



SEPTEMBRE 2010

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du poumon

Prise en charge thérapeutique
du cancer du poumon non à petites cellules

COLLECTION
Recommandations & référentiels

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE SPÉCIALISÉE
DOCUMENT DE SYNTHÈSE

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L'institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

Mesure 19 :

Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints d'un cancer.



L'Institut National du Cancer reçoit le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer pour la conduite de son programme de recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : ©Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante :

publication@institutcancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE ET OBJECTIFS	4
SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS.....	5
1. STADE I	6
2. STADE II	7
3. STADE III	8
4. STADE IV - TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE.....	12
5. STADE IV - TRAITEMENT DE MAINTENANCE	15
6. STADE IV - TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE.....	16
7. CAS PARTICULIER : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES	18
8. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE	19
ARBRES DE DÉCISION	20
1. STADE I	20
2. STADE II	20
3. STADE III	21
4. STADE IV	22

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Avec une estimation à plus de 30 000 nouveaux cas par an, le cancer du poumon est au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France [INVS2009]. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans. Près de 85 % de ces cancers sont des formes dites « non à petites cellules » et représentent ainsi l'histologie prédominante. Le facteur de risque principal de ce type de cancer est le tabagisme.

La survie de ce cancer est fortement corrélée au stade de la maladie lors de son diagnostic et de sa prise en charge.

Tableau 1. Cancer du poumon non à petites cellules - Fréquence et survie par stade

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans ¹
Cancer localisé Stades I et II	15 à 30 %	52,6 %
Cancer localement avancé Stade III	20 %	23,7 %
Cancer métastatique Stade IV	40 à 55 %	3,8 %

Tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est estimée à environ 14 % [BOSSARD2007]. Pour les cancers diagnostiqués à un stade localisé, le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical, la survie à 5 ans peut atteindre 50 %. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique ce qui grève la survie. Néanmoins, ces dernières années, la recherche sur le cancer du poumon non à petites cellules des stades les plus avancés a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques avec l'arrivée de nouvelles techniques et de nouvelles molécules. Sont mieux connus la séquence optimale d'administration de la radiothérapie et de la chimiothérapie des stades III non opérables ou encore, pour les stades métastatiques, les protocoles de chimiothérapie selon les différents profils de patients.

Le présent document propose une synthèse actualisée des recommandations nationales disponibles^{2, 3, 4}. L'ensemble des documents est disponible sur le site internet de l'Institut National du Cancer.

Les recommandations sont utilisées dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires pour définir la stratégie thérapeutique qui sera proposée au patient. Ainsi la mise en œuvre des recommandations tient compte de la situation particulière du patient et de l'expression de ses préférences.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence. Un registre actualisé des essais français est disponible sur le site internet de l'INCa (www.e-cancer.fr).

¹ Horner MJ et coll. SEER Cancer statistics review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD.

² Standards, Options et Recommandations pour le traitement péri-opératoire des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécables d'emblée, opérables, Mise à jour de validation : avril 2007.

³ INCa- Cancers du poumon non à petites cellules - Prise en charge thérapeutique des formes localisées non opérables, formes localement avancées et métastatiques - juin 2010, disponible sur le site de l'INCa.

⁴ Cancer primitif non à petites cellules du poumon - pratiques chirurgicales, Recommandations de la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV) ayant obtenu le label HAS/INCa en décembre 2008.

SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS

La chirurgie est le traitement de référence des cancers du poumon non à petites cellules si le stade et l'état du patient le permettent. Les autres modalités thérapeutiques sont la radiothérapie externe (conformationnelle ou stéréotaxique selon les stades) et les chimiothérapies.

Les modalités de la chirurgie sont précisées dans le tableau 5, page 24.

Tableau 2. Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules

	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	☒		
Stade IB	T2 N0	☒		○
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	☒	○	☒
Stade I ou II Non opérable			☒	○
Stade IIIA	T3 N1	☒	○	○
	T1,3 N2	○	○	○
	T4 N0,1		☒	☒
Stade IIIB	Tous T, N3		☒	☒
	T4, N2		☒	☒
Stade IV ⁵	Tous T, N, M1			☒

☒ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;

○ Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.

Pour les stades où la chirurgie est le traitement de référence, certaines situations particulières ne doivent pas remettre en cause à titre systématique l'opérabilité du patient :

- **Un antécédent de cancer pulmonaire ou extrapulmonaire**, qu'il soit synchrone ou antérieur au cancer du poumon, ne constitue pas en soi une contre-indication à la chirurgie à visée curative d'un cancer du poumon non à petites cellules.
- **L'âge du patient** seul n'est pas un critère suffisant pour réfuter une chirurgie. Néanmoins, chez les patients les plus âgés, une évaluation oncogériatrique est nécessaire et permettra d'établir les possibilités ou non d'une chirurgie, en tenant compte également de ses antécédents et comorbidités.

⁵ Pour les stades IV (métastatiques), la prise en charge symptomatique n'est pas traitée dans ce tableau. D'autre part, le cas particulier des tumeurs avec un nombre limité de métastase(s) n'est pas inclus ici.

1. STADE I

1.1. Traitement de référence

La prise en charge de référence des cancers de stade I repose sur la chirurgie parfois associée à un traitement adjuvant.

Les traitements adjuvants

- Pour les stades IA (tumeur de moins de 3 cm dans sa plus grande dimension), il n’y a pas d’indication à une chimiothérapie ou une radiothérapie périopératoire.
- Pour les stades IB (tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension), en présence de facteurs de mauvais pronostic, une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante peut être discutée. Il n’y a pas d’indication à une radiothérapie périopératoire.
 - ⇒ Les facteurs de mauvais pronostic à considérer sont en particulier : la taille de la tumeur, la présence d’un envahissement de la plèvre viscérale, d’un envahissement vasculaire ou lymphatique et le résultat de l’index mitotique.

Les modalités de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante sont précisées dans le tableau 6, page 25.

1.2. Cas particuliers

Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou à un refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale :

- Une radiothérapie externe à visée curative est recommandée, ciblée exclusivement au volume tumoral :
 - ✓ d’après les données disponibles, la radiothérapie en condition stéréotaxique permet un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à une radiothérapie conformationnelle. Une radiothérapie en condition stéréotaxique doit donc être systématiquement envisagée (à l’exclusion des cas de tumeurs endobronchiques) ;
 - ✓ pour les plus petites tumeurs, la radiofréquence semble permettre un taux de contrôle tumoral comparable à celui obtenu par radiothérapie conformationnelle. Il n’existe aucune donnée comparative avec la radiothérapie stéréotaxique.
- Une chimiothérapie concomitante pourra être discutée.
- Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique superficielle exclusive, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe.

2. STADE II

2.1. Traitement de référence

Le traitement de référence des cancers de stade II repose sur la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Les modalités de la chimiothérapie adjuvante sont précisées dans le tableau 6.

Autres traitements adjuvants

- La chimiothérapie néoadjuvante peut être une alternative à la chimiothérapie adjuvante. Les modalités de la chimiothérapie néoadjuvante sont précisées dans le tableau 6.
- En cas d'atteinte pT3 N0 pariétale avec résection incomplète, une radiothérapie pariétale est recommandée. En cas de résection complète, l'irradiation pariétale postopératoire peut être discutée.
- L'irradiation pariétale n'est pas recommandée en cas de tumeur pT1-2, N1.

2.2. Cas particuliers

Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou à un refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale :

- Une radiothérapie externe conformationnelle à visée curative est recommandée, si l'état respiratoire du patient le permet. Elle est réalisée avec un fractionnement classique. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis.
- Une chimiothérapie concomitante pourra être discutée.

3. STADE III

Les cancers du poumon non à petites cellules de stade III représentent un groupe hétérogène de tumeurs. **Une chirurgie sera réalisée chaque fois que possible.** Deux éléments sont pris en compte : la résecabilité du cancer et l'opérabilité liée au patient.

3.1. Préambule : évaluation de la résecabilité tumorale

La résecabilité est évaluée dans un premier temps en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire. Trois situations sont possibles (Tableau 3).

- tumeur résecable : T3 N1 ;
- tumeur non résecable : T4 N0-N2⁶, Tout T N3 ;
- résecabilité à envisager au cas par cas : IIIA - T1-3 N2. Pour cette dernière situation (tumeurs IIIA - T1-3 N2 - métastase des ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux), l'indication de la chirurgie peut être discutée en s'appuyant sur la classification proposée par l'American College of Chest Physicians (ACCP) (Tableau 4).

⁶ Pour certains patients rigoureusement sélectionnés T4 N0-1, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

Stade III - Évaluation de la résecabilité tumorale

Tableau 3. Stade III : résecabilité tumorale selon le stade cTNM

Stades	cTNM	Tumeur résecable	Tumeur non résecable
IIIA	T3, N1	<input checked="" type="checkbox"/> ⁽¹⁾	
	T4, N0-1		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽²⁾
	T1-3, N2	Voir Tableau 4	
IIIB	T4, N2		<input checked="" type="checkbox"/>
	Tous T, N3		<input checked="" type="checkbox"/> ⁽³⁾

(1) Prise en charge identique à celle des patients T3 N0 opérable (stade II).

(2) Pour certains patients rigoureusement sélectionnés, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

(3) Contre-indication à la chirurgie, en dehors de situations oncologiques particulières.

Tableau 4. Stade IIIA : résecabilité des tumeurs N2

ACCP	Diagnostic N2	Résecabilité
IIIA1	sur pièce opératoire (postopératoire)	Résecable par définition puisque exérèse déjà faite
IIIA2	lors de la thoracotomie (peropératoire)	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable <i>Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades « non opérables »</i>
IIIA3 ⁽¹⁾	lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : « non IIIA4 »	Résecabilité à discuter au cas par cas
IIIA4 ⁽²⁾	lors du bilan préthérapeutique (préopératoire) : adénopathies « multizones », bulky au scanner, fixées et/ou en rupture capsulaire à la médiastinoscopie	Pas d'exérèse chirurgicale

(1) La difficulté réside dans la définition de ce stade dont les limites sont floues et dépendent des techniques d'investigation utilisées. De plus, ces techniques ayant évolué au cours du temps, il est difficile de disposer de séries importantes homogènes et donc d'extrapoler les résultats de thérapeutiques obtenues dans des sous-groupes historiques de patients.

(2) Groupe pronostique qui peut être apparenté au stade IIIB-N3.

3.2. Patients éligibles à une prise en charge chirurgicale

Est inclus ici tout patient dont le cancer est estimé résécable au terme de son évaluation initiale et en l'absence de toute contre-indication chirurgicale liée au terrain ou à un refus du patient.

3.2.1. Tumeurs T3, N1

La prise en charge de ces cancers repose sur la chirurgie et est identique à celle d'un cancer de stade II - pT3 N0 (voir chapitre correspondant).

3.2.2. Tumeurs T1-3, N2⁷ résécable

Deux attitudes peuvent être discutées :

- chimiothérapie suivie d'une chirurgie +/- radiothérapie adjuvante ;
- chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie adjuvante.

Si la résection est incomplète, une radiothérapie médiastinale et/ou pariétale peut être recommandée :

- atteinte résiduelle N2 (atteinte tumorale ganglionnaire résiduelle dans le médiastin) : une radiothérapie médiastinale postopératoire doit être proposée sauf contre-indications ;
- atteinte résiduelle T3 pariétale : une radiothérapie pariétale postopératoire doit être proposée sauf contre-indications. Elle est associée ou non à une radiothérapie médiastinale ;

Si la résection est complète :

- tumeur sans atteinte pariétale : une radiothérapie médiastinale postopératoire peut être prescrite. Elle sera en particulier discutée en cas de rupture capsulaire ou si un nombre important de sites ganglionnaires sont envahis ;
- tumeur avec atteinte pariétale : une radiothérapie médiastinale et pariétale postopératoire peut être prescrite.

Par ailleurs, il n'y a pas d'indication à une radiothérapie cérébrale adjuvante à visée prophylactique chez ces patients.

3.2.3. Tumeurs T4, N0-1

Pour certains patients rigoureusement sélectionnés, une exérèse élargie peut être envisagée. Elle est alors réalisée dans des centres ayant une expérience confirmée dans la chirurgie d'une telle tumeur.

⁷ N2 histologiquement ou cytologiquement prouvé.

3.3. Patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale

Sont inclus ici toutes les situations exclues du paragraphe précédent ou encore le cas des patients présentant un refus ou une contre-indication à la chirurgie.

Pour ces patients, le traitement de référence repose sur une chimioradiothérapie concomitante, à base de sels de platine.

- La chimioradiothérapie concomitante doit être réalisée sans délai ; la chimiothérapie d'induction n'est pas recommandée.
- Il n'est pas recommandé de compléter la chimioradiothérapie par une chimiothérapie de maintenance.
- La radiothérapie conformationnelle est la technique de référence pour ces tumeurs.
- Il est recommandé de limiter l'irradiation aux volumes tumoraux envahis.
- En cas d'impossibilité de réaliser une chimiothérapie concomitante, une chimioradiothérapie séquentielle peut être proposée.
- Pour les patients avec un score de performance de 2 et plus, le traitement repose sur une radiothérapie exclusive. En cas de contre-indication à la radiothérapie, la chimiothérapie exclusive est à discuter.

4. STADE IV - TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

La prise en charge de ces cancers repose sur le traitement systémique.

La stratégie thérapeutique est orientée selon la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR. On estime à environ 15 % le pourcentage de patients présentant une mutation de ce gène en Europe.

D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

4.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

4.1.1. Traitement de référence

- Le traitement repose sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération à du cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution. En cas de contre-indication aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ne sont pas indiqués chez ces patients.
- En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacicumab peut également être ajouté à l'association « molécule de troisième génération-sels de platine ».

❖ Choix de la (des) molécule(s) de troisième génération

- Les molécules de troisième génération ayant à ce jour montré un bénéfice en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel), la vinorelbine et le pemetrexed.
- Le pemetrexed est réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde.
- Le risque de toxicité est comparable entre les différentes molécules. Néanmoins les manifestations toxiques peuvent être qualitativement différentes : le choix parmi ces molécules s'appuie donc sur les antécédents et comorbidités connus du patient et le profil de tolérance spécifique de chaque molécule. Apparue plus récemment, le pemetrexed semble présenter un profil de toxicité intéressant car moins hématotoxique.

❖ Durée du traitement

- La durée optimale du traitement se situe entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie.
- En cas d'adjonction de bévacicumab à la chimiothérapie, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.

4.1.2. Situation particulière des patients avec un score de performance⁸ ≥ 2 ou en présence de comorbidités liées à l'âge

❖ Patient âgé

- L'âge chronologique seul n'est pas un critère suffisant pour contre-indiquer un traitement associant une chimiothérapie de troisième génération à du cisplatine. Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans, pour établir les possibilités ou non de cette association, en tenant compte également de ses antécédents et comorbidités.
- Selon les résultats de cette évaluation, d'autres protocoles pourront être proposés : chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie.

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : la bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine n'est pas recommandée du fait du risque toxique associé. Le traitement de première intention repose alors sur une chimiothérapie de troisième génération, seule ou associée au carboplatine.
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

4.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

4.2.1. Traitement de référence

- Un patient porteur d'une mutation activatrice connue de l'EGFR doit recevoir en première ou en deuxième ligne un inhibiteur de la tyrosine kinase.
- Il n'y a pas de bénéfice en survie globale démontré à ce jour à prescrire le TKI en première ligne par rapport à le prescrire en deuxième ligne, après une chimiothérapie.
- Ainsi, chez ces patients, le traitement de première ligne repose sur un inhibiteur de la tyrosine kinase (géfitinib) en monothérapie ou sur une bithérapie associant une chimiothérapie⁹ de troisième génération au cisplatine.
- Le géfitinib est, à ce jour, le seul inhibiteur de la tyrosine kinase ayant montré un bénéfice en première ligne de traitement, en monothérapie. En cas de traitement par géfitinib, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie.
- En cas de traitement par chimiothérapie en première ligne, un inhibiteur de la tyrosine kinase sera prescrit en deuxième ligne de traitement
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase en concomitant de la chimiothérapie sont contre-indiqués.

⁸ Les critères d'évaluation du score de performance d'un patient sont présentés à la fin du document, page 30.

⁹ Le choix du traitement et les modalités de la chimiothérapie sont ici identiques à celles précédemment présentées chez les patients pour lesquels il n'existe pas de mutation de l'EGFR (voir page 10).

4.2.2. Situations particulières

❖ Patient âgé

- Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans. Chez les patients considérés comme « âgés » au terme de cette évaluation, un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie pour ces patients, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou en monothérapie).

❖ Patient avec un score de performance ≥ 2

- Si le patient présente un score de performance de 2 : un traitement par TKI (géfitinib) pourra être préféré en première ligne. Si une chimiothérapie est choisie, les protocoles seront adaptés pour limiter la toxicité (chimiothérapie de troisième génération en monothérapie ou associée au carboplatine).
- Si le patient présente un score de performance de 3-4 : un traitement par TKI (géfitinib) doit être discuté. La prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

4.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

- Si le patient présente un score de performance de 0 ou 1, le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée.
- Si le patient présente un score de performance de 2 à 4, il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de première ligne.
 - ✓ Si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes.
 - ✓ En l'absence de connaissance du statut EGFR, le choix d'un traitement par géfitinib tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (absence de tabagisme ou tabagisme sévère et inférieur à 10 paquets-années, histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique), en particulier chez les patients non éligibles à une chimiothérapie. En cas de traitement par géfitinib, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin de l'adapter en l'absence d'efficacité.

5. STADE IV - TRAITEMENT DE MAINTENANCE

L'objectif du traitement de maintenance est de consolider l'effet d'une chimiothérapie de première ligne, immédiatement après finalisation de celle-ci, par l'instauration d'un nouveau traitement chez les patients répondeurs ou stables.

En avril 2010, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'erlotinib a été étendue au traitement de maintenance chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. À ce jour, les données cliniques dans cette indication n'étant pas publiées, la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique ne peut donc être précisée. L'intitulé de l'AMM précise néanmoins que la prescription de l'erlotinib doit tenir compte des facteurs associés à une survie prolongée (sans autre précision) et qu'aucun bénéfice en survie (ou autre critère cliniquement pertinent) n'a pu être montré en l'absence de mutation de l'EGFR.

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde

- Chez les patients stables ou répondeurs à une chimiothérapie de première ligne, une monothérapie par pemetrexed peut être proposée jusqu'à progression comme relais immédiat de la bithérapie. L'autorisation de mise sur le marché du pemetrexed précise que le traitement de première ligne doit avoir été un doublet de platine avec de la gemcitabine ou une taxane. Le pemetrexed est alors maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.
- Chez les patients stables ou répondeurs à un traitement de première ligne associant le bévacizumab à la chimiothérapie, le bévacizumab est maintenu en l'absence de toxicité jusqu'à progression de la maladie.

6. STADE IV - TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

6.1. Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

6.1.1. Traitement de référence

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne, un traitement de deuxième ligne peut être indiqué. Il repose sur une monothérapie, par une chimiothérapie de troisième génération ou une thérapie ciblée :

- les chimiothérapies de troisième génération sont le pemetrexed (réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde) ou le docétaxel ;
- l'erlotinib est actuellement la seule thérapie ciblée disposant d'une autorisation de mise sur le marché chez ces patients.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de comparer le bénéfice clinique apporté par ces différents traitements dans cette sous-population de patients.

- **Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie.**

6.1.2. Situations particulières

Si le patient présente un score de performance de 3 ou 4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie de troisième génération n'est recommandée.

6.2. Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

6.2.1. Traitement de référence

- Si le patient n'a pas reçu de géfitinib en première ligne, un traitement par un TKI est recommandé en deuxième ligne, par géfitinib ou erlotinib.

Le traitement est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Il est recommandé, quel que soit le score de performance du patient.

Les données publiées dans cette sous-population de patients ont montré une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression avec le géfitinib en comparaison à une chimiothérapie. Pour l'erlotinib, des données complémentaires seraient nécessaires pour mieux quantifier le bénéfice apporté par ce traitement dans cette sous-population.

- **Si le patient a reçu du géfitinib en première ligne de traitement, il n'est pas recommandé de traiter par un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase.**

Le traitement de la rechute ou de la progression tumorale repose alors sur une chimiothérapie. Ses modalités sont définies selon les principes d'une chimiothérapie de première ligne (voir chapitre « Traitement de première ligne »).

6.3. Tumeur dont le statut mutationnel de l'EGFR n'a pas pu être déterminé

Chez ces patients, il est recommandé de rechercher le statut EGFR avant de débiter le traitement de deuxième ligne.

- Si le statut mutationnel est finalement déterminé, se reporter aux recommandations correspondantes.
- En l'absence de connaissance du statut EGRF :
 - ✓ si le patient présente un score de performance de 0 ou 1, le traitement repose sur une chimiothérapie ; ses modalités sont identiques à la chimiothérapie proposée aux patients présentant une tumeur non mutée ;
 - ✓ si le patient présente un score de performance de 2 à 4, le choix du traitement par un TKI (géfitinib ou erlotinib) tient compte des facteurs prédictifs de réponse au traitement présents (tabagisme sévré et inférieur à 10 paquets-années histologie de type adénocarcinome, sexe féminin et origine asiatique) et du traitement reçu en première ligne :
 - > en cas de traitement par géfitinib, la réponse au traitement doit être évaluée de façon précoce afin d'arrêter le traitement en l'absence d'efficacité ;
 - > si le patient présente un score de performance de 3 ou 4 : la prise en charge vise en premier lieu à améliorer l'état général du patient et lui proposer l'ensemble des soins nécessaires pour assurer une meilleure qualité de vie possible ; aucune chimiothérapie n'est recommandée.

7. CAS PARTICULIER : NOMBRE LIMITÉ DE MÉTASTASES

En cas de maladie métastatique, une approche à visée curative peut être envisagée en cas de :

- métastase pulmonaire ou surrénalienne unique ;
- métastases cérébrales ≤ 3 .

Une tumeur T1-3, N0-1 avec une localisation métastatique d'emblée et unique bénéficie :

- pour la tumeur primitive, d'une chirurgie ;
- pour le site métastatique :
 - ✓ métastase pulmonaire ou surrénalienne : d'une chirurgie ;
 - ✓ métastase cérébrale : d'une neurochirurgie ou d'une radiothérapie stéréotaxique.

En cas de tumeur T1-3, N0-1 avec 1 à 3 métastases cérébrales (synchrones ou métachrones), une prise en charge à visée curative doit être discutée et repose alors sur une chirurgie de la tumeur primitive et un traitement local des métastases cérébrales.

Chez un malade ayant antérieurement bénéficié d'une chirurgie pour son cancer du poumon, lorsque la rechute se manifeste par une métastase unique (cérébrale, pulmonaire ou surrénalienne), une prise en charge curative du site métastatique doit être discuté.

Après le traitement local de la (des) métastase(s) cérébrale(s) par neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique, une irradiation complémentaire de l'encéphale en totalité ou du lit opératoire peut être discutée. Une chimiothérapie complémentaire peut être proposée.

8. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE

La prise en charge symptomatique (douleur, nutrition, etc.) fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients.

8.1. Symptômes thoraciques

En cas de symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) prédominants graves, une radiothérapie thoracique à visée palliative peut être proposée en fonction de l'étiologie des symptômes.

8.2. Obstruction bronchique

- Un traitement de désobstruction endobronchique est indiqué dans les obstructions proximales graves (trachée et/ou bronches principales, parfois bronches lobaires) par une radiothérapie, une résection au laser, une thermocoagulation ou une cryothérapie. Il sera réalisé par un opérateur entraîné qui jugera de l'opportunité de compléter la désobstruction par la mise en place d'une prothèse endoluminale, en particulier en cas de compression extrinsèque majeure de la lumière bronchique.
- En cas de réapparition d'une obstruction bronchique après un traitement antérieur par radiothérapie, une curiethérapie peut être discutée.

8.3. Métastases cérébrales

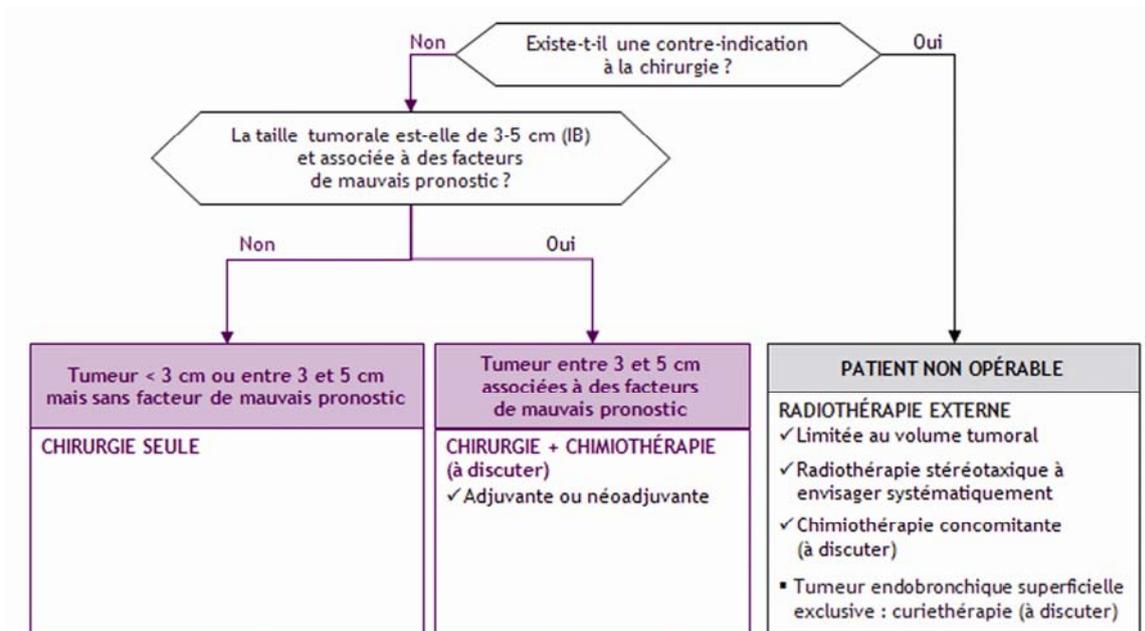
La radiothérapie cérébrale hypofractionnée est le traitement de référence des symptômes associés à des métastases cérébrales multiples (> 3).

8.4. Épanchement pleural symptomatique

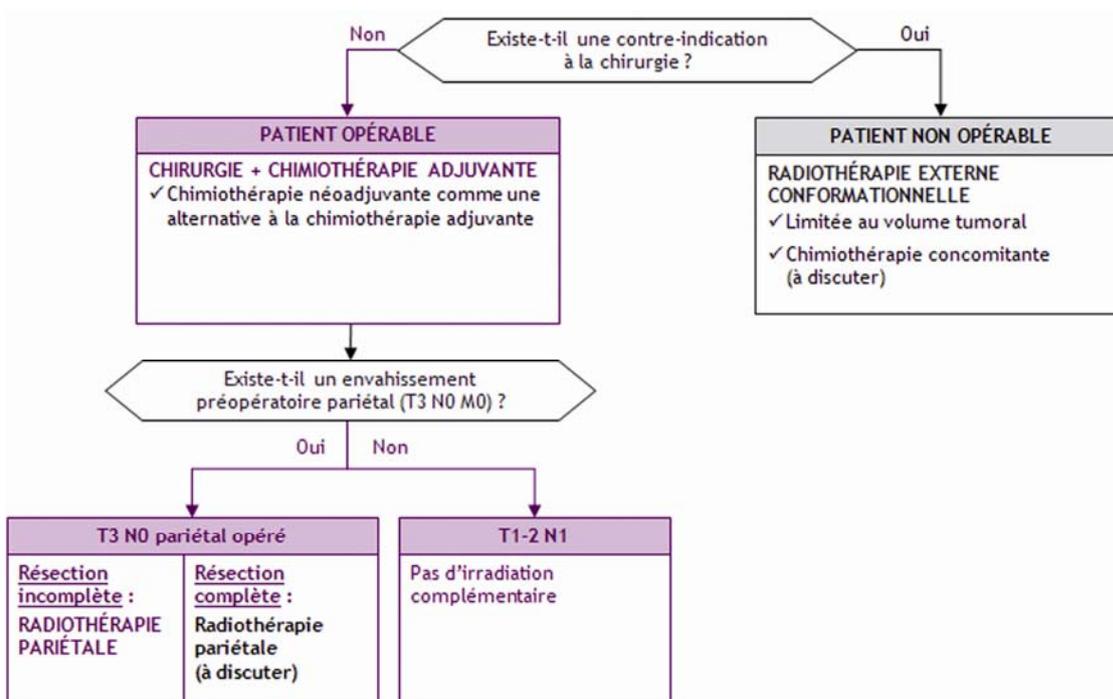
- En cas d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, le traitement de référence repose sur un talcage pleural sous thoracoscopie.
- Lorsque le talcage perthoroscopique n'est pas réalisable, l'instillation intrapleurale de talc en suspension peut être discutée. Le drainage percutané à demeure est réservé à des situations exceptionnelles.

ARBRES DE DÉCISION

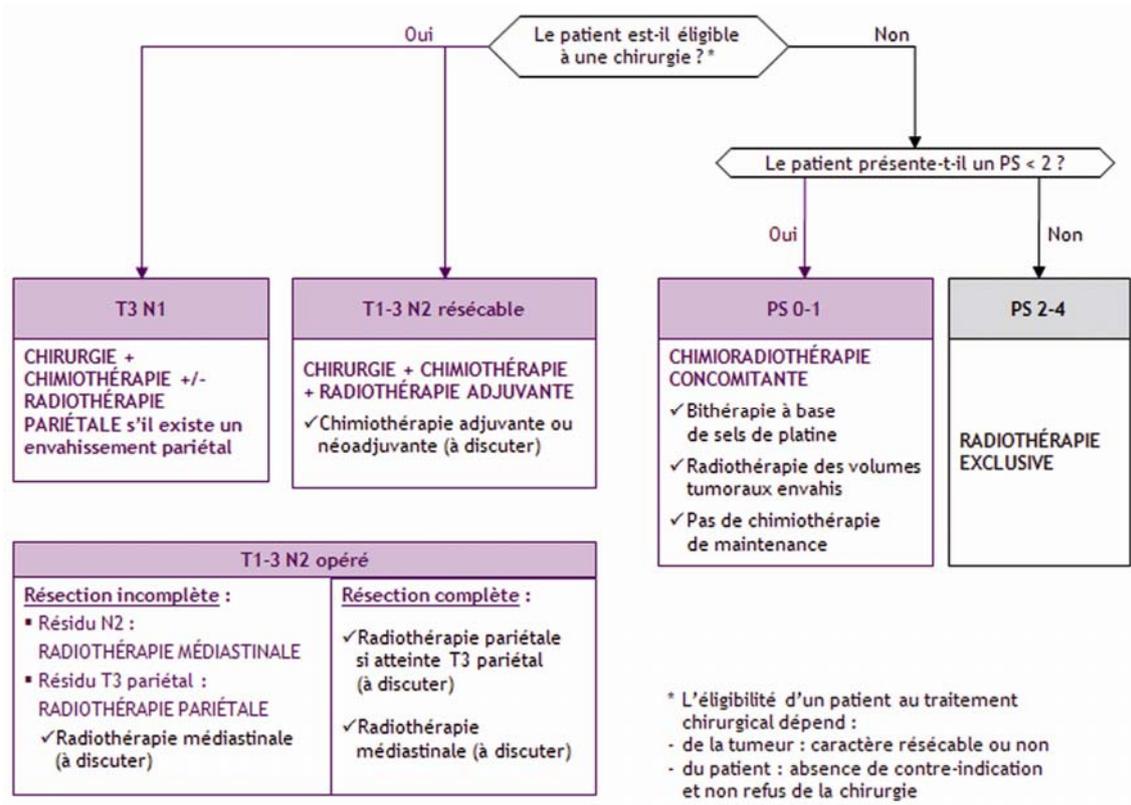
1. STADE I



2. STADE II

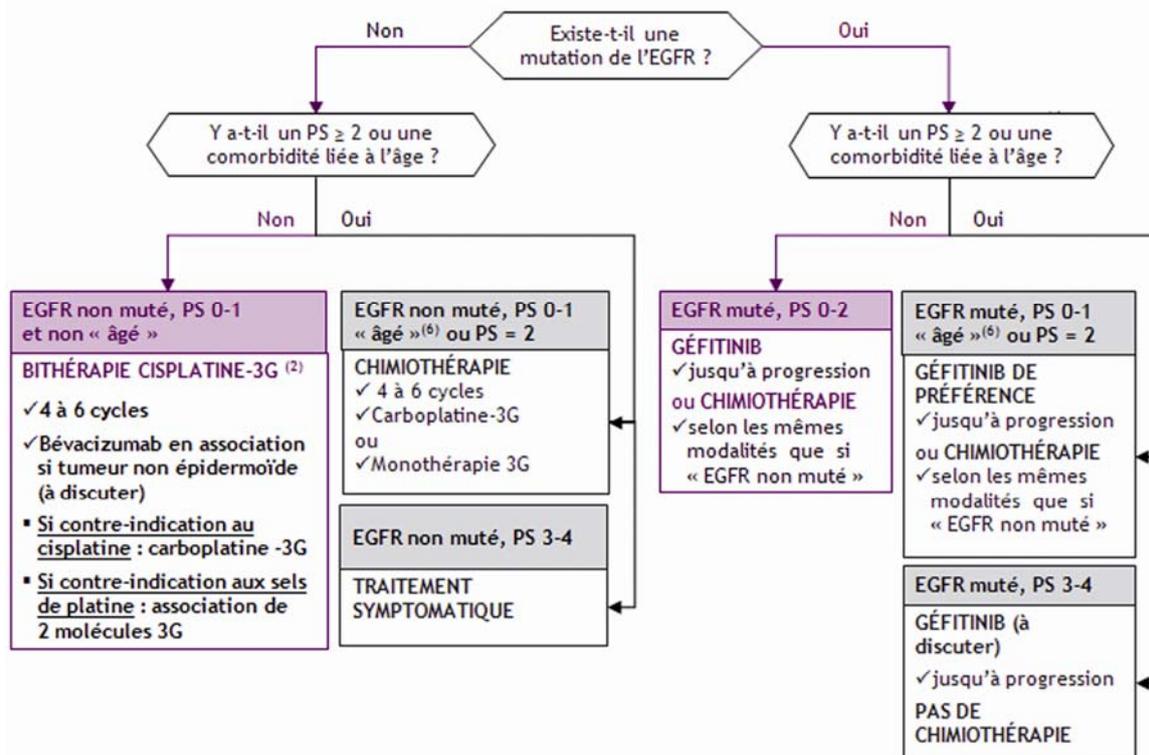


3. STADE III



4. STADE IV(1) - TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE, TRAITEMENT DE MAINTENANCE, TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

TRAITEMENT DE 1^{ÈRE} LIGNE



TRAITEMENT DE MAINTENANCE

Tumeur à prédominance non épidermoïde(4)
Traitement de maintenance(3) (à discuter)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bévacizumab jusqu'à progression si était associé à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne ✓ Pemetrexed jusqu'à progression(5)

- (1) Le cas particulier des stades métastatiques avec un nombre limité de métastase(s) n'est pas inclus ici.
- (2) 3G : molécule de troisième génération (docétaxel, gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed pour les tumeurs à prédominance non épidermoïde, vinorelbine).
- (3) Défini comme tout nouveau traitement instauré immédiatement après finalisation d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, chez les patients répondeurs ou stables.
- (4) En l'absence de données publiées, le cas particulier du traitement de maintenance par erlotinib n'a pas été intégré ici.
- (5) Pour le pemetrexed, son AMM précise que le traitement en 1^{ère} ligne doit avoir été un doublet de platine avec de la gemcitabine, du paclitaxel ou du docétaxel.
- (6) L'âge chronologique n'est pas un critère suffisant pour établir les possibilités de traitement. Une évaluation gériatrique doit être réalisée chaque fois que nécessaire, en particulier chez les patients de plus de 75 ans.

TRAITEMENT DE 2^{ÈME} LIGNE

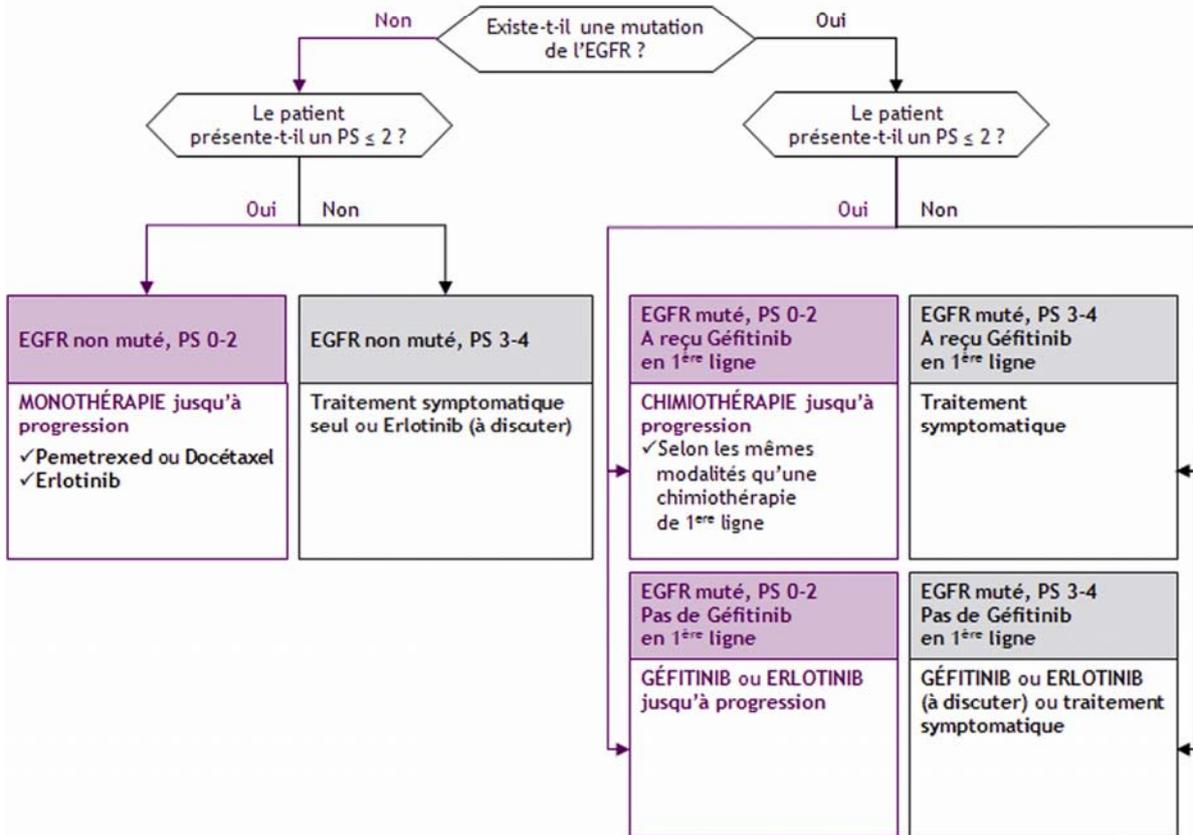


Tableau 5. Modalités de la chirurgie ¹⁰

CONDITIONS DE RÉALISATION DE LA CHIRURGIE ET OBJECTIFS DU TRAITEMENT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La chirurgie du cancer du poumon doit être pratiquée par des chirurgiens spécialisés, dans des établissements autorisés¹¹. Le seuil d'activité minimale pour solliciter une autorisation est de 30 interventions par an et par établissement¹². ▪ La Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire¹³ recommande un seuil minimal d'activité se situant entre 10 et 20 interventions à visée curative par an pour le chirurgien. ▪ La mortalité opératoire globale des résections pulmonaires, définies par la survenue du décès dans les 30 jours suivant la chirurgie doit être inférieure à 5 %. La survie à 5 ans après résection complète d'une tumeur de stade pT1 doit être supérieure à 60 %.
Voie d'abord
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La thoracotomie postéro-latérale avec section des muscles larges de la paroi thoracique est la voie d'abord de référence.
Type d'exérèse pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'objectif technique de l'exérèse chirurgicale est la réalisation d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète « R0 ». ▪ L'étendue de l'exérèse parenchymateuse dépend du volume de la tumeur, de sa topographie et de ses éventuelles extensions ganglionnaires et aux structures de voisinage. Elle est aussi conditionnée par la réserve fonctionnelle respiratoire, l'âge et les éventuelles comorbidités. Chez les patients à risque opératoire standard, l'exérèse pulmonaire est au moins une lobectomie, une résection infra-lobaire exposant à risque plus élevé de récurrence locale. D'autres techniques, telles que la segmentectomie anatomique, la résection atypique, la pneumonectomie peuvent être discutées dans des situations particulières.
Lymphadénectomie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le curage ganglionnaire médiastinal systématique est recommandé.

¹⁰ Extrait de la recommandation : Cancer primitif non à petites cellules du poumon : pratiques chirurgicales - SFCTCV, label HAS- INCa.

¹¹ Les listes des établissements autorisés et des critères d'autorisation sont disponibles sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/les-soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie>

¹² Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.

Tableau 6. Modalités de la chimiothérapie

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE
<ul style="list-style-type: none">▪ Le protocole recommandé est une bithérapie à base de cisplatine pour laquelle le schéma de chimiothérapie le mieux validé est l'association cisplatine-vinorelbine.▪ Le choix de la molécule à associer au cisplatine devra notamment prendre en compte l'état général du patient, les comorbidités, les contre-indications des médicaments, les contraintes liées à leur rythme d'administration.▪ Le cisplatine doit être administré à raison de 80 à 100 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 à 4 cycles, la dose totale administrée devant être supérieure ou égale à 300 mg/m².
CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE
<ul style="list-style-type: none">▪ En l'absence de contre-indication, il est recommandé d'utiliser une combinaison à base de sels de platine.▪ Le schéma d'administration peut être de 3 à 4 cycles préopératoires ou de 2 cycles préopératoires suivis de 2 cycles postopératoires.

Classification TNM 2009 (7ème édition)¹⁴

TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome *in situ*

T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)

▶ **T1a** : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

▶ **T1b** : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :

• atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène

• invasion de la plèvre viscérale

• présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

▶ **T2a** : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

▶ **T2b** : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastase à distance

¹⁴ International Association for the Study of Lung Cancer, Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007 ; 2 (8) : 706-14.

Définition des stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Score de performance (PS) de l'oms

PS	Description
0	Activité physique intacte - efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts - Autonomie complète
2	Personne encore autonome - se fatigue facilement - nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante - lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale - état quasi grabataire

ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CETTE SYNTHÈSE

Laetitia Verdoni, Chef de projet, Département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction des soins et de la vie des malades

Sylvie Guillo, Méthodologiste, Département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction des soins et de la vie des malades

Frédérique Nowak, Responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction des soins et de la vie des malades

Dr Jeanne-Marie Bréchet, Chef de projet, Département des parcours de soins et de la vie des malades, Direction des soins et de la vie des malades

Dr Valérie Mazeau-Woynar, Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction des soins et de la vie des malades

Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

DÉPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2010

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr



Ce document a été publié avec le soutien financier de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

Ref. : RECOPNP10

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr