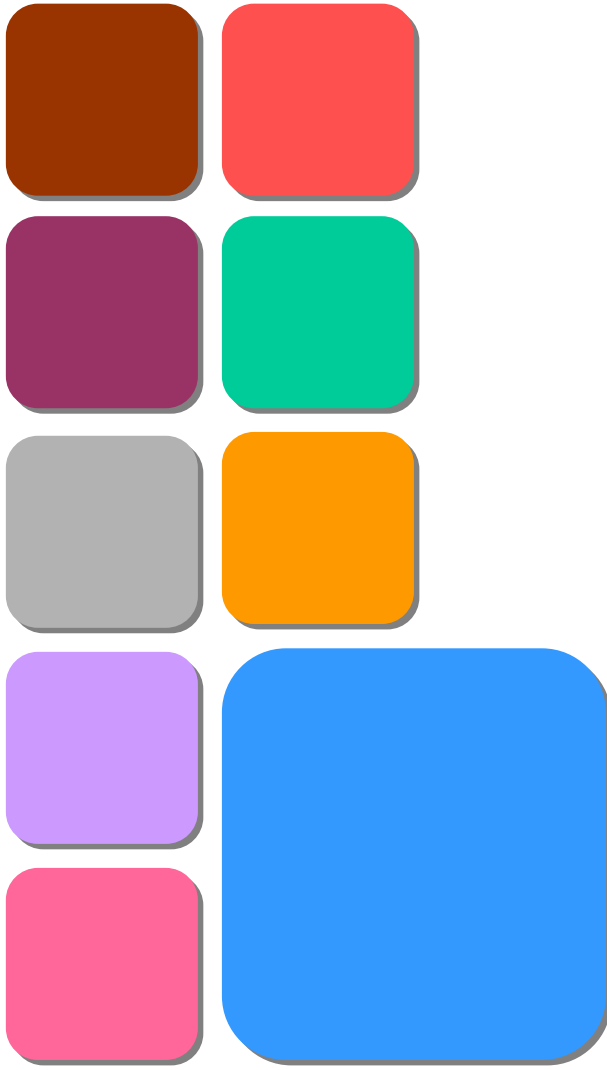


Mise à jour **2011**  
Octobre



Référentiel en oncologie | **Cancer bronchique**  
Rhône-Alpes-Auvergne | **NON à petites cellules**



COORDINATEUR : Pierre Jean Souquet (Lyon)

COMITE DE RÉDACTION: Dominique Arpin (Macon), Axel Aubert (Grenoble), Maxime Aubert (Grenoble), Stéphanie Audras-Luciani (Bourgoin Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Bernardino De Bari (Lyon), Aurélie Béllière (Clermont Ferrand), Michelle Bertocchi (Annecy), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Pierre Yves Brichon (Grenoble), Philippe Brun (Valence), Jean Baptiste Chadeyras (Clermont Ferrand), B Caillet (Lyon), Marie-Laure Chambonnière, (St Etienne), Olivier Chapet (Lyon), Marie Coudurier (Chambery), Sébastien Couraud (Lyon), Marie Helène Dauplat (Clermont Ferrand), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroché (Lyon), Mojgan Devouassoux (Lyon), Samia Diab (Grenoble), Jean Marc Dot (Lyon), Chantal Donné (Lyon), Lionel Falchero (Villefranche), Eric Fauchon (St Julien en Genevois), Gilles Frey (St Etienne), Pierre Fournel (St Etienne), Philippe Fournieret (Chambery), Nathalie Freymond (Lyon), Laurence Gérinière (Lyon), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Benoit Guibert (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Sylvie Isaac (Lyon), Henri Janicot, (Clermont Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont Ferrand), Lisa Laffay (Lyon), David Kazmarek (St Etienne), Jean Louis Kemeny (Clermont Ferrand), Lize Kiakouma (Lyon), Serge Kouzan (Chambery), Sébastien Larivé (Macon), Sylvie Lantuéjoul (Grenoble), Myriam Locatelli (Lyon), Catherine Lombard-Bohas (Lyon), Dominique Maisonneuve (Lyon), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Isabelle Martel-Lafay, Jean Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Adel Naamee (Clermont Ferrand), Hélène Nagy-Mignotte (Grenoble), Luc Odier (Villefranche), Jean Marc Peloni (Lyon), Alain Penet (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Emilie Perrot (Lyon), Robert Riou (Valence), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Bruno Taviot (Chalon sur Saône), Yoann Thibout (St Etienne), Françoise Thivolet-Bejui (Lyon), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), M Zouai (Valence).

## EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, de ses co-morbidités, du stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.

-Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille.

-Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.

-Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.

-Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.

-Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur.

-Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.

-Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.

-Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.

-En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'onco-génétique sera proposée.

Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique.

## METHODES DE «COTATION»

Evidence	Bénéfice Substantiel	Bénéfice modéré	Bénéfice minime	Pas de bénéfice
Bonne	A	B	C	D
Modeste	B	B	C	D
Faible	C	C	C	D

## ABREVIATIONS

<b>AUC</b>	Aire sous la Courbe
<b>CBPC</b>	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
<b>FCH</b>	Facteurs de Croissance Hématopoïétique
<b>ICP</b>	Irradiation Cérébrale Prophylactique
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>J</b>	Jour
<b>PS</b>	Performance Status
<b>RC</b>	Réponse Complète
<b>RP</b>	Réponse Partielle
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TNM</b>	Tumor – Nodes – Metastasis



## SOMMAIRE

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES.....	3
METHODES DE «COTATION».....	3
ABREVIATIONS.....	3
SOMMAIRE.....	4
INTRODUCTION.....	5
CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009.....	6
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ? .....	10
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ? .....	10
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ? .....	10
4. Comment évaluer l'extension métastatique ? .....	11
5. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension. ....	11
6. Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ? .....	11
7. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique.....	14
TRAITEMENT .....	16
1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable.....	16
1.1. Attitude thérapeutique : .....	16
1.2. Exérèse incomplète : .....	16
1.3. Tranche de section envahie (R1).....	16
1.4. pNo- N1- N2 : .....	17
1.5. Divers .....	17
2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérable. ....	17
3. Formes localement avancées (stades III A et III B) .....	17
3.1. Stades III A (T1-3 N2 Mo, T4, No, 1 Mo) résécables chez des patients médicalement opérables ..	18
3.2. Stades III A non résécables et III B ou patients non médicalement opérables .....	18
3.3. Stade III A : cas particulier des T4 .....	18
3.4. Cas particulier de tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou "assimilés") ..	18
4. Formes métastatiques - stade IV.....	19
4.1. Introduction .....	19
4.2. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne (en l'absence de mutation EGFR) .....	19
4.3. Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV ? .....	20
4.4. Chimiothérapie de maintenance .....	21
4.5. Chimiothérapie de seconde ligne .....	21
4.6. Traitement de troisième ligne .....	21
4.7. Traitement de ligne ultérieure .....	21
4.8. Questions diverses .....	21
DIVERS .....	23
1. Cancers métachrones ou synchrones.....	23
2. Cancer bronchique sur poumon unique. ....	23
CANCER RADIO-OCULTE .....	23
CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE PULMONAIRE PERIPHERIQUE .....	23
ADENOCARCINOME IN SITU (EX CANCER BRONCHIOLO-ALVEOLAIRE ) .....	24
DEPISTAGE .....	25
CHIMIOPREVENTION .....	25
SOINS DE SUPPORT (CF REFERENTIEL SOINS DE SUPPORT) .....	25
SURVEILLANCE.....	25
ARBRES DECISIONNELS.....	26
1. Stades I et II.....	26
2. Stades IIIA.....	27
3. Stades IIIB .....	28
4. Stades IV .....	29



## INTRODUCTION

---

**Le cancer bronchique non à petites cellules** représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. Il est la première cause de décès par cancer dans la population masculine. Son incidence est estimée entre 40 et 70 pour 100 000 en France pour l'homme.

**Les facteurs pronostiques** défavorables connus restent toujours :

- pour les patients opérés<sup>1</sup> :
  - le stade avancé
  - et le *performance status* élevé
- et pour les patients non opérés<sup>2</sup> :
  - le stade élevé,
  - le mauvais *performance status*,
  - taux de LDH élevé, anémie et hyperleucocytose.

---

<sup>1</sup> Fry WA, The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*, 1996 ; 7 : 1947-55

<sup>2</sup> Paesmans M, Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: uni and multivariate analysis including RECPAM in 1052 patients. *J Clin Oncol*, 1995 ; 13 : 1221-30

## CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009<sup>3</sup>

### T - TUMEUR PRIMAIRE

**TX**

Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans

- les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.

**T0**

Absence de tumeur identifiable.

**Tis**

Carcinome in situ.

**T1**

Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de

- la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
- **T1a** Tumeur de **moins de 2 cm** dans son plus grand diamètre
- **T1b** Tumeur **entre 2 et 3 cm** dans son plus grand diamètre

**T2**

Tumeur avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension :

- **plus de 3 cm, mais moins de 7 cm** de plus grand diamètre,
  - **T2a** Tumeur de **plus de 3 et inférieure ou égale à 5 cm** dans son plus grand diamètre
  - **T2b** Tumeur de **plus de 5 cm et inférieure ou égale à 7 cm** dans son plus grand diamètre
- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à une distance supérieure à 2 cm de la carène.
- existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilaire mais ne s'étendant pas à tout le poumon.

**T3**

Tumeur de **plus de 7 cm**, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :

- atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),
- atteinte du diaphragme,
- atteinte du nerf phrénique
- atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde,
- tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire,
- association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon.
- nodules tumoraux dans le même lobe

**T4**

Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :

- médiastin
- cœur ou gros vaisseaux
- trachée
- nerf récurrent
- oesophage
- corps vertébraux
- carène
- nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon

<sup>3</sup> IASLC lung Cancer Staging Project : *J Thor Oncol* 2007;2(8):706-714

**N - GANGLIONS REGIONAUX (cf Fig. 2)**

- NX** Envahissement loco-régional inconnu
- N0** Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
- N1 :** Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
- N2 :** Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
- N3 :** Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales

**M - METASTASES**

- M0** Pas de métastase à distance
- M1** Existence de métastases
  - M1a** Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
  - M1b** Métastases à distance

**Remarques**

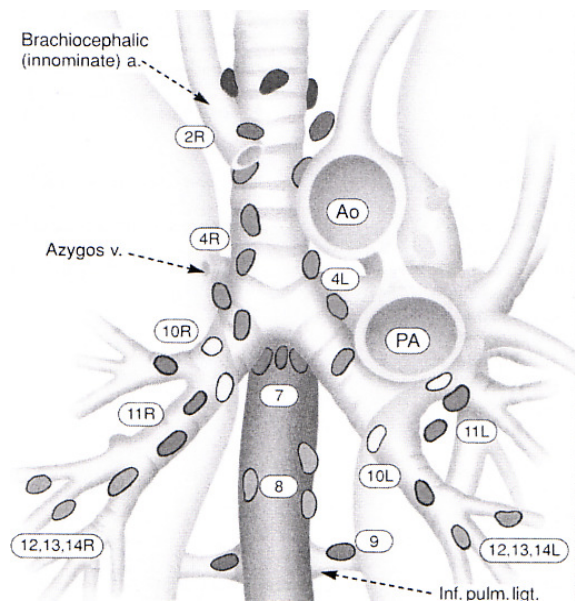
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

**CLASSIFICATION PAR STADE**

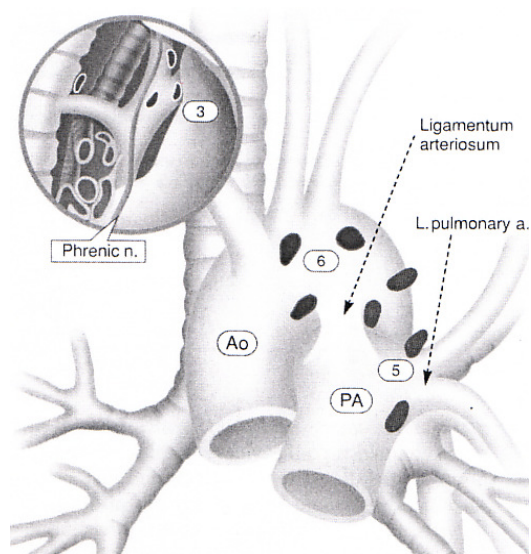
<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stade I A</b>	T1 a, b, N0 M0
<b>Stade I B</b>	T2a N0 M0
<b>Stade II A</b>	T1a,b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
<b>Stade II B</b>	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
<b>Stade III A</b>	T1,2 N2 M0
	T3 N1, 2 M0
	T4 N0,1 M0
<b>Stade III B</b>	T4 N2 M0
	T1-4 N3 M0
<b>Stade IV</b>	T1-4 N0-3 M1

	N0	N1	N2	N3
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a,b	IV	IV	IV	IV

**Figure 1 :**  
Classification des cancers bronchiques en stades



- 2 R- 4R** chaîne paratrachéale droite
- 2L-4L** chaîne paratrachéale gauche
- 5** ganglions sous-aortiques
- 6** ganglions para-aortiques
- 7** ganglions intertrachéobronchiques



- 8** ganglions latéro-oesophagiens
- 9** ganglions du ligament triangulaire
- 10-11** ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires
- 12-13-14** ganglions intra-lobaires

**Figures 2 a et b :**

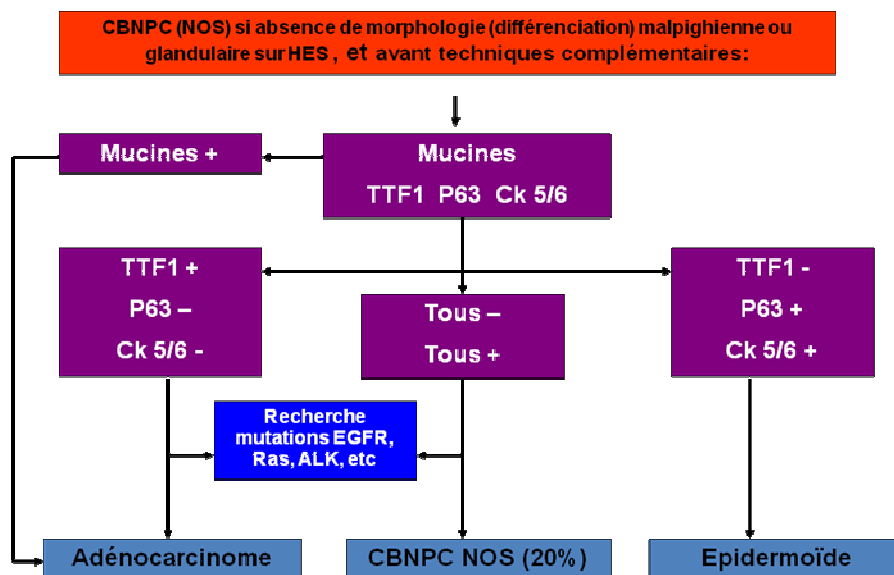
Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux.

## BILAN DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les cytoplots permettent également la réalisation d'étude moléculaire.

Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 3, et, idéalement à 5. En cas de biopsies transthoraciques sous TDM pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser 1 à 2 carottes, en gauge 18 et en coaxial. La fixation des pièces histologique doit utiliser le formol. Il faut proscrire les fixateurs à base d'acide picrique et d'AFA et éviter les surfixations.

S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une étude en Immuno histochimie avec au minimum Mucines, TTF1, P 63 et Ck 5/6



D'après Pr E.Brambilla, 2010

Figures 3

Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic histochimique des carcinomes indifférenciés.

Une recherche de mutations doit systématiquement être demandé si suffisamment de tissus a pu être obtenu pour le diagnostic :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade IV
- En cas de cancer épidermoïde chez des non fumeurs de stade IV
- **La recherche systématique des mutations *EGFR*, *KRAS* et de la translocation *ALK* est obligatoire. Si toutes les 3 sont négatives, il est recommandé d'effectuer, selon les directives de l'INCA, la recherche des autres anomalies moléculaires (*Pi3K*, *CMet*, *HER2*, *BRAF*). Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais.**

## BILAN PRETHERAPEUTIQUE <sup>4</sup>

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment des possibilités d'accès aux examens et de l'état physiologique du patient.

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

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

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

-L'**écho-endoscopie** trans bronchique et trans oesophagienne sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi oesophagienne.

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

-La **radiographie conventionnelle** permet de voir les lésions évidentes (lyse costale, atteinte pleurale majeure).

-La **TDM** affine le diagnostic d'extension pleuro-pariétale : s'il existe une lyse costale, l'atteinte pariétale est certaine. A l'opposé, si la lésion est à distance de la paroi, on peut conclure à l'intégrité de la plèvre. Si un liseré graisseux extra-pleural est visible entre la tumeur et la paroi, l'extension pariétale peut être écartée.

- En cas de doute sur l'extension pariétale à l'examen TDM, l'**IRM** est recommandée car elle précise :

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

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

### 3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ?

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

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

L'échographie endo-bronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies 2, 3, 4, 7, 10, 11 (B ; cf. Fig. 2 page 7). L'échographie endo-oesophagienne permet l'exploration et la ponction éventuelle d'adénopathies sous-carénales (7) para-oesophagiennes (8, 9) ou dans la fenêtre aorto-pulmonaire (5) (B).

La **tomographie par émission de positons** (TEP) a une plus grande spécificité et sensibilité que le scanner pour dépister les extensions ganglionnaires, même s'il existe des faux positifs et négatifs. Une TEP doit être réalisée

<sup>4</sup> © Cancer du poumon, Bilan initial, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

chez les patients potentiellement opérables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative... . L'extension ganglionnaire dépistée à la TEP, doit néanmoins être confirmée, si cela est réalisable, par une médiastinoscopie ou une échographie avec ponction trans-bronchique. La **médiastinoscopie** est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1 % selon les séries publiées) ; elle permet d'explorer la face latérale droite et antérieure de la trachée, et la face latérale gauche, la carène, l'axe de la bronche souche droite (2, 4R et 4L, 7, 10R). La médiastinoscopie n'est pas indispensable en l'absence d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP.

Une **thoracoscopie gauche** est possible pour explorer les chaînes ganglionnaires 5 et 6.

#### 4. Comment évaluer l'extension métastatique ?

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

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

**La radiographie thoracique, l'endoscopie et le scanner thoracique** effectués dans le cadre du bilan locorégional permettent la recherche d'une éventuelle extension métastatique pulmonaire homo- ou controlatérale. Seul un nodule isolé controlatéral non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (ponction trans-thoracique guidée par TDM, et/ou TEP).

Le scanner thoracique initial doit comporter une **exploration des surrénales**. L'exploration abdominale fait appel à un scanner abdominal et/ou une échographie abdominale.

**La scintigraphie osseuse** n'est réalisée qu'en cas de suspicion clinique de métastases osseuses. Il faut néanmoins souligner que seule la présence d'une lyse osseuse visualisée par les radiographies dirigées et/ou la TDM et/ou l'IRM affirmera avec une bonne fiabilité, l'extension osseuse. Les zones fixantes doivent être explorées par des examens radiologiques appropriés.

**La recherche de métastases cérébrales** est recommandée en cas de signes cliniques neurologiques. L'examen de référence est l'IRM (TDM en cas de délai excessif).

La **TEP** a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques, et osseuses (elle peut remplacer la scintigraphie osseuse). Elle ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau. La TEP est recommandée chez les patients opérables, ceux pouvant bénéficier d'une radiothérapie curative, et ceux présentant une métastase apparemment unique.

#### 5. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension<sup>5</sup>.

Dans l'état actuel des connaissances, compte tenu des faibles sensibilités et spécificités des marqueurs sériques utilisables dans les CBNPC, ils ne peuvent influencer ni le bilan d'extension ni la décision thérapeutique initiale.

**Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs (RMO - Niveau de preuve B).**

#### 6. Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ?

Le traitement chirurgical doit être d'emblée abandonné sur certains arguments cliniques :

- en cas d'affection associée contre-indiquant définitivement une exérèse ou une anesthésie générale,
- en cas de cancer manifestement disséminé (métastases ganglionnaires superficielles, cutanées..),
- en cas de patients physiologiquement très âgés. L'âge n'est pas à lui seul une contre-indication à une thérapeutique curative.

Dans ces éventualités, on s'attachera à réaliser uniquement des investigations qui permettent d'adapter la thérapeutique palliative.

La recherche complète de métastase(s) est impérative en cas de symptômes cliniques :

- altération sévère de l'état général avec un PS supérieur à 2 ;
- perte de poids supérieure à 10 % du poids habituel ;

<sup>5</sup> Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev. Mal. Resp.*, 1997, 14, Suppl.3, 3S5-3S39



- douleurs osseuses,
- adénomégalies,
- signes neurologiques...

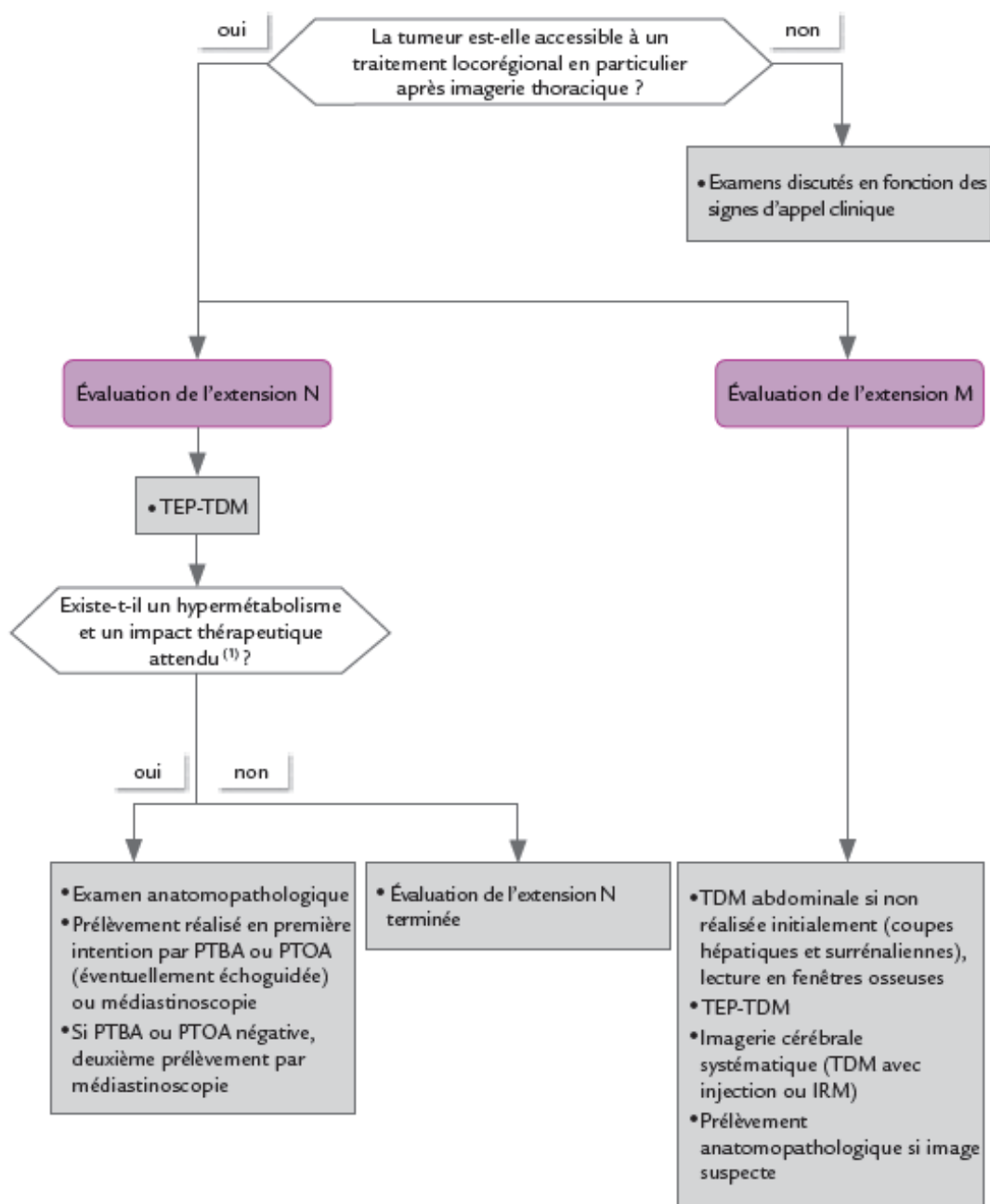
Des anomalies biologiques imposent la même attitude :

- hyperleucocytose,
- hypo-albuminémie,
- vitesse de sédimentation très élevée,
- hypercalcémie,
- phosphatases alcalines et LDH fortement élevées ...

## Recommandations

---

- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté un scanner thoracique doit être réalisé (A)
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner (> 1 cm petit axe), des explorations complémentaires sont utiles (B)
- Pour les patients opérables avec tumeur résécable, une TEP est recommandée (B)
- Pour les patients relevant d'une radiothérapie curative une TEP est recommandée (B)
- En cas de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP, une confirmation histo-cytologique est recommandée (B)
- Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire ou pariétale suspectée au scanner (B)
- En cas de suspicion de maladie oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique. Le dossier devra être systématiquement présenté en RCP (B).
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas d'adénomégalies au scanner thoracique et/ou fixant à la TEP et en l'absence de diffusion métastatique :
  - la médiastinoscopie (ou autre exploration chirurgicale du médiastin), qui est la méthode de référence pour explorer les chaînes ganglionnaires,
  - les ponctions transbronchiques et/ou oesophagiennes sous écho-endoscopie.
- Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic, suivi et pronostic des cancers bronchiques (B).



Figures 4 :

Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa, 2011), d'après ref 4

## 7. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

Il existe deux types de recommandations : les européennes<sup>6</sup> (Cf. Figure 5) et les américaines<sup>7</sup> (cf. Figure 6). Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes.

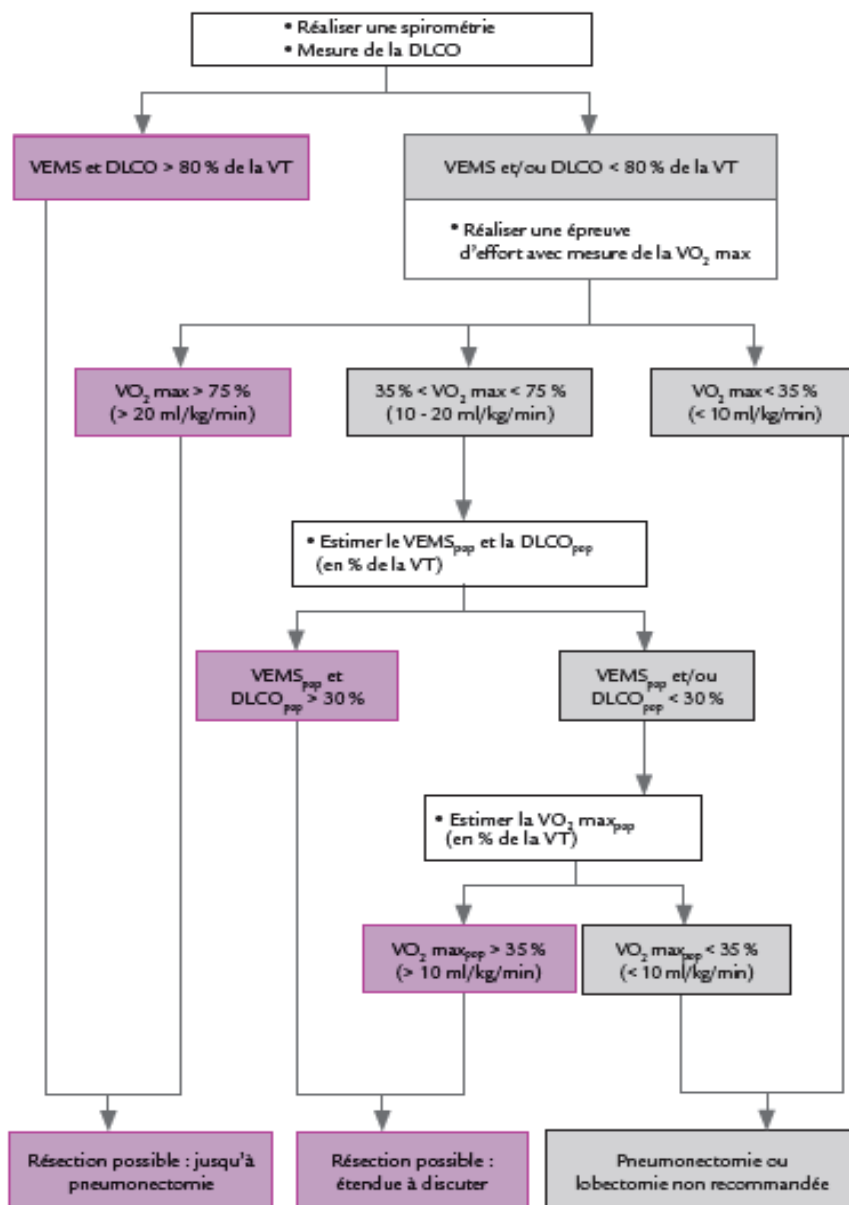


Figure 5 :

Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique (d'après ref 6)

<sup>6</sup> ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009 34:17-41

<sup>7</sup> Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* September 2007 132:3 suppl 161S-177S

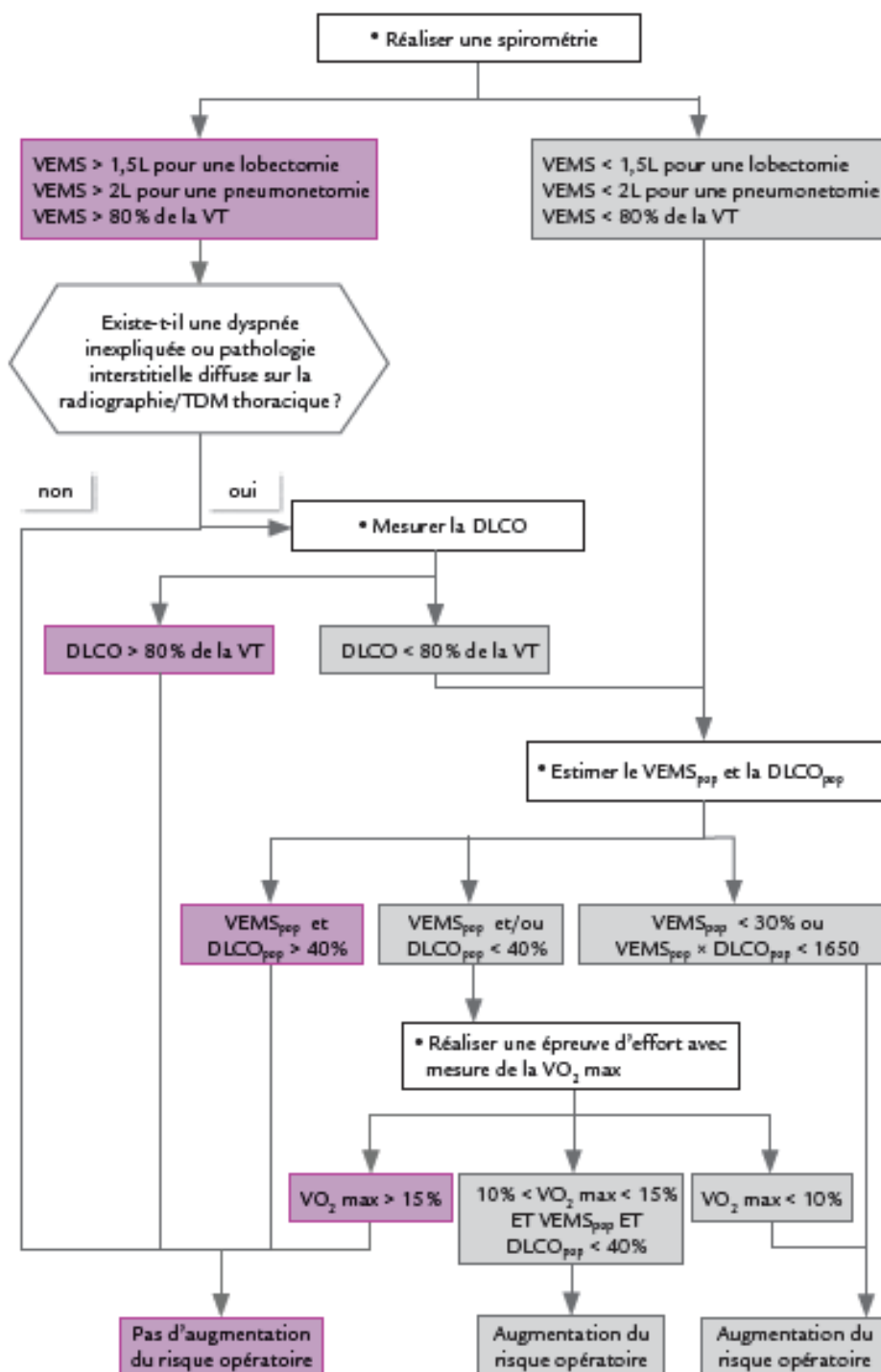


Figure 6 :

Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d'après ref 7)



## TRAITEMENT

### 1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable

#### 1.1. Attitude thérapeutique :

- Chirurgie d'exérèse complète large (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire complet (A).
- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant :
  - o Pour l'exérèse lobe supérieur droit ou lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o Pour l'exérèse des lobes inférieurs droits et gauches = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - o Si atteinte 7 ou 4L, indication de curage du médiastin supérieur (2&3).
- La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.
- OPTION : une chimiothérapie pré opératoire peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP.

## Recommandations

---

Il est recommandé

- que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté (A)
- dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées<sup>8</sup>.

**Tableau I.**  
Définitions SFCTCV de la qualité de la résection.

Résection « R »	Définitions
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines
R1	Marges histologiquement non saines Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place
Ri	Résection incertaine
Ri-is	Carcinome in situ sur la recoupe bronchique
Ri-cy	Cytologie du lavage pleural positive
Ri-Nx	Nombre insuffisant (> 10) de ganglions examinés
Ri-Nec	Envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire
Ri-Nd	Envahissement ganglionnaire distaux (sites 2&9)

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1031-6

#### 1.2. Exérèse incomplète :

- Si résidu macroscopique (R2), indication d'une association chimio-radiothérapie comme pour un cancer localement avancé (cf ci-après).
- Si résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive), une radiothérapie isolée est recommandée (B).

#### 1.3. Tranche de section envahie (R1)

Un traitement complémentaire est licite, à discuter en concertation multidisciplinaire : soit la chirurgie si elle est possible, soit la radiothérapie (B), suivant l'état clinique et fonctionnel du patient.

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

<sup>8</sup> Silvestri GA. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998 ; 114 : 675-80

#### 1.4. pN0- N1- N2 :

- Il n'y a pas d'indication de radiothérapie post opératoire pour les pN0 -19 (A).  
**Option : La radiothérapie post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades III A N2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie (C).**
- La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades II A, IIB et III A (A). L'utilisation d'un protocole contenant du Cisplatine et de la Vinorelbine est recommandée (A) suivant un schéma 21 jours, 4 cycles.

Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1, Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours

- La chimiothérapie doit être débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical. En cas de contre-indication au Cisplatine (âge > 75 ans, PS, comorbidités...), l'efficacité d'une chimiothérapie n'a pas été démontrée.  
**Option : En cas de contre-indication documentée au Cisplatine, une chimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel pourra être réalisée dans des cas particuliers après avis d'une RCP.**
- En cas d'effets secondaires graves constatés à la Vinorelbine, l'utilisation d'une drogue de troisième génération associée au Cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.
- En cas de décision de radiothérapie, elle sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.
- Pour les stades pIA et pIB, la chimiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique (C).

#### 1.5. Divers

- Dans le cas de patient ayant une EFR "limite", âgé ou fragile, il est licite de n'effectuer **qu'un geste limité** (segmentectomie ou wedge resection) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.
- En cas de tumeur de petite taille (moins de 2 cm), une exérèse limitée par segmentectomie avec curage peut être discutée (C).
- En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité de réaliser une radiothérapie post-opératoire (C). En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse, une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

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

Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est proposée (B). En fonction de l'accessibilité du plateau technique : la radiothérapie stéréotaxique (stade IA et IB) est à privilégier à la radiothérapie de conformation (au moins 66 Gy).

**Options : Ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm**

#### 3. Formes localement avancées (stades III A et III B)

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

Les stades III B (T4 ou N3) sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers (cf. infra). Les limites de la résécabilité concernent les stades III A, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En effet, si les adénopathies circonscrites de petit volume à droite, para-trachéales basses ou inter-trachéo-bronchiques, à gauche sous-aortiques, para-aortiques ou inter-trachéo-bronchiques, peuvent être réséquées en totalité, les adénopathies para-trachéales hautes volumineuses avec rupture capsulaire, témoignant d'un envahissement médiastinal "en bloc", constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une médiastinoscopie dans les cas difficiles permet de mieux juger de l'opérabilité. Il est démontré qu'un

<sup>9</sup> Port Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in NSCLC: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1999; 352: 257-63

envahissement microscopique est de moins mauvais pronostic qu'un envahissement massif et qu'une atteinte d'un seul relais ganglionnaire est moins péjorative qu'une atteinte de plusieurs niveaux<sup>10</sup>(A).

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

### 3.1. Stades III A (T1-3 N2 M0, T4, N0, 1 M0) résecables chez des patients médicalement opérables

- Deux attitudes peuvent être proposées :
  - o Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de Cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication. Un doublet contenant du Carboplatine est recommandé en cas de contre-indication au Cisplatine (B).
  - o Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (association Cisplatine Navelbine, 4 cycles).
  - o Les dossiers doivent être discutés en RCP.
- En cas d'exérèse incomplète une radiothérapie post-opératoire est réalisée (C).  
**Option : la radiothérapie post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades III A N2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie (C).**
- La chimio-radiothérapie pré-opératoire ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais thérapeutiques.
- Pour les III A N2 marginalement résecables, l'indication opératoire devra être discutée en cas d'absence de réponse à la chimiothérapie, d'autant plus si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie (B).

### 3.2. Stades III A non résecables et III B ou patients non médicalement opérables

- **Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet.** La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associée à une radiothérapie à une dose au moins égale à 66 à 70 Gy en étalement classique. (A). Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles à l'adresse Internet suivante <http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/radiotherapie/>
- **La radiothérapie en *split course*** ne se conçoit que pour des patients en mauvais état général ou avec une espérance de vie courte (C).
- **L'association chimio-radiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats (A). Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base de Cisplatine (à dose cytotoxique), mais sans Gemcitabine (sauf essai).
- **L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS>1 et/ou âgés et/ou fragiles (B).
- **La radiosensibilisation** par sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) ou autre drogue, hebdomadaire, à faible dose, dans le but unique de radiosensibilisation sans action systémique, ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais cliniques (C).

### 3.3. Stade III A : cas particulier des T4

T4 carène et T4 trachée, N0 ou 1 : chirurgie ou radiothérapie exclusive possible, de même que pour des cas sélectionnés avec atteinte de la veine cave supérieure, de l'oreillette gauche, du corps vertébral. Ces cas doivent être discutés dans le cadre des RCP.

### 3.4. Cas particulier de tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou "assimilés")

- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, puis une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 à 70 Gy (B).

<sup>10</sup> Riquet M, Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardio-thorac Surg* ;1995, 9:300-4

- Chez les patients fragiles, une association radio-chimiothérapie est réalisée (C), voire une radiothérapie seule en « split course » pour les patients douloureux en mauvais état général.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

**Option :** Association radiothérapie pré-opératoire et chirurgie – chimiothérapie post opératoire.

#### 4. Formes métastatiques - stade IV

##### 4.1. Introduction

La chimiothérapie permet : d'augmenter la durée de vie (A) et d'augmenter la qualité de vie (A). La chimiothérapie est à base de sels de platine pour les patients PS 0 ou 1 (A), et adaptée pour les PS 2 (B) et chez les patients âgés de plus de 70 ans (B).

**La recherche systématique des mutations EGFR, KRAS et de la translocation ALK est obligatoire, en cas de cancer non épidermoïde de stade IV ou de cancer épidermoïde de stade IV chez un non fumeur . Si toutes les 3 sont négatives, il est recommandé d'effectuer, selon les directives de l'INCA, la recherche des autres anomalies moléculaires (PI3K, CMet, HER2, BRAF)**

##### 4.2. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne (en l'absence de mutation activatrice EGFR)

###### - Pour les patients PS 0 ou 1

Aucun protocole n'a démontré une supériorité par rapport à un autre (B). Une bithérapie associant un sel de platine avec une « nouvelle » drogue est plus efficace qu'une monothérapie (B), et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie (B).

Ainsi sont recommandés au sein du réseau les protocoles suivants :

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les patients PS 0 ou 1 et en l'absence de mutation de l'EGFR

- ✓ CISPLATINE- VINOURELBINE
  - CISPLATINE 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22
  - VINOURELBINE 30 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 dans le schéma 21 jours
- ✓ CISPLATINE –GEMCITABINE
  - CISPLATINE 80 mg/m<sup>2</sup> J1-22
  - GEMCITABINE 1250 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 tous les 21 jours
- ✓ CARBOPLATINE- TAXOL
  - CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert)
  - PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures
- ✓ CISPLATINE- DOCETAXEL
  - CISPLATINE 75 mg/m<sup>2</sup> J1
  - DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours
- ✓ CISPLATINE- PEMETREXED
  - CISPLATINE 75 mg/m<sup>2</sup> J1
  - PEMETREXED 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours (sous couvert d'acide folique et vitamine B12)

**Recommandation :** L'adjonction de Bevacizumab à la chimiothérapie, à la dose de 15 mg/Kg toutes les trois semaines, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré **pour les carcinomes non épidermoïdes** un bénéfice en terme de survie en association avec une chimiothérapie de type Carboplatine-Paclitaxel et de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie de type Cisplatine-Gemcitabine. **L'AMM préconise son administration à la dose de 7,5 ou 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine ; les précautions d'emploi et la sélection des patients candidats à recevoir du Bevacizumab doivent tenir compte des recommandations de l'AMM.**

**NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

- **Pour les patients PS 2 (ou contre-indication au Cisplatine, patient fragile)**

- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL (A)
  - CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert)
  - PACLITAXEL 200 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures
- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL (B)
  - CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)
  - PACLITAXEL 90 mg/m<sup>2</sup> J1, 8, 15 en 1 heure
- ✓ CARBOPLATINE- GEMCITABINE (B)
  - CARBOPLATINE AUC 5 J1
  - GEMCITABINE 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours
- ✓ TAXOTERE-GEMCITABINE (B)
  - DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> J8
  - GEMCITABINE 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 et 8 tous les 21 jours
- ✓ CARBOPLATINE-PEMETREXED (B) pour les tumeurs non épidermoïdes
  - CARBOPLATINE AUC 5 (Calvert) J1
  - PEMETREXED 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours

Option : monothérapie (Gemcitabine – Vinorelbine).

**NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

- **Sujet âgé de plus de 70 ans :**

Il est recommandé de réaliser une association de Carboplatine et Paclitaxel chez les patients PS 0 ou 1, suivant le schéma suivant

- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL (A)
  - CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)
  - PACLITAXEL 90 mg/m<sup>2</sup> J1,8, 15 en 1 heure

**NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m<sup>2</sup>**

Cette association a démontré son avantage en terme de réponse, de survie sans progression et de survie globale par rapport à une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine)<sup>11</sup>. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la décision thérapeutique.

**Option :** Adjonction de bevacizumab, monothérapie par Gemcitabine ou Vinorelbine, ou autres schémas à base de sels de platine.

#### 4.3. Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV ?

On réalise 4 à 6 cures (B), moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cures en cas de stabilité, sans dépasser 6 cures en cas de réponse. Le Bevacizumab, s'il est utilisé, peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité. La décision d'un traitement de maintenance après 4 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient et des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie.

<sup>11</sup> Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé 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, Ducoloné A, Lebitasy MP, Baudrin L, Laporte S, Milleron B; Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. 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 : 1079-88.



#### 4.4. Chimiothérapie de maintenance

« **MAINTENANCE DE CONTINUATION** » : consiste à continuer un des médicaments utilisés en première ligne

Cette maintenance de continuation doit être réservée chez les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine

- Poursuite du Bévacicumab si cette drogue a été administrée au départ
- Pemetrexed : le Pemetrexed a démontré une amélioration en terme de survie sans progression quand il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pemetrexed
- Option : Gemcitabine en maintenance chez les non progressifs après 4 cycles de cisplatine et Gemcitabine

« **SWITCH MAINTENANCE** » consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors des 4 premiers cycles

- Pemetrexed en switch maintenance chez les patients stables ou répondeurs après 4 cycles de Cisplatine Gemcitabine, Cisplatine Docétaxel ou Carboplatine Paclitaxel. Cette « switch maintenace permet d'augmenter la durée de vie sans progression et la durée de vie globale, dans les études rapportées
- L'Erlotinib en maintenance chez les patients stables après 4 cycles d'un doublet avec sels de platine a démontré son efficacité en terme de survie globale quel que soit le type histologique et le statut EGFR. Néanmoins, si l'erlotinib a obtenu une AMM, il n'y a pas de remboursement de cette molécule dans cette indication

#### 4.5. Chimiothérapie de seconde ligne

Chez les patients en bon état général et demandeurs, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie de seconde ligne

- ✓ DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours (A)
- ✓ PEMETREXED 500 mg/m<sup>2</sup> J1 tous les 21 jours sous couvert d'acide folique et de vitamine B12 (A), uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes.
- ✓ ERLOTINIB 150 mg/j
- ✓ GEFITINIB 250mg/j en cas de mutation activatrice de l'EGFR

#### 4.6. Traitement de troisième ligne

- ✓ ERLOTINIB 150 mg/j (B)
- ✓ PEMETREXED (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes)
- ✓ DOCETAXEL

#### 4.7. Traitement de ligne ultérieure

Chez des patients sélectionnés, la reprise de la chimiothérapie doit se discuter en RCP (C).

#### 4.8. Questions diverses

- **Quand évaluer la réponse ?**  
La réponse est évaluée après 2 ou 3 cures (B).
- **Comment évaluer la réponse ?**  
Elle s'effectue par tomодensitométrie (C) et éventuellement une fibroscopie bronchique.
- **Métastase unique de cancer bronchique**

- En cas de métastase cérébrale unique résécable, et de cancer bronchique résécable, on peut proposer une intervention neurochirurgicale première (C) avec irradiation pan-encéphalique en postopératoire. Une radiothérapie stéréotaxique pourra aussi être réalisée dans des conditions précises (1 à 3 lésions,). Une irradiation pan-encéphalique est à discuter.
  - Les traitements associés sont à discuter en réunion de concertation multidisciplinaire : chirurgie pulmonaire ? Irradiation thoracique ? Chimiothérapie complémentaire ? En cas de contre-indication chirurgicale et de radiothérapie stéréotaxique, une radiothérapie cérébrale totale, sera pratiquée.
  - Pour les autres sites métastatiques (foie, surrénale), aucune attitude consensuelle n'existe, la discussion se fait au cas par cas en réunion de concertation multidisciplinaire.
- **Métastases cérébrales multiples**  
La chimiothérapie a montré une efficacité comparable à la radiothérapie dans les métastases cérébrales multiples en l'absence de radiothérapie stéréotaxique réalisable (que la tumeur primitive soit contrôlée ou non) et la même efficacité que dans les autres organes (B). Il est démontré que la chronologie de la radiothérapie cérébrale n'est pas importante par rapport à la chimiothérapie (B). La chronologie des modalités est discutée au cas par cas.

#### 4.9 Tumeur porteuse de mutation activatrice de l'EGFR

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par le Gefitinib (250 mg/j) ou l'Erlotinib (150 mg/j). Ces molécules ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression, mais sans amélioration de la survie globale. L'explication en est l'efficacité de ces molécules en traitement de seconde ligne après chimiothérapie qui semble identique à celle en première ligne.

### Recommandations

---

Il est recommandé de traiter les patients avec tumeur porteuse d'une mutation activatrice de l'EGFR par gefitinib ou de l'erlotinib en première ligne (A).

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indication de gefitinib ou d'erlotinib en première ligne, le patient devant être traité par chimiothérapie. En cas de contre indication à la chimiothérapie, lorsque la recherche de mutation est impossible et s'il existe des facteurs prédictifs de réponse, un TKI peut être proposé en première ligne avec évaluation précoce de la réponse.

- **Tumeur porteuse de translocation *EML4 - ALK***  
En cas de présence d'une translocation EML4- ALK dépistée, un traitement par Crizotinib est indiqué à partir de la 2<sup>e</sup> ligne
- **Ré-évolution tumorale**  
En cas de ré-évolution, il est recommandé de réaliser un nouveau prélèvement de la tumeur chez les patients mutés.
- **Seconde ligne après première ligne par thérapie ciblée**  
En deuxième ligne chez un patient traité initialement par TKI, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée comme en première ligne chez les patients non mutés.



## DIVERS

### 1. Cancers métachrones ou synchrones

Ce ne sont pas des contre-indications opératoires formelles (C).

### 2. Cancer bronchique sur poumon unique.

Dans des cas rigoureusement sélectionnés, une exérèse chirurgicale économe peut être réalisée (C)<sup>12</sup>.

## CANCER RADIO-OCULTE

- Se rapporter au référentiel sur les traitements endobronchiques
- En cas de cancer *in situ* il convient de réaliser une évaluation endoscopique bronchique complète compte tenu de la fréquence de la cancérogenèse multifocale (auto-fluorescence). Un traitement conservateur local endobronchique est préconisé compte tenu de la fréquence des seconds cancers (B) : photochimiothérapie ou cryothérapie en 1<sup>ère</sup> intention, curiethérapie endobronchique si échec... avec une surveillance ultérieure attentive<sup>13</sup>.  
**En option** : thermocoagulation.
- Un cancer micro-invasif, est traité soit chirurgicalement, soit par un traitement conservateur (curiethérapie) suivant l'état fonctionnel et général du patient.

## CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE PULMONAIRE PERIPHERIQUE

La conduite à tenir a récemment été actualisée dans un référentiel de l'INCa<sup>4</sup>.

EXAMEN	CRITÈRES DE MALIGNITÉ	CRITÈRES DE BÉNIGNITÉ
<b>Examen Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Âge</b></li> <li>• Tabac, exposition à un agent <b>cancérogène</b></li> <li>• <b>Antécédent</b> de cancer</li> </ul>	
<b>TDM en coupes fines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diamètre</b> élevé</li> <li>• <b>Contours irréguliers</b></li> <li>• <b>Bronchogramme aérien ou bronche dilatée</b> dans l'environnement du nodule</li> <li>• <b>Cavitation</b> avec paroi épaisse</li> <li>• Image persistante en <b>verre dépoli</b> de plus de 10 mm ou avec <b>composante solide</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foyer de <b>densité graisseuse</b> (-40 à -80 UH, déviation standard comprise)</li> <li>• <b>Calcifications</b> diffuses, lamellaires ou centrales ou en «pop corn»</li> <li>• Aspect compatible avec un <b>ganglion intrapulmonaire</b> : nodule &lt; 10 mm, distant de moins de 10 mm de la plèvre, au-dessous du niveau de la carène, forme angulaire</li> </ul>
<b>TEP-TDM</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Absence d'hypermétabolisme</b> (si nodule solide) et diamètre ≥ 10 mm</li> </ul>

**Tableau 1 :**

Critères évocateurs de bénignité ou de malignité devant un nodule parenchymateux (d'après ref 4)

<sup>12</sup> Massard G, Surgical management for bronchogenic cancer occurring after pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:597-600

<sup>13</sup> Speiser BL. Strategies for treatment of occult carcinomas of the endobronchus. *Chest* 1997;111(5):1158-61

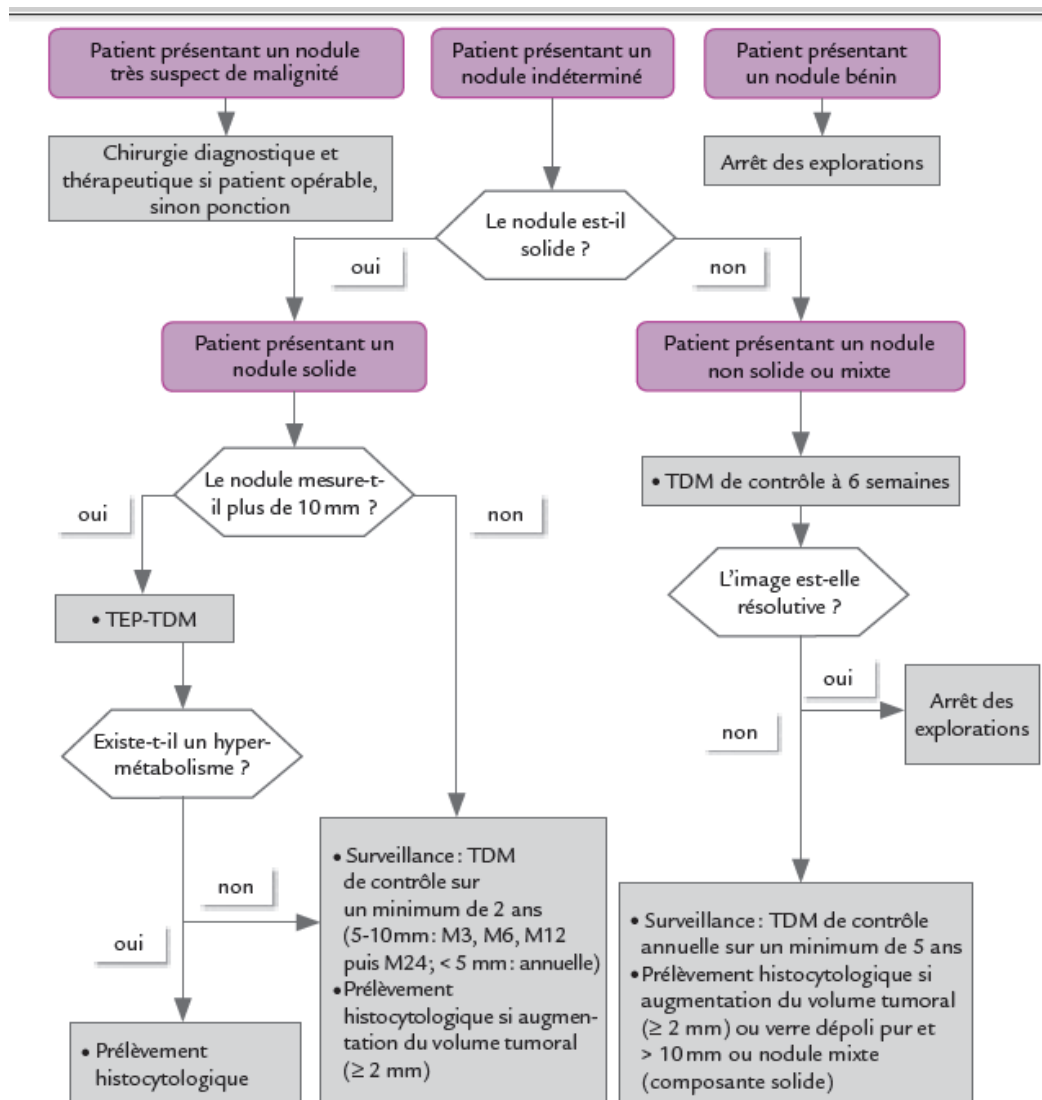


Figure 7 :

Arbre d'aide à la décision face à un nodule pulmonaire (d'après ref 4)

## ADENOCARCINOME *IN SITU* (EX CANCER BRONCHIOLO-ALVEOLAIRE )

A côté de la forme « pure » qui est un véritable cancer in situ des alvéoles, et dont l'évolution peut être particulièrement lente, et la thérapeutique chirurgicale avec un résultat à 5 ans de 100% de guérison, il existe de nombreuses formes mixtes avec des aspects de cancer d'évolution lépidique, au sein d'un adénocarcinome, à traiter comme les adénocarcinomes invasifs<sup>14</sup>.

Le traitement sera chirurgical si la lésion est « nodulaire » unique (A) ou intralobaire (sans dépasser une lobectomie). Eventuellement, une greffe bi-pulmonaire dans certains cas privilégiés peut être discutée. Une chimiothérapie est utilisée en cas d'atteinte plurifocale (B). Les protocoles à utiliser sont des doublets à base de Paclitaxel et de Pemetrexed ou Gefitinib/Erlotinib en cas de mutation de l'EGFr.

<sup>14</sup> Travis WD, Brambilla E, 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 Feb;6(2):244-85.

En seconde ligne, l'utilisation de l'Erlotinib constitue une option pour les formes non mucineuses.

## DEPISTAGE

En dehors d'essai clinique et d'antécédent de cancer, un dépistage systématique chez un patient sans signe fonctionnel respiratoire, même fumeur, par radiographie ou scanner, ou cytologie de crachat n'est pas utile (D). Néanmoins un essai récent<sup>15</sup> démontre l'intérêt en terme de probabilité de guérison d'un dépistage par scanner thoracique « low dose », chez des patients fumeurs à plus de 35 PA et âgés de plus de 55 ans. Néanmoins ce résultat ne peut être transposé dans une population différente (âge, tabagisme, facteurs de risque etc...) et dans un système de surveillance individuelle.

## CHIMIOPREVENTION

Il est recommandé de ne pas prescrire des agents de chimio-prévention tant dans les groupes à risque (fumeur, exposition professionnelle) que chez des patients traités pour cancer du poumon ou autre cancer ORL (D). La seule prévention efficace est l'arrêt du tabac qui diminue le risque de deuxième cancer et diminue la morbidité post-opératoire (B).

## SOINS DE SUPPORT (CF REFERENTIEL SOINS DE SUPPORT)

A côté des traitements chirurgicaux, radiothérapeutiques, chimiothérapeutiques et biologiques, une grande part de la thérapeutique est directement fonction des symptômes ressentis par le patient :

- thérapeutiques médicales : corticoïdes, antalgiques et notamment morphiniques,
- radiothérapie osseuse, cérébrale,
- chirurgie des métastases,
- traitements mécaniques : désobstruction bronchique, laser, cryothérapie, thermo-coagulation, photochimiothérapie, mise en place de prothèses, curiethérapie endobronchique, chirurgie de décompression,
- prise en charge psychologique et sociale du patient et de sa famille.
- Facteurs de croissance Hématopoiétique
- Agents stimulants l'érythropoïèse
- Traitements anti émétiques

## SURVEILLANCE

Le patient doit bénéficier d'une surveillance du fait des risques de réévolution et de second cancer. Dans le but d'augmenter la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer un second cancer ou une rechute accessible à un traitement performant.

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

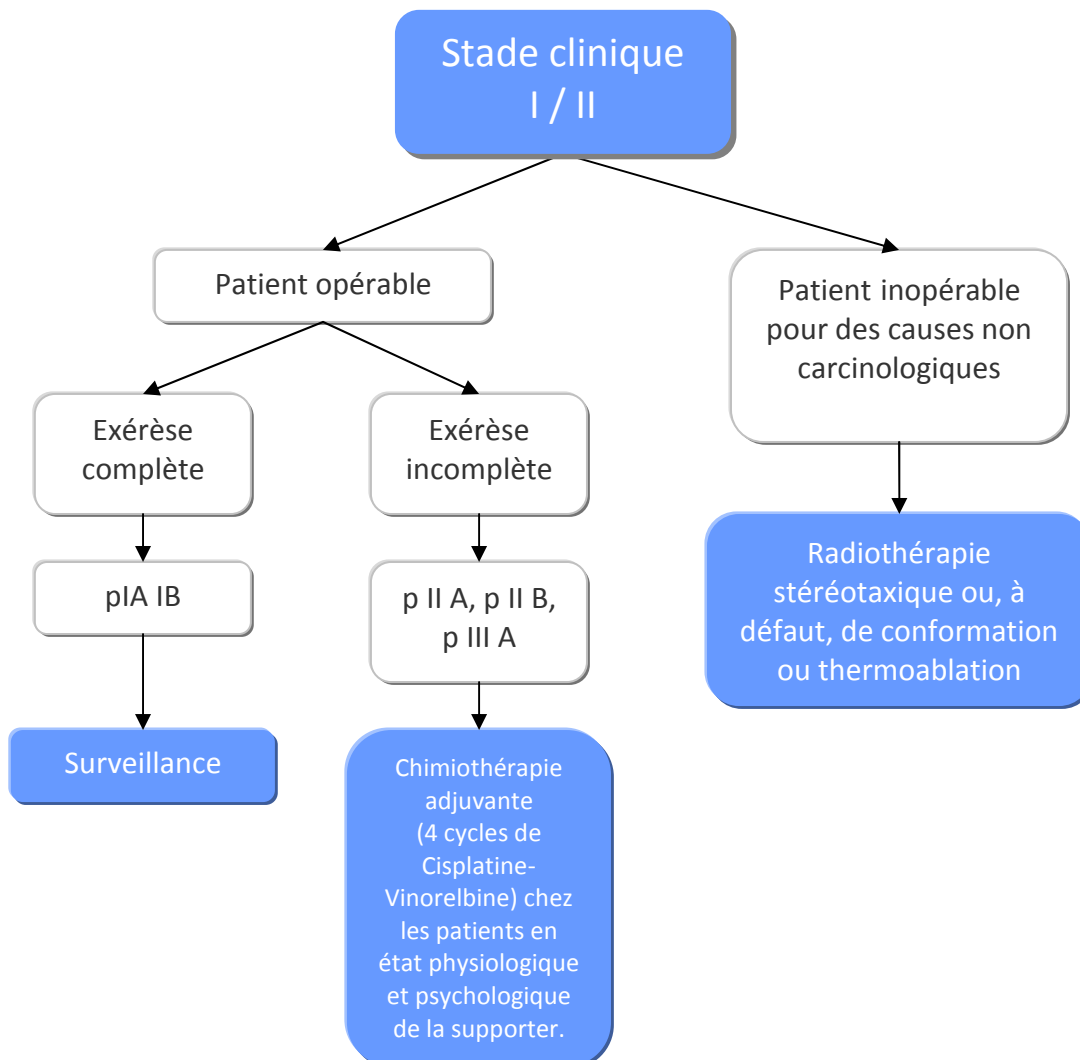
L'arrêt du tabac est impératif pour diminuer le risque de second cancer.

**Option:** Pour les patients opérés : La rechute métastatique survient surtout dans les 2 premières années, la rechute loco-régionale en général entre 1 à 3 ans. L'endoscopie bronchique systématique ne serait utile que chez les patients ayant un cancer épidermoïde. Une TDM thoracique régulière est logique pour dépister un second cancer après 3 ans.

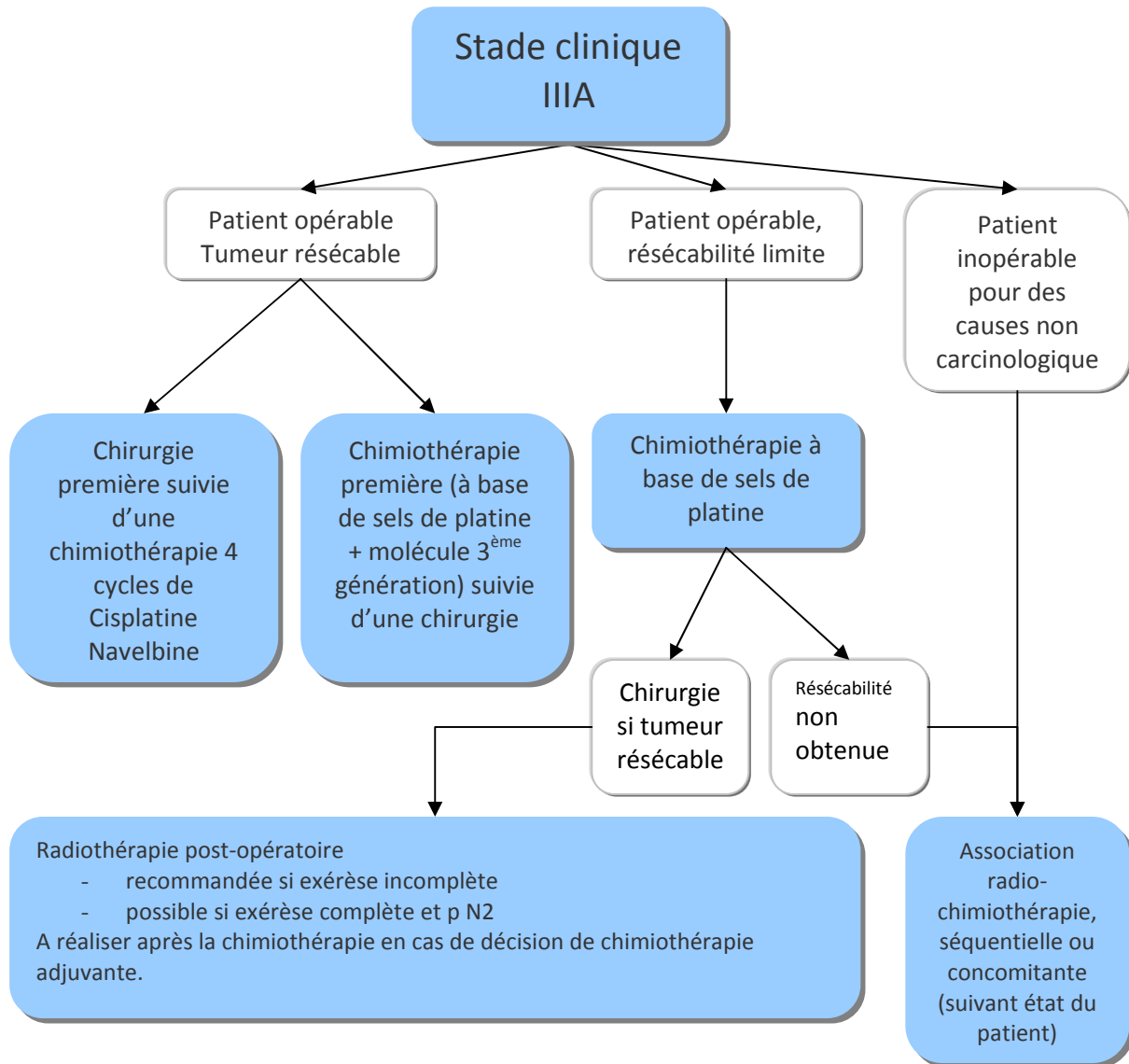
<sup>15</sup> National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):395-409.

## ARBRES DECISIONNELS

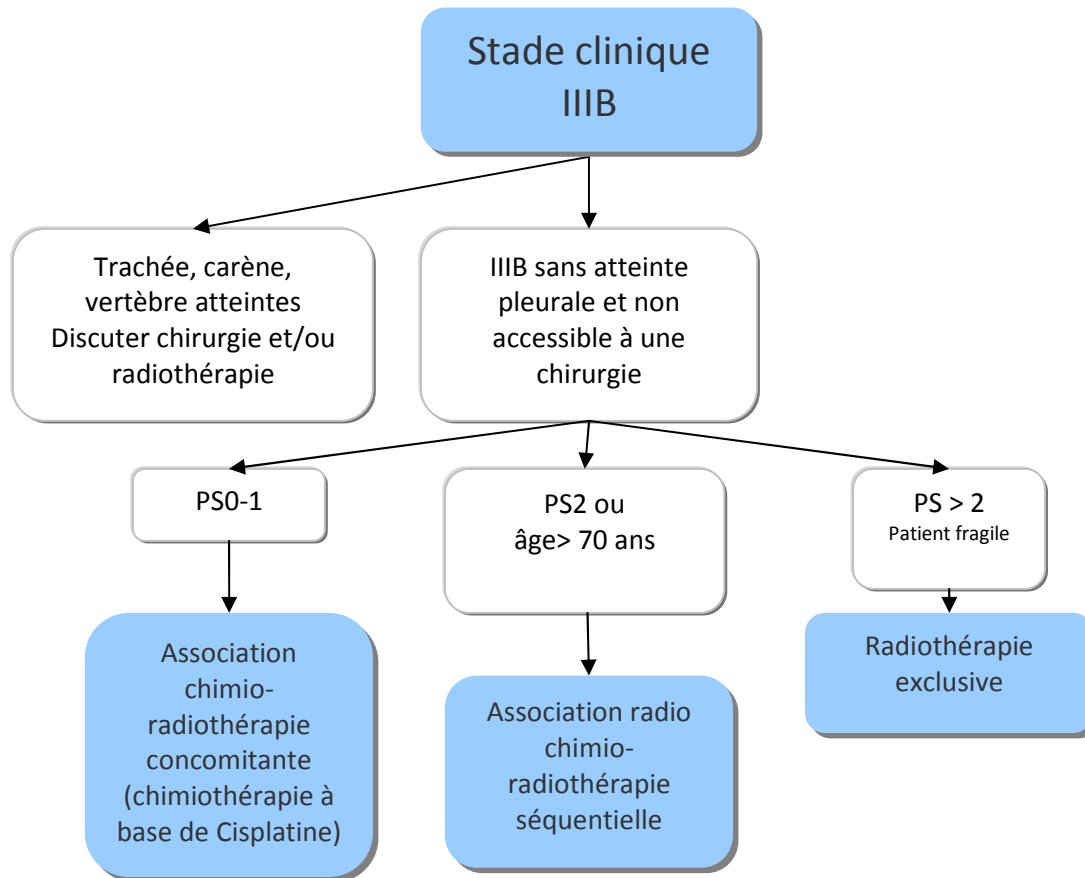
### 1. Stades I et II



2. Stades IIIA



## 3. Stades IIIB



4. Stades IV

