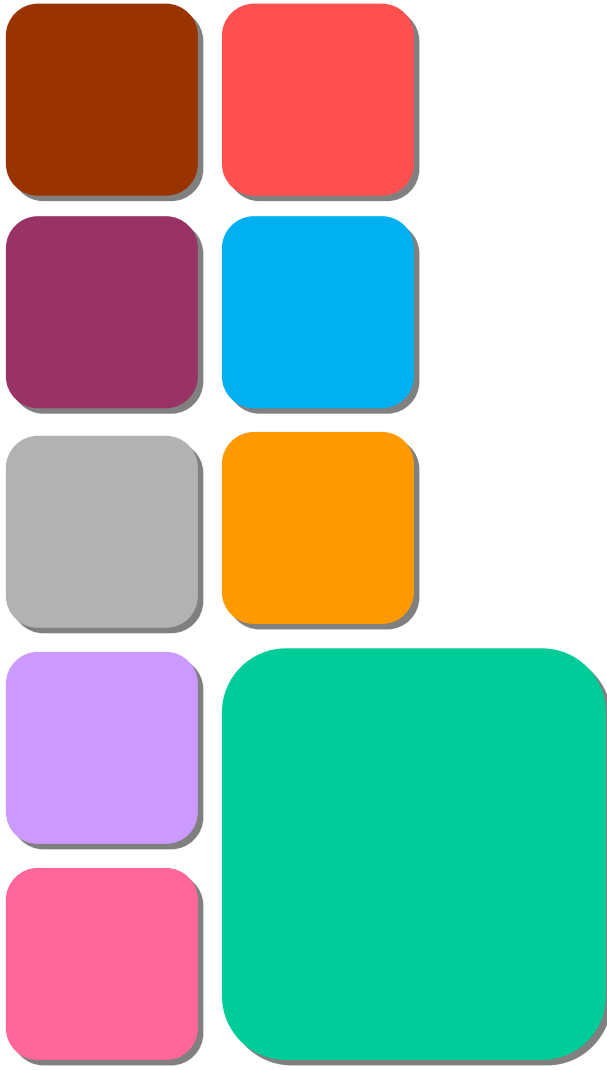


Mise à jour **2011**
O c t o b r e



Référentiel en oncologie | **Cancer bronchique**
Rhône-Alpes-Auvergne | **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 Pelsoni (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

AUC	Aire sous la Courbe
CBPC	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
FCH	Facteurs de Croissance Hématopoïétique
ICP	Irradiation Cérébrale Prophylactique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
J	Jour
PS	Performance Status
RC	Réponse Complète
RP	Réponse Partielle
TDM	Tomodensitométrie
TNM	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
T - TUMEUR PRIMAIRE.....	6
N - GANGLIONS REGIONAUX (cf schéma)	7
M - METASTASES.....	7
CLASSIFICATION PAR STADE	7
BILAN D'EXTENSION.....	9
TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV.....	10
1. Chimiothérapie de première ligne (A)	10
2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure	10
2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles» reprise de	10
2.2. Chez les patients «résistants» :	11
2.3. Chez les patients «réfractaires» :	11
2. Soins de support (cf référentiel Soins de support).....	11
TRAITEMENT DES CBPC DE STADE I A III	12
1. Traitement radio- et chimiothérapique	12
1.1. La chimiothérapie :	12
1.2. La radiothérapie thoracique.....	12
2. Bilan d'évaluation après traitement	12
3. Traitement chirurgical	12
ARBRE D'AIDE A LA DECISION	14

INTRODUCTION

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît actuellement 4 grands types histologiques de tumeurs bronchiques primitives : les cancers bronchiques non à petites cellules (les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes indifférenciés à grandes cellules) et **les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)**. Le diagnostic repose avant tout sur l'histologie ou la cytologie. Une Immuno-Histochimie est facultative mais peut aider au diagnostic différentiel (avant tout avec les carcinomes basaloides ou LMNH) à l'aide de marqueurs Neuro-Endocrines (Chromogranine A, Synaptophysine, CD 56) et du TTF1. Il faut signaler que 10 % des CBPC ont des marqueurs neuro endocrines négatifs et un TTF1 négatif

Incidence : le CBPC représente actuellement 15 à 20 % des tumeurs bronchiques primitives, et survient préférentiellement entre 55 et 65 ans (5 000 cas par an minimum en France).

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables connus, restent toujours le stade (limité), le *Performance Status* (PS 0 ou 1) et le sexe féminin.

CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009¹

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

¹ IASLC lung Cancer Staging Project : *J Thor Oncol* 2007;2(8):706-714

N - GANGLIONS REGIONAUX (cf schéma)

- 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

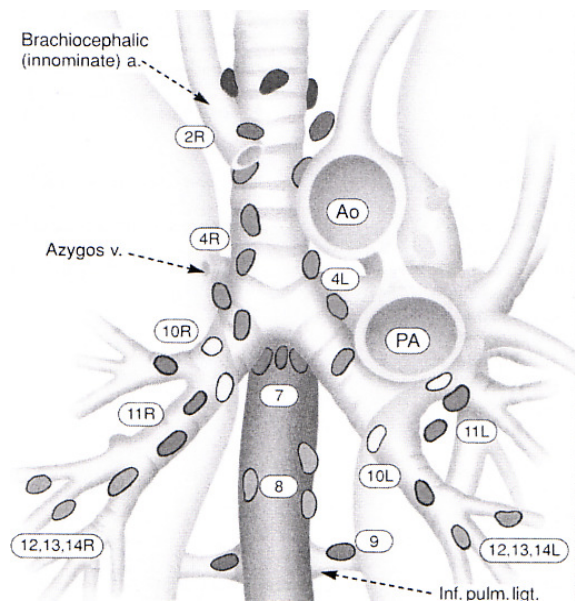
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

CLASSIFICATION PAR STADE

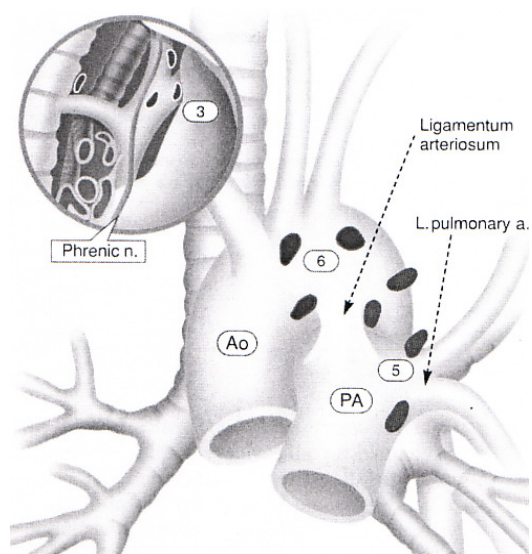
Carcinome occulte	Tx N0 M0
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I A	T1 a, b, N0 M0
Stade I B	T2a N0 M0
Stade II A	T1a,b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Stade II B	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
Stade III A	T1,2 N2 M0
	T3 N1, 2 M0
	T4 N0,1 M0
Stade III B	T4 N2 M0
	T1-4 N3 M0
Stade IV	T1-4 N0-3 M1

	N0	N1	N2	N3
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	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 D'EXTENSION

Le bilan doit inclure :

- un examen clinique,
- un bilan biologique (ionogramme sanguin, bilan hépatique, LDH, numération formule plaquettes, bilan de coagulation),
- une fibroscopie bronchique,
- un scanner thorax et abdomen, une IRM ou un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse ;
- **Option** : exploration médullaire si tous ces sites sont négatifs (A).
- Une TEP devrait être réalisée lorsqu'un traitement local est envisagé
- Le bilan peut s'arrêter dès l'identification d'un premier site métastatique. L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires, et la fréquence des sites métastatiques (moelle, cerveau, foie, os...). Par contre, le bilan pourra être exhaustif en cas de possibilité d'inclusion dans un essai clinique

Il n'est pas nécessaire de doser un marqueur tumoral pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi du patient (D).

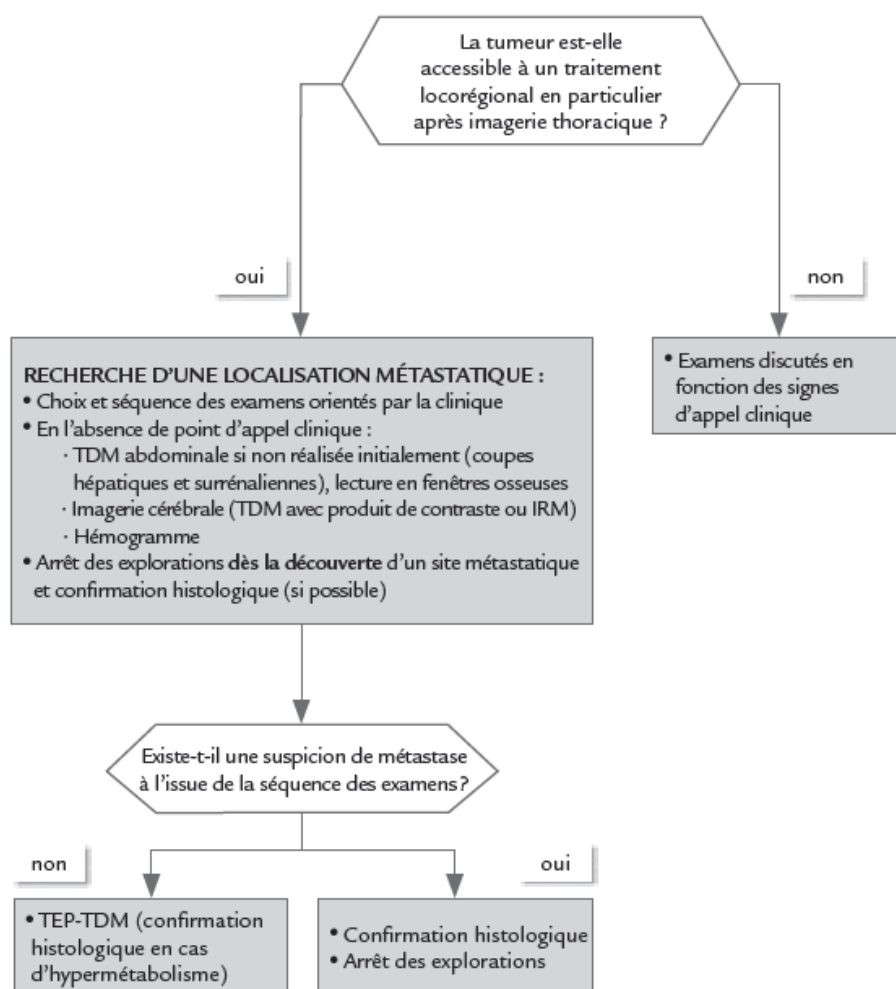


Fig. 3

Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension des cancers bronchiques, d'après les recommandations INCa 2011



TRAITEMENT DES CBPC DE STADES IV

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans. Sans traitement, la survie est brève (3 à 6 mois) ; avec un traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

1. Chimiothérapie de première ligne (A)

- Standard :

- Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1
- Etoposide (VP16) 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV)
- Reprise du cycle toutes les 3 semaines, 4 à 6 cycles.

- **Option** «PCDE» : Cisplatine 100 mg/m² J2, Etoposide 100 mg/m² J1, J2, J3, Cyclophosphamide 400 mg/m² J1-2-3, Epirubicine 40 mg/m² J1 toutes les 4 semaines. A réserver aux patients, PS 0 ou 1, et sous couvert de FCH. 4 à 6 cycles.
- En cas de contre-indication au Cisplatine, de sujet âgé ou fragile (PS>2), remplacer le Cisplatine par le Carboplatine AUC 5 (Calvert) (B)².
- **Une irradiation cérébrale prophylactique** est recommandée pour les **patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en Réponse Objective après la chimiothérapie (B)**. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.
Dose : Fractions inférieures ou égales à 2,5 Gy pour une dose totale de 25 à 30 Gy (10 x 2,5 Gy ou 15 x 2 Gy).
- **Après RP ou RC l'intérêt de réaliser une chimiothérapie** au-delà de 6 cycles (D) n'est pas démontré.

2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure

Les patients qui rechutent après une réponse initiale sont dits :

- "hautement sensibles" si la réévolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- «sensibles» entre 3 et 6 mois,
- «résistants» en cas de rechute avant 3 mois,
- ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.

Ces patients bénéficient d'une chimiothérapie de deuxième ligne, qui dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et des comorbidités (B).

2.1. Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles» reprise de

- Cisplatine 80 à 120 mg/m² J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou Carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert)
- Etoposide 80 à 100 mg/m² J1+2+3 (IV)

² Okamoto H et al, *Br J Cancer*. 2007 ; 97(2):162-9



Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et Etoposide n'est pas appropriée, le Topotecan a démontré son efficacité

- Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8,15 et reprise à J 28 (A)
- Topotecan 2,3 mg/m² J1 à J5 per os tous les 21 jours (A)

2.2. Chez les patients «résistants» :

Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont :

- Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8,15 reprise à J 28
- Topotecan per os 2,3 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours
- CAV (Cyclophosphamide 500 mg/m², Adriamycine 50 mg/m², Vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg) (B)
- Option = Carboplatine et Paclitaxel après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2.3. Chez les patients «réfractaires» :

En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

2. Soins de support (cf référentiel Soins de support)

L'utilisation dès la première cure de chimiothérapie de GCSF est optionnelle en prophylaxie primaire (prévention de la leuconéutropénie dès la première cure) et recommandée en prophylaxie secondaire (prévention de la leuconéutropénie pour les cures suivant une neutropénie). En cas de facteurs de risque de neutropénie (PS mauvais (> 2), hypo-albuminémie, âge élevé, envahissement médullaire, antécédent de cancer traité, lymphocytes < 0.7 giga/l (C)), l'utilisation de GCSF en prophylaxie primaire est recommandée.

L'utilisation d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) est utile pour améliorer la qualité de vie des patients dès la chute du taux d'hémoglobine inférieure ou égale à 10 g, avec un taux cible à 12 g. Le traitement doit être suspendu ou modifié au-delà de 12 g (B). L'utilisation d'un ASE doit être réservée aux patients traités par chimiothérapie



TRAITEMENT DES CBPC DE STADE I A III

1. Traitement radio- et chimiothérapique

Le traitement des cancers à petites cellules limités au thorax repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique. Seuls les patients ayant un cancer limité au thorax, peuvent espérer une survie de 15 à 25 % à 5 ans. Le traitement doit donc être abordé dans un esprit curatif, notamment en cas de faible masse tumorale.

Le traitement préconisé consiste en une association d'une chimiothérapie de 4 cures et d'une radiothérapie thoracique délivrant au minimum 60 Grays avec un fractionnement conventionnel (ou équivalent de dose).

Un patient présentant un CBPC limité au thorax doit être traité par une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie (A). Chez les patients âgés et/ou avec PS > 2 une association séquentielle est licite.

1.1. La chimiothérapie :

C'est une association de :

- Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 et d'Etoposide 80 à 120 mg/m², IV, J1 à 3 tous les 21 jours. (Carboplatine AUC 5, formule de Calvert, si contre-indication au Cisplatine) - 4 cycles (A)

Il est possible de réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie délivrés de façon concomitante à la radiothérapie.

1.2. La radiothérapie thoracique

Elle débute au plus tard à la 6^{ème} semaine du programme thérapeutique (B) : radiothérapie mono- ou bifractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy. La radiothérapie de conformation doit être utilisée. Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles à l'adresse Internet suivante <http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/radiotherapie/>

L'utilisation du GCSF est possible pendant la radiothérapie (C).

2. Bilan d'évaluation après traitement

A l'issue du bilan d'évaluation, les patients **de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en Réponse Complète** après le traitement doivent bénéficier précocement, après le bilan d'évaluation, d'une Irradiation Cérébrale Prophylactique (ICP).

Dose : 25 Gy en 10 fractions ; Option : 30 Gy en 15 fractions de 2 Gy.

Elle doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état clinique du patient. Il est recommandé de ne pas réaliser une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie cérébrale.

Les patients en Réponse Partielle peuvent bénéficier d'une ICP (C).

Les rechutes seront traitées comme décrit dans le paragraphe précédent.

3. Traitement chirurgical

Les exceptionnelles formes très localisées de cancers à petites cellules, sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention. Chirurgie d'exérèse complète large (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire complet (A). Une lymphadénectomie complète emportant tout le tissu ganglionnaire est recommandée.

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 compliquées³. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La chirurgie doit être suivie d'une chimio-radiothérapie et d'une ICP comme pour les formes limitées au thorax (B).

SURVEILLANCE

Du fait de la fréquence des rechutes et du taux de seconds cancers (17 %), une surveillance régulière est recommandée.

Les patients doivent être aidés pour l'arrêt du tabagisme (B). L'arrêt du tabagisme lors de la prise en charge thérapeutique est un facteur de meilleur pronostic (B)

Une réalisation régulière de scanner thoracique et abdominal (+/- TDM ou IRM cérébrale), tous les 3 à 4 mois, est licite (C) pendant 3 ans.

Après 3 ans, une surveillance scanographique annuelle est licite (C).

³ Silvestri GA. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998 ; 114 : 675-80

ARBRE D'AIDE A LA DECISION

