

MedWiki-DZ (<https://www.medwiki-dz.com/>)

Carcinomes bronchiques non à petites cellules

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:32

MedWiki-DZ :

Carcinomes bronchiques non à petites cellules

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:carcinomes_bronchiques_non_a_petites_cellules

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:32** - Imprimé le : **2026/01/24 15:56**



Table des matières

Carcinomes bronchiques non à petites cellules	1
Carcinomes bronchiques non à petites cellules	3
1. Introduction	3
2. Épidémiologie	3
3. Étiologies	3
3.1. Tabac	3
3.2. Expositions professionnelles	3
3.3. Radiations	4
4. Diagnostic	4
4.1. Circonstances de découverte	4
4.2. Examen clinique	6
4.3. Examens para-cliniques	7
4.3.1. Imagerie	7
4.3.2. Biologie : Marqueurs tumoraux	7
4.3.3. Histologie	7
4.4. Bilan diagnostic	8
5. Bilan pré-thérapeutique	9
5.1. Bilan d'extension (TNM)	9
5.1.1. Extension tumorale (T)	10
5.1.2. Extension ganglionnaire intra-thoracique (N)	11
5.1.3. Extension métastatique (M)	12
5.2. Bilan pré-opératoire	13
5.2.1. Recommandations ERS/ESTS	13
5.2.2. Recommandations ACCS	13
5.3. Données cliniques et biologiques	14
6. Traitement	14
6.1. Stades cTNM I et II (tumeur localisée)	15
6.1.1. Patient opérable	15
6.1.2. Patient non opérable	17
6.2. Stades IIIa,b,c (tumeur localement avancée)	17
6.2.1. Chirurgie possible (IIIa résécable, patient opérable)	18
6.2.2. Chirurgie impossible (IIIa non résécable, IIIb, IIIc, patient non opérable)	19
6.2.3. Cas particulier : tumeurs de l'apex (Pancoast Tobias "pur" ou "assimilé")	19
6.3. Stades IV (tumeurs métastatiques)	20
6.3.1. Protocoles thérapeutique de première ligne (en l'absence d'altérations ciblables EGFR, BRAF, ALK, ROS1)	20
6.3.2. Chimiothérapie de maintenance	25
6.3.3. Protocoles de 2e et 3e ligne	25
6.3.4. Divers	26
6.3.5. Tumeurs avec mutation activatrice de l'EGFR	27
6.3.6. Tumeurs avec réarrangement de ALK	28
6.3.7. Autres	29
7. Surveillance	30

Carcinomes bronchiques non à petites cellules

1. Introduction

- CBNPC = forme histologique la plus fréquente ; regroupe les adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes à grandes cellules
- Première cause de décès par cancer chez les hommes
- Incidence = 40-70 cas/100.000 habitants en France
- Présentation typique (Pancoast Tobias) ou atypique (bronchiolo-alvéolaire)
- Facteurs pronostiques défavorables :
 - Stade avancé
 - PS élevé
 - et chez les non opérés : LDH, anémie, hyperleucocytose

2. Épidémiologie

- Âge médian de survenue = 60 ans (70% des cas entre 50 et 70 ans)
- Sexe ratio : 6/1 en France, 2/1 aux USA
- Amérique du nord : campagne anti-tabac ⇒ net affaïssement de la pente de l'augmentation d'incidence annuelle

3. Étiologies

Note : l'existence de lésions pulmonaires préexistantes (séquelles de tuberculose, pneumoconiose) = facteur de risque de cancer bronchique

3.1. Tabac

Voir cours [Tabac et cancer bronchique](#)

3.2. Expositions professionnelles

Voir cours [Épidémiologie et facteurs de risque du cancer bronchique primitif](#)

3.3. Radiations

1. Irradiation externe :

- Survivants de Hiroshima et Nagasaki : risque légèrement augmenté
- Irradiation en mantelet dans la maladie de Hodgkin : risque non négligeable à long terme

2. Inhalation de matériaux radioactifs :

- Mineurs d'uranium : risque considérablement augmenté, surtout CPC

4. Diagnostic

4.1. Circonstances de découverte

- Très variées
- Particulièrement évocatrices quand on est devant un fumeur de plus de 50 ans ; mais il faut y penser chez tout le monde (non fumeurs, femmes, jeunes)

1. **Signes généraux** : très souvent présent, mais trop souvent négligés car non spécifiques

- Perte de poids, parfois importante, souvent associée à une anorexie
- Asthénie fréquente
- Dégoût du tabac chez les fumeurs parfois noté

2. **Signes respiratoires** : présents dans 60% des cas

- Hémoptysie :
 - Signe le plus rarement négligé par le patient, et qui amène le plus souvent à consulter
 - Souvent de petite abondance, rarement abondante d'emblée (⇒ urgence)
- Toux :
 - Trop souvent négligée, surtout chez un fumeur (chronique)
 - Une toux prolongée ou modification d'une toux chronique doit pousser à explorer
- Épisode de suppuration bronchique :
 - Plus souvent en rapport à une surinfection en aval d'une obstruction qu'à une suppuration de la tumeur elle-même (nécrose)
- Pneumonie aiguë :
 - Toujours penser au cancer, surtout chez le fumeur de plus de 40 ans, même en l'absence d'arguments ⇒ toujours vérifier et suivre le nettoyage radiologique
- Dyspnée :
 - Rarement révélatrice

- Aggravation de la dyspnée d'un BPCO ⇒ évoquer entre-autres un cancer
- Douleur thoracique :
 - Témoigne malheureusement souvent d'une atteinte pariétale (plèvre, médiastin, paroi thoracique)
- Autres :
 - Atteinte du médiastin
 - Péricardite (douleur, dyspnée, palpitation, malaise)
 - Pleurésie (douleur à l'inspiration profonde, dyspnée)
 - Embolie pulmonaire +/- TVP du MI

3. Signes liés à l'envahissement locorégional :

- Compression trachéo-bronchique :
 - Dyspnée, parfois paroxystique à l'effort ou au changement de position, parfois permanente
 - Toux rebelle, sèche, quinteuse, également au changement de position
 - Wheezing
- Compression veineuse : syndrome cave supérieur (inférieur exceptionnel dans le cancer bronchique) :
 - Céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles, troubles visuels, obnubilation
 - Cyanose de la face
 - Œdème en "pèlerine" du thorax, cou et visage, avec comblement des creux sus-claviculaires
 - Circulation veineuse collatérale pré-thoracique
- Compression du canal thoracique :
 - Souvent asymptomatique
 - Exceptionnellement : œdème du membre supérieur gauche, chylothorax et ascite chyleuse
- Compression nerveuse :
 - *Syndrome récurrentiel gauche* : dysphonie (ADP sous-aortique le plus souvent)
 - *Syndrome de Claude Bernard Horner* : myosis, ptosis, énoptalmie (compression du plexus sympathique cervical)
 - *Syndrome de compression du pneumogastrique* : hypersialorrhée, bradycardie
 - *Atteinte du phrénique* : paralysie d'une coupole diaphragmatique
- Compression/envahissement de l'œsophage : dysphagie

4. Syndromes paranéoplasiques : surtout dans les CBPC, rares dans les CBNPC (voir cours CPC)

- Hippocratisme digital : isolé, ou associé à une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie et Foix
- Hypercalcémie :
 - Hyperparathyroïdisme para-néoplasique ou lyse osseuse
 - Troubles du comportement, du rythme cardiaque ou digestifs
- Syndrome de Schwartz-Bartter :
 - Sécrétion inappropriée d'ADH
 - Exclusif aux CBPC
- Syndrome de Cushing para-néoplasique : exclusif aux CBPC
- Pseudo-myasthénie de Lambert-Eaton :

- Fatigabilité musculaire extrême
- Aspect EMG caractéristique (bloc neuromusculaire présynaptique)
- Neuropathie sensitive de Denny Brown :
 - Tableau de multinévrite principalement sensitive périphérique

5. Radiographie systématique :

- Dépistages systématiques (cancer, tuberculose, asbestose) : peu rentable dans le cancer du poumon
- L'interrogatoire retrouve souvent des symptômes négligés par le patient

6. Signes de dissémination métastatique :

- Métastases cérébrales :
 - Crise d'épilepsie, déficit moteur (AVC-like), HIC
- Métastases osseuses :
 - Douleur, fracture pathologique, manifestations pseudo-rhumatismales, signes d'hypercalcémie (généraux, neurologique ou rénaux)
- Métastases hépatiques :
 - Rarement révélatrices
 - AEG franche, douleur hépatiques, ictère, hoquet, ou simple anomalie biologique asymptomatique
- Métastases surrénaliennes :
 - Douleurs lombaires latéralisées quand très volumineuses
 - Insuffisance surrénalienne exceptionnellement révélatrice

4.2. Examen clinique

1. Interrogatoire :

- Signes thoraciques : toux (apparition/modification), dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie
- Signes généraux : perte de poids, anorexie, dégoût du tabac, fébricule
- Signes à distance : modification de la voix, des ongles, point douloureux...

2. Examen pulmonaire :

- Mobilité des hémithorax
- Douleur provoquée
- Percussion, vibrations vocales, auscultation

3. Examen extra-pulmonaire :

- Aires ganglionnaires +++
- Foie et rate
- Hippocratisme digital
- Circulation veineuse (turgescence, collatérale thoracique)
- Examen neurologique complet
- Douleurs osseuses provoquées ou spontanées
- Signes cardiaques droits

4.3. Examens para-cliniques

4.3.1. Imagerie

1. Radiographie thoracique :

- Permet de situer la tumeur et les troubles associés ; peut montrer des signes directes ou indirectes
- Normale dans 1% des cas (petits cancers proximaux, et à développement intra-bronchique)
- *Opacité hilare* : image la plus typique
- *Adénopathies médiastinales* : parfois au premier plan
- *Images indirectes* : atélectasie, condensation pneumonique, image hydro-aérique
- *Anomalies pleurales* : calcifications, épaissements (asbestose, pleurésie, pneumothorax...)
- Toujours essayer de comparer aux radiographies anciennes (temps de dédoublement = facteur pronostic)

2. TDM thoracique :

- Doit prendre des apex aux glandes surrénales
- Précise la tumeur, ses rapports, les adénopathies, l'état du parenchyme
- Tout en sachant que dans certains cas, la TDM est limitée (en particulier en ce qui concerne les rapports, et les adénopathies médiastinales)

4.3.2. Biologie : Marqueurs tumoraux

- Faible apport diagnostique : aucun marqueur sérique spécifique à l'heure actuelle
- *ACE (Antigène Carcino-Embryonaire)* : inconstant, surtout en cas d'ADK et de métastases hépatiques
- *SCC (Antigène Squamous Cell Carcinoma)* : plus spécifique des carcinomes épidermoïdes
- *NSE (Neuron Specific Enolase)* : surtout dans les CPC
- *Cyfra 21* : intérêt démontré dans le pronostic, mais pas dans le diagnostic
- D'autres anomalies peuvent refléter des métastases :
 - Hypercalcémie ⇒ métastases osseuses (ou syndrome para-néoplasique dans 50% des cas)
 - PgAL, Transaminases, bilirubine ⇒ métastases hépatiques
 - Myélémie ou anémie arégénérative, leucopénie, thrombopénie ⇒ envahissement médullaire

4.3.3. Histologie

1. Fibroscopie bronchique :

- Examen clé, surtout pour les tumeurs proximales (jusqu'au sous-segmentaires)
- Bourgeons, infiltration, compression extrinsèque (moins spécifique)

- Pour les distales, les prélèvements à l'aveugle ne sont positifs que dans un quart des cas
- Biopsies, aspirations et brossages ; seule l'histologie apporte le diagnostic de certitude, la cytologie est limitée (possibilité d'immunohistochimie sur cytobloc)

2. **Biopsie transpariétale :**

- Pour les lésions périphériques, permet des prélèvements de qualité avec une grosse aiguille

3. **Médiastinoscopie :**

- Utile pour confirmer un envahissement ganglionnaire

4. **Thoracoscopie :**

- Permet de biopsier les lésions périphériques

4.4. Bilan diagnostique

- Privilégier les prélèvements histologiques : Au moins 3 biopsies, 5 au mieux, fixées dans du formol
- Les cytoblocs peuvent être utilisés pour les études moléculaires
- Si pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire en coloration classique ⇒
 - Recherche de mucine
 - Étude IHC TTF1 et P40
 - Marqueurs neuroendocrines seulement si morphologie neuroendocrine
 - CK7 et CK20 pas systématiquement

- CBNPC sans morphologie glandulaire, malpighienne ou neuroendocrine ⇒ Mucines (neutres et/ou acides) :
 - Mucines + ⇒ Adénocarcinome d'architecture solide
 - Mucines - ⇒ IHC TTF1 et P40 (TTF1/P40) :
 - +/- ⇒ adénocarcinome
 - -/- ⇒ CBNPC NOS (Not Otherwise Specified)
 - +/+ ⇒ adénocarcinome ou carcinome adénoïde kystique
 - -/+ ⇒ carcinome malpighien

- Recherche de l'expression de PDL1 en IHC systématique dans tous les CBNPC avancés ou métastatiques
- Recherches d'altérations moléculaires systématique (si on dispose d'assez de tissu, ou sur ADN tumoral circulant) dans les cancers de *stade avancé* soit : *non épidermoïde* OU *épidermoïde chez un non fumeur* - A rechercher systématiquement :
 - Mutations : EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), HER2
 - Translocations : ALK, ROS1

5. Bilan pré-thérapeutique

5.1. Bilan d'extension (TNM)

Classification TNM 8e édition :

Tumeur (T)		
	Taille	Rapports
Tx	Primitif inconnu ou prouvée (cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires) mais invisible à l'imagerie et à l'endoscopie	
T0	Absence de tumeur identifiable	
Tis	Carcinome in situ	
T1	≤ 3 cm	<u>ET</u> entourée de poumon ou de plèvre viscérale, pas d'invasion plus proximale qu'une bronche lobaire à l'endoscopie
	T1a(mi) : ADK mini-invasif T1a : ≤ 1 cm T1b : ≤ 2 cm T1c : ≤ 3 cm	
T2	> 3 cm, ≤ 5 cm	<u>OU</u> un de ces éléments : - Atteinte bronche souche, quelque soit la distance à la carène, sans atteinte de cette dernière - Atteinte plèvre viscérale - Atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a : ≤ 4 cm T2b : ≤ 5 cm	
T3	> 5 cm, ≤ 7 cm	<u>OU</u> nodule(e) pulmonaire(s) distinct(s) dans le même lobe <u>OU</u> un de ces éléments : - Atteinte pariétale (inclue les tumeurs du sommet) - Atteinte du nerf phrénique - Atteinte plèvre pariétale ou péricardique
T4	> 7 cm	<u>OU</u> nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) homolatéral(aux), lobe différent <u>OU</u> atteinte de soit : - Médiastin - Cœur et gros vaisseaux - Trachée - Diaphragme - Nerf récurrent - Œsophage - Corps vertébraux - Carène
Adénopathies (N)		
Nx	Inconnu	
N0	Absence	

Tumeur (T)		
	Taille	Rapports
N1	Homolatérales, incluant extension directe (péri-bronchique et/ou hilaires)	
N2	Médiastinales homolatérales et/ou sous-carénaires	
N3	Médiastinales/hilaires contro-latérales, ou scaléniques ou sus-claviculaire (homo- ou controlatérales)	
Métastases (M)		
M0	Absence	
M1a	Nodules séparés controlatéraux <u>OU</u> nodules pleuraux <u>OU</u> pleurésie ou péricardite maligne	
M1b	Une seule métastase dans un seul site métastatique	
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

Classification par stade :

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

	N0	N1	N2	N3	M1a,b	M1c
T1(a,b,c)	Ia(1,2,3)	Ib	IIa	IIb	IVa	IVb
T2(a,b)	Ib,IIa	IIb	IIa	IIb	IVa	IVb
T3	IIb	IIa	IIb	IIc	IVa	IVb
T4	IIa	IIa	IIb	IIc	IVa	IVb

TisN0M0 = stade 0 ; T1a(mi)N0M0 = Ia-1

5.1.1. Extension tumorale (T)

5.1.1.1. Médiastin

- **TDM** : examen de référence et de première intention (IRM utile pour les rapports cardio-vasculaires)
- **Fibroscopie** : examen diagnostic ; peut être un moyen indirecte de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration, bourgeonnement)
- **Écho-endoscopie (trans-bronchique, trans-œsophagienne)** : performants pour dépister l'extension vasculaire et œsophagienne

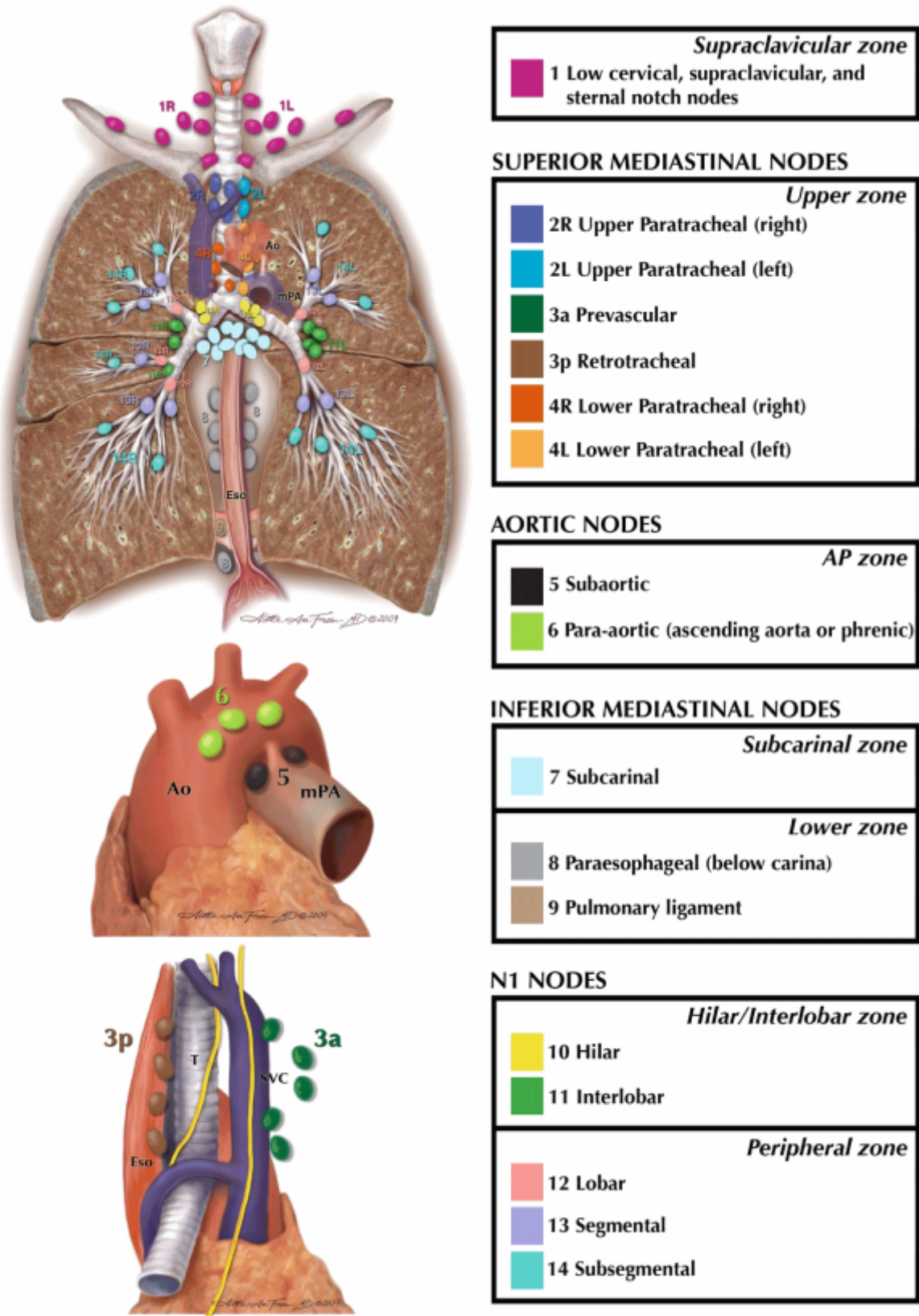
5.1.1.2. Paroi

- **Radiographie** : lésions évidentes (lyses costales, atteinte pleurale majeure)
- **TDM** : affine le diagnostic ; liseré graisseux extra-pleural ⇒ extension pariétale écartée
- **IRM** : en cas de doute à la TDM, elle précise l'atteinte de :
 - Gouttière costo-vertébrale
 - Trous de conjugaison et espace péri-dural
 - Vertèbres, vaisseaux, nerfs (pour les tumeurs de l'apex)
 - Diaphragme
- **Étude du liquide pleural** :
 - Ponction (+/- échoguidage) et étude cytologique
 - Thoracoscopie si confirmation du caractère néoplasique requise chez une tumeur potentiellement extirpable (et cytologie du liquide négative)

5.1.2. Extension ganglionnaire intra-thoracique (N)

- **TDM** : précise les adénopathies (taille, nombre, topographie), sans pouvoir affirmer/infirmier le caractère néoplasique
 - Plus la taille est grande, plus l'envahissement est fréquent (30% entre 1 et 2 cm, > 70% au-delà de 2 cm)
 - IRM pas supérieure à la TDM dans cette indication
- **Endoscopie** : suspecte la présence d'ADP comprimant les VA ; permet de réaliser des ponctions per-endoscopiques trans-bronchiques à l'aiguille de Wang (écho-endoscopie)
 - Echo endo-bronchique : stations 2, 3, 4, 7, 10, 11
 - Echo endo-oesophagienne : stations 5, 7, 8, 9
- **TEP** : plus grande spécificité et sensibilité que la TDM, même s'il existe des faux positifs et négatifs
 - Indication pour les patients potentiellement opérables ou relevant d'une radiothérapie curative
 - Si TEP positif, confirmation histologique nécessaire si possible, si cela doit changer la prise en charge
- **Médiastinoscopie** : acte chirurgical à faible morbidité ; explore 2, 4, 7, 10R ; pas indispensable si pas d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP
- **Thoracoscopie gauche** : explore les stations 5 et 6 (L)

Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux (IASLC 2009) :



5.1.3. Extension métastatique (M)

- Le recherche des toutes les métastases n'est pas forcément nécessaire si on a déjà une ou plusieurs métastases identifiées

- La preuve histologique n'est justifiée que si elle est unique et si cela peut modifier la stratégie thérapeutique
- Seul un nodule contro-latéral isolé non accessible à l'endoscopie peut justifier une démarche complémentaire (biopsie scanno-guidée et/ou TEP)
- Exploration des surrénales indispensable sur la TDM initiale
- Métastases osseuses :
 - Mise en évidence : TEP plus sensible et spécifique que scintigraphie osseuse
 - Radiographie dirigée et/ou TDM et/ou IRM indispensable pour affirmer avec une bonne fiabilité l'extension osseuse (lyse)
- Métastases cérébrales : recherche recommandée (IRM = référence, TDM APC si délai excessif)
- TEP recommandée en particulier chez les patients opérables, candidats à une radiothérapie curative, ou métastase apparemment unique $\Rightarrow$ permet de dépister les métastases intra-abdominales, intra-thoracique et osseuses (mais pas le cerveau)

5.2. Bilan pré-opératoire

5.2.1. Recommandations ERS/ESTS

[fin1] Résection possible jusqu'à pneumonectomie

[fin2] Résection possible, étendue à discuter

[fin3] Pneumonectomie ou lobectomie non recommandée

- VEMS et DLCO $> 80\%$ $\Rightarrow$ **[fin1]**
- VEMS ou DLCO $< 80\%$ $\Rightarrow$ Epreuve d'effort avec VO_2 max :
 - $> 75\%$ (20 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **[fin1]**
 - $< 35\%$ (10 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **[fin3]**
 - entre 35 et 75% $\Rightarrow$ VEMS_{po} et DLCO_{po} (en % de la théorie) :
 - VEMS ET DLCO $> 30\%$ $\Rightarrow$ **[fin2]**
 - VEMS OU DLCO $< 30\%$ $\Rightarrow$ VO_2 max_{po} (en % de la théorie) :
 - $> 35\%$ (10 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **[fin2]**
 - $< 35\%$ (10 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **[fin3]**

5.2.2. Recommandations ACCS

Évaluation cardio-vasculaire :

FDR	Score
Créatinine $> 176 \mu\text{mol/l}$	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie cérébro-vasculaire	1,5
Pneumonectomie envisagée	1,5
Score	Mortalité post-op

FDR	Score
0 (A)	1,5%
1 à 1,5 (B)	5,8%
> 1,5 à 2,5 (C)	9%
> 2,5 (D)	23%

- Score cardio-vasculaire > 1 $\Rightarrow$ VO₂ max :
 - > 75% (20 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **risque faible**
 - > 35% (10 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **risque modéré**
 - < 35% (10 ml/kg/min) $\Rightarrow$ **risque élevé**
- Score cardio-vasculaire < 1 (normal ou risque faible) $\Rightarrow$ VEMS_{po} et DLCO_{po} (scintigraphie en option) :
 - VEMS et DLCO > 60% $\Rightarrow$ **risque faible**
 - VEMS ou DLCO < 30% $\Rightarrow$ **contre-indication opératoire**
 - VEMS ou DLCO < 60% $\Rightarrow$ TM6 ou escalier :
 - TM6 > 400m ou escalier > 22m $\Rightarrow$ **risque faible**
 - TM6 < 400m ou escalier < 22m $\Rightarrow$ VO₂ max

5.3. Données cliniques et biologiques

- **Traitement chirurgical écarté si :** (dans ce cas, on ne réalisera que les investigations permettant d'adapter la PEC palliative)
 - Comorbidité contre-indiquant définitivement une exérèse ou une AG
 - Cancer manifestement disséminé (ADP superficielles, atteintes cutanées...)
 - Âge physiologique très élevé
- **Recherche complète de métastases impérative si :**
 - Clinique :
 - AEG sévère (PS > 2)
 - Amaigrissement > 10%
 - Douleurs osseuses
 - Adénomégalies
 - Signes neurologiques
 - Biologie :
 - Hyperleucocytose
 - Hypo-albuminémie
 - VS très élevée
 - Hypercalcémie
 - Phosphatases alcalines et LDH fortement élevées
- **Marqueurs tumoraux :** aucune utilité (sensibilité et spécificité faibles)

6. Traitement

6.1. Stades cTNM I et II (tumeur localisée)

Arbre décisionnel : RCP :

- **Patient inopérable :**
 - *Radiothérapie stéréotaxique*
 - Options : radiothérapie conventionnelle, chimio-radiothérapie, thermo-ablation
- **Patient opérable :**
 - Chirurgie : *lobectomie + curage ganglionnaire*
 - Options : chirurgie plus limitée dans des cas sélectionnés, chimiothérapie pré-opératoire
 - **Exérèse incomplète :**
 - R2 : *Radio-chimiothérapie (idem IIIa)*
 - R1 :
 - Résidus microscopique (hors cytologie plèvre/péricarde) : *Radiothérapie*
 - Tranche de section envahie : *Reprise ou Radiothérapie*
 - Ris : *Surveillance*
 - **Exérèse complète :**
 - Ia à Ib : *Surveillance*
 - Ila à IIb :
 - *Chimiothérapie adjuvante* (Cisplatine + Vinorelbine 4 cycles ; ou Carboplatine + Paclitaxel si CI au cisplatine)
 - pN2 :
 - *Chimiothérapie adjuvante* (Cisplatine + Vinorelbine 4 cycles ; ou Carboplatine + Paclitaxel si CI au cisplatine)
 - Option : *Radiothérapie médiastinale*

6.1.1. Patient opérable

6.1.1.1. Attitude thérapeutique

- Chirurgie d'exérèse complète anatomique + curage ganglionnaire complet
- Lobectomie = standard ; chirurgie vidéo assistée possible pour les stades précoces
- Chimiothérapie pré-opératoire possible (RCP)
- La structure hospitalière doit être spécialisée et capable d'assumer des suites post-op compliquées
- Curage minimal recommandé :

- **LSD, LM** : 2, 4, 7, 8, 10, 11, intra-pulmonaires
- **LID, LIG** : 4, 7, 8, 9, 10, 11, intra-pulmonaires
- **LSG** : 5, 6, 7, 8, 10, 11, intra-pulmonaires
- **Si atteinte de 7 ou 4L** : curage du médiastin supérieur (2, 3)
- Définition SFCTCV de la qualité de la résection :
 - **R0** : marges histologiquement saines
 - **R1** : marges histologiquement non saines, épanchements malins (pleural, péricardique)
 - **R2** : résidus macroscopiques (tumeur, ganglions)

6.1.1.2. Exérèse incomplète

- **R2** : chimio-radiothérapie (idem stades localement avancés)
- **R1 (hors cytologie pleurale ou péricardique)** : RCP (reprise chirurgicale si possible, radiothérapie...)
- **Simple carcinome in situ aux alentours de la tranche de section ou exérèse limitée (< cm de la tumeur)** : surveillance

6.1.1.3. Après l'exérèse

- **Stades pII et pIII :**
 - *Chimiothérapie* post-op systématique (selon état général) : Cisplatine 80 mg/m² J1 + Vinorelbine 30 mg/m² J1-J8, 4 cycles de 21 jours
 - À débiter 4 à 8 semaines après la chirurgie
 - Options :
 - Carboplatine + Paclitaxel après RCP (si contre-indication documentée au cisplatine)
 - Cisplatine + Drogue de 3e génération après RCP (si effet secondaire constaté à la Vinorelbine)
 - *Radiothérapie* post-op non indiquée pour les pN0-1 ; possible pour les IIIa N2 (radiothérapie médiastinale) ⇒ diminue le risque de rechute locale, sans améliorer la survie
 - Si radiothérapie, après la fin de la chimiothérapie
- **Stade pI** : pas d'indication à la chimiothérapie ou à la radiothérapie

6.1.1.4. Divers

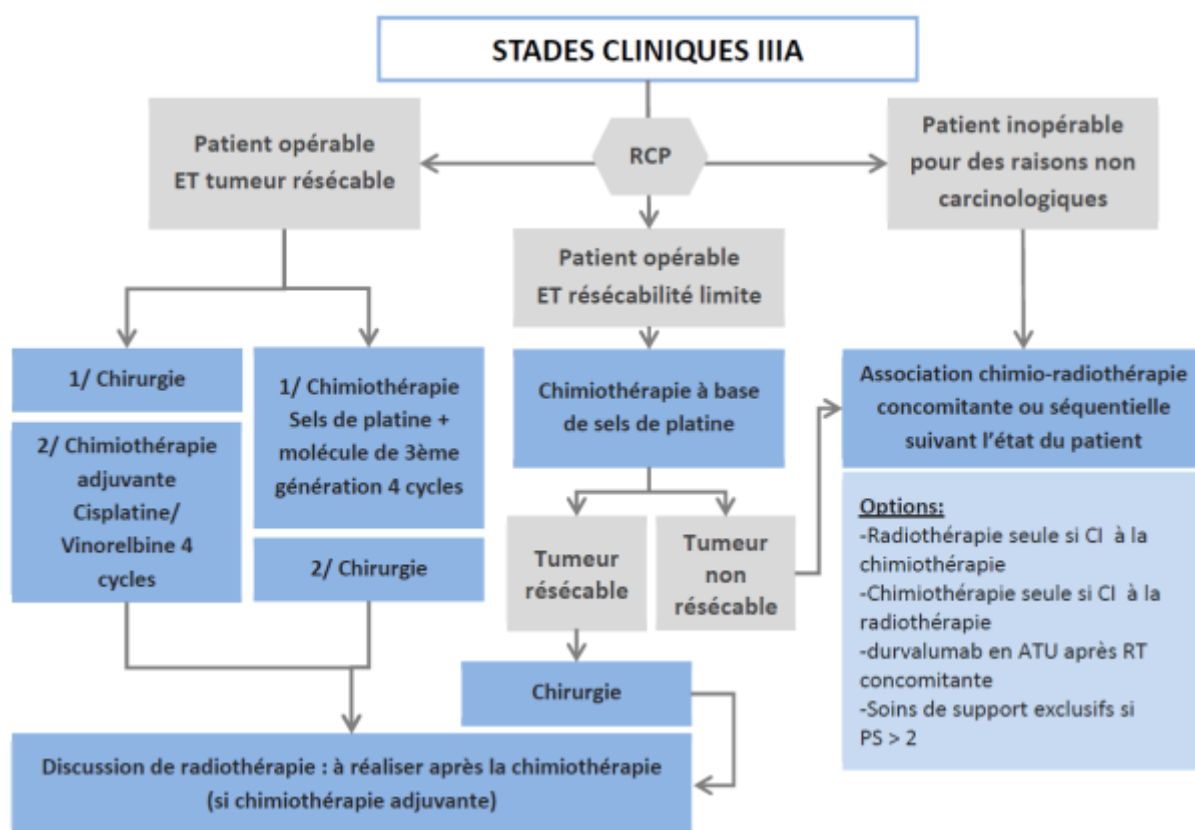
- **EFR limite, patient âgé ou fragile** : on peut discuter un geste limité (segmentectomie) même si la fréquence des récurrences locales est plus importantes (RCP)
- **Tumeurs de petite taille (< 2 cm)** : exérèse limitée (segmentectomie) + curage possible pour les cN0 (RCP)
- **T3 par atteinte pariétale** : exérèse complète : radiothérapie post-op pas nécessaire ; doute : radiothérapie à discuter en RCP

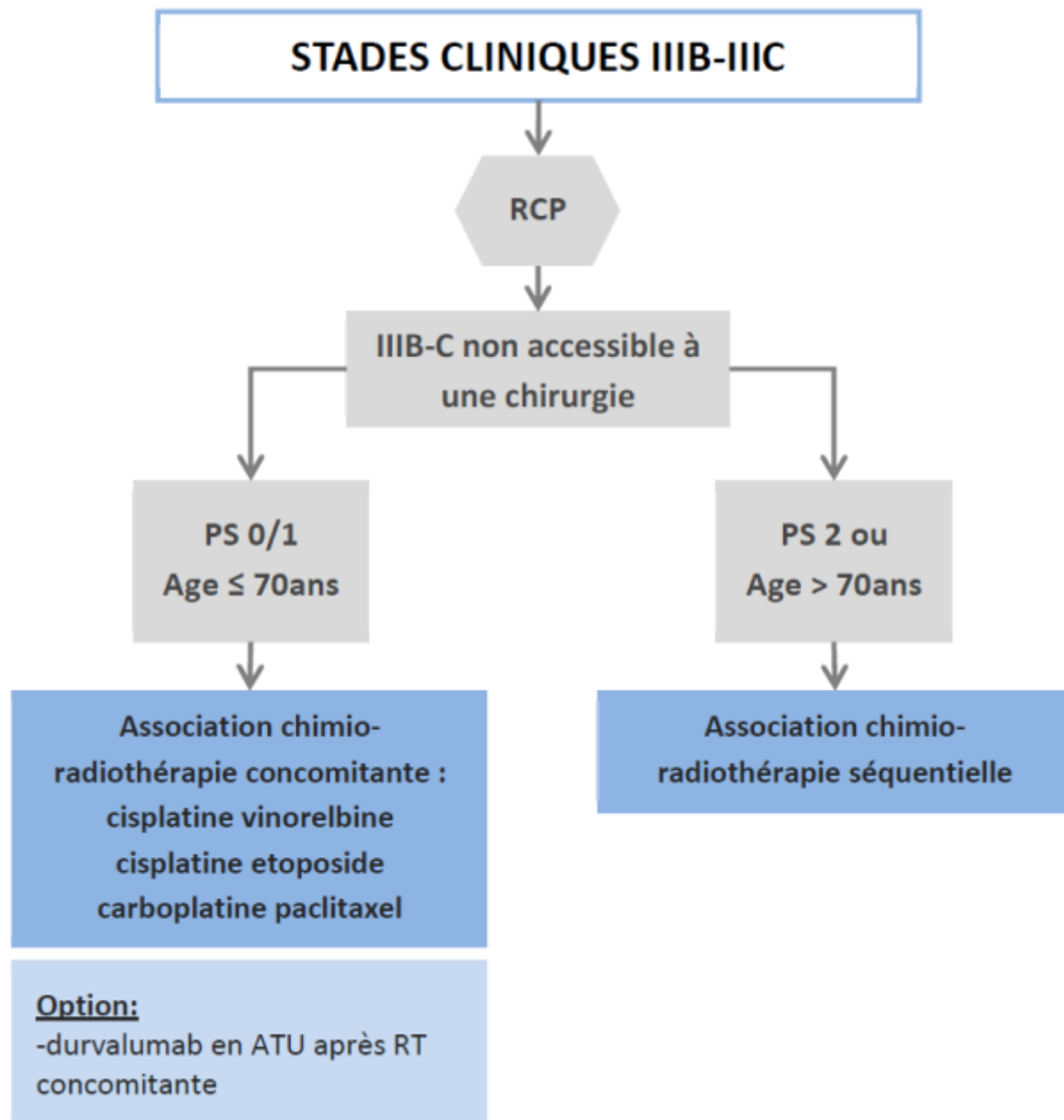
6.1.2. Patient non opérable

- **Radiothérapie** à visée curative (stéréotaxique pour les N0, conventionnelle si impossible (RCP)) ; possible (RCP) même sans diagnostic histologique (lésion suspecte, évolutive, hypermétabolique) après avoir éliminer une cause infectieuse
- **Chimiothérapie** associée possible (RCP) pour les IIb
- Option : ablation thermique pour les tumeurs < 3 cm

6.2. Stades IIIa,b,c (tumeur localement avancée)

- Attitude selon la possibilité de résection : tous les cas sont à discuter en RCP
- Une médiastinoscopie peut aider à la décision dans les cas difficiles
- L'envahissement microscopie est de meilleur pronostic que l'envahissement massif, un seul relais ganglionnaire atteint est mieux que plusieurs





6.2.1. Chirurgie possible (IIIA résécable, patient opérable)

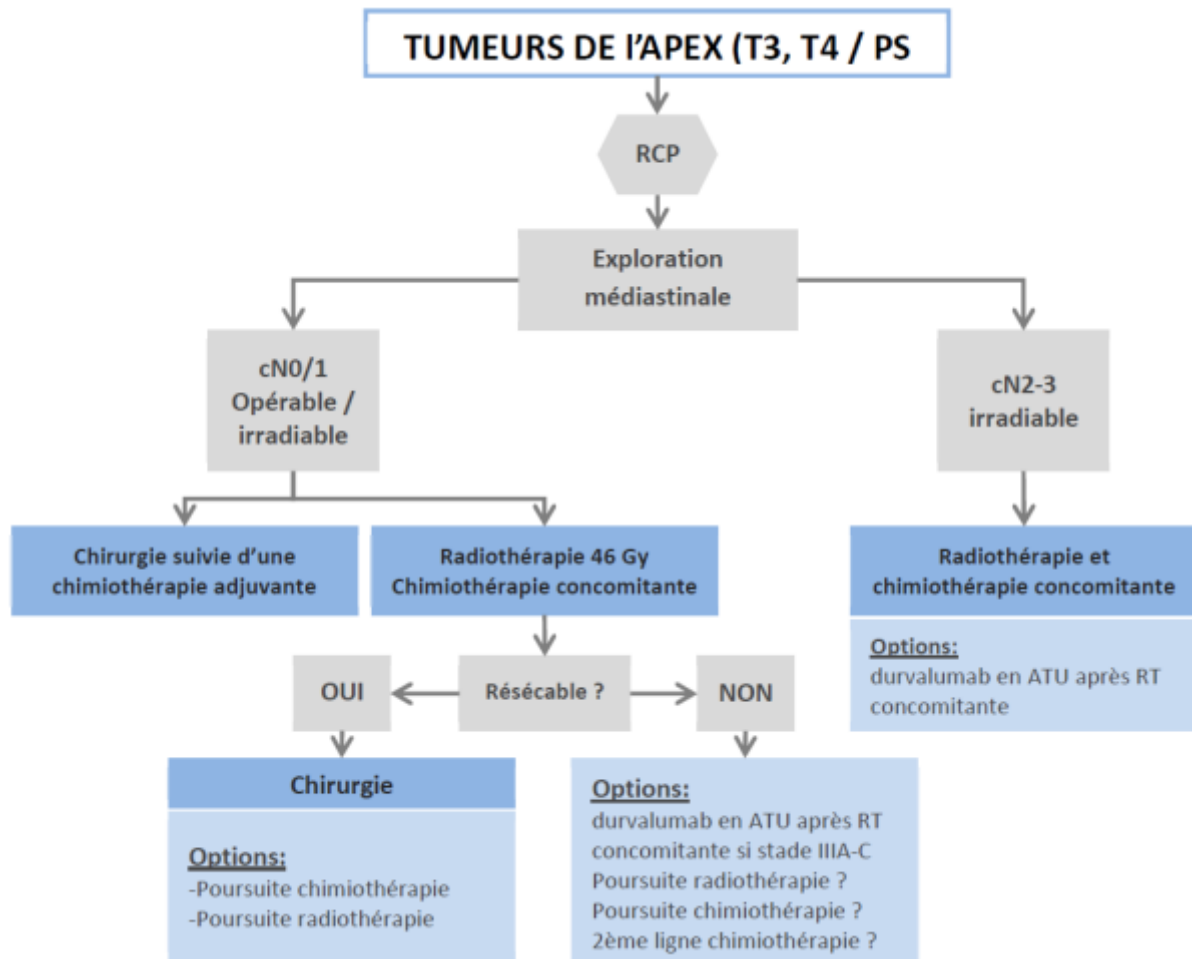
- Soit :
 - 2 à 4 cycles de *chimiothérapie* à base de cisplatine, *puis chirurgie* d'exérèse + curage complet (carboplatine si contre-indication au cisplatine)
 - *Chirurgie puis chimiothérapie* post-op (Cisplatine + Vinorelbine, 4 cycles)
- Exérèse incomplète ⇒ *radiothérapie* systématiquement discutée (RCP) ; option : radiothérapie pour les IIIa N2 (diminue le risque de rechute locale, sans amélioration de la survie)
- *Chimio-radiothérapie* pré-op non indiquée
- IIIa N2 marginalement résécable, la chirurgie est à discuter en cas de non réponse à la chimiothérapie
- IIIa T4N0M0 : ne doivent pas être systématiquement exclus d'un traitement local

6.2.2. Chirurgie impossible (IIla non résécable, IIlb, IIlc, patient non opérable)

- Association chimio-radiothérapie (selon état du patient) :
 - 2 à 4 cures à base de sels de platine
 - 66 Gy en étalement classique
- **Concomitante** : recommandée pour les patients en bonne état (PS 0 ou 1), sans comorbidités, < 70 ans
 - Radiothérapie de conformation indispensable
 - Chimiothérapie : à base de sel de platine, sans Gemcitabine ; 3 schémas les plus utilisés :
 - Cisplatine 80 mg/m² J1 + Vinorelbine 15 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours)
 - Cisplatine 50 mg/m² J1,8 + Etoposide 50 mg/m² J1,5 (cycles de 28 jours)
 - Carboplatine AUC 2 J1,8,15,22,29,36,43 + Paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15,22,29,36,43
 - Option : Cisplatine 75 mg/m² J1 + Pemetrexed (500 mg/m²) J1 (cycles de 21 jours)
- **Séquentielle** : préconisée chez les patients PS > 1, âgé ou fragile
- Radiosensibilisation non recommandée
- *Durvalumab* : 1 à 6 semaines après la fin du traitement, 10 mg/kg chaque 2 semaines, pendant 12 mois, dans les stades III non résécables ⇒ amélioration importante de la survie sans progression (16,8 mois vs 5,6 mois), réduction du risque métastatique
 - Ne doit être entrepris que si pneumopathie radique < grade CTC2
 - Bon profile de tolérance

6.2.3. Cas particulier : tumeurs de l'apex (Pancoast Tobias "pur" ou "assimilé")

- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association chimio-radiothérapie concomitante, 46 Gy puis évaluation : chirurgie et/ou poursuite jusqu'à 66 Gy
- Patient fragile, non opérable : radio-chimiothérapie, voir radiothérapie seule si mauvais état général et douleur
- N2 prouvé ⇒ aucun bénéfice à un acte chirurgical
- Option : radiothérapie, puis chirurgie, puis chimiothérapie



6.3. Stades IV (tumeurs métastatiques)

- La chimiothérapie augmente la durée et la qualité de vie
- À base de sels de platine pour PS 0 ou 1, adapté pour PS 2 et > 70 ans
- Recherche de l'expression de **PDL1** en IHC **systématique** dans tous les **CBNPC avancés ou métastatiques**
- Recherches d'**altérations moléculaires systématique** (si on dispose d'assez de tissu, ou sur ADN tumoral circulant) dans les cancer de *stade avancé* soit : *non épidermoïde* OU *épidermoïde chez un non fumeur* - A rechercher systématiquement :
 - Mutations : EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), HER2
 - Translocations : ALK, ROS1
- Chez un non fumeur (< 100 cigarettes dans toute la vie) avec une forte fréquence d'altérations ciblables (EGFR 52%, ALK 8% notamment), il est conseillé de disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire AVANT de débuter le traitement
- Si on obtient un marqueur positif au cours d'une 1ère ligne de chimiothérapie, il est recommandé de poursuivre la ligne actuelle, la thérapie ciblée peut être débutée en entretien (en cas de contrôle de la maladie) ou en 2e ligne (après progression)

6.3.1. Protocoles thérapeutique de première ligne (en l'absence d'altérations ciblables EGFR, BRAF, ALK, ROS1)

6.3.1.1. Patient en bon état (PS 0 ou 1)

- **PDL1 $\geq$ 50%** : Pembrolizumab 200 mg/3 semaines
- **PDL1 < 50% ou contre-indication au Pembrolizumab** : chimiothérapie, association sel de platine + drogue de 3e génération ; aucun protocole n'a démontré de supériorité par rapport à un autre :
 - Cisplatine, Vinorelbine : Cisplatine 80 mg/m² J1 + Vinorelbine 30 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours), ou Vinorelbine per os 60 mg/m² les 3 premières prises, puis 80 mg/m² en l'absence de toxicité
 - Cisplatine, Gemcitabine : Cisplatine 80 mg/m² J1 + Gemcitabine 1250 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours)
 - Cisplatine, Docetaxel : Cisplatine 75 mg/m² J1 + Docetaxel 75 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
 - Cisplatine, Pemetrexed (non épidermoïde) : Cisplatine 75 mg/m² J1 + Pemetrexed 500 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
 - Carboplatine, Paclitaxel : Carboplatine AUC 6 J1 + Paclitaxel 200 mg/m² en 3h J1 (cycles de 21 jours)
- **Bevacizumab** : associé à la chimiothérapie, puis poursuivi jusqu'à progression ou toxicité, dans les carcinomes *non épidermoïdes*
 - 15 mg/kg chaque 3 semaines associé au Carboplatine ; 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg associé au Cisplatine
 - Bénéfice en terme de survie globale
 - Présence de métastase cérébrale n'est pas une contre-indication (sauf saignement actif)

6.3.1.2. Patient en mauvais état (PS 2, contre-indication au cisplatine, fragile, comorbidité)

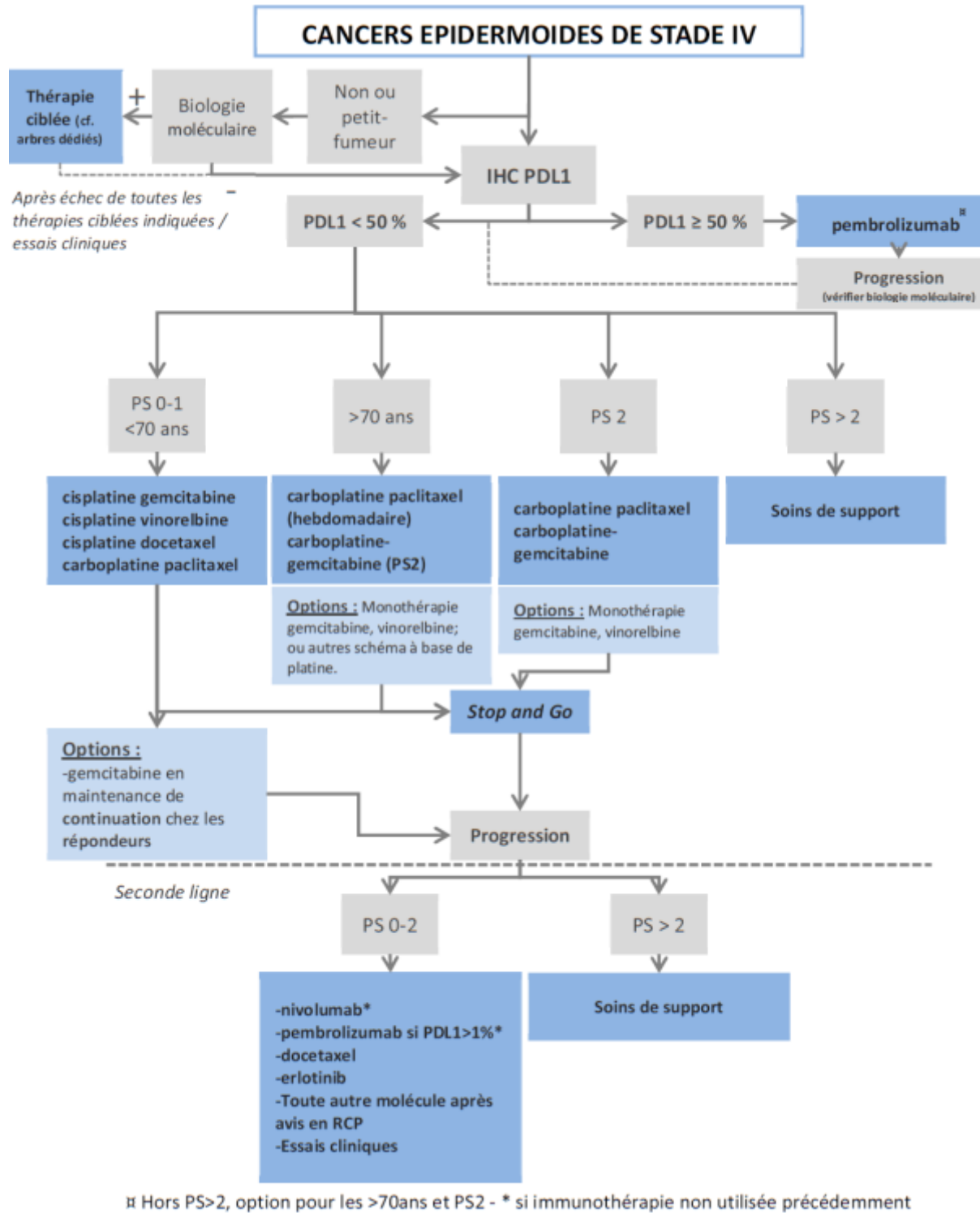
- **Pembrolizumab** : jamais évalué chez les patients PS 2, mais il reste à discuter en RCP (si PDL1 $\geq$ 50%)
- **Nivolumab** : a lui été évalué dans ce contexte, efficacité moindre par rapport à PS 0-1, sans augmentation des effets secondaires
- **Chimiothérapie** : reste le standard
 - Carboplatine, Paclitaxel :
 - Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 200 mg/m² en 3h J1 (cycles de 21 jours)
 - Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 90 mg/m² en 1h J1,8,15 (cycles de 28 jours)
 - Carboplatine, Gemcitabine : Carboplatine AUC5 J1 + Gemcitabine 1000 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours)
 - Carboplatine, Pemetrexed (non épidermoïde) : Carboplatine AUC5 J1 + Pemetrexed 500 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
- **Options** :
 - Monothérapies :
 - Gemcitabine 1250 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours)
 - Vinorelbine hebdomadaire 30 mg/m² IV ou 60 mg/m² per-os les 3 premières

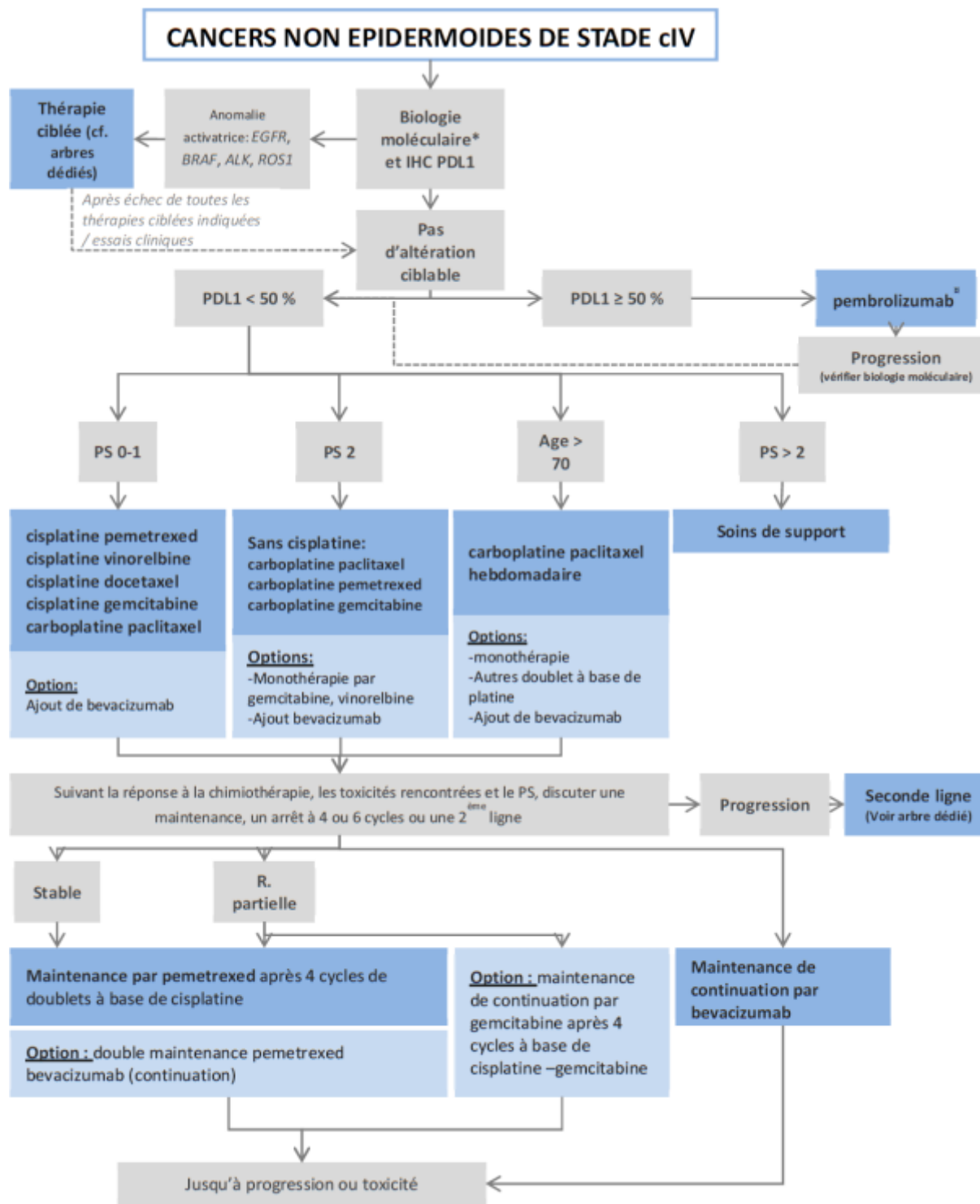
prises, puis 80 mg/m² si pas de toxicité

- Adjoindre Bevacizumab chez les non-épidermoïdes
- PDL1 ≥ 50% : Pembrolizumab 200 mg IV / 21 jours, jusqu'à toxicité ou progression

6.3.1.3. Patient de plus de 70 ans

- Quelque soit le PS (sauf 3) : Carboplatine + Paclitaxel en schéma hebdomadaire ⇒ avantage en terme de réponse et survie sans progression globale par rapport à une monothérapie
 - Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 90 mg/m² J1,8,15 en 1h (cycles de 28 jours)
- Option : Pembrolizumab si PS 0,1 et PDL1 ≥ 50% (200 mg IV J1, cycles de 21 jours, jusqu'à toxicité ou progression)
- Options : adjoindre Bevacizumab (non-épidermoïde), monothérapie (Gemcitabine ou Vinorelbine IV ou per-os), autres schémas à base de sels de platine (Pemetrexed, Gemcitabine)





6.3.1.4. Durée optimale du traitement

- **Chimiothérapie** : 4 (en cas de stabilité) à 6 cycles (en cas de réponse)
- **Bevacizumab** : jusqu'à progression ou toxicité
- **Maintenance** : jusqu'à progression ou toxicité, la décision de mise en route après 4 cures dépend de l'évolution tumorale, l'état du patient, les toxicités constatées
- **Immunothérapie** : pas assez de données, on peut aller jusqu'à 2 ans

6.3.2. Chimiothérapie de maintenance

- Systématiquement envisagée chez tout patient ≤ 70 ans, stable ou répondeur à l'issue de la chimiothérapie d'induction
- Continuation ou Switch maintenance
- Pemetrexed 500 mg/m² J1 (cycles de 21 jours) en continuation ou en switch
- Bevacizumab 7,5 ou 15 mg/kg J1 (cycles de 21 jours) en continuation seulement
- Options :
 - Gemcitabine 1250 mg/m² J1,8 (cycles de 21 jours) en continuation (si réponse)
 - Association Bevacizumab + Pemetrexed (patients sélectionnés, RCP)

6.3.3. Protocoles de 2e et 3e ligne

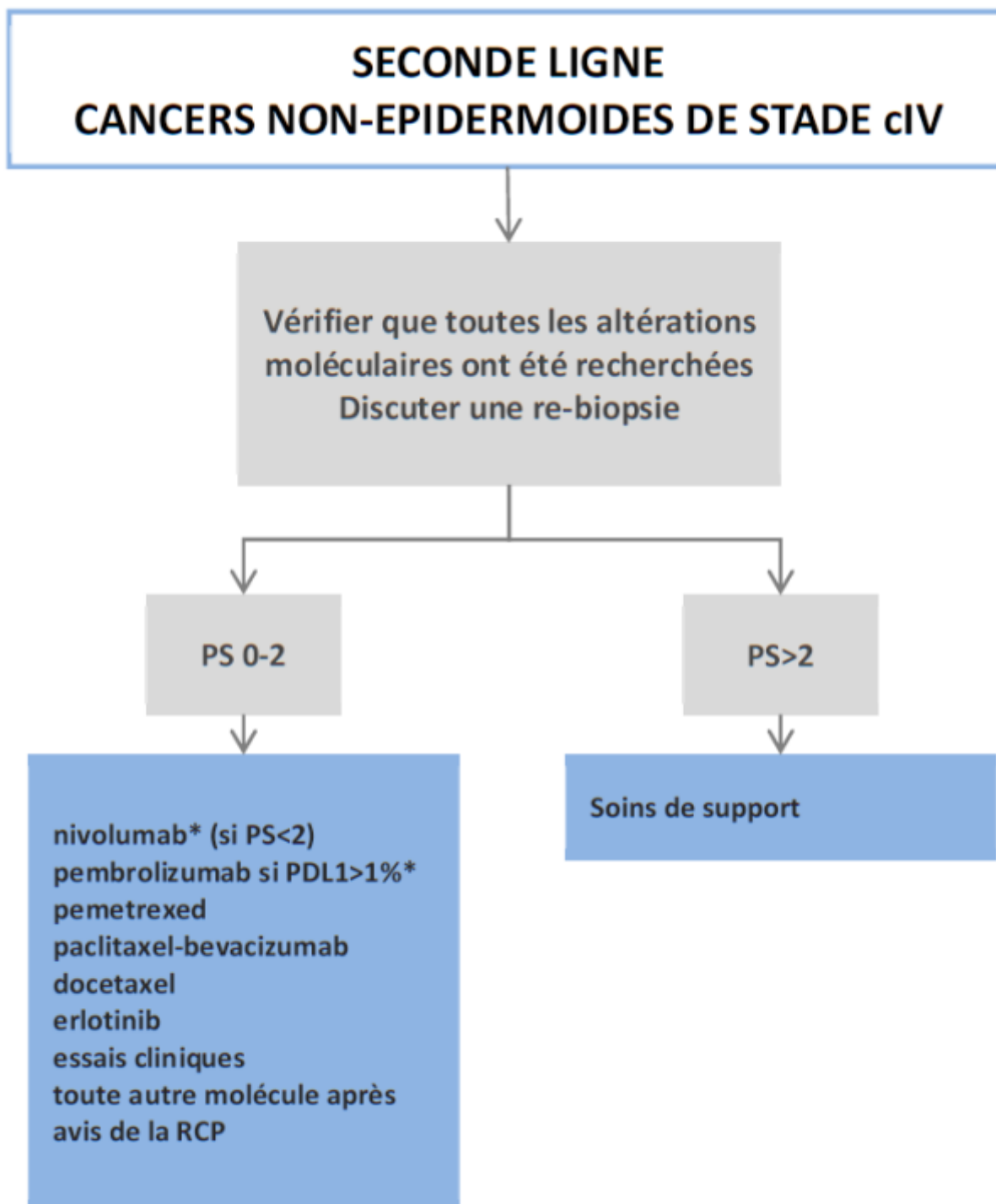
- Il est recommandé de proposer un traitement de 2e ligne chez tout patient éligible, répondeur ou non, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance ; ce traitement dépend des molécules utilisées avant, du PS et de l'histologie
- Immunothérapie en première ligne $\Rightarrow$ Chimiothérapie (idem 1ère ligne), selon état général (pas de nouvelle immunothérapie en 2e ligne)
- A la 2e ligne de chimiothérapie : pas de limite dans le nombre de cycles, durée à évaluer de façon individuelle, peut être prolongée si efficacité et tolérance

6.3.3.1. Carcinome épidermoïde

- Dans l'ordre (efficacité) :
 - Nivolumab 3 mg/kg J1 (cycles de 14 jours)
 - Pembrolizumab 2 mg/kg J1 (cycles de 21 jours) si PDL1 > 1%
 - Docetaxel 75 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
 - Erlotinib 150 mg/j si les autres alternatives ont échoué ou sont considérées comme inappropriées

6.3.3.2. Carcinomes NON-épidermoïdes

- Dans l'ordre (efficacité, recommandations) :
 - Nivolumab 3 mg/kg J1 (cycles de 14 jours) si PS < 2
 - Pembrolizumab 2 mg/kg J1 (cycles de 21 jours) si PDL1 > 1%
 - Pemetrexed 500 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
 - Paclitaxel 90 mg/m² J1,8,15 + Bevacizumab 10 mg/kg J1,15 (cycles de 28 jours)
 - Docetaxel 75 mg/m² J1 (cycles de 21 jours)
 - Erlotinib 150 mg/j si les autres alternatives ont échoué ou sont considérées comme inappropriées



*Si immunothérapie non utilisée en première ligne

6.3.4. Divers

1. **Traitements de ligne ultérieure** : à discuter en RCP, privilégier l'inclusion dans des essais cliniques
2. **Quand évaluer la réponse** : TDM +/- Fibroscopie
 - Chimiothérapie : après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles)
 - Immunothérapie : après 4 cycles (2 à 3 mois selon le traitement)
 - En cas d'aggravation : évoquer une progression et évaluer plus tôt
3. **Oligométastases** :

- Groupe à part, pronostic différent
- RCP +++

6.3.5. Tumeurs avec mutation activatrice de l'EGFR

- **Première intention :**

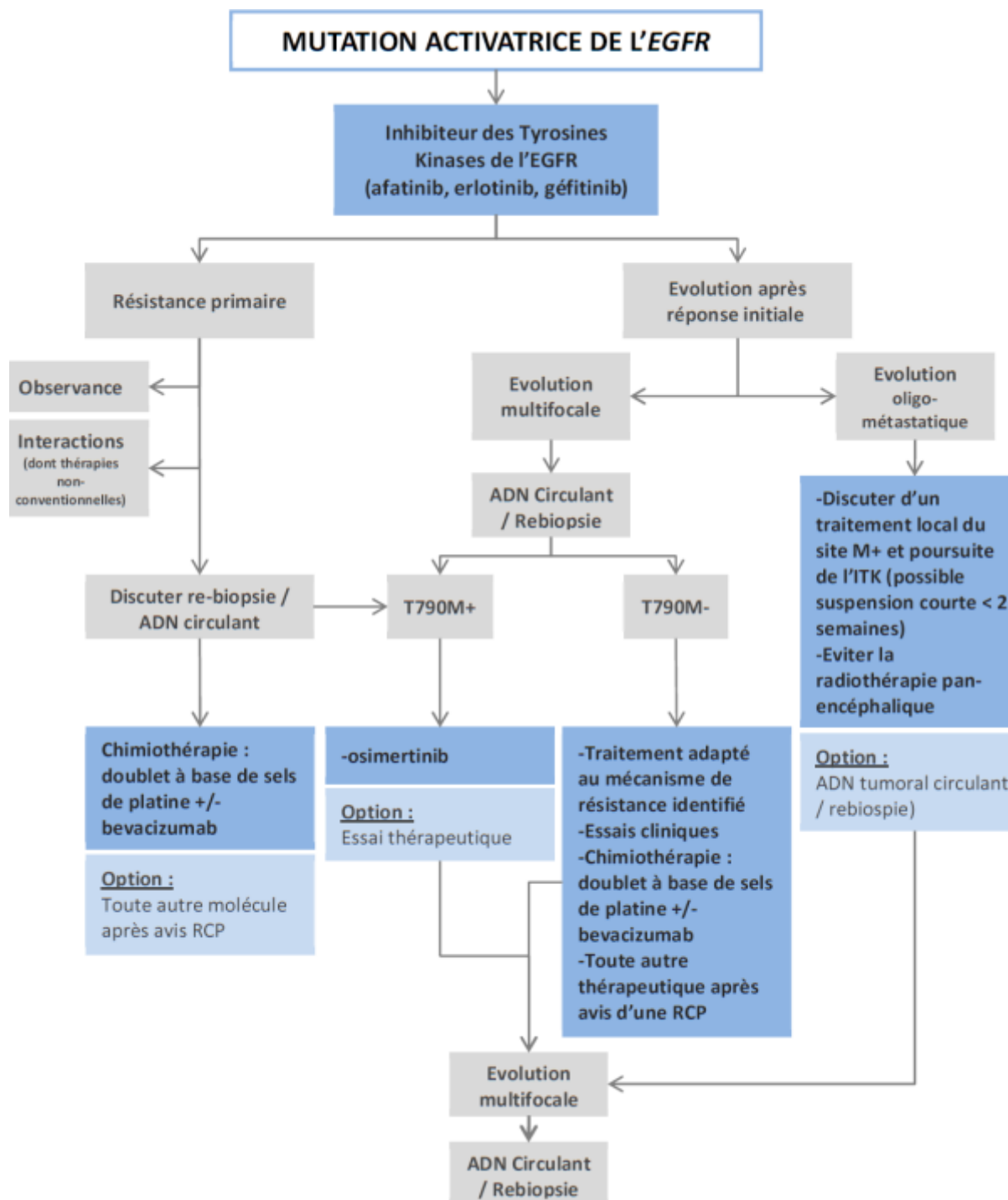
- Inhibiteur des Tyrosines Kinases anti-EGFR : Afatinib 40 mg/j, Erlotinib 150 mg/j, Gefitinib 250 mg/j
- Efficacité supérieure à la chimiothérapie
- Erlotinib + Bevacizumab ⇒ bénéfice en survie sans progression par rapport à l'Erlotinib seul

- **En cas de progression :**

- Rechercher mutation T790M sur ADN circulant, si négatif, re-biopsier (analyse moléculaire) pour rechercher le mécanisme de résistance
- Si mutation EGFR T790M : Osimertinib 80 mg/j
- Option : si progression sur un seul site accessible à traitement local, discuter en RCP ; si progression lente et peu symptomatique, on peut poursuivre le traitement avec réévaluation précoce

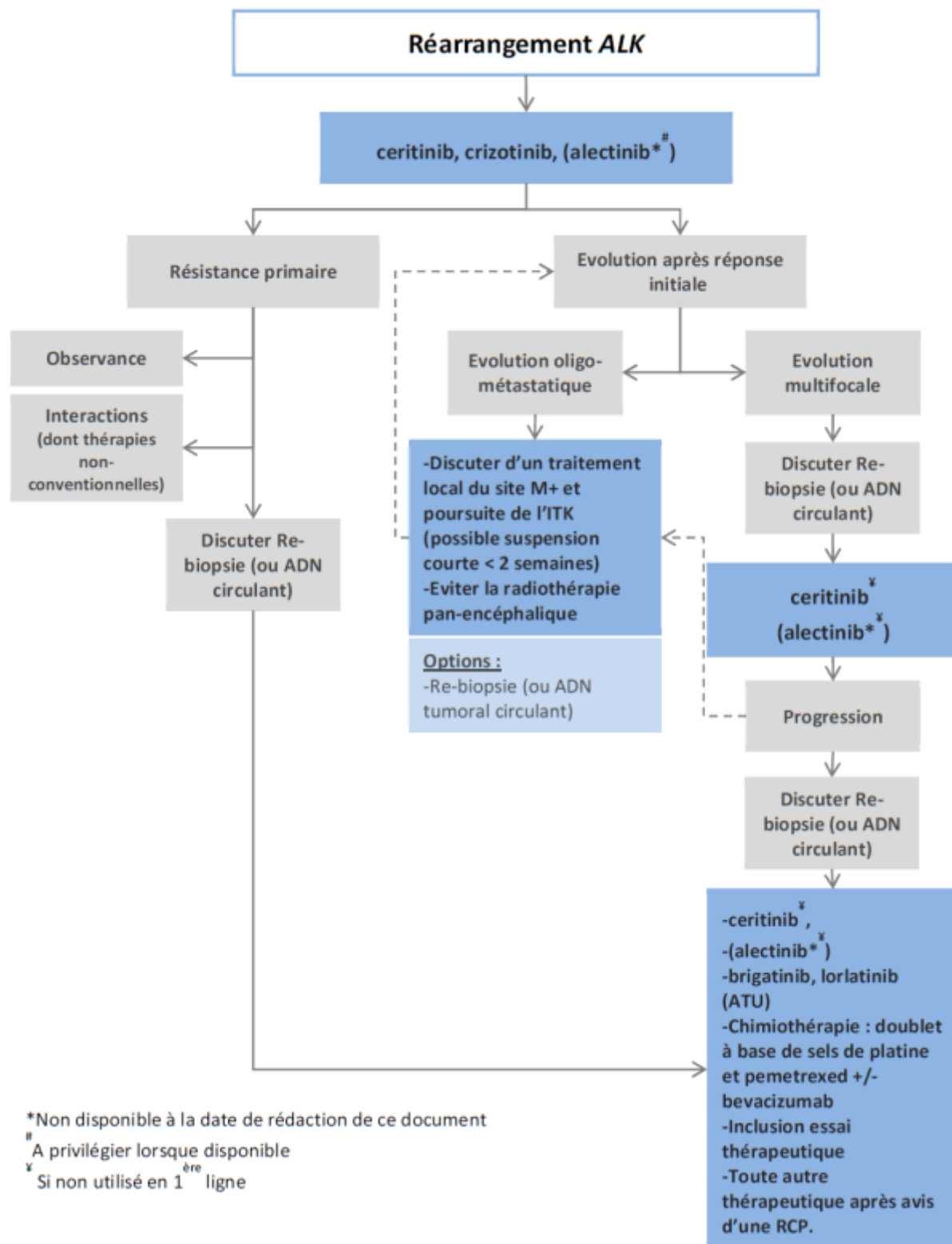
- **Identification secondaire de la mutation EGFR :**

- Poursuivre la chimiothérapie de première ligne, introduire l'ITK en maintenance (si stabilité ou réponse) ou en 2e ligne (si progression)



6.3.6. Tumeurs avec réarrangement de ALK

- **Première ligne** : thérapie ciblée orale (Crizotinib, Ceritinib, Alectinib)
- **Deuxième et troisième ligne** : autre ITK non utilisé, utilisation séquentielle, inclusion en essai clinique
- **Echec** : Pemetrexed + Cisplatine/Carboplatine +/- Bevacizumab
- Option : si progression sur un seul site accessible à traitement local, discuter en RCP ; si progression lente et peu symptomatique, on peut poursuivre le traitement avec réévaluation précoce



6.3.7. Autres

1. **Mutation BRAF V600E** : Dabrafenib, Trametinib en première intention ; si échec ⇒ chimiothérapie à base de sel de platine
2. **Réarrangement ROS1** : Crizotinib, Ceritinib en première intention ; si échec ⇒ chimiothérapie à base de Pemetrexed

7. Surveillance

- Risque de ré-évolution et de second cancer
 - Arrêt du tabac impératif
 - Aucun consensus quand aux modalités et à la fréquence de la surveillance
-

— Résumé basé sur le Référentiel d'oncologie Auvergne-Rhône-Alpes, mise à jour 2018