

# Cancer bronchique non à petites cellules

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été mis à jour à partir du RNRCP Cancers thoraciques de 2015 par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE), de Lorraine (ONCOLOR) en tenant compte des recommandations et des réglementations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **3 octobre 2016**.*

- [Accès à la version interactive de l'INCa \(mars 2015\)](#).

## 1. Cible du référentiel

- Professionnels de santé intervenant dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer bronchique à petites cellules.

## 2. Généralités

- Ce référentiel a pour objectif d'aider les professionnels :
  - à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité
  - à préparer le dossier du patient en vue soit d'une validation soit d'une discussion de la stratégie de prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)
  - à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées.
- **Les cancers bronchiques non à petites cellules** (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85 % des cas).
- **Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules** ne sont pas abordés dans ce référentiel.
- **La prise en charge des nodules pulmonaires** n'est pas abordée dans ce référentiel.

## 3. Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion en RCP, le cas échéant en RCP moléculaire, tenant compte de son âge, du Performance Status, de ses comorbidités, du stade TNM, des caractéristiques biologiques de la tumeur 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 ses proches.
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient, ainsi qu'un document traçant le [Programme Personnalisé de Soins](#).
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des [protocoles relatifs à la prise en charge des effets indésirables](#).
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'**arrêt du tabagisme** qui sera systématiquement proposée : (recommandations 2014 de la HAS [1] et celles de l'INCa de

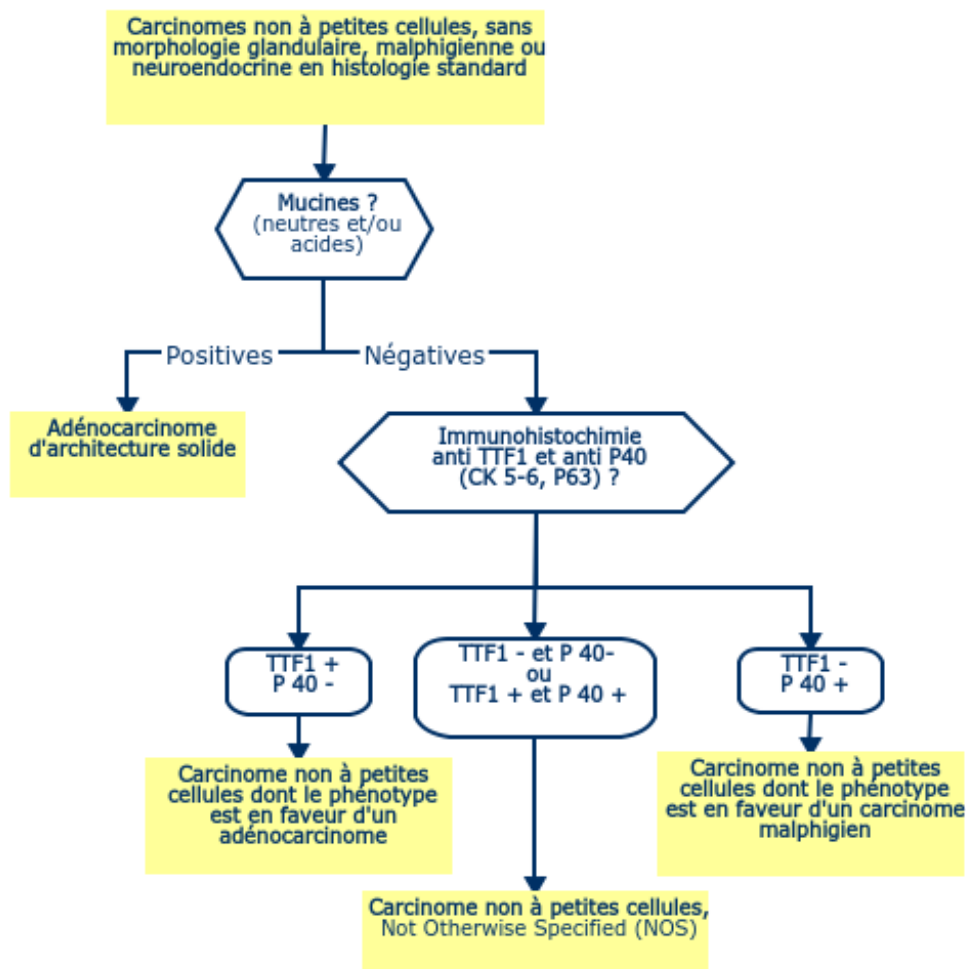
2016 [2] .

- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient doit bénéficier de soins de support (diététique, réhabilitation...) tout au long de la prise en charge. Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge psychologique.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge sociale.
- Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique :
  - [Questionnaire de repérage proposé par la Société de pneumologie de Langue Française](#)
  - [Déclaration d'un cancer en maladie professionnelle](#)
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique (Cf. [Dispositif national d'oncogénétique](#)) peut être proposée.
- Il ne doit pas y avoir de retard à la prise en charge.
- La participation à un protocole de recherche clinique ( Cf. [Registre des essais cliniques de l'INCa](#)) doit être envisagée à toutes les étapes de la maladie.
- Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider la prise en charge médicale.
  - La détermination du score G8 chez les patients de plus de 75 ans est recommandée même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. La généralisation de son utilisation est inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013.
  - [Score G8 \(Cf. annexe : INCa, Oncodage, Septembre 2012\)](#).

## 4. Bilan diagnostique

- Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques, même si les cytoblocs peuvent également permettre la réalisation d'études moléculaires. Le pathologiste doit veiller à préserver le matériel pour ces études et si possible limiter les analyses immunohistochimiques.
- Le nombre de biopsies bronchiques doit être supérieur à 3 et, idéalement, à 5 sur les zones suspectes. En cas de biopsies transthoraciques pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements. Les renseignements cliniques et le compte-rendu de l'endoscopie bronchique doivent être transmis au pathologiste.
- 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 sur-fixations et sous-fixations.
- En l'absence de différenciation malpighienne ou glandulaire reconnaissable sur la coloration classique HES, il est recommandé de réaliser une recherche de mucines par coloration histochemique et une étude immunohistochemique avec les Ac anti-TTF1 ou P40 (les marqueurs P63 et CK5-6 sont moins spécifiques). Selon l'aspect morphologique, il peut être utile d'exclure également un carcinome neuroendocrine à grandes cellules à l'aide d'anticorps comme la chromogranine, la synaptophysine ou CD 56.
- **Démarche diagnostique anatomo-pathologique devant un CBNPC sans signes morphologiques de différenciation** (adapté de [Brambilla, 2010](#) ; [Travis, 2011](#) ; [Travis,](#)

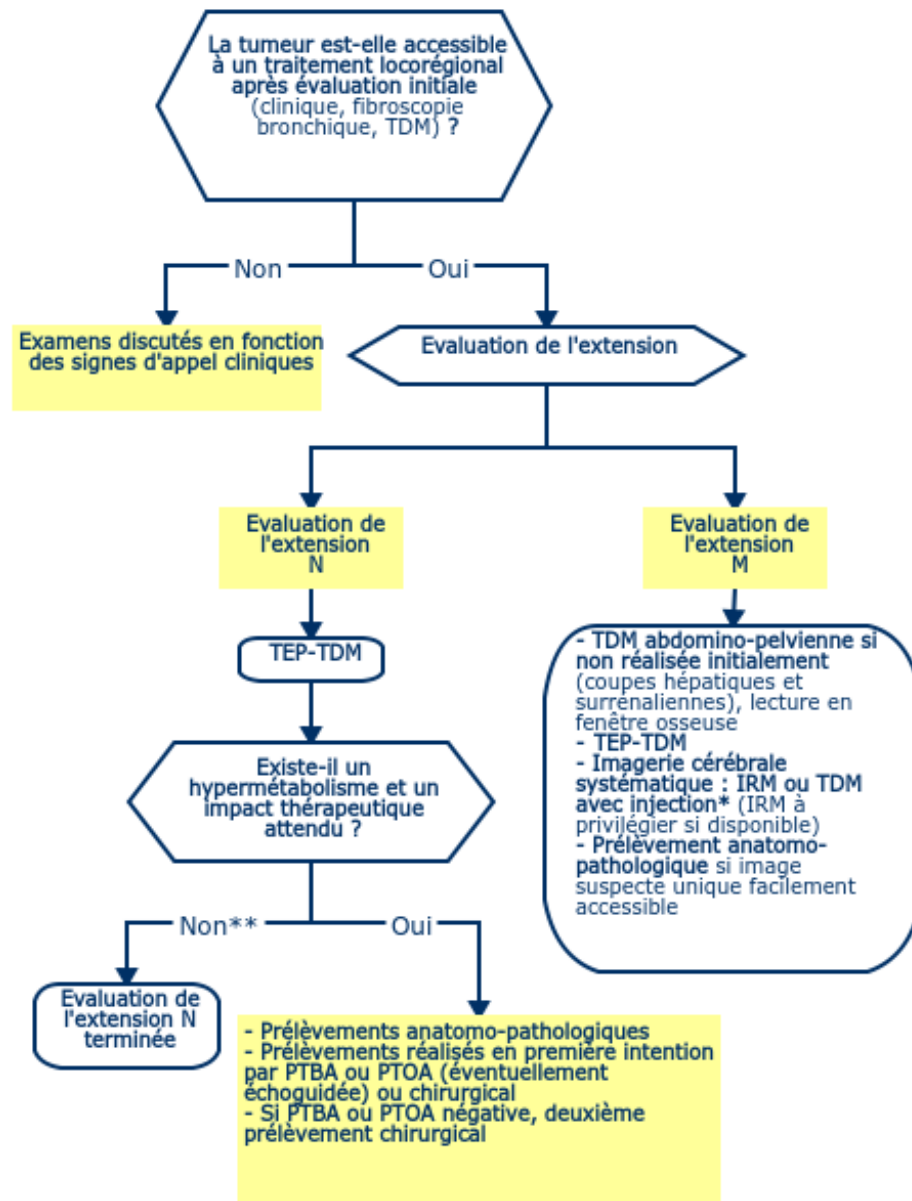
2015) :



- Une recherche d'altérations moléculaires (EGFR, KRAS, BRAF, ALK et ROS1) doit systématiquement être demandée si l'échantillon est suffisamment riche en cellules tumorales, pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional :
  - en cas de cancer non épidermoïde (adénocarcinome et NOS)
  - en cas de cancer épidermoïde chez des non-fumeurs avérés
- Si le prélèvement est insuffisant, une recherche de mutation de l'EGFR peut être réalisée sur l'ADN tumoral circulant.
- L'ensemble des analyses moléculaires de même que les analyses IHC et/ou FISH ALK sont réalisés selon les modalités de chaque plateforme INCa.
- En l'absence des précédentes altérations moléculaires, d'autres recherches pourront être réalisées selon les modalités de chaque plateforme INCa, dans le cadre d'essais cliniques (tel que le programme AcSé par exemple).
- L'interprétation du résultat de biologie moléculaire devra tenir compte du pourcentage de cellules tumorales.
- L'INCa a mis à jour le [compte-rendu anatomo-pathologique standardisé](#) (2011) reprenant les données minimales à renseigner pour une tumeur primitive.

## 5. Bilan pré-thérapeutique

- **Bilan pré-thérapeutique d'un cancer bronchique** (adapté de [INCa, 2011](#)) :



PTBA : ponction-biopsie transbronchique à l'aiguille  
PTOA : ponction-biopsie transœsophagienne à l'aiguille

\* Réaliser les scanners dans le même temps si possible afin de limiter les injections de produit de contraste iodé.

\*\* Une exploration médiastinale est toutefois recommandée, même en l'absence d'hypermétabolisme, en cas de tumeur centrale, doute sur un envahissement hilair, ganglions  $\geq 16$  mm au scanner (petit axe) ou faible métabolisme de la tumeur primitive.

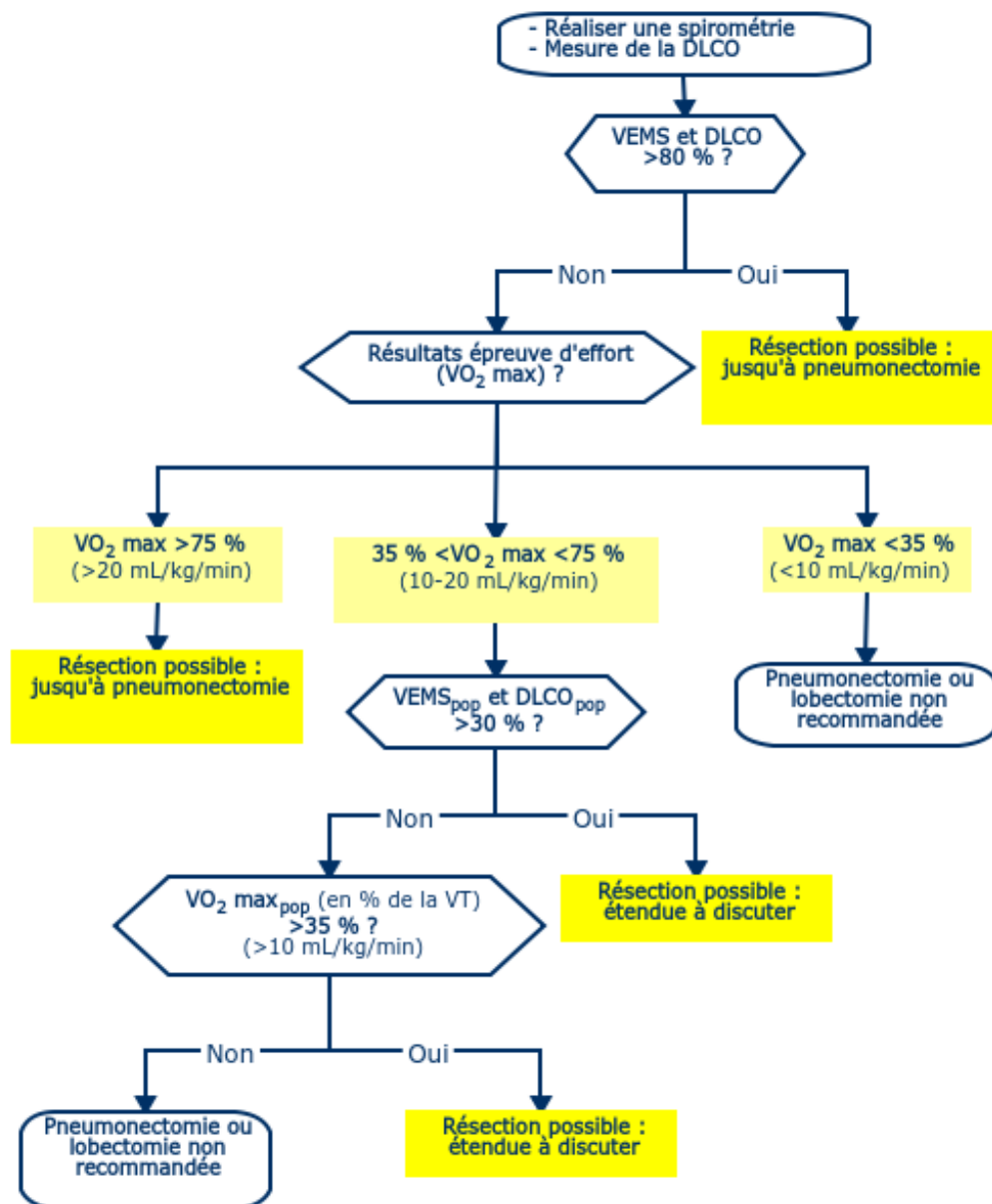
- En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une imagerie cérébrale doivent être réalisés.
- Pour les patients relevant potentiellement d'un traitement locorégional à visée curative, une TEP-TDM doit être réalisée.
- En cas d'adénomégalies médiastinales au scanner ( $\geq 10$  mm petit axe en TDM) et surtout en cas de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP-TDM, une confirmation histo-cytologique est recommandée, si cela doit changer la prise en charge. Un staging invasif avec documentation histologique est indispensable devant une suspicion N2 si une chimiothérapie d'induction est envisagée. Cependant, une chirurgie de première intention, sans staging invasif, suivie d'une chimiothérapie adjuvante (si le pN2 est confirmé) est une alternative.
- 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 :

- les ponctions transbronchiques et/ou transœsophagiennes sous écho-endoscopie.
- les biopsies transthoraciques sous TDM
- la médiastinoscopie ou autre exploration chirurgicale du médiastin.
- Une imagerie spécifique adaptée à l'évaluation de l'atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale (IRM ou angio-TDM) peut être utile (par exemple : IRM en cas de tumeur de l'apex).
- En cas de suspicion de maladie oligométastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique si un site suspect de métastase est facilement accessible.
- Un épanchement pleural doit être exploré par ponction pleurale et en cas de négativité par biopsies sous vidéo-thoracoscopie si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique.
- Une scintigraphie osseuse peut être réalisée en cas de points d'appel osseux et quand la TEP-TDM n'est pas indiquée (car la maladie n'est pas accessible à un traitement locorégional).  
La scintigraphie osseuse peut être complétée d'un scanner ou d'une IRM des zones suspectes.
- Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des CBNPC.

## 5.1. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique

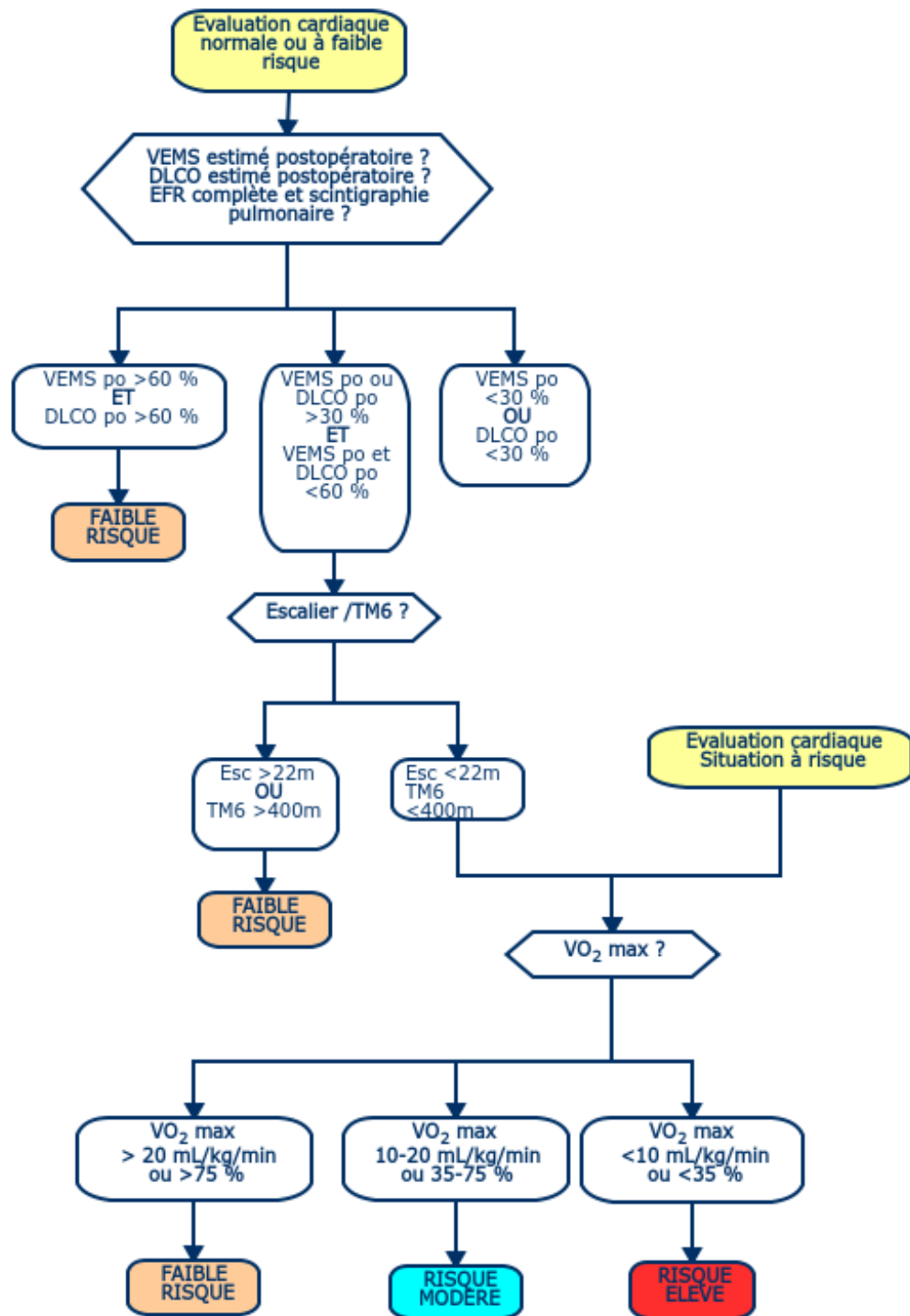
- L'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique peut être faite selon les recommandations européennes ([Brunelli, 2009](#)) ou américaines ([Brunelli, 2013](#)) :

### 5.1.1. Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ERS/ESTS ([Brunelli, 2009](#))



- % : toutes les valeurs sont exprimées en pourcentage de la valeur théorique
- **DLCO<sub>pop</sub>** : valeur postopératoire prédite de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
- **VEMS<sub>pop</sub>** : valeur postopératoire prédite du volume maximum expiré en 1 seconde
- **VO<sub>2</sub> max** : consommation maximale d'oxygène (mL/kg/min)

### 5.1.2. Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ACCP (adapté de Brunelli, 2013)



- Des explorations complémentaires cardio-vasculaires peuvent être demandées à l'issue de l'évaluation clinique, de l'ECG et de la créatininémie.
- Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limitée.

## 6. Classifications

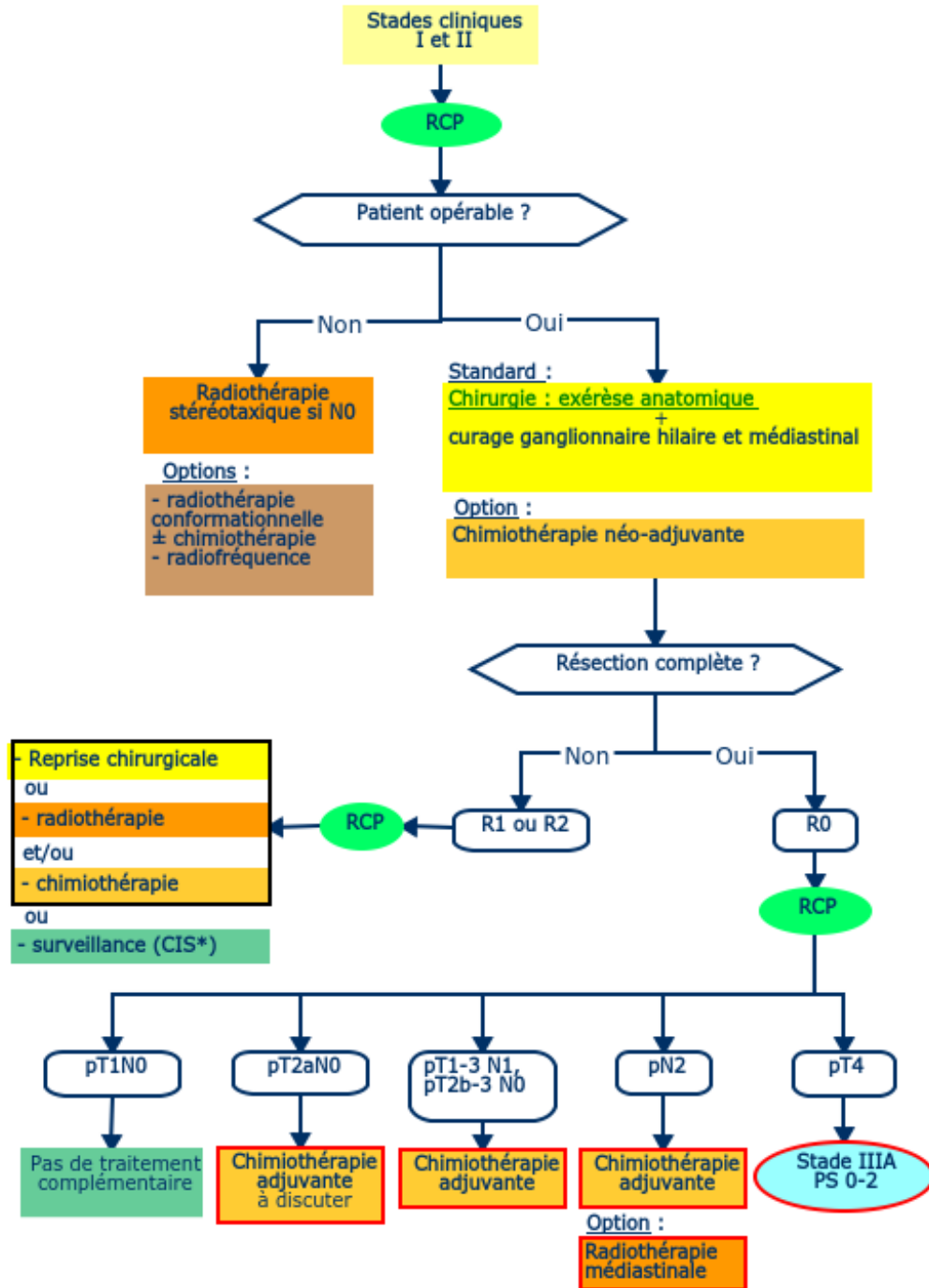
- Classification TNM 2009 (7<sup>ème</sup> édition)
- Classification par stades (2009)

- Cartographie ganglionnaire (2011)

Cf. annexes

## 7. Traitement des CBNPC de stades I et II

### 7.1. Traitement des CBNPC de stades I et II



\* CIS : Carcinome in situ

## 7.2. Stades I et II cliniques, patient opérable

### 7.2.1. Introduction

- La chirurgie du cancer bronchique doit être pratiquée par un **chirurgien qualifié** (ayant



validé le DESC de chirurgie thoracique et cardiovasculaire et l'examen du collège français de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire dans l'option thoracique), dans un **établissement autorisé** (le seuil minimal d'activité spécifique est de 30 interventions par an et par établissement et de 20 interventions majeures curatives par an et par chirurgien (recommandations INCa)).

- Pour les chirurgiens diplômés d'autres pays européens, la validation du European Board of Thoracic Surgery est une garantie de qualité et d'homogénéité.

## 7.2.2. Attitude thérapeutique

### 7.2.2.1. Chirurgie

- **Exérèse complète**

- La résecabilité de la tumeur ainsi que l'opérabilité du patient seront discutées en RCP en présence du chirurgien.
- L'intervention sera réalisée selon les modalités techniques recommandées par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (objectif = résection R0).
- L'exérèse complète comporte nécessairement une exérèse anatomique associée à un curage ganglionnaire complet. L'étendue de l'exérèse anatomique (lobectomie, bilobectomie, pneumonectomie) est définie en fonction du volume de la tumeur, de la topographie par rapport à la scissure, à l'arbre bronchique et aux vaisseaux. Un élargissement peut être nécessaire s'il y a une extension aux structures de voisinage (péricarde, oreillette gauche, diaphragme, paroi thoracique entre autres). L'étendue de l'exérèse est également conditionnée par les EFR, les comorbidités et l'âge. L'abord par vidéo-thoracoscopie s'est généralisé pour les petites tumeurs, car il est associé à une diminution de la morbidité et de la durée de séjour.
- Un curage ganglionnaire systématique est recommandé. Il concerne les ganglions interlobaires et scissuraux, hilaires et médiastinaux. Le curage doit porter sur au moins trois loges ganglionnaires médiastinales (à droite : paratrachéal, sous-carénaire et le site du ligament triangulaire ; à gauche : pré et sous-aortiques, sous-carénaire et le site du ligament triangulaire). Pour les CBNPC de stade I exclusivement, un curage lobe-orienté avec une exploration minimale telle que définie par l'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) ([De Leyn, 2014](#)) (au moins 6 ganglions dont le site sous-carénaire et 3 sites ganglionnaires différents) est une option.

- **Options d'économie de parenchyme :**

- Comme alternative à la lobectomie, la segmentectomie anatomique peut être envisagée pour des tumeurs périphériques T1aN0, de topographie favorable (Fowler, culmen, lingula, segment apico-dorsal) et/ou des tumeurs multifocales (synchrones ou métachrones) répondant aux mêmes critères.
- Comme alternative à la pneumonectomie, la lobectomie avec bronchoplastie et/ou angioplastie est une alternative valable à condition qu'elle procure une résection complète. La lobectomie avec bronchoplastie permet de réduire la mortalité par comparaison à la pneumonectomie. Elle peut donc être pratiquée chez l'insuffisant respiratoire qui ne tolérerait pas la pneumonectomie, mais aussi de principe chaque fois qu'elle est réalisable.

- Dans le cas d'un patient ayant des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) "limites", âgé ou fragile, il est possible de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence ou éventuellement *wedge resection*) même si la fréquence des rechutes locales est plus importante. La radiothérapie stéréotaxique est une alternative à discuter en RCP.
- Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique uniquement ; elle n'est pas indiquée dans le stade IA, et ne dispose pas de preuve factuelle dans les stades IIA.
- En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité de réaliser une radiothérapie postopératoire. En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse, une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

● **Définitions SFCTCV de la qualité de la résection R**

Résection R	Définitions
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines
R1	Marges histologiquement non saines Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place

● **Exérèse incomplète**

- Un résidu macroscopique R2 est une indication d'une radiothérapie ou d'une association chimio-radiothérapie comme pour un cancer localement avancé.
- Un résidu microscopique R1 correspond principalement à 2 entités différentes :
  - la présence de carcinome *in situ* au niveau de la section muqueuse, justifie une surveillance attentive.
  - la présence de carcinome invasif sur une tranche de section doit faire discuter une reprise chirurgicale (si l'état fonctionnel et général du patient le permet) ou une radiothérapie ou une association chimioradiothérapie.

7.2.2.2. Radiothérapie

- Il n'y a pas d'indication de radiothérapie médiastinale postopératoire pour les pN0-1.
- **Option : la radiothérapie médiastinale postopératoire peut diminuer le risque de rechute locorégionale pour les stades IIIA N2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie.** Si elle est retenue, la radiothérapie médiastinale sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.

7.2.2.3. Chimiothérapie

- La chimiothérapie postopératoire systématique, chez tous les patients en état de la recevoir, est indiquée pour les stades IIA, IIB et IIIA. L'utilisation d'un protocole contenant du cisplatine et de la vinorelbine est privilégiée (4 cycles).
- La chimiothérapie doit être débutée si possible dans les 4 à 8 semaines suivant

l'acte chirurgical.

- **Options :**
  - en cas de contre-indication documentée au cisplatine (âge, PS, comorbidités...), une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée.
- Pour les stades pIA et pIB, la chimiothérapie postopératoire n'est pas proposée en dehors d'un essai thérapeutique, mais peut être discutée pour les pT2aN0 de taille  $\geq$  4 cm ([Strauss, 2016](#)).
- Il n'y a pas d'indication de thérapies ciblées en situation adjuvante hors essais cliniques.

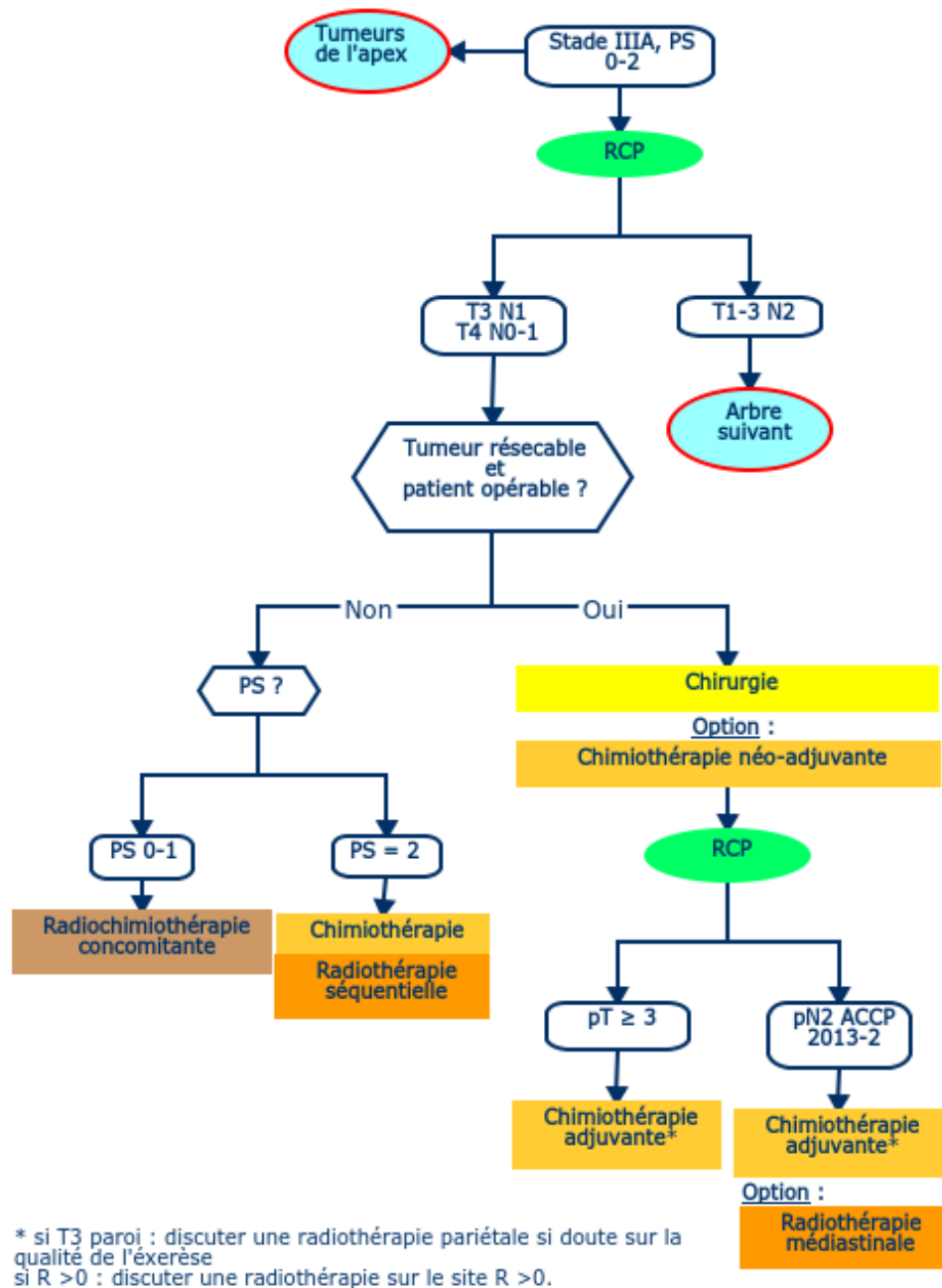
### 7.3. CBNPC de stades I et II cliniques inopérables

- Un chirurgien thoracique qualifié doit participer à la décision d'inopérabilité.
- Si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication, **une radiothérapie, en conditions stéréotaxiques, à visée curative est recommandée.**
- En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, la radiothérapie stéréotaxique peut être réalisée sur une lésion suspecte hypermétabolique à la TEP-TDM et évolutive.
- Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie externe seule ou associée à une chimiothérapie (si preuve histo-cytologique de cancer).
- En cas de contre-indication à toute radiothérapie, une chimiothérapie peut être discutée s'il existe une preuve histo-cytologique de cancer.

**Option : ablation thermique pour les tumeurs de moins de 3 cm.**

## 8. Traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB

### 8.1. Traitement des CBNPC de stades IIIA N0-2



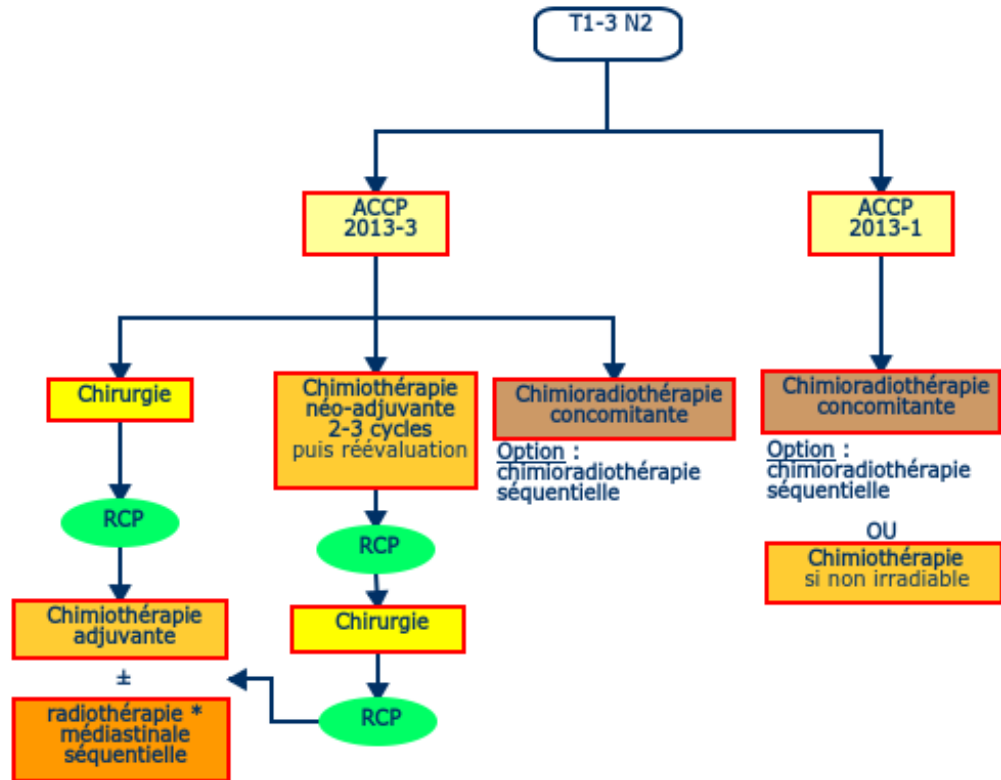
## 8.2. Traitement des stades IIIA T1-3 N2

### 8.2.1. Résecabilité des tumeurs IIIA N2 (2013)

ACCP	Diagnostic N2	Résecabilité
1	Infiltrant	Pas d'exérèse
2	Lors de la thoracotomie (peropératoire) malgré un bilan préopératoire bien conduit	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable. Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades "non-opérables"
	Atteinte N2 évidente au scanner ou	Résecabilité à discuter au cas par cas

3	à la TEP-TDM, n'entrant pas dans le cadre du groupe 1	cas
---	---	-----

### 8.2.2. Arbre décisionnel



\* si R >0 : discuter une radiothérapie sur le site R >0

### 8.3. CBNPC de formes localement avancées (stades IIIA et IIIB)

- L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.
- Les stades IIIB (T4N2 ou TxN3) sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers. La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, 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 constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une écho-endoscopie bronchique et/ou œsophagienne et/ou d'une médiastinoscopie doit être systématiquement discutée en RCP afin de ne pas récuser abusivement ni d'opérer à tort certains patients.
- 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.
- Une chimiothérapie ou une radiothérapie seule peuvent être discutées en cas de contre-indication de l'association. La radiothérapie est délivrée à une dose équivalente de 66 à 70 Gy, éventuellement selon un schéma hypofractionné (Kaster, 2015).

- Les patients de stade IIIA ou B, quel que soit le PS, ne pouvant relever d'un traitement locorégional et présentant une addiction oncogénique doivent être traités par un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) ciblant leur altération moléculaire (EGFR, ALK).
- Les patients de PS 3 ou 4 relèvent de soins à visée palliative (traitements symptomatiques seuls).

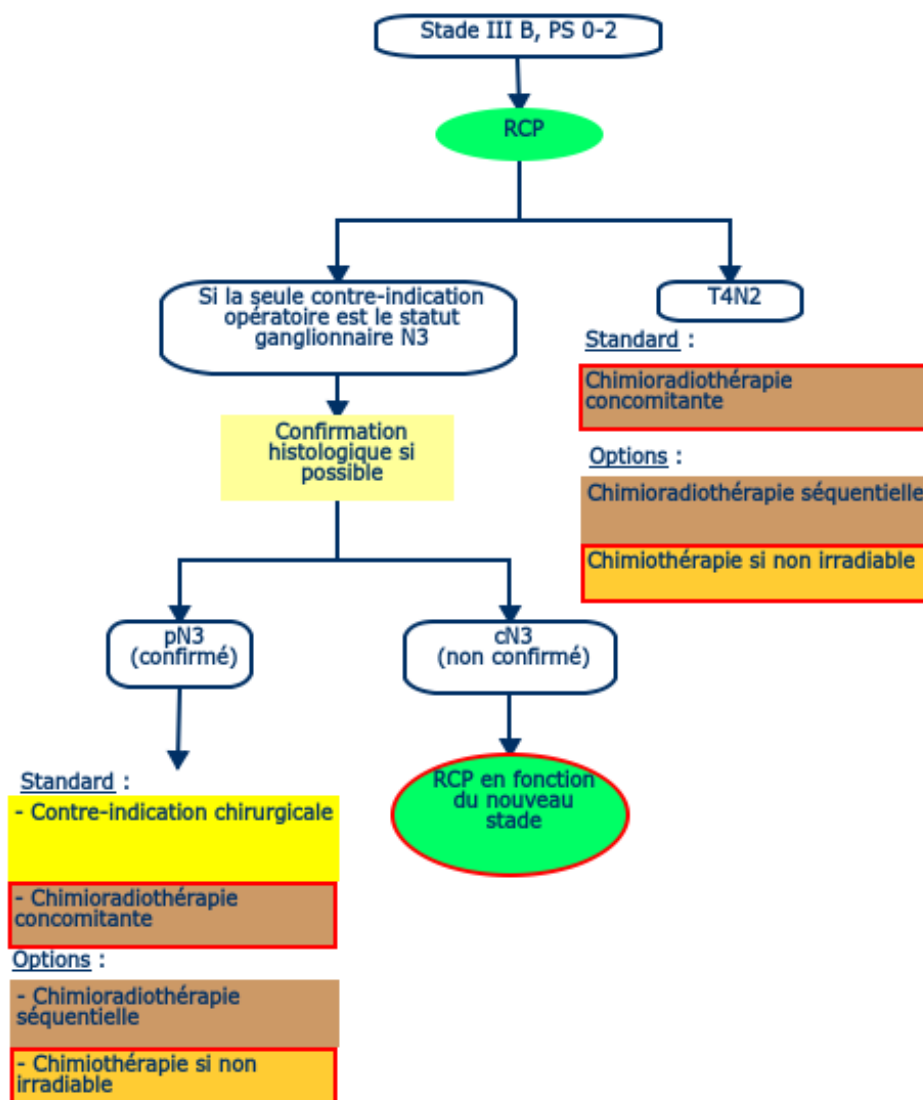
### 8.3.1. CBNPC de stades IIIA (T1-3, N2, M0 ; T4, N0-1, M0) résécables chez des patients médicalement opérables

- Deux attitudes peuvent être proposées :
  - chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire hilair et médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine.
  - chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire.

**La radiothérapie médiastinale postopératoire peut diminuer le risque de rechute locorégionale pour les stades IIIA N2 sans démonstration prospective actuelle d'une amélioration de la survie** (équivalent de dose : 54 Gy).

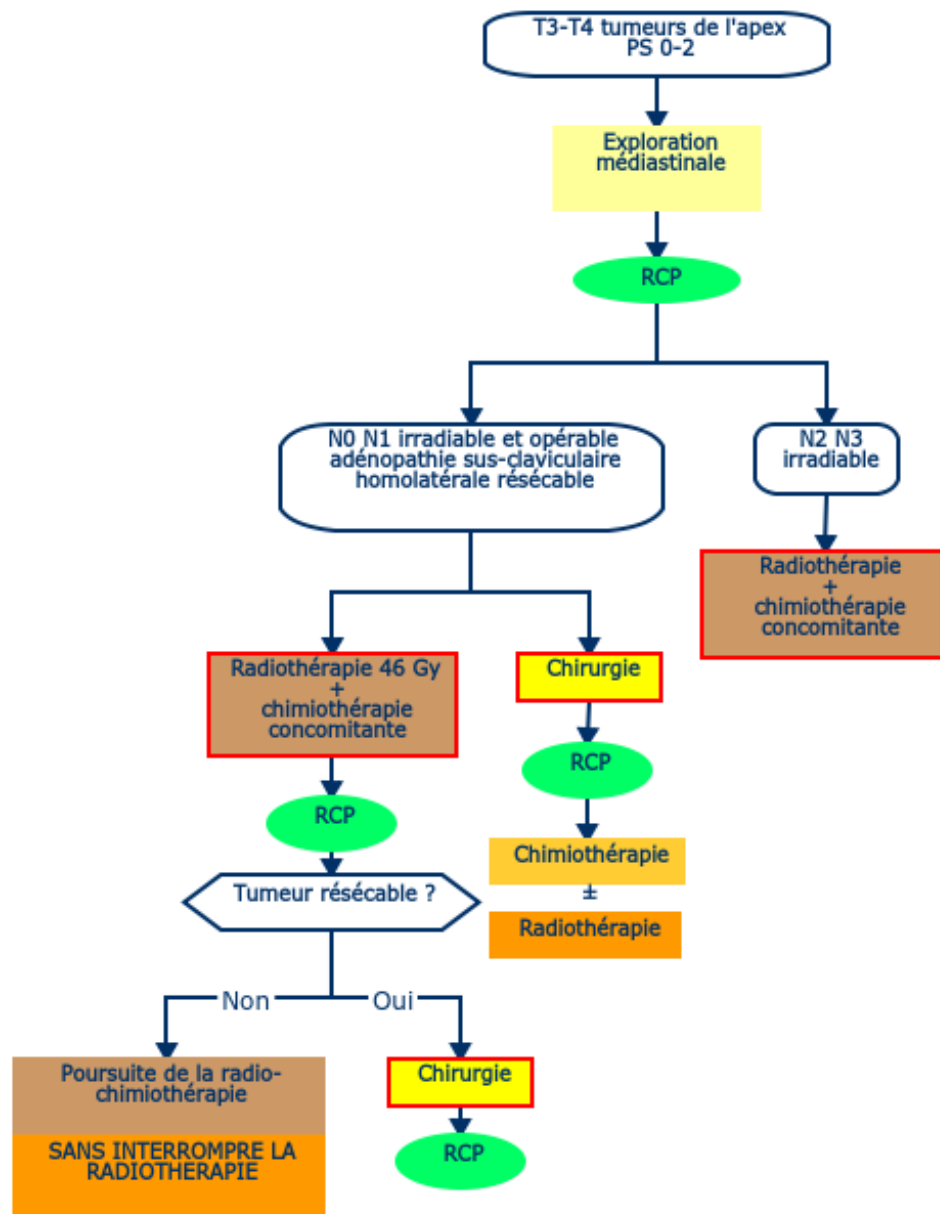
### 8.3.2. CBNPC de stades IIIA non résécables et IIIB ou patients non médicalement opérables

- **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 d'un sel de platine, et être associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique.
- L'**association chimioradiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte-tenu de ses meilleurs résultats. Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés conformément au guide national des procédures de radiothérapie SFRO-SFPM ([Giraud, 2016](#)). La chimiothérapie doit être à base d'un sel de platine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai) et sans bévacicumab (Cf. [Liste des médicaments pris en charge en sus](#)).
- L'**association chimiothérapie–radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS = 2 et/ou âgés et/ou fragiles.
- La **radiosensibilisation** par sels de platine ou autre drogue, ne doit pas être réalisée.
- Il n'y a pas d'indication validée de traitement de consolidation, ni de maintenance après radiochimiothérapie.



## 8.4. Cas particulier de CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)

### 8.4.1. CBNPC de l'apex



- Une suspicion d'atteinte vertébrale doit faire réaliser une IRM vertébrale.
- La chirurgie doit être réalisée par un chirurgien qualifié et ayant l'expérience de ce type de chirurgie. Cette chirurgie est réservée à des équipes de centres de référence.
- Dès la première RCP, l'opérabilité doit être définie par un chirurgien thoracique qualifié et expérimenté.
- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie (doublet à base de sels de platine) et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, puis une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radiochimiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy, sans interrompre la radiothérapie, le temps du bilan et de la prise de décision en RCP.
- Chez les patients non opérables, une association radiochimiothérapie concomitante ou

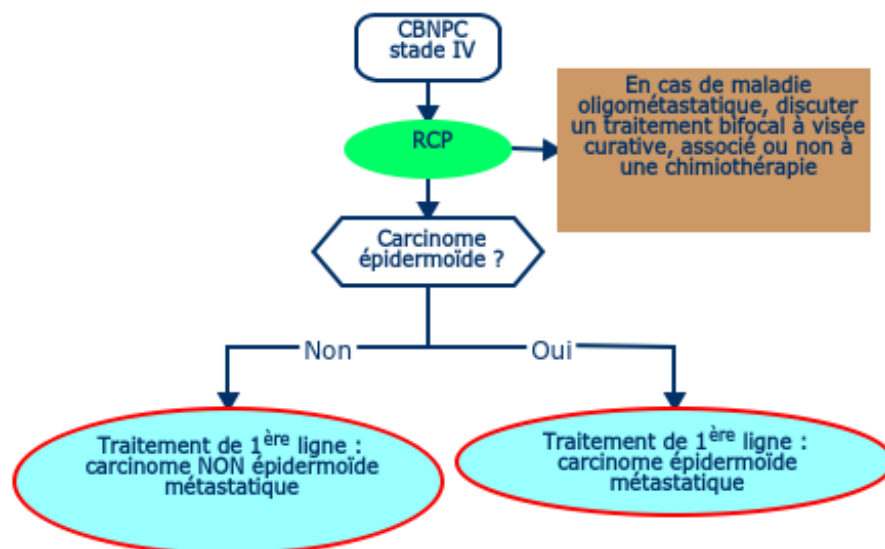


séquentielle est réalisée.

- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

## 9. Traitement des CBNPC de stade IV

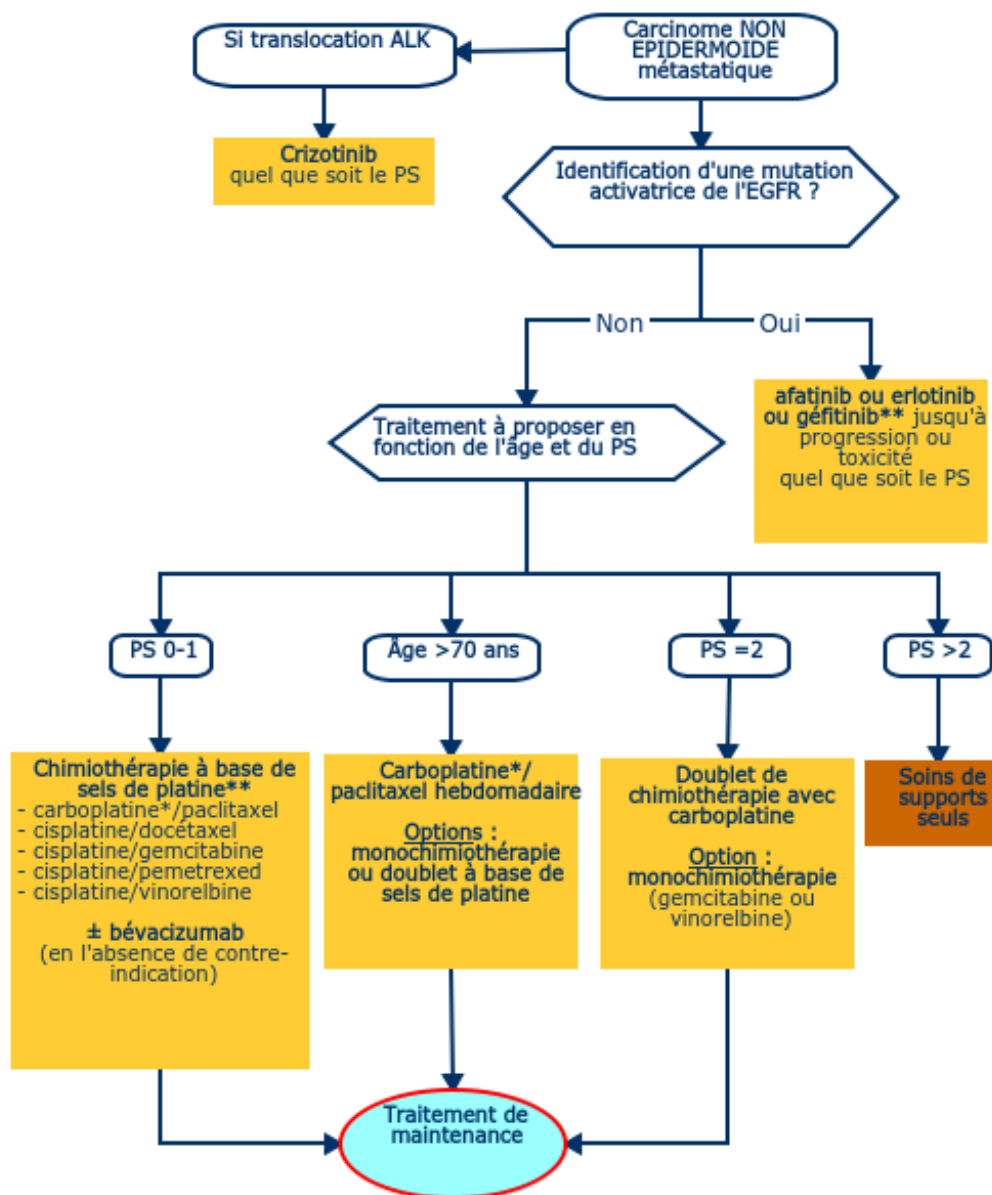
### Traitement de première ligne des CBNPC de stade IV



- Une maladie oligométastatique doit faire discuter un traitement local bifocal (chirurgie ou radiothérapie).
- Pour les carcinomes non épidermoïdes, la première ligne de traitement ne doit pouvoir se décider qu'avec la connaissance des statuts *EGFR* et *ALK* et *ROS1*, sous réserve que la récupération de ceux-ci soit obtenue dans des délais raisonnables.
- En cas d'insuffisance de tissu, une recherche de mutation d'*EGFR* sur l'ADN tumoral circulant est possible.
- 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'ITK anti-*EGFR* en première ligne, le patient devant être traité par chimiothérapie. En cas de contre-indication documentée à la chimiothérapie, lorsque la recherche de mutation est impossible (y compris sur l'ADN tumoral circulant) et s'il existe des facteurs prédictifs de réponse (en particulier absence de tabagisme), un ITK anti-*EGFR* peut être proposé en première ligne avec évaluation précoce de la réponse dans certains cas exceptionnels et motivés, après discussion en RCP (prescription hors AMM).
- **Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV :**  
On réalise 4 à 6 cures, moins en cas de progression ou d'intolérance. On s'arrêtera à 4 cures en cas de stabilité, sans dépasser 6 cures en cas de réponse. La décision d'un traitement de maintenance après 4 à 6 cycles doit dépendre de l'évolution tumorale sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités et de la stratégie thérapeutique ultérieure.
- En cas de **mutation activatrice de l'*EGFR***, un traitement par ITK anti-*EGFR* (afatinib, erlotinib ou géfitinib, classement par ordre alphabétique) est à préférer par rapport à la chimiothérapie en première ligne.
- En cas de **translocation *ALK* ou *ROS1***, le traitement par crizotinib est à préférer par rapport

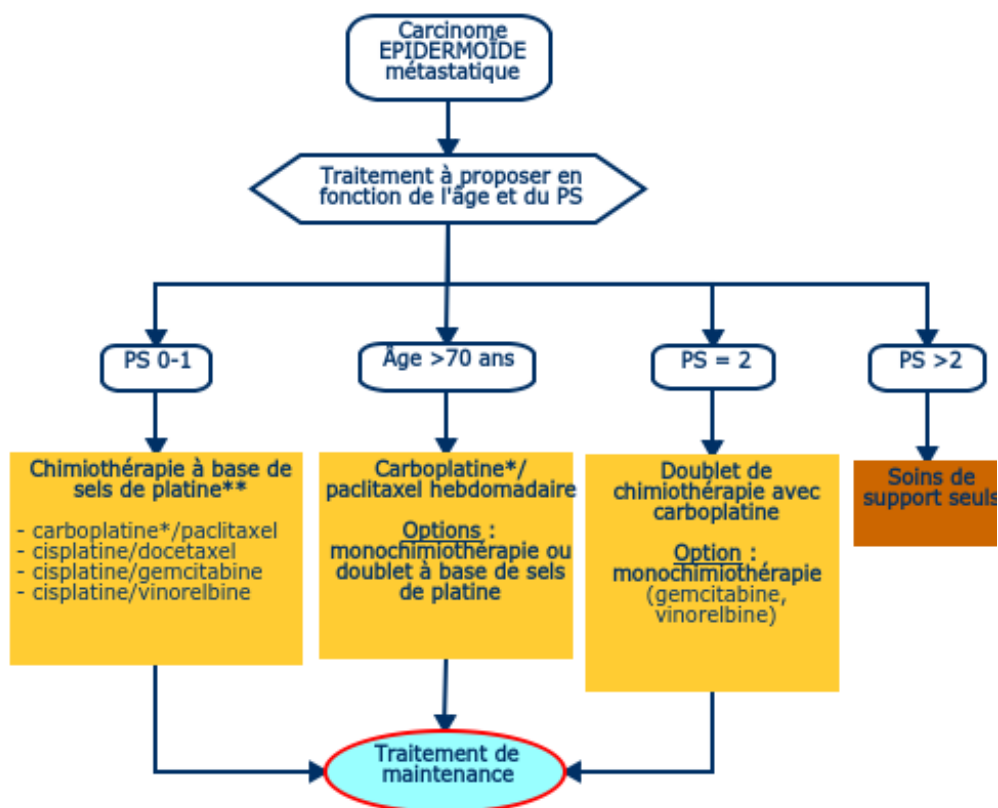
à la chimiothérapie en première ligne.

### Carcinome non épidermoïde métastatique



\* La dose de carboplatine doit être plafonnée à 400 mg/m<sup>2</sup>  
\*\* Classement par ordre alphabétique

### Carcinome épidermoïde métastatique



\* La dose de carboplatine doit être plafonnée à 400 mg/m<sup>2</sup>  
 \*\*classement par ordre alphabétique

## Traitement de maintenance des CBNPC de stade IV

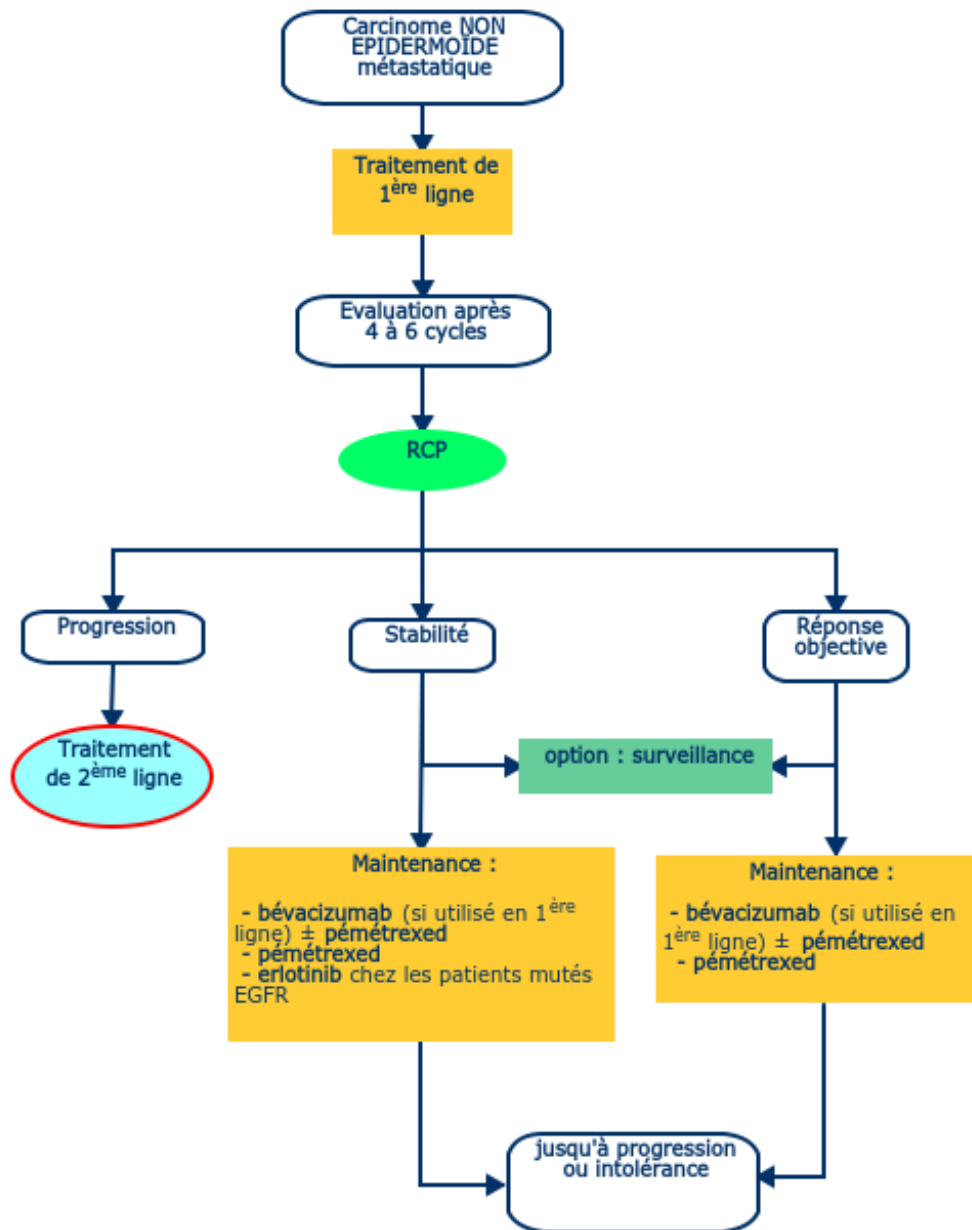
« **MAINTENANCE DE CONTINUATION** » : continuer un des médicaments utilisés en première ligne

- A réserver chez les patients restant PS 0 ou 1, répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :
  1. Poursuite du bévacizumab si cette molécule a été administrée au départ (dans les cancers non épidermoïdes)
  2. Pémétréxed : en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pémétréxed
  3. Option : bévacizumab associé à pémétréxed chez des patients sélectionnés après discussion du dossier en RCP.
  4. Option : gemcitabine en maintenance dans les cancers épidermoïdes, chez les répondeurs, après 4 cycles de cisplatine et gemcitabine

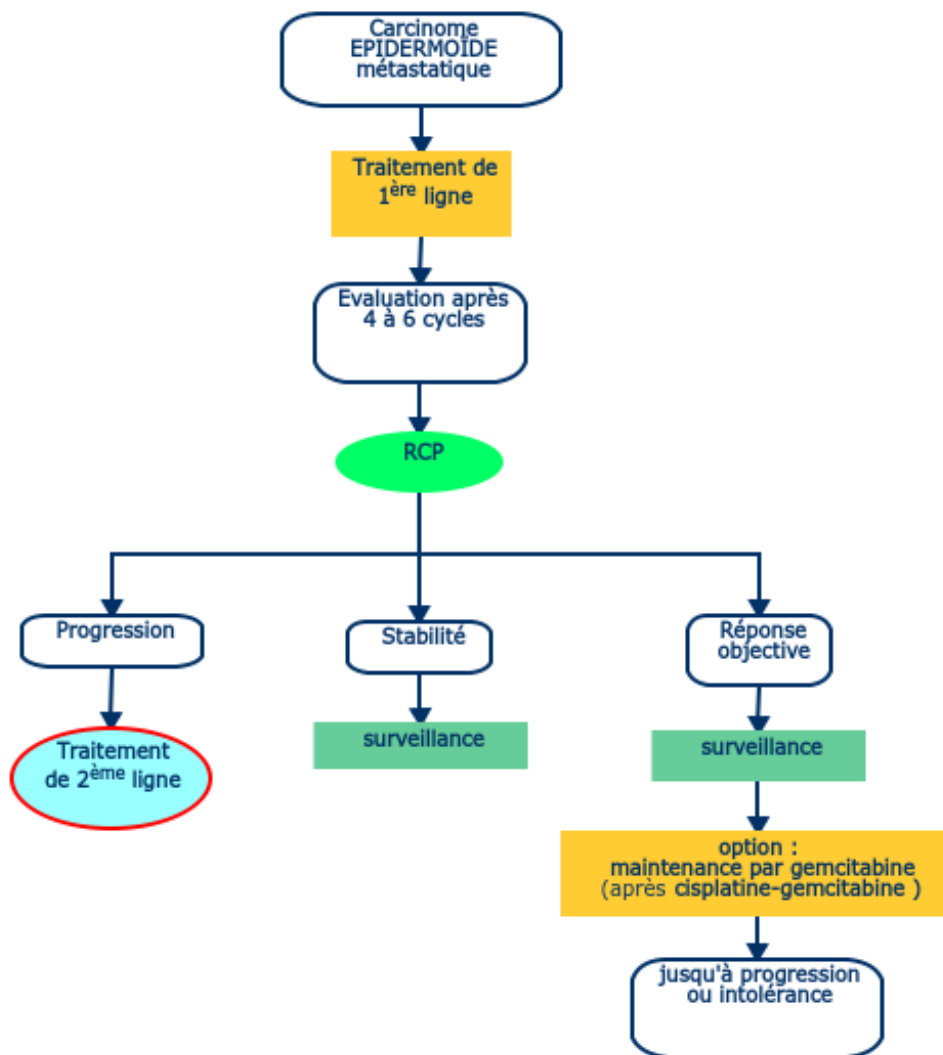
« **SWITCH MAINTENANCE** » : utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors de l'induction

- Pémétréxed chez les patients stables ou répondeurs après 4 à 6 cycles d'un doublet à base de sels de platine sans pémétréxed.
- L'erlotinib peut être délivré en switch maintenance aux patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Traitement de maintenance des carcinomes non épidermoïdes



Traitement de maintenance des carcinomes épidermoïdes



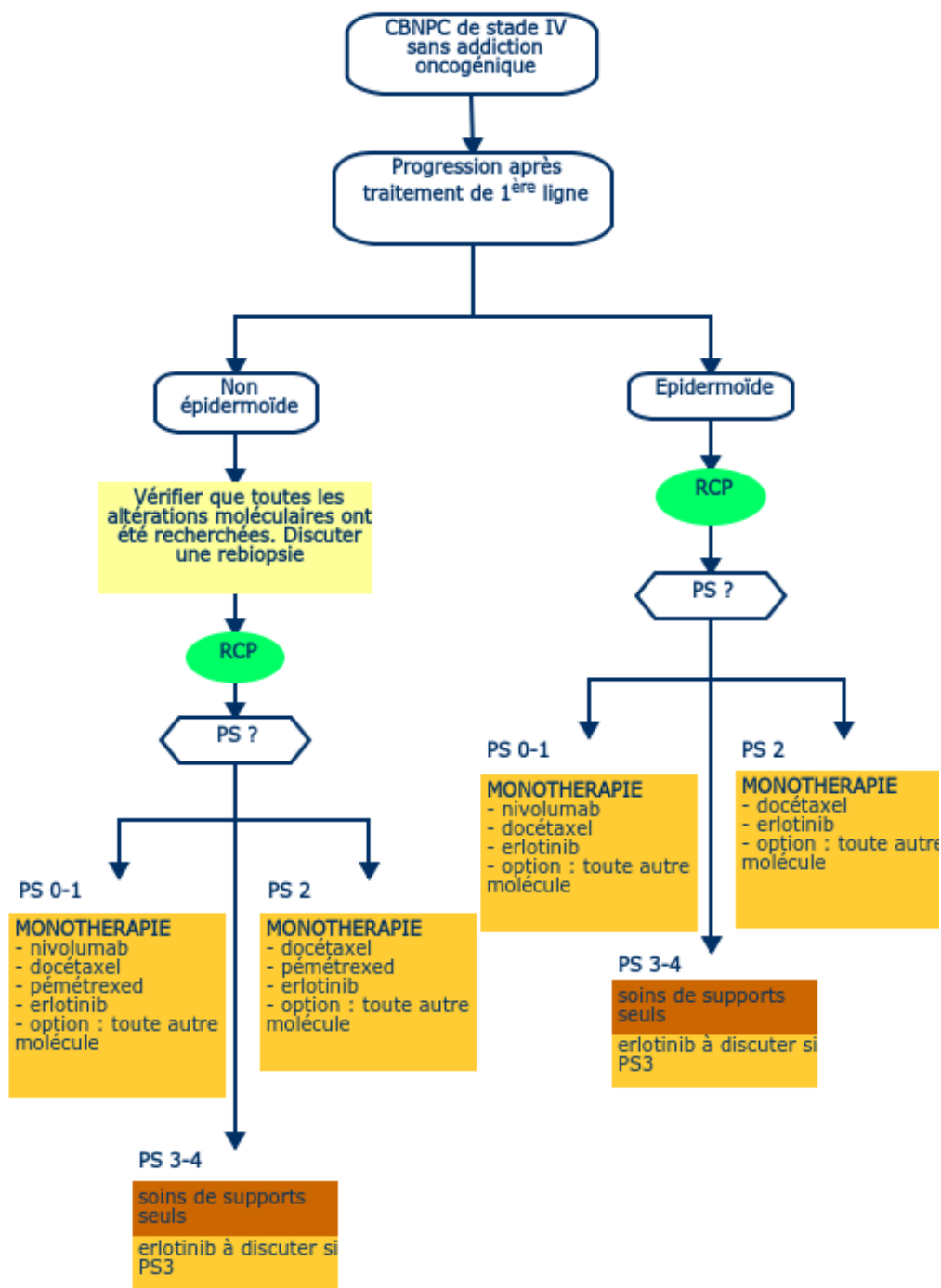
## Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et ultérieure

- Dans les **carcinomes non épidermoïdes**, en l'absence de mutation activatrice de l' *EGFR* ou de translocation ALK, il est recommandé de proposer un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients éligibles, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :
  - nivolumab (*les patients présentant un score de performance initial  $\geq 2$ , des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques conduites dans le CBNPC. En l'absence de données, le nivolumab doit être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.*)
  - docétaxel
  - pémétréxed
  - option : erlotinib ou tout autre molécule
  - option : toute autre molécule après discussion en RCP.
- Dans les **carcinomes épidermoïdes**, il est recommandé de proposer un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, chez les patients éligibles, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :
  - nivolumab (*les patients présentant un score de performance initial  $\geq 2$ , des métastases cérébrales actives, une pneumopathie interstitielle symptomatique ou une maladie auto-immune, ainsi que les patients qui avaient reçu au préalable un traitement immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus des études cliniques conduites dans le CBNPC. En l'absence de données, le nivolumab doit*

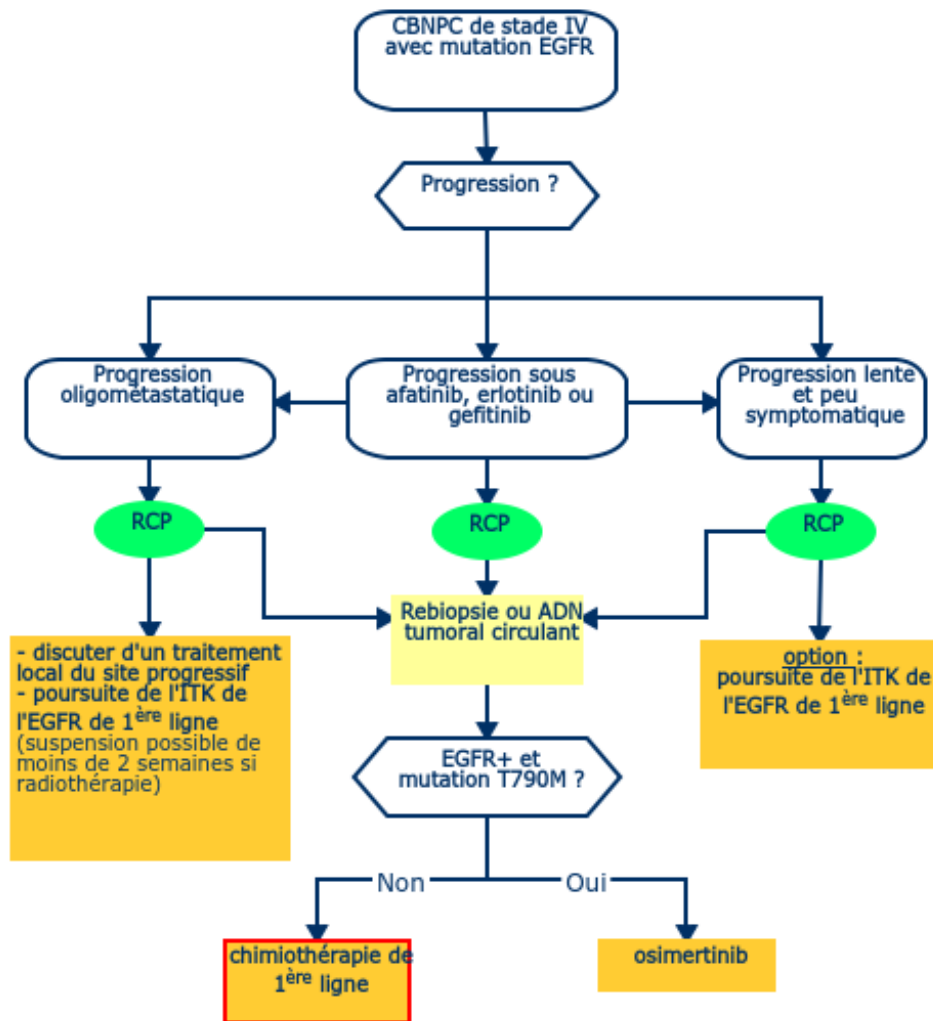
*être utilisé avec précaution dans ces populations, après évaluation attentive du bénéfice-risque potentiel au cas par cas.)*

- docétaxel
  - erlotinib
  - option : toute autre molécule après discussion en RCP.
- **En cas de mutation activatrice de l'*EGFR***, lors de la progression sous ITK anti- *EGFR*, il doit être réalisé, dans la mesure du possible, un nouveau prélèvement de la tumeur et, à défaut, une recherche sur ADN circulant d'une éventuelle T790M de l'*EGFR* :
    - pour les patients présentant une mutation de résistance T790M de l'*EGFR*, l'osimertinib est actuellement disponible
    - en l'absence de mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés
    - en cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK anti-*EGFR*
    - en cas de progression oligométastatique, la poursuite de l'ITK associé à un traitement local du site progressif ou le changement de traitement sont des options.
  - **En cas de translocation *ALK***, lors de la progression sous crizotinib, un traitement par ceritinib est recommandé. Une chimiothérapie par sels de platine/pémétrexed peut être proposée en option ou à progression sous ceritinib. En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le crizotinib. En cas de progression oligométastatique, la poursuite du crizotinib associé à un traitement local du site progressif ou le changement de traitement sont des options.
  - **En cas de translocation *ROS1***, le crizotinib doit être délivré si la première ligne a consisté en une chimiothérapie.

Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne en l'absence d'addiction oncogénique

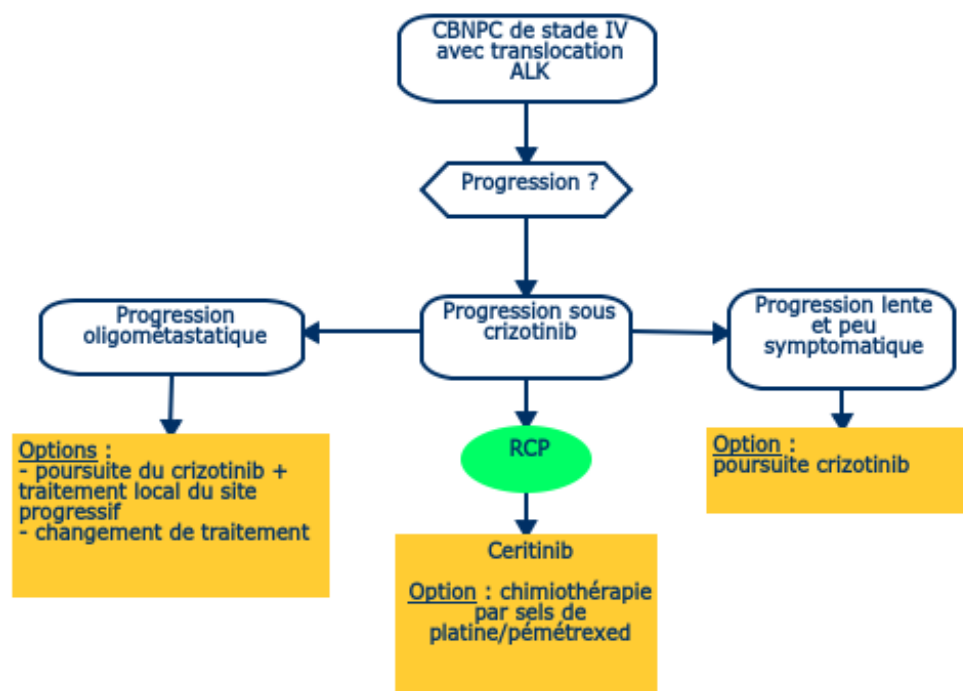


Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne en cas de mutation EGFR



Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne avec translocation ALK





## Métastases cérébrales synchrones

- **Métastases cérébrales multiples :**
  - **Métastases asymptomatiques :** la chimiothérapie a montré une efficacité comparable à la radiothérapie en l'absence de radiothérapie stéréotaxique réalisable (que la tumeur primitive soit contrôlée ou non) et la même efficacité que dans les autres organes. La chronologie de la radiothérapie cérébrale n'est pas clairement établie par rapport à la chimiothérapie. La radiothérapie panencéphalique sera discutée en fonction de l'évolution.
  - **Métastases symptomatiques :** radiothérapie panencéphalique.

## 10. Surveillance

- Dans le but d'allonger la survie, l'objectif des consultations et des examens est de diagnostiquer une rechute ou un second cancer accessible à un traitement performant.
- **Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance pour détecter une rechute ou un second cancer, que le patient ait été traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.**
- L'arrêt du tabac est impératif (Cf. [HAS 2014](#) et [INCa 2016](#)).
- **Pour les patients opérés :**
  - une imagerie thoracique régulière doit être proposée
  - l'endoscopie bronchique systématique ne serait éventuellement utile que chez les patients ayant été opérés d'un cancer épidermoïde.

## 11. Annexes

### 11.1. Classifications

#### 11.1.1. Classification TNM 2009 (7ème édition)

##### 11.1.1.1. Tumeur primitive (T)

<b>TX</b>	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage broncho-alvéolaire sans visualisation de la tumeur par des
-----------	---

	examens endoscopiques ou d'imagerie
<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
<b>T1b</b>	Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	Tumeur >3 cm et ≤ 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 atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
<b>T2a</b>	Tumeur >3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	Tumeur >5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur >7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
<b>T4</b>	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

#### 11.1.1.2. Adénopathies régionales (N)

<b>NX</b>	Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
<b>N1</b>	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct
<b>N2</b>	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux
<b>N3</b>	Métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo- ou controlatéraux.

#### 11.1.1.3. Métastases à distance (M)

<b>MX</b>	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance
<b>M1a</b>	Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou

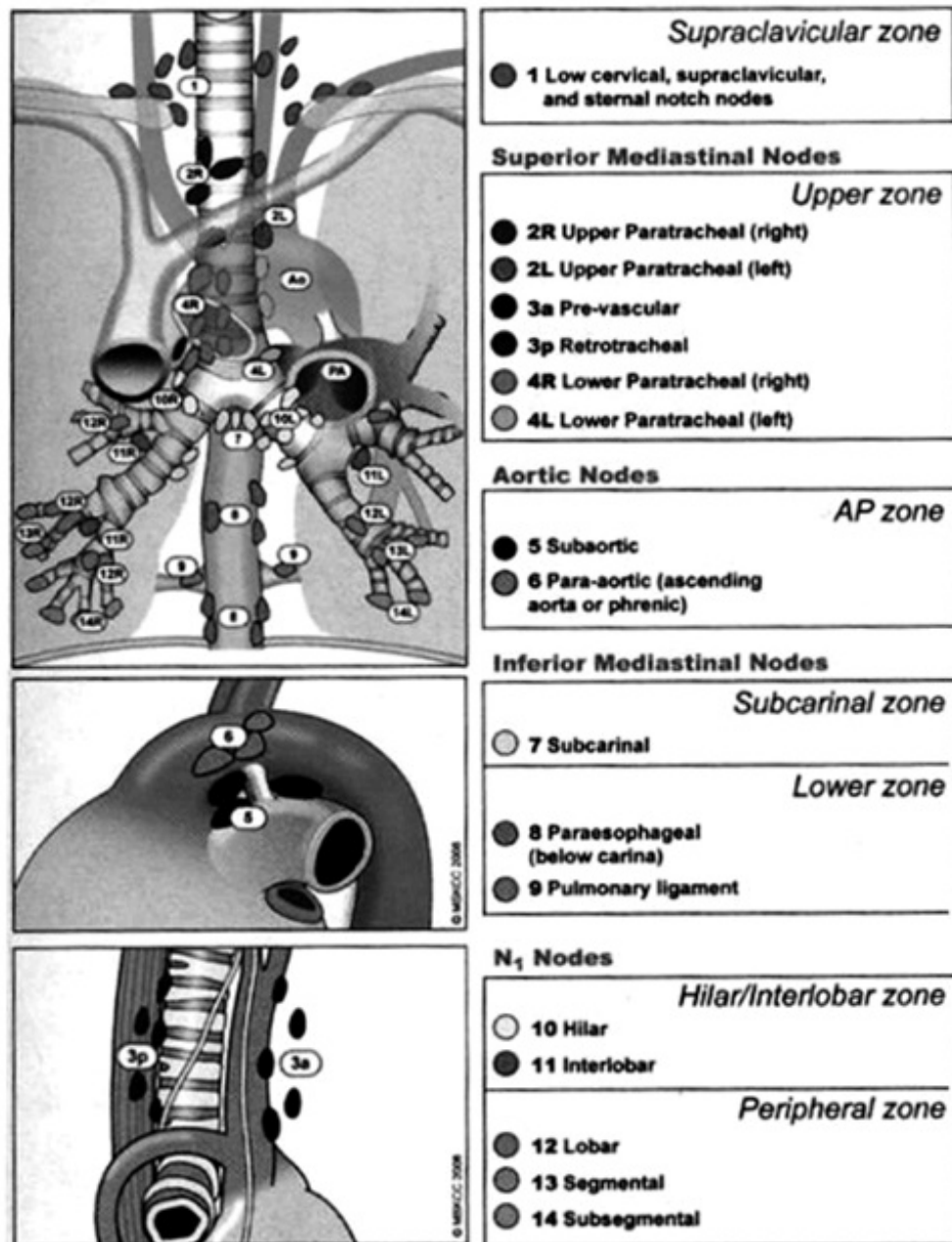
	péricardique) malin
<b>M1b</b>	Métastase à distance.

### 11.1.2. Classification par stades (2009)

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

(Goldstraw P, 2009)

## 11.2. Cartographie ganglionnaire



The IASLC lymph node map shown with the proposed amalgamation of lymph node levels into zones. (© Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2009.)

- Cliquer pour télécharger la [cartographie ganglionnaire](#).

### 11.3. Score G8

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit,	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 : anorexie sévère</li> <li>● 1 : anorexie modérée</li> <li>● 2 : pas d'anorexie</li> </ul>

	problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	
<b>B</b>	Perte récente de poids (<3 mois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : perte de poids &gt;3 kilos</li> <li>• 1 : ne sait pas</li> <li>• 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos</li> <li>• 3 : pas de perte de poids</li> </ul>
<b>C</b>	Motricité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : du lit au fauteuil</li> <li>• 1 : autonome à l'intérieur</li> <li>• 2 : sort du domicile</li> </ul>
<b>E</b>	Problèmes neuropsychologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : démence ou dépression sévère</li> <li>• 1 : démence ou dépression modérée</li> <li>• 2 : pas de problème psychologique</li> </ul>
<b>F</b>	Indice de masse corporelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : IMC &lt;19</li> <li>• 1 : IMC = 19 à IMC &lt;21</li> <li>• 2 : IMC = 21 à IMC &lt;23</li> <li>• 3 : IMC = 23 et &gt;23</li> </ul>
<b>H</b>	Prend plus de 3 médicaments ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : oui</li> <li>• 1 : non</li> </ul>
<b>P</b>	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : moins bonne</li> <li>• 0,5 : ne sait pas</li> <li>• 1 : aussi bonne</li> <li>• 2 : meilleure</li> </ul>
	Age	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : &gt;85</li> <li>• 1 : 80-85</li> <li>• 2 : &lt;80</li> </ul>
	<b>Score total</b>	<b>0-17</b>

Si score ≤ 14, une consultation d'oncogériatrie peut être discutée

## 11.4. Bibliographie

- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ *et al.*  
Meta-analysis of concomitant vs sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer.  
*J Clin Oncol, 2010 ; 28: 2181-90.*
- Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H *et al.*  
Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973).

- Besse B, Adjei A, Baas P *et al.*  
2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease.  
*Ann Oncol. 2014 ;25:1475-84.*
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR *et al.*  
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2015 ;373:1627-39.*
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L *et al.*  
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.  
*N Engl J Med. 2015 ;373:123-35.*
- Brambilla E, Lantuejoul S.  
New classification of pulmonary cancer: application to small size biopsy sampling.  
*Ann Pathol. 2010 ;30:60-3.*
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G *et al.*  
ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).  
*Eur Respir J. 2009;34:17-41.*
- 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(5s):e166S-90S.*
- Cancer du poumon, Bilan initial.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011  
*Cancer du poumon, bilan initial.*
- Couraud S, Cortot AB, Greillier L *et al.*  
From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF).  
*Ann Oncol. 2013 ;24:586-97.*
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J *et al.*  
Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer.

*Eur J Cardiothorac Surg* 2014 ;45:787-798.

- Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C *et al.*  
2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer.  
*Ann Oncol.* 2015 ;26:1573-88.
- Giraud P, Lacornerie T, Mornex F.  
Radiotherapy for primary lung carcinoma.  
*Cancer Radiother.* 2016 ;20 Suppl:S147-56.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ *et al.* International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee.  
The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours.  
*J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.  
Et son erratum dans la même revue : *J Thorac Oncol.* 2007;2:985.
- Jänne PA1, Yang JC, Kim DW, Planchard D *et al.*  
AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer.  
*N Engl J Med.* 2015 ;372:1689-99.
- Kaster TS, Yaremko B, Palma DA, Rodrigues GB.  
Radical-intent hypofractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of the literature.  
*Clin Lung Cancer.* 2015 ;16:71-9.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, *et al.*  
Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer.  
*Ann Oncol.* 2014 ;25:1681-90.
- Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N *et al.*  
SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status.  
*Eur J Cancer.* 2014 ;50:2939-49.
- Martel-Lafay, P.Fourneret, M.Ayadi *et al.*  
Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou post-opératoire des carcinomes non à petites cellules.  
*Cancer/radiothérapie* 2009; 13 : 55-60.

- Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2016.  
[Médicaments ciblant ALK : crizotinib, céritinib](#)
- Médicaments ciblant l'EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib.  
Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, avril 2016.  
[Médicaments ciblant l'EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib](#)
- Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ *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 : e314s-e340s](#)
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ *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 : 313-8](#)
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS *et al.*  
Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.  
[N Engl J Med. 2014 ;370:1189-97.](#)
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL *et al.*  
First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.  
[N Engl J Med. 2014 ;371:2167-77](#)
- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone D *et al.*  
Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups.  
[J Clin Oncol. 2008;26:5043-51.](#)
- Thomas P, Dahan M, Riquet M *et al.*  
Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon : recommandations de la SFCTCV.  
[Rev Mal Respir 2008;25:1031-6](#)
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M *et al.*  
International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.



*J Thorac Oncol. 2011 ;6:244-85.*

- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG *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 ;10:1243-60.*
- Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY *et al.*  
2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up.  
*Ann Oncol. 2014 ;25:1462-74.*