

2016



Référentiel sur le cancer broncho-pulmonaire

DEVELOPPE SOUS LA DIRECTION DE LA SOCIETE TUNISIENNE
DES MALADIES RESPIRATOIRES ET D'ALLERGOLOGIE

Coordinateurs : *Pr Ag Jouda Cherif- Pr Rezaieg Cheikh*

Membres du Comité d'Experts :

C. Aichaouia
A. Ayadi
S. Boudaya
A. Cherif
F. Chermiti
L. El Fekih

A. Hayouni
A. Merghli
M. Mjid
H. Racil
S. Toujani
F. Yengui
A. Zidi

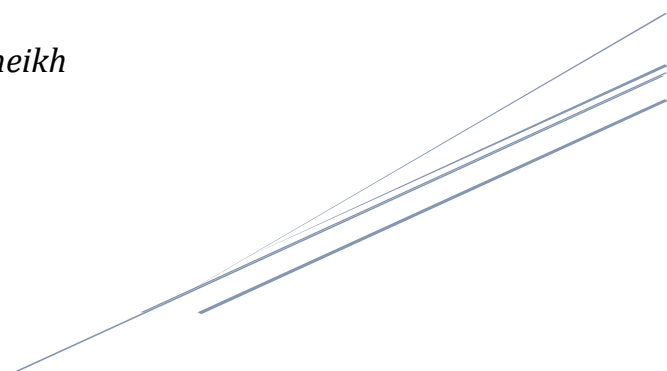


TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	4
2. CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES	4
2.1 DIAGNOSTIC.....	4
2.1.1 Radiographie du thorax.....	4
2.1.2 Tomodensitométrie thoracique.....	5
2.1.3 Fibroscopie bronchique.....	5
2.1.4 Ponction biopsie transpariétale.....	5
2.1.5 Autres moyens de confirmation diagnostique	5
2.1.5.1 Moyens chirurgicaux	5
2.1.5.2 Marqueurs tumoraux	6
2.2 Anatomie pathologique.....	6
2.2.1 Examen extemporané.....	6
2.2.2 Histologie conventionnelle.....	6
2.2.3 Immunohistochimie	6
2.2.4 La classification de l'OMS des cancers broncho-pulmonaires	7
2.2.5 Etude moléculaire.....	7
2.3 BILAN D'EXTENSION CARCINOLOGIQUE	8
2.3.1 Examen clinique.....	8
2.3.2 La radiographie thoracique (face/profil).....	8
2.3.3 La fibroscopie bronchique.....	8
2.3.4 La tomodensitométrie (TDM) thoracique.....	8
2.3.5 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)	9
2.3.6 La tomographie par émission de positons.....	9
2.3.7 EBUS.....	9
2.3.8 La médiastinoscopie	9
2.3.9 La thoracoscopie chirurgicale vidéo assistée.....	10
2.3.10 Evaluation de l'extension à distance	10
2.3.10.1 Localisations cérébrales.....	10
2.3.10.2 Localisations hépatiques	10
2.3.10.3 Localisations surrénaliennes	10
2.3.10.4 Localisations pleurales	10
2.3.10.5 Localisations pulmonaires	10
2.3.10.6 Localisations osseuses	10
2.4 BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	11
2.4.1 Evaluation du terrain.....	11
2.4.1.1 Âge	11
2.4.1.2 Etat général.....	11
2.4.1.3 Etat nutritionnel	11
2.4.1.4 Co-morbidités	11
2.4.1.5 Tabagisme	11
2.4.2 Bilan fonctionnel avant la chirurgie	11

2.4.2.1	Evaluation du risque cardiovasculaire	11
2.4.2.2	Evaluation de la fonction respiratoire	12
2.4.3	Bilan fonctionnel avant la radiothérapie.....	13
2.4.4	Bilan fonctionnel avant la chimiothérapie.....	13
2.5	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	13
2.5.1	Les bonnes pratiques et les recommandations chirurgicales dans la prise en charge des CBNPC 13	
2.5.1.1	Les objectifs du traitement chirurgical	13
2.5.1.2	Les voies d'abord chirurgicales	14
2.5.1.3	Les exérèses pulmonaires	14
2.5.1.4	Lymphadénectomie.....	14
2.5.1.5	Le compte rendu opératoire	14
2.5.2	Les indications thérapeutiques selon les stades.....	15
2.5.2.1	Stades localisés : stades I, II.....	15
2.5.2.2	Stades III A non résécables et III B	20
2.5.2.3	Stade IV.....	21
2.6	Les soins de soutien	25
2.6.1	Prise en charge des manifestations liées au KBP.....	25
2.6.1.1	La douleur	25
2.6.1.2	Autres.....	25
2.6.2	Prise en charge des complications liées au traitement du CBNPC.....	26
2.6.2.1	Neutropénie.....	26
2.6.2.2	Traitement de l'anémie chimio-induite	26
2.6.2.3	Traitement et prévention des nausées et vomissements chimio-induits.....	27
2.6.2.4	Prise en charge des neuropathies périphériques	27
2.6.3	Prise en charge nutritionnelle.....	27
3.	CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES	28
3.1	Anatomopathologie.....	28
3.2	Diagnostic positif	29
3.2.1	Clinique.....	29
3.2.2	Imagerie thoracique.....	29
3.2.3	Fibroscopie bronchique.....	29
3.3	Bilan pré-thérapeutique	29
3.3.1	Bilan extension	29
3.3.2	Bilan du terrain.....	30
3.3.3	Stades anatomo-cliniques.....	30
3.3.3.1	Stade limité au thorax (<1/3 des cas).....	30
3.3.3.2	Formes disséminées (2/3 des cas).....	30
3.4	Traitement	30
3.4.1	CBPC localisé(CPC stade I à III)	30
3.4.2	CBPC disséminé.....	31
3.4.2.1	Chimiothérapie de première ligne.....	31
3.4.2.2	L'irradiation cérébrale prophylactique.....	31

3.4.2.3	Chimiothérapie de seconde ligne.....	31
3.5	Evolution et facteurs pronostiques.....	32
4.	ANNEXES.....	32
	ANNEXE 1 : CLASSIFICATION OMS 2015.....	32
	ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM 2009 (7 ^{ème} édition).....	33
	ANNEXE 3 :.....	35
	<i>INDICE DE KARNOFSKY</i>	35
	<i>SCORE DE PERFORMANCE (OMS, ECOG)</i>	36
	ANNEXE 5.....	36
	<i>MODALITES DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE</i>	36
	<i>MODALITES DE LA CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE</i>	36
	ANNEXE 6 :.....	37
	<i>CRITERES RECIST</i>	37
	<i>LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES</i>	37
	ANNEXE 7 : ALGORITHME 1 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES I ET II.....	39
	ANNEXE 8 : ALGORITHME 2 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES IIIA.....	40
	ANNEXE 9 : ALGORITHME 3 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES CIIIB.....	41
	ANNEXE 10 : ALGORITHME 4 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES IV EPIDERMOÏDE.....	42
	ANNEXE 11 : ALGORITHME 5 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES CARCINOMES NON EPIDERMOÏDES DE STADE IV.....	43
5.	REFERENCES.....	44

1. INTRODUCTION

En Tunisie, selon les données du registre national du cancer sur la période entre 2004 et 2006, l'incidence standardisée du cancer du poumon est estimée à 32,5 cas/100.000 habitants avec une moyenne annuelle de 734 nouveaux cas (1). Avec ces chiffres, le cancer du poumon occupe largement, la première place parmi les tumeurs malignes de l'homme et la 12^{ème} place chez la femme. Par ailleurs, dans les deux sexes, une tendance à la hausse s'est manifestée, surtout, chez la femme avec un changement annuel moyen en pourcentage de 3,8% entre 1996 et 2006.

L'âge moyen du diagnostic est estimé à 62,2 ans. Les patients âgés de moins de 50 ans constituent, un pourcentage non négligeable de 13,9% (17% lors de la période 1999-2003).

Le profil clinique du cancer du poumon est effrayant. En effet, plus que 55% des cancers sont diagnostiqués à un stade métastatique.

La projection de ces résultats dans l'avenir, montre une augmentation du nombre de cas annuel moyen pouvant atteindre 1858 nouveaux cas chez l'homme et 185 nouveaux cas chez la femme en 2024. L'incidence brute atteindra 63,5 cas/100.000 habitants chez l'homme et 5,13 cas/100.000 habitants chez la femme.

2. CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

2.1 DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire doit être évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires ou extra respiratoires non expliqués, en particulier chez un fumeur ou un ancien fumeur. L'absence de facteur de risque (un tabagisme actif ou passif, une exposition à des produits carcinogènes) n'exclut pas l'existence d'un cancer broncho-pulmonaire (2).

L'examen physique évalue l'état général, recherche les éléments en faveur d'une extension locorégionale et d'une localisation métastatique (2).

2.1.1 Radiographie du thorax

La radiographie du thorax (de face et de profil) oriente vers le diagnostic du cancer du poumon. Une radiographie du thorax normale n'élimine pas le diagnostic chez des patients cliniquement suspects.

Toute image suspecte doit amener à la réalisation d'un scanner thoracique et d'une endoscopie bronchique (2,3).

2.1.2 Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie thoracique est utile pour le diagnostic positif du cancer du poumon. Elle permet de préciser la topographie des lésions et ses rapports avec les différentes structures avoisinantes ainsi que les adénopathies médiastinales.

Il serait préférable de réaliser la tomodensitométrie thoracique avant toute bronchoscopie souple afin d'améliorer sa rentabilité diagnostique (1, 2). Un scanner thoracique normal n'élimine pas formellement le diagnostic.

2.1.3 Fibroscopie bronchique

Le rendement diagnostique de la bronchoscopie souple dépend de la localisation de la tumeur primitive (3). Il est recommandé de réaliser plusieurs prélèvements cytologiques et histologiques pour augmenter la rentabilité diagnostique. Il est indiqué de réaliser 5 biopsies avec éventuellement un brossage et une aspiration bronchique (2, 3).

L'utilisation d'autres techniques d'endoscope tels que: la ponction trans-bronchique à l'aiguille (PTBA), l'écho-endoscopie bronchique, l'écho-endoscopie trans-œsophagienne (ETO), la fluorescence et la navigation électromagnétique (NEM), augmentent le rendement diagnostique de la bronchoscopie souple (4, 5). Ces techniques d'exploration restent coûteuses et majoritairement non encore disponible en Tunisie.

2.1.4 Ponction biopsie transpariétale

En cas de lésion non accessible à la bronchoscopie souple, une ponction-biopsie transpariétale sous anesthésie locale, guidée par scanner ou par échographie peut être proposée (1, 3).

2.1.5 Autres moyens de confirmation diagnostique

Des prélèvements peuvent être réalisés à partir des adénopathies associées ou d'un site métastatique accessible.

Il faut privilégier les examens ayant la meilleure rentabilité diagnostique, permettant l'obtention de matériel suffisant pour le diagnostic tout en étant le moins invasif possible (1,6).

2.1.5.1 Moyens chirurgicaux

- ✓ La vidéo-thoracoscopie permet l'obtention de matériel histologique pour la confirmation du diagnostic chez les patients ayant un épanchement pleural ou des lésions périphériques quand cela n'a pas été possible par d'autres moyens moins invasifs (3).
- ✓ La thoracotomie peut être réalisée d'emblée à visée diagnostique et thérapeutique (2).
- ✓ Médiastinoscopie antérieure peut être réalisée pour établir le diagnostic histologique des adénopathies médiastinales ou hilaires (3).
- ✓ Biopsie d'un site métastatique accessible

2.1.5.2 Marqueurs tumoraux

Il n'existe pas d'indication pour le dosage de marqueurs tumoraux sériques pour le diagnostic positif des cancers broncho-pulmonaire (2).

2.2 ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La confirmation du diagnostic de cancer du poumon est anatomopathologique. Le traitement s'appuie sur les résultats de l'analyse de biopsies souvent de petite taille et/ou de préparations cytologiques (7).

Le diagnostic doit privilégier les prélèvements histologiques. Les cyto blocs permettent également la réalisation d'étude moléculaire. L'étude des pièces d'exérèse apporte les éléments macroscopiques et histologiques pour la classification définitive de la tumeur et l'appréciation de son degré d'extension (8).

2.2.1 Examen extemporané

Sa principale indication est de vérifier l'intégrité de la recoupe bronchique lors d'une lobectomie ou d'une pneumonectomie. Il permet d'étudier les ganglions suspects ou toute autre lésion susceptible de modifier le geste chirurgical (7).

2.2.2 Histologie conventionnelle

Le diagnostic positif peut être fait dans la grande majorité des cas par l'histologie dite conventionnelle qui utilise les colorations courantes (hématoxyne-éosine) et les réactions histochimiques (PAS, Bleu Alcian, ...) (9).

2.2.3 Immunohistochimie

Pour les carcinomes non à petites cellules, le matériel biopsique et cytologique permet, sur la base de la seule morphologie, un typage précis (adénocarcinome ou carcinome épidermoïde) dans 75% des cas (8). Dans les cas où il est difficile de différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, un panel d'anticorps minimum est recommandé afin de préserver le maximum de matériel pour les études moléculaires (10). A ce titre, il est recommandé d'utiliser un marqueur de différenciation glandulaire et un marqueur de différenciation épidermoïde (10).

L'anticorps anti-TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) paraît être le principal marqueur glandulaire des adénocarcinomes primitifs pulmonaires (9). La Napsine A permet de « rattraper » quelques cas d'adénocarcinome TTF-1 négatifs (9). Les anticorps anti-P63 et anti-P40 sont les plus utiles pour les carcinomes épidermoïdes (10). Actuellement, l'immunohistochimie est aussi un outil de dépistage fiable pour l'identification d'un réarrangement d'ALK (clone A5A4 et clone D5F3) (11).

2.2.4 La classification de l'OMS des cancers broncho-pulmonaires

La nouvelle classification OMS de 2015 est une classification histomoléculaire intégrant la classification des adénocarcinomes déjà publiée en 2011 sous l'égide de l'IASLC/ATS/ERS et apportant de nouvelles recommandations pour le diagnostic moléculaire des autres types de cancers pulmonaires (**Annexe 1**) (12-13).

Cette nouvelle classification a également le mérite de redéfinir les terminologies à employer et les algorithmes diagnostiques sur pièces opératoires mais aussi sur prélèvements de petite taille (tableau), et d'intégrer les immunophénotypes et génotypes des tumeurs.

TABLEAU : APPLICATION DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION AUX PRELEVEMENTS BIOPSIQUES (12)

OMS 2015	PETITS PRELEVEMENTS
Adénocarcinome Pattern prédominant	Adénocarcinome Décrire les patterns présents
Adénocarcinome : ✓ Invasif à prédominance léidique ✓ In situ ✓ Microinvasif	Adénocarcinome à prédominance lépidique (préciser qu'un composant invasif ne peut être exclu)
Adénocarcinome mucineux invasif	Adénocarcinome mucineux invasif Si lépidique pur : adénocarcinome mucineux avec aspect lépidique
Adénocarcinome invasif (composant solide)	CBNPC (TTF1+) en faveur d'un adénocarcinome
Carcinome épidermoïde	Carcinome épidermoïde
Carcinome épidermoïde	CBNPC (P40+) en faveur d'un épidermoïde
Carcinome à grandes cellules	CBNPC sans autre indication
Carcinome à petites cellules	Carcinome à petites cellules
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC)	Possible CNEGC
Adénosquameux	CNPC : il peut s'agir d'un adénosquameux
Sarcomatoïde pléomorphe, fusiforme, à cellules géantes	CNPC avec cellules fusiformes et/ou géantes (mentionner l'existence d'un contingent ADK ou épidermoïde)

2.2.5 Etude moléculaire

Une étude moléculaire est recommandée pour l'adénocarcinome ou le carcinome non à petites cellules non épidermoïde, notamment en cas de stade avancé. Les principales voies explorées actuellement et bénéficiant d'une thérapie ciblée sont celles de l'EGFR, l'ALK et ROS1 (12-14). Les mutations du gène EGFR sont recherchées par les techniques

de PCR et de séquençage (8). Les gènes de fusion ALK et ROS1 sont détectés par la FISH qui doit être précédée par l'immunohistochimie comme méthode de screening (11).

En Tunisie, nous ne disposons pas encore de plateforme de génétique moléculaire pour le cancer du poumon permettant l'accès aux tests moléculaires.

2.3 BILAN D'EXTENSION CARCINOLOGIQUE

Le bilan d'extension locorégionale et à distance a pour but de définir le stade de la maladie selon la classification TNM (**Annexe 2**). La classification actuellement utilisée est la 7^{ème} édition, une nouvelle révision est récemment proposée. L'intérêt de cette classification est double : pronostique et thérapeutique. Par ailleurs, il servira de référence en cas de traitement médical. Il est recommandé que le bilan d'extension date de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement.

2.3.1 Examen clinique

L'examen clinique est systématique. On recherchera un syndrome d'épanchement pleural liquidien, un syndrome cave supérieur, des adénopathies périphériques, une hépatomégalie, des signes de localisation neurologique, des lésions cutanées.

2.3.2 La radiographie thoracique (face/profil)

C'est l'examen pratiqué de première intention devant des signes d'appel. Au cours du bilan d'extension, la radiographie thoracique aide à évaluer l'extension locorégionale et à rechercher une éventuelle atteinte costale ou pleurale.

2.3.3 La fibroscopie bronchique

Elle précise l'étendue endobronchique et permet de réaliser des biopsies systématiques des éperons de division bronchique et de la carène (15).

En outre, l'examen endoscopique de tout l'arbre trachéobronchique peut permettre de détecter un cancer endobronchique synchrone radiologiquement occulte.

Cette évaluation de l'extension endobronchique est essentielle dans la discussion du geste opératoire à programmer.

2.3.4 La tomодensitométrie (TDM) thoracique

C'est la technique de choix dans l'appréciation de l'extension locorégionale. L'examen doit englober toute l'épaisseur de la paroi thoracique et prendre des fenêtres parenchymateuses, médiastinales et osseuses. Il doit être réalisé avec injection de produits de contraste iodé pour une meilleure évaluation des organes et ganglions du médiastin (16). Il doit explorer la région cervicale inférieure et le haut de l'abdomen (17). Un scanner thoraco-abdomino-pelvien reste cependant souhaitable.

Le scanner spiralé permet de préciser :

- ✓ La taille, la localisation et l'extension tumorale locale T (tumor)
- ✓ L'extension de la tumeur par contigüité au médiastin
- ✓ L'extension pariétale, qui est parfois d'appréciation difficile
- ✓ L'extension pulmonaire homo ou controlatérale (lymphangite carcinomateuse, nodules parenchymateux...)
- ✓ L'évaluation de l'extension ganglionnaire N (Nodes) : homo ou controlatérales. La taille du ganglion est le seul critère scanographique facilement utilisable (plus petit diamètre > 1cm). Cependant, il n'existe pas de corrélation entre la taille du ganglion et son caractère métastatique.

2.3.5 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)

L'IRM est indiquée pour juger de l'opérabilité de la tumeur ou dans le cadre du bilan d'extension

- ✓ Des tumeurs de l'apex ; car elle permet de caractériser l'envahissement du plexus brachial, vertébral et de l'artère sous-clavière (18).
- ✓ L'extension vers médiastin essentiellement vers le cœur et les gros vaisseaux (16)
- ✓ Cérébral ; en cas de doute sur une lésion secondaire cérébrale au scanner cérébral ou demandée d'emblée pour confirmer l'opérabilité des patient en éliminant formellement la présence de métastase cérébrale (15,19).

2.3.6 La tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) au fluoro-2-désoxy-d-glucose (18FDG), en détectant l'augmentation de glycolyse observée dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales, améliore le bilan d'extension régionale et à distance des CBP. La TEP a montré une meilleure sensibilité et surtout spécificité que le scanner pour évaluer le statut ganglionnaire. Il devient actuellement un examen indiqué dans le bilan d'extension locorégional des cancers bronchiques potentiellement opérables (15,17). Cette technique est actuellement d'accès difficile en Tunisie.

2.3.7 EBUS

L'EBUS est une nouvelle technique endoscopique qui est en cours d'évaluation dans le cancer du poumon. Elle a une meilleure rentabilité diagnostique que la ponction biopsie trans-bronchique à l'aiguille de Wang. Elle permet de réaliser des biopsies des tumeurs médiastinales péri bronchiques accessibles et des adénopathies médiastinales (17).

Elle est indiquée pour confirmer la nature maligne d'une adénopathie suspecte au TDM thoracique ou au TEP-TDM (16,18,19).

2.3.8 La médiastinoscopie

L'expertise de l'extension médiastinale est décisive. En pratique, la médiastinoscopie

précise la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale hautement suspecte en TDM thoracique, ou en TEP-TDM différenciant les ganglions tumoraux et inflammatoires (17).

2.3.9 La thoracoscopie chirurgicale vidéo assistée

Elle permet l'exploration des épanchements et nodules pleuraux, d'un épanchement péricardique et la réalisation de biopsies, le diagnostic des nodules pulmonaires homo et controlatéraux ainsi que l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire médiastinale.

2.3.10 Evaluation de l'extension à distance

Le bilan d'extension à distance recherche en particulier des métastases cérébrales, surrenaliennes, hépatiques, osseuses et pulmonaires.

2.3.10.1 Localisations cérébrales

Le risque de métastases cérébrales au cours du CBP est élevé et incite à recommander une imagerie cérébrale systématique (scanner avec injection de produits de contraste ou IRM). En l'absence d'injection, un scanner cérébral normal n'élimine pas l'existence de métastases cérébrales. Une IRM cérébrale est recommandée pour les patients opérables (15). Les métastases cérébrales isolées sont rares, et une atteinte cérébrale asymptomatique a été retrouvée que 2,7 à 9,6 % des patients (16).

2.3.10.2 Localisations hépatiques

Les métastases hépatiques sont recherchées par un scanner abdominal avec une sensibilité moindre que l'échographie abdominale. L'IRM hépatique, la TEP-TDM peuvent être utilisées pour mieux caractériser des lésions hépatiques suspectes au TDM ou à l'échographie abdominale (16).

2.3.10.3 Localisations surrenaliennes

L'atteinte surrenienne sera déterminée par une tomодensitométrie abdominale. La TEP est plus performante que la TDM dans les métastases surrenaliennes (17,18).

2.3.10.4 Localisations pleurales

L'extension pleurale est confirmée par une ponction-biopsie pleurale à l'aiguille d'ABRAMS ou mieux par thoracoscopie (19).

2.3.10.5 Localisations pulmonaires

Tout nodule pulmonaire distinct n'est pas obligatoirement cancéreux. Si le caractère malin implique un changement de la stratégie thérapeutique, une confirmation histologique s'impose (20).

2.3.10.6 Localisations osseuses

Une scintigraphie osseuse n'est pas systématique. Elle est indiquée s'il existe des douleurs osseuses, une hypercalcémie ou une élévation des phosphatases alcalines. Une lésion osseuse métastatique suspecte au scanner, chez un patient potentiellement opérable, doit être confirmée par d'autres examens, tel qu'une IRM, une scintigraphie

osseuse ou une biopsie (21).

D'autres examens sont demandés dans le cadre du bilan d'extension en fonction des signes d'appel.

2.4 BILAN PRE THERAPEUTIQUE

2.4.1 *Evaluation du terrain*

2.4.1.1 *Âge*

Près de la moitié des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire sont âgés de plus de 70 ans. Le risque opératoire de ces patients est élevé, néanmoins, l'âge seul ne permet pas de récuser la chirurgie chez ces patients.

Quelle que soit la thérapeutique envisagée, chez les sujets âgés, en particulier à partir de 75 ans, un bilan préopératoire soigneux et une évaluation gériatrique doit être envisagée (22).

2.4.1.2 *Etat général*

Une appréciation globale de l'état général du malade est donnée par les indices de performance tels que le Performans Status (OMS) ou l'Indice de Karnofsky qui conditionnent la décision thérapeutique. Chez le sujet âgé, les indices gériatriques fonctionnels permettent de mieux caractériser l'état général (**Annexe 3**).

2.4.1.3 *Etat nutritionnel*

Une perte de poids de 10 % par rapport au poids habituel est un signe de mauvais pronostic. L'état nutritionnel est évalué par plusieurs indices (l'indice de masse corporelle, l'albuminémie, l'hémoglobine, la mesure des plis cutanés, NRI) ou par impédancemétrie.

2.4.1.4 *Co-morbidités*

La recherche de co-morbidités (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque...) est systématique avant l'instauration de tout traitement.

2.4.1.5 *Tabagisme*

Le tabagisme entraîne une augmentation significative des complications post-opératoires. Il est recommandé de proposer un sevrage tabagique pour les patients fumeurs actifs avant tout traitement, un délai de sevrage efficace de 8 semaines est recommandé.

2.4.2 *Bilan fonctionnel avant la chirurgie*

2.4.2.1 *Evaluation du risque cardiovasculaire*

L'évaluation du risque cardiovasculaire est la première étape du bilan fonctionnel avant toute chirurgie pulmonaire. La réalisation d'un bilan cardiologique, avec estimation du

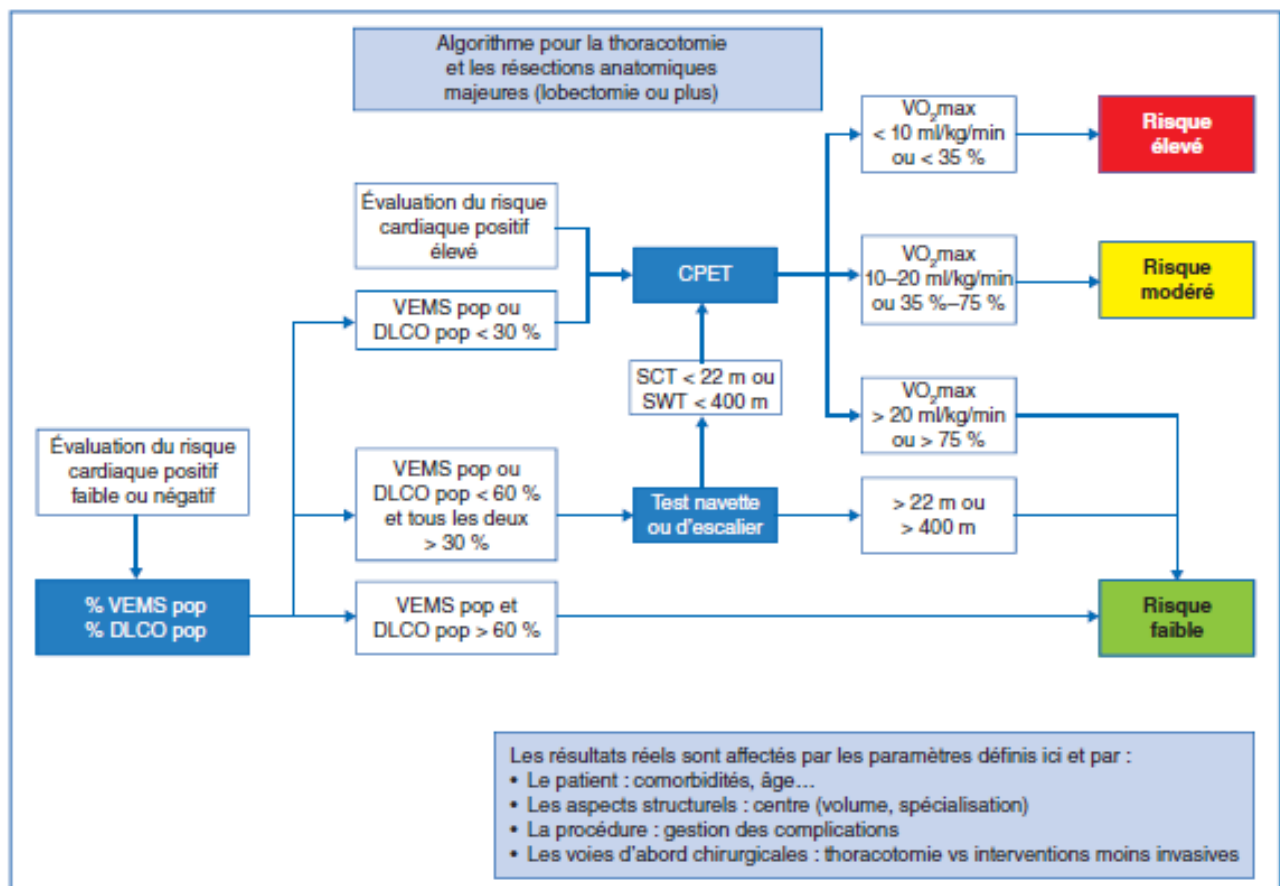
risque de complications opératoires, est recommandée. Ce bilan est basé sur des indices de risque validés tel que le Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (23).

L'appréciation du risque cardiovasculaire repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, l'électrocardiogramme associé ou non à une échocardiographie et sur la mesure de la créatininémie.

2.4.2.2 Evaluation de la fonction respiratoire

Doit être réalisée en dehors de toute exacerbation, voire répétée après un traitement bronchodilatateur et une kinésithérapie respiratoire. Les moyens d'évaluation des capacités respiratoires sont le VEMS, le transfert du CO (TCO) et les épreuves d'exercice, notamment celles incluant la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO₂max). Ces trois paramètres permettent le calcul de la fonction respiratoire résiduelle post-opératoire (24).

ALGORITHME DECISIONNEL PRE THERAPEUTIQUE (ACCP 2013)



T : nombre total de segments pulmonaires fonctionnels avant chirurgie

R : nombre total de segments pulmonaires fonctionnels après chirurgie

$T = 19$ - nombre de segments non fonctionnels

$R = T$ - nombre de segments fonctionnels à réséquer

✓ $VEMS_{pop} = (VEMS \text{ préopératoire} / T) \times R$

✓ $DLCO_{pop} = (DLCO \text{ préopératoire} / T) \times R$

✓ $VO2 \text{ max}_{pop} = (VO2 \text{ max préopératoire} / T) \times R$

Le test de la navette, le test de montée des escaliers et le test de marche sont peu coûteux, simples et reproduisent la vie courante. Bien que les deux premiers soient insuffisamment standardisés, ils sont actuellement recommandés. Par contre, le test de marche de 6 min n'est pas recommandé dans le bilan fonctionnel de ces patients. La mesure du VEMS post-bronchodilatateur est systématiquement recommandée en première intention.

La scintigraphie pulmonaire (perfusion et de ventilation) peut apporter des informations sur la fonctionnalité des poumons en estimant le VEMS postopératoire. Le calcul du VEMS pop se fait selon la formule suivante : $VEMS\ pop = VEMS\ pré-op \times (1-FC)$ (FC = la contribution fonctionnelle du parenchyme à réséquer par rapport à la perfusion totale). Certaines sociétés savantes proposent des algorithmes à suivre dans le cadre du bilan fonctionnel (24).

2.4.3 Bilan fonctionnel avant la radiothérapie

La réalisation d'EFR avec TCO est recommandée, mais aucune valeur seuil en dessous de laquelle la radiothérapie est contre indiquée n'est actuellement définie. Toutefois, les patients avec une atteinte pulmonaire préexistante sont plus à risque de complications. Par ailleurs, Le risque de pneumopathie post-radique est d'autant plus élevé en cas de radio-chimiothérapie concomitante (25, 26).

2.4.4 Bilan fonctionnel avant la chimiothérapie

Pour ce bilan, il faut se référer aux résumés des caractéristiques des produits concernés.

2.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer bronchique est le plus souvent multimodale et le traitement chirurgical constitue le pivot central de toute stratégie thérapeutique à visée curative (27).

2.5.1 Les bonnes pratiques et les recommandations chirurgicales dans la prise en charge des CBNPC

La chirurgie du cancer bronchique doit obéir à un certain nombre de règles de qualité (28). Ces règles concernent l'acte chirurgical, le contexte général dans lequel s'exerce cette chirurgie et le fonctionnement multidisciplinaire collégial. Le médecin référent doit confier les patients à des chirurgiens thoraciques expérimentés afin de garantir les meilleurs résultats.

2.5.1.1 Les objectifs du traitement chirurgical

L'objectif technique de l'exérèse chirurgicale est la réalisation d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète « R0 ». Le but d'une chirurgie curative seule ou en association à d'autres thérapeutiques est essentiellement d'améliorer la survie avec un risque opératoire acceptable.

2.5.1.2 Les voies d'abord chirurgicales

La voie d'abord standard dans la chirurgie du cancer du poumon reste la chirurgie ouverte. Les voies mini-invasives occupent actuellement une place de plus en plus importante notamment dans les stades précoces.

2.5.1.3 Les exérèses pulmonaires

Le type d'exérèse est dicté par le volume et la topographie de la tumeur, de ses éventuelles extensions aux structures de voisinage et ganglionnaire. Il est aussi dépendant de la fonction respiratoire, de l'âge et des éventuelles comorbidités.

2.5.1.4 Lymphadénectomie

Le curage ganglionnaire est un complément nécessaire à l'exérèse tumorale. Son intérêt thérapeutique reste un sujet de controverse. Le curage systématique et l'échantillonnage systématique sont les plus pratiqués et les plus discutés.

2.5.1.5 Le compte rendu opératoire

Le compte rendu opératoire est un document indispensable pour le pneumologue et/ou l'oncologue et le radiothérapeute. Il constitue avec le compte rendu anatomo-pathologique les outils indispensables pour indiquer une éventuelle thérapeutique adjuvante. Il doit :

- ✓ décrire d'une façon précise les constatations opératoires (localisation de la tumeur, sa taille, ses relations et ses éventuelles extensions avec les structures adjacentes).
- ✓ préciser et argumenter le geste réalisé, le caractère complet ou incomplet de l'exérèse.
- ✓ préciser les divers prélèvements réalisés, et notamment le type de curage et les sites ganglionnaires prélevés.

Le compte rendu de l'examen anatomopathologique est un élément capital pour la stadification de la tumeur. Il doit :

- ✓ répondre de façon précise sur les rapports de la tumeur avec la scissure, les structures du hile, la plèvre viscérale et les structures adjacente,
- ✓ rechercher systématiquement les facteurs de mauvais pronostic : angio-invasion, embols tumoraux lymphatiques et engainement péri-nerveux, index mitotique
- ✓ examiner toutes les marges de résection, rechercher des éventuels nodules satellites ou de métastases et analyser d'une façon exhaustive le produit du curage ganglionnaire (28)

2.5.2 Les indications thérapeutiques selon les stades

2.5.2.1 Stades localisés : stades I, II

La prise en charge thérapeutique dans ces stades doit répondre à deux questions principales

- ✓ **Q1- La tumeur est-elle résécable ?**
- ✓ **Q2- le patient est-il opérable ?**

2.5.2.1.1 STADE I

2.5.2.1.1.1 La chirurgie

2.5.2.1.1.1.1 La Voie d'abord

La thoracotomie postéro-latérale avec section des muscles larges de la paroi thoracique est la voie d'abord de référence. Les thoracotomies d'épargne musculaire constituent des options valables. L'abord vidéo-thoroscopique est une alternative à la thoracotomie conventionnelle pour l'exérèse réglée (lobectomie ou résection infra-lobaire).

2.5.2.1.1.1.2 L'exérèse pulmonaire

- ✓ Chez les patients à risque opératoire standard, la lobectomie doit être l'exérèse minimale réalisée. La segmentectomie anatomique peut exposer le patient à un risque plus élevé de récurrence locale. La lobectomie avec broncho et/ou angioplastie doit être privilégiée à la pneumonectomie chaque fois qu'elle est possible et permet une résection « R0 » appréciée en per-opératoire par des biopsies des limites de résection analysées en extemporané.
- ✓ Pour les patients ne pouvant pas supporter une lobectomie, la segmentectomie anatomique doit être privilégiée au traitement non chirurgical.
- ✓ Pour les tumeurs de moins de 2 cm et en absence de métastase ganglionnaire scissurale ou hilare, la segmentectomie anatomique est une alternative à la lobectomie, notamment en cas de risque opératoire élevé.
- ✓ La résection atypique ou « Wedge » n'est pas un traitement curatif de choix. Ce type d'exérèse peut être discuté en cas d'opacités en verre dépoli de moins de 2 cm de diamètre, en l'absence de métastases ganglionnaires et à condition d'avoir des limites de résection saines dépassant 2 cm, ou sur poumon anatomiquement ou fonctionnellement unique (28,29).

2.5.2.1.1.1.3 Le curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire systématique permet un meilleur staging et une meilleure survie, même si un gain de survie n'est pas prouvé pour les stades les plus précoces. Il n'est pas obligatoire pour ce stade, si l'échantillonnage ganglionnaire systématique hilare et médiastinal s'avère négatif (NO) à l'examen extemporané (28,29).

2.5.2.1.1.2 Les traitements adjuvants

- ✓ Pour les stades IA, il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie ou une radiothérapie périopératoire.
- ✓ Pour les stades IB, l'effet de la chimiothérapie adjuvante reste controversé. Un bénéfice significatif a été noté uniquement pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm. Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie périopératoire.
- ✓ Les facteurs de mauvais pronostic qui font discuter une chimiothérapie adjuvante sont : la taille tumorale, l'envahissement de la plèvre viscérale, l'envahissement vasculaire ou lymphatique et l'index mitotique élevé.
- ✓ Les modalités de la chimiothérapie adjuvante sont précisées dans l'annexe correspondant (**annexe 5**).

2.5.2.1.1.3 Cas des patients non opérables

- ✓ Dans certains cas, une prise en charge non chirurgicale est indiquée du fait d'une contre-indication à la chirurgie, qui peut être liée au terrain ou au refus du patient. Dans ces cas, une radiothérapie externe à visée curative est recommandée, ciblant exclusivement le volume tumoral (29,30).
- ✓ Pour les tumeurs périphériques, ne pouvant pas être traitées par chirurgie, la radiothérapie en condition stéréotaxique peut permettre un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à la radiothérapie conformationnelle (30). La radiothérapie en condition stéréotaxique n'est pas encore disponible dans notre pays.
- ✓ La radiofréquence peut être discutée en RCP pour les tumeurs de plus petite taille (inférieure à 3cm).
- ✓ Chez ces patients, ayant une contre-indication chirurgicale, une chimiothérapie concomitante peut être discutée
- ✓ En cas de tumeur endobronchique isolée, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe (30).

Le traitement de référence des cancers de stade I repose sur la chirurgie (Stade IA) associée à un traitement adjuvant (Stade IB).

2.5.2.1.2 STADE II

2.5.2.1.2.1 La Chirurgie

Elle obéit aux mêmes règles que le stade I.

2.5.2.1.2.2 Les autres traitements adjuvants

- ✓ La chimiothérapie néoadjuvante peut être une alternative à la chimiothérapie adjuvante. (**Annexe 6**).

- ✓ En cas d'atteinte pT3 N0 pariétale avec résection incomplète, une radiothérapie pariétale est recommandée. En cas de résection complète, l'irradiation pariétale postopératoire peut être discutée (31).

2.5.2.1.2.3 Cas des patients non opérables

Dans certains cas, une prise en charge non chirurgicale est indiquée du fait d'une contre-indication à la chirurgie, qui peut être liée au terrain ou au refus du patient :

- ✓ Une radiothérapie externe conformationnelle curative est recommandée, si l'état respiratoire du patient le permet. Elle est réalisée avec un fractionnement classique. Il est recommandé de n'irradier que les volumes tumoraux envahis (32).
- ✓ Une chimiothérapie concomitante peut être discutée (30).

Le traitement de référence dans les stades II repose sur la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Pour les stades I & II, un algorithme décisionnel est proposé en [annexe 7](#)

2.5.2.1.3 STADE IIIA

Il est classique de classer les patients en sous-groupes selon l'état du N2. Plusieurs classifications de l'atteinte N2 ont été proposées, nous adopterons celle proposée par l'American College of Chest Physicians (33).

Ainsi, on distingue :

- **Les stades IIIA-N2** : parmi lesquels on distingue
 - ✓ Les formes invasives : Il s'agit du classique « bulky N2 » avec dépassement de la capsule ganglionnaire et possible envahissement des structures adjacentes.
 - ✓ Les N2 discrets ou limités
 - ✓ Les N2 occultes : Il s'agit d'une atteinte ganglionnaire médiastinale homolatérale à la tumeur qui est découverte à l'examen extemporané en per opératoire ou à l'examen anatomopathologique définitif et non suspectée au bilan exhaustif préopératoire. Cette entité doit être différenciée du N2 ignoré (visualisées sur la TDM sans preuve histologique) et du N2 « inaperçu » où les explorations préopératoires n'ont pas été suffisantes pour faire le diagnostic du N2.
- **Les stades IIIA non N2** : T3N1M0, T4N0M0, T4N1M0

2.5.2.1.4 Atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux à la tumeur (N2) : Stades IIIA-N2

2.5.2.1.4.1 Ganglions médiastinaux homolatéraux invasifs

Les modalités de prise en charge doivent être discutées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comportant au moins un chirurgien thoracique, un pneumologue ou un oncologue et un radiothérapeute. La place de la chirurgie dans ce

stade est limitée car la majorité des N2 ne sont pas résécables.

L'association d'une chimiothérapie à base de sel de platine et d'une radiothérapie de 60 à 66 Gy est recommandée. La radiothérapie seule n'est pas recommandée à visée curative (33).

2.5.2.1.4.2 Atteinte limitée des ganglions médiastinaux homolatéraux

Pour ce type d'envahissement ganglionnaire médiastinal, la chirurgie prend une place dans le traitement, cependant la position d'un traitement systémique par chimiothérapie par rapport à la résection a été débattue dans plusieurs travaux.

En effet, deux options thérapeutiques ont été évaluées par des essais cliniques : la chirurgie première et le traitement préopératoire (chimiothérapie d'induction ou néoadjuvante associée ou non à une radiothérapie) suivi par la chirurgie.

La radio-chimiothérapie constitue une autre alternative.

Ainsi, pour ce type de tumeurs, deux options thérapeutiques sont recommandées, la chimio-radiothérapie ou la chimiothérapie d'induction suivie d'une résection chirurgicale (33).

2.5.2.1.4.3 Atteinte occulte des ganglions médiastinaux homolatéraux

- ✓ Pour les patients ayant un PS à 0 ou 1, une chimiothérapie adjuvante associant un sel de platine est recommandée. Une chimio-radiothérapie concomitante n'est pas recommandée.
- ✓ Pour les patients ayant eu une résection R1 ou R2, une chimio-radiothérapie concomitante postopératoire est indiquée.

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les patients opérés pour un CNPC ayant eu une résection complète (R0), et classés stade IIIA en postopératoire. Cette indication est à revoir en cas de risque élevé de complications liées à la chimiothérapie ou en cas d'altération de l'état général ou de comorbidités (33).

2.5.2.1.5 Les stades IIIA non N2 :

2.5.2.1.5.1 Envahissement de la paroi thoracique : T3 N1 M0

- **Les cancers classés T3-paroi peuvent correspondre à l'envahissement de la plèvre pariétale seule, à l'atteinte des côtes et des espaces intercostaux ou le dépassement de la cage thoracique vers l'extérieur en dehors des tumeurs de Pancoast-Tobias.**

Pour ces patients ayant un CNPC avec envahissement de la paroi :

- ✓ Il est recommandé que la résection soit complète (R0) et élargie, qu'elle soit anatomique (lobaire ou supra-lobaire), qu'elle emporte la tumeur

primitive avec la paroi envahie en monobloc sans effraction du processus tumoral et que les limites de la pariéctomie soient marquées par des clips métalliques.

- ✓ En l'absence de signes d'envahissement costal et si le plan extrapleurale ne semble pas envahi en per opératoire, l'élargissement de la résection chirurgicale en monobloc peut ne concerner que la plèvre pariétale.
 - ✓ Il est recommandé d'effectuer une pariéctomie suffisamment étendue pour obtenir des marges de résection pariétale saines, ces marges pourraient être vérifiées en per opératoire par un examen extemporané.
 - ✓ La résection chirurgicale n'est pas recommandée si le processus tumoral dépasse la cage thoracique et envahit les muscles extra-thoraciques.
 - ✓ Il est recommandé de réaliser une radiothérapie pariétale adjuvante.
- **Les tumeurs de Pancoast-Tobias constituent un sous-groupe particulier des tumeurs envahissant la paroi. Le cancer primitif est localisé au sommet du poumon et envahit par contiguïté l'apex de la paroi thoracique et les tissus du défilé cervico-thoracique (34).**

Pour ces patients :

- ✓ Il est recommandé de procéder à un traitement multimodal incluant une chimio-radiothérapie d'induction suivie d'une résection chirurgicale. La chimiothérapie seule est une alternative.
 - ✓ Il est recommandé que le traitement chirurgical ait lieu dans un délai ne dépassant pas 2 mois après la fin de la radiothérapie. Si la tumeur n'est pas extirpable, une chimio-radiothérapie concomitante définitive est indiquée.
 - ✓ La présence de métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale à la tumeur primitive ne constitue pas une contre-indication à la résection chirurgicale
- **En présence d'un ou de plusieurs nodules tumoraux visualisés sur l'imagerie dans le même lobe que la tumeur primitive, une preuve histologique des nodules n'est pas nécessaire. La résection chirurgicale d'emblée est recommandée (34).**

2.5.2.1.5.2 Tumeur envahissant les structures médiastinales: T4N0,T4N1 M0

- ✓ Pour les patients ayant un CNPC avec envahissement de la carène, s'il existe un doute sur l'atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux sur les explorations para cliniques, il est recommandé d'effectuer une vérification histologique par médiastinoscopie avant la résection chirurgicale (35).
- ✓ L'envahissement de la carène par la tumeur primitive peut constituer une indication opératoire (35).
- ✓ Pour les patients ayant un CNPC envahissant la VCS, l'aorte, la base

d'implantation des veines pulmonaires ou l'atrium gauche, la résection chirurgicale n'est pas recommandée en cas d'extension endoluminale (35).

- ✓ Pour les patients ayant un CNPC envahissant l'aorte, la résection vasculaire complète est à préférer à la résection sous-adventitielle.
- ✓ En cas de CNPC avec envahissement de la base d'implantation des veines pulmonaires ou de l'atrium gauche, une résection élargie à l'oreillette peut être indiquée chez certains patients (35, 36).

2.5.2.1.5.3 Les nodules pulmonaires homolatéraux dans un lobe différent T4

En présence d'un nodule tumoral visualisé à l'imagerie dans un autre lobe homolatéral que la tumeur primitive, une lobectomie emportant la tumeur primitive associée à une résection limitée emportant le nodule métastatique doit être proposée (34, 37)

Pour le **stade c IIIA** un algorithme décisionnel est proposé en [annexe 8](#).

2.5.2.2 Stades III A non résécables et III B

Les cancers bronchiques localement avancés ont un risque important de récurrence locale ou à distance. Il est donc nécessaire d'associer un traitement local et un traitement systémique (38,39).

2.5.2.2.1 Association radio-chimiothérapie

Il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie en termes de survie est supérieure à la radiothérapie seule, mais au prix d'une toxicité importante. Le traitement de référence repose sur une radiothérapie associée à une chimiothérapie comportant 2 à 4 cures à base de sels de platine si le patient supporte un traitement bimodal. La radiothérapie conformationnelle est la technique de référence dans ces cas (39).

2.5.2.2.1.1 Séquences thérapeutiques

Il existe plusieurs façons d'associer, la chimiothérapie et la radiothérapie : association concomitante où la chimiothérapie est administrée en même temps que la radiothérapie et association séquentielle où en règle générale 2 à 3 cycles de chimiothérapie sont administrés avant la radiothérapie. L'association radio-chimiothérapie concomitante est plus avantageuse en termes de survie (40,41).

Ainsi, chez les patients avec PS = 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans, une chimio-radiothérapie concomitante est recommandée. Chez les patients PS>1 et/ou âgés et/ou fragiles et en cas d'impossibilité de réaliser un traitement concomitant, l'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle est préconisée.

2.5.2.2.1.2 Choix du schéma de la chimiothérapie associée à la radiothérapie

La chimiothérapie doit être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées. Plusieurs schémas de traitement sont utilisés. Classiquement, on associe du cisplatine à la vinorelbine ou à l'étoposide. Le carboplatine n'est pas recommandé en première intention. La gemcitabine est à éviter. Les anthracyclines doivent être proscrites (42).

2.5.2.2.1.3 Chimiothérapie d'induction ou de consolidation en plus de la radiochimiothérapie concomitante

Les deux stratégies étant équivalentes, le choix dépend des habitudes des services. Le traitement en cas de contre-indication de l'association chimio-radiothérapie

Pour les patients ayant un PS >2, une radiothérapie exclusive est proposée. Pour les patients ayant une contre-indication à la radiothérapie, il n'a pas été proposé de traitement substitutif à la radiothérapie. La chimiothérapie peut être discutée en RCP (43, 44).

2.5.2.2.2 Place des thérapies ciblées en association à la radiothérapie et à la chimiothérapie

En l'absence de données suggérant un avantage pour les thérapies ciblées, elles n'ont pas de rôle en routine clinique dans les formes non métastatiques (45,46 , 47,48).

2.5.2.2.3 L'irradiation cérébrale préventive (ICP)

En l'absence de données suggérant un bénéfice en survie, l'ICP ne peut pas être recommandée en routine clinique pour les stades localement avancés (49).

Pour le **stade cIIIB** un algorithme décisionnel est proposé en **annexe 9**.

2.5.2.3 Stade IV

Le traitement des CBNPC métastatiques repose sur la chimiothérapie dont le bénéfice est parfaitement démontré. Le bénéfice de la CT est de 8% faisant passer la survie à 12 mois de 20 à 28% (50, 51).

2.5.2.3.1 Chimiothérapie de première ligne

2.5.2.3.1.1 Type de chimiothérapie

- ✓ Le traitement de référence est une bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine. En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine est indiqué en substitution et en cas de contre-indications aux sels de platine, une bithérapie associant deux molécules de troisième génération peut être proposée (voir protocole de CT en annexe).
- ✓ Les molécules de troisième génération ayant montré à ce jour une efficacité en première ligne de traitement sont : la gemcitabine, la vinorelbine, le docétaxel, le paclitaxel et le pemetrexed. Ce dernier est réservé aux tumeurs à prédominance

non épidermoïde (51).

- ✓ Ces différentes molécules ont un profil de toxicité comparable. Le choix de la molécule dépend du profil de toxicité attendu, des antécédents et des comorbidités du patient.
- ✓ En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), peut être utilisé en association avec une CT associant sels de platine- molécule de troisième génération (Gemcitabine, paclitaxel) (52).
- ✓ Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (**TKI**) en monothérapie peuvent être prescrits chez les patients présentant une **mutation activatrice connue de l'EGFR** (voir chapitre correspondant)

2.5.2.3.1.2 Evaluation de la réponse après CT

- ✓ Cette évaluation est impérative car conditionne le pronostic et la durée de la CT. Elle se fait après 3 cycles de CT. Cette évaluation peut être précoce, après 2 cycles, notamment en cas de progression clinique (examen physique et radiographie thoracique) de la maladie.
- ✓ Cette évaluation se fait essentiellement sur des critères morphologiques scanographiques selon des règles communes à toutes les tumeurs solides établies par l'OMS.
- ✓ Les lésions servant de cibles sont mesurées avant et après traitement. Selon les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (**Annexe 6**), c'est la somme des diamètres des lésions cibles qui sera mesurée. La réponse est complète (RC) s'il y a disparition de toutes les lésions. La réponse est partielle (RP) s'il y a diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres. Il y a progression de la maladie (PD) s'il y a une augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres des lésions cibles. Stabilisation de la maladie (SD) si la maladie n'est pas en progression (PD) et s'il n'y a pas de réponse partielle (RP) (ou RC). Les lésions non cibles doivent être aussi évaluées.
- ✓ L'évaluation endoscopique se discute au cas par cas.

2.5.2.3.1.3 Durée de la CT

- ✓ La durée de la CT est conditionnée par les résultats du bilan d'évaluation et de la tolérance du traitement.
- ✓ La durée habituellement admise de la CT est de 4 cycles pour les patients stabilisés et de 6 cycles pour les patients répondeurs. Il n'y a pas d'intérêt à poursuivre la CT au-delà en dehors d'une stratégie de maintenance qui doit être discutée en RCP (51).

2.5.2.3.1.4 Cas particuliers

2.5.2.3.1.4.1 Mutation activatrice de l'EGFR

- ✓ Dans le cas où le patient présente une **mutation activatrice connue de l'EGFR**, le traitement de première ligne repose soit sur un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) en monothérapie ou sur une bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine (27, 28).
- ✓ Les TKI comportent deux molécules : géfitinib et erlotinib. Le géféтинib a montré un bénéfice en première ligne de traitement, en monothérapie. En cas de traitement par TKI, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie. Ces deux molécules n'ont pas encore l'AMM en Tunisie.
- ✓ Les TKI en concomitant avec la chimiothérapie ne sont pas recommandés. Aucun bénéfice sur la survie n'a été démontré par cette association (52, 53).

2.5.2.3.1.4.2 Age $\geq$ 75 ans et comorbidités

- ✓ Chez les patients âgés de plus de 75 ans et ou présentant des comorbidités, une évaluation gériatrique doit être réalisée. Cette évaluation conditionnera la prescription de la chimiothérapie : en cas de contre-indications au cisplatine, une chimiothérapie de troisième génération associée au carboplatine ou une monothérapie peuvent être proposés. L'association carboplatine-paclitaxel est l'association de choix (54).

2.5.2.3.1.4.3 Patient avec un PS $\geq$ 2

- ✓ Pour un patient présentant un PS à 2, la CT de première ligne repose sur une molécule de troisième génération seule ou associée au carboplatine.
- ✓ Pour un patient présentant un PS à 3-4, aucune CT n'est recommandée. La prise en charge a pour objectif d'assurer une meilleure qualité de vie moyennant des soins de support adaptés à l'état du malade (55).

2.5.2.3.2 Chimiothérapie de maintenance

- ✓ Le but de la CT de maintenance est d'augmenter la durée de contrôle de la maladie par la consolidation de l'effet de la CT de première ligne immédiatement après sa finalisation chez les patients présentant une réponse ou une stabilité tumorale sans toxicité rédhitoire. La CT de maintenance améliore la survie sans progression et la survie globale chez les patients ne présentant pas de progression tumorale après une CT de première ligne.
- ✓ Cette CT de maintenance repose sur une monothérapie à base d'une molécule de troisième génération soit en gardant la même molécule utilisée en première ligne (maintenance de continuation) ou en introduisant une molécule non antérieurement utilisée (Switch maintenance).
- ✓ La molécule qui a prouvé son efficacité en termes de survie sans progression est le pemetrexed. Ce dernier est utilisé en cas de tumeurs à prédominance non épidermoïde.

- ✓ Pour les patients présentant une tumeur à prédominance non épidermoïde et qui sont répondeurs ou stables après une CT de première ligne associant une CT de troisième génération et du bévacicumab, ce dernier peut être maintenu jusqu'à la progression tumorale et en l'absence de toxicité.
- ✓ En cas de réponse après traitement par TKI en première ligne, celui-ci est maintenu jusqu'à progression de la maladie (52).
- ✓ En Tunisie, aucune molécule n'a encore l'AMM en traitement de maintenance.

2.5.2.3.3 Chimiothérapie de rattrapage de deuxième ligne et au-delà

- ✓ En cas de progression tumorale après une CT de première ligne, une CT de rattrapage (deuxième ligne, troisième...) peut être proposée **chaque fois que le PS du patient le permet (PS < 2)**.
- ✓ Cette CT repose sur une monothérapie à base d'une molécule de troisième génération ou une thérapie ciblée. Pour la CT de troisième génération, deux molécules sont essentiellement utilisées : le pemetrexed et le docetaxel.
- ✓ Pour les patients avec un PS 3 ou 4, aucune CT n'est recommandée, le traitement sera symptomatique et aura pour objectif principal d'assurer une meilleure qualité de vie.
- ✓ Les TKI (géfétinib/erlotinib) sont recommandés en deuxième ligne de traitement lorsqu'ils n'ont pas été utilisés en première ligne chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR et ceci indépendamment du PS du patient (51). Ces molécules n'ont pas encore l'AMM en Tunisie.

2.5.2.3.4 Cas particuliers : stade IV avec métastases limitées

- ✓ Chez les patients présentant une maladie métastatique avec un nombre de métastases limité (métastase pulmonaire ou surrénalienne unique ou métastases cérébrales < 3), une approche curative de la maladie peut être envisagée à condition que la tumeur primitive reste résécable :
 - Un patient ayant une tumeur T1-3, N0-1 avec une métastase unique peut être traité par :
 - Chirurgie pour la tumeur primitive
 - Chirurgie pour la métastase pulmonaire ou surrénalienne unique et neurochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique pour la métastase cérébrale unique.
 - Pour un patient ayant une tumeur T1-3, N0-1 avec des métastases cérébrales < 3, une approche curative doit être toujours discutée en RCP en vue d'une chirurgie pour la tumeur primitive et un traitement local (neurochirurgie ou radiothérapie cérébrale) pour les métastases cérébrales.
- ✓ Pour un patient traité initialement par chirurgie pour la tumeur primitive et présentant une récurrence tumorale sous forme de métastase unique (pulmonaire, surrénalienne ou cérébrale), un traitement curatif doit être toujours discuté en RCP. Dans tous ces cas, la CT post opératoire est recommandée (55).

2.6 LES SOINS DE SOUTIEN

Il est recommandé de délivrer les soins de soutien à chaque patient présentant un CBNPC. Ces soins doivent être précoces afin d'améliorer la qualité et l'espérance de vie. Il est recommandé de prolonger ces soins tout au long de l'évolution de la maladie (56, 57, 58).

Les soins de soutien concernent les symptômes liés au CBNPC et ceux liés au traitement.

2.6.1 *Prise en charge des manifestations liées au KBP*

2.6.1.1 *La douleur*

Il est recommandé de rechercher systématiquement les manifestations douloureuses chez les patients présentant un KBP et ceci à la première consultation et au cours du suivi. La prise en charge de la douleur dépend de son intensité et de son type (59).

L'OMS recommande, pour les douleurs nociceptives, des antalgiques administrés selon les trois paliers :

- ✓ Palier 1 : paracétamol, AINS
- ✓ Palier 2 : opioïdes faibles : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- ✓ Palier 3 : opioïdes forts : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine, ...

Pour les douleurs neuropathiques les antalgiques sont peu ou pas efficace, il est recommandé d'utiliser les antidépresseurs, les antiépileptiques ou les psychotropes.

D'autres moyens thérapeutiques seront discutés au cas par cas, notamment la radiothérapie, la radiologie interventionnelle (cimentoplastie), la corticothérapie.

2.6.1.2 *Autres*

- ✓ **La dyspnée** : chez les patients présentant un CBNPC inopérable et une dyspnée en rapport avec une obstruction des voies aériennes proximales, l'endoscopie interventionnelle est proposée avec recours à une désobstruction et/ou une mise en place de prothèses endoluminales. Par ailleurs, la corticothérapie systémique, l'oxygénothérapie, les morphiniques et les bronchodilatateurs sont souvent prescrits
- ✓ **La pleurésie néoplasique confirmée récidivante** : Le drainage thoracique associé à une symphyse pleurale chimique est recommandé. Une thoracoscopie avec talcage pleural peut être proposée.
- ✓ **Les complications thromboemboliques** : Les héparines de bas poids moléculaire administrées au long cours sont recommandées.

- ✓ **Les métastases osseuses et/ou une hypercalcémie** : les biphosphonates, la radiothérapie métabolique, la radiothérapie antalgique sont recommandés (60).
- ✓ **Hémoptysie** : les hémostatiques, le traitement local per-endoscopique, l'embolisation des artères bronchiques sont à discuter au cas par cas.
- ✓ **Le syndrome cave supérieur** : l'héparinothérapie, la corticothérapie systémique et la radiothérapie à visée décompressive peuvent être proposés.
- ✓ **Compression médullaire** : la corticothérapie systémique et la radiothérapie sont recommandées

2.6.2 *Prise en charge des complications liées au traitement du CBNPC*

En plus de la prise en charge des symptômes liés au cancer lui-même, il est recommandé de prendre en charge et de prévenir les complications liées au traitement du CBNPC particulièrement celles liées à la radio chimiothérapie (61).

2.6.2.1 *Neutropénie*

2.6.2.1.1 *Prophylaxie de la neutropénie*

Il est recommandé d'indiquer les facteurs de croissance hématopoïétique, en prophylaxie primaire, et ceci en se basant sur l'estimation du risque de neutropénie exprimé en pourcentage (62).

Si le risque est supérieur à 20%, l'administration prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétique est recommandée (63). A l'inverse, si le risque est inférieur à 10%, la prophylaxie n'est pas recommandée. Dans les cas où le risque est compris entre 10 et 20%, la prescription est fonction de la présence ou non de facteurs de risque de neutropénie fébrile.

La prophylaxie secondaire facteurs de croissance hématopoïétique est possible, mais elle n'a jamais démontré son intérêt par rapport à une diminution des doses de la chimiothérapie. L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée.

L'utilisation des facteurs de croissances hématopoïétique durant une chimio-radiothérapie thoracique concomitante n'est pas recommandée.

2.6.2.1.2 *Traitement de la neutropénie fébrile*

La prise en charge dépend de la gravité de la neutropénie fébrile. Elle repose sur une antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse (bêta lactamine antipyrétique, aminoside, fluoroquinolone) en hospitalisation chez les patients à haut risque. La voie orale en ambulatoire est proposée pour les patients à faible risque (amoxicilline-acide clavulanique, ciprofloxacine) (64). Un traitement antifongique est associé en cas de persistance de la fièvre après quatre jours ou instabilité hémodynamique (65).

2.6.2.2 *Traitement de l'anémie chimio-induite*

Devant toute anémie chez un patient présentant un CBNPC, il est recommandé de réaliser les dosages biologiques suivants : fer sérique, ferritine, transferrine, coefficient

de saturation de la transferrine (CsTRF), vitamine B12, acide folique (vitamine B9), créatinine, CRP et les réticulocytes et ceci afin de préciser les mécanismes et l'étiologie de cette anémie. Le déficit fonctionnel en Fer peut être défini par une ferritine >100µg/L et un CsTRF < 20% (64).

Il est recommandé, devant une anémie chimio-induite, de transfuser par des culots globulaires et ceci à partir d'un taux d'hémoglobine à 8g/dl avec une anémie cliniquement mal tolérée.

Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) ne sont pas encore commercialisés dans notre pays. Par ailleurs, il est recommandé d'associer une supplémentation martiale en cas de carence ferrique vraie ou fonctionnelle

2.6.2.3 Traitement et prévention des nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et vomissements restent l'un des effets secondaires le plus redouté lors d'une chimiothérapie anticancéreuse. Le traitement prescrit est fonction de plusieurs paramètres, notamment le potentiel émétisant de l'agent cytotoxique utilisée. En effet pour les patients recevant du cisplatine à une dose supérieure à 70mg/m² (potentiel émétisant le plus important), il est recommandé d'associer à J1 des antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type1 (aprépitant : Emend®), des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ ou antagonistes de la sérotonine (5-HT₃) (Ondansétron) et un corticoïde (notamment la dexaméthasone). Ce dernier sera prescrit durant quatre jours (61).

Des antiémétiques dits « de secours » seront indiqués devant des troubles digestifs persistants (Métoclopramide : Primpéran®).

2.6.2.4 Prise en charge des neuropathies périphériques

Les neuropathies périphériques liées à la chimiothérapie sont fréquentes et invalidantes. Le tableau clinique dépend du médicament utilisé. Le plus souvent, le tableau est celui d'une poly-neuropathie sensitive des extrémités, d'aggravation ascendante progressive (dose et durée dépendante). Il est nécessaire de dépister le plus précocement possible cette neuropathie pour envisager un arrêt ou une réduction des traitements incriminés selon la gravité (66).

2.6.3 Prise en charge nutritionnelle

Tout patient atteint d'un cancer bronchique est à risque de dénutrition, une prise en charge nutritionnelle est à discuter d'emblée et lors du suivi.

3. CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES

Parmi les différents types de cancer bronchique on distingue le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) qui représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques (67).

Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :

- ✓ Tumeur d'origine neuroendocrine.
- ✓ Un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours.
- ✓ Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale.
- ✓ Une grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- ✓ Une forte probabilité de rechute.

C'est le cancer bronchique le plus directement lié au tabagisme après le cancer épidermoïde. Le sex ratio ne se distingue pas des autres cancers bronchiques. L'âge moyen au moment du diagnostic est entre 50 et 60 ans.

3.1 ANATOMOPATHOLOGIE

Le diagnostic du CPC repose sur l'histologie ou la cytologie. Une immuno-histochimie est facultative mais peut aider au diagnostic différentiel (les carcinomes basaloides ou LMNH) à l'aide de marqueurs neuro-endocrines (Chromogranine A, Synaptophysine, CD 56) et du TTF1. Il faut signaler que 10 % des CBPC ont des marqueurs neuro-endocrines négatifs et un TTF1 négatif (68).

Les critères histologiques, histochimiques, immunohistochimiques et ultrastructuraux des CBPC définis par l'OMS (1999) (67).

- ✓ Nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde
- ✓ Cytoplasme étroit
- ✓ Chromatine finement granuleuse
- ✓ Nucléoles non visibles
- ✓ Index mitotique élevé
- ✓ Coloration de Grimelius positive
- ✓ Immunohistochimie : chromogranine +, synaptophysine+
- ✓ Microscopie électronique : grains neuroendocrines intracytoplasmiques

3.2 DIAGNOSTIC POSITIF

3.2.1 Clinique

L'installation des symptômes est assez brutale, avec un tableau clinique bruyant caractérisé par l'importance des signes fonctionnels et généraux. La découverte systématique est rare.

Les localisations métastatiques sont également fréquentes au moment du diagnostic.

Les syndromes paranéoplasiques sont fréquents présent dans 15 à 20% des cas (68).

Aucun n'est entièrement spécifique de ce type histologique, mais certains syndromes sont si caractéristiques de cette pathologie, qu'ils font partie des arguments de présomption diagnostique avant même la preuve histologique. Les syndromes les plus souvent associés aux cancers bronchiques à petites cellules sont le syndrome d'hypersécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), le syndrome de Cushing, le syndrome pseudomyasthénique de Lambert-Eaton et le syndrome carcinoïde.

3.2.2 Imagerie thoracique

L'aspect le plus évocateur du CPC à la radiographie du thorax est une opacité médiastino-hilaire à la limite externe irrégulière, avec élargissement du médiastin. On observe également volontiers des atélectasies, un épanchement pleural, une lyse osseuse costale.

3.2.3 Fibroscopie bronchique

L'aspect évocateur est celui d'une sténose circonférentielle irrégulière proximale des axes bronchiques par une compression extrinsèque avec infiltration de la muqueuse. Tous les aspects sont cependant possibles.

3.3 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

3.3.1 Bilan extension

Le bilan doit inclure un examen clinique, une fibroscopie bronchique, Un scanner thoraco-abdominal, une IRM ou un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse

L'ordre des examens sera orienté par la clinique, la pénibilité, la facilité d'accès des examens complémentaires, et la fréquence des sites métastatiques (68).

Lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est recommandé.

Il n'est pas nécessaire de doser un marqueur tumoral pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi du patient.

Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge du patient.

3.3.2 Bilan du terrain

Si le bilan du terrain (PS, tares associées) est toujours de mise, le bilan d'opérabilité ne sera réalisé que si le diagnostic de CBPC n'est pas fait. Cependant, en cas de CBPC localisé, des EFR voire une scintigraphie pulmonaire de perfusion sera réalisée en raison de l'indication de radiothérapie médiastinale et de la toxicité pulmonaire potentielle de celle-ci.

3.3.3 Stades anatomo-cliniques

La classification TNM est une classification clinique. A la différence des CBNPC, elle est généralement très peu utilisée, car la chirurgie n'a pratiquement pas de place dans le traitement des CBPC. On distingue les formes limitées au thorax et les formes disséminées. Cette classification repose en fait sur la possibilité technique de réaliser une radiothérapie ou non.

3.3.3.1 Stade limité au thorax (<1/3 des cas)

Tumeur limitée au thorax avec adénopathie hilare homolatérale, adénopathies médiastinale homo- ou controlatérales, adénopathies sus-claviculaires homo- ou controlatérales. L'ensemble des lésions peut être pris dans un seul champ de radiothérapie.

3.3.3.2 Formes disséminées (2/3 des cas)

Lésions pulmonaires bilatérales, envahissement pleural et/ou métastases à distance.

3.4 TRAITEMENT

Etant donné le caractère « leucémoïde » des CBPC, la chirurgie n'a pas de place dans le traitement de ces tumeurs. Elle peut être réalisée dans un but diagnostique, d'où l'approche identique devant des opacités pulmonaires suspectes dont le diagnostic histologique n'est pas établi (69).

La chimiothérapie est la base du traitement de tous les CBPC.

Deux situations différentes : cancer localisé ou disséminé.

3.4.1 CBPC localisé(CPC stade I à III)

Un patient présentant un CBPC limité au thorax doit être traité par une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie. Chez les patients âgés et/ou avec PS > 2 une association séquentielle est licite.

La chimiothérapie repose sur l'association de : Cisplatine (Carboplatine si contre-indication au Cisplatine) – Etoposide. La chimiothérapie sera prescrite pour 4 à 6 cycles. Il est possible de réduire les doses de 20% pour les cycles de chimiothérapie délivrés de façon concomitante à la radiothérapie (70, 71, 72).

La radiothérapie thoracique : elle débute au plus tard à la 6^{ème} semaine du programme thérapeutique délivrant une dose de 60 Grays au minimum avec un fractionnement

conventionnel (73).

Les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en réponse complète après le traitement doivent bénéficier précocement, d'une irradiation cérébrale prophylactique (25 Gy). Cette stratégie augmente la survie sans métastase cérébrale des patients mais également la survie globale bien que de façon très modeste.

Il est recommandé de ne pas réaliser une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie cérébrale.

3.4.2 CBPC disséminé

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans.

3.4.2.1 Chimiothérapie de première ligne

Le protocole associant Cisplatine - Etoposide (VP16) est le standard. Après réponse partielle ou complète, l'intérêt de réaliser une chimiothérapie au-delà de 6 cycles n'est pas démontré. Le protocole associant : Cisplatine, Etoposide, Cyclophosphamide et Epirubicine est réservé aux patients ayant PS 0 ou 1(3). On peut remplacer le Cisplatine par le Carboplatine, notamment chez le sujet âgé ou fragile (PS> ou égal 2) (74).

3.4.2.2 L'irradiation cérébrale prophylactique

Une irradiation cérébrale prophylactique est recommandée pour les patients de moins de 75 ans, PS 0 à 2, et en réponse objective après la chimiothérapie (75).

Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie.

La dose totale recommandée est de 25 à 30 Gy.

3.4.2.3 Chimiothérapie de seconde ligne

Les patients qui rechutent après une réponse initiale sont dits :

- ✓ "hautement sensibles" si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne,
- ✓ « sensibles » entre 3 et 6 mois,
- ✓ « résistants » en cas de rechute avant 3 mois,
- ✓ ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.

Ces patients bénéficient d'une chimiothérapie de deuxième ligne, qui dépend de l'état du patient, de la réponse à la première ligne et des comorbidités. Les patients « hautement sensibles » et « sensibles » peuvent reprendre un sel de platine (Cisplatine en fonction de la dose déjà reçue en première ligne ou Carboplatine) et Etoposide. Pour les patients « résistants », il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles avec ou sans un sel de platine sont : Cyclophosphamide, Topotecan (non commercialisé en Tunisie), Carbo-taxol, Adriamycine, Vincristine, Paclitaxel et Irinotecan : après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.5 EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

La durée médiane de survie spontanée des patients non traités à partir du diagnostic est très courte de l'ordre **4 à 6 semaines**. L'apparition des traitements cytotoxiques a permis d'allonger de façon substantielle cette durée de survie. La durée actuelle médiane de survie est de **9 mois** en cas de CBPC disséminé et de **16 à 18 mois** en cas de CPC localisé (67).

4. ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION OMS 2015

Adénocarcinome

- **Lésions pré invasives :**
 - ✓ Hyperplasie adénomateuse atypique
 - ✓ Adénocarcinome in situ (ancien carcinome bronchioloalvéolaire ≤ 3 cm)
Non mucineux, mucineux
- **Adénocarcinome à invasion minime** (tumeur à prédominance lépidique : ≤ 3 cm, avec une invasion estimée à ≤ 5 mm ou moins de 10% de la tumeur) :
Non mucineux, mucineux
- **Adénocarcinome invasif**
 - ✓ Adénocarcinome lépidique
 - ✓ Adénocarcinome acineux
 - ✓ Adénocarcinome papillaire
 - ✓ Adénocarcinome micropapillaire
 - ✓ Adénocarcinome solide
- **Variantes :**
 - ✓ Adénocarcinome mucineux invasif,
 - ✓ Adénocarcinome colloïde,
 - ✓ Adénocarcinome fœtal,
 - ✓ Adénocarcinome de type entérique (intestinal-type)

Carcinome épidermoïde

- ✓ Lésion pré invasive : Carcinome épidermoïde in situ
- ✓ Carcinome épidermoïde kératinisant
- ✓ Carcinome épidermoïde non kératinisant
- ✓ Variante : carcinome épidermoïde basaloïde

Tumeurs neuroendocrines ▪ Carcinome à petites cellules ✓ Variante : carcinome à petites cellules combiné ▪ Carcinome neuroendocrine à grandes cellules ✓ Variante : carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné ▪ Tumeurs carcinoïdes ✓ Lésion pré invasive : hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique pulmonaire ✓ Carcinoïde typique ✓ Carcinoïde atypique
Carcinome à grandes cellules
Carcinome adénoquameux
Carcinomes pléomorphe, à cellules fusiformes et à cellules géantes
Carcinosarcome
Blastome pulmonaire
Autres et carcinomes non classés ✓ Carcinome de type lymphoépithélial ✓ Carcinome de type NUT (réarrangement du gène NUT) = carcinome avec t(15;9)
Carcinome de type glande salivaire ✓ Carcinome muco-épidermoïde ✓ Carcinome adénoïde kystique ✓ Carcinome épithélial-myoépithélial

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION TNM 2009 (7^{ÈME} ÉDITION)

T – Tumeur primitive

- **TX** : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
- **T0** : Pas d'évidence de tumeur primitive
- **Tis** : Carcinome in situ
- **T1** : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus

proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

- ✓ **T1a** : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
- ✓ **T1b** : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
- **T2** : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :
 - atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
 - invasion de la plèvre viscérale
 - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.
- ✓ **T2a** : $\geq 3\text{cm}$ mais $< 5\text{cm}^*$
- ✓ **T2b** : $\geq 5\text{cm}$ mais $< 7\text{cm}^*$

** les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins*

- **T3** : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
- **T4** : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

- **NX** : les ganglions ne peuvent pas être évalués
- **N0** : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
- **N1** : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
- **N2** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires
- **N3** : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux contralatéraux, hilaires contralatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou contralatéraux

M – Métastase à distance

- **MX** : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
- **M0** : absence de métastase à distance
- **M1** : métastase à distance
- **M1a** : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe contralatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
- **M1b** : métastase à distance

CLASSIFICATION ES CANCERS BRONCHIQUES PAR STADES

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

ANNEXE 3 :

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100%	normal, pas de signe de maladie
	90%	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80%	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40%	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30%	sévèrement handicapé, dépendant
	20%	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	moribond, processus fatal progressant rapidement

SCORE DE PERFORMANCE (OMS, ECOG)

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alite moins de 50 % du temps
3	Capable seulement de quelques activités. Alite ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même. Alite ou en chaise en permanence
5	Décès

ANNEXE 5

MODALITES DE LA CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE

- La chimiothérapie adjuvante apporte un bénéfice dans les stades II et III avec un gain de survie de 5% à 5 ans (A).
- Son effet reste controversé pour les tumeurs stade IB. Un bénéfice significatif a été noté uniquement pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm.
- Aucun bénéfice n'a été noté pour les tumeurs de stade IA.
- Le délai de la CT adjuvante après la chirurgie ne doit pas dépasser 8 semaines.
- Le protocole recommandé est une bithérapie à base de cisplatine pour laquelle le schéma de chimiothérapie le mieux validé est cisplatine-vinorelbine.
- Le choix de la molécule à associer au cisplatine doit prendre en compte l'état général du patient, les comorbidités et les contre-indications aux médicaments.
- Le cisplatine est utilisé à la dose de 80 à 100 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines respectivement pendant 3 à 4 cycles.
- La dose totale administrée de cisplatine doit être supérieure ou égale à 300mg/m²
- En cas de contre-indications aux sels de platine il est recommandé de ne pas administrer une chimiothérapie adjuvante.

MODALITES DE LA CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE

- En l'absence de contre-indication, il est recommandé d'utiliser une combinaison à base de sels de platine.
- Le schéma d'administration peut être de 3 à 4 cycles préopératoires ou de 2 cycles préopératoires suivis de 2 cycles postopératoires.

ANNEXE 6 :

CRITERES RECIST

Les lésions doivent être mesurables pour que les critères **RECIST** puissent s'appliquer.

- ✓ **Les lésions cibles :** Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables, avec un maximum de dix lésions par patient et de cinq lésions par organe.
Le choix initial est laissé à l'appréciation du premier spécialiste qui choisira d'abord les plus volumineuses et les plus facilement mesurables, ensuite, il échantillonne, s'il en a la possibilité, différents organes et régions anatomiques.
La somme des plus grandes longueurs (SPGL) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi
- ✓ **Les lésions non cibles :** Ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire les lésions mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES

La réponse des lésions cibles est évaluée par le pourcentage de modification de la SPGL.

- ✓ La **réponse complète** (CR) c'est la disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines. En pratique, c'est l'équivalent d'une rémission
- ✓ La **réponse partielle** (PR) c'est la diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines
- ✓ La **progression tumorale** (PD) c'est l'augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions
- ✓ La **stabilité tumorale** (SD) c'est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

La réponse des lésions non cibles : est estimée subjectivement par le médecin et trois types de réponse sont possibles :

- ✓ La **réponse complète** (CR) correspond à une disparition de toutes les autres lésions et la normalisation des marqueurs tumoraux
- ✓ La **réponse incomplète/stabilité tumorale** (SD) lorsque persiste une ou de plusieurs autres lésions et/ou persiste une valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales
- ✓ La **progression tumorale** (PD) c'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression franche des autres lésions existantes.

L'apparition de nouvelle(s) lésion(s)

Elle est notée "non", s'il n'y a pas de nouvelle lésion, ou "oui", s'il apparaît de nouvelles lésions.

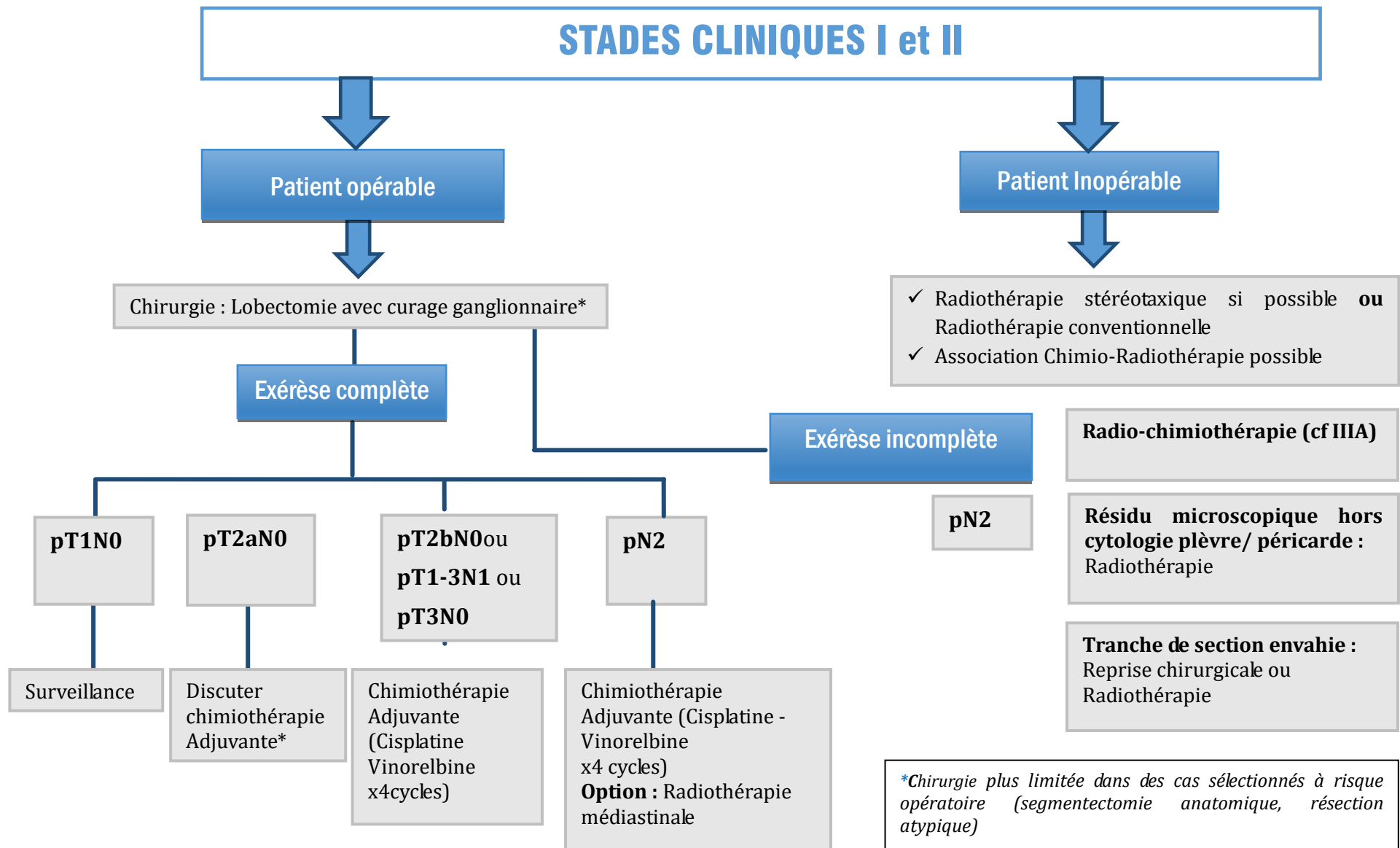
La réponse globale

C'est une combinaison des différents types de réponses. Toute progression dans une des catégories fait classer la réponse globale comme une progression (PD). Elle est résumée dans le tableau ci-dessous.

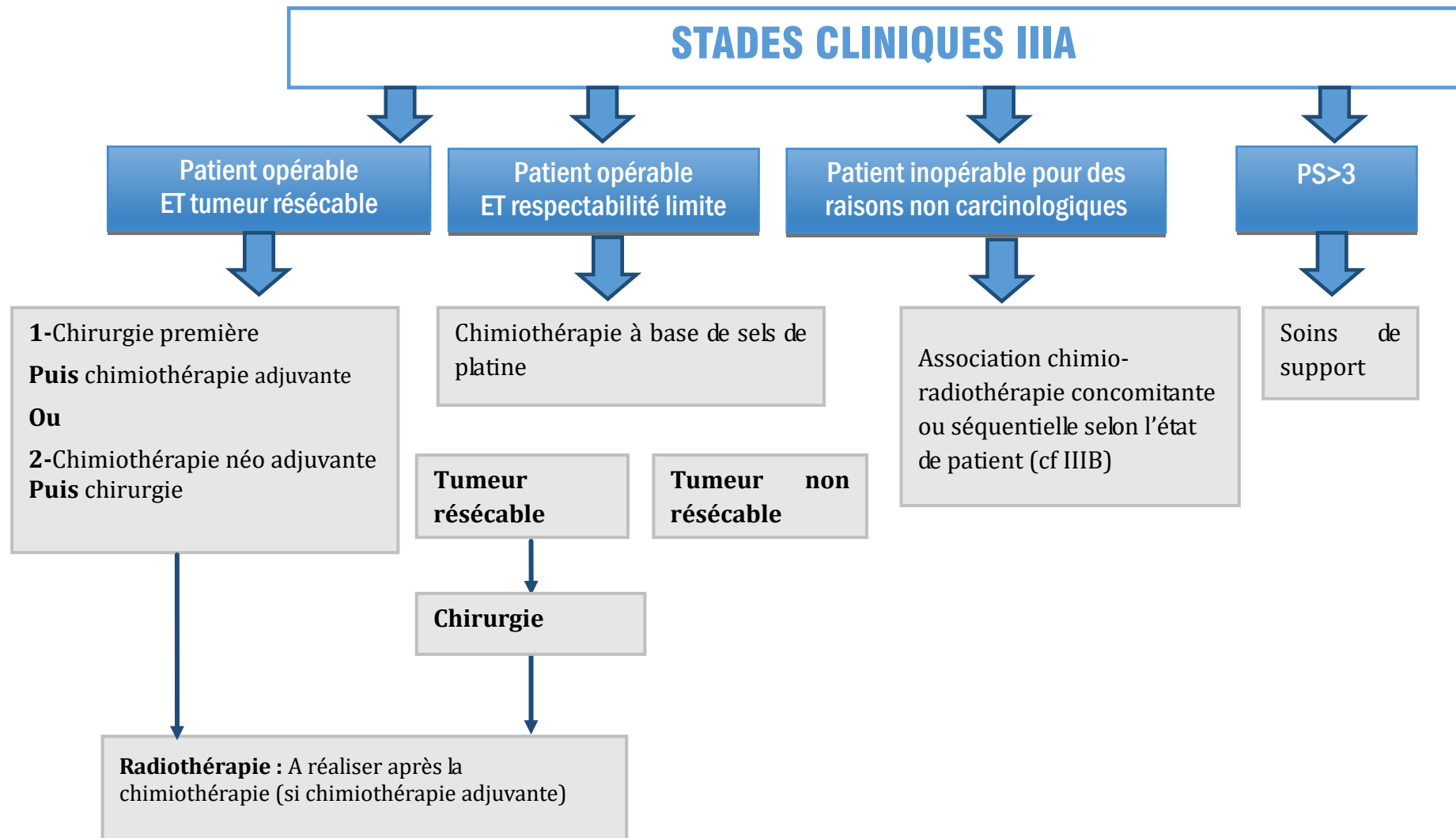
En résumé

RÉPONSE TUMORALE GLOBALE(lésions cibles et non cibles)			
Lésions cibles	lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponses globales
RC	Non RC/Non PD	Non	RP
RC	Non évalué	Non	RP
RP	Non PD ou pas tous évalués	Non	RP
SD	Non PD ou pas tous évalués	Non	SD
PD	Indifférent	Oui ou non	PD
Indifférent	PD	Oui ou non	PD
Indifférent	Indifférent	Oui	PD
RC=Réponse complète ; RP=Réponse partielle ; SD=maladie stable ; PD=maladie en progression			

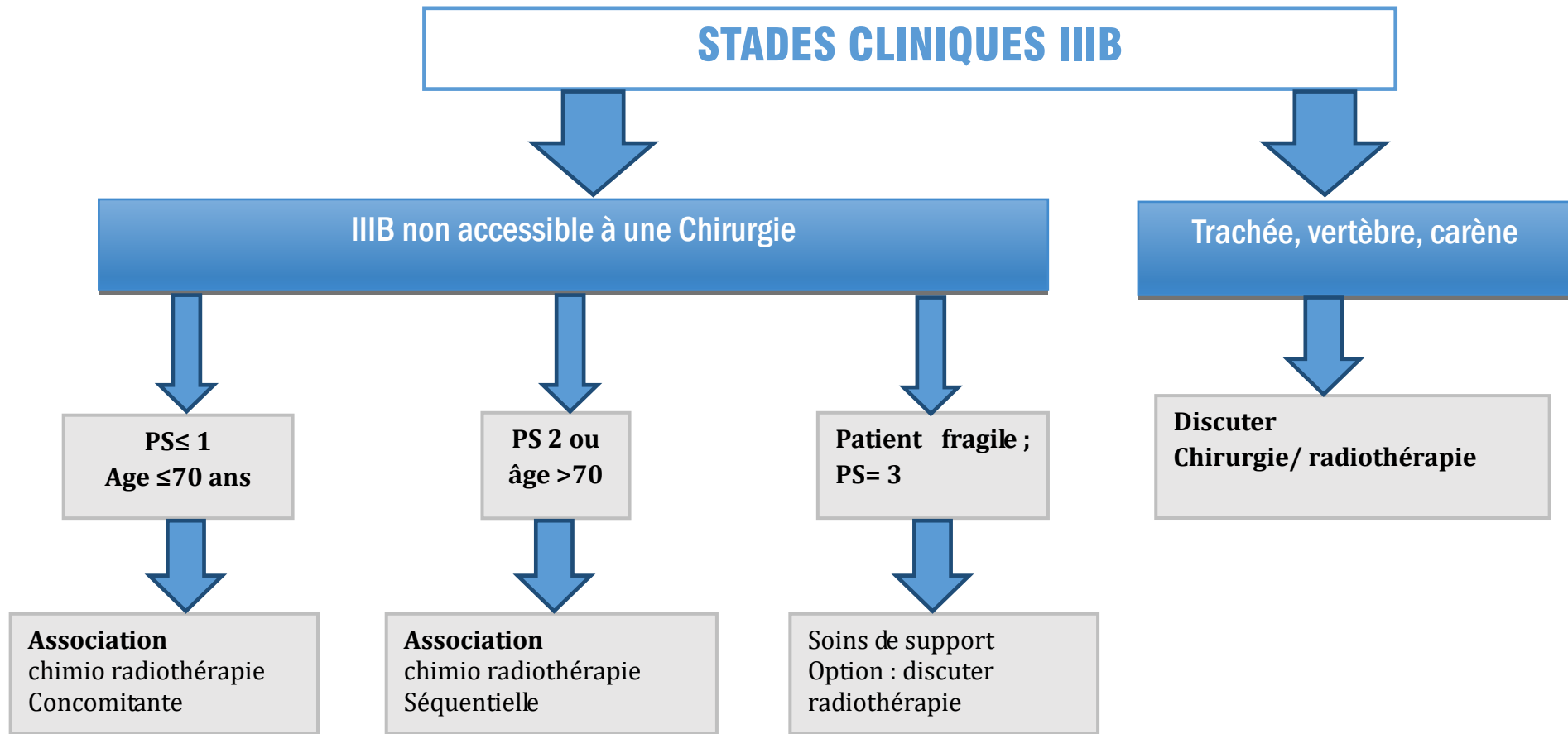
ANNEXE 7 : ALGORITHME 1 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES I ET II



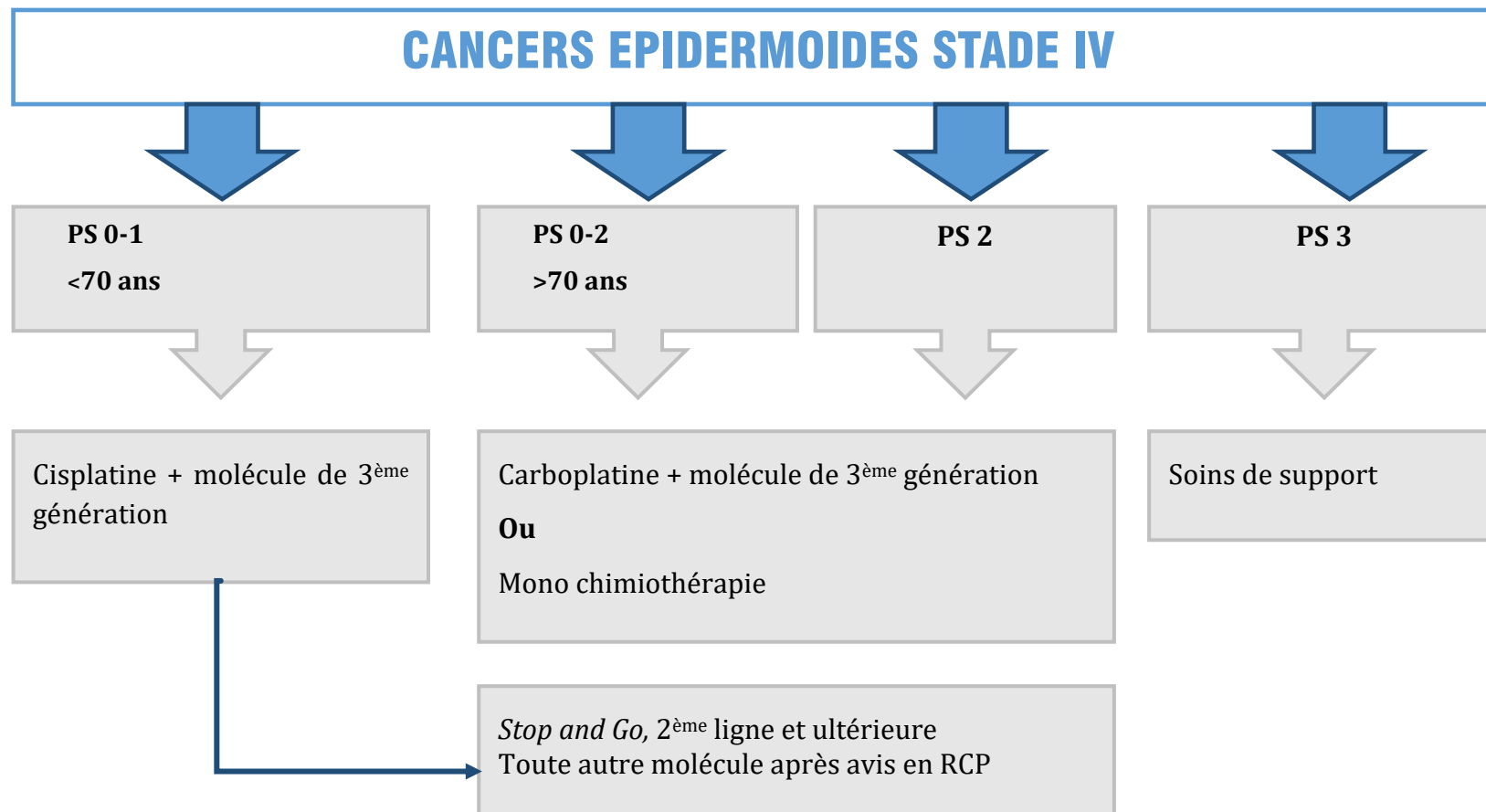
ANNEXE 8 : ALGORITHME 2 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES IIIA



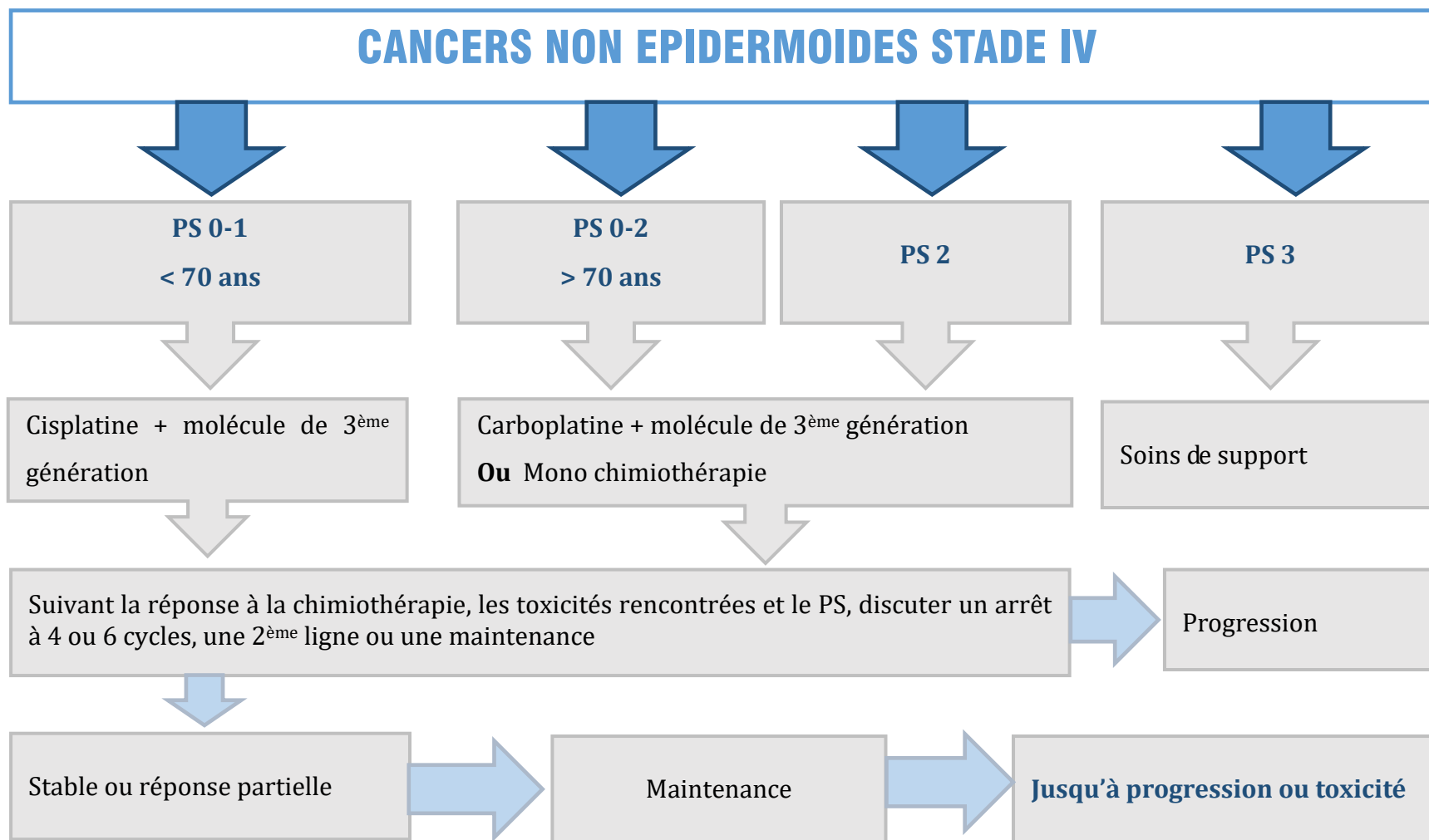
ANNEXE 9 : ALGORITHME 3 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES CIIIB



ANNEXE 10 : ALGORITHME 4 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES STADES IV EPIDERMOÏDE



ANNEXE 11 : ALGORITHME 5 : ARBRE DECISIONNEL POUR LES CARCINOMES NON EPIDERMOÏDES DE STADE IV



5. RÉFÉRENCES

5.1 DIAGNOSTIC

- ¹ Registre national tunisien sur le cancer 2004-2006, www.insp.rns.tn/doc/cancer/cancer17.pdf
- ² Cancer du poumon. Bilan initial. Collection recommandations et référentiels. Ouvrage collectif édité par l'INCA, Boulogne-Billancourt. Juin 2011.
- ³ Management of lung cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. February 2014.
- ⁴ Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Management of Lung Cancer. National Health and Medical Research Council. 2004
- ⁵ Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C and al. British Thoracic Society. Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax. 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.
- ⁶ Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):1S-19S.

5.2 ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- ⁷ F El Mezni, N Mrabet, O Ismail. Profil anatomopathologique du cancer du poumon en Tunisie. La Tunisie Médicale 2005; 83 : 157-62
- ⁸ Lantuejoul S. Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs pré néoplasies. Rev Mal Resp Actualités 2014 ; 6 : 346 – 57
- ⁹ Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens; utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, Napsin A, p63 and CK 5/6. Am J Surg Pathol 2011; 35:15-25
- ¹⁰ Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Boudaya S, Laabidi S, Boussen H, El Mezni F. La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par la société Thoracique américaine et la société respiratoire Européenne : De nouvelles recommandations pour une meilleure prise en charge. La Tunisie Médicale 2013; 91 : 293-9
- ¹¹ Lantuejoul S, Rouquette I, Blons H, Le Stang N, Ilie M, Begueret H, et al. French multicentric validation of ALK rearrangement diagnostic in 547 lung adenocarcinomas. Eur Respir J 2015; 46 : 207 - 18
- ¹² Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds.): WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (4th édition). IARC: Lyon 2015
- ¹³ Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. Eur Respir J 2011; 38:239-43.
- ¹⁴ Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P and al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6 and p63 and EGFR mutation analysis. J Thorac Oncol 2010; 5:436-41.

5.3 BILAN D'EXTENSION CARCINOLOGIQUE

- ¹⁵ Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A Meta-Analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(1): 225-30.
- ¹⁶ Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller PR. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET With 2-(F-18)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. Radiology

1995; 194(1): 131-4.

¹⁷ Spaggiari L, Scanagatta P : surgery of non-small lung cancer in the elderly. *Curr Opin Oncol* 2007;19:84-91

¹⁸ BTS Guidelines: guidelines in the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108

¹⁹ Conférence d'experts sur le tabagisme péri-opératoire. Recommandation des experts. *Rev Mal Respir* 2005;22:1090-620

²⁰ Ginsberg RJ. Lung cancer surgery: acceptable morbidity and mortality, expected results and quality control. *Surg Oncol* 2002;11:263-6.

²¹ Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CN, Thomas EJ, Polancz YK, CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-9.

5.4 BILAN PRE THERAPEUTIQUE

²² Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: e418-e499

²³ Brunelli A. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41

²⁴ Brunelli A. 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:e166S-90S.

²⁵ Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-177S.

²⁶ Marks LB, Bentsen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradeley JD, Vogelius IS et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-6.

5.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

²⁷ 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

²⁸ 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

²⁹ BTS Guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.

³⁰ 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

³¹ A M. Rappert, L. Belmont, A. Lavolé et al. Traitements adjuvants et néoadjuvants des stades précoces : la question est-elle résolue ? *Rev Mal Respir actu* 2013;4 : 479-85.

³² Martel-Lafay, P. Fournier, 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

³³ Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA and 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 May;143(5 Suppl):e314S-40S.

³⁴ M. Emery, F. Mornex. Prise en charge multidisciplinaire des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement évolués La place et les modalités de la radio-chimiothérapie. *Rev Mal Respir* 2014 ;6 (2) :154-157.

³⁵ PA Thomas. Traitement chirurgical du cancer du poumon de stade III : controverses actuelles. *Rev Mal Respir* 2013 ; 30 :95-6.

³⁶ AW. Kim, D J. Boffa, Z. Wang et al. An analysis, systematic review, and meta-analysis of perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small lung cancer. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 2012 ; 143: 55-63.

³⁷ 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 chemoradiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-4.

³⁸ P. Bonnette. La chimio-radiothérapie néo-adjuvante dans le cancer bronchique stade III. *Rev Mal Respir* 2013 ;30 :105-14.

³⁹ Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA : Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 : 266S-76S.

⁴⁰ Auperin A, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, et al. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2008 ; 2 : S310.

⁴¹ Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al: Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC : RTOG 9410. *J Clin Oncol* 2003 ; 22 : 621.

⁴² C. Massabeau, J. Mazières. Que faut-il associer à la radiothérapie dans les stades III des CBNPC et comment ? *Rev Mal Respir*. 2013 ; 5(5) :513-18.

⁴³ Ardizzoni A, Boni L, Scolaro T, Selvaggi G, De Marinis F, Buffoni L, et al. : Induction chemotherapy followed by thoracic irradiation with or without concurrent chemotherapy in locally advanced inoperable NSCLC : a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 402S.

⁴⁴ Yamamoto S, Tsujino K, Ando M, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S., et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for locally advanced non-small cell lung cancer? A pooled analysis of the literature *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (suppl) : abstr 7000.

⁴⁵ Mak R.H., Doran E., Muzikansky A., Kang J., Neal J.W., Baldini E.H., et al. Outcomes after combined modality therapy for EGFR mutant and wild-type locally advanced NSCLC *Oncologist* 2011 ; 16 : 886-895.

⁴⁶ Rigas J.R., Carey M.A., Rubin M.S., Dragnev K.H., Aitken C.L., Ghazal H., et al. Efficacy of maintenance erlotinib versus placebo in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) following concurrent chemoradiation (D0410 NCT001538803) *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : s371

⁴⁷ Kelly K, Chansky K, Gaspar L.E., Albain K.S., Jett J., Ung Y.C., et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023 *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2450-2456.

⁴⁸ N. Girard, F. Mornex. Intérêt des thérapeutiques ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés, en association avec la radiothérapie. *Rev Mal Respir*. 2010 ;2(3):193-199.

⁴⁹ Patel N, Lester JF, Coles B, Macbeth F. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD005221.

-
- ⁵⁰ DG. Pfister, DH. Johnson, CG. Azzoli et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small lung cancer guidelines. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- ⁵¹ 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
- ⁵² Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355(24):2542-50.
- ⁵³ 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 Sep;25(9):1681-90
- ⁵⁴ Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J of Med* 2009;361(10):947-57
- ⁵⁵ Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules, Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

5.6 LES SOINS DE SOUTIEN

- ⁵⁶ Burdett et al. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J ClinOncol* 2008; 26:4617-4625.OMS 1996
- ⁵⁷ Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108 (3): 248-57.
- ⁵⁸ Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med* 2012 ;15(1):106-114.
- ⁵⁹ D Péusa, S Hoferb. Métastases cérébrales : évaluation du pronostic et stratégies thérapeutiques. *Forum Med Suisse* 2013 ;13(27-28):593-597
- ⁶⁰ Référentiels Rhône Alpes Auvergne, Métastases osseuses. *Oncologie thoracique.* 2013
- ⁶¹ MJ Simoff, B Lally, MG Slade, WG Goldberg, P Lee, GC Michaud, MM Wahidi, M Chawla. Symptom Management in Patients With Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd : ACCP. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e455S-e497S
- ⁶² 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*
- ⁶³ Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med.* 2013. 21;368(12):1131-9.
- ⁶⁴ Référentiel en oncologie : soins de support. Rhône-Alpes-Auvergne 2013
- ⁶⁵ Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T Et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 ;34:730-51.
- ⁶⁶ D. Mokart, A. Sannini, J.-P. Brun, J.-L. Blache. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude et attitude pratique.

5.7 CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES

- ⁶⁷ Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rded: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May ;143(5 Suppl):e400S-19S
- ⁶⁸ Cancer du poumon, Bilan initial. INCa; 2011 juin (cited 2014 Dec 19). Available from:

<http://www.ecancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>

⁶⁹ Pujol JL, Daures JP, Riviere A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Feb 21;93(4):300–8.

⁷⁰ Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1692–8.

⁷¹ Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 Sep 14;

⁷² Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Feb;17(2):658–67.

⁷³ Song Z, Shao L, Lin B, Zhang Y. Single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment in extensive-stage small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Transl Oncol.* 2013 Oct;15(10):843–8.

⁷⁴ Sun J-M, Ahn YC, Choi EK, Ahn M-J, Ahn JS, Lee S-H, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2088–92.

⁷⁵ Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):664–72.