

PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

A. SIBILLE (1), A. PAULUS (2), M. MARTIN (3), M. BOURHABA (4), N. BARTHÉLEMY (5), M. RADERMECKER (6), J-L. CORHAY (7), R. LOUIS (8), B. DUYSINX (7)

RÉSUMÉ : Déjà reconnu comme la première cause de mortalité chez l'homme, le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) est également devenu l'une des premières causes de décès par cancer chez la femme. Sa prise en charge repose sur un bilan locorégional, médiastinal et extra-thoracique rigoureux permettant une stadification précise qui, non seulement, revêt une signification pronostique, mais conditionne également les options thérapeutiques. Cette revue de la littérature se propose de présenter la stratégie multidisciplinaire actuellement reconnue dans le traitement du CBNPC.
MOTS-CLÉS : *Oncologie pulmonaire - Cancer pulmonaire non à petites cellules - Chimiothérapie - Radiothérapie*

MANAGEMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Summary : Already known as the first cause of mortality in men, non-small cell lung cancer (NSCLC) is nowadays a major cause of cancer-related death in women. Its approach relies on a thorough locoregional and extra-thoracic assessment allowing a precise staging which not only has prognostic value, but also determines the therapeutic options. This review presents the current multidisciplinary strategy agreement on the treatment of NSCLC.

KEYWORDS : *Pulmonary oncology - Non-small cell lung cancer - Chemotherapy - Radiotherapy*

INTRODUCTION, INCIDENCE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2008, le nombre de nouveaux cas de cancers bronchiques s'élevait, de par le monde, à 1.600.000 (1). En 2011, en Belgique, on a atteint 8.000 nouveaux cas (2). En termes de prévalence et de mortalité, le cancer pulmonaire apparaît en première place chez l'homme et en deuxième chez la femme (3). Il provoque, dans notre pays, quelque 6.000 décès par an. Le nombre de femmes atteintes est en constante augmentation, ce qui reflète la progression de la consommation tabagique dans le sexe féminin. Outre l'âge croissant de la population globale, la prévalence multifactorielle dans les pays en voie de développement explique l'augmentation soutenue de la prévalence globale. Le tabac reste le principal facteur causal, mais d'autres agents étiologiques ont été reconnus comme l'amiante, le nickel, le chrome, l'arsenic, le radon et la pollution intérieure et extérieure (1).

ANATOMOPATHOLOGIE

On distingue deux grands types de cancer bronchique : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC, 80 à 85 %) et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC, 10 à 15 %).

Les CBNPC comprennent les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes dits «NOS» (not otherwise specified). Ceux-ci regroupent les CBNPC ne pouvant être catégorisés, notamment en raison de leur faible différenciation. L'utilisation d'un éventail de tests immunohistochimiques et l'algorithme proposé par le consensus belge ont permis de réduire très nettement le nombre de ces cas (4). L'évolution de la composition des cigarettes (présence de filtre de goudron sur les cigarettes induisant une inhalation plus profonde dans le poumon, ainsi qu'une proportion plus importante de nitrosurée) fait de l'adénocarcinome l'histologie dominante. Son aspect peut être très hétérogène (acinaire, papillaire, lépidique, micropapillaire, solide, mucineux), souvent au sein d'une même tumeur. A noter que l'appellation «bronchiolo-alvéolaire» a été délaissée depuis 2010 pour une classification distinguant des lésions pré-invasives, minimales invasives, invasives ou des variantes, chacune déclinée selon le «pattern» histologique prédominant (5). En 2015, paraîtra une nouvelle classification anatomo-pathologique globale de l'OMS incluant des modifications pour les trois grands sous-types de CBNPC.

Par ailleurs, la recherche moléculaire a permis d'identifier différents profils mutationnels impliqués dans les voies de signalisation intracellulaire qui stimulent la prolifération, l'invasion, la métastatisation de la cellule cancéreuse, l'angiogenèse, ou qui inhibent l'apoptose. En particulier, la voie des tyrosines kinases, activées par le récepteur de l'Epithelial Growth Factor (EGFR), a justifié le recours aux inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI), une des thé-

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Clinique associé, (7) Professeur de Clinique, (8) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, (4) Chef de Clinique associé, Service d'Oncologie, CHU de Liège.

(5) Professeur de Clinique, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(6) Professeur de Clinique, Service de Chirurgie thoracique et vasculaire, CHU de Liège.

rapies ciblées les plus utilisées. De nombreuses autres mutations ont été décrites et constituent l'objet de recherches cliniques et précliniques. Il est important de souligner que ces mutations ne sont présentes que dans une petite proportion des CBNPC et presque exclusivement dans les adénocarcinomes. La valeur pronostique de la mutation EGFR et la tolérance nettement meilleure des EGFR TKI justifient la recherche systématique du statut mutationnel EGFR.

EVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique dépend, d'une part, de la tumeur (histologie et bilan d'extension) et, d'autre part, du patient (performance status (PS), comorbidités et statut cardio-pulmonaire, préférences).

Le bilan préthérapeutique comportera une biologie générale (hémogramme, fonctions hépatique et rénale, les marqueurs tumoraux n'ayant pas de valeur diagnostique) et des épreuves fonctionnelles respiratoires (éventuellement complétées par une ergospirométrie) (6). L'évaluation histologique de la tumeur constitue évidemment un élément-clé du plan thérapeutique, tout comme le bilan d'extension. Celui-ci comportera une tomodensitométrie (CT) thoraco-abdominale avec contraste incluant les surrénales. En raison de sa meilleure sensibilité, une résonance magnétique nucléaire (IRM) cérébrale sera préférée au scanner avec contraste en cas de symptômes neurologiques ou en l'absence de lésion à distance. La tomographie à émission de positons (TEP) apporte principalement une plus-value dans l'évaluation loco-régionale (7).

L'exploration aussi exhaustive que possible du médiastin représente une étape cruciale qui requiert la plus grande minutie par l'intégration des données morphologiques (CT), métaboliques (TEP) et cyto-histologiques (ponction sous échographie endo-bronchique (EBUS), endo-oesophagienne (EUS) et médiastinoscopie). Un algorithme très récemment publié par l'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) indique la nécessité d'investigation cyto-histologique du médiastin en fonction de la tumeur et des caractéristiques morphologiques (petit axe) et métaboliques (hyperfixation en TEP) des adénopathies (8). La mise en évidence d'un épanchement pleural ou péricardique imposera une investigation (thoracocentèse, pleuroscopie) de manière à ne pas récuser un patient potentiellement curable à une chirurgie d'exérèse.

Ce bilan permet une stadification précise selon les suggestions de l'Union Internationale Contre le Cancer (9). Elle comporte trois volets : la tumeur primitive (T) avec sa taille et ses rapports aux structures adjacentes, l'atteinte ganglionnaire (N, pour «node») par rapport à la tumeur et les métastases à distances (M) (tableau I) (9). Cette stadification conditionne le choix du traitement, mais également le pronostic direct du patient. En effet, plus le stade est élevé, plus brève est la survie (9). Ainsi, la survie à 5 ans pour un stade IA est de l'ordre de 60-65 % tandis qu'elle tourne autour de 1 % pour un stade IV. La majorité des patients se présentant à un stade avancé, on comprend aisément le pronostic sombre du cancer du poumon.

TRAITEMENT DES CBNPC DE STADE PRÉCOCE (STADES I ET II)

Le sevrage tabagique reste le préliminaire à la prise en charge préventive et curative du CBNPC. La chirurgie d'exérèse constitue la pierre angulaire du traitement des CBNPC de stade précoce et potentiellement curables. Elle nécessite un statut fonctionnel suffisant (VEMS > 1.500 ml pour la lobectomie et > 2.000 ml pour la pneumectomie; DLCO > 80 %; VO2max > 15 ml/kg/min). Cette chirurgie inclut une évaluation minutieuse et aussi exhaustive que possible (curage) des aires ganglionnaires, tant hilaires que médiastinales. L'alternative pour les patients médicalement inopérables consiste aujourd'hui en la radiofréquence ou la radiothérapie stéréotaxique, en particulier pour les tumeurs inférieures à 3 cm (10).

De nombreux essais thérapeutiques ont été menés pour évaluer la place des traitements adjuvants * (tableau II) (11-15, 16) ou néoadjuvants** (tableau III) (17, 18-21). Quatre essais ont montré un bénéfice significatif de la chimiothérapie (CT) adjuvante dans les stades II et IIIA d'emblée réséqués (gain de survie de + 4,1 à 15 % à 5 ans) (22). L'effet favorable de la CT post-opératoire a été démontré avec des doublets à base de platine (cycle de 3 semaines; dose totale > 300 mg/m²). C'est avec la vinorelbine que ce concept a été le mieux illustré,

* Traitement adjuvant : traitement auxiliaire, appliqué en post-opératoire pour compléter le traitement chirurgical

** Traitement néoadjuvant : traitement auxiliaire administré avant l'intervention dans le but, notamment, de réduire la taille de la tumeur et de faciliter une chirurgie plus efficace.

mais d'autres choix sont possibles. Pour les stades IA complètement réséqués, il n'y a pas de bénéfice d'une CT adjuvante. L'intérêt de cette CT pour les stades IB est incertain, mais probable pour les tumeurs de plus de 4 cm (16). Pour les stades IIA N0, une CT adjuvante peut être proposée, surtout s'il existe un envahissement pleural, une angio- ou lympho-invasion, un index mitotique élevé ou une hyperfixation intense en TEP. Pour les stades IIA N1 et IIB, la CT adjuvante est recommandée. Quant à la radiothérapie (RT) adjuvante, elle est délétère sur la survie dans les stades précoces (23).

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt de l'induction par CT par rapport à une chirurgie seule ou avec CT adjuvante dans les stades précoces. La première étude prospective a montré un bénéfice significatif de la CT dans les stades I et II au prix d'une mortalité post-opératoire légèrement majorée, quoique de manière non significative (17).

Les autres études ont été prématurément interrompues lorsque le bénéfice de la CT adjuvante a été rapporté, la poursuite d'un bras

chirurgie exclusive n'étant plus éthique. Néanmoins, trois méta-analyses ont montré que la CT préopératoire améliorerait significativement la survie avec un gain comparable à celui obtenu après la CT adjuvante (20, 21, 24, 25).

Le choix entre une CT néoadjuvante ou adjuvante suscite toujours de nombreux débats. La mise en œuvre plus précoce du traitement, le taux de réponse et, surtout, la meilleure compliance plaident pour la CT néoadjuvante. La stadification chirurgicale plus précise et l'étude de marqueurs biologiques sur pièce d'exérèse dans la perspective d'un traitement personnalisé en cas de rechute plaident, par contre, pour la CT post-opératoire. Aucun essai n'a, en outre, démontré une différence significative dans la survie globale entre la néo-adjuvance et l'adjuvance (26).

Dans plus de 10 % des cas, le bilan médiastinal sera révisé sur base des données opératoires (stade pIIIA «unforeseen» N2). Chez ces patients, une CT adjuvante est recommandée.

TABLEAU I. CLASSIFICATION TNM SELON L'IALSC 2009

T et M	N0	N1	N2	N3
T1 : Absence d'invasion de la plèvre viscérale et d'un tronc souche bronchique T1a: Tumeur ≤ 2cm (grand diamètre) T1b: Tumeur > 2 et ≤ 5 cm	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 : Invasion d'un tronc souche bronchique mais ≥ 2cm de la carène ou de la plèvre viscérale ou associée à une atélectasie consolidation lobaire T2a: Tumeur > 3 et ≤ 5 cm T2b: Tumeur > 5 et ≤ 7 cm	IB	IIB	IIA	IIIB
T3 : Invasion de la plèvre pariétale, de la paroi thoracique, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre médiastinale, du péricarde invasion d'un tronc souche bronchique < 2 cm de la carène ou de la plèvre viscérale ou associée à une atélectasie consolidation pulmonaire Plusieurs nodules dans le même lobe Tumeur > 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 : Invasion du médiastin, cœur, vaisseaux, trachée, nerf récurrent laryngé, de l'œsophage, le corps vertébral, la carène. Plusieurs nodules dans des lobes différents homolatéraux	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a : Effusion pleurale ou péricardique Nodules dans le poumon controlatéral M1b : Métastase extrathoracique	IV	IV	IV	IV
N0 : aucune atteinte ganglionnaire; N1: atteinte ganglionnaire hilare; N2: atteinte ganglionnaire médiastinale homolatérale; N3: atteinte ganglionnaire hétérolatérale ou supra-claviculaire				

TABLEAU II. ESSAIS RÉCENTS DE CT ADJUVANTE

Essai	Année	N=	Stade	Protocole	MS Bras Contrôle	MS Bras Expér	Survie 5 ans Contrôle (%)	Survie 5 ans Expér (%)	p
ALPI	2003	1209	I-IIA	MVP**	55,2	48	n.c.	n.c.	NS
BLT	2004	381	I,II,IIIA	Doublet Platine**	32,6	33,9	51 (2 ans)	53 (2 ans)	NS
IALT	2004	1867	I,II,IIIA	VincaP ou P-EP**	44,4	50,8	50,8	44,5	0.03
UFT	2004	999	I	UFT ou P	n.c.	n.c.	85	88	0.04
JBR10	2005	482	IB, II	Vnr P	73	94	54	69	0.009
ANITA	2006	840	IB,II, IIIA	Vnr P**	43,7	65,7	42,6	51,2	0.017
CALGB 9633	2008	344	IB	Carbo-Pac	78	95	95	95	NS

CT : chimiothérapie; n: nombre; MS : moyenne de survie (mois); Contr : contrôle; Expér: expérimental; NS : non significatif; nc : non connu; MVP : mitomycin, vindesine, cisplatine; ** RT adjuvante (optionnelle; systématique dans ALPI); VincaP : vincaloid (vindesine-vinblastine-vinorelbine)-cisplatine; EP : etoposide; UFT : tegafur-uracil; Vnr : vinorelbine; P : cisplatine; Carbo-Pac : carboplatine-paclitaxel.

TABLEAU III. ESSAIS RÉCENTS DE CT NÉO-ADJUVANTE

Essai	Année	N=	Stade	Protocole	Question posée	MS Contrôle	MS Expér	Survie 5 ans Contrôle (%)	Survie 5 ans Expér(%)	p
MIP91	2002	355	IB,II, IIIA	MIP	CT pré-op ?	36	37	35,3 (4a)	43,9 (4a)	NS
MRCLU 22	2007	519	I-III	Doublet Platine	CT pré-op ?	55	54	45	44	NS
Van Meer-beeck	2007	579	IIIA-N2	Cis-EP	Chirurgie ?	17,5	16,4	14	15,7	NS
Felip	2010	624	IA-II	Carbo-Pac	CT pré vs post-op ?	nc	nc	44	Pré-op: 46,6 % Post-op: 45,5 %	NS

CT : chimiothérapie; n : nombre; MS : moyenne de survie (mois); Contr : contrôle; Expér : expérimental; Pré : pré-opératoire; péri : péri-opératoire; post : post-opératoire; nc : non connue; MIP: mitomycine, ifosfamide, cisplatine; Cis-EP : cisplatine- etoposide; Carbo-Pac : carboplatine-paclitaxel;

La RT médiastinale post-opératoire est optionnelle.

TRAITEMENT DES CBNPC DE STADE LOCO-RÉGIONAL AVANCÉ (STADES IIIA ET IIIB)

Les CBNPC de stade III constituent un groupe très hétérogène qui reste, de nos jours, le sujet de nombreuses controverses. La chirurgie demeurant le meilleur vecteur de curabilité en oncologie pulmonaire, la première étape consiste à distinguer, lors du bilan préthérapeu-

tique, les tumeurs potentiellement résecables des tumeurs d'emblée inopérables (tableau IV) (27). Pour cela, un bilan médiastinal pré-thérapeutique minutieux et l'évaluation par un chirurgien expérimenté sont indispensables (résécabilité de la tumeur).

Dans tous les cas, la chimiothérapie est un élément clé du traitement des stades localement avancés. Pour les stades T3N1 et pour les «N2 résecables», la chirurgie sera complétée par une CT périopératoire (néoadjuvante ou adjuvante)

à base de platine. En présence d'une résection incomplète ou d'une atteinte ganglionnaire médiastinale ou pariétale résiduelle, une RT postopératoire doit être proposée. Celle-ci peut augmenter le contrôle local, sans toutefois améliorer la survie globale (28). Dans notre centre du CHU liégeois, l'option d'une induction par CT est le plus souvent privilégiée pour ces stades IIIA résécables; cette attitude repose sur les essais cliniques en faveur de la CT néo-adjuvante (tableau III) (21). L'utilisation de la chimiothérapie permet d'intégrer, dans la décision thérapeutique, la notion de «downstaging» médiastinal (réduction préopératoire du stade anatomopathologique d'une néoplasie) qui est un facteur pronostique important (29) et un traitement des micrométastases potentielles. Par ailleurs, ce traitement néo-adjuvant nous semble permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une chirurgie secondaire. La «non-réponse» à la CT d'induction oriente vers un traitement associant radio- et chimiothérapie.

La question du type d'induction (CT vs RT-CT concomitante) reste sujet à débat. Actuellement, aucun gain de survie n'a pu être observé en faveur du protocole associatif qui demeure toutefois plus toxique qu'une induction chimiothérapeutique seule (30). Enfin, deux études randomisées ont mis en doute la nécessité d'une chirurgie systématique, en particulier pour la pneumectomie droite post induction en mon-

trant, dans les 2 bras RT-CT vs RT-CT suivie de chirurgie, une survie médiane (respectivement 17,5 vs 16,4 mois et 22,4 vs 23,6; NS) et une survie à 5 ans (14 vs 15,7 mois et 27 vs 20 mois; NS) équivalentes (19, 31), tout en suggérant un bénéfice en cas de lobectomie.

En cas de CBNPC locorégionalement avancé inopérable (stades IIIA N2 non résécables et IIIB), une association de CT et de RT constitue le standard de traitement. Malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières années, leur pronostic reste mauvais avec des taux de survie globale entre 35 et 40 % à 2 ans et autour de 15 % à 5 ans. L'association d'une CT à une RT tant séquentielle que concomitante est supérieure à la RT seule (32). Plusieurs études ont montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant (tableau V) (33-35), mais au prix d'une toxicité plus importante. Une méta-analyse des essais comparant CT-RT séquentielle et concomitante confirme la supériorité, en termes de survie globale, de l'association concomitante, de l'ordre de 4,5 % à 5 ans ($p = 0,004$) (36). La RT-CT concomitante réduit le taux de rechutes locales de 6 % à 5 ans par rapport au schéma séquentiel ($p = 0,01$), au prix d'une augmentation très nette de la toxicité œsophagienne aiguë pour une toxicité pulmonaire pratiquement identique. Le gain en survie globale par rapport à l'approche séquentielle semble se faire par un meilleur contrôle local. L'association concomitante de

TABEAU IV. EVALUATION DE LA RÉSECABILITÉ TUMORALE DES STADES III SELON LA CLASSIFICATION cTNM

Stade	cTNM	Option thérapeutique	
IIIA	T3, N1	Tumeur résécable	
	T4, N0-1	Tumeur non résécable (excepté de rares exérèses élargies dans des centres sélectionnés d'expertise)	
	T1-3, N2	IIIA1 : N2 sur pièce de résection (post-opératoire)	Résécable par définition
		IIIA2 : N2 à la thoracotomie (per-opératoire)	Continuer l'exérèse si la résection est réalisable
		IIIA3 : «non IIIA4» au bilan préopératoire :	Résécabilité discutée au cas par cas
IIIA4 : au bilan préopératoire : adénopathies multizonales, bulky en TDM, fixées ou rupture capsulaire à la médiastinoscopie		Tumeur non résécable	
IIIB	T4, N2	Tumeur non résécable	
	Tous T, N3	Tumeur non résécable	
cTNM: clinical Tumor Node Metastasis			

TABLEAU V. CBNPC IRRÉSÉCABLE IIIA (N2) ET IIIB
RÉSULTATS DES ÉTUDES RANDOMISÉES DE PHASE III CHIMIO-RADIOTHÉRAPIE SÉQUENTIELLE VS CONCOMITANTE

Essais	N	Dose RT (Grays)	Médiane de survie globale (mois)	Survie à 2 ans (%)	Survie à 5 ans (%)	Oesophagite grade 3-4 (%)
Radio-chimiothérapie séquentielle						
Furuse K	158	56	13,3	27,4	8,9	3
RTOG 94-10	199	63	14,6	32	12	4
GLOT-GFPC NPC 95-01	101	66	14,4	26	8,8	3
Radio-chimiothérapie concomitante						
Furuse K	156	56	16,5	34,6	15,8	4
RTOG 94-monofractionné	200	63	17	35	21	25
RTOG 94-10 bifractionné	193	69,6	15,2	34	17	44
GLOT-GFPC NPC 95-01	100	66	16,1	39	18,5	32
N: nombre de patients; RT: radiothérapie						

CT-RT est, dès lors, aujourd'hui la meilleure stratégie thérapeutique face aux CBNPC localement avancés non résécables chez les patients en bon état général. La chimiothérapie consiste en un doublet associant le platine à la vinorelbine, l'étoposide, la gemcitabine ou aux taxanes (19, 31); (37-40). Notre groupe privilégie le schéma de Vokes (cisplatine-vinorelbine en 4 cycles; RT monofractionnée jusque 66 Gy en 33 fractions) (41). En cas d'impossibilité de réaliser un schéma concomitant, une administration séquentielle peut être proposée.

TRAITEMENT DES CBNPC DE STADE MÉTASTATIQUE (STADE IV)

La plupart des patients se présentent à un stade avancé de la maladie. Longtemps, une attitude défaitiste a été adoptée face au sombre pronostic de l'affection (médiane sans traitement de 4 à 5 mois) (42). L'introduction des sels de platine a apporté un premier souffle d'espoir en doublant la médiane de survie (43, 44). Depuis une dizaine d'années, la ligne de conduite dans le traitement du CBNPC de stade avancé est celle du traitement individualisé. Cette personnalisation thérapeutique peut se faire par la modulation de la chimiothérapie ou par l'introduction d'un traitement agissant sur les «drivers» oncogéniques tumoraux (EGFR TKI, inhibiteurs de l'ALK ou de ROS1). Outre cette approche du cancer centrée sur

la tumeur, une nouvelle approche se dessine, appelée immunothérapie, qui vise à restaurer une réponse immunitaire adéquate et, par là, à contrôler la maladie tumorale.

PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

La décision du traitement de première ligne du CBNPC métastatique repose sur l'intégration de paramètres liés au patient et liés à la tumeur (type histologique prédominant, présence éventuelle d'une mutation génétique).

Le traitement de première ligne des carcinomes non épidermoïdes dépend de la mise en évidence ou non d'une mutation activatrice de l'EGFR. Plusieurs mutations oncogéniques ont été mises en évidence, les plus connues étant celles de l'EGFR et le réarrangement EML4-ALK. Même si elles sont rares (< 10 % des patients), ces mutations doivent être recherchées de manière systématique au vu de la supériorité des TKI sur la CT standard en termes de taux de réponse (response rate, RR), de survie sans progression (progression free survival, PFS), de moindre toxicité et de qualité de vie (45-51). Jusqu'il y a peu, aucune différence en termes de survie globale (overall survival, OS) n'avait été démontrée, probablement par l'usage de TKI chez les patients initialement traités par CT (cross-over). Mais, une analyse groupée très récente de deux études cliniques comparables démontre un gain de survie globale de 12 à 13

mois pour les délétions de l'exon 19 chez les patients sous afatinib comparativement à la CT standard (52). Le gefitinib, l'afatinib et l'erlotinib sont donc recommandés en première ligne pour ces CBNPC non épidermoïdes mutés pour l'EGFR (53). Les EGFR TKI peuvent aussi, vu leur moindre toxicité, être donnés chez les patients en mauvais état général (PS 3). En présence d'un réarrangement ALK (~3 % des patients), le crizotinib pourra être proposé en seconde ligne et, prochainement peut-être, en première ligne. D'autres thérapies ciblées sont en cours d'investigation clinique.

La grande majorité des carcinomes non épidermoïdes sont de statut non muté. Leur traitement consiste en 4 à 6 cycles d'un doublet associant un platine à un cytostatique de 3^{ème} génération (vinorelbine, gemcitabine, taxanes, pemetrexed). Le cisplatine apparaît préférable au carboplatine (54), mais est plus toxique. Cette combinaison a démontré une augmentation de la survie et une amélioration de la qualité de vie et du contrôle des symptômes chez les patients qui ont un bon état général (PS 0-1) (14). L'association platine-pemetrexed est préférée pour les carcinomes non épidermoïdes au doublet platine-gemcitabine en raison d'un rapport efficacité-tolérance très favorable et d'un bénéfice en survie (+ 2,6 mois), démontré dans une analyse de sous-groupes d'une large étude randomisée de phase 3 (55). Néanmoins, aucune autre analyse prospective n'a confirmé cette donnée. Il n'existe, par ailleurs, aucune étude comparant le doublet platine-pemetrexed avec les autres doublets disponibles. Un doublet sans sel de platine peut être envisagé s'il existe une contre-indication aux platines, notamment en présence d'une altération de l'état général (PS 2) ou chez le patient âgé, et ce, avec un taux de survie semblable bien que pour un taux de réponse inférieur (56). L'adjonction de bevacizumab, anticorps monoclonal anti-angiogénique, a montré une augmentation du RR et de la PFS en association avec un doublet à base de platine (57, 58). Il n'est toutefois pas remboursé en Belgique.

Le traitement de première ligne des carcinomes épidermoïdes repose également sur une association platine-cytostatique de 3^{ème} génération, sans que l'un de ces derniers n'émerge en termes de supériorité. Ici, le bevacizumab est clairement contre-indiqué (57, 58). En présence d'un PS 2, le choix se portera soit sur une monothérapie, soit sur une bithérapie fondée sur le carboplatine associé à l'un des cytostatiques précités, la toxicité du cisplatine étant

rédhibitoire. Les patients ayant un PS 3 ou 4 bénéficieront d'un traitement symptomatique de confort seul.

TRAITEMENT DE MAINTENANCE

La maintenance est la poursuite de l'administration d'un traitement après un nombre défini de cycles de CT (4 à 6) lorsque la pathologie est stable ou présente une réponse. Le traitement peut être continué jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. On distingue la maintenance de continuation (maintien d'une des drogues du traitement d'induction) et la «switch maintenance» (utilisation d'une autre drogue que dans le traitement initial).

Le bénéfice d'une thérapie de maintenance en termes de PFS et d'OS par rapport au bras placebo a été rapporté pour le pemetrexed (59, 60) et l'erlotinib (61), et ce, au prix d'une toxicité majorée, mais acceptable, et sans détérioration de la qualité de vie. La maintenance peut dès lors être proposée par pemetrexed chez les carcinomes non épidermoïdes ou par erlotinib dans tous les types histologiques pour les maladies stables ou ayant répondu à la chimiothérapie d'induction.

SECONDE LIGNE DE TRAITEMENT

La chimiothérapie de deuxième ligne du CBNPC améliore les symptômes et la survie chez les patients avec un PS de 0 à 2. Trois traitements sont validés dans cette indication.

Le docetaxel a montré, comparativement aux soins de confort, un bénéfice de survie significatif malgré un RR objectif faible (62). Dans les carcinomes non épidermoïdes, le pemetrexed présente une activité similaire au docetaxel en termes de réponse et de survie, mais avec un profil de tolérance plus favorable (63). Une bithérapie en deuxième ligne a démontré une meilleure réponse ainsi qu'une PFS améliorée, mais n'influence pas l'OS en comparaison à une monothérapie (64).

Quel que soit le statut mutationnel EGFR, l'erlotinib a montré un bénéfice en termes d'OS, de RR et de PFS par rapport au placebo et une efficacité équivalente au docetaxel ou au pemetrexed, mais avec une meilleure tolérance (65, 66).

Enfin, l'inclusion dans des protocoles d'études cliniques reste fondamental non seulement au bénéfice direct du patient, mais également pour le développement de nouvelles voies de traitement.

CAS PARTICULIERS DES PATIENTS OLIGOMÉTASTATIQUES

En cas de maladie oligométastatique, une approche combinée par CT, RT et exérèse à la fois de la métastase unique et de la tumeur primitive peut se concevoir selon une visée curative, en particulier pour certains sites métastatiques (pulmonaire, surrénalien, cérébral) (53). Dans cette perspective, la chirurgie de la métastase unique ne s'envisage que si la tumeur primitive demeure résécable. Dans un second temps, une prise en charge locorégionale de la tumeur pulmonaire primitive sera envisagée : chirurgie d'exérèse pour les patients en bon état général ou RT ablative avec ou sans CT. De même, devant une récurrence sous la forme d'une métastase unique dans les sites précités, une prise en charge curative du site métastatique doit être discutée.

CONCLUSION

Le CBNPC reste grevé d'une importante mortalité. Tout en revêtant une signification pronostique, la stadification, reposant sur un bilan préthérapeutique rigoureux, en précise les options thérapeutiques. La chirurgie d'exérèse reste le traitement optimal des stades I. Les stades II et IIIA résécables bénéficieront également d'une exérèse combinée à une chimiothérapie périopératoire : la stratégie adjuvante est recommandée pour les stades II tandis qu'une induction néoadjuvante peut être préférée pour les stades IIIA. Un protocole associant, de préférence de manière concomitante, une radiothérapie à une chimiothérapie, est le plus adéquat pour les stades III d'emblée considérés comme non résécables. Enfin, les stades IV seront redevables d'un traitement systémique, soit par CT seule, soit par thérapie ciblée.

BIBLIOGRAPHIE

- Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al.— Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, **143**, e1S-29S.
- Belgian Cancer Registry.— <http://www.kankerregister.org/cijfers>.- Consultation du 28 septembre 2014
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al.— Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, **61**, 69-90.
- Weynand B, Dôme F, Geers C, et al.— Belgian consensus guidelines for the subtyping of NSCLC. *Belg J Med Oncol*, 2010, **4**, 155-157.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al.— International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011, **6**, 244-285.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al.— ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*, 2009, **34**, 17-41.
- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al.— Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, **143**, e211S-250S.
- De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al.— Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, **45**, 787-798.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.— The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2007, **2**, 706-714.
- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al.— Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013, **24**, vi89-98.
- Scagliotti GV.— The ALPI Trial: the Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**, 5011s-5016s.
- Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al.— Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, **26**, 173-182.
- Group IALT.— Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 351-360.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al.— Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 3852-3859.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al.— Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2589-2597.
- Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al.— Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 5043-5051.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al.— 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**, 247-253.
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al.— 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**, 1929-1937.
- van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al.— 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**, 442-450.
- Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al.— 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**, 3138-3145.

21. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al.— 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**, 510-516.
22. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.— Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 3552-3559.
23. Group PM-aT.— 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**, 257-263.
24. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al.— Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy : results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*, 2005, **49**, 13-23.
25. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L.— A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2006, **1**, 611-621.
26. Lim E, Harris G, Patel A, et al.— Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*, 2009, **4**, 1380-1388.
27. Standards d'Oncologie Respiratoire.— <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>. Consultation du 26 septembre 2014
28. Le Pechoux C.— Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer : a reassessment based on new data. *Oncologist*, 2011, **16**, 672-681.
29. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, et al.— Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer : a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 1752-1759.
30. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al.— Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2012, **93**, 1807-1812.
31. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al.— 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**, 379-386.
32. Rolland E.— Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): two meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2007, **2**, S309-10.
33. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al.— 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**, 2692-2699.
34. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al.— Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 2011, **103**, 1452-1460.
35. Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al.— Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-
Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 5910-5917.
36. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al.— Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 2181-2190.
37. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al.— Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3299-3306.
38. Senan S, Cardenal F, Vansteenkiste J, et al.— A randomized phase II study comparing induction or consolidation chemotherapy with cisplatin-docetaxel, plus radical concurrent chemoradiotherapy with cisplatin-docetaxel, in patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2011, **22**, 553-558.
39. Surmont V, Smit EF, de Jonge M, et al.— Pemetrexed and cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell and limited disease small cell lung cancer : results from 2 phase I studies. *Lung Cancer*, 2010, **69**, 302-306.
40. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al.— Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer : West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3739-3745.
41. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, et al.— Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer : cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 4191-4198.
42. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al.— Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 1988, **6**, 633-641.
43. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. — Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 92-98.
44. Group N-sclcC.— 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**, 899-909.
45. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.— Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 2380-2388.
46. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.— Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 947-957.
47. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.— 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**, 239-246.
48. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.— Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 3327-3334.

49. Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, et al.— Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer*, 2013, **81**, 280-287.
50. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, et al.— Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3 : a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 3342-3350.
51. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.— 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**, 735-742.
52. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al.— Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015, **16**, 141-151.
53. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al.— Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, **23**, vii56-64.
54. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al.— Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer : an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2007, **99**, 847-857.
55. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al.— Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 3543-3551.
56. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al.— Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2926-2936.
57. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.— Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer : AVAIL. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 1227-1234.
58. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.— Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2542-2550.
59. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al.— Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer : a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 2009, **374**, 1432-1440.
60. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al.— Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT) : a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012, **13**, 247-255.
61. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al.— Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 521-529.
62. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.— Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 2095-2103.
63. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.— 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**, 1589-1597.
64. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al.— Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 1836-1843.
65. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.— Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 123-132.
66. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al.— 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**, 300-308.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Sibille, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : anne.sibille@chu.ulg.ac.be