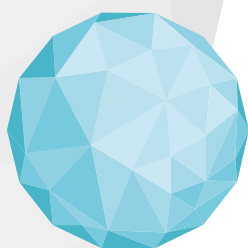




Cancers bronchiques non à petites cellules

Edition 2018



ONCORIF

Réseau Régional de Cancérologie
Île-de-France

GH La Pitié-Salpêtrière 47 boulevard de l'hôpital 75013 Paris
01 44 06 00 90 - contact@oncorif.fr
www.oncorif.fr



Pilotage et coordination

Dr Gislaine Fraboulet

Onco-pneumologue

Chargée de mission ONCORIF, Réseau Régional de Cancérologie Île-de-France

Groupe de travail

Dr Gaëlle Rousseau Bussac (coordonnateur stades I et II)

Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique – CHI Créteil

Dr Boris Duchemann (coordonnateur stade III)

Service d'Oncologie Médicale – Hôpital Avicenne – AP-HP Bobigny

Dr Etienne Giroux Leprieur (coordonnateur stade IV)

Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique – Hôpital Ambroise-Paré AP-HP Boulogne-Billancourt

Dr Anne-Cécile Metivier

Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique – Hôpital Foch Suresnes

Pr Gérard Zalcman

Service d'Oncologie Thoracique – Université Paris Diderot
Pôle Thorax-Vaisseaux-ORL – GH Bichat Claude Bernard





Comité de rédaction

Alifano Marco (Chirurgien - HUPC), Anane Soumya (Radiothérapeute - CHI Créteil), Assouline Pascal (Pneumo-oncologue - GHNE Longjumeau), Auliac Jean Bernard (Pneumo-oncologue - Hôpital Quesnay Mantes La Jolie), Beaucaire Danel Sophie (Pneumo-oncologue - Institut Curie), Belghith Bacem (Radiothérapeute - Hôpital Privé des Peupliers), Bellenot François (Chirurgien - CH Pontoise), Boukhelif Wassila (Radiothérapeute - Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil), Brian Emmanuel (Chirurgien - Département Thoracique Institut du Thorax Curie Montsouris), Bylicki Olivier (Pneumo-oncologue - HIA Percy), Cadranet Jacques (Pneumo-oncologue - Hôpital Tenon), Charpentier Marie-Christine (Anatomopathologiste - Hôpital Cochin), Crequit Perrine (Pneumo-oncologue - Tenon), Damotte Diane (Anatomopathologiste - Hôpitaux Universitaire Paris Centre APHP), Duchemann Boris (Pneumo-oncologue - Hôpital Avicenne), Durand-Matringe Cécile (Pneumo-oncologue - CH René Dubos), Fraboulet Gislaine (Pneumo-oncologue - ONCORIF - RRC), Fadel Elie (Chirurgien - CMC Marie Lannelongue), Giol Mihaela (Chirurgien - Hôpital Tenon), Girard Nicolas (Pneumo-Oncologue - Institut Curie), Girard Philippe (Pneumo-oncologue - Institut Mutualiste Montsouris), Giroux Leprieur Etienne (Pneumo-Oncologue - APHP - Hôpital Ambroise Paré), Gossot Dominique (Chirurgien - Institut Mutualiste Montsouris), Grassin Frédéric (Pneumo-oncologue - HIA PERCY), Grigoriu Madalina (Chirurgien - Institut Mutualiste Montsouris), Khalife Thérèse Carla (Chirurgien - Hôpital Tenon Paris), Lavolé Armelle (Pneumo-oncologue - Hôpital tenon), Locher Chrystèle (Pneumo-oncologue - GHEF site de Meaux), Mairovitz Alexa (Pneumo-oncologue - CHIV), Mansuet-Lupo Audrey (Anatomopathologiste - Hôpital Cochin), Massiani Marie-Ange (Pneumo-oncologue - Centre René Huguenin, Saint Cloud), Metivier Anne Cécile (Pneumo-oncologue - Hôpital Foch), Monnet Isabelle (Pneumo-oncologue - CHI Créteil), Oliviero Gérard (Pneumo-oncologue - GHNE site Longjumeau 91160), Parent Florence (Pneumo-oncologue - Service de Pneumologie. Hôpital Bicêtre, AP-HP), Riffaud Jean-Charles (Radiothérapeute - CROM 95 Osny), Rodier Jean Michel (Oncologue - Hôpital Bichat et Beaujon), Rousseau Bussac Gaelle (Pneumo-oncologue - CHI Créteil), Seguin-Givelet Agathe (Chirurgien - Institut Mutualiste Montsouris), Trédaniel Jean (Pneumo-oncologue - Hôpital Saint-Joseph), Vaylet Fabien (Pneumo-oncologue - Meudon La Foret), Wislez Marie (Pneumo-oncologue - Hôpital Tenon), Zalcmann Gérard (Pneumo-oncologue - Hôpital Bichat - Claude Bernard)





Table des matières

Introduction	5
Généralités	6
Exigences de qualité dans la prise en charge des cancers bronchiques	6
Bilan diagnostique	7
Bilan pré-thérapeutique	9
Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique	10
Classification	10
Traitement des CBNPC stade I et II	11
A/ Traitement des CBNPC stade I et II opérables	11
B/ Traitement des CBNPC stade I et II inopérables	13
Traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB	14
A/ Traitement des CBNPC de stades IIIA N0-2	14
B/ Traitement des stades IIIA T1 et III N2	14
Traitement des CBNPC stade IV	19
A/ Traitement de première ligne des CBNPC stade IV	19
B/ Traitement de maintenance des CBNPC stade IV	20
C/ Traitement de 2 ^{ème} ligne et ultérieures	22
ANNEXES	26
I/ Classification TNM 8 ^{ème} édition	26
II/ Cartographie ganglionnaire	28
Bibliographie	29
Remerciements	32
Déclaration des liens d'intérêt	33





Introduction

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire et inter-régional : Auvergne-Rhône-Alpes (AURA), Alsace (CAROL), Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), Champagne-Ardenne (ONCOCHA), Franche-Comté (ONCOLIE), et Lorraine (ONCOLOR).

Les professionnels du réseau régional de cancérologie d'Île de France (ONCORIF) ont labellisé ces référentiels en tenant compte des recommandations nationales, conformément aux données acquises de la science au **12 AVRIL 2018**.

document de travail





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) ¹ 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.

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.

Bilan diagnostique

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques, du fait du nombre croissant de biomarqueurs prédictifs, des pré requis à l'inclusion dans des essais thérapeutiques. Les cyto blocs et l'ADN tumoral circulant doivent être réservés aux situations pour lesquelles la biopsie n'est pas réalisable.

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 histo chimique et une étude immunohisto chimique avec les Ac anti-TTF I ou P40 (les marqueurs P63 et CK5-6 sont moins spécifiques).

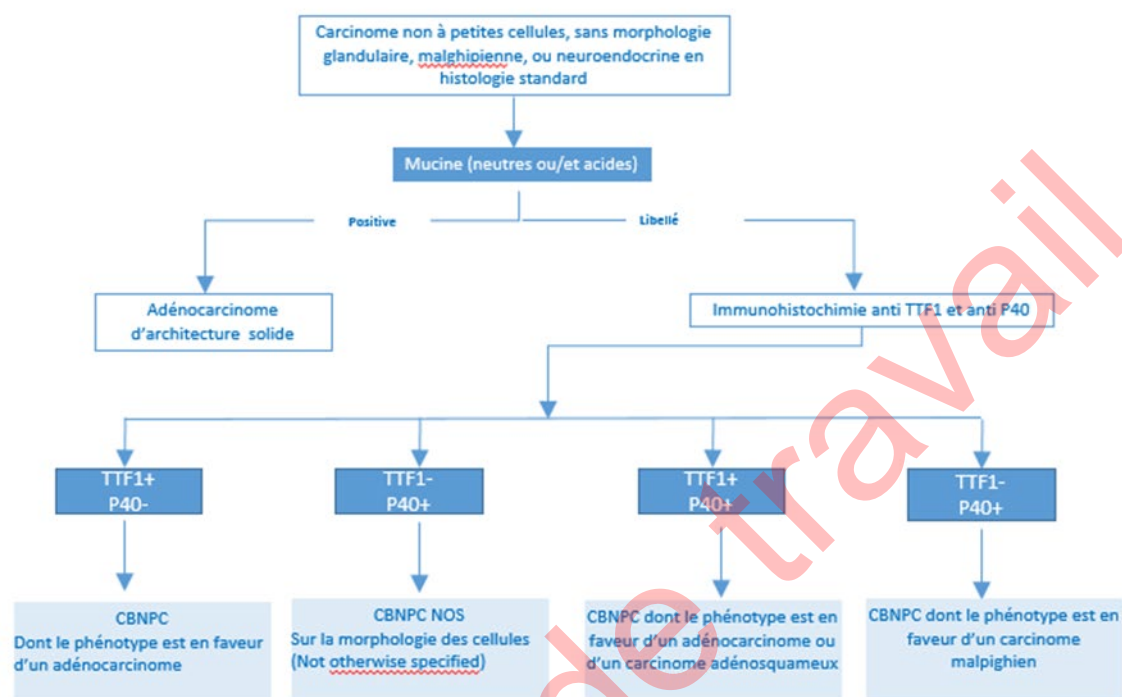
Selon l'aspect morphologique, il peut être utile d'exclure également un carcinome neuroendocrine à grandes cellules à l'aide d'anticorps comme la chromogranine, la synaptophysine ou CD 56.

Démarche diagnostique anatomo-pathologique devant un CBNPC sans signes morphologiques de différenciation (adapté de Brambilla, 2010 ; Travis, 2011 ; Travis, 2015) :





Démarche diagnostic anatomopathologique carcinome bronchique non à petites cellules stade I et II



- Une recherche d'altérations moléculaires (EGFR, c-MET (exon 14), HER2, 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 tissulaire est insuffisant, de nouvelles biopsies seront à privilégier à la recherche de mutations de l'EGFR sur l'ADN tumoral circulant, compte tenu du risque de faux négatifs. 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 chacune de ces plateformes dans le cadre d'essais cliniques (tel que le programme AcSé par exemple).

Une recherche de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie sur les cellules tumorales doit être systématique dès le diagnostic initial pour tous les carcinomes non à petites cellules à un stade avancé ou métastatique dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité.

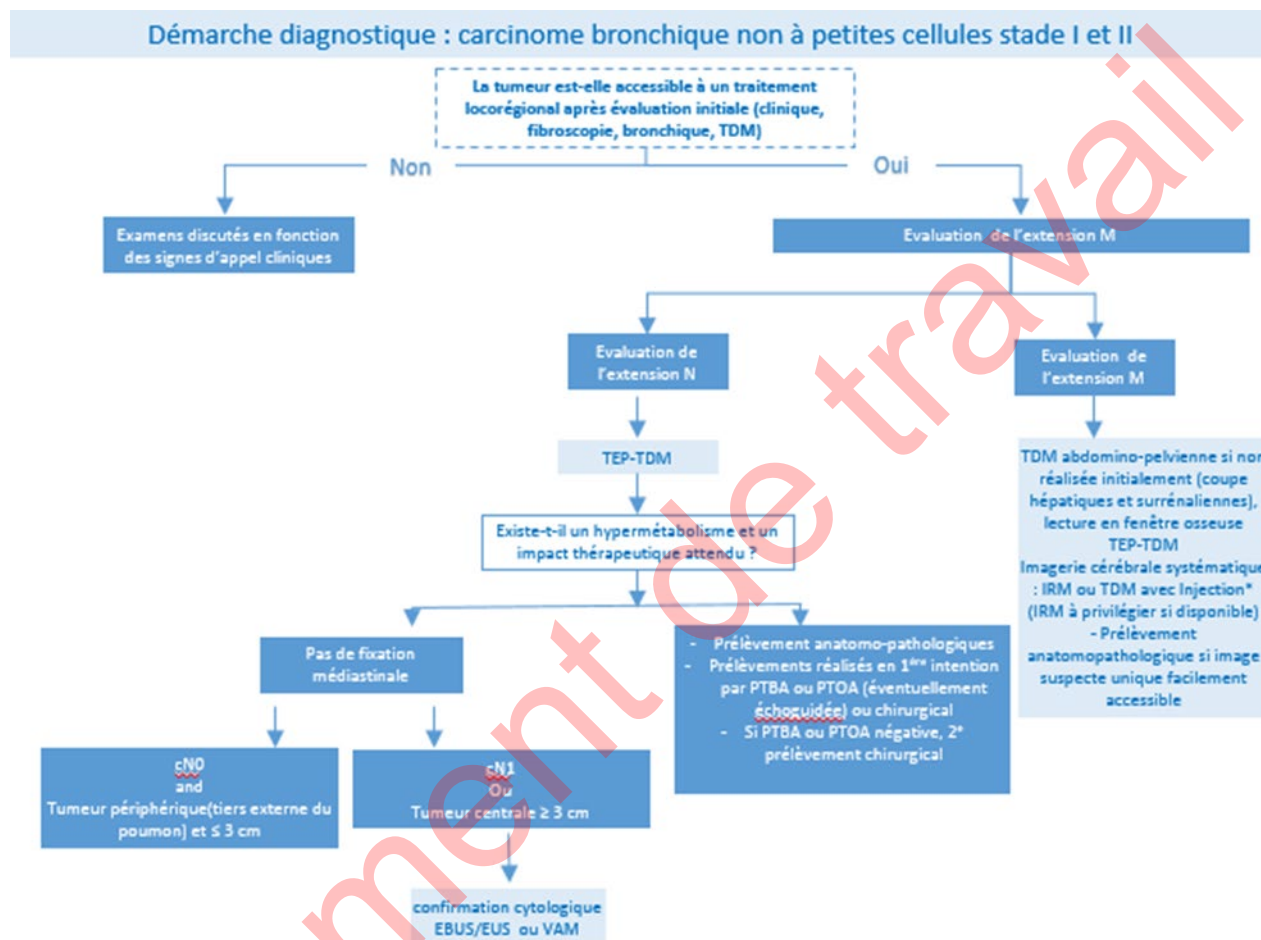
L'interprétation du résultat de biologie moléculaire devra tenir compte du pourcentage de cellules tumorales. L'INCa a mis à jour le compte-rendu anatomo-pathologique standardisé (2011) reprenant les données minimales à renseigner pour une tumeur primitive.





Bilan pré-thérapeutique

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



En cas de cancer bronchique avéré ou suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une imagerie cérébrale (de préférence IRM) 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 (≥ 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.

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 histocytologique 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-thoroscopie si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique.

La TEP peut être complétée d'un scanner ou d'une IRM des zones suspectes ; la TEP peut être utilisée pour les lésions osseuses (plus sensible que la scintigraphie osseuse). Les marqueurs tumoraux sanguins ne sont d'aucune utilité pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des CBNPC.

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) :

Evaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ERS/ESTS (Brunelli, 2009)

Des explorations complémentaires cardio-vasculaires doivent être demandées à l'issue de l'évaluation clinique, de l'ECG et de la créatininémie si le score est $\geq 1,5$.

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

Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion peut être utile en cas de réserve respiratoire limite.

Classification

Classification TNM 2017 (8^{ème} édition) Classification par stades (2017) Cartographie ganglionnaire (2011)

Cf. annexes





Traitement des CBNPC stade I et II

A/Traitement des CBNPC stade I et II opérables

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.

I/ Attitude thérapeutique

a/ Chirurgie –

1) Exérèse complète

La résécabilité de la tumeur ainsi que l'opérabilité du patient seront discutées en RCP en présence du chirurgien thoracique. 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.

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 petites tumeurs périphériques, il est nécessaire d'informer les patients sur les différentes voies d'abord disponibles que sont la thoracotomie et les techniques mini-invasives. Les avantages et les inconvénients de chacune d'elles seront exposés aux patients avant de prendre la décision opératoire.

2) Options d'économie de parenchyme

Comme alternative à la lobectomie, la segmentectomie anatomique peut être envisagée pour des tumeurs périphériques <2 cm de diamètre, de topographie favorable (Fowler, culmen, lingula, segment apico-dorsal) et/ou des tumeurs multifocales (synchrones ou métachrones) répondant aux mêmes critères. Un curage ganglionnaire interlobaire, scissural, hilaire et médiastinal sera systématiquement réalisé.

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, si la taille de la tumeur et sa localisation le permettent il est possible de proposer une segmentectomie.

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

3) 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 :

- Un carcinome in situ au niveau de la section muqueuse, justifie une surveillance attentive.
- Un 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.

b/ Radiothérapie

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie médiastinale postopératoire pour les pN0-I.

Option : la radiothérapie médiastinale postopératoire peut diminuer le risque de rechute locorégionale pour les stades pN2 sans démonstration actuelle d'une amélioration de la survie. Si elle est retenue, la radiothérapie médiastinale sera réalisée après la fin de la chimiothérapie.

c/ Chimiothérapie

La chimiothérapie postopératoire systématique, chez tous les patients en état de la recevoir, est indiquée pour les stades IIA, IIB et IIIA. L'association vinorelbine- cisplatine (4 cycles) possède le meilleur niveau de preuve.

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.^[1] Pour les adénocarcinomes : Cisplatine Pemetrexed.

Pour les patients de plus de 70 ans, l'indication de chimiothérapie adjuvante sera à évaluer en fonction des comorbidités, en RCP.

Pour les stades pIA et pIB, la chimiothérapie postopératoire n'est pas proposée en dehors d'un essai thérapeutique.

Il n'y a pas d'indication de thérapies ciblées en situation adjuvante hors essais cliniques.

B/Traitement des CBNPC stade I et II inopérables

La non opérabilité du patient devra être validée par un chirurgien thoracique qualifié.

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, un traitement systémique peut être discuté s'il existe une preuve histo-cytologique de cancer.

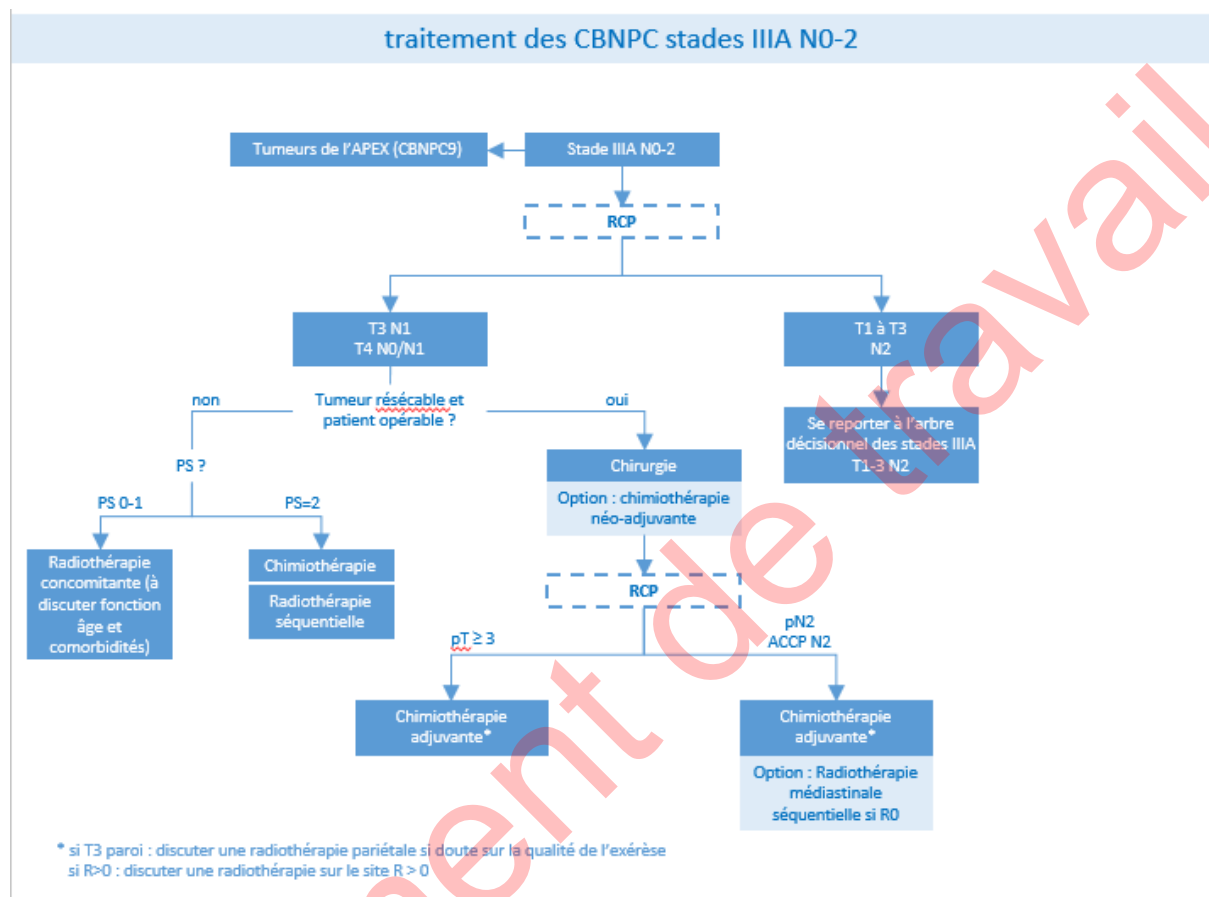
Une exérèse atypique peut être proposée dans un but d'obtenir un diagnostic histologique.





Traitement des CBNPC de stades IIIA et IIIB

A/Traitement des CBNPC de stades IIIA N0-2



Pour les patients de plus de 70 ans, l'indication de la chimiothérapie adjuvante est à évaluer fonction des comorbidités et à discuter en RCP.

B/Traitement des stades IIIA T1 et III N2

1/ Résecabilité des tumeurs IIIA N2 (2013)

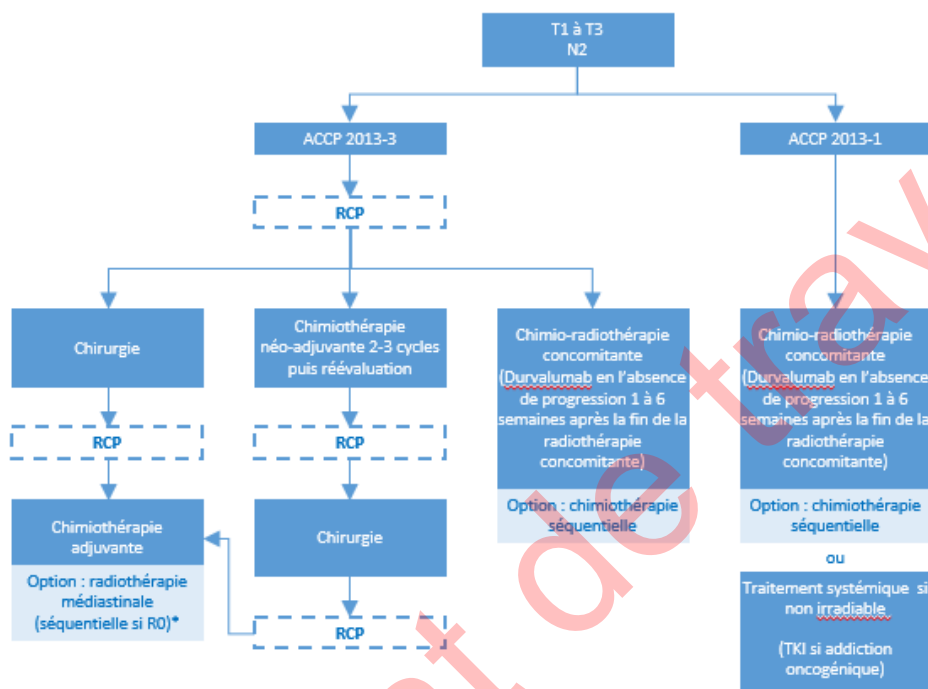
ACCP	Diagnostic N2	Résecabilité
1	Infiltrant	Pas d'exérèse
2	Lors de la thoracotomie (peropératoire) malgré un bilan préopératoire bien conduit	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable. Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades "non-opérables"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





2/ Arbre décisionnel

traitement des CBNPC stades IIIA T1-3 N2



* si R>0 : discuter une RT sur le site R>0

3/ CBNPC de formes localement avancées (stades IIIA et IIIB)

- L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur qui sera discutée en RCP.
- 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.
- Les stades IIIB (T4N2 ou TxN3) sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers.
- 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 en ciblant leur altération moléculaire.
- Les patients de PS 3 ou 4 relèvent de soins à visée palliative (traitements symptomatiques seuls).

a/ CBNPC de stades III (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, associée à 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en péri-opératoire soit 2 cycles préopératoires et 2 cycles postopératoires ; soit 4 cycles préopératoires. Pour l'instant, les ITK n'ont pas leur place en péri-opératoire.
 - Chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire.

La radiothérapie médiastinale postopératoire peut diminuer le risque de rechute locorégionale pour les stades pN2 sans démonstration prospective actuelle d'une amélioration de la survie (équivalent de dose : 54 Gy).

b/ 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 I, 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 un doublet à base d'un sel de platine (à dose cytotoxique) : CDDP/Vinorelbine, Carboplatine/Paclitaxel, mais sans gemcitabine (sauf essai) et sans bévaccinumab (Cf. Liste des médicaments pris en charge en sus).
- L'utilisation du durvalumab pendant 12 mois en débutant dans les 1 à 6 semaines après la fin du traitement par chimio-radiothérapie concomitante dans les stades III non opérables non progressifs a démontré une efficacité importante contre placebo en termes de survie sans progression (essai PACIFIC). Le durvalumab a aussi montré une réduction du risque métastatique. Le statut PDL1 n'était pas un critère de sélection. Une pneumopathie radique de grade >2 est une contre-indication au durvalumab. Ces résultats ne peuvent pas être

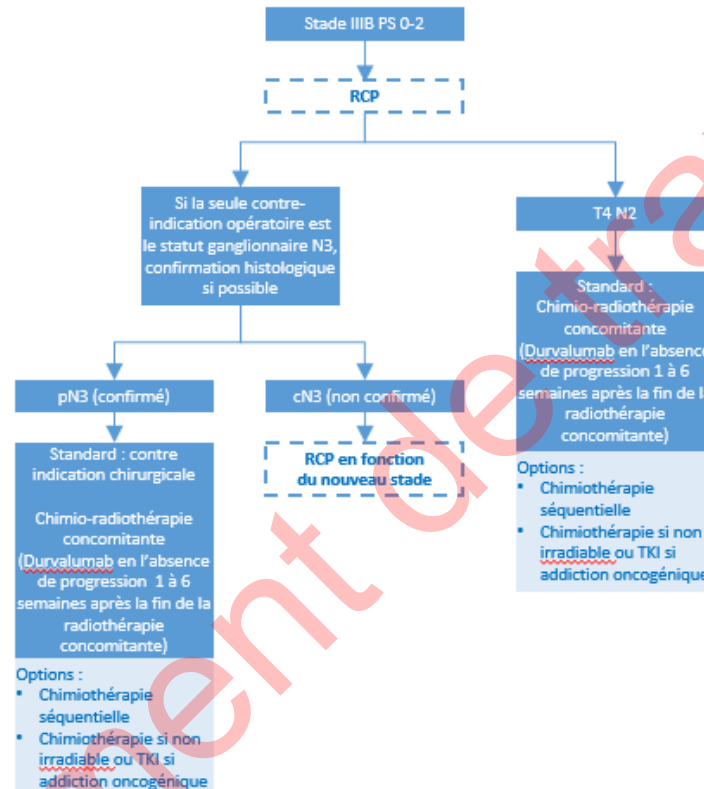




appliqué aux autres anti-PDL1.

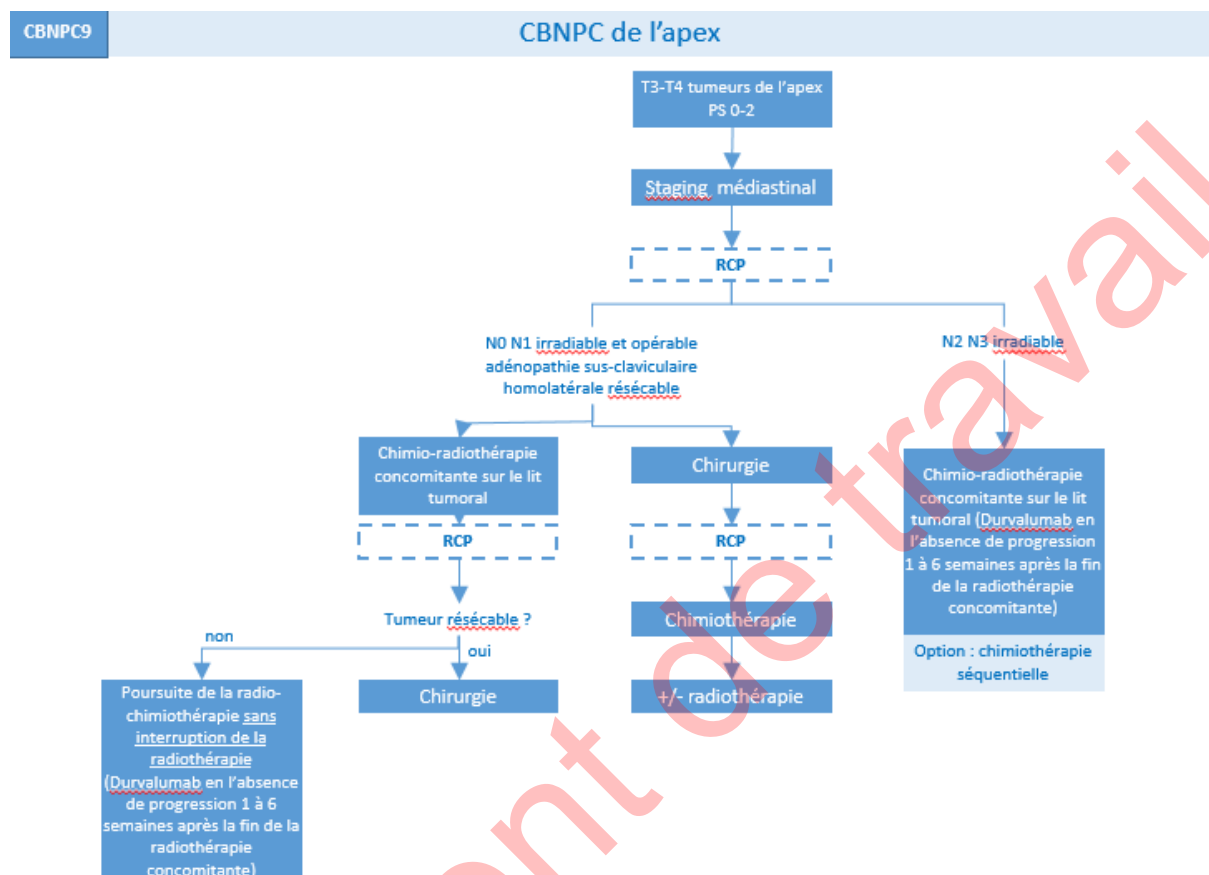
- L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle est préconisée chez les patients PS = 2 et/ou âgés et/ou fragiles. La radiosensibilisation par sels de platine ou autre drogue, ne doit pas être réalisée.
- Il n'y a pas d'indication validée de chimiothérapie de consolidation après radiochimiothérapie.

CBNPC stades IIIA non résecables et IIIB ou patients non médicalement opérables





4/ Cas particulier de CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST TOBIAS « pur » ou « assimilé »)



- Une suspicion d'atteinte vertébrale doit faire réaliser une IRM vertébrale.
- La chirurgie doit être réalisée par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique et ayant l'expérience de ce type de chirurgie. Cette chirurgie est réservée à des équipes de centres de référence, éventuellement avec une double équipe associant des neurochirurgiens.
- 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.





Traitement des CBNPC stade IV

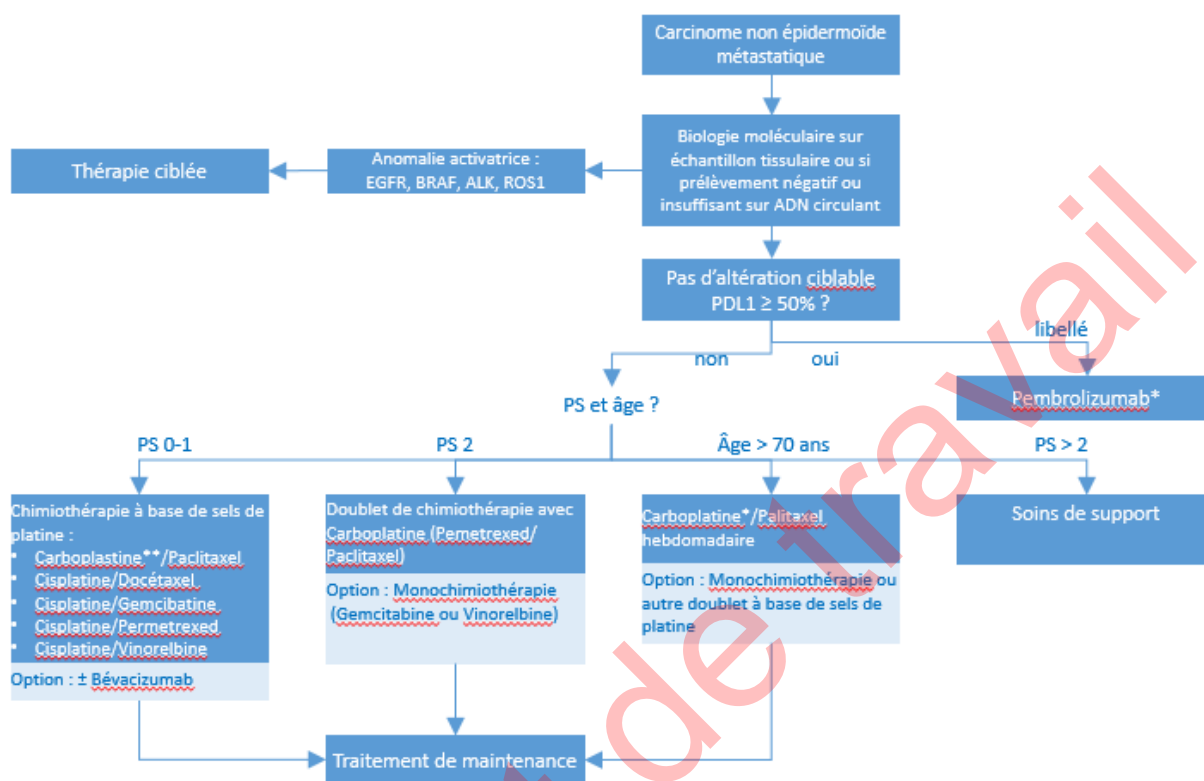
A/Traitement de première ligne des CBNPC stade IV

- Une maladie oligométastatique doit faire discuter un traitement local bifocal (chirurgie ou radiothérapie) : cf. référentiel maladie oligométastatique
- Pour les carcinomes non épidermoïdes, la première ligne de traitement ne doit pouvoir se décider qu'avec la connaissance des altérations moléculaires éventuelles et du statut PDL-1.
- 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.
- Durée optimale de la chimiothérapie de première ligne dans les stades IV :
On réalise 4 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 stratégie de maintenance après 4 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 ou l'immunothérapie en première ligne.
- Le traitement par crizotinib ou ceritinib, en cas de translocation ALK ou ROS1, est indiqué.
- En cas de mutation BRAF V600E, un traitement par dabrafénib et tramétinib est indiqué, AMM mais non remboursé





Carcinome non épidermoïde métastatique



* La dose de Carboplatine doit être plafonnée à 400 mg/m²

B/Traitement de maintenance des CBNPC stade IV

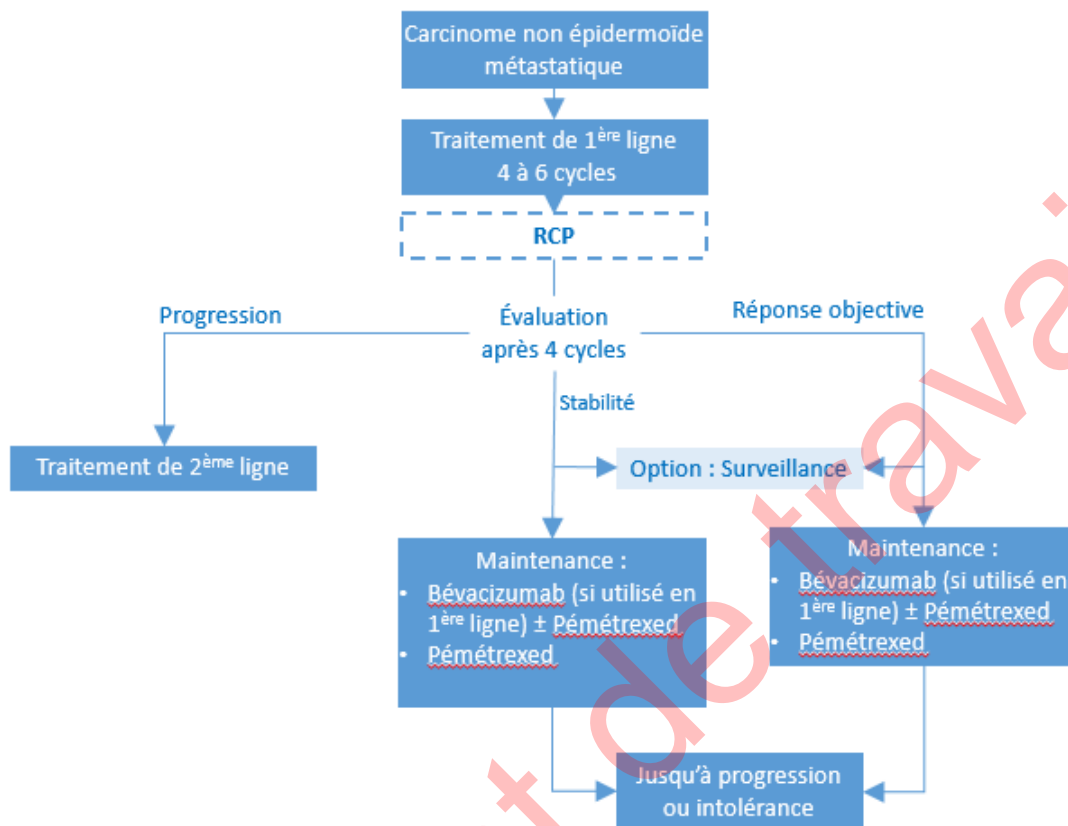
- « MAINTENANCE DE CONTINUATION » : continuer un des médicaments utilisés en première ligne

A réserver chez les patients restant PS 0 ou I, répondeurs ou stables après 4 cycles de doublets de chimiothérapie à base de sels de platine :

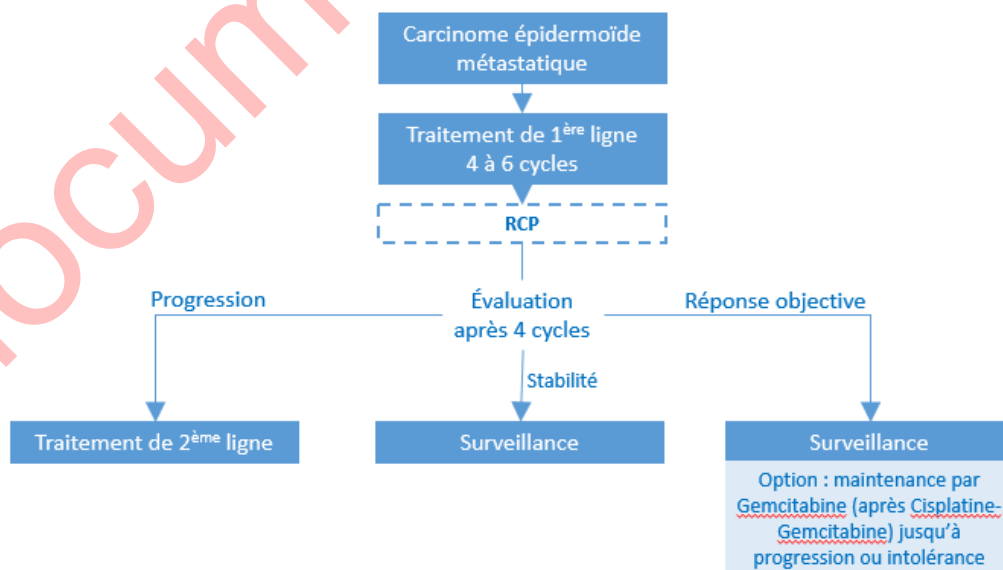
1. Poursuite du bévaccizumab si cette molécule a été administrée au départ (dans les cancers non épidermoïdes)
2. Pémétrexed : en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, dans les cancers non épidermoïdes de stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et pémétrexed
3. Option : bévaccizumab associé à pémétrexed 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



Traitement de maintenance des carcinomes non épidermoïdes



Traitement de maintenance des carcinomes épidermoïdes





C/Traitement de 2^{ème} ligne et ultérieures

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^{ème} ligne, chez les patients éligibles, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- Nivolumab (les patients présentant un score de performance initial ≥ 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.), il n'est pas remboursé excepté pour les patients inclus dans un essai clinique.
- 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^{ème} ligne, chez les patients éligibles, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- Nivolumab (les patients présentant un score de performance initial ≥ 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.

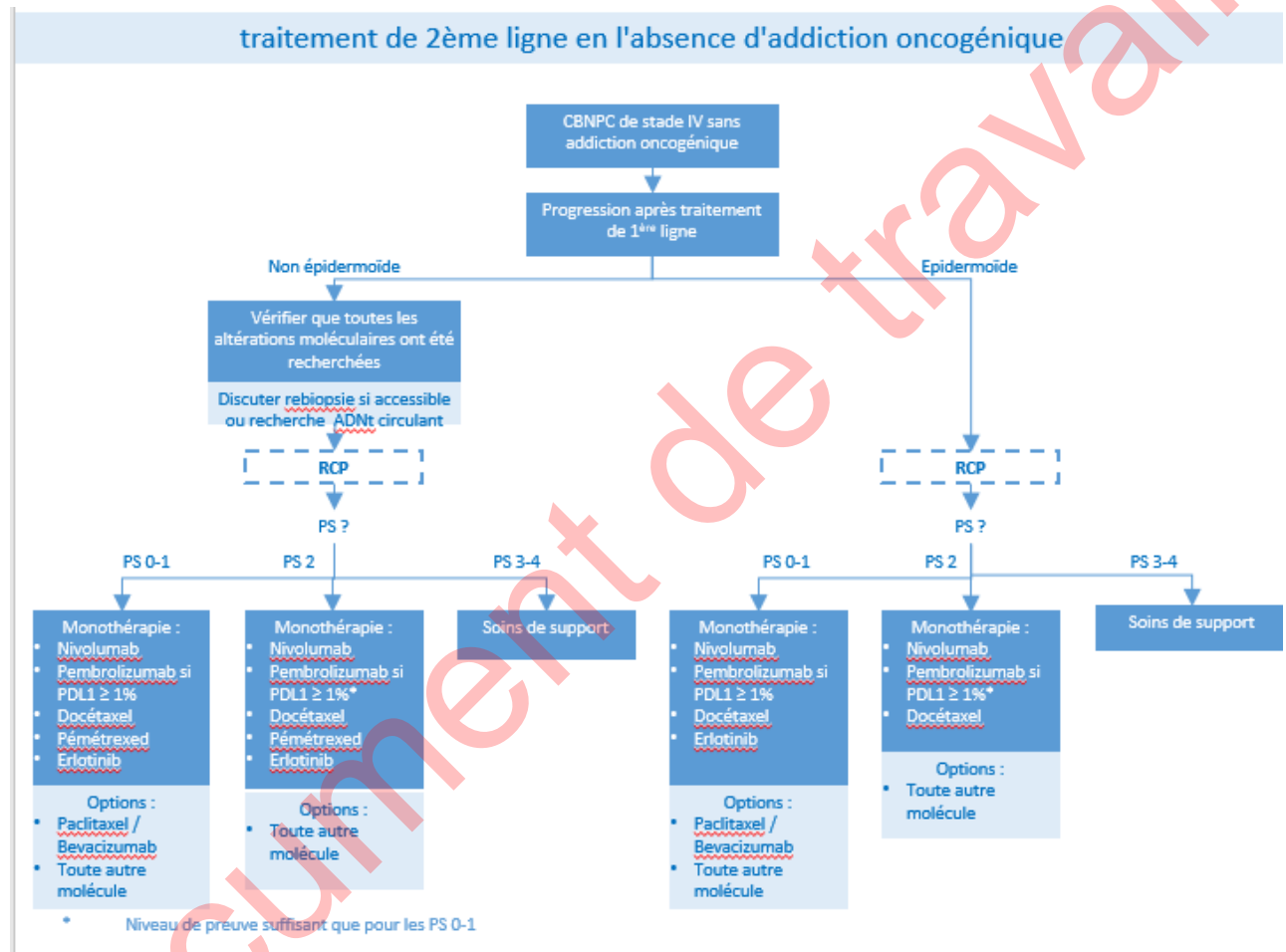
En cas de translocation ALK, lors de la progression sous crizotinib, un traitement par ceritinib est





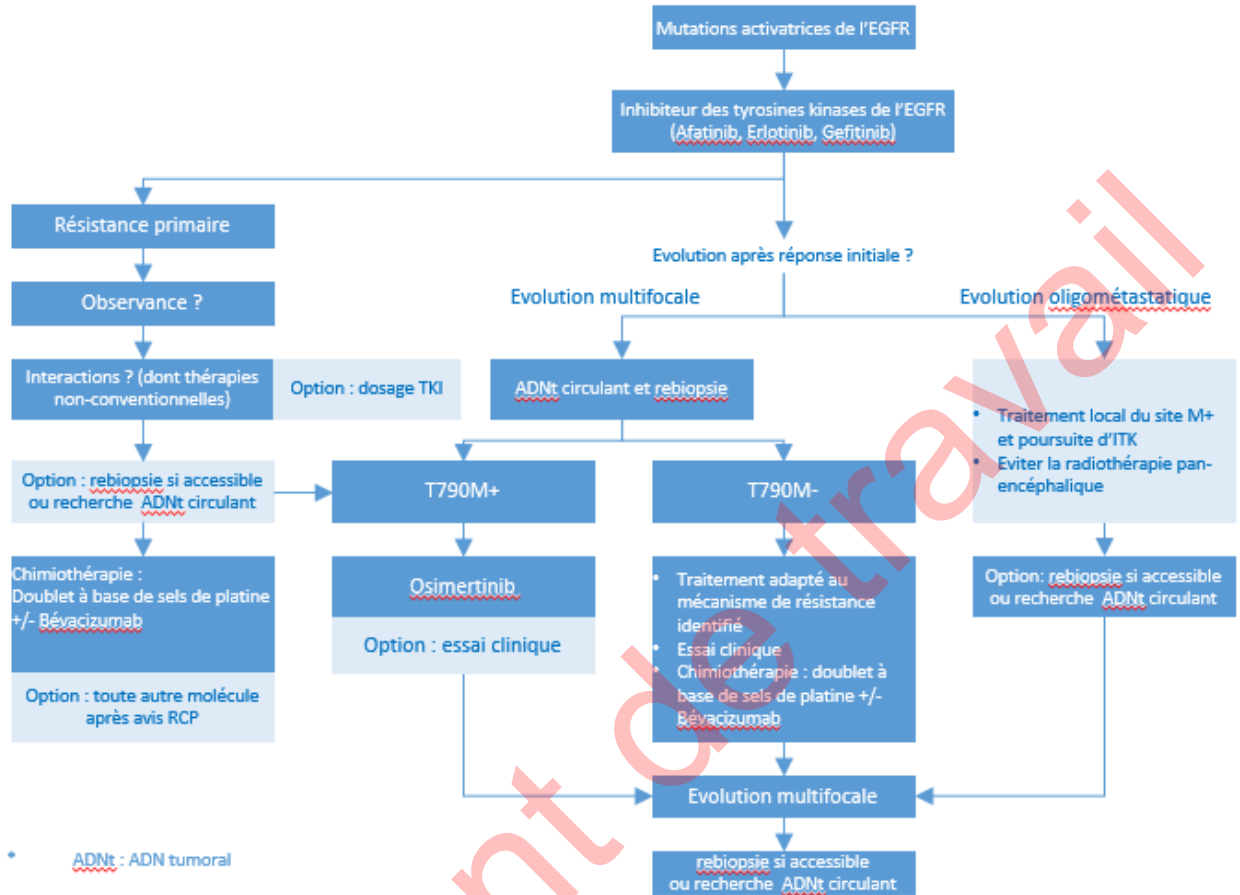
recommandé. Une chimiothérapie par sels de platine/pémétréxed peut être proposée en option ou à progression sous ceritinib. En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre le crizotinib. En cas de progression oligométastatique, la poursuite du crizotinib associé à un traitement 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.



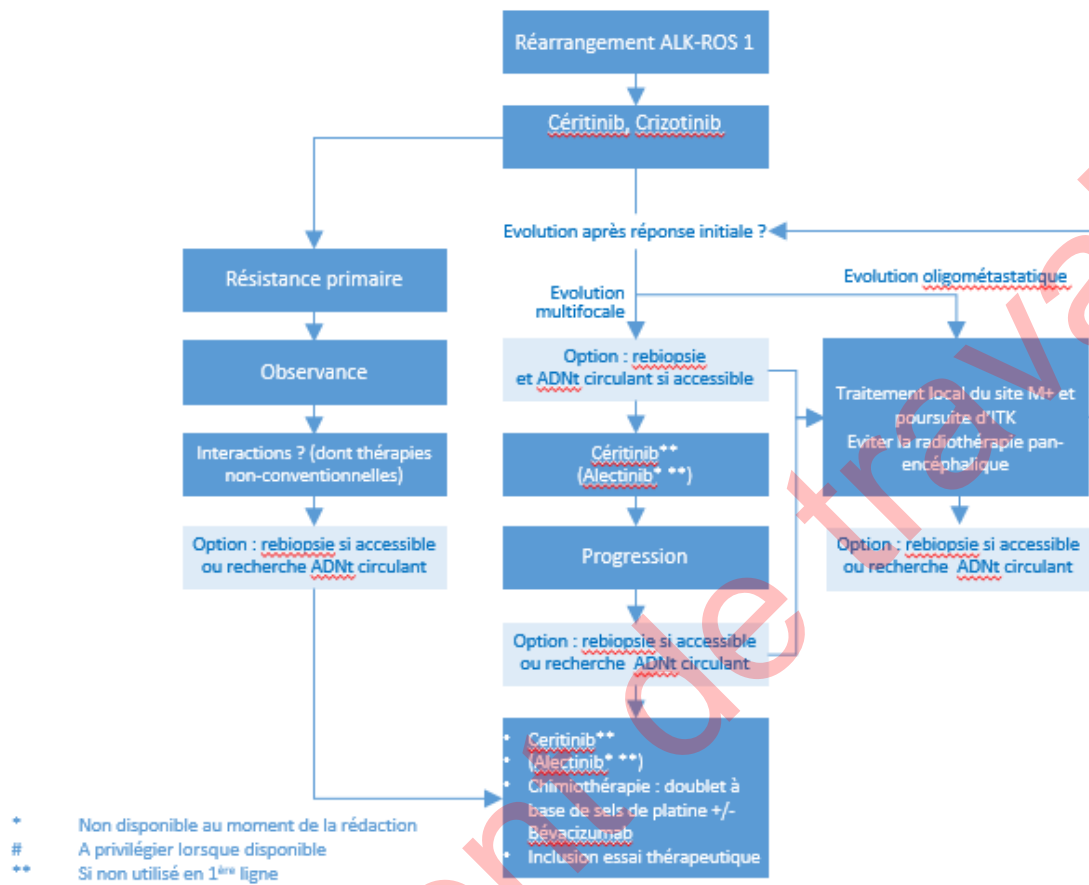


Traitements en cas de mutations EGFR





Traitement avec translocation ALK - ROS 1



Métastases cérébrales synchrones (cf. référentiel « métastases cérébrales »)



ANNEXES

I/ Classification TNM 8^{ème} édition

Tumeur primitive (T)

TX	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif
T1a	Tumeur ≤ 1 cm
T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm
T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension et présentant une des caractéristiques suivantes : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique: la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
T4	Tumeur > 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les structures suivantes : médiastin, coeur, ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, oesophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

Adénopathies régionales (N)

Nx	Envahissement locorégional inconnu
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contralatérales ou hilaires contralatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contralatérales



Métastases à distance (M)

Mx	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance :
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatérale, 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

La taille tumorale est celle de la plus grande dimension.

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

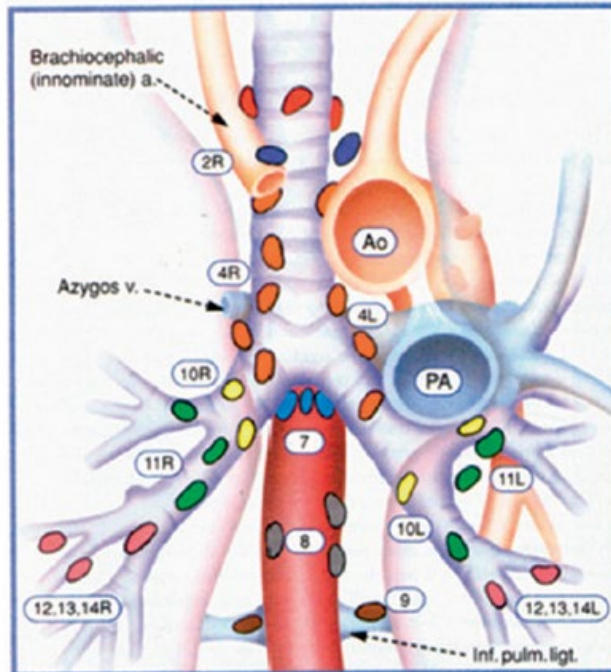
	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-I





II/Cartographie ganglionnaire



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₁ = single digit, ipsilateral
N₂ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

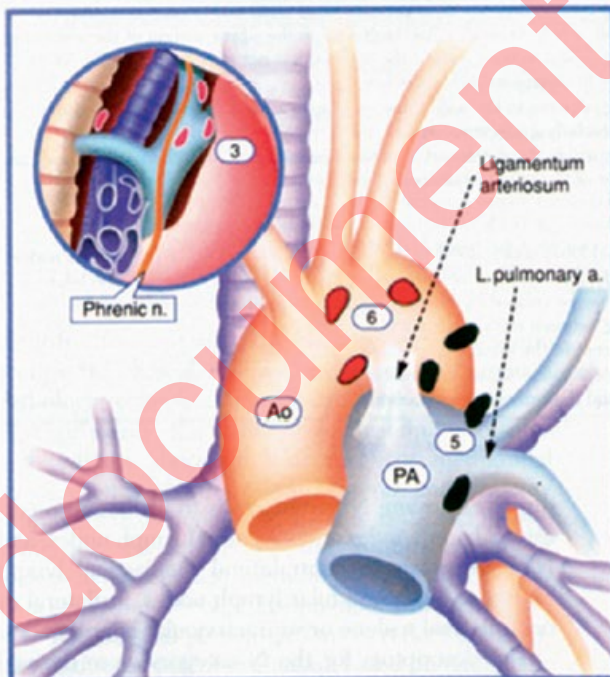
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental





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).
Eur J Cancer. 2007 ;43:114-21.
- 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.
- Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al.
Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates.
Ann Thorac Surg. juill 2010;90(1):199-203.
- 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, Doooms 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 Ruysscher 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 PAI, 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.





Remerciements

Ces référentiels ont été élaborés de façon collégiale d'après les documents d'Auvergne-Rhône-Alpes (<https://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiel-capc.aspx>) et Grand Est.





Déclaration des liens d'intérêt

Gaelle Rousseau Bussac : perception d'honoraires ou de financements pour participation à des congrès, actions de recherche, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Astrazeneca, BoehringerIngelheim, Bristol-Myers-Squibb, Janssen-Cilag, Lilly, Mundipharma, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda

Boris Duchemann : perception d'honoraires ou de financements pour participation à des congrès, actions de recherche, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Roche et BMS.

Etienne Giroux Leprieur : perception d'honoraires ou de financements pour participation à des congrès, actions de recherche, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, MSD, Novartis, Roche.

Anne Cécile Metivier : perception d'honoraires ou de financements pour participation à des congrès, actions de recherche, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer et BMS.

Gérard Zalcman : perception d'honoraires ou de financements pour participation à des congrès, actions de recherche, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires BMS, Pfizer, Roche, Abbvie, Astra Zeneca.

