Mise à jour
2016

Cancer bronchique NON à petites cellules

12ème 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), Fabrice Barlési (Marseille), Mariette Baud (Paris), Sophie Bayle (St-Etienne), Hamid Belhadj (Moulins), Aurélie Bellière (Clermont-Ferrand), Michelle Bertocchi (Annecy), Anne-Sophie Blanchet-Legens (Lyon), Pierre Bombaron (Lyon), Karima Bouledrak (Lyon), Marie Brevet (Lyon), Philippe Brun (Valence), Olivier Bylicki (Lyon), 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), Jean-Marc Dot (Lyon), Philippe Duband (Moulins), Pascale Dubray-Longeras (Clermont-Ferrand), Isabelle Dumas (Grenoble), Michaël Duruisseaux (Grenoble), Lionel Falchero (Villefranche-sur-Saône), Eric Fauchon (St-Julien-en-Genevois), Clara Fontaine-Delaruelle (Lyon) Pierre Fournel (St-Etienne), Philippe Fourneret (Chambéry), Violaine Frappat (Chambéry), Béatrice Gentil-Le Pecq (Bourgoin-Jallieu), Laurence Gérinière (Lyon), Matteo Giaj-Levra (Grenoble), Nicolas Girard (Lyon), Valérie Grangeon (Roanne), Laurent Greillier (Marseille), Renaud Grima (Lyon), Aurélie Grouet (Chalon-sur-Saône) Cyril Guibert (St-Etienne), Yacine Hamou (Lyon), Stéphane Hominal (Annecy), Henri Janicot (Clermont-Ferrand), Gaëlle Jeannin (Clermont-Ferrand), Lize Kiakouama (Lyon), Lisa Laffay (Lyon), Sylvie Lantuejoul (Lyon), Sébastien Larivé (Mâcon), Jacques Le Treut (Aix-en-Provence), Myriam Locatelli-Sanchez (Lyon), Catherine Marichy (Vienne), Isabelle Martel-Lafay (Lyon), Céline Mascaux (Marseille), Bénédicte Mastroianni (Lyon), Jean-Michel Maury (Lyon), Patrick Merle (Clermont-Ferrand), Denis Moro-Sibilot (Grenoble), Isabelle Moulet (Lyon), Pierre Muller (Valence), Pierre Mulsant (Lyon), Luc Odier (Villefranche-sur-Saône), Jean-Michel Peloni (Lyon), Maurice Pérol (Lyon), Marielle Perrichon (Bourg-en-Bresse), Emilie Perrot (Lyon), Anne-Claire Ravel (Bourgoin-Jallieu), Linda Sakhri (Grenoble), Christian Sanson (Annonay), Pierre-Jean Souquet (Lyon), Mayeul Tabutin (Lyon), Ronan Tanguy (Lyon), Bruno Taviot (Lyon), Régis Teyssandier (Moulins), Lise Thibonnier (Clermont-Ferrand), Yoann Thibout (Montpellier), Anne-Claire Toffart (Grenoble), François Tronc (Lyon), Julie Villa (Grenoble), Sylvie Vuillermoz-Blas (Lyon), Ghyslaine Watchueng (Vienne), Virginie Westeel (Besançon), Virginie Zarza (Lyon).

Internes : Marie Bernardi, Maxime Boussageon, Louis Chauvelot, Jade Cueilleron, Sarah Demir, Marine Desseigne, Claire du Vignaux, Léonie Ferrer, Cécilia Gibelin, Marilyse Ginoux, Mathilde Jouan, Victor Margelidon, Patrick Mas, Julien Pinsolle, Judith Provoost, Aurélie Swalduz, Claire Tissot, Martin Veaudor.

EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES

-Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant compte de son âge, 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'onco-génétique sera proposée.
- Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie

SOMMAIRE

GROUPE DE TRAVAIL CBNPC 2
COMITE DE REDACTION 2
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS BRONCHIQUES 3
SOMMAIRE 4
INTRODUCTION 6
CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009 (3) 7
CLASSIFICATION PAR STADE 8
BILAN DIAGNOSTIQUE 10
BILAN PRETHERAPEUTIQUE 11
1. Comment évaluer l'extension anatomique médiastinale de la tumeur ? 11
2. Comment évaluer l'extension pariétale ? Quelle est la place de la thoracoscopie ? 11
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intrathoracique ? 11
4. Comment évaluer l'extension métastatique ? 12
5. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension 12
6. Les données cliniques et biologiques non spécifiques influencent-elles le bilan d'extension ? 12
7. Evaluation gériatrique 13
8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique : 15
TRAITEMENT 17
1. Stades I et II cliniques (bilan pré-thérapeutique), patient opérable 17
1.1. Attitude thérapeutique : 17
1.2. Exérèse incomplète : 17
1.3. Tranche de section envahie (R1) 18
1.4. pN0- N1- N2 : 18
1.5. Divers 18
2. Stades I et II cliniques inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérable 19
3. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB) : 19
3.1. Stades III A résécables chez des patients médicalement opérables 19
3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB ou patients non médicalement opérables 19
3.3. Stade III A : cas particulier des T4 20
3.4. Cas particulier de tumeurs de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé ») 20
4. Formes métastatiques - stade IV 20
4.1. Introduction 20
4.2. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne (en l'absence de mutation activatrice EGFR) 21
4.3. Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV ? 22
4.4. Chimiothérapie de maintenance 23
4.5. Traitement de seconde et troisième ligne 23
4.5.1. Carcinome épidermoïde 23
4.5.2. Cancers non-épidermoïdes 23
4.6. Traitement de ligne ultérieure 24
4.7. Questions diverses 24
5. Tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR 25
5.1. Au diagnostic initial 25
5.2. Ré-évolution tumorale 25
5.3. Progression sous traitement par TKI anti EGFR 25
6. Tumeur avec ré-arrangement de ALK 26
6.1. Un traitement par Crizotinib est indiqué à partir de la 1ère ligne 26
6.2. Progression sous traitement sous Crizotinib 26
6.3. Progression sous Ceritinib 26
7. Ré-arrangements de ROS1 26
DIVERS 26
1 Cancers métachrones ou synchrones 26
2 Cancer bronchique sur poumon unique 26

CANCER RADIO-OCCULTE 26
CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE PULMONAIRE PERIPHERIQUE 27
DEPISTAGE 28
SOINS DE SUPPORT 29
SURVEILLANCE 29
ARBRES DECISIONNELS 30
1. Stades I et II 31
2. Stades cIIIA 32
3. Stades IIIB 33
4. Tumeurs de l'apex 34
5. Stade IV / Carcinome épidermoïde 35
6. Stade IV / NON épidermoïde / 1ère ligne et maintenance 36
7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne 37
8. Mutation EGFR 38
9. Réarrangement ALK 39
ANNEXE 1 : 8EME CLASSIFICATION TNM (IASLC 2015, UICC 2017) (9) 40
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (28,29) 42
REFERENCES 46
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS 48
MENTIONS LEGALES 48

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 *performans status* élevé,
  - taux de LDH élevé, anémie et hyperleucocytose.

CLASSIFICATION IASLC / UICC 2009 (3)

La classification TNM fait l'objet d'une révision actuellement mais celle-ci ne sera pas appliquée en 2016. La nouvelle version figure néanmoins en Annexe.

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 *in situ*.
	T1	Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). • **T1a** : < 2 cm* • **T1b** : ≥ 2 cm et < 3 cm*
	T2	Tumeur de **plus de 3 cm, mais moins de 7 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 une distance supérieure à 2 cm de la carène. -existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilaire mais ne s'étendant pas à tout le poumon. - de plus grand diamètre, • **T2a** : ≥ 3 cm mais < 5 cm* • **T2b** : ≥ 5 cm mais < 7 cm*
	T3	Tumeur de plus de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du diaphragme, -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde, -tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire, -association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon, -nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	**Nx**	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires.
	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** : Métastases à distance

Tableau A – Classification TNM du cancer du poumon (d'après (3))

Remarques

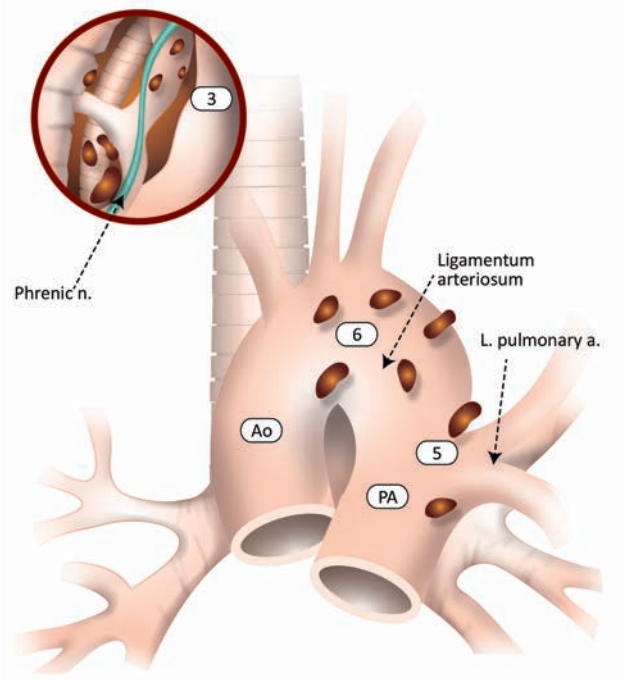
- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

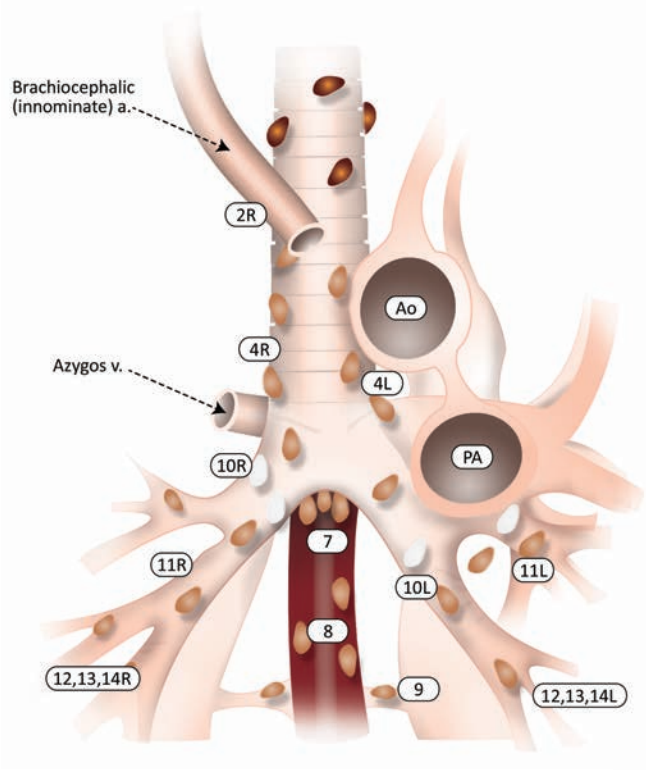
CLASSIFICATION PAR STADE

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

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

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





2 R- 4R	chaîne paratrachéale droite
2L-4L	chaîne paratrachéale gauche
5	ganglions sous-aortiques
6	ganglions para-aortiques
7	ganglions intertrachéobronchiques
8	ganglions latéro-œsophagiens
9	ganglions du ligament triangulaire
10-11	ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires
12-13-14	ganglions intra-lobaires

Figures 2 a et b - Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux.

BILAN DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les 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.

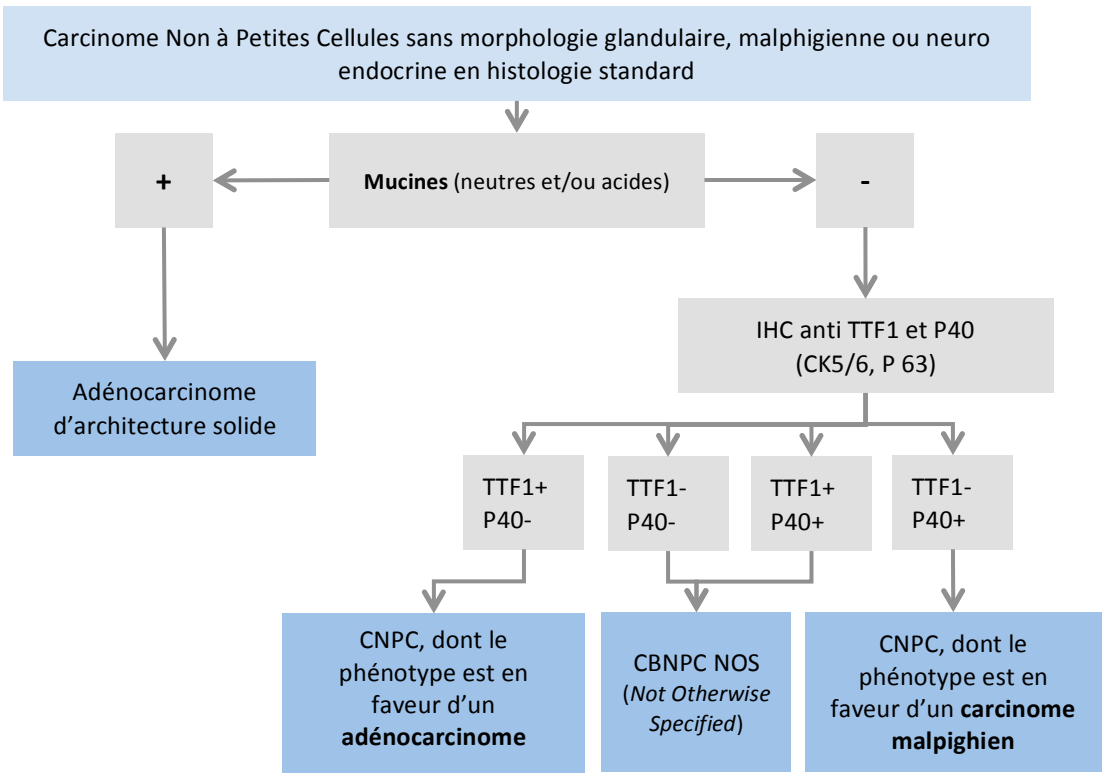


Figure 3 - Proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés. (D'après S Lantuejoul)

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 des 6 altérations moléculaires est recommandée : EGFR, KRAS, B Raf, HER2, et les translocations rALK 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.
- 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 (mutation exon 14 de CMET (prioritairement), amplification de MET, réarrangement de RET dans le cadre du programme Acse).
- En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé dans des délais les plus courts possibles et dépend évidemment des possibilités d'accession 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 péridural,
  - 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 2). L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration et la ponction éventuelle d'adénopathies sous-carénaires (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.

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

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

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

5. Place de marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension

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 :

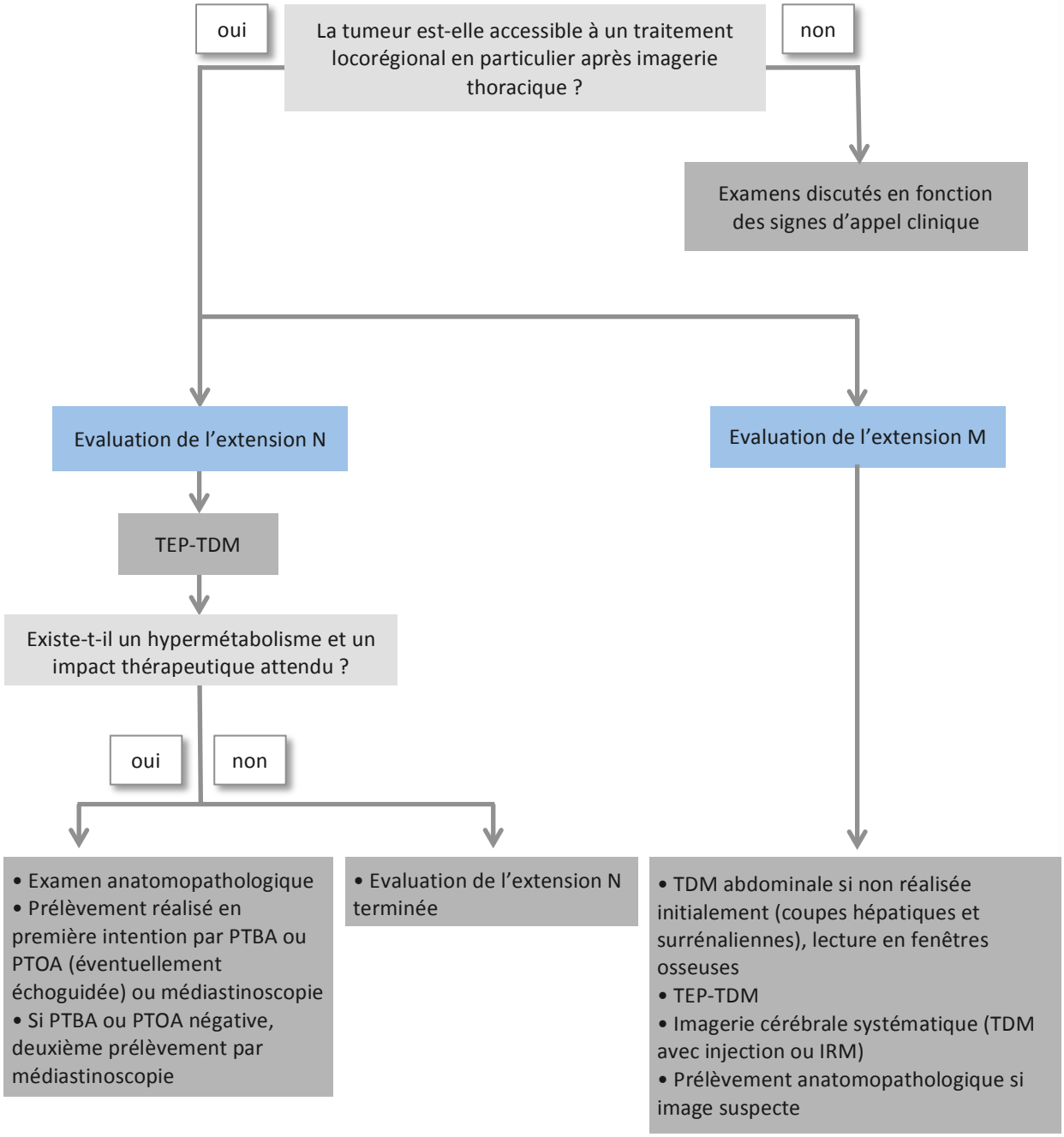
- hyperleucocytose,
- hypo-albuminémie,
- vitesse de sédimentation très élevée,
- hypercalcémie,
- phosphatases alcalines et LDH fortement élevées...

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.



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

8. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique :

Il existe deux types de recommandations : les européennes (6)(Cf. Figure 5) et les américaines (cf. Figure 6). Après discussion, les auteurs de ce document ont convenu de conserver les deux considérant qu'elles répondaient chacune à des situations différentes. Une scintigraphie de ventilation et perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limite.

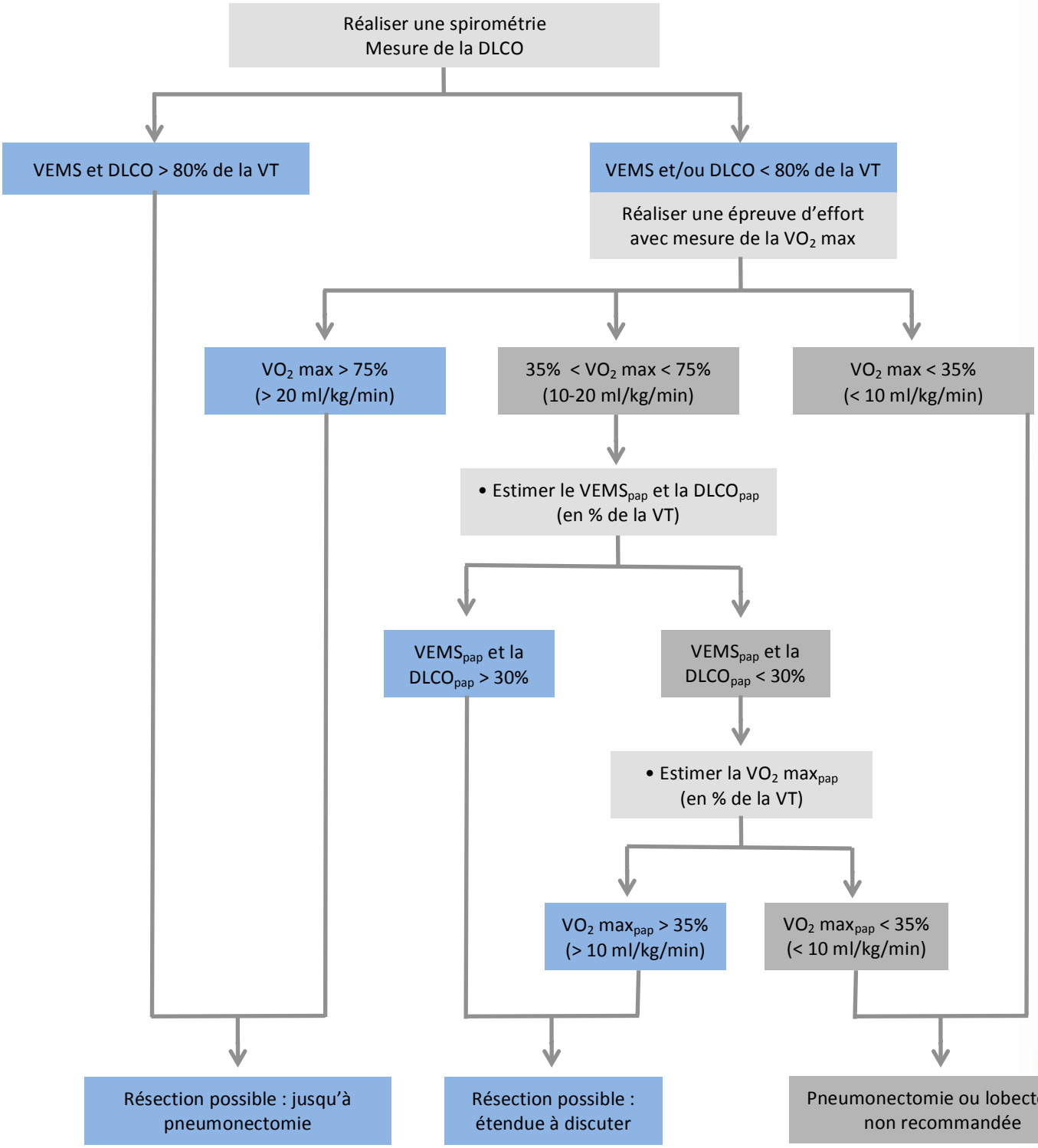


Figure 5 - Algorithme d'évaluation de la réserve cardio-respiratoire avant chirurgie du cancer bronchique (extrait de (7))

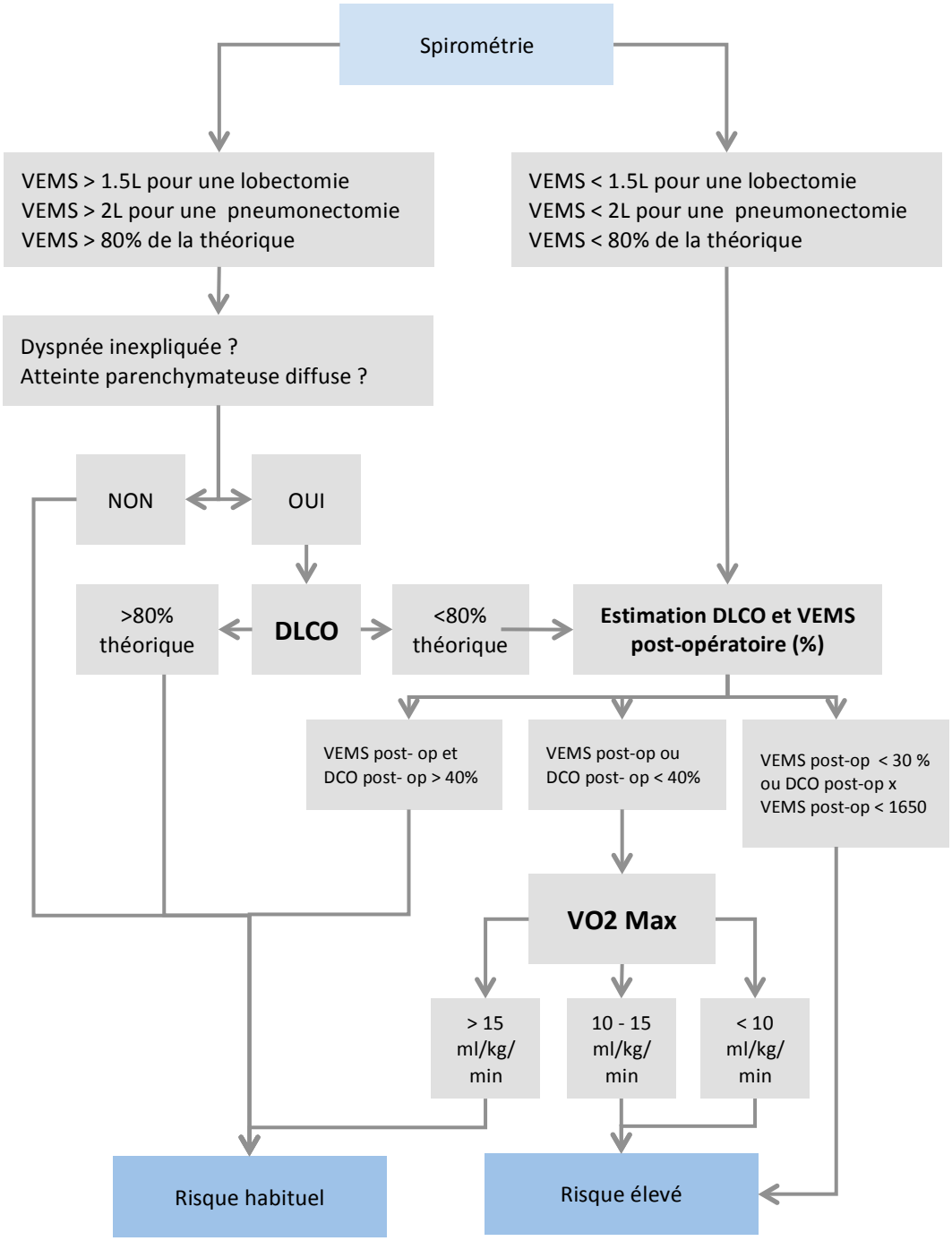


Figure 6 - Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique (d'après (7))

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 (8–10).
- La lobectomie reste le standard.
- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier pour les stades précoces (11)
- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant :
  - Pour l'exérèse lobe supérieur droit ou lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - Pour l'exérèse des lobes inférieurs droits et gauches = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
  - 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 (12).

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 *in situ* sur la recoupe bronchique.
Ri-cy	Cytologie du lavage pleural positive.
Ri-Nx	Nombre insuffisant (> 10) de ganglions examinés.
Ri-Nec	Envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire.
Ri-Nd	Envahissements ganglionnaires distaux (sites 2 & 9).

Tableau 1 – **Définition SFCTCV de la qualité de la résection (d'après (8))**

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.

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 limite (< 1 cm de la tumeur), une simple surveillance est logique.

1.4. *pN0- N1- N2 :*

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

  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.

- La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir est indiquée pour les stades IIA (tumeur de plus de 4 à 5 cm), IIB et IIIA. 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 IIA (tumeur de plus de 4 à 5 cm), IIB et III A.
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 graves constatés à la Vinorelbine, l'utilisation d'une drogue de troisième génération associée au Cisplatine est possible et doit être discutée en RCP.

- En cas de décision de radiothérapie, elle sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.
- Pour les stades 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 "limite", 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.

- 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 (stade IA et IB). 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. Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, discuter d'une radiothérapie normofractionnée.

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

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

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.
Les stades III B (T4 ou N3) sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers (cf. infra). Les limites de la résécabilité concernent les stades III A, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). En effet, si les adénopathies circonscrites de petit volume à droite, para-trachéales basses ou inter-trachéo-bronchiques, à gauche sous-aortiques, para-aortiques ou inter-trachéo-bronchiques, peuvent être réséquées en totalité, les adénopathies para-trachéales hautes volumineuses avec rupture capsulaire, témoignant d'un envahissement médiastinal "en bloc", constituent une contre-indication opératoire. La réalisation d'une médiastinoscopie dans les cas difficiles permet de mieux juger de l'opérabilité. Il est démontré qu'un 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 :
  - 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.
  - Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (association Cisplatine Navelbine, 4 cycles).
  - 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.

3.2. Stades IIIA non résécable, 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 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 d'I. Martel-Lafay (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/m^2 J1, 22 et **Vinorelbine** 15 mg/m^2 J1, 8, 22, 29
-Cisplatine 50 mg/m^2, J1, 8, 29, 36 et **Etoposide** 50 mg/m^2, J1-5 et 29-33
-Carboplatine AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et **Paclitaxel** 45 mg/m^2 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

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

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

La recherche systématique des 6 mutations et translocations est recommandée : EGFR, KRAS, B Raf, HER2, et réarrangement ALK/ ROS1, pour les cancers non épidermoïdes. 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 (mutation exon 14 de CMET (prioritairement), amplification de MET, réarrangement de RET dans le cadre du programme Acse).

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

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

  Aucun protocole n'a démontré une supériorité par rapport à un autre. Une bithérapie associant un sel de platine avec une « nouvelle » drogue 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

✓ CISPLATINE- VINORELBINE
- CISPLATINE 80 mg/m² J1-22
- VINORELBINE 30 mg/m² J1 et 8 dans le schéma 21 jours

✓ 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 (Calvert[1])
- 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

✓ 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/m^2 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/m^2

OPTION : 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

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

NB La dose totale de carboplatine ne doit pas dépasser 400 mg/m^2

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

- **« 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).

- **« 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.

4.5.1. Carcinome épidermoïde

Le Nivolumab a démontré une meilleure survie que le Docétaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes (21). Sa prescription doit respecter l'AMM : PS 0 ou 1, absence de maladies auto-immunes sévères, absence de métastases cérébrales symptomatiques, quel que soit le statut PDL1 positif ou négatif.

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. Cancers 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 (22).

Pour les adénocarcinomes, le Nivolumab a démontré une survie globale supérieure au Docétaxel (23). L'évaluation de l'expression de PDL1 est proposée si elle est disponible. Le bénéfice de survie est observé en cas d'expression du PDL1 par les cellules tumorales ; la proportion de cellules exprimant le PDL1 est

corrélée à l'efficacité du Nivolumab. Il n'a pas été observé de bénéfice de survie globale avec le Nivolumab, par rapport au Docétaxel, en l'absence d'expression de PDL1 par les cellules tumorales (aucune cellule n'exprimant le PDL1).
Néanmoins, le Nivolumab peut être prescrit quel que soit le statut PDL1 et doit respecter l'ancienne ATU avec un PS 0 ou 1, l'absence de maladies auto-immunes sévères et l'absence de métastases cérébrales symptomatiques.

Le Nindetanib a démontré son efficacité en terme de survie globale en 2ème ligne en association au Docétaxel dans le sous-groupe des patients porteurs d'un adénocarcinome (24). Néanmoins, si le Nindetanib a obtenu une AMM, il n'y a pas de remboursement de cette molécule en France.
En cas de découverte de mutations autres que dans l'EGFR ou qu'un réarrangement de ALK, 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

- ✓ DOCETAXEL 75 mg/m² J1 tous les 21 jours
- ✓ 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
- ✓ 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** (voir le référentiel « métastases cérébrales ») :
  - o 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.
  - o Après traitement curatif local de la métastase cérébrale, les modalités de l'irradiation post-opératoire seront discutées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- **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 débuter la stratégie thérapeutique par Afatinib (40 mg/j), Erlotinib (150 mg/j) ou Gefitinib (250 mg/j). Ces molécules ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression. 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 non-accès à la seconde ligne.

L'analyse des sous-groupes des essais ayant comparé l'Afatinib à la chimiothérapie en traitement de première ligne des tumeurs avec mutation de l'EGFR suggère un bénéfice de survie globale avec l'Afatinib, en cas de délétion dans l'exon 19.

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.

5.2. Ré-évolution tumorale

En cas de ré-évolution, il doit être discuté de réaliser un nouveau prélèvement de la tumeur chez les patients mutés EGFR, afin de rechercher une altération moléculaire spécifique, si un essai thérapeutique ciblant cette altération est disponible, comme par exemple : amplification de MET, mutation T790M, etc. Une recherche d'ADN tumoral circulant peut être utilisée si disponible.

5.3. Progression sous traitement par TKI anti EGFR

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.

En cas de mutation T790M, il est conseillé d'inclure le patient dans un essai thérapeutique ou d'obtenir un ITK ciblant la mutation T790M comme l'AZD 9291 (Osimertinib - TAGRISSO), disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte. Mais elle n'est actuellement obtenue que si le patient a bénéficié d'une chimiothérapie antérieurement.

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.

6. Tumeur avec ré-arrangement de ALK

6.1. Un traitement par Crizotinib est indiqué à partir de la 1ère ligne

Il est démontré que le Crizotinib 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 (25).

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 (26). La question d'une inclusion dans un essai thérapeutique peut être posée lors d'une RCP de recours.

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. L'administration des traitements de seconde ligne, y compris d'une immunothérapie, est discutée en situation de ligne ultérieure.

7. Ré-arrangements de ROS1

Le Crizotinib est disponible, après échec d'une première ligne de chimiothérapie, dans le cadre d'une RTU.
Lors de la progression sous Crizotinib, une discussion en RCP de recours est nécessaire ; le Ceritinib est une option. En cas de ré-arrangement de ROS1, une chimiothérapie si elle est réalisée doit être par un doublet à base de Pemetrexed.

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 (17).

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 1ère 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.

CONDUITE A TENIR DEVANT UN NODULE PULMONAIRE PERIPHERIQUE

La conduite à tenir est explicitée dans un référentiel de l'INCa (4).

EXAMEN	CRITÈRES DE MALIGNITÉ	CRITÈRES DE BÉNIGNITÉ
Examen Clinique	• **Âge** • Tabac, exposition à un agent **cancérigène** • **Antécédent** de cancer	
TDM en coupes fines	• **Diamètre** élevé • **Contours irréguliers** • **Bronchogramme aérien ou bronche dilatée** dans l'environnement du nodule • **Cavitation** avec paroi épaisse • Image persistante en **verre dépoli** de plus de 10 mm ou avec **composante solide**	• Foyer de **densité graisseuse** (-40 à -80 UH, déviation standard comprise) • **Calcifications** diffuses, lamellaires ou centrales ou en «pop corn» • Aspect compatible avec un **ganglion intrapulmonaire** : nodule < 10 mm, distant de moins de 10 mm de la plèvre, au-dessous du niveau de la carène, forme angulaire
TEP-TDM		• **Absence d'hypermétabolisme** (si nodule solide) et diamètre ≥ 10 mm

Tableau 2 - Critères évocateurs de bénignité ou de malignité devant un nodule parenchymateux

Nodules en verre dépoli sans composante solide : leur évolutivité est incertaine. De ce fait une discussion bénéfice-risque prenant en compte l'état général et l'âge du patient devra être conduite, même pour un nodule de plus de 10 ou 15 mm.

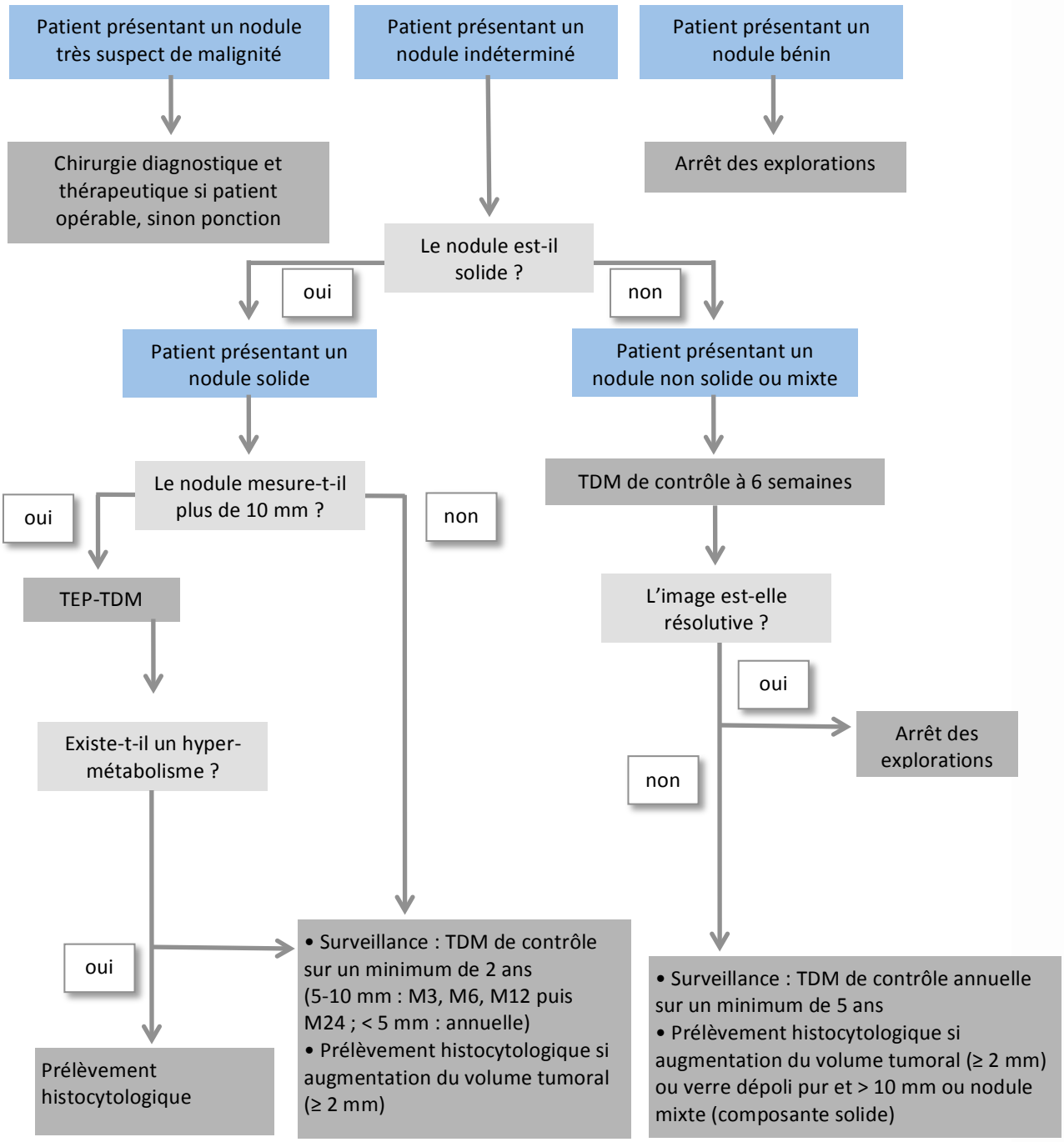


Figure 7 - Arbre d'aide à la décision face à un nodule pulmonaire (extrait de (4))

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 (27). 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, radiothérapiques, chimiothérapiques 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 Hématopoiétique ;
- 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

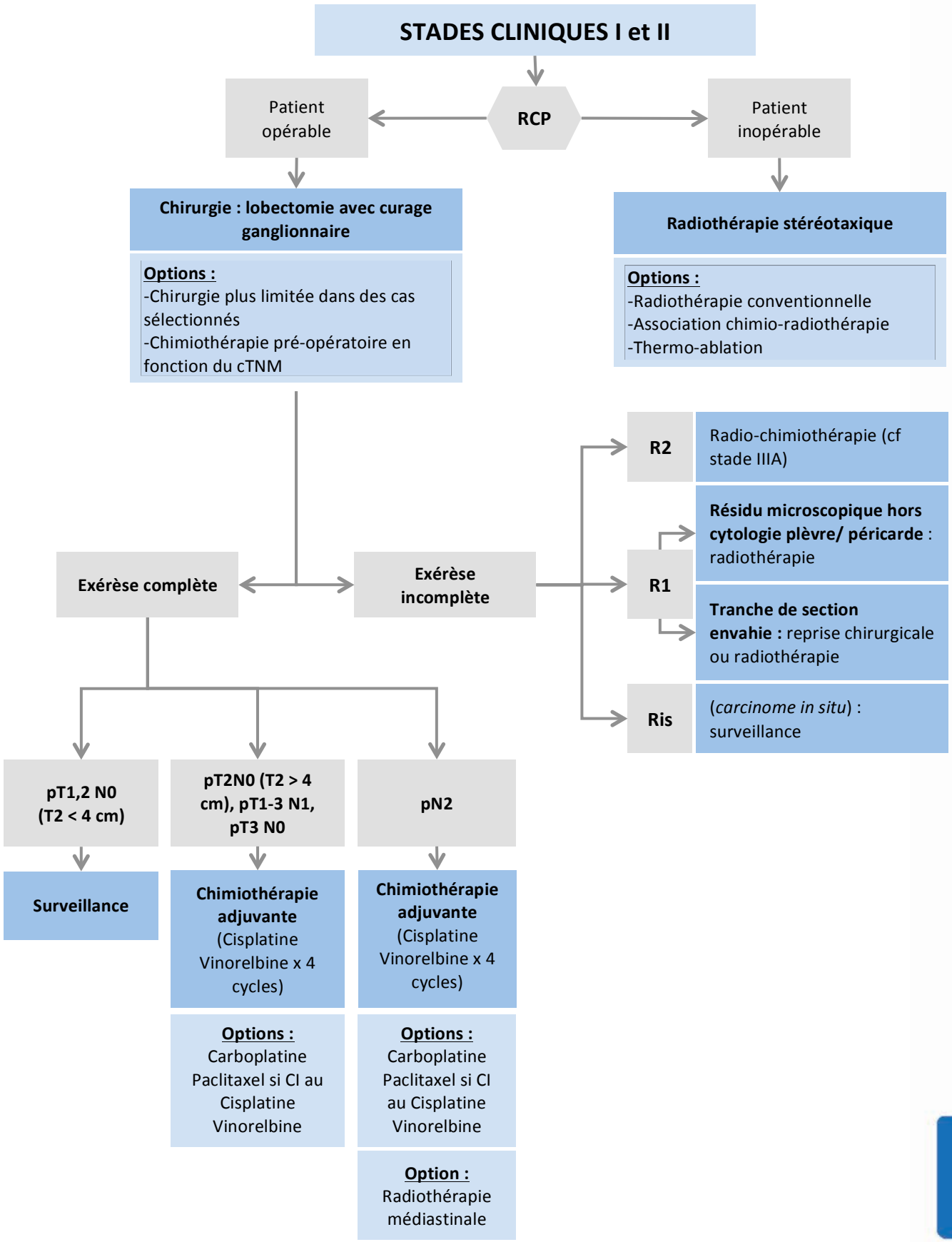


Figure 8 – Arbre décisionnel pour les stades I et II

2. Stades cIIIA

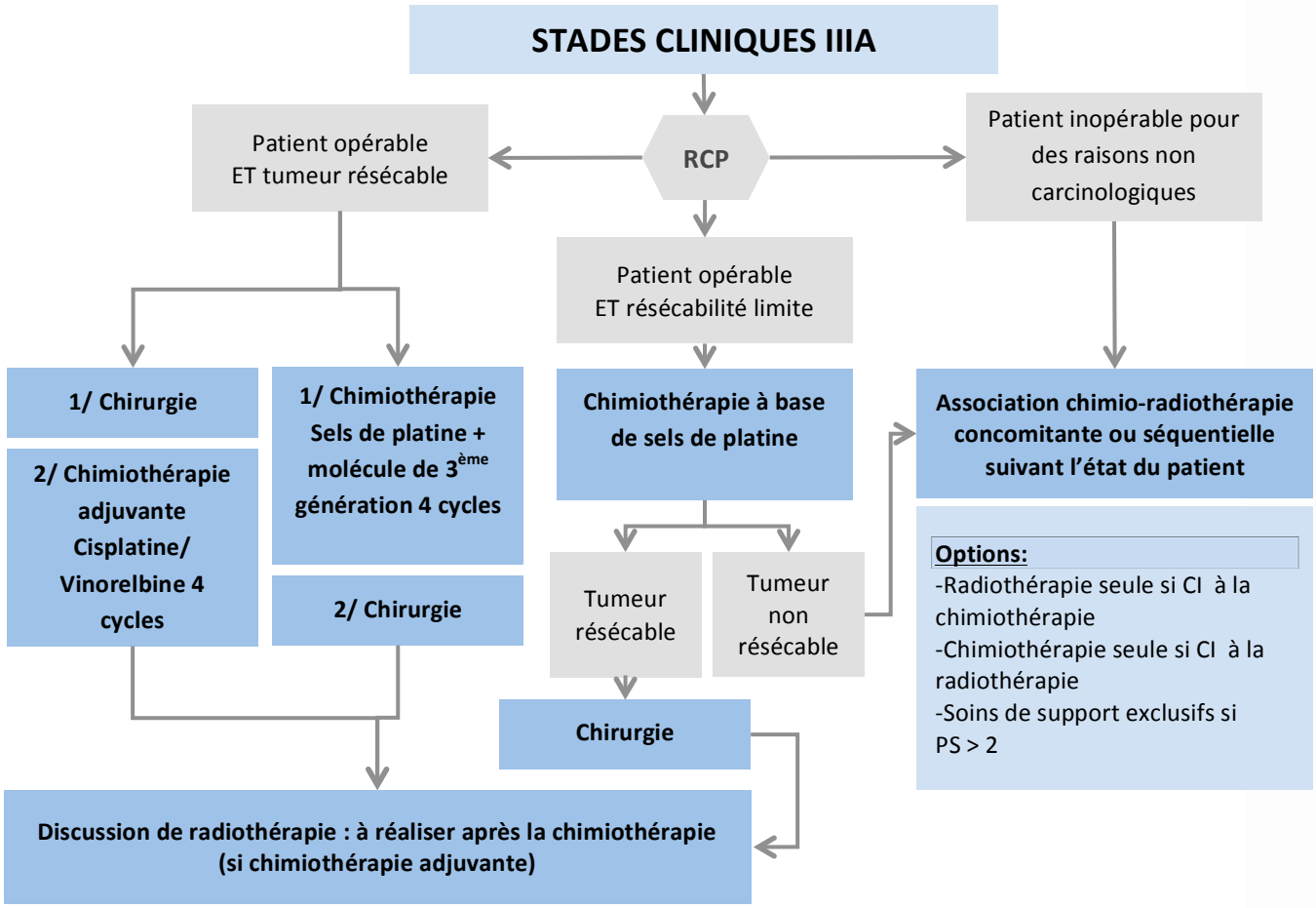


Figure 9 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIA

3. Stades IIIB

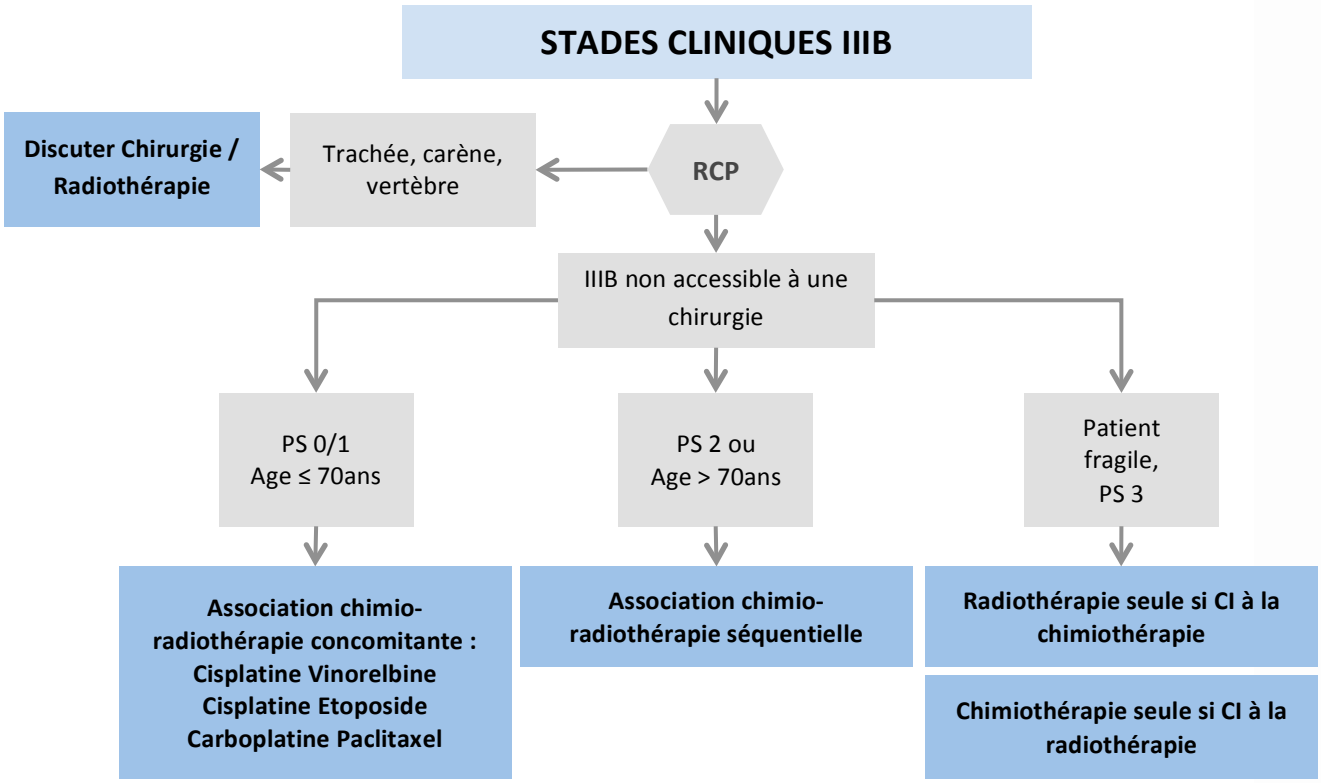


Figure 10 – Arbre décisionnel pour les stades cIIIB

4. Tumeurs de l'apex

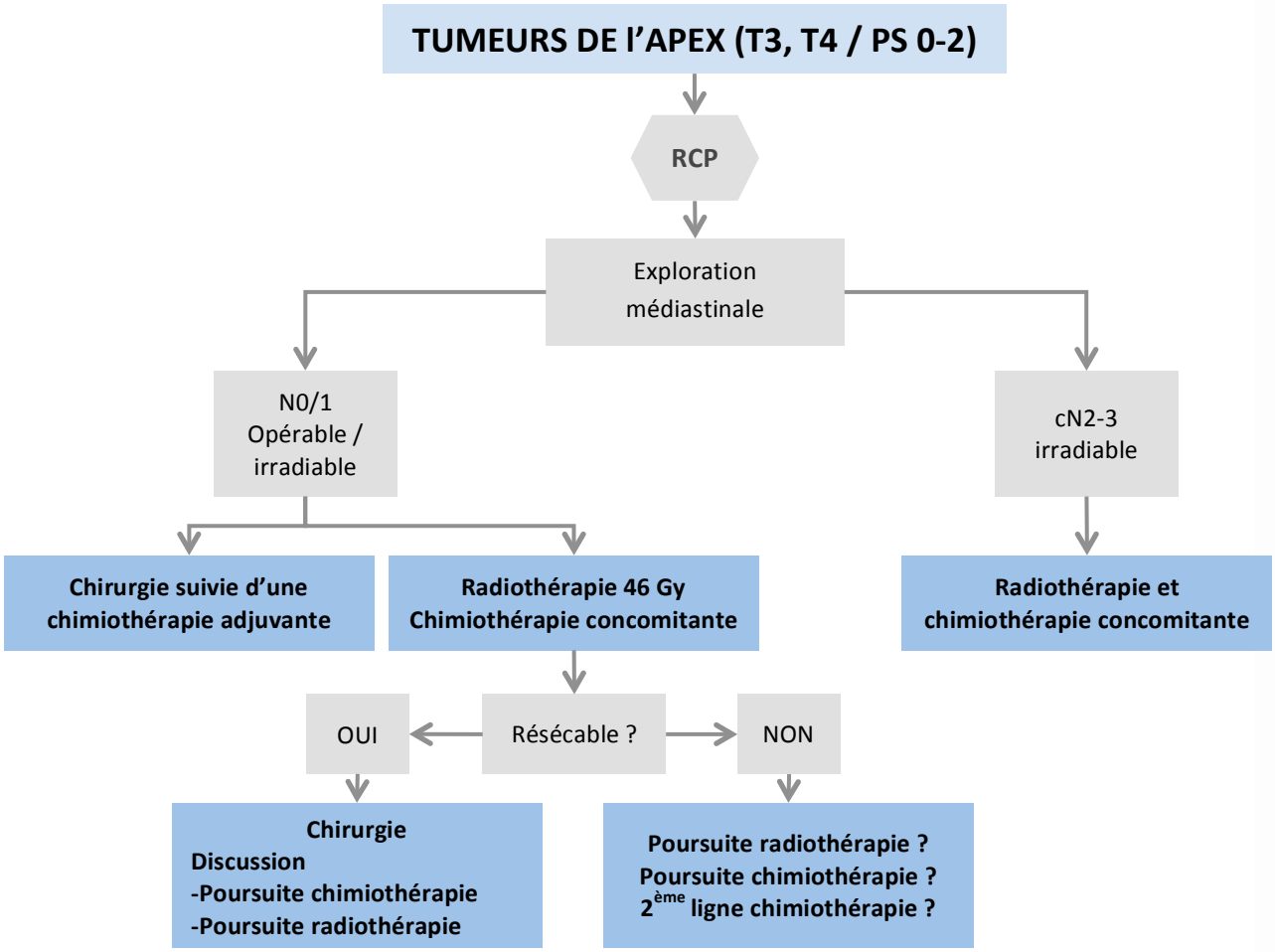


Figure 11 – Arbre décisionnel pour les tumeurs de l'apex

5. Stade IV / Carcinome épidermoïde

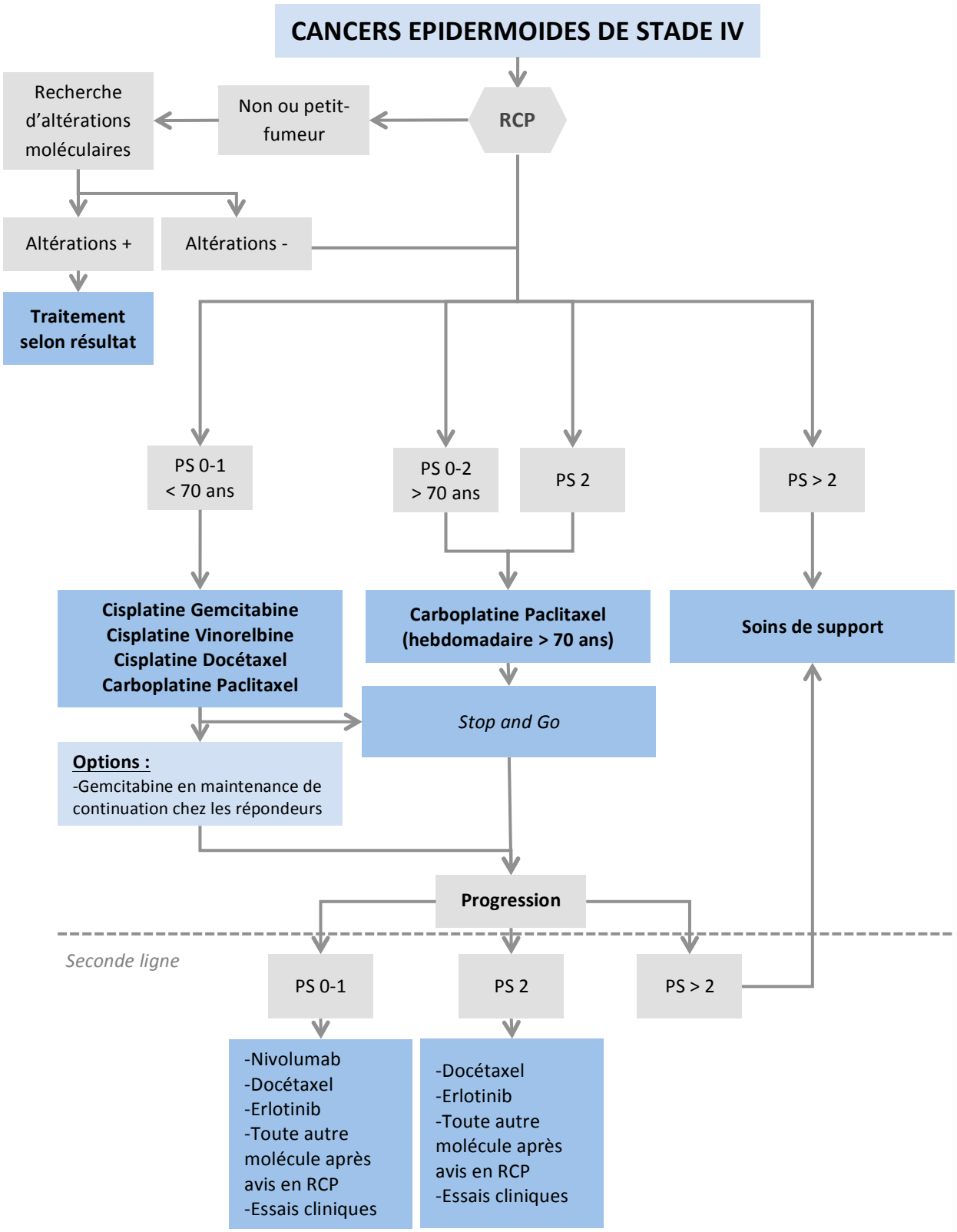


Figure 12 – Arbre décisionnel pour les carcinomes épidermoïdes de stade IV (première ligne, maintenance, seconde ligne)

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

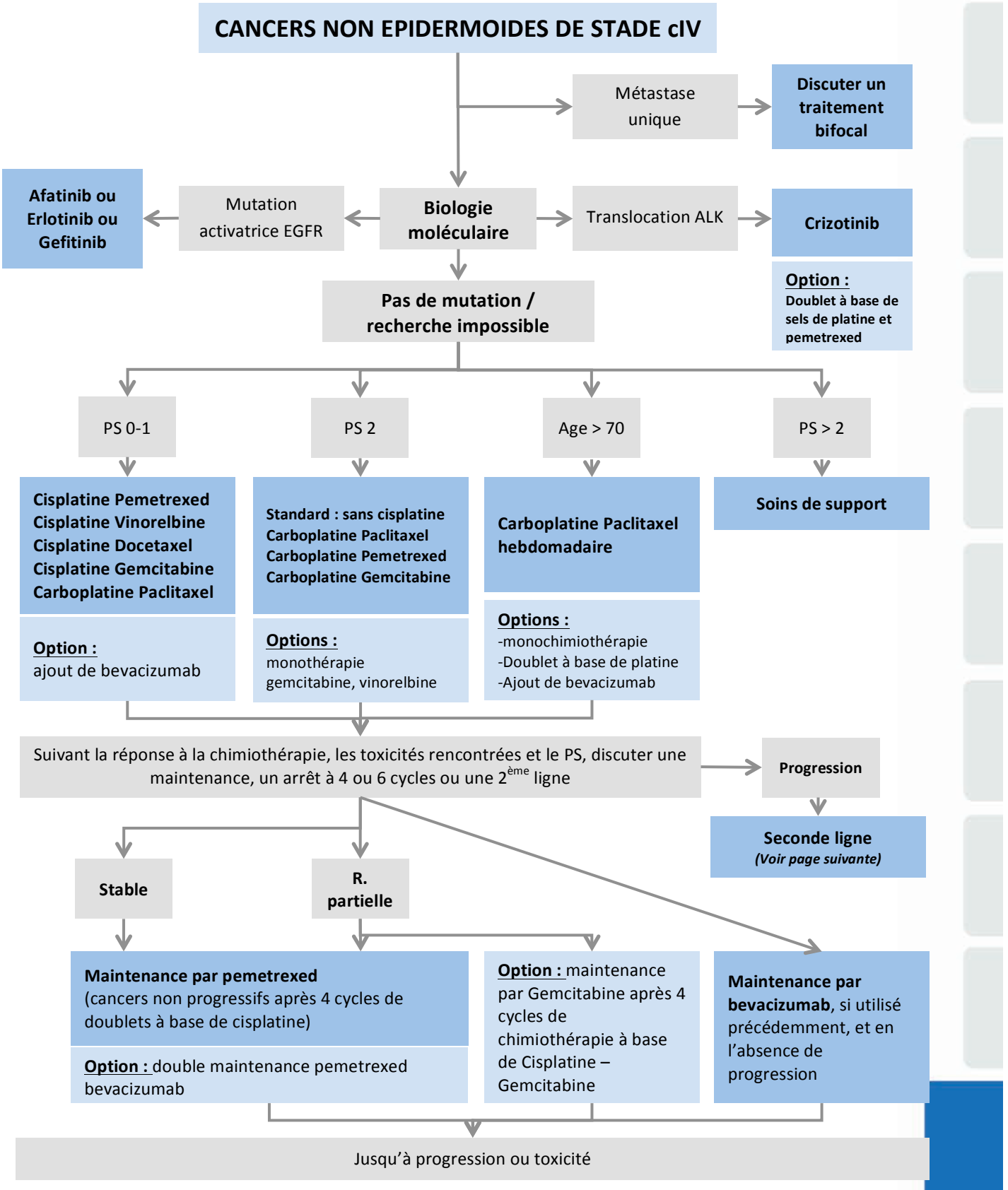


Figure 13 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV (première ligne et maintenance)

7. Stade IV / NON épidermoïde / Seconde ligne

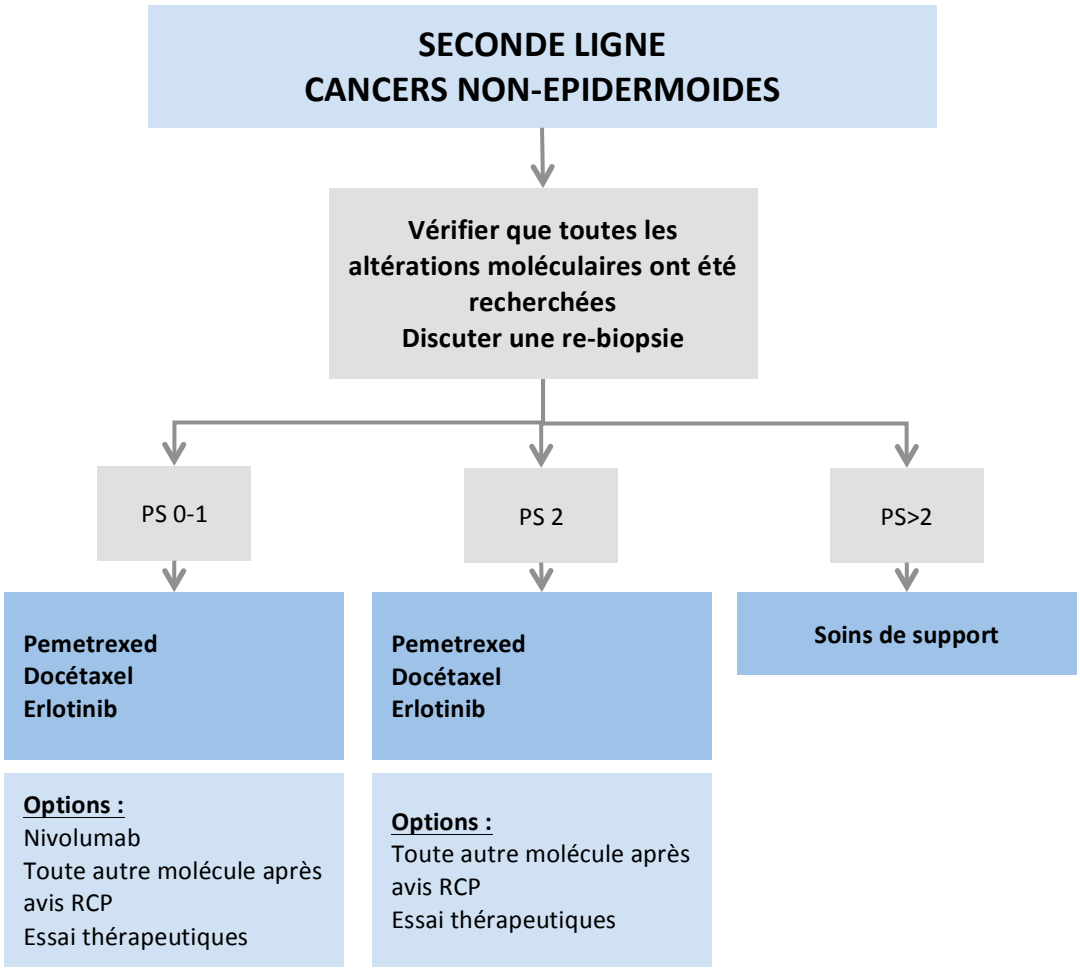


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les carcinomes non épidermoïdes de stade IV en seconde ligne

8. Mutation EGFR

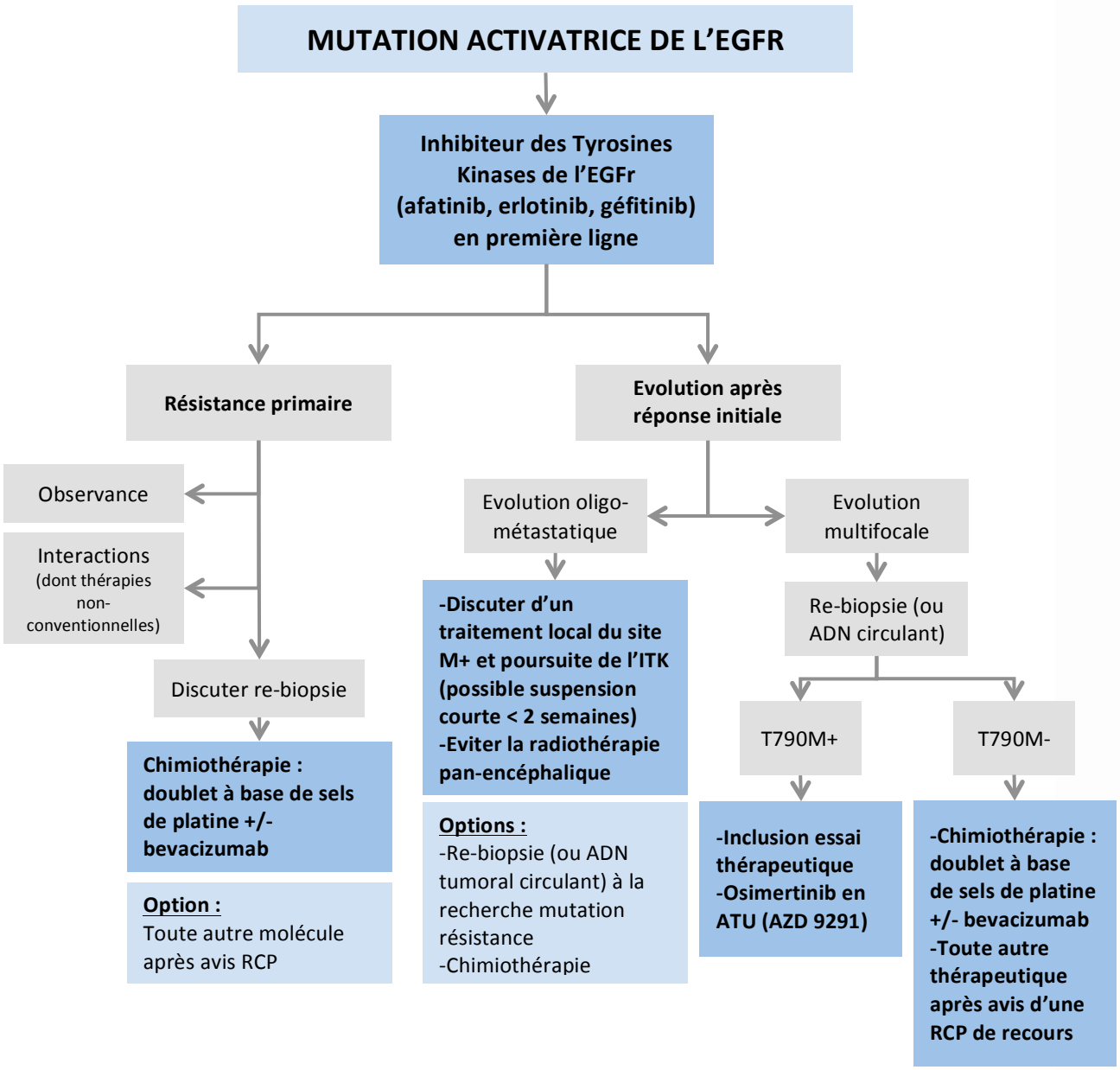


Figure 14 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec mutation activatrice de l'EGFR

9. Réarrangement ALK

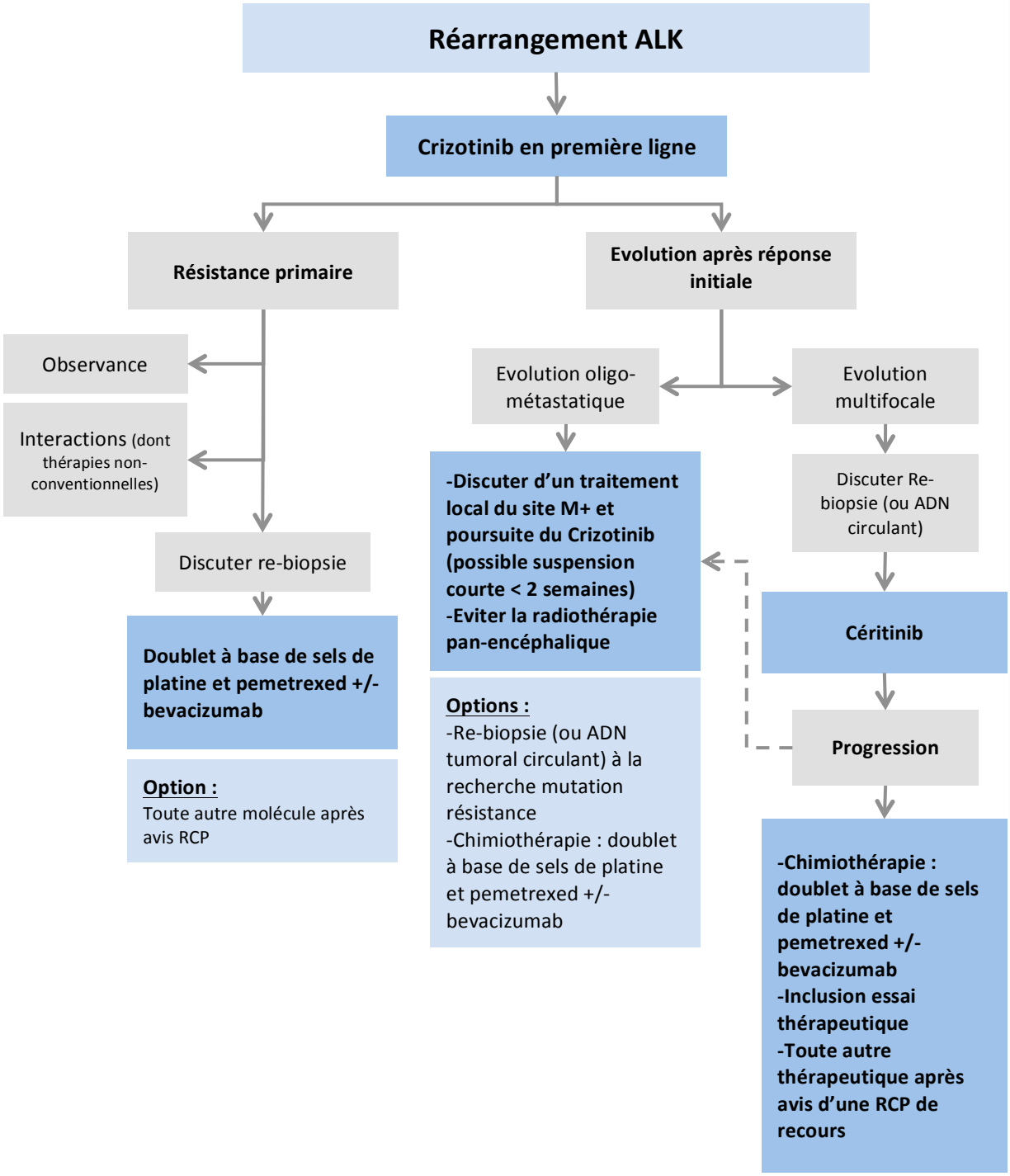


Figure 15 – Arbre décisionnel pour les cancers de stade IV avec réarrangement ALK

ANNEXE 1 : 8ème CLASSIFICATION TNM (IASLC 2015, UICC 2017) (9)

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 *in situ*.
	T1	Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). • **T1a** : < 1cm* • **T1b** : ≥ 1 cm et < 2 cm* • **T1 c** : ≥ 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*
	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.
N - Adénopathies	**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 « skip metastasis » -**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 3 – Propositions pour la 8ème classification TNM du cancer du poumon (d'après (9))

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	T1 a N0 M0		T3, T4 N1 M0
Stade IA-2	T1 b N0 M0	**Stade IIIB**	T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1 c 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**	T1-4 N1-3 M1a
Stade IIB	T3 N0 M0		T1-4 N1-3 M1b
	T1,2 N1 M0	**Stade IV-B**	T1-4 N0-3 M1 c

	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 17 – Proposition de classification des cancers bronchiques en stades pour la 8ème classification TNM du cancer du poumon (d'après (9))

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIE 2015 (28,29)

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 *in situ*†	
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 *in situ*	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 adénosquameux	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*

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 mésenchymateuses	
Hamartome pulmonaire	8992/0
Chondrome	9220/0
PEComes†	
Lymphangioléiomyomatose	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

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 minime, adénocarcinome *in situ*, 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 (28,29))

Sous-type	Critères diagnostiques
Adénocarcinome *in situ* (AIS)	✓ 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)	✓ Petite tumeur ≤ 3 cm ✓ Adénocarcinome isolé ✓ Architecture lépidique prédominante ✓ Invasion ≤ 0,5 cm (dans ses grandes dimensions et par foyer) ✓ Composante invasive (à mesurer) : o 1) foyer d'architecture acinaire, papillaire, micropapillaire, solide, colloïde, fœtal ou mucineux invasif o 2) infiltration tumorale, suscitant une stroma réaction ✓ Diagnostic de MIA exclu si o 1) invasion des vaisseaux lymphatiques, sanguins ou de la plèvre o 2) nécrose tumorale o 3) dissémination aérienne (STAS) ✓ Cellules non mucipares (pneumocytes 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 (28,29))

REFERENCES

1. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. Cancer. 1 mai 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 Off J Am Soc Clin Oncol. mai 1995;13(5):1221‑30.
3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. août 2007;2(8):706‑14.
4. INCa. Recommandations Professionnelles : Cancer du poumon - Bilan initial [Internet]. SPLF-INCa; 2011. Disponible sur: file:///Users/AGM/Downloads/RECOPOUM11%20(1).pdf
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. juill 2009;34(1):17‑41.
7. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. sept 2007;132(3 Suppl):161S‑77S.
8. 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. oct 2008;25(8):1031‑6.
9. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. nov 2015;10(11):1515‑22.
10. 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. mai 2013;143(5 Suppl):e314S‑40S.
11. 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 Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2014;45(4):640‑5.
12. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. Chest. sept 1998;114(3):675‑80.
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. 25 juill 1998;352(9124):257‑63.
14. Martel-Lafay I, Fourneret P, Ayadi M, Brun O, Buatois F, Carrie C, et al. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules. Cancer/Radiothérapie. janv 2009;13(1):55‑60.
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 Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 20 janv 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 Off J Am Soc Clin Oncol. nov 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 10 août 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. 17 sept 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 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. 9 juill 2015;373(2):123‑35.
22. 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 Amst Neth. juill 2014;85(1):66‑73.
23. Paz-Ares L. Phase III randomized trial (Checkmate 057) of Nivolumab versus Docetaxel in advaned Non Small Celle Lung Cancer. ASCO , LBA 109 2015;
24. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. févr 2014;15(2):143‑55.
25. 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. 4 déc 2014;371(23):2167‑77.
26. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 26 juin 2014;370(26):2537‑9.
27. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 4 août 2011;365(5):395‑409.

28. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. sept 2015;10(9):1240‑2.
29. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. sept 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. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sysmex Inostics
BREVET A.M. : AstraZeneca, Bristol Myers Squib, Novartis
CONFAVREUX C. : Amgen, Lilly
COURAUD S. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Chugaï, e-Formed, Exact Science, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche
DECROISETTE C. : Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pierre Fabre Oncologie, Roche
DUBRAY-LONGERAS P. : Amgen, AstraZeneca
DURUISSEAUX M. : AstraZeneca, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche
ETIENNE-MASTROIANNI B. : Amgen, Lilly, Roche
FALCHERO L. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche
FOURNEL P. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Chugaï, Hospira, Lilly, Merck Serono, Novartis, Pierre Fabre Oncologie, Pfizer, Roche
GIAJ LEVRA M. : Amgen, Hospira, Roche
GIRARD N. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Clovis Oncology, Hospira, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Roche, Teva
GREILLIER L. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pfizer, Roche
GROUET A. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Pfizer, Roche
JANICOT H. : Boehringer Ingelheim, Expertise auprès de l'Assurance Maladie
JEANNIN G. : Boehringer Ingelheim
LARIVE S. : Amgen, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Lilly, Roche, Teva
LE TREUT J. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pierre Fabre Oncologie, Roche
LOCATELLI SANCHEZ M. : Boehringer Ingelheim, Pierre Fabre Oncologie
MERLE P. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly
MORO-SIBILOT D. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche
ODIER L. : Amgen, Lilly
PELONI J.M. : Novartis, Lilly
PEROL M. : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Clovis Oncology, Genentech, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre Oncologie, Pfizer, Roche
PERRICHON M. : Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Roche
PERROT E. : LVL Médical, Mundi Pharma
SOUQUET P.J. : Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squib, Chugaï, Clovis Oncology, GlaxoSmithKline, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz
TAVIOT B. : Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Roche, Teva
TOFFART A.C. : Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Roche

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 2016) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT). Les partenaires institutionnels 2015 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche.

MENTIONS LEGALES

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2016 sont mis en forme par Sébastien Couraud, Aurélie Béllière et 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 2016. ARISTOT ; 2016. 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 Cell Lung Cancers: 2016 Update]. ARISTOT; 2016 [French]. Available from http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx and from www.lecancer.fr