

Mise à jour
2017

Cancer bronchique NON à petites cellules

13^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes



GROUPE DE TRAVAIL CBNPC

Pr Pierre-Jean Souquet (coord.)

Service de Pneumologie Aiguë Spécialisée et Cancérologie Thoracique
CH Lyon Sud, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

Dr Anne-Claire Toffart

Clinique de pneumologie et oncologie thoracique
CHU Grenoble.

Pr Nicolas Girard

Service de Pneumologie
Aile A4, Groupement Hospitalier Est, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

COMITE DE RÉDACTION

François Arbib (Grenoble), Dominique Arpin (Mâcon), Clarisse Audigier-Valette (Toulon), Stéphanie Audras Luciani (Bourgoin-Jallieu), Virginie Avrillon (Lyon), Baranzelli A (Chambéry), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St-Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Henri Bérard (Toulon), Marie Bernardi (Aix-en-provence) Chantal Bertocchi (Annecy), Anne-Sophie Blanchet-Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Philippe Brun (Valence), Fabienne Buatois (Lyon), Olivier Bylicki (Clamart), Jacques Cadranel (Paris), Bruno Caillet (Lyon), Jean-Baptiste Chadeyras (Clermont-Ferrand), Lara Chalabreysse (Lyon), René Chumbi-Flores (Lyon), Cyrille Confavreux (Lyon), Marie Coudurier (Chambéry), Sébastien Couraud (Lyon), Chantal Decroisette (Annecy), Eric Delaroche (Lyon), Sarah Demir (Lyon), Marine Desseigne (Saint-Priest-en-Jarez), Jean-Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche-sur-Saône), Eric Fauchon (St-Julien-en-Genevois), Jean-Luc Ferrer (Grenoble), Marc Filaire (Clermont-Ferrand), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon), Pascal Foucher (Dijon), Pierre Fournel (St-Etienne), Philippe Fournieret (Chambéry), Violaine Frappat (Chambéry), Géraud Galvaing (Clermont-Ferrand), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin-Jallieu), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giaj-Levra (Grenoble), Marylise Ginoux (Vienne), Nicolas Girard (Lyon), Gilles Gonzalez (Macon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon-sur-Saône), Yassine Hammou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Coureche-Guillaume Kaderbhai (Dijon), Eric Kelkel (Chambéry), Lize Kiakouama (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Mâcon), Jacques Le Treut (Aix-en-Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), S Luciani (Bourgoin Jallieu), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Etienne Martin (Dijon), Patrick Mas (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean-Michel Maury (Lyon), Bertrand Menecier (Strasbourg), Pascale Meré (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche-sur-Saône), V Paulus (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg-en-Bresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Lyon), Magali Rouffiac (Dijon), Nathalie Rozensztajn (Paris), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Gaëtan Singier (Lyon), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Elsie Staub (Lyon), Aurélie Swalduz (Saint-Etienne), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Louis Tassy (Marseille), Bruno Taviot (Lyon), Dorine Templement (Saint-Julien-en-Genevois), Régis Teyssandier (Montluçon), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Angelica Tiotiu (Nancy), Claire Tissot (Saint-Etienne), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Martin Veaudor (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Emmanuel Watkin (Lyon), Virginie Westeel (Besançon), Gérard Zalzman (Paris), Virginie Zarza (Lyon).

Internes : Emeric Chatelain (Lyon), Cléa Fraisse (Lyon), Mathilde Jouan (Lyon), Mickaël Lattuca-Truc (Grenoble), Loïc Perrot (Clermont-Ferrand), Julien Pinsolle (Grenoble)



EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, 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, ainsi que de soins de support.

-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'oncogénétique sera proposée.

- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



SOMMAIRE

GRUPE DE TRAVAIL CBNPC	2
COMITE DE RÉDACTION	2
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	3
SOMMAIRE	4
INTRODUCTION	6
CLASSIFICATION TNM 8^{ÈME} ÉDITION (IASLC 2015, UICC 2017) (3)	7
BILAN DIAGNOSTIQUE	10
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	11
1. <i>Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ?</i>	11
2. <i>Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ?</i>	11
3. <i>Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ?</i>	11
4. <i>Comment évaluer l'extension métastatique ?</i>	12
5. <i>Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension</i>	12
6. <i>Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ?</i>	12
7. <i>Evaluation gériatrique</i>	13
8. <i>Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique :</i>	15
TRAITEMENT	17
1. <i>Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable</i>	17
1.1. <i>Attitude thérapeutique :</i>	17
1.2. <i>Exérèse incomplète :</i>	17
1.3. <i>Tranche de section envahie (R1)</i>	18
1.4. <i>pN0- N1- N2 :</i>	18
1.5. <i>Divers</i>	18
2. <i>Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérable</i>	19
3. <i>Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, III C) :</i>	19
3.1. <i>Stades III A résécables chez des patients médicalement opérables</i>	19
3.2. <i>Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables</i>	20
3.3. <i>Stade III A : cas particulier des T4</i>	20
3.4. <i>Cas particulier de tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)</i>	20
4. <i>Formes métastatiques - stade IV</i>	21
4.1. <i>Introduction</i>	21
4.2. <i>Les protocoles de chimiothérapie de première ligne (en l'absence de mutation activatrice EGFR, ou d'altération d'ALK ou ROS1)</i>	22
4.3. <i>Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV ?</i>	23
4.4. <i>Chimiothérapie de maintenance</i>	24
4.5. <i>Traitement de seconde et troisième ligne</i>	24
4.5.1. <i>Carcinome épidermoïde</i>	24
4.5.2. <i>Carcinomes non-épidermoïdes</i>	25
4.6. <i>Traitement de ligne ultérieure</i>	25
4.7. <i>Questions diverses</i>	26
5. <i>Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR</i>	26
5.1. <i>Au diagnostic initial</i>	26
5.2. <i>Ré-évolution tumorale</i>	27
5.3. <i>Progression sous traitement par TKI anti EGFR</i>	27
5.4. <i>Identification secondaire de mutation activatrice EGFR</i>	27
6. <i>Tumeur avec réarrangement de ALK</i>	28
6.1. <i>Un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la 1^{ère} ligne</i>	28
6.2. <i>Progression sous traitement sous crizotinib</i>	28
6.3. <i>Progression sous ceritinib</i>	28



Mise à jour 2017

7. Ré-arrangements de ROS1	29
DIVERS.....	29
1. <i>Cancers métachrones ou synchrones</i>	29
2. <i>Cancer bronchique sur poumon unique</i>	29
CANCER RADIO-OCULTE.....	29
NODULES PULMONAIRE	29
DEPISTAGE	30
SOINS DE SUPPORT	30
SURVEILLANCE	30
ARBRES DECISIONNELS	31
1. <i>Stades I et II</i>	32
2. <i>Stades cIIIA</i>	33
3. <i>Stades IIIB - IIIC</i>	34
4. <i>Tumeurs de l'apex</i>	35
5. <i>Stade IV / Carcinome épidermoïde</i>	36
6. <i>Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne et maintenance</i>	37
7. <i>Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne</i>	38
8. <i>Mutation EGFR</i>	39
9. <i>Réarrangement ALK</i>	40
ANNEXE 1 : ADN TUMORAL CIRCULANT	41
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (35,36).....	43
REFERENCES.....	47
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS.....	48
MENTIONS LEGALES	49



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 (1) :
 - le stade avancé
 - et le *performance status* élevé
- et pour les patients non opérés (2) :
 - le stade élevé,
 - le *performance status* élevé,
 - taux de LDH élevé, anémie et hyperleucocytose.



CLASSIFICATION TNM 8^{ème} EDITION (IASLC 2015, UICC 2017) (3)

T - Tumeur	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 <i>in situ</i> .
	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	< 1cm
	T1b	≥ 1 cm et < 2 cm
	T1c	≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : -envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène -existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre.
	T2a	≥ 3 cm mais < 4 cm
	T2b	≥ 4 cm mais < 5 cm
N - Adénopathies	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins 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 nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, -nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	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.
	N1a	1 seule station N1 atteinte
	N1b	Plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N2a	1 seule station N2 atteinte sans N1 « <i>skip metastasis</i> »
	N2b	1 seule station N2 avec atteinte N1
N2c	Plusieurs stations N2 atteintes	
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
Métastases	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	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Tableau 1 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))



Remarques

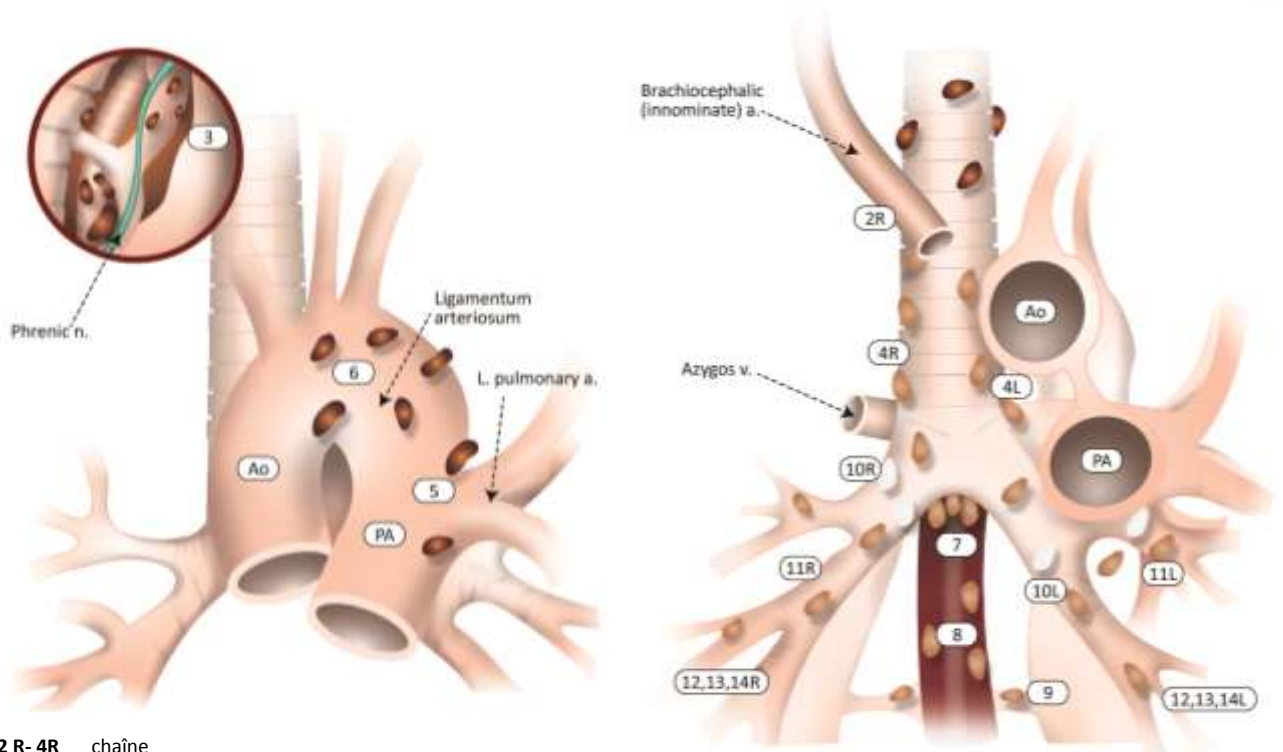
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

CLASSIFICATION PAR STADE

Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T4 N0 M0
Stade IA-1	T1a N0 M0		T3, T4 N1 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0	Stade IIIB	T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0		T1,2 N3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IIA	T2b N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIB	T3 N0 M0		Tout M1b
	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 2 – 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))



- 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-œsophagiens
- 9 ganglions du ligament triangulaire
- 10-11 ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires
- 12-13-14 ganglions intra-lobaires

Figure 3 - Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux. (3)



BILAN DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les cytoblocs 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 prélèvements histologiques 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 recherche des mucines et une étude en immuno-histochimie avec au minimum TTF1 et P40.

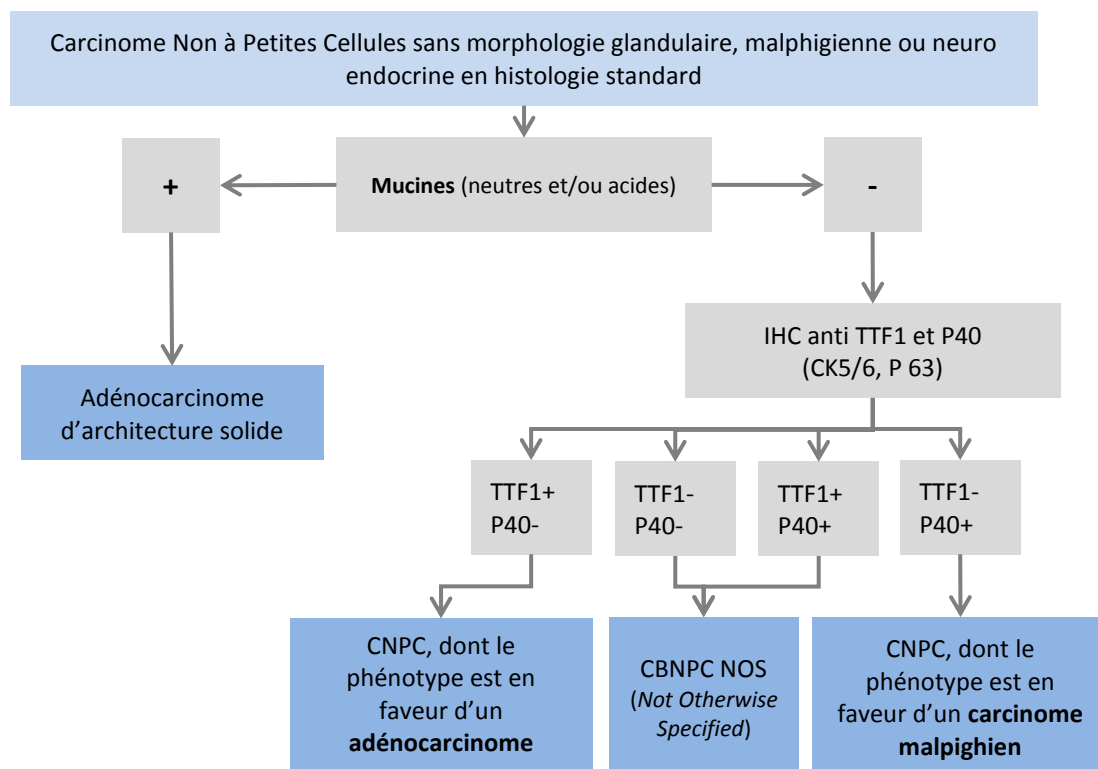


Figure 4 - Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés. (D'après S Lantuejoul)

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade avancé ;
- La recherche systématique d'altérations moléculaires est recommandée : EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2 (non financé) et les translocations ALK et ROS 1. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais. La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), augmentera le nombre des biomarqueurs analysables.
- En dehors des essais cliniques, chez les patients ne présentant aucune de ces altérations moléculaires des recherches complémentaires peuvent être réalisées avec l'accord des responsables des



plateformes de biologie moléculaire (amplification de MET, ou réarrangement de RET dans le cadre du programme Acsé par exemple).

- En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable (annexe 1).

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

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 (4).

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-œsophagienne sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne.

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 péri-dural,
- 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 ne donne pas d'information supplémentaire.

L'échographie endo-bronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies 2, 3, 4, 7, 10, 11 ; (cf. Figure 1). L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration et la ponction éventuelle d'adénopathies sous-carénales (ganglion n°7) para-œsophagiennes (ganglions n°8 et 9) ou dans la fenêtre aorto-pulmonaire (ganglion n°5).



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 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, si cela doit changer la prise en charge.

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.

Le TEP scanner est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse **pour mettre en évidence les métastases osseuses** du cancer bronchique. Elle peut être réalisée dans le cadre du bilan d'extension ou 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 ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau. La TEP est particulièrement 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

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 (5). **Ils n'ont aucune utilité en dehors d'essais cliniques prospectifs.**

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 ;
- 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...

7. Evaluation gériatrique

La détermination du score G8 chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge médicale.

Recommandations

En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoracique doit être réalisé.

En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner (> 1,5 cm petit axe), des explorations complémentaires sont utiles.

Pour les patients opérables avec tumeur résécable, une TEP est recommandée.

Pour les patients relevant d'une radiothérapie curative une TEP est recommandée.

En cas de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP, une confirmation histo-cytologique est recommandée.

Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire ou pariétale suspectée au scanner.

En cas de suspicion de maladie oligo-métastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique. Le dossier devra être systématiquement présenté en RCP.

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 trans-bronchiques et/ou œsophagiennes sous écho-endoscopie.

Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic, suivi et pronostic des cancers bronchiques.

La détermination du score G8 est recommandée pour les patients de plus de 70 ans, avec si besoin une évaluation gériatrique complémentaire.

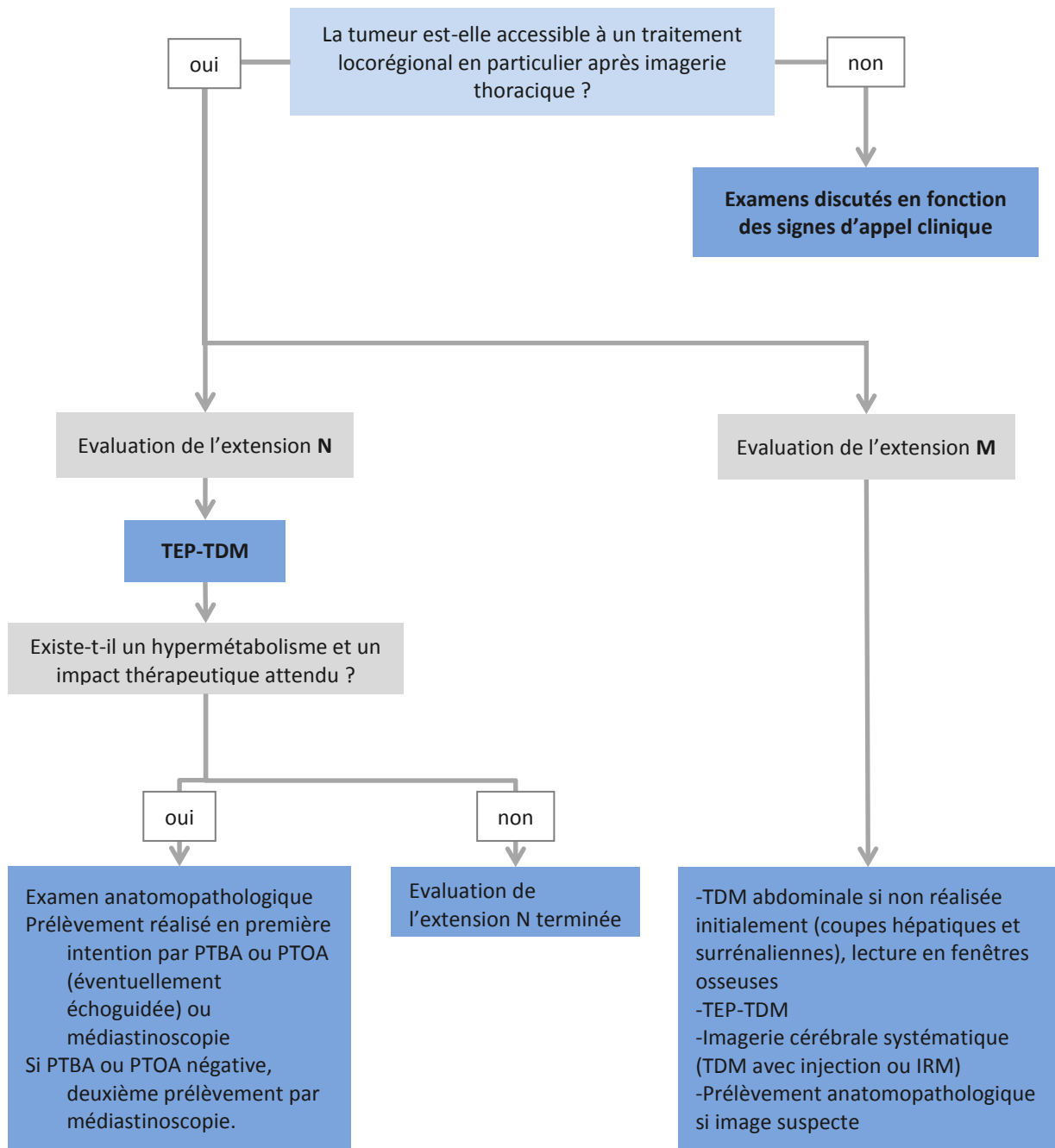


Figure 5 - Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique (INCa, extrait de (4))

PTBA : Ponction trans-bronchique à l'aiguille – PTOA : Ponction trans-oesophagienne à l'aiguille



8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique :

Il existe deux types de recommandations : les européennes (6) (Cf. Figure 5) et les américaines (7) (cf. Figure 6). Dans les nouvelles recommandations américaines, une évaluation du risque cardiovasculaire est nécessaire, se basant sur des critères biologiques et cliniques (Tableau3) (8). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même des investigations fonctionnelles respiratoires plus poussées. Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes. Une scintigraphie de ventilation et perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limite.

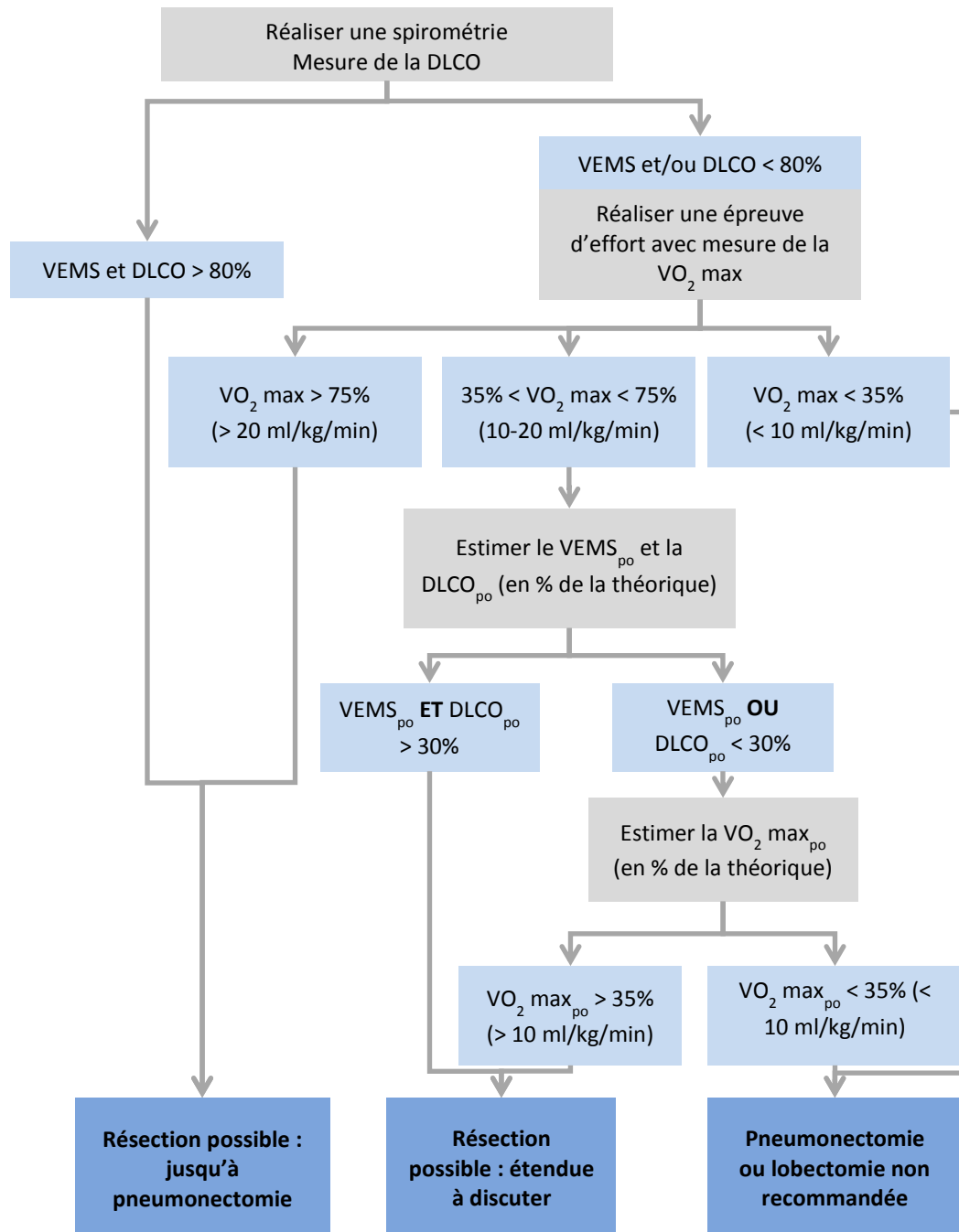


Figure 6 - Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique (extrait de (6)). Po : Post-opératoire.



Facteurs de risque	Score
Créatinine > 176µMoles/l	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumectomie envisagée	1,5
Interprétation :	Mortalité
Valeur du score	post-opératoire
Score = 0 (A)	1.5%
Score 1 à 1,5 (B)	5.8%
Score >1,5-2,5 (C)	9%
Score >2,5 (D)	23%

Tableau 2 : Facteurs de risque cardiovasculaire (8)

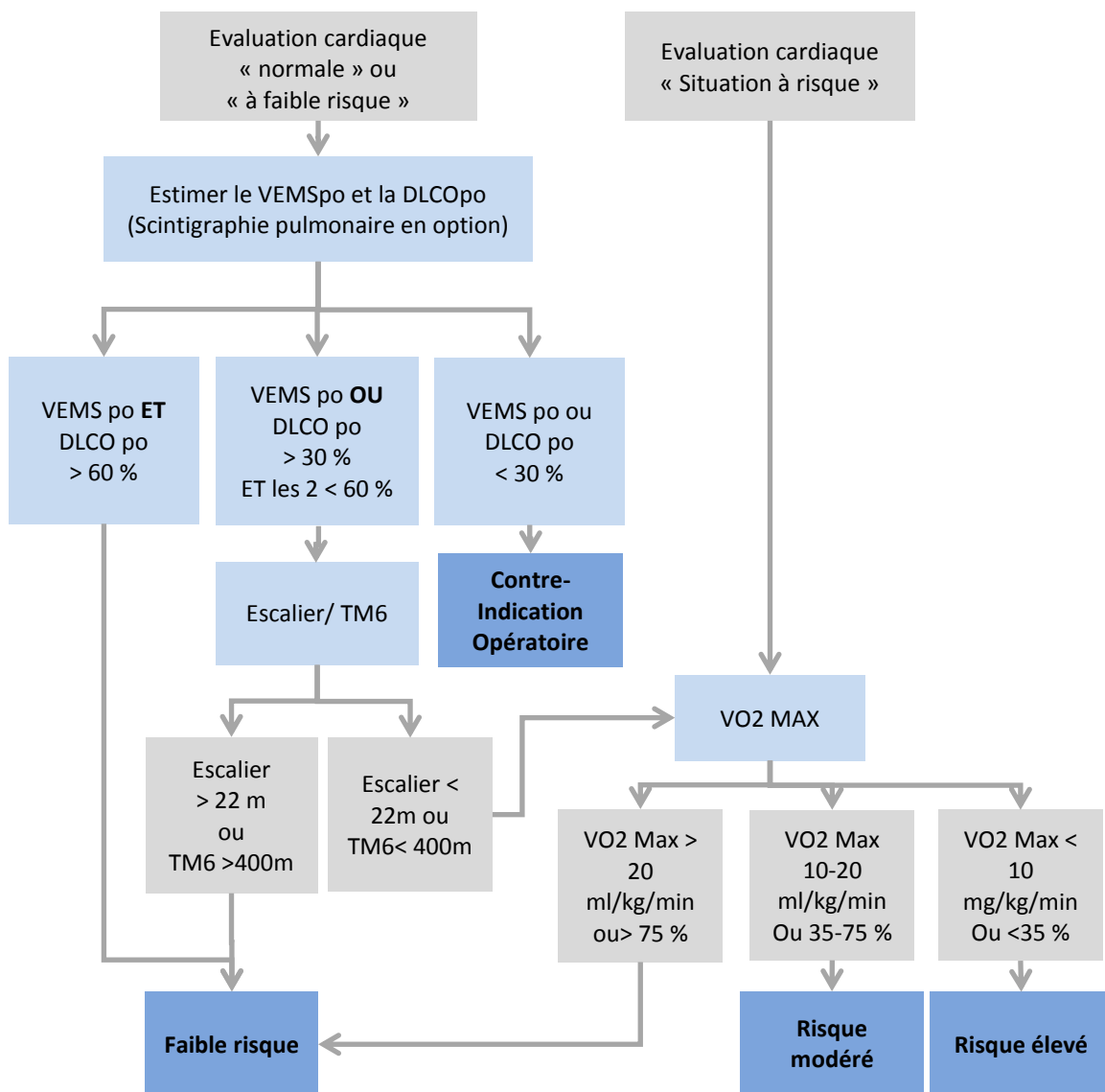


Figure 7 - Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d'après (7)) Po : Post-opératoire.



TRAITEMENT

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

1.1. Attitude thérapeutique :

Chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet (3) (9)

La lobectomie reste le standard.

- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (10)
- 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 :

1. que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté,
2. dans une structure hospitalière pouvant assumer des suites post-opératoires compliquées (11).

Résection R	Définition
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 <i>in situ</i> 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	Envahissements ganglionnaires distaux (sites 2 & 9).

Tableau 3 – Définition SFCTCV de la qualité de la résection (d'après (12))

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.



Mise à jour 2017

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, suivant l'état clinique et fonctionnel du patient.
- S'il s'agit d'un simple carcinome *in situ* aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limitée (< 1 cm de la tumeur), une simple surveillance est logique.

1.4. *pN0- N1- N2 :*

- La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades pII et pIII. L'utilisation d'un protocole contenant du Cisplatine et de la Vinorelbine est privilégiée suivant un schéma 21 jours, 4 cycles.

Recommandations

La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades pII et pIII.

Cisplatine 80 mg/m² J1, Vinorelbine 30 mg/m² J1 et 8 tous les 21 jours, 4 cycles

- 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.

OPTION : En cas d'effets secondaires constatés à la Vinorelbine, l'utilisation d'une drogue de troisième génération associée au Cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.

- Il n'y a pas d'indication de radiothérapie post-opératoire pour les pN0-1 (13).

OPTION : La radiothérapie médiastinale post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades III A N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie.

- En cas de décision de radiothérapie, elle sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.
- Pour les stades pI, la chimiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée en dehors d'essai thérapeutique. De même, il n'y a pas d'indication aux thérapies ciblées en situation adjuvante, hors essais cliniques.
- Une caractérisation moléculaire des mutations oncogéniques peut être réalisée, si des essais thérapeutiques sont disponibles en situation adjuvante, avec des thérapies ciblées spécifiques.

1.5. *Divers*

- Dans le cas de patient ayant une EFR "limitée", âgé ou fragile, il est licite de n'effectuer **qu'un geste limité** (segmentectomie de préférence) même si la fréquence des récidives locales est plus importante. Cette décision doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.
- En cas de tumeur de petite taille (inférieure à 2 cm), une exérèse limitée par segmentectomie avec curage peut être discutée pour les cN0.



Mise à jour 2017

- 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. 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 recommandée sous la forme d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les tumeurs N0. En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée en RCP devant une lésion suspecte au scanner, évolutive et hypermétabolique au TEP (après élimination d'une cause infectieuse respiratoire). Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie conventionnelle (normo voire hypo-fractionnée).

Pour les stades IIB, l'indication de chimiothérapie associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

OPTION : Ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm

3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, III C) :

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

Les stades IIIB et IIIC 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 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.

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

3.1. Stades III A résécables 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.
 - 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.

OPTION : La radiothérapie post-opératoire peut diminuer le risque de rechute locale pour les stades III A N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie (13).

- La chimio-radiothérapie préopératoire ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais thérapeutiques.
- Pour les III A N2 marginalement résécables, 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.



Mise à jour 2017

3.2. Stades IIIA non résecable, IIIB et IIIC 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 de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles dans l'article De P Giraud et al (14).

- **La radiothérapie en *split course*** ne se conçoit que pour des patients en mauvais état général ou avec une espérance de vie courte.
- **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 (15). 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). Il n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.

Recommandations

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- Cisplatine 80 mg/m² J1, 22 et Vinorelbine 15 mg/m² J1, 8, 22, 29
- Cisplatine 50 mg/m², J1, 8, 29, 36 et Etoposide 50 mg/m², J1-5 et 29-33
- Carboplatine AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et Paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15,22,29,36,43

- **L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles.
- **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.

3.3. Stade III A : cas particulier des T4

Les T4 ne doivent pas être systématiquement exclus d'un traitement local.

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

- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy (16).
- Chez les patients fragiles, non opérables, une association radio-chimiothérapie est réalisée, 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, chirurgie puis chimiothérapie post-opératoire.



4. Formes métastatiques - stade IV

4.1. Introduction

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

Une recherche d'altérations moléculaires sur les prélèvements histo-cytologiques doit systématiquement être demandée :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade avancé ;
- En cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs de stade avancé ;
- La recherche systématique d'altérations moléculaires est recommandée : mutations dans les gènes EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2 (non financé) ; et les translocations dans ALK et ROS1. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais. La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), augmentera le nombre des biomarqueurs analysés.
- En dehors des essais cliniques, chez les patients ne présentant aucune de ces altérations moléculaires des recherches complémentaires peuvent être réalisées avec l'accord des responsables des plateformes de biologie moléculaire (amplification de MET, réarrangement de RET dans le cadre du programme Acisé).

En cas de positivité d'un biomarqueur obtenu au cours d'une 1ère ligne de chimiothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne actuelle comme recommandé (jusqu'à 4 à 6 cycles selon la réponse et la toxicité). La thérapie ciblée peut être débutée en traitement d'entretien en cas de contrôle de la maladie ou en 2ème ligne après progression.

En cas d'insuffisance de tissu ou d'échec de l'analyse, une recherche d'altération sur ADN circulant doit être demandée (Cf. Annexe 1).



Mise à jour 2017

4.2. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne (en l'absence de mutation activatrice EGFR, ou d'altération d'ALK ou ROS1)

- Pour les patients PS 0 ou 1

Aucun protocole n'a démontré une supériorité par rapport à un autre. Une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de 3^{ème} génération est plus efficace qu'une monothérapie, et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie.

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, ou d'altération d'ALK ou ROS1

- ✓ CISPLATINE- VINOURELBINE
- CISPLATINE 80 mg/m² J1-22
- VINOURELBINE 30 mg/m² J1 et 8 dans le schéma 21 jours (Ou Vinorelbine *per os*)
- ✓ CISPLATINE –GEMCITABINE
- CISPLATINE 80 mg/m² J1-22
- GEMCITABINE 1250 mg/m² J1, J8 tous les 21 jours
- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL
- CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert¹)
- PACLITAXEL 200 mg/m² en 3 heures
- ✓ CISPLATINE- DOCETAXEL
- CISPLATINE 75 mg/m² J1
- DOCETAXEL 75 mg/m² J1 tous les 21 jours
- ✓ CISPLATINE- PEMETREXED
- CISPLATINE 75 mg/m² J1
- PEMETREXED 500 mg/m² J1 tous les 21 jours (sous couvert d'acide folique et vitamine B12) uniquement pour les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes.

NB - La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

Recommandations

L'adjonction de Bevacizumab à la chimiothérapie, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité a démontré pour les carcinomes non épidermoïdes un bénéfice en terme :

- de survie globale à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, en association avec une chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel,
- de survie sans progression aux doses de 7,5 ou 15 mg/kg avec une chimiothérapie à base de cisplatine à la dose de 15 mg/kg toutes les trois semaines, puis poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité.

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.

¹ Dose = AUC x (Clairance de la créatinine (ml/min) + 25) (17)



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

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les patients PS 2 (ou contre-indication au Cisplatine, patient fragile, comorbidités) et en l'absence de mutation de l'EGFR ou d'altération d'ALK ou ROS1

- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL
- CARBOPLATINE AUC 6 J1-22 (Calvert)
- PACLITAXEL 200 mg/m² en 3 heures
- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL
- CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)
- PACLITAXEL 90 mg/m² J1, 8, 15 en 1 heure
- ✓ CARBOPLATINE- GEMCITABINE
- CARBOPLATINE AUC 5 J1
- GEMCITABINE 1000 mg/m² J1 et 8 tous les 21 jours
- ✓ CARBOPLATINE-PEMETREXED pour les tumeurs non épidermoïdes (18)
- CARBOPLATINE AUC 5 (Calvert) J1
- PEMETREXED 500 mg/m² J1 tous les 21 jours

NB - La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

OPTIONS : Monothérapie (Gemcitabine, Vinorelbine) ; adjonction de bevacizumab.

- **Sujet âgé de plus de 70 ans :**

Il est recommandé de réaliser une association de Carboplatine et Paclitaxel chez les patients PS 0, 1 ou 2 suivant le schéma hebdomadaire suivant. 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 (19)).

Protocoles recommandés en première ligne dans les formes métastatiques chez les sujets âgés de plus de 70 ans et en l'absence de mutation de l'EGFR ou d'altération d'ALK ou ROS1

- ✓ CARBOPLATINE- PACLITAXEL
- CARBOPLATINE AUC 6 J1-29 (Calvert)
- PACLITAXEL 90 mg/m² J1,8, 15 en 1 heure

NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m²

OPTIONS : Adjonction de bevacizumab, ou monothérapie par Gemcitabine ou Vinorelbine, ou autres schémas à base de sels de platine (platine-pemetrexed, platine-gemcitabine).

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

On réalise 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cycles 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, des toxicités constatées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et de la stratégie thérapeutique ultérieure.



4.4. Chimiothérapie de maintenance

- **La MAINTENANCE DE CONTINUATION** : consiste à continuer un des médicaments utilisé en première ligne.

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

- Poursuite du Bevacizumab si cette molécule 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 répondeurs après 4 cycles de Cisplatine et Gemcitabine.

OPTION : Bevacizumab plus Pemetrexed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP (20).

- **La 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 chimiothérapie avec un doublet de sels de platine. Cette « *switch* maintenance » permet d'augmenter la durée de vie sans progression et la durée de vie globale, dans les études rapportées.

4.5. Traitement de seconde et troisième ligne

Chez les patients éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne métastatique, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, il est recommandé de proposer un traitement de seconde ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant, du PS et de l'histologie. **A partir de la 2ème ligne, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle** et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

4.5.1. Carcinome épidermoïde

Le nivolumab a démontré une meilleure survie que le Docétaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes (21). Néanmoins, le nivolumab peut être prescrit quel que soit le statut PD-L1. Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients de PS > 1, avec des métastases cérébrales symptomatiques, ou présentant une maladie auto-immune sévère.

Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 au-delà de 1% en IHC, le pembrolizumab a obtenu son autorisation européenne après échec ou intolérance d'une première ligne, en démontrant une efficacité supérieure au docetaxel (22). L'afatinib a obtenu son autorisation européenne pour les cancers bronchiques épidermoïdes après échec ou intolérance d'une première ligne, en démontrant une efficacité supérieure à l'erlotinib (23). Lors de la rédaction de ce document, dans cette indication, il n'y a actuellement pas de remboursement de ces deux molécules en France.



Mise à jour 2017

Protocoles recommandés en seconde ou troisième ligne dans les formes métastatiques de carcinomes épidermoïdes

- ✓ NIVOLUMAB : 3 mg/kg toutes les deux semaines chez les cancers épidermoïdes, PS 0 ou 1
- ✓ DOCETAXEL 75 mg/m² J1 tous les 21 jours
- ✓ ERLOTINIB 150 mg/j

4.5.2. Carcinomes non-épidermoïdes

Une méta-analyse montre chez les patients non mutés EGFR, une meilleure survie sans progression sous chimiothérapie, par rapport à l'erlotinib mais pas de différence en terme de survie globale (24).

Pour les adénocarcinomes, le nivolumab a démontré une survie globale supérieure au docétaxel (25).

Le nivolumab peut être prescrit quel que soit le statut PD-L1. Il n'existe pas de données suffisantes pour les patients de PS > 1, avec des métastases cérébrales symptomatiques, ou présentant une maladie auto immune sévère.

L'association paclitaxel hebdomadaire et bévacizumab a démontré une meilleure efficacité en 2^e ou 3^e ligne en termes de survie sans progression dans les CBNPC non épidermoïdes, comparé au Docétaxel. Néanmoins le bévacizumab, n'a pas l'AMM en deuxième ligne et doit tenir compte des contre-indications habituelles et des précautions d'emploi (26)

Chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 au-delà de 1% en IHC, le pembrolizumab a obtenu son autorisation européenne après échec ou intolérance d'une première ligne, en démontrant une efficacité supérieure au docetaxel (22). Lors de la rédaction de ce document, dans cette indication, il n'y a actuellement pas de remboursement de cette molécule en France.

En cas de découverte de mutations autres que celles dans l'EGFR ou un réarrangement dans ALK ou ROS1, il est recommandé de présenter le dossier en RCP (idéalement RCP biologie moléculaire/ RCP de recours), en vue soit d'une inclusion dans un essai ou dans des programmes d'ATU ou ACSé.

Protocoles recommandés en seconde ou troisième ligne dans les formes métastatiques de cancers non-épidermoïdes

- ✓ PEMETREXED 500 mg/m² J1 tous les 21 jours sous couvert d'acide folique et de vitamine B12
- ✓ NIVOLUMAB : 3 mg/kg toutes les deux semaines, PS 0 ou 1
- ✓ DOCETAXEL 75 mg/m² tous les 21 jours
- ✓ PACLITAXEL Hebdomadaire – BEVACIZUMAB
PACLITAXEL 90 mg/m², J1,8 et 15 tous les 28 jours
BEVACIZUMAB 10 mg/kg J1 et 15 tous les 28 jours
- ✓ ERLOTINIB 150 mg/j

4.6. Traitement de ligne ultérieure

Chez des patients sélectionnés, la reprise d'un traitement doit se discuter en RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée.



4.7. Questions diverses

- **Quand évaluer la réponse ?**

La réponse est évaluée après 6 à 9 semaines. Pour le nivolumab, la réponse doit être évaluée après 4 cycles soit après 2 mois.

- **Comment évaluer la réponse ?**

Elle s'effectue par tomodensitométrie et éventuellement une fibroscopie bronchique.

- **Métastase unique de cancer bronchique:**

- En cas de métastase cérébrale « unique » (ou nombre inférieur à 3) résécable et de cancer bronchique résécable, une prise en charge curative est proposable par intervention neurochirurgicale première ou par radiothérapie stéréotaxique dans des circonstances précises à discuter en RCP « métastases cérébrales » en fonction de la taille lésionnelle, de la symptomatologie, de la zone fonctionnelle et du nombre de lésions. (voir le référentiel « métastases cérébrales »)
- Après traitement curatif local de la métastase cérébrale, les modalités de l'irradiation post-opératoire seront discutées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- En cas de métastase surrénalienne unique résécable et de cancer bronchique résécable, une prise en charge curative est proposable.
-

- **Métastases cérébrales multiples (voir le référentiel « métastases cérébrales »)**

La chimiothérapie a montré une efficacité comparable à la radiothérapie dans les métastases cérébrales multiples asymptomatiques en l'absence de radiothérapie stéréotaxique réalisable (que la tumeur primitive soit contrôlée ou non) et la même efficacité que dans les autres organes. Il est démontré que la chronologie de la radiothérapie cérébrale n'est pas importante par rapport à la chimiothérapie. La chronologie des modalités est discutée au cas par cas.

5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR

5.1. Au diagnostic initial

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, il est recommandé de débiter la stratégie thérapeutique par afatinib (40 mg/j), erlotinib (150 mg/j) ou gefitinib (250 mg/j). La mise en évidence de la mutation de l'EGFR peut être réalisée soit sur les échantillons tissulaires tumoraux, soit sur ADN tumoral circulant (cf Annexe 1).

Ces molécules ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression. L'efficacité de ces molécules en traitement de seconde ligne après chimiothérapie qui semble identique à celle en première ligne. Il est recommandé d'administrer ces molécules dès la première ligne, du fait des risques de toxicités de la chimiothérapie et des possibilités de nonaccès à la seconde ligne.

En cas de mutation EGFR « rares », il est recommandé de se référer au site <https://www.mycancergenome.org/> pour la stratégie thérapeutique qui doit être discutée en RCP.

En cas de mutation EGFR G719X ou S768I, des données sur l'efficacité de l'afatinib ont été rapportées (27).

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 d'afatinib, d'erlotinib ou de gefitinib en première ligne, le patient devant être traité par chimiothérapie.

En cas de contre-indication à la chimiothérapie, lorsque la recherche de mutation a été tentée sans succès, le dossier doit être discuté en RCP afin de proposer, s'il existe des facteurs prédictifs de réponse, un éventuel traitement par TKI de l'EGFR en première ligne avec évaluation précoce de la réponse. Une recherche de mutations sur l'ADN tumoral libre circulant peut être proposée (cf annexe 1).



Mise à jour 2017

L'association erlotinib-bevacizumab a démontré un bénéfice en SSP par rapport à erlotinib seul (28). Lors de la rédaction de ce document, dans cette indication, il n'y a actuellement pas de remboursement de cette association en France.

5.2. Ré-évolution tumorale

En cas de ré-évolution, il doit être réalisée une recherche sur ADN tumoral circulant à la recherche de la mutation T790M, et discuter la réalisation d'un nouveau prélèvement de la tumeur chez les patients mutés EGFR, afin de rechercher une altération moléculaire spécifique (T790M ? CMET ?..), ou une trans-différenciation en carcinome à petites cellules.

5.3. Progression sous traitement par TKI anti EGFR

En cas de mutation T790M, il est recommandé d'utiliser l'osimertinib, ITK ciblant la mutation T790M (29).

En cas d'identification d'un autre mécanisme moléculaire de résistance, il est recommandé de proposer un essai clinique.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par TKI, après arrêt du TKI, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée et obéit aux mêmes règles (évaluation de l'éligibilité au bevacizumab et à un traitement de maintenance) qu'une première ligne chez les patients non mutés. L'administration des traitements de seconde ligne, y compris d'une immunothérapie, est discutée en situation de ligne ultérieure.

Recommandations – Cancers de stades avancés avec mutation activatrice de l'EGFR

- ✓ Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur un thérapie ciblée orale :
 - afatinib 40mg/j
 - erlotinib 150mg/j
 - gefitinib 250mg/j
- ✓ En cas de progression, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.
- ✓ Le traitement recommandé en cas de mutation EGFR T790M est l'osimertinib 80mg/j.
- ✓ En l'absence de mutation T790M dans l'ADN circulant, la réalisation d'une re-biopsie est recommandée, avec analyse moléculaire.

OPTIONS : En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire la réalisation de ce traitement local et la poursuite du TKI (cf. référentiel métastases cérébrales).

En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le TKI avec une ré-évaluation précoce.

5.4. Identification secondaire de mutation activatrice EGFR

Chez un patient, ayant débuté une chimiothérapie de première ligne, et dont la présence d'une mutation EGFR activatrice est documentée, au cours de celle-ci, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 ou 6 cycles (sauf progression, qui sera évaluée à 2 cures, ou toxicité). L'ITK sera introduit soit en traitement de maintenance soit en traitement de deuxième ligne (à progression).



6. Tumeur avec réarrangement de ALK

6.1. Un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la 1^{ère} ligne

Il est démontré que le Crizotinib (250mg x 2/j) en première ligne thérapeutique en cas d'adénocarcinome avec translocation ALK est plus efficace que les chimiothérapies à base de sels de platine et Pemetrexed (30).

6.2. Progression sous traitement sous crizotinib

En cas de progression sur un site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local avec la poursuite du Crizotinib. En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le crizotinib, avec une ré-évaluation précoce. Dans les autres cas, le ceritinib (ZYKADIA[®], 750 mg/j) est le traitement standard (31). La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique peut être posée lors d'une RCP de recours.

OPTION : Recherche des mutations de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance au céritinib, le dossier doit être discuté en RCP, pour inclusion dans un essai si disponible.

6.3. Progression sous ceritinib

En cas de progression sous ceritinib, ou de contre-indication ou de toxicité aux ITK anti-ALK, une chimiothérapie avec platine et pemetrexed, avec ou sans bevacizumab, doit être privilégiée. L'inclusion dans un essai thérapeutique doit être systématiquement discutée, de même que l'obtention d'une ATU pour les nouvelles molécules anti-ALK (alectinib, brigatinib, lorlatinib). L'administration des traitements de seconde ligne, y compris d'une immunothérapie, est discutée en situation de ligne ultérieure.

OPTION : Recherche des mutations de résistance aux ITK de ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP de recours, pour inclusion dans un essai si disponible.

Recommandations – Cancers de stades avancés avec réarrangement ALK

- ✓ Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur un thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg X 2/j).
- ✓ En cas de progression, le traitement de seconde ligne est le ceritinib (750mg/j).

OPTIONS : En cas de progression sur un seul site accessible à un traitement local, il doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire la réalisation de ce traitement local et la poursuite du TKI (cf. référentiel métastases cérébrales).
En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le TKI avec une ré-évaluation précoce.



7. Ré-arrangements de ROS1

Le crizotinib a obtenu son AMM dès la première ligne en cas de réarrangement de ROS1 (32).

Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de ROS1 chez les patients non traités par TKI antérieurement.

Une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit être par un doublet à base de Pemetrexed. Une ATU pour le lorlatinib peut aussi être demandée lors d'évolution ultérieure.

Recommandations – Cancers de stades avancés avec réarrangement ROS1

- ✓ Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur un thérapie ciblée orale par crizotinib (250mg X 2/j).

DIVERS

1 Cancers métachrones ou synchrones

Ce ne sont pas des contre-indications opératoires formelles.

2 Cancer bronchique sur poumon unique

Dans des cas rigoureusement sélectionnés, une exérèse chirurgicale économe peut être réalisée .

CANCER RADIO-OCCULTE

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 : photochimiothérapie ou cryothérapie en 1^{ère} intention, curiethérapie endobronchique si échec, avec une surveillance ultérieure attentive.

OPTION : thermocoagulation.

Un cancer micro-invasif est traité soit chirurgicalement, soit par un traitement conservateur (curiethérapie) suivant l'état fonctionnel et général du patient.

NODULES PULMONAIRE

Voir la fiche pratique « Nodules pulmonaires ».



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. Néanmoins l'essai NLST démontre l'intérêt en terme de probabilité de guérison d'un dépistage par scanner thoracique faible dose chez des patients fumeurs à plus de 35 PA et âgés de plus de 55 ans (33). Néanmoins ce résultat ne peut être transposé dans une population différente (âge, tabagisme, facteurs de risque, etc.) et dans un système de surveillance individuelle.

SOINS DE SUPPORT

Voir le référentiel « Soins de support et Nutrition ».

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 (voir le référentiel « Traitement endoscopiques ») : 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 Hématopoïétique ;
- Agents stimulant l'érythropoïèse ;
- Traitements anti-émétiques ;
- Prise en charge nutritionnelle.

SURVEILLANCE

Le patient doit bénéficier d'une surveillance du fait des risques de ré-évolution 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.

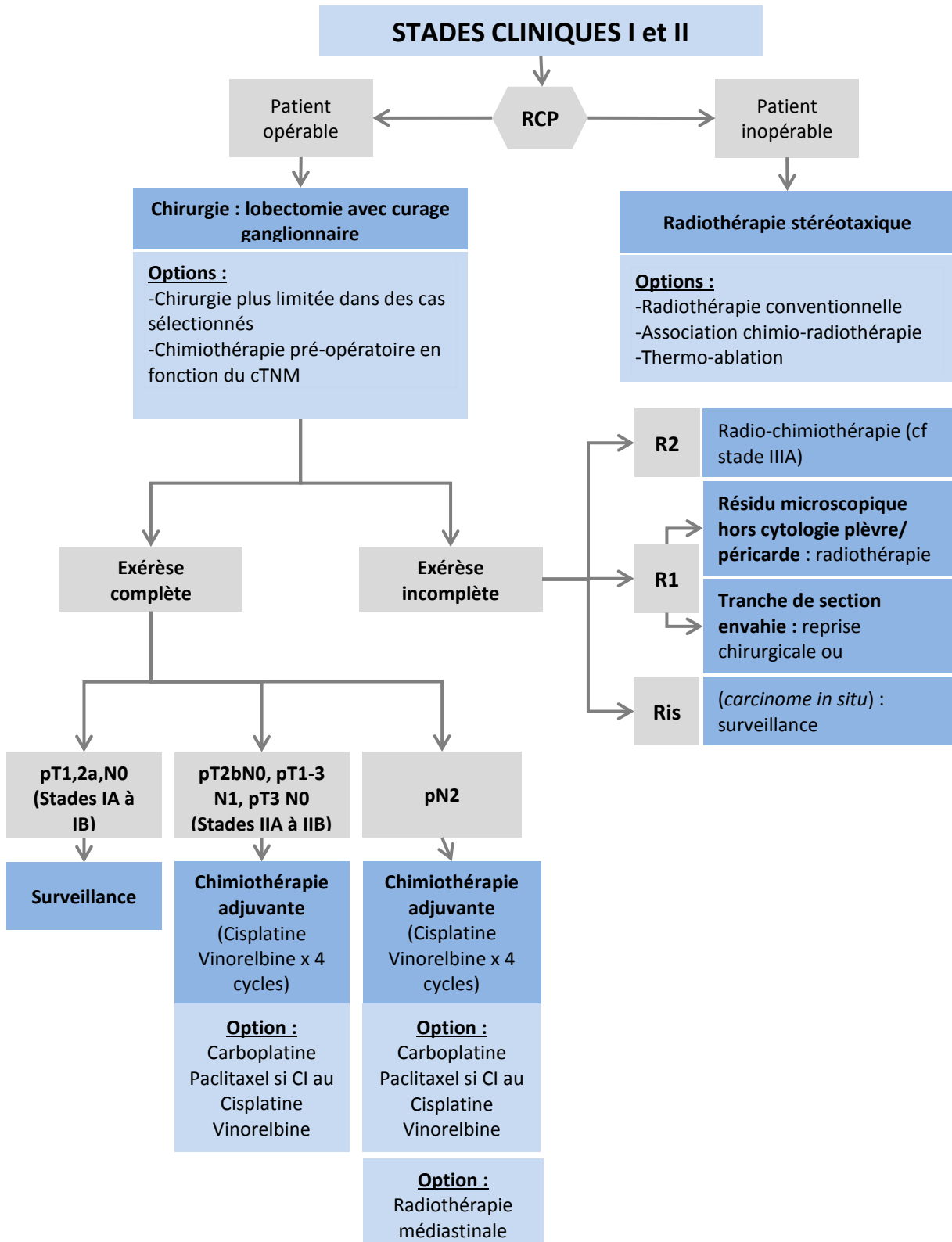
OPTION : Pour les patients opérés : la rechute métastatique survient surtout dans les 2 premières années, la rechute loco-régionale en général entre 1 à 3 ans. L'endoscopie bronchique systématique ne serait utile que chez les patients ayant un cancer épidermoïde. Une TDM thoracique régulière est logique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



ARBRES DECISIONNELS



1. Stades I et II





2. Stades cIIIA

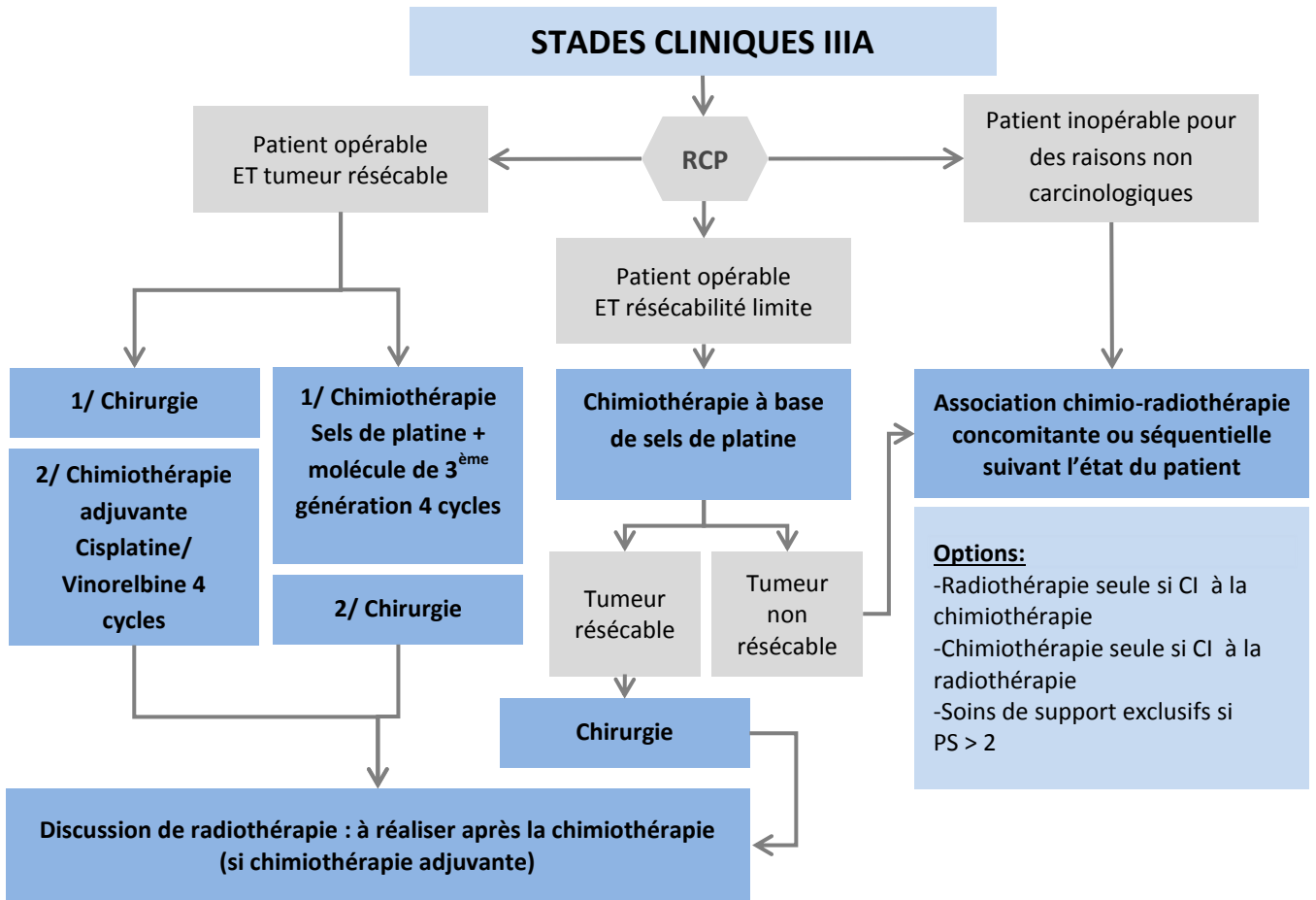


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA



3. Stades IIIB - IIIC

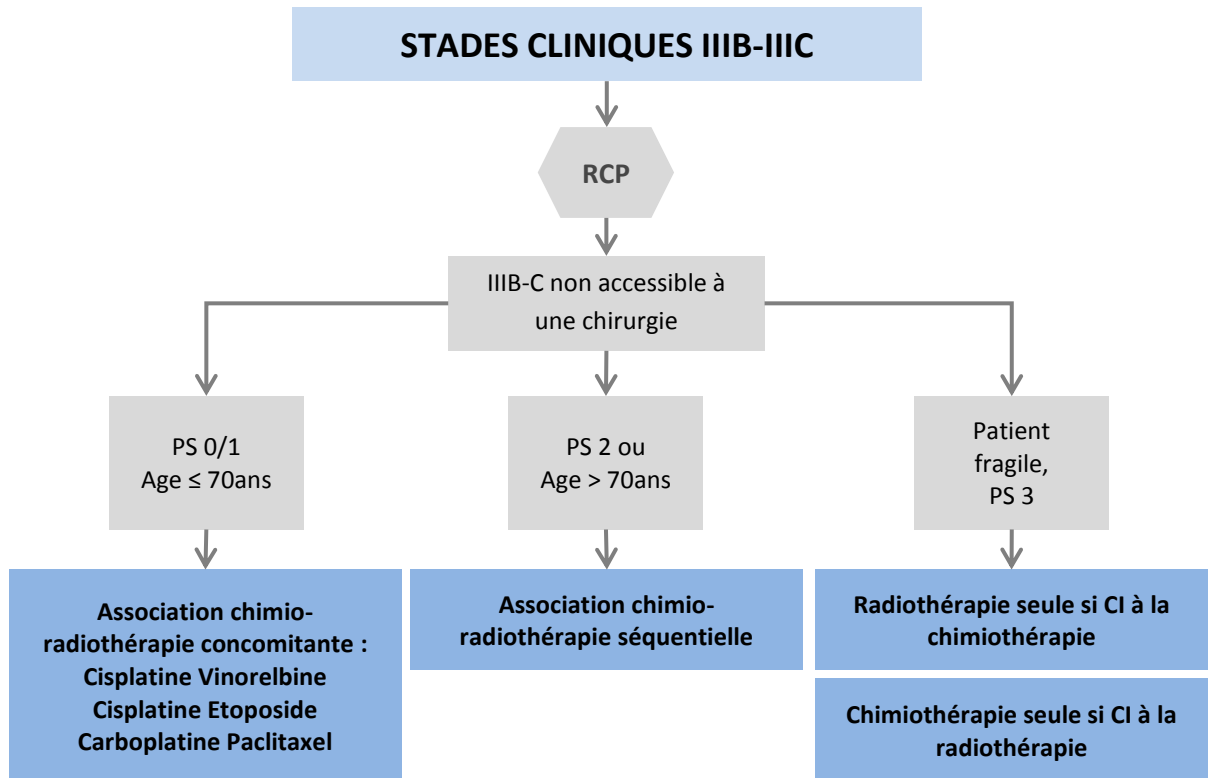


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades IIIB-IIIC



4. Tumeurs de l'apex

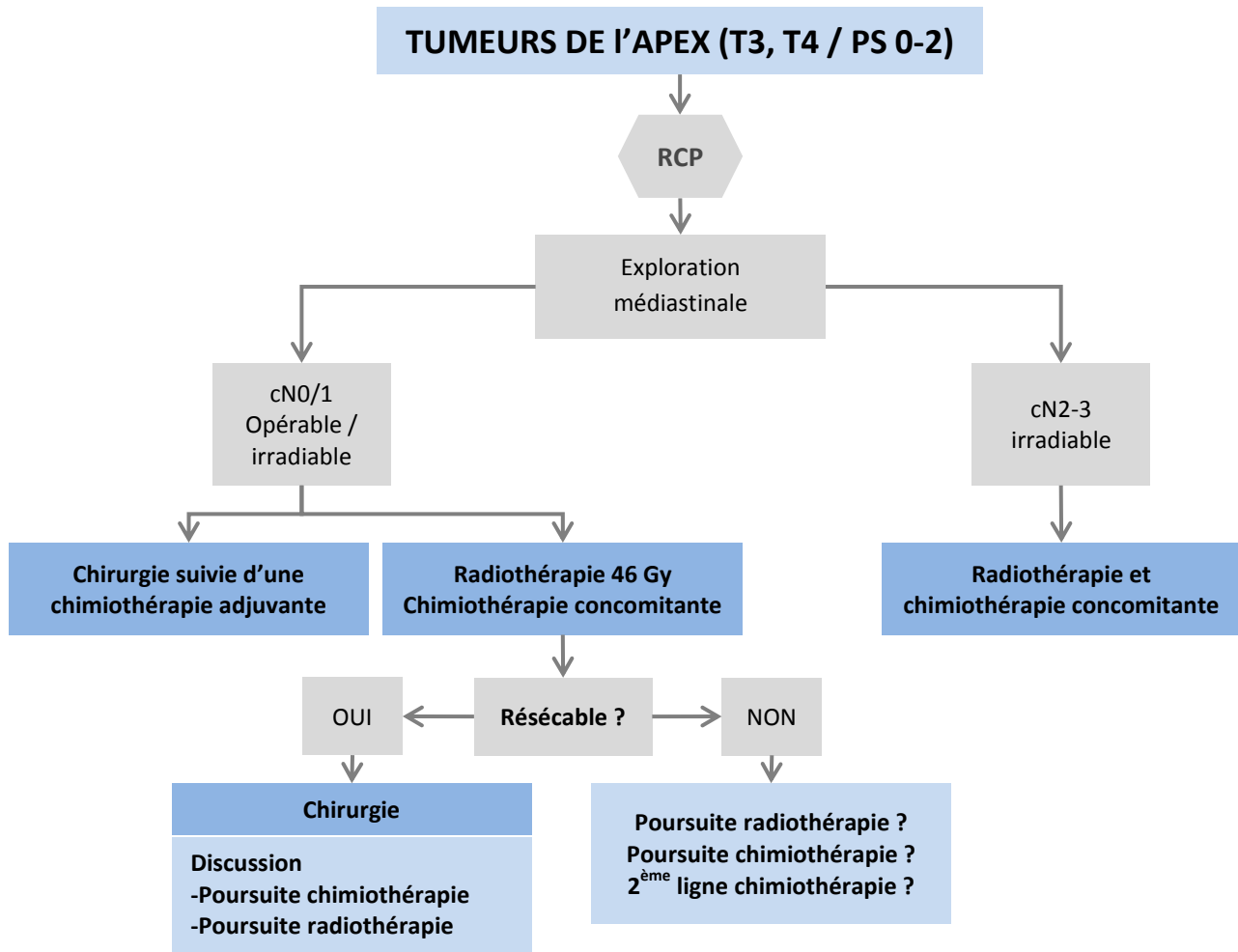


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex



5. Stade IV / Carcinome épidermoïde

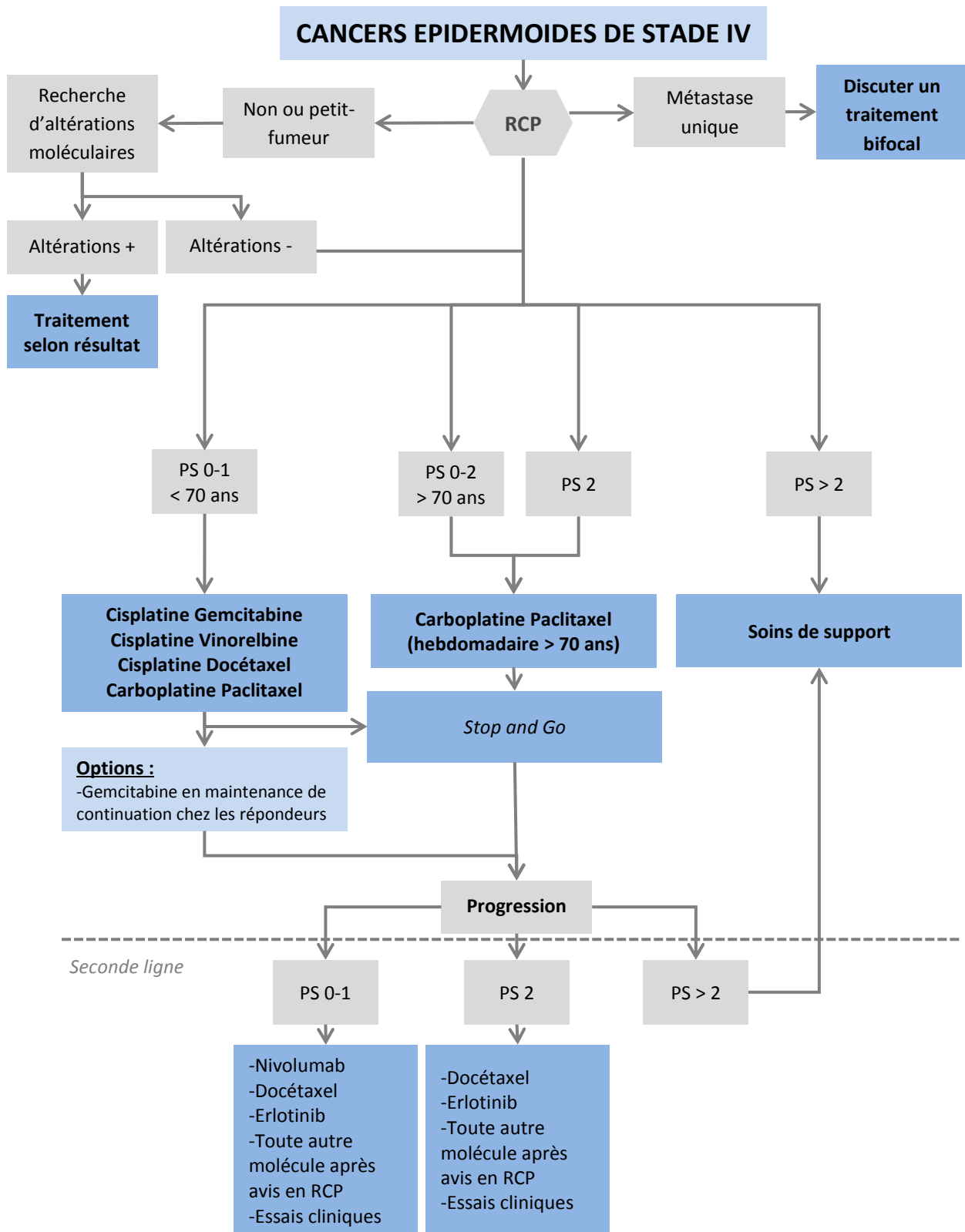


Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (première ligne, maintenance, seconde ligne)



6. Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne et maintenance

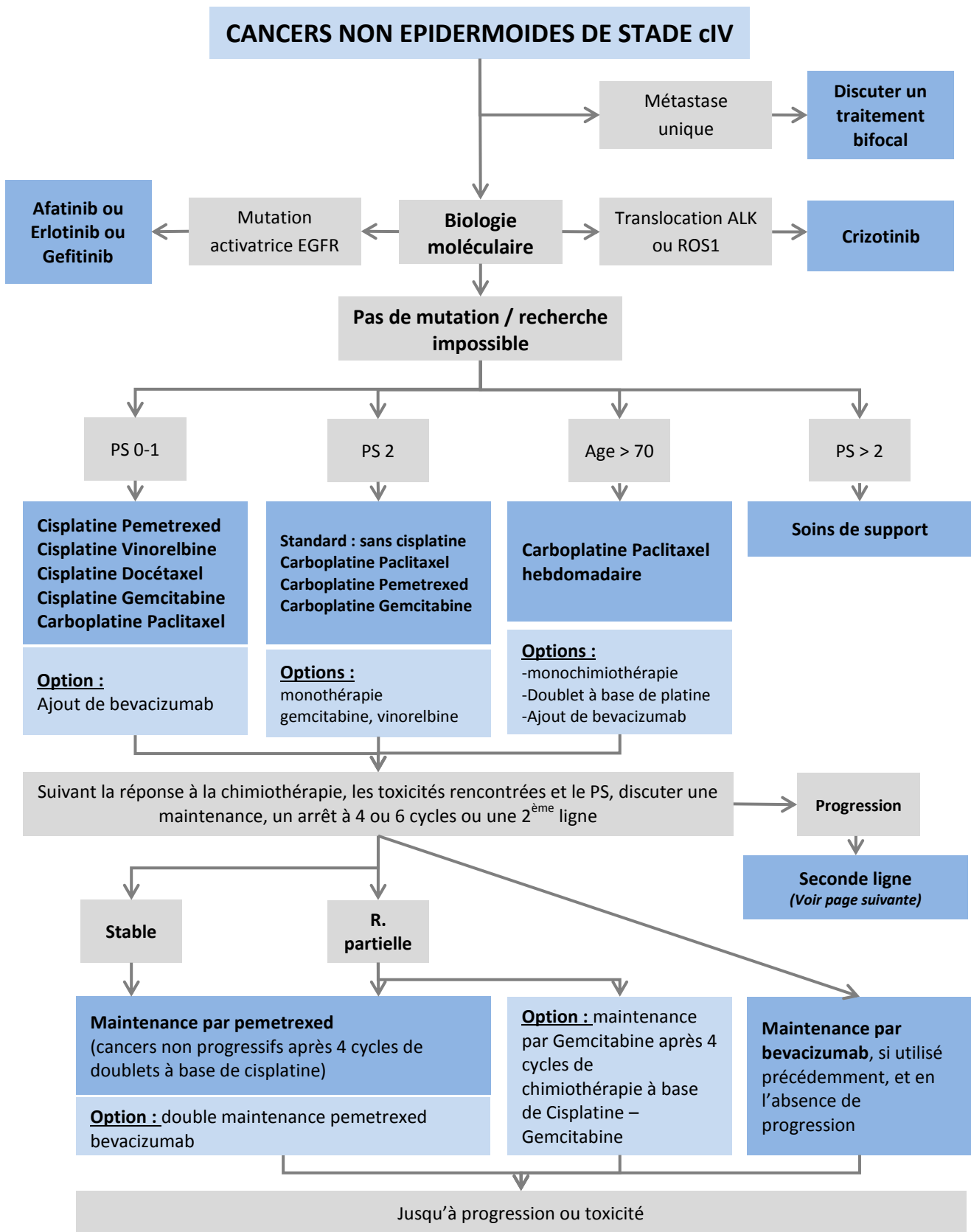


Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance)



7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne

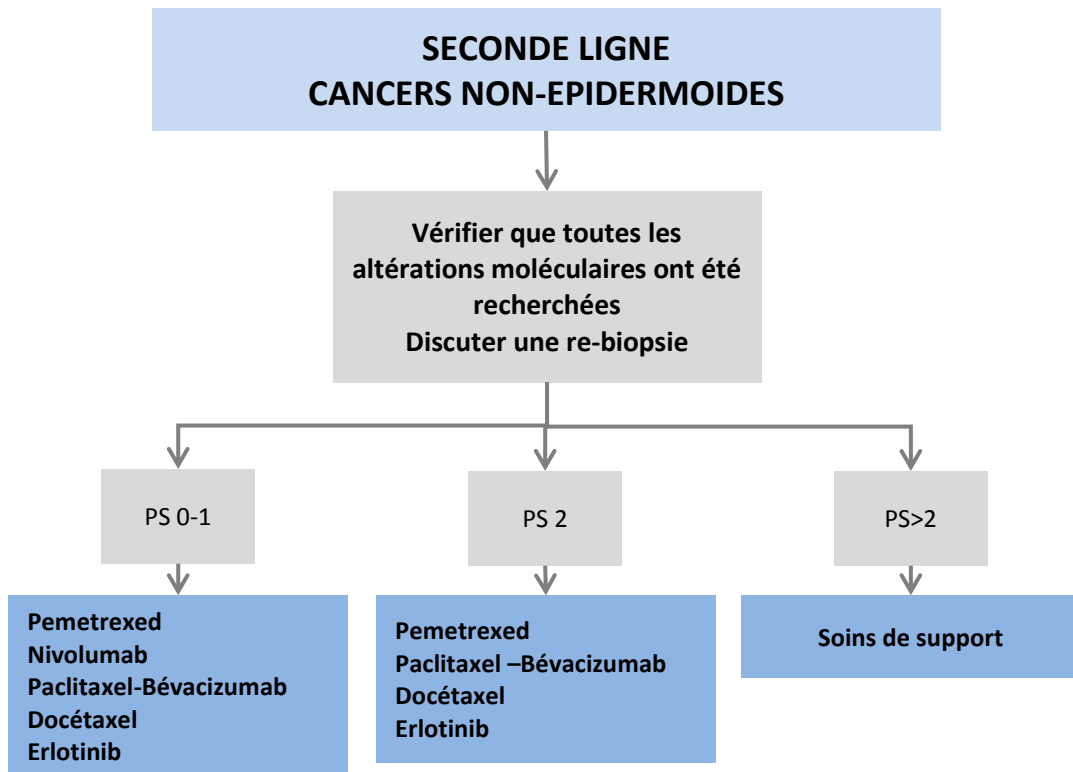


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV en seconde ligne



8. Mutation EGFR

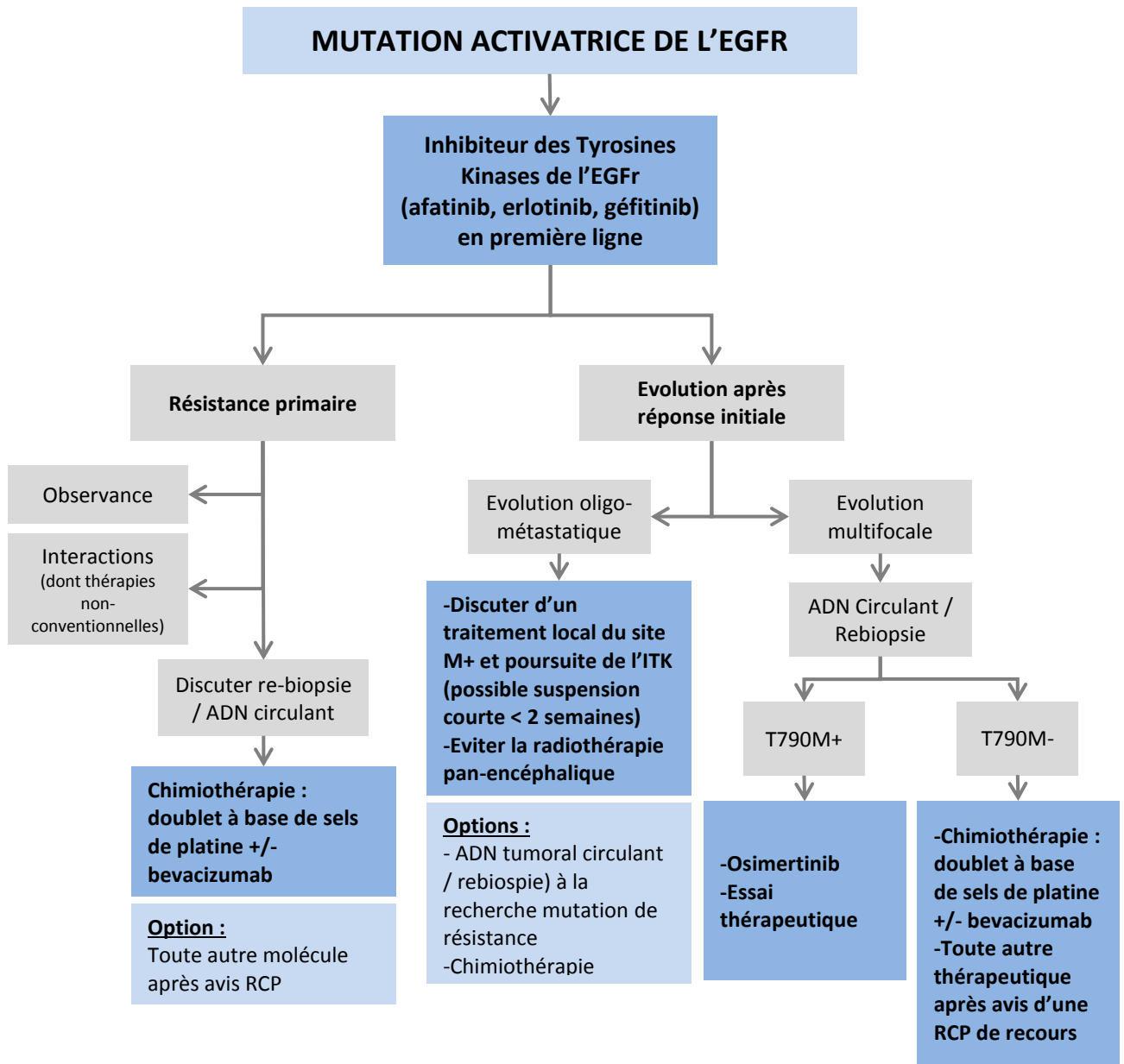


Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR



9. Réarrangement ALK

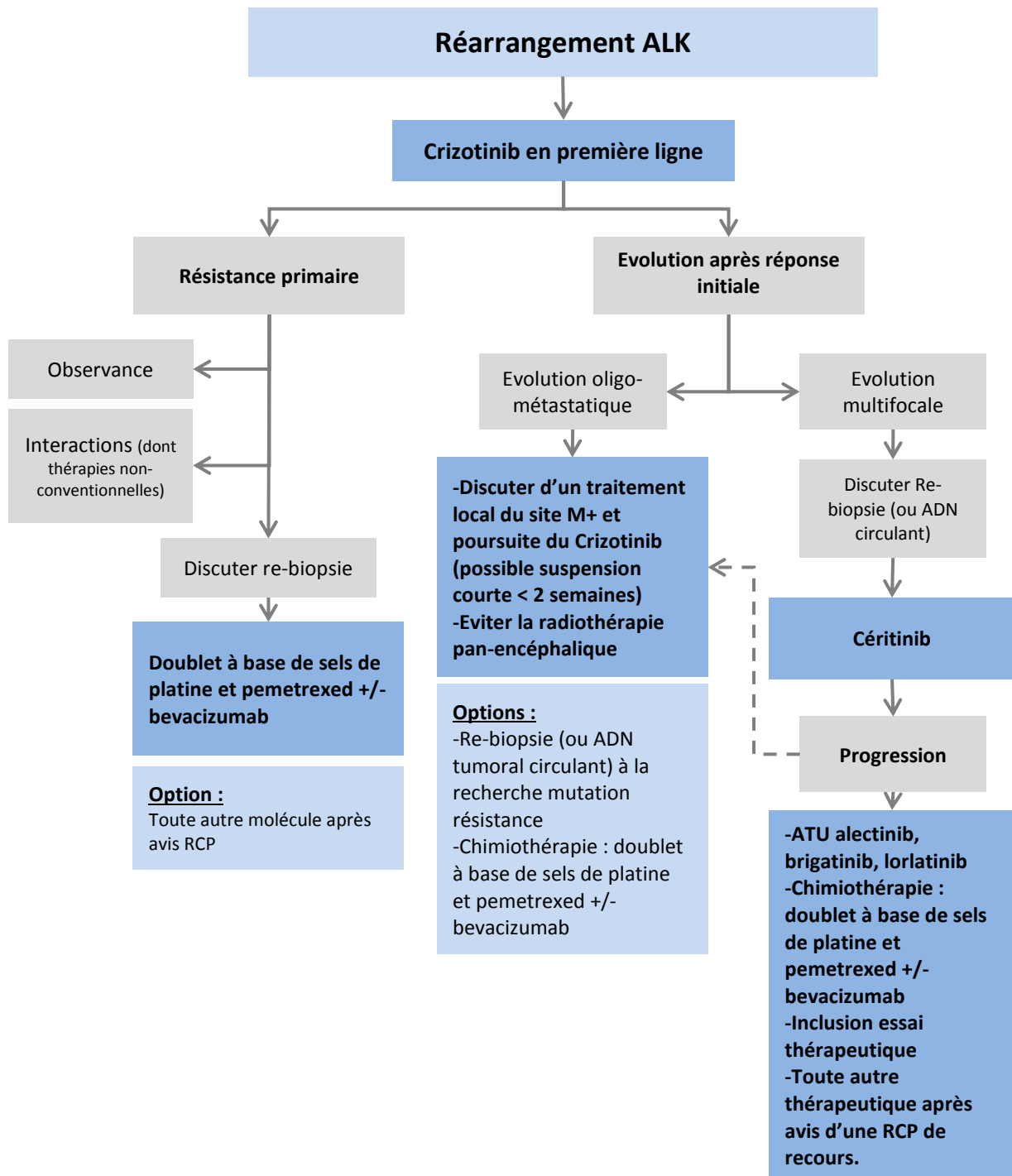


Figure 16 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK



ANNEXE 1 : ADN TUMORAL CIRCULANT

Utilisation de l'ADN circulant pour le diagnostic non-invasif des anomalies somatiques des CBNPC.

Il est possible de diagnostiquer en routine certaines anomalies somatiques par analyse de l'ADN circulant plasmatique. Cette technique étant récente, le type et le nombre d'altérations qui peuvent être diagnostiquées est dépendant du laboratoire dans laquelle l'analyse est demandée. Elle est également possiblement rapidement évolutive.

Le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique(34) (GFCO) retient actuellement deux indications pour la recherche d'altérations somatiques en routine :

-La recherche d'altération somatique est spécialement indiquée en cas d'échec ou d'impossibilité de recherche sur l'ADN tissulaire issue de la biopsie, dans les situations de diagnostic initial de CBNPC de stades avancés dans lesquelles la recherche d'altération somatiques (Figure 17);

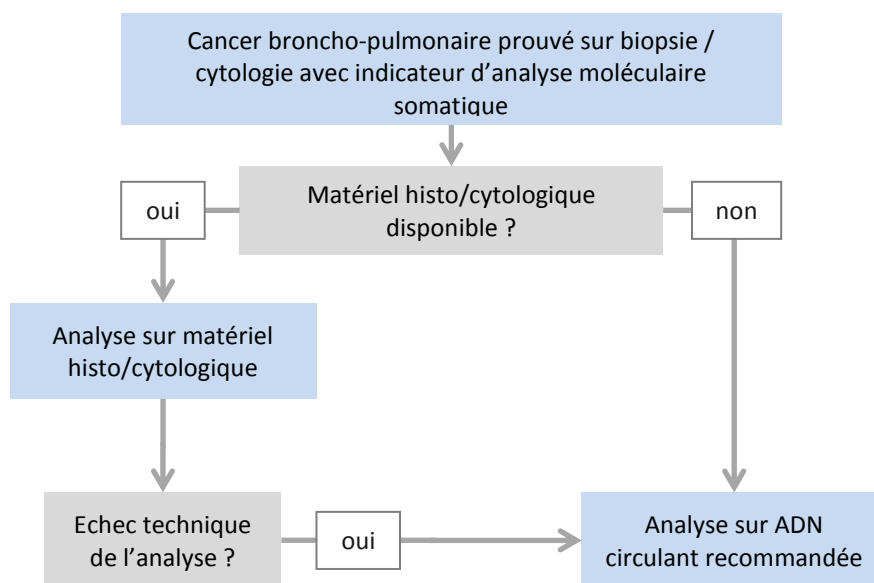


Figure 17 – Indication de l'analyse moléculaire sur ADN circulant en situation de diagnostic moléculaire initial

En première intention, pour la recherche de mutation de résistance de l'EGFR ciblable (substitution T790M dans l'exon 20) chez les patients présentant un CBNPC de stade avancé, traités par inhibiteur des tyrosines kinases de l'EGFR, en situation de progression de la maladie. Un résultat négatif doit toutefois être interprété avec prudence (risque de « faux négatifs ») et il est alors nécessaire de réaliser une biopsie tissulaire (si elle est techniquement possible) pour rechercher le mécanisme de résistance. Le recours à de nouveaux prélèvements sanguins est une alternative possible en cas de progression lente sous ITK, en cas de contre-indication, d'impossibilité ou d'échec de la re-biopsie (Figure 18).



Mise à jour 2017

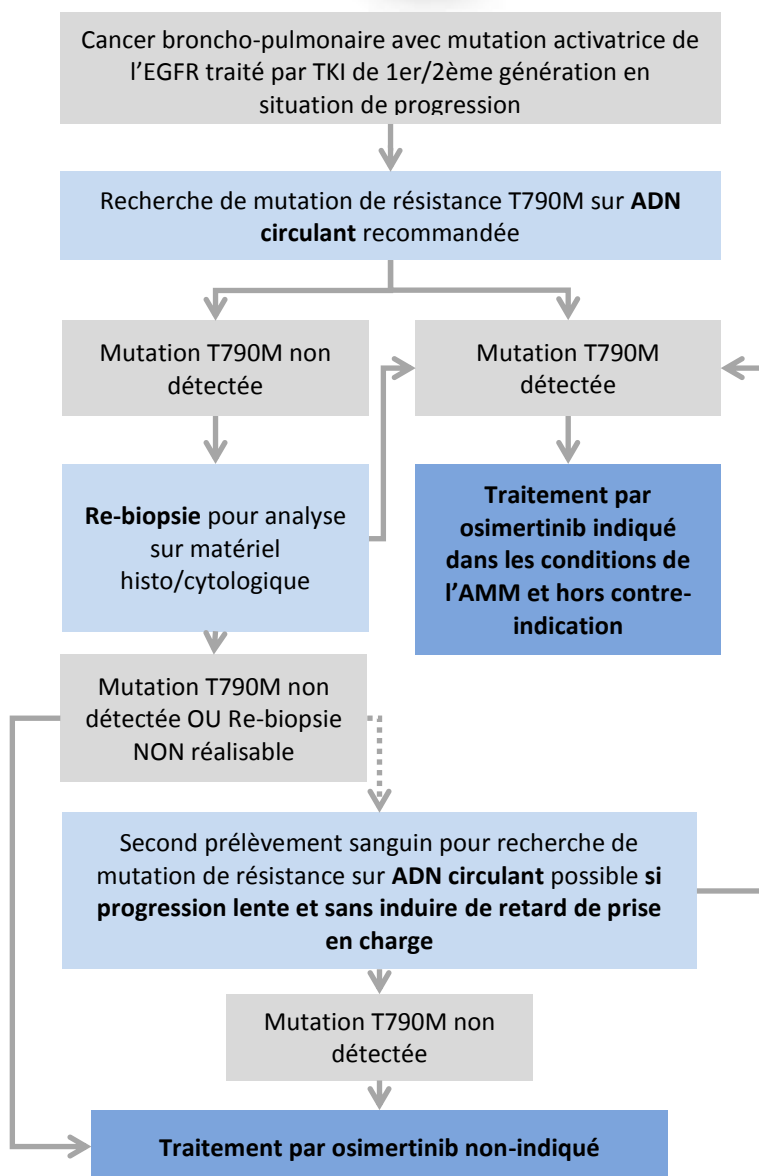


Figure 18 - Stratégie d'indication de l'analyse moléculaire sur ADN circulant en situation de diagnostic moléculaire de résistance aux TKI de l'EGFR de 1^{ère}/2^{ème} génération

Les techniques d'analyses et les conditions de réalisation du prélèvement dépendent du laboratoire dans lequel est réalisée l'analyse. La durée de rendu du résultat est également variable selon le laboratoire. Le GFCO recommande un délai de rendu inférieur à 15 jours.

L'attention des prescripteurs est attirée sur un élément important du compte-rendu : la quantité d'ADN (nombre de copie sauvage) sur laquelle porte l'analyse. En effet, la sensibilité de détection des altérations somatiques est fortement corrélée à la quantité d'ADN analysé. Cet élément est à prendre en compte en cas de résultats négatif (absence d'anomalie détectée) sans qu'il ne soit possible de déterminer un seuil.

La recherche d'altération somatique ne doit pas être utilisée en routine dans les indications suivantes :

- Diagnostic positif de cancer bronchique, en l'absence de preuve histologique ;
- Monitoring à visée prédictive de l'évolution du nombre de copie muté sous traitement ;
- Diagnostic d'altération non ciblable par une thérapie ciblée (hors mutation KRAS au diagnostic dont la présence est un élément fort pour l'absence d'autres altérations ciblables).



ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (35,36)

Types et sous-types histologiques	Code ICDO
TUMEURS EPITHELIALES	
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome lépidique†	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micropapillaire†	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif Mucineux†	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux	
Adénocarcinome invasif mixte non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique†	8144/3
Adénocarcinome avec invasion minime†	
Non-mucineux	8250/2
Mucineux	8257/3
Lésions pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i> †	
Non mucineux	8410/2
Mucineux	8253/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant†	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant†	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde†	8083/3
Lésion pré-invasive	
Carcinome malpighien <i>in situ</i>	8070/2
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3
Carcinome à petites cellules composite	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Tumeur carcinoïde typique	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Lésion pré-invasive	
Hyperplasie neuroendocrine diffuse pulmonaire idiopathique	8040/0
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinomes adénoquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Autres carcinomes et carcinomes inclassés	
Carcinome "lymphoepithelioma-like"	8082/3
Carcinome avec réarrangement NUT †	8023/3



Mise à jour 2017

Tumeurs de type glandes salivaires

Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0

Papillomes

Papillome malpighien	8052/0
Exophytique	8052/0
Inversé	8053/0
Papillome glandulaire	8260/0
Papillome mixte malpighien et glandulaire	8560/0

Adénomes

Pneumocytome sclérosant†	88320
Adénome alvéolaire	8251/0
Adénome papillaire	8260/0
Cystadénome mucineux	8470/0
Adénome des glandes muqueuses	8480/0

Tumeurs méenchymateuses

Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioliéiomyomatose	9174/1
PECome bénin†	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PECome malin†	8714/3
Tumeur myofibroblastique congénitale péribronchique	8827/1
Lymphangiomatose diffuse pulmonaire	
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	8825/1
Hémangioendothéliome épithélioïde	9133/3
Blastome pleuropulmonaire	8973/3
Synovialo-sarcome	9040/3
Sarcome intimal de l'artère pulmonaire	9137/3
Sarcome myxoïde pulmonaire avec translocation EWSR1-CREB1 †	8842/3
Tumeurs myoépithéliales †	
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome myoépithélial	8982/3

Tumeurs lymphohistiocytiques

Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du MALT	9699/3
Lymphome diffus à grandes cellules	9680/3
Granulomatose lymphomatoïde	9766/1
Lymphome intravasculaire diffus à grandes cellules †	9712/3
Histiocytose pulmonaire Langerhansienne	9751/1
Maladie d'Erdheim-Chester	9750/1

Tumeurs d'origine ectopique

Tumeurs germinales	
Tératome, mature	9080/0
Tératome, immature	9080/1
Thymome intrapulmonaire	8580/3
Mélanome	8270/3
Méningiome, NOS	9530

†nouveaux termes ou termes modifiés depuis la classification OMS 2004



Mise à jour 2017

Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologie/colorations spéciales	Classification OMS 2015 sur pièces opératoires
Adénocarcinome (décrire les architectures)	Morphologie d'adénocarcinome	Adénocarcinome Architectures : Lépidique Acinaire Papillaire Solide Micropapillaire
Adénocarcinome avec architecture lépidique (si pur, préciser que sur petits prélèvements, on ne peut exclure à un adénocarcinome invasif)		Adénocarcinome avec invasion minimale, adénocarcinome <i>in situ</i> , adénocarcinome invasif avec architecture lépidique
Adénocarcinome invasif mucineux (décrire les architectures ; utiliser le terme d'adénocarcinome mucineux avec architecture lépidique si architecture lépidique pure sur petits prélèvements)		Adénocarcinome invasif mucineux
Adénocarcinome colloïde		Adénocarcinome colloïde
Adénocarcinome fœtal		Adénocarcinome fœtal
Adénocarcinome de type entérique		Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC TTF1 (napsine A) positive	Adénocarcinome d'architecture solide
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente (ponts d'union, kératinisation)	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Carcinome non à petites cellules avec p40 positif	Carcinome malpighien
Carcinome non à petites cellules sans spécification ("NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou NE ; P40 et TTF1 négatifs, marqueurs NE négatifs ou TTF1 et P40 positifs	Carcinome à grandes cellules
Carcinome à petites cellules	Morphologie et expression marqueurs NE et TTF1	Carcinome à petites cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE : carcinome NE à grandes cellules possible	Marqueurs NE positifs	Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules	Marqueurs NE négatifs	Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec contingents glandulaire et malpighien : suspicion de carcinome adénosquameux		Carcinome adénosquameux si chaque contingent glandulaire et malpighien représente plus de 10%
Carcinome non à petites cellules avec contingent à cellules géantes ou fusiformes (mentionner si un contingent glandulaire ou malpighien est aussi présent)		Carcinome sarcomatoïde pléomorphe, à cellules géantes et/ou fusiformes

Tableau 4 – Terminologie pour les adénocarcinomes, carcinomes malpighiens et carcinomes non à petites cellules sur biopsies et cytologies en comparaison à celle sur pièces opératoires (d'après (34,35))



Mise à jour 2017

Sous-type	Critères diagnostiques
Adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidique pure ✓ Absence d'invasion stromale, vasculaire ou pleurale ✓ Absence d'architecture invasive (acinaire, papillaire, micropapillaire, solide, colloïde, de type intestinal, fœtal ou mucineux invasif) ✓ Pas de dissémination endoalvéolaire ✓ Cellules le plus souvent non mucineuses (pneumonocytes type II ou cellules de Clara), rarement mucineuses (cellules cylindriques avec noyau basal et abondant mucus intracytoplasmique et parfois des aspects de cellules à gobelet) ✓ Atypies nucléaires absentes ou discrètes ✓ Parois alvéolaires fibreuses ou riches en fibres élastiques, notamment dans les AIS non mucineux
Adénocarcinome avec invasion minime (MIA)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidique prédominante ✓ Invasion ≤ 0,5 cm (dans ses grandes dimensions et par foyer) ✓ Composante invasive (à mesurer) : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1) foyer d'architecture acinaire, papillaire, micropapillaire, solide, colloïde, fœtal ou mucineux invasif ○ 2) infiltration tumorale, suscitant une stroma réaction ✓ Diagnostic de MIA exclu si <ul style="list-style-type: none"> ○ 1) invasion des vaisseaux lymphatiques, sanguins ou de la plèvre ○ 2) nécrose tumorale ○ 3) dissémination aérienne (STAS) ✓ Cellules non mucipares (pneumonocytes de type II ou cellules de Clara), plus rarement mucineux

Tableau 5 – Critères diagnostiques pour l'adénocarcinome *in situ* et l'adénocarcinome avec invasion minime (d'après (35,36))



REFERENCES

1. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*. 1996;77(9):1947-55.
2. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1221-30.
3. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(11):1515-22.
4. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
5. Utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans le cancer bronchique primitif. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir*. 1997;14(Suppl.3):3S3-3S39.
6. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
7. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e166S-90S.
8. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010;90(1):199-203.
9. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-40S.
10. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2014;45(4):640-5.
11. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest*. 1998;114(3):675-80.
12. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir*. 2008;25(8):1031-6.
13. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352(9124):257-63.
14. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. *Cancer Radiother* 2016;20 Suppl:S147-156.
15. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
16. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25(3):313-8.
17. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1748-56.
18. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CA de M, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2849-53.
19. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.
20. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31(24):3004-11.
21. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
22. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 9 avr 2016;387(10027):1540-50.
23. Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):897-907.
24. Zhao N, Zhang X-C, Yan H-H, Yang J-J, Wu Y-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*. 2014;85(1):66-73.
25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
26. Cortot AB. weekly paclitaxel plus bevacizumab versus Docetaxel as second or third line in advanced non squamous NSCLC: results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. ASCO 2016. (abstract 9005).
27. Forde PM, Ettinger DS. Managing acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2015;13(8):528-32.
28. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase



Mise à jour 2017

2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-44.

29. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 14 oct 2016;

30. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.

31. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2537-9.

32. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):992-9.

33. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1980-91.

34. Lemoine A, Couraud S, Lantuejoul S, Denis M, Lamy P-J, Fina F, Rouleau E. Recommandations du Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO) pour la mise en application en routine diagnostique des analyses génétiques somatiques sur ADN tumoral circulant dans les tumeurs solides. *Innov Ther Oncol*, 2017 (sous presse) ; doi : 101684/ito20160058. 2016;

35. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1240-2.

36. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.

DECLARATION DES LIENS D'INTERETS

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt potentiels en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien pertinent :

AUDIGIER-VALETTE C. : BMS, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Roche, MSD

BARANZELLI A. : Janssen

BELLIERE A. : Prostrakan

BERARD H. : Roche, Pfizer, GlaxoSmithKline

CADRANEL J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche

CHUMBI FLORES W. : Merck

COURAUD S. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Exact Science, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Innostics

DECROISSETTE C. : Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pierre Fabre, Roche

ETIENNE-MASTROIANNI B. : Merck, Roche

FALCHERO L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche

FOURNEL P. : Amgen, Astellas, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, MSD

GERINIERE L. : Cours du Golf, Lilly, Olympus, D'Medica

GIRARD N. : Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Clovis, Hopsira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Roche, Teva

GONZALEZ G. : Boehringer Ingelheim

GREILLIER L. : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Lilly, Pfizer, Roche

JANICOT H. : Boehringer Ingelheim, Expertise auprès de l'Assurance Maladie

JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim

KIAKOUAMA L. : Merck

LARIVE S. : Boehringer Ingelheim

LE TREUT J. : AstraZeneca

MENNECIER B. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sandoz,

MERLE P. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib

MORO-SIBILOT D. : Ariad, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

ODIER L. : Amgen, Lilly

PEROL M. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

PERRICHON M. : Boehringer Ingelheim, Lilly

PINSOLLE J. : Pfizer, Roche

SOUQUET P.J. : Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugay, Clovis, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre fabre, Roche, Sandoz

TIOTU A. : Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squib, Lilly, Roche, Sandoz

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique.

Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2017) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels de 2017 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Bristol Myers Squib, MSD, Novartis, Pfizer, Roche et Boehringer Ingelheim et Lilly.



MENTIONS LEGALES

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2017 sont mis en forme par Le Cancer.fr. Ils sont édités par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Ils sont diffusés à titre gratuit par le Réseau Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Le Cancer.fr.

Pour citer le référentiel :

Souquet P-J, Toffart A-C, Girard N et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2017. ARISTOT ; 2017. Téléchargeable sur <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr

Souquet P-J, Toffart A-C, Girard N on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2017 Update]. ARISTOT; 2017 [French]. Available from <http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> and from www.lecancer.fr