *Clin Lung Cancer* 2009;10(6):433-437.
348. Soliman H, Cheung P, Yeung L, Poon I, Balogh J, Barbera L, Spayne J, Danjoux C, Dahele M, Ung Y. Accelerated hypofractionated radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):459-465.
349. Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, Johnson DH, Rigas JR, Ding K, Shepherd FA. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1553-1561.
350. Cuffe S, Booth cm, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, Mackillop WJ, Shepherd FA. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1813-1821.
351. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, Dini P, De Liperi A, Cappelli C, Davini F, Bartolozzi C, Mussi A. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J Thorac Oncol* 2011;6(12):2044-2051.
352. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology* 2010;254(1):301-307.
353. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, Tajiri N, Sakurai J, Date H, Mimura H, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 nonsurgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(5):1306-1312.
354. Lanuti M, Sharma A, Willers H, Digumarthy SR, Mathisen DJ, Shepard JA. Radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer: management of locoregional recurrence. *Ann Thorac Surg* 2012;93(3):921-927.
355. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, Mayo-Smith WW. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007;243(1):268-275.
356. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Matsui Y, Toyooka S, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(1):24-30.
357. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy J, Jr., Schuchert M, Fernando H, Loo B, Jr., Lanuti M, de Hoyos A, Detterbeck F, Pennathur A, Howington J, Landreneau R, Silvestri G. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142(6):1620-1635.
358. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S-313S.
359. Huang L, Han Y, Zhao J, Wang X, Cheng Q, Li X, Xu H, Gao K. Is radiofrequency thermal ablation a safe and effective procedure in the treatment of pulmonary malignancies? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39(3):348-351.
360. Zhu JC, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Radiofrequency ablation of lung tumors: feasibility and safety. *Ann Thorac Surg* 2009;87(4):1023-1028.
361. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, Helmsberger T, Gillams AR, Frilling A, Ambrogi M, Bartolozzi C, Mussi A. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008;9(7):621-628.
362. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125(9):723-729.

## RÉFÉRENCES

363. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76(4):593-601.
364. Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
365. O'Rourke N, Roqué I, Figuls M, Farré Bernardo N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD002140.
366. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, Einhorn L, Ball D, Trovo MG, Groen HJ, Bonner JA, Le Chevalier T, Arriagada R. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17(3):473-483.
367. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, Price A, van Walree N, Legrand C, Dussenne S, Bartelink H, Giaccone G, Koning C. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43(1):114-121.
368. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Lena H, Vergnenegre A, Delhoume JY, Le Treut J, Silvani JA, Dansin E, Bozonnat MC, Daures JP, Mornex F, Perol M. 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 Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5910-5917.
369. Crvenkova S, Krstevska V. Sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: our experience. *Prilozi* 2009;30(2):197-207.
370. Brown T, Pilkington G, Boland A, Oyee J, Tudur Smith C, Dundar Y, Richards E, Yang R, Dickson R. Clinical effectiveness of first-line chemoradiation for adult patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2013;17(6):1-99.
371. Reinfuss M, Skolyszewski J, Kowalska T, Glinski B, Dymek P, Walasek T, Kojs Z, Skotnicki P, Michalak A. Evaluation of efficacy of combined chemoradiotherapy in locoregional advanced, inoperable non-small cell lung cancer (clinical randomized trial). *Nowotwory Journal of Oncology* 2005;55(3):200-206.
372. Fukuse T, Wada H, Hitomi S. Extended operation for non-small cell lung cancer invading great vessels and left atrium. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11(4):664-669.
373. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Forster K, Schild SE, Bogart JA, Garces YI, Narayan S, Choy H: A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radioation dose in RTOG 0617. *ASTRO* 2011.
374. Movsas B, Hu C, Sloan J, Bradley JD, Kavadi VS, Narayan S, Robinson C, Johnson DW, Paulus R, Choy H: Quality of life (QOL) analysis of the randomized radiation (RT) dose-escalation NSCLC trial (RTOG 0617): the rest of the story. *ASTRO* 2013. *Int. J. Rad. Oncol. Bio. Phys.*: S1-2.
375. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, Marks RS, McGinnis WL, Goetz SP, Kuross SA, Mailliard JA, Kugler JW, Schaefer PL, Jett JR. Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):370-378.
376. Liew MS, Sia J, Starmans MH, Tafreshi A, Harris S, Feigen M, White S, Zimet A, Lambin P, Boutros PC, Mitchell P, John T. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2013;2(6):916-924.
377. Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, Cao J, Liang J, Li J, Zhou Z, Lv J, Zhang X. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77(1):89-96.
378. Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu CS, Wei X, Wang X, Wang S, Mohan R, Cox JD, Komaki R. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):94-102.

**RÉFÉRENCES**

379. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, Martel MK, Wei X, Yang K, Kim ES, Blumenschein G, Hong WK, Cox JD. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):775-781.
380. Govaert SL, Troost EG, Schuurbiens OC, de Geus-Oei LF, Termeer A, Span PN, Bussink J. Treatment outcome and toxicity of intensity-modulated (chemo) radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer patients. *Radiat Oncol* 2012;7:150.
381. Jiang ZQ, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, Martel MK, Vedam S, Balter P, Zhu G, Gomez D, Lu C, Mohan R, Cox JD, Liao Z. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):332-339.
382. Glide-Hurst CK, Chetty IJ. Improving radiotherapy planning, delivery accuracy, and normal tissue sparing using cutting edge technologies. *J Thorac Dis* 2014;6(4):303-318.
383. Hof H, Rhein B, Haering P, Kopp-Schneider A, Debus J, Herfarth K. 4D-CT-based target volume definition in stereotactic radiotherapy of lung tumours: comparison with a conventional technique using individual margins. *Radiother Oncol* 2009;93(3):419-423.
384. Wang L, Hayes S, Paskalev K, Jin L, Buyyounouski MK, Ma CC, Feigenberg S. Dosimetric comparison of stereotactic body radiotherapy using 4D CT and multiphase CT images for treatment planning of lung cancer: evaluation of the impact on daily dose coverage. *Radiother Oncol* 2009;91(3):314-324.
385. Cole AJ, O'Hare JM, McMahon SJ, McGarry CK, Butterworth KT, McAleese J, Jain S, Hounsell AR, Prise KM, Hanna GG, O'Sullivan JM. Investigating the potential impact of four-dimensional computed tomography (4DCT) on toxicity, outcomes and dose escalation for radical lung cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(3):142-150.
386. Task Group No 65 of the Radiation Therapy Committee of the American Association of Physicists in Medicine: Tissue inhomogeneity corrections for megavoltage photon beams. 2004.
387. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003;42(2):189-193.
388. Brichet A, Stach B, Dubois F, Pruvot JP, Duhamel A, Lafitte JJ. Neurological examination and brain computed tomography in the initial staging of non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Rev Mal Respir* 1999;16(3):361-368.
389. de Cos Escuín JS, Menna DM, Gonzalez MA, Quirantes JZ, Vicente CD, Calvo MC. Silent brain metastasis in the initial staging of lung cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Bronconeumol* 2007;43(7):386-391.
390. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, Gaspar LE, Bogart JA, Werner-Wasik M, Choy H. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011;29(3):272-278.
391. Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, Paig C, Yesner R. Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. *JAMA* 1981;245(5):469-472.
392. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, Cooper JD, Silverman S, Clement JA. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(3):637-643.
393. Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, Barkley HT, Jr., Booser DJ, Chiuten DF, Dhingra HM, Murphy WK, Dixon CL, Farha P, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease non-small cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984;2(3):253-259.
394. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470-1476.
395. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-590.

## RÉFÉRENCES

396. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711-717.
397. Choi CY, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR, Lieberman RE, Soltys SG. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):336-342.
398. Quigley MR, Fuhrer R, Karlovits S, Karlovits B, Johnson M. Single session stereotactic radiosurgery boost to the post-operative site in lieu of whole brain radiation in metastatic brain disease. *J Neurooncol* 2008;87(3):327-332.
399. Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Fortin D, Kenny B, Michaud K, Mongia S, Niranjana A, Lunsford LD. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery* 2008;62(4):817-823.
400. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29(2):134-141.
401. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-1489.
402. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ, Jr. 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 randomized trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-1672.
403. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-2491.
404. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1037-1044.
405. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):291-298.
406. Chi A, Komaki R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers* 2010;2(4):2100-2137.
407. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;111(2):334-336.
408. Komosinska K, Kepka L, Niwinska A, Pietrzak L, Wierzchowski M, Tyc-Szczepaniak D, Kaczmarczyk A, Bujko K. Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. *Acta Oncol* 2010;49(3):382-388.
409. Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(1):18-23.
410. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, Wilson P, Faivre-Finn C, Barton R, Parmar MK, Mulvenna PM, Komosinska K, Kepka L, Niwinska A, Pietrzak L, Wierzchowski M, Tyc-Szczepaniak D, Kaczmarczyk A, Bujko K, Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C, Horton J, Baxter DH, Olson KB. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(3):e23-30.
411. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen SM, Mehta MP, Watkins-Bruner D. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1429-1437.

## RÉFÉRENCES

412. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, Wahidi MM, Chawla M. Symptom management in patients with lung cancer: *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013;143(5 Suppl):e455S-497S.
413. Excellence NfHaC: *The diagnosis and treatment of lung cancer (update)*. In: Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.
414. Barata FJ, Parente B, Teixeira E, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl):abstrP2-235.
415. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, Cho EK, Yang SH, Choi JH, Heo DS, Park SY, Shin SW, Ahn MJ, Yun YH, Lee JW, Park K. 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. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5233-5239.
416. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1336-1343.
417. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS. 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. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1335-1343.
418. von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, Stephens R, Vilsvik J, Aasebo U, Sorenson S. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;95(8):966-973.
419. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6251-6266.
420. 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):335-345.
421. Abratt R, Szczesna A, Mattson K, et al. Vinorelbine—carboplatin vs. non-platinum doublets in inoperable nonsmall cell lung cancer patients — final results of the Glob2 phase III with patient benefit analysis. *J Clin Oncol* 2004;14S:A7016.
422. Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Bover I, Ruiz-Casado A, Azagra P, Jimenez U, Gonzalez-Larriba JL, Diz P, Cardenal F, Artal A, Carrato A, Morales S, Sanchez JJ, de las Penas R, Felip E, Lopez-Vivanco G. 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. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3207-3213.
423. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M, Syrigos K, Samaras N, Polyzos A, Christou A, Kakolyris S, Kouroussis C, Androulakis N, Samonis G, Chatzidaki D. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2937-2945.
424. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidis P, Vlachonikolis I. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;357(9267):1478-1484.
425. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, Illiano A, Piantadosi F, Robbiati SF, Manzione L, Barbera S, Frontini L, Veltri E, Findlay B, Cigolari S, Myers R, Ianniello GP, Gebbia V, Gasparini G, Fava S, Hirsh V, Bezjak A, Seymour L, Perrone F. 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. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3025-3034.
426. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, Kalophonos C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilas G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3578-3585.

## RÉFÉRENCES

427. Laack E, Dickgreber N, Muller T, Knuth A, Benk J, Lorenz C, Gieseler F, Durk H, Engel-Riedel W, Dalhoff K, Kortsik C, Graeven U, Burk M, Dierlamm T, Welte T, Burkholder I, Edler L, Hossfeld DK. 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. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2348-2356.
428. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morere JF, Milleron B, Debieuvre D, Castera D, Souquet PJ, Moro-Sibilot D, Lemarie E, Kessler R, Janicot H, Braun D, Spaeth D, Quantin X, Clary C. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16(4):602-610.
429. Rigas J, Carey M, Cole B, et al. Multicenter web-based phase III study to test the survival equivalence of non-platinum-based versus platinum-based therapy for advanced nonsmall cell lung cancer: the Dartmouth NPB chemotherapy trial (D0112). *J Clin Oncol* 2004;14S:A7071.
430. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Berghmans T, Thiriaux J, Florin MC, Efremidis A, Alexopoulos CG, Recloux P, Ninane V, Mommen P, Paesmans M, Klastersky J. A three-arm phase III randomised trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide and/or gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2002;13(6):874-882.
431. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G. 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. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3909-3917.
432. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N, Antoniou D, Giamboudakis P, Katis K, Tsvardaris D, Rigatos SK, Dimitroulis I, Bastani S, Loukides S, Vergos K, Marossis K, Grigoratou T, Kalatzi E, Charalambatos M, Paspalli A, Michalopoulou P, Stoka M, Gerogianni A. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004;15(7):1048-1055.
433. Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, Ansari R, Gillenwater HH, Rowland KM, Comis RL, Obasaju CK, Belani CP. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):540-547.
434. Wouters FM, Van Putten JW, Kramer H, Erjavec Z, Eppinga P, Strijbos JH, de Leede GP, Boezen HM, de Vries EG, Groen HJ. First-line gemcitabine with cisplatin or epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *Br J Cancer* 2003;89(7):1192-1199.
435. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(1):25-38.
436. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbunova V, Vikstrom A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31(24):3004-3011.
437. Jahnke K, Keilholz U, Luftner D, Thiel E, Schmittel A. Randomized phase II study of paclitaxel and carboplatin or vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2011;31(1):317-323.
438. Katakami N, Takiguchi Y, Yoshimori K, Isobe H, Bessho A, Yoshimura A, Niitani H. Docetaxel in combination with either cisplatin or gemcitabine in unresectable non-small cell lung carcinoma: a randomized phase II study by the Japan Lung Cancer Cooperative Clinical Study Group. *J Thorac Oncol* 2006;1(5):447-453.
439. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Syrigos K, Makatsoris T, Skarlos D, Bakogiannis C, Nicolaidis C, Bafaloukos D, Bamias A, Samantas E, Xiros N, Boukovinas I, Fountzilias G, Dimopoulos MA. 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. *Ann Oncol* 2008;19(1):115-122.
440. Lilenbaum RC, Chen CS, Chidiac T, Schwarzenberger PO, Thant M, Versola M, Lane SR. Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(1):97-101.

## RÉFÉRENCES

441. Rigas JR, Carey M, Dragnev KH, Simeone SA, Page RD, Rubin MS et al (2008) Phase III multicenter web-based study demonstrating survival equivalents of nonplatinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): subgroup analysis from D0112 [abstract]. *J Clin Oncol* 26(15suppl):abstr8100.
442. Rubio JC, Vazquez S, Vazquez F, Amenedo M, Firvida JL, Mel JR, Huidobro G, Alvarez E, Lazaro M, Alonso G, Fernandez I. A phase II randomized trial of gemcitabine-docetaxel versus gemcitabine-cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(2):379-384.
443. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, Macha HN, Gatzemeier U, Mattson K, Wernli M, Reiterer P, Hui R, Pawel JV, Bertetto O, Pouget JC, Burillon JP, Parlier Y, Abratt R. Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49(2):233-240.
444. Yamamoto N, Nakagawa K, Uejima H, Sugiura T, Takada Y, Negoro S, Matsui K, Kashii T, Takada M, Nakanishi Y, Kato T, Fukuoka M. Randomized phase II study of carboplatin/gemcitabine versus vinorelbine/gemcitabine in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 0104. *Cancer* 2006;107(3):599-605.
445. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemegaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.
446. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, Kaasa S, von Plessen C, Stornes F, Tollali T, Wammer F, Aasebo U, Sundstrom S. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3217-3224.
447. Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, Lee DH, Wang J, Ganju V, Martinez-Barrera L, Barraclough H, van Kooten M, Orlando M. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(11):1907-1914.
448. Lilebaum R, Zukin M, Rodriguez-Pereira J, et al. A randomized phase III trial of single-agent pemetrexed (P) versus carboplatin and pemetrexed (CP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstract7506.
449. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai cm, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-3334.
450. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, Song X, Tan M, Li X, Liu Y, Wu Y, Fan S, Wang C. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(5):e37229.
451. Xu CA, Chang ZY, Wang XJ, Qi HY. Doublets versus single-agent therapy as first-line therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer? A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67(11):1118-1127.
452. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, DeCataldis G, Belli M, Iannelli N, Massidda B, Mascia V, Comella G, De Lena M. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer* 2001;34(Suppl 4):S65-69.
453. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantadosi F, Barbera S, Ferrau F, Piazza E, Rosetti F, Clerici M, Bertetto O, Robbiati SF, Frontini L, Sacco C, Castiglione F, Favaretto A, Novello S, Migliorino MR, Gasparini G, Galetta D, Iaffaioli RV, Gebbia V. 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. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):362-372.
454. Comella P, Frasci G, Carnicelli P, Massidda B, Buzzi F, Filippelli G, Maiorino L, Guida M, Panza N, Mancarella S, Cioffi R. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004;91(3):489-497.

455. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Shipley DL, Bearden JD, Gandhi J, Ann Houston G, Anthony Greco F. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007;110(9):2027-2034.
456. Chen YM, Perng RP, Shih JF, Whang-Peng J. A phase II randomized study of vinorelbine alone or with cisplatin against chemo-naïve inoperable non-small cell lung cancer in the elderly. *Lung Cancer* 2008;61(2):214-219.
457. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavole A, Dauba J, Debieuvre D, Souquet PJ, Bigay-Game L, Dansin E, Poudenx M, Molinier O, Vaylet F, Moro-Sibilot D, Herman D, Bennouna J, Tredaniel J, Ducolone A, Lebitasy MP, Baudrin L, Laporte S, Milleron B. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9796):1079-1088.
458. Abe T, Yokoyama A, Takeda K, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2011;29:7509.
459. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, Murad A, Franke FA, Precivale M, Araujo LH, Baldotto CS, Vieira FM, Small IA, Ferreira CG, Lilienbaum RC. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2849-2853.
460. Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, Dalesio O, Smit HJ, Stigt JA, Smit EF, van Felius CL, van Putten JW, Slaets JP, Groen HJ. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1520-1527.
461. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA, Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-1597.
462. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009;14(3):253-263.
463. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2895-2902.
464. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. 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):1432-1440.
465. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, Chen R, Hristova-Kazmierski M, Treat J, Obasaju CK, Marciniak M, Gill J, Schiller JH. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591-598.
466. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, Giner V, Efreimidis A, Berchier MC, Collon T, Meert AP, Scherpereel A, Ninane V, Paesmans M, Berghmans T. 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. *Ann Oncol* 2007;18(6):1037-1042.

467. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton JL, Debievre D, Richard P, Haller MA, Milleron B, Herman D, Level MC, Lebas FX, Puyraveau M, Depierre A. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):499-506.
468. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezinek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521-529.
469. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, Hasan B, Torri V, van Meerbeek JP. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/LCPC 01/03). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2331-2340.
470. Perol M, Chouaid C, Perol D, Barlesi F, Gervais R, Westeel V, Crequit J, Lena H, Vergnenegre A, Zalcmán G, Monnet I, Le Caer H, Fournel P, Falchero L, Poudenx M, Vaylet F, Segura-Ferlay C, Devouassoux-Shisheboran M, Taron M, Milleron B. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3516-3524.
471. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M. 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):753-760.
472. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, Yang S, Liu X, Liu Y, Lu S, Wang J, Zhang S, Zhou C, Zhang X, Hayashi N, Wang M. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):466-475.
473. Cai H, Lin Y, Li W, Li X. Maintenance treatment with different strategies in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2013;14(4):333-341.
474. Kabbinar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. ATLAS investigators; overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28(suppl 15):abstract 7526.
475. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, Clark R, Mills GM. 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. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2933-2939.
476. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezanu N, Ciuleanu T, Cucevic B, Gyurkovits K, Ulsperger E, Jassem J, Grgic M, Saip P, Szilasi M, Wiltschke C, Wagnerova M, Oskina N, Soldatenkova V, Zielinski C, Wenczl M. 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):155-163.
477. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabinecarboplatin Belani CP(G-Cb) for patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):abstr 7506.
478. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, Hermann RC, Jotte RM, Beck T, Richards DA, Guba SC, Liu J, Frimodt-Moller B, John WJ, Obasaju CK, Pennella EJ, Bonomi P, Govindan R. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4349-4357.
479. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18(8): 947-953.
480. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L. 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-2362.

## RÉFÉRENCES

481. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-2103.
482. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, Simms L, Fossella F, Sugarman K, Belani CP. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(1):64-70.
483. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, Zhang T, Marrano P, Whitehead M, Squire JA, Kamel-Reid S, Seymour L, Shepherd FA, Tsao MS. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4268-4275.
484. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Milliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(3):300-308.
485. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-988.
486. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofilakis C, Kotsakis A, Papakotoulas P, Rapti A, Agelidou M, Agelaki S, Vamvakas L, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013;119(15):2754-2764.
487. Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). ASCO meeting abstract. *J Clin Oncol* 2013;17:8006.
488. Vazquez S, Lazaro M, Firvida JL, Santome L, Afonso J, Amenedo M, Casal J. Second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer in the epidermal growth factor receptor wild-type population: review of patient profile. *Anticancer Drugs* 2013.
489. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-132.
490. Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, Oikonomopoulos G, De Marinis F. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options. *Anticancer Res* 2011;31(2):649-659.
491. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-368S.
492. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-957.

493. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-246.
494. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ. First-SIGNAL: first-line single-agent 1ressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1122-1128.
495. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. 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 Oncol* 2010;11(2):121-128.
496. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-2388.
497. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-742.
498. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011;74(3):469-473.
499. Bronte G, Rolfo C, Giovannetti E, Cicero G, Pauwels P, Passiglia F, Castiglia M, Rizzo S, Vullo FL, Fiorentino E, Van Meerbeeck J, Russo A. Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;89(2):300-313.
500. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1564-1571.
501. Heymach JV, Nilsson M, Blumenschein G, Papadimitrakopoulou V, Herbst R. Epidermal growth factor receptor inhibitors in development for the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 2):4441s-4445s.
502. Workman P, Clarke PA. Resisting targeted therapy: fifty ways to leave your EGFR. *Cancer Cell* 2011;19(4):437-440.
503. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, Mayo C, Moran T, Mendez P, Cardenal F, Isla D, Provencio M, Cobo M, Insa A, Garcia-Campelo R, Reguart N, Majem M, Viteri S, Carcereny E, Porta R, Massuti B, Queralt C, de Aguirre I, Sanchez JM, Sanchez-Ronco M, Mate JL, Ariza A, Benlloch S, Sanchez JJ, Bivona TG, Sawyers CL, Taron M. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2011;17(5):1160-1168.
504. Hammerman PS, Janne PA, Johnson BE. Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7502-7509.
505. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol* 2009;2009:567486.
506. Ocvirk J, Heeger S, McCloud P, Hofheinz RD. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol Oncol* 2013;47(2):166-175.
507. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3913-3921.

508. Scope A, Lieb JA, Duszka SW, Phelan DL, Myskowski PL, Saltz L, Halpern AC. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(4):614-620.
509. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Ver. 4.03. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), consulté en ligne le 20 janvier 2014.
510. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM, von Pawel J, Temel J, Siena S, Soulieres D, Saltz L, Leyden J. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10(5):345-356.
511. Lacouture ME, Maitland ML, Segaert S, Setser A, Baran R, Fox LP, Epstein JB, Barasch A, Einhorn L, Wagner L, West DP, Rapoport BL, Kris MG, Basch E, Eaby B, Kurtin S, Olsen EA, Chen A, Dancey JE, Trotti A. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer* 2010;18(4):509-522.
512. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, Karthaus M, Riess H, Lipp HP, Hauschild A, Trarbach T, Wollenberg A. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011;22(3):524-535.
513. Wollenberg A, Moosmann N, Klein E, Katzer K. A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGFR receptor inhibition. *Exp Dermatol* 2008;17(9):790-792.
514. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Janne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-2394.
515. Rosell R, Ichinose Y, Taron M, Sarries C, Queralt C, Mendez P, Sanchez JM, Nishiyama K, Moran T, Cirauqui B, Mate JL, Besse B, Reguart N, Perez M, Sanchez JJ. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;50(1):25-33.
516. Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, Valero P, Garcia-Giron C, Velasco A, Izquierdo A, Diz P, Camps C, Castellanos D, Alberola V, Cardenal F, Gonzalez-Larriba JL, Vieitez JM, Maeztu I, Sanchez JJ, Queralt C, Mayo C, Mendez P, Moran T, Taron M. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16(7):1081-1086.
517. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, Mok T, Massuti B, Zamora L, Mate JL, Manegold C, Ono M, Queralt C, Jahan T, Sanchez JJ, Sanchez-Ronco M, Hsue V, Jablons D, Sanchez JM, Moran T. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5878-5885.
518. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, Uchida Y, Koyama N, Murayama Y, Tanaka T, Miyazawa H, Nagata M, Kanazawa M, Hagiwara K, Kobayashi K. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 2006;95(11):1483-1489.
519. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sawa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T, Fukuoka M. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008;98(5):907-914.
520. Ahn MJ, Park BB, Ahn JS, Kim SW, Kim HT, Lee JS, Kang JH, Cho JY, Song HS, Park SH, Sohn CH, Shin SW, Choi JH, Ki CS, Park CK, Holmes AJ, Janne PA, Park K. Are there any ethnic differences in molecular predictors of erlotinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer? *Clin Cancer Res* 2008;14(12):3860-3866.
521. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sanchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361(10):958-967.

## RÉFÉRENCES

522. Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW, Jung SH, Park YH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012;75(1):82-88.
523. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Liu N, Daneshmand M, Marrano P, da Cunha Santos G, Lagarde A, Richardson F, Seymour L, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353(2):133-144.
524. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Liao ML, Bischoff H, Reck M, Sellers MV, Watkins CL, Speake G, Armour AA, Kim ES. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010;28(5):744-752.
525. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Janne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-1019.
526. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Janne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693-1703.
527. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, Shapiro GI, Costa DB, Ou SH, Butaney M, Salgia R, Maki RG, Varella-Garcia M, Doebele RC, Bang YJ, Kulig K, Selaru P, Tang Y, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Iafrate AJ, Camidge DR. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1004-1012.
528. pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation: Crizotinib, 2013. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf>, consulté en ligne le 14 janvier 2014. 11 pages.
529. European Medicines Agency. Xalkori, 2013. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human\\_med\\_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), Consulté en ligne le 14 janvier 2014.
530. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: crizotinib, 2013. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/202570s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202570s006lbl.pdf), consulté en ligne le 14 janvier 2014. 22 pages.
531. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22(10):1010-1019.
532. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30(8):880-887.
533. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin cm, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733-742.
534. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, Buhl R. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37(3):271-276.
535. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. 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):706-714.
536. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(12):1067-1077.

**RÉFÉRENCES**

537. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e400S-419S.
538. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermeylen P, Sculier JP. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23-36.
539. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1471-1477.
540. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366(9494):1385-1396.
541. Johnson BE, Janne PA. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(2):309-322.
542. National Comprehensive Center Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Small cell lung cancer. Version 2.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf), consulté en ligne le 18 février 2014. 51 p.
543. Bozcuk H, Artac M, Ozdogan M, Savas B. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005;104(12):2650-2657.
544. Zhou H, Zeng C, Wei Y, Zhou J, Yao W. Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e73805.
545. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, Brodin O, Joss RA, Kies MS, Lebeau B, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618-1624.
546. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890-895.
547. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, Hochstenbag M, Boersma L, Wouters B, Lammering G, Vansteenkiste J, Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(7):1057-1063.
548. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):543-552.
549. DeRuyscher D, Paris E, LePechoux C, et al. A meta-analysis of randomised trials using individual patient data on the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(Suppl 2):S641-2.
550. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski MA. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4837-4845.
551. Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004;9(6):665-672.
552. Rossi A, Martelli O, Di Maio M. Treatment of patients with small-cell lung cancer: from meta-analyses to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5):498-506.
553. Videtic GM. The role of radiation therapy in small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2013;15(4):405-410.
554. Langer CJ, Swann S, Werner-Wasik M, et al. Phase I study of irinotecan (Ir) and cisplatin (DDP) in combination with thoracic radiotherapy (RT), either twice daily (45 Gy) or once daily (70 Gy), in patients with limited (Ltd) small cell lung carcinoma (SCLC): early analysis of RTOG 0241. ASCO Meeting Abstracts. 2006;24(suppl 18):7058.
555. Movsas B, Moughan J, Komaki R, Choy H, Byhardt R, Langer C, Goldberg M, Graham M, Ettinger D, Johnstone D, Abrams R, Munden R, Starkschall G, Owen J. Radiotherapy patterns of care study in lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4553-4559.

## RÉFÉRENCES

556. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, Clough RW, Garst JL, Crawford J, Shafman TD. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):355-359.
557. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, Ancukiewicz M, Choi NC. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):701-708.
558. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson DH. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-271.
559. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, Gerstner JB, Maksymiuk A, Levitt R, Mailliard JA, Tazelaar HD, Hillman S, Jett JR. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2681-2691.
560. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, Hillman SL, Farr GH, Jr, Tazelaar HD, Krook JE, Geoffroy FJ, Salim M, Arusell RM, Mailliard JA, Schaefer PL, Jett JR. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):943-951.
561. Murray JG, Livingston RB, Shepherd FA, James K, Zee B, Langleben A, Kraut M, Bearden J, Goodwin JW, Grafton C, Turrisi A, Walde D, Croft H, Osaba D, Ottaway J, Gandara D. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2300-8.
562. Viani GA, Boin AC, Ikeda VY, Vianna BS, Silva RS, Santanella F. Thirty years of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Bras Pneumol* 2012;38(3):372-381.
563. Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, Wiernik PH. Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982;66(2):221-230.
564. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Tardivon A, Viader F, Tarayre M, Benhamou S. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):183-190.
565. Cao KJ, Huang HY, Tu MC, Pan GY. Long-term results of prophylactic cranial irradiation for limited-stage small-cell lung cancer in complete remission. *Chin Med J (Engl)* 2005;118(15):1258-1262.
566. Eagan RT, Frytak S, Lee RE, Creagan ET, Ingle JN, Nichols WC. A case for preplanned thoracic and prophylactic whole brain radiation therapy in limited small-cell lung cancer. *Cancer Clin Trials* 1981;4(3):261-266.
567. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, Macbeth FR, Stout R, Machin D. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997;33(11):1752-1758.
568. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR, Hansen M, Rygard J. Prophylactic irradiation in bronchogenic small cell anaplastic carcinoma. A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer* 1980;46(2):279-284.
569. Kristjansen PE, Kristensen CA. The role of prophylactic cranial irradiation in the management of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1993;19(1):3-16.
570. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, Bardet E, Le Pechoux C, Tarayre M, Arriagada R. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998;21(3):193-201.
571. Niiranen A, Holsti P, Salmo M. Treatment of small cell lung cancer. Two-drug versus four-drug chemotherapy and loco-regional irradiation with or without prophylactic cranial irradiation. *Acta Oncol* 1989;28(4):501-505.
572. Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, Kiura K, Kamei H, Hiraki Y, Segawa Y, Hiraki S, Kimura I. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 1993;10(1-2):47-54.

## RÉFÉRENCES

573. Seydel HG, Creech R, Pagano M, Salazar O, Rubin P, Concannon J, Carbone P, Mohuiddin M, Perez C, Matthews M. Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1985;8(3):218-223.
574. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-672.
575. Wagner H, Kim K, Turrisi 3rd A, Jiroutek M, Shaw EG, Einhorn LH, et al. A randomized phase III study of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: final report of an incomplete trial. *Cooperative Oncology Group and Radiation Therapy Oncology Group. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*; 1996;15:A376.
576. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115(4):842-850.
577. Komaki R, Byhardt RW, Anderson T, Libnoch JA, Cox JD, Hansen R, Holoye PY. What is the lowest effective biologic dose for prophylactic cranial irradiation? *Am J Clin Oncol* 1985;8(6):523-527.
578. Kong FM, Lally BE, Chang JY, Chetty IJ, Decker RH, Ginsburg ME, Kestin LL, Langer CJ, Movsas B, Videtic GM, Willers H, Rosenzweig KE. ACR Appropriateness Criteria(R) radiation therapy for small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):206-213.
579. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Arriagada R, Jones R, Wanders R, Lerouge D, Laplanche A. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):467-474.
580. Jeremic B, Wang L. Radiation therapy in Extensive disease small cell lung cancer. In: *Advances in Radiatic Oncoogy in Lung Cancer*, 2nd edition. Ed. Jeremic B. Springer, Berlin, 2011. pp. 505-512.
581. Radiation Therapy Oncology Group. Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extra-cranial irradiation for extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC). <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0937>. Consulté en ligne le 21 mars 2014.
582. Dutch Lung Cancer Study Group. Randomised trial on chest irradiation in extensive disease small cell lung cancer. <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1527>. Consulté en ligne le 21 mars 2014.
583. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GW, Rankin EM, Snee M, Hatton M, Postmus PE, Collette L, Senan S. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009;27(1):78-84.
584. Rosti G, Bevilacqua G, Bidoli P, Portalone L, Santo A, Genestreti G. Small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 2):ii5-10.
585. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, Stewart DJ, Clark PI, Palmer MC, Depierre A, Carmichael J, Krebs JB, Ross G, Lane SR, Gralla R. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-667.
586. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5441-5447.
587. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, Poulin R, Preston AJ, Dane G, Ross G. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2086-2092.
588. Jotte R, von Pawel J, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small cell lung cancer (SCLC). Presented at 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2011;29(15Suppl):abstract 7000.
589. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Calciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(11):1697-1699.
590. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(9):1409-1411.

**RÉFÉRENCES**

591. Brock MV, Hooker cm, Syphard JE, Westra W, Xu L, Alberg AJ, Mason D, Baylin SB, Herman JG, Yung RC, Brahmer J, Rudin cm, Ettinger DS, Yang SC. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(1):64-72.
592. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):977-983.
593. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):215-219.
594. Monnet I. [Chemotherapy for small cell lung cancer with brain metastases]. *Bull Cancer* 2013;100(1):89-93.
595. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011;378(9804):1741-1755.
596. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, Kato Y, Usuda J, Kajiwara N, Uchida O, Ohira T, Hirano T, Mukai K, Kato H, Ikeda N. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2010;21(1):89-93.
597. Ruggieri M, Scocchera F, Genderini M, Mascaro A, Paolini A. Therapeutic approach of carcinoid tumours of the lung. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000;4(1-2):43-46.
598. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg* 2004;77(5):1781-1785.
599. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2010;89(3):998-1005.
600. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, Marulli G, Nicotra S, Bulf R, Schiavon M, Sartori F. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(2):186-191.
601. Kosmidis PA. Treatment of carcinoid of the lung. *Curr Opin Oncol* 2004;16(2):146-149.
602. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Kuipers S, Middeldorp S, Dickinson HO, Bryant A, Schunemann H. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(4):CD006652.
603. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1266-1271.
604. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, Mornet M, Brun J, Hurdebourcq JP, Lemarie E. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994;74(1):38-45.
605. Dooley C, Kaur R, Sobieraj DM. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30(3):367-380.
606. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
607. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1588-1594.
608. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007;110(8):1860-1867.
609. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3150-3157.
610. Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, Leighton J, Booth B, Gobburu JV, Rahman A, Hsieh Y, Wood R, Vause D, Pazdur R. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2394-2399.

## RÉFÉRENCES

611. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(3):433-439.
612. Lopez-Olivo MA, Shah NA, Pratt G, Risser JM, Symanski E, Suarez-Almazor ME. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2012;20(11):2985-2998.
613. Fili S, Karalaki M, Schaller B. Mechanism of bone metastasis: the role of osteoprotegerin and of the host-tissue microenvironment-related survival factors. *Cancer Lett* 2009;283(1):10-19.
614. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, Sarosi I, Morony S, Rubin E, Sarao R, Hojilla CV, Komnenovic V, Kong YY, Schreiber M, Dixon SJ, Sims SM, Khokha R, Wada T, Penninger JM. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006;440(7084):692-696.
615. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39(1):97-104.
616. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1221-1228.
617. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-822.
618. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-1132.
619. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman R, Paterson AH, Peterson MC, Fan M, Kinsey A, Jun S. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4431-4437.
620. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-5139.
621. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG121: The diagnosis and treatment of lung cancer (update). London, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54199/54199.pdf> Consulté en ligne le 7 avril 2014.
622. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001793.
623. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(1):1-18.
624. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004721.
625. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):594-605.
626. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.
627. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, Lagerlund M, Bruland O. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79(3):278-284.

## RÉFÉRENCES

628. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, Scheib T, Walter K, Nieder C, Schnabel K, Berberich W, Kubale R, Fuchs M. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):1085-1089.
629. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75(1):54-63.
630. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggeraad RG, Hoogenhout J, Warlam-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52(2):101-109.
631. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1423-1436.
632. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-124.
633. Broos P, Reynders P, van den Bogert W, Vanderschot P. Surgical treatment of metastatic fracture of the femur improvement of quality of life. *Acta Orthop Belg* 1993;59 Suppl 1:52-56.
634. Burdon JG, Pain MC, Rubinfeld AR, Nana A. Chronic lung diseases and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur Respir J* 1994;7(7):1342-1349.
635. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F. The course of symptom frequency and intensity in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):104-112.
636. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 1986;89(2):234-236.
637. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(6):613-618.
638. Nosedà A, Carpioux JP, Markstein C, Meyvaert A, de Maertelaer V. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J* 1997;10(5):1079-1083.
639. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, Liu Y, Husain A, Sussman J, Earle C. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1151-1158.
640. Williams cm. Dyspnea. *Cancer J* 2006;12(5):365-373.
641. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012;51(8):996-1008.
642. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Young IH, Bull J, Wilcock A, Booth S, Wheeler JL, Tulsy JA, Crockett AJ, Currow DC. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9743):784-793.
643. Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004;90(2):366-371.
644. Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Strasser F, Morice RC, Pisters K. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003;17(8):659-663.
645. Philip J, Gold M, Milner A, Di Julio J, Miller B, Spruyt O. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;32(6):541-550.
646. Booth S, Kelly MJ, Cox NP, Adams L, Guz A. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1515-1518.
647. Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, Schoeller T, Hanson J. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993;342(8862):13-14.
648. Davidson PM, Johnson MJ. Update on the role of palliative oxygen. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5(2):87-91.
649. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, Morton SC, Hughes RG, Hilton LK, Maglione M, Rhodes SL, Rolon C, Sun VC, Shekelle PG. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148(2):147-159.

**RÉFÉRENCES**

650. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forciea MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-146.
651. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* 1995;22(2 Suppl 3):58-63.
652. Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review. *Clin Chest Med* 2013;34(3):459-471.
653. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(4):380-387.
654. Hsia D, Musani A. Management of malignant pleural effusions. *Curr Respir Care Rep* 1983;1:73-81.
655. Dresler cm, Olak J, Herndon JE, 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, Kernstine KH, Demmy T, Jablons DM, Kohman L, Daniel TM, Haasler GB, Sugarbaker DJ. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005;127(3):909-915.
656. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F, Loddenkemper R, Herth FJ, Gasparini S, Marquette CH, Becke B, Froudarakis ME, Driesen P, Bolliger CT, Tschopp JM. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007;369(9572):1535-1539.
657. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999;177(5):437-440.
658. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001;119(6):1901-1905.
659. Janssen J. Pleurodesis. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and practice of interventional pulmonology*. New York: Springer; 2012. p. 623-630.
660. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129(2):362-368.
661. Putnam JB, Jr., Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, Lee RB, Payne DK, Graeber G, Kovitz KL. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86(10):1992-1999.
662. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, Davies CW, Grayez J, Harrison R, Prasad A, Crosthwaite N, Lee YC, Davies RJ, Miller RF, Rahman NM. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(22):2383-2389.
663. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(7):587-610.
664. Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, Bailey KR, Sinak LJ, Urban LH, Hayes SN. Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clin Proc* 2000;75(3):248-253.
665. Krause TJ, Margiotta M, Chandler JJ. Pericardio-peritoneal window for malignant pericardial effusion. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172(6):487-488.
666. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20(1):3-10.
667. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO, Sloan JA. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 2004;126(6):1733-1741.
668. Gritz ER, Demark-Wahnefried W. Health behaviors influence cancer survival. *J Clin Oncol* 2009;27(12):1930-1932.
669. Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(10):2287-2293.
670. Holmes MD, Murin S, Chen WY, Kroenke CH, Spiegelman D, Colditz GA. Smoking and survival after breast cancer diagnosis. *Int J Cancer* 2007;120(12):2672-2677.

671. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, Kodama N, Ogawara M, Matsui K, Masuda N, Takada M, Sobue T, Furuse K. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer* 1998;78(3):409-412.
672. Porock D, Nikolett S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2004;27(1):71-78.
673. Sorensen LT, Horby J, Friis E, Pilsgaard B, Jorgensen T. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(8):815-820.
674. Waller LL, Miller AA, Petty WJ. Using erlotinib to treat patients with non-small cell lung cancer who continue to smoke. *Lung Cancer* 2010;67(1):12-16.
675. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, Garden AS, Sturgis EM, Cinciripini PM. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer* 2009;115(19):4636-4644.
676. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD, McNeel T. Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8884-8893.
677. Cooley ME, Sarna L, Kotlerman J, Lukanich JM, Jaklitsch M, Green SB, Bueno R. Smoking cessation is challenging even for patients recovering from lung cancer surgery with curative intent. *Lung Cancer* 2009;66(2):218-225.
678. McBride cm, Ostroff JS. Teachable moments for promoting smoking cessation: the context of cancer care and survivorship. *Cancer Control* 2003;10(4):325-333.
679. Walker MS, Vidrine DJ, Gritz ER, Larsen RJ, Yan Y, Govindan R, Fisher EB. Smoking relapse during the first year after treatment for early-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2370-2377.
680. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995;155(18):1933-1941.
681. Black JH, 3rd. Evidence base and strategies for successful smoking cessation. *J Vasc Surg* 2010;51(6):1529-1537.
682. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e437S-454S.
683. Monteil J, Vergnenegre A, Bertin F, Dalmay F, Gaillard S, Bonnaud F, Melloni B. Randomized follow-up study of resected NSCLC patients: conventional versus 18F-DG coincidence imaging. *Anticancer Res* 2010;30(9):3811-3816.
684. Subotic D, Mandaric D, Radosavljevic G, Stojisic J, Gajic M, Ercegovic M. Relapse in resected lung cancer revisited: does intensified follow up really matter? A prospective study. *World J Surg Oncol* 2009;7:87.
685. Korst RJ, Kansler AL, Port JL, Lee PC, Altorki NK. Accuracy of surveillance computed tomography in detecting recurrent or new primary lung cancer in patients with completely resected lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):1009-1015.
686. Colombi D, Di Lauro E, Silva M, Manna C, Rossi C, De Filippo M, Zompatori M, Ruffini L, Sverzellati N. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment. *Diagn Interv Radiol* 2013;19(6):447-456.
687. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Jr., Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22(2):330-353.