



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية 31

Merci



A Mon Maître Président et rapporteur du MEMOIRE

Monsieur Nawfel MELLAS



J'ai eu l'immense plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous l'humain, le conseiller et le guide qui m'a reçue en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences humaines et professionnelles incontestables ainsi que votre personnalité valent l'admiration et le respect de tous. ^[11]_{SEP} Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et du professionnalisme dans l'exercice de la profession. Retrouvez dans ce travail cher Maître l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

À notre Professeur

Mme Samia ARJFI



De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude. Veuillez trouver ici, chère maitre, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A notre Professeur
Mme Zineb BENBRAHIM



Votre dynamisme, votre rigueur, et vos qualités pédagogiques ont suscité en nous un profond respect.

Cher Professeur, je vous remercie de votre patience et de tout le savoir que vous m'avez généreusement transmis.

Je vous prie de trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A notre Professeur
Mme Karima OUALLA



Au cours de mes études j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre humanisme.

Je vous remercie de m'avoir guidée dans ce travail et m'a aidée à trouver les solutions adéquates pour avancer de l'avant dans mes recherches et d'élaborer ce travail.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon respect.

A notre Professeur
Mme Lamiae AMAADOUR



*Cher Professeur, je vous remercie de votre patience et de tout le savoir que vous m'avez
généreusement transmis. Vos orientations et vos conseils précieux mon était d'un très grand profit
pour réaliser ce projet de MEMOIRE.*

Que ce travail soit le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

*A notre Professeur
Mme Fatima Zahra M'RABET*



Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

Abréviations

ADP	: Adénopathie
CBPC	: cancer bronchique à petites cellules
CBNPC	: cancer bronchique non à petites cellules
MPM	: mésothéliome pleural malin
PS	: <i>Performans status</i>
CE	: Carcinome épidermoïde
ADK	: adénocarcinome
UICC	: Union internationale contre le cancer
IHC	: immunohistochimie
TTF1	: thyroid transcription factor-1
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
PDL-1	: programmed death ligand 1
TKI	: tyrosine kinase inhibitors
TPS	: Tumor proportion score
CPS	: combined proportion score

Plan

CHAPITRE I CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES.....	12
CHAPITRE II CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES.....	77
CHAPITRE III MESOTHELIOME PLEURAL MALIN	100
CHAPITRE IV TUMEURS EPITHELIALES THYMIQUES.....	125

Chapitre I

Cancer bronchique non à

petites cellules

INTRODUCTION	15
CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION	16
BILAN DIAGNOSTIQUE	19
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	22
1. Comment évaluer l'extension médiastinale de la tumeur	22
2. Comment évaluer l'extension pariétale de la tumeur	22
3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique	23
4. Comment évaluer l'extension métastatique	24
5. Evaluation gériatrique	25
A. Stades I et II clinique (bilan pré thérapeutique)	27
1. Patient opérable	27
1.1. Chirurgie	27
1.2. Radiochimiothérapie concomitante	28
1.3. Chimiothérapie	29
2. Patients inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables	30
2.1. Chirurgie	30
2.2. Radiothérapie	30
2.3. Radiochimiothérapie	30
B. Formes localement avancées stade IIIA, IIIB, IIIC	30
1. Stade IIIA résécable chez les patients médicalement opérables	30
2. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables	31
3. Stade III A	33
4. Tumeurs de l'apex (Syndrome de PANCOAST TOBIAS)	33
C. Les formes métastatiques – stades IV	34
I. Traitement des tumeurs avec mutation EGFR	34
1. Au diagnostic initial	34
2. Stratégies après progression tumorale	36

3. Identification secondaire d'une mutation activatrice de EGFR	38
II. Tumeur avec réarrangement ALK	38
1. Traitement de 1ère ligne	38
2. Progression sous ITK anti-ALK de première ligne :	39
III. Réarrangement de ROS1	41
IV. Tumeur avec mutation BRAF V600E	41
V. Autres altérations oncogéniques	41
VI. Protocoles thérapeutique de 1ère ligne (en cas d'absence d'altérations moléculaires ; EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF).....	42
1. Pour les patients PS 0 et 1	42
2. Pour les patients PS > à 2 ou fragiles avec PDL1 ≥ 50%	43
3. Sujet âgé de plus de 70 ans	44
4. Durée optimale du traitement de 1ère ligne dans les stades IV	45
5. La chimiothérapie de maintenance	46
6. Protocoles de 2ème ligne et au-delà	47
7. Evaluation de la réponse	50
8. Oligométastases (M1b).....	51
VII. SOINS DE SUPPORT	52
1. Rôle de la radiothérapie dans le CBNPC métastatique	52
2. Métastases cérébrales	52
3. Métastases osseuses	53
4. Rôle des soins palliatifs	54
5. Surveillance	54
ARBRES DECISIONNELS.....	55

INTRODUCTION

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques. La première cause de décès par cancer chez la population masculine.

Les principaux facteurs pronostiques défavorables :

➔ Pour les patients opérés [1] :

- le stade croissant de la maladie
- et le statut de performance élevé

➔ Pour les patients non opérés [2] :

- Stade élevé
- PS élevé
- Amaigrissement
- Taux de LDH élevé, anémie, hyperleucocytose

Classification TNM 8ème édition [3] :

Tx : Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
T0 : Absence de tumeur identifiable
Tis : Carcinome <i>in situ</i>
T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(mi) : adénocarcinome minimalement invasif
T1a : ≤ 1 cm
T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm
T1c : > 2 cm et ≤ 3 cm
T2 : Tumeur > 3 cm, mais ≤ 5 cm, avec quelconque des éléments suivants : – Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène – Envahissement de la plèvre viscérale – Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
T2a : > 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b : > 4 cm mais ≤ 5 cm
T3 : Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : – Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), – Atteinte du nerf phrénique, – Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
T4 : Tumeur > 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon
Nx : Envahissement locorégional inconnu
N0 : Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2 : métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaux
N3 : Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
M0 : pas de métastases à distance
M1 : Existence de métastases
M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie

maligne ou péricardite maligne
M1b : Une seule métastase dans un seul site métastatique
M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Remarques :

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

•

Classification par stades :

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

Tableau 1 : 8^{ème} classification TNM de cancer de poumon [3]

Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

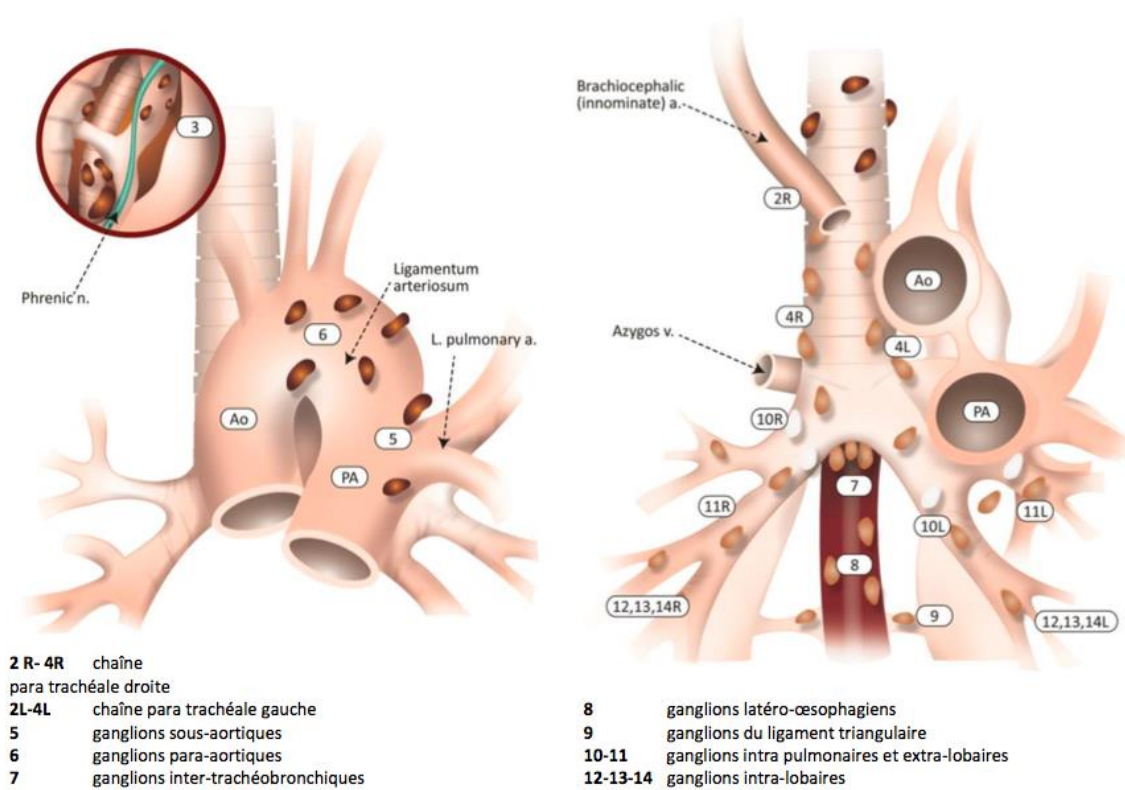


Figure 1 : Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux [4]

BILAN DIAGNOSTIQUE :

Le diagnostic doit privilégier des prélèvements histologiques. Le nombre de biopsies doit être supérieur à 3, et idéalement 5. En cas de biopsies trans-thoraciques sous TDM pour des lésions périphériques, il est nécessaire de réaliser 1 à 2 carottes. La fixation des prélèvements histologiques doit utiliser le formol.

S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé de réaliser une recherche des mucines et une étude en immunohistochimie (IHC) avec les anticorps anti TTF1 et P40 (les marqueurs neuroendocrines ne doivent être demandés que s'il y a une morphologie neuroendocrine ; l'utilisation systématique des Cytokératines 7 et 20 doit être proscrite)

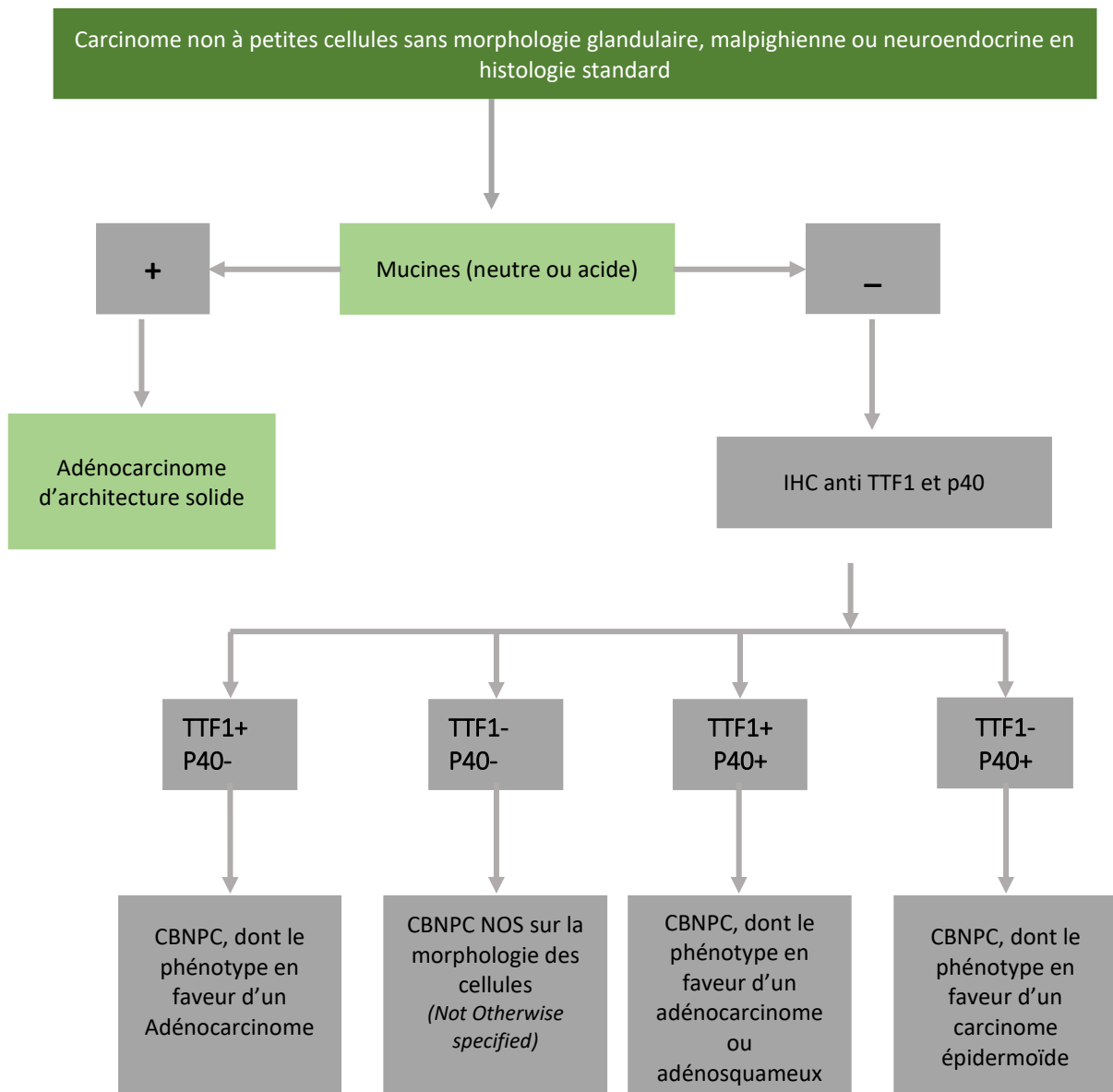


Figure 2 : proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes indifférenciés

Une recherche d'altérations moléculaires systématiquement doit être demandées si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic :

- En cas de carcinome non épidermoïde avancé
- En cas de carcinome épidermoïde avancé chez les non-fumeurs
- Cette recherche d'altérations moléculaires doit être effectuée au maximum dans les 3 semaines suivant la date de prélèvement dont 2 semaines après demande auprès du laboratoire
- La recherche systématique des altérations moléculaires suivantes est recommandée avant de débiter le traitement de 1^{ère} ligne : EGFR, KRAS, BRAF, et les translocations ALK et ROS 1. Les mutations cMET (exon 14) et HER2 (mutations) doivent être disponibles pour la seconde ligne. L'immunohistochimie ALK peut être suffisante pour établir le diagnostic sous réserve de respect des critères qualité. L'IHC ROS1 ne dispose pas à ce jour des mêmes performances et n'est pas suffisante. Elle doit être confirmée par biologie moléculaire. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais. La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), permet d'augmenter le nombre des biomarqueurs analysables.
- En cas d'insuffisance de tissu, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant serait souhaitable.
- Une recherche de l'expression de PDL1 sur les cellules tumorales en immunohistochimie doit être systématique pour tous carcinome non à petites cellules pour les stade IIIA non résécable à IV et donc sur toute biopsie.

BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

Le bilan pré thérapeutique doit être réalisé dans les délais les plus courts possibles et dépend évidemment de l'accessibilité aux examens et de l'état physiologique du patient [5].

1. Comment évaluer l'extension médiastinale de la tumeur ? :

- **La tomodensitométrie (TDM)** est l'examen de référence et de première intention pour détecter une extension anatomique de la tumeur.
- **La fibroscopie bronchique**, examen diagnostique, est également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales (refoulement, infiltration ou bourgeonnement). La localisation anatomique de ces anomalies oriente la suite des examens.
- **L'écho-endoscopie trans-bronchique et trans-œsophagienne** sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne.

2. Comment évaluer l'extension pariétale de la tumeur ? :`

- La radiographie thoracique conventionnelle permet de voir les lésions évidentes (lyse costale, atteinte pleurale majeure).
- La **TDM** affine le diagnostic d'extension pleuro-pariétale : s'il existe une lyse costale, l'atteinte pariétale est certaine. A l'opposé, si la lésion est à distance de la paroi, on peut conclure à l'intégrité de la plèvre. Si un liseré graisseux extrapleurale est visible entre la tumeur et la paroi, l'extension pariétale peut être écartée.

- En cas de doute sur l'extension pariétale à l'examen TDM, l'IRM est recommandée car elle précise :
 - L'atteinte de la gouttière costo-vertébrale,
 - L'atteinte des trous de conjugaison, et de l'espace péri-dural,
 - L'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex,
 - L'extension diaphragmatique.
- En cas d'épanchement visible à la radiographie ou au scanner, une ponction pleurale pour examen cytologique est recommandée. Si l'épanchement est minime, l'échographie en facilite le repérage. En cas de négativité de la cytologie, une **thoracoscopie** est recommandée lorsqu'il n'existe pas d'autre contre-indication à l'exérèse, afin de préciser le caractère néoplasique ou non de l'épanchement.

3. Comment évaluer l'extension ganglionnaire intra thoracique ? :

Dès la **fibroscopie**, on peut suspecter la présence d'adénopathies comprimant les voies aériennes. Des ponctions per-endoscopiques trans-bronchiques à l'aiguille de Wang peuvent être réalisées. L'examen tomодensitométrique s'attache à décrire les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie. Le caractère anormal de ces adénopathies ne préjuge pas de leur nature néoplasique.

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner a une plus grande spécificité et sensibilité que le scanner pour dépister les extensions ganglionnaires, même s'il existe des faux positifs et négatifs. Une TEP doit être réalisée chez les patients potentiellement opérables et pour les patients relevant d'une radiothérapie curative. L'extension ganglionnaire dépistée à la TEP doit néanmoins être confirmée, si cela est réalisable, par une médiastinoscopie ou une

échographie avec ponction trans-bronchique ou trans-œsophagienne, si cela doit changer la prise en charge.

La médiastinoscopie est un acte chirurgical à faible morbidité (entre 0,5 et 1 % selon les séries publiées) ; elle permet d'explorer la face latérale droite et antérieure de la trachée, et la face latérale gauche, la carène, l'axe de la bronche souche droite (2, 4R et 4L, 7, 10R). La médiastinoscopie n'est pas indispensable en l'absence d'atteinte ganglionnaire en TDM et/ou TEP.

Une thoracoscopie gauche est possible pour explorer les chaînes ganglionnaires 5 et 6.

4. Comment évaluer l'extension métastatique ? :

La recherche de tous les sites métastatiques n'est pas forcément nécessaire chez le sujet avec déjà un ou plusieurs sites métastatiques (en dehors des situations « oligométastatiques » ou des inclusions dans des essais thérapeutiques).

La recherche de la preuve histologique d'une lésion métastatique n'est justifiée que si celle-ci est unique et si cela peut modifier la stratégie thérapeutique.

Le scanner thoracique initial doit être associé à des coupes abdomino-pelviennes explorant notamment les glandes surrénales en totalité. Ce scanner doit être injecté (sauf contre-indication) pour permettre une meilleure exploration du parenchyme hépatique.

Le TEP scanner est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse pour mettre en évidence les métastases osseuses du cancer bronchique. Celui-ci peut être réalisé dans le cadre du bilan d'extension lorsqu'il n'existe pas d'indication de TEP ou en cas de suspicion clinique de métastases osseuses.

La recherche de métastases cérébrales est recommandée, l'examen de référence est la **TDM ou IRM cérébrale**

La TEP a un intérêt pour dépister les extensions métastatiques intra-abdominales, intra-thoraciques et osseuses. Il ne permet pas, par contre, d'explorer le cerveau. La TEP est particulièrement recommandée chez les patients opérables, ceux pouvant bénéficier d'une radiothérapie curative et ceux présentant une métastase apparemment unique.

5. Evaluation gériatrique :

L'utilisation de score gériatrique chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge médicale.

Recommandations :

- En cas de cancer bronchique suspecté, un scanner thoracique doit être réalisé.
- En cas d'adénomégalie médiastinale au scanner (>15mm de petit axe), des explorations complémentaires sont utiles.
- Pour les patients opérables, tumeur résécable, TEP scan est recommandé
- Pour les patients relevant d'une radiothérapie curative, TEP scan est recommandé
- En cas d'hypermétabolisme ganglionnaire à la TEP, une preuve histo-cytologique est recommandée.
- Une IRM thoracique est recommandée pour préciser une atteinte vasculaire, neurologique ou pariétale suspectée au scanner.
- En cas d'une maladie oligo-métastatique, il est recommandé d'obtenir une preuve histo-cytologique du site métastatique.
- Plusieurs méthodes permettent d'explorer l'atteinte ganglionnaire médiastinale, en cas de suspicion d'adénomégalie médiastinale au scanner thoracique et/ou fixant au TEP :
 - La médiastinoscopie qui est la méthode de référence pour explorer les chaînes ganglionnaires médiastinales,
 - La ponction trans-thoracique et/ou œsophagienne sous écho-endoscopie.
- L'utilisation de scores gériatriques est recommandée pour les patients plus de 70 ans.

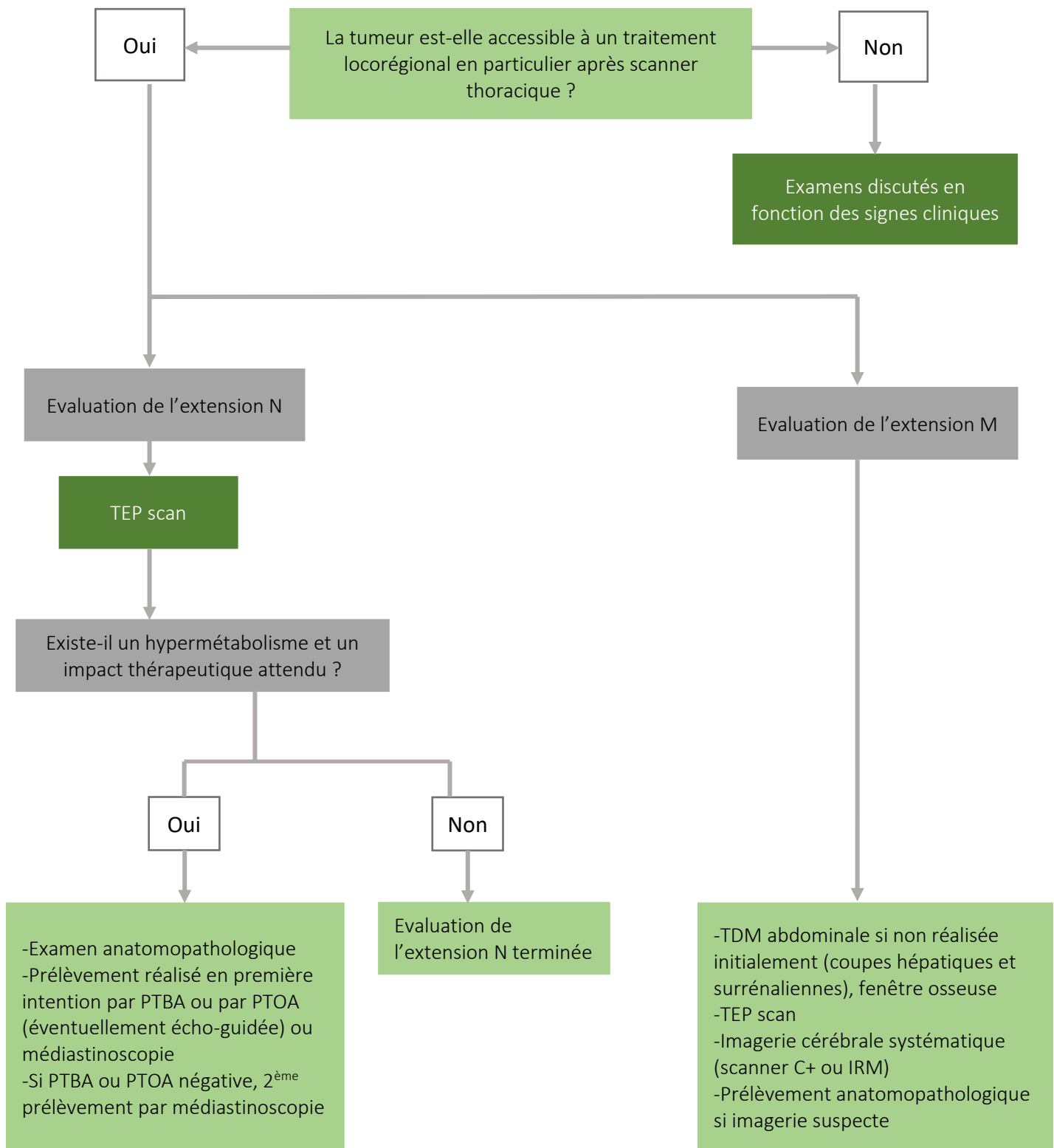


Figure 3 : Arbre d'aide à la décision pour le bilan diagnostique initial d'un cancer bronchique [5].

PTBA : ponction trans-bronchique à l'aiguille – PTOA : ponction trans-œsophagienne à l'aiguille

A. Stades I et II clinique (bilan pré thérapeutique) :

1. Patient opérable

1.1. Chirurgie :

Chirurgie d'exérèse anatomique complète, comportant un curage ganglionnaire
La lobectomie reste le standard.

- La chirurgie vidéo-assistée est une voie d'abord à privilégier dans les stades précoces [6]
- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant :
 - Pour l'exérèse lobe supérieur droit ou lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra- pulmonaire.
 - Pour l'exérèse des lobes inférieurs droits et gauches = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra- pulmonaire.
 - Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra- pulmonaire.
 - Si atteinte 7 ou 4L, indication de curage du médiastin supérieur
 - La suite du traitement dépend des résultats anatomopathologiques.

En cas de tumeur de petite taille (inférieure à 2 cm), une exérèse limitée par segmentectomie avec curage peut être discutée pour les cN0

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

Tableau 2 : définition de la qualité de résection [7]

Recommandations :

Il est recommandé que :

- L'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien expérimenté
- Dans une structure hospitalière pouvant assurer des suites post-opératoires compliquées

1.2. Radiochimiothérapie concomitante :

Si résection macroscopique (R2) : Association radiochimiothérapie

Si résidu microscopique (R1 hors cytologie pleurale ou péricardique positive), un traitement complémentaire est licite, à discuter en concertation multidisciplinaire, soit une reprise chirurgicale, si elle est possible, soit la radiothérapie, suivant l'état général et fonctionnel du patient.

En cas de T3 par atteinte pariétale, si l'exérèse a été complète, il n'y a pas de nécessité de réaliser une radiothérapie post-opératoire. En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse, une radiothérapie pariétale doit être discutée en RCP.

1.3. Chimiothérapie :

Est préférentiellement débutée dans les 4 à 8 semaines suivant l'acte chirurgical.

La chimiothérapie post-opératoire systématique chez tous les patients en bon état général dans les stades II et III.

Pour le stade IB est indiqué si T > 4cm

Une chimiothérapie à base de Cisplatine et vinorelbine ou Cisplatine-Pemetrexed suivant un schéma 21 jours, 4 cycles.

En cas de contre-indication au Cisplatine (âge > 75 ans, PS, comorbidités...), l'efficacité d'une chimiothérapie n'a pas été démontrée.

Option : En cas de contre-indication documentée au Cisplatine, une chimiothérapie par Carboplatine-paclitaxel pourra être réalisée dans des cas particuliers après avis de la RCP

Option : En cas d'effets indésirables constatés à la Vinorelbine, l'utilisation d'une molécule de 3^{ème} génération associée au Cisplatine est possible et doit être discutée en RCP

Option : La radiothérapie médiastinale post-opératoire peut diminuer le risque de rechute loco-régionale pour les stades III A N2 sans démonstration prospective d'une amélioration de la survie.

2. Patients inopérables du fait d'une exploration fonctionnelle respiratoire médiocre ou médicalement inopérables :

2.1. Chirurgie :

Dans le cas de patient ayant une EFR "limite", âgé ou fragile, il est licite de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence) même si la fréquence des récidives locales est plus importante.

2.2. Radiothérapie :

Si l'état général du patient le permet, une radiothérapie à visée curative est recommandée sous forme d'une radiothérapie stéréotaxique pour les tumeurs N0.

2.3. Radiochimiothérapie :

Pour les stades IIB, l'indication de chimiothérapie associée à la radiothérapie sera discutée en RCP.

Option : Ablation thermique pour les tumeurs moins de 3cm

B. Formes localement avancées stade IIIA, IIIB, IIIC :

L'attitude thérapeutique dépend de la possibilité d'une résection complète de la tumeur.

Tous les dossiers doivent être discutés en RCP pour définir la stratégie thérapeutique.

1. Stade IIIA résécable chez les patients médicalement opérables :

- Deux attitudes peuvent être proposées :
 - Chirurgie d'exérèse avec curage ganglionnaire médiastinal complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de Cisplatine, si l'état général du patient le permet et en absence de contre-indication. Un doublet contenant du Carboplatine est recommandé en cas de CI au

Cisplatine.

- Chirurgie première avec chimiothérapie post-opératoire (association Cisplatine vinorelbine, 4 cycles).
- En cas d'exérèse incomplète une radiothérapie post-opératoire doit être systématiquement discutée en RCP.
- La radio-chimiothérapie préopératoire n'a pas d'indication.
- Pour les IIIA N2 marginalement résécables, l'indication opératoire devra être discutée en cas d'absence de réponse à la chimiothérapie, d'autant plus si le geste chirurgical envisagé est une pneumonectomie.

2. Stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables :

- Réalisation d'une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état général du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associée à une radiothérapie de 66 Gy en étalement classique [9].
- L'association d'une radio-chimiothérapie concomitante est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats [10]. Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base de Cisplatine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai).
- Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients

dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée.

- **L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles.
- La radio sensibilisation par sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) ou autre drogue, hebdomadaire, à faible dose, dans le but unique de radio sensibilisation sans action systémique n'est pas recommandée.

Recommandations :

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- Cisplatine 80mg/m² J1 et Vinorelbine 15mg/m² J1, J8 J1=J22
- Cisplatine 50mg/ m² J1, J8 et Etoposide 50mg/m² J1-J5 J1=J28
- Carboplatine AUC2 hebdomadaire et paclitaxel 45-50mg/m hebdomadaire

Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre- indication.

Option : Cisplatine (75mg/m²) -Pemetrexed (500mg/m²) J1=J22 uniquement pour les cancers non épidermoïdes

3. Stade III A :

Les tumeurs T4 ne doivent pas être exclus de traitement local

4. Tumeurs de l'apex (Syndrome de PANCOAST TOBIAS) :

- Il est recommandé de réaliser une association concomitante de radiothérapie et chimiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite d'une radiothérapie jusqu'à une dose totale de 66 Gy [11].
- Chez les patients fragiles, non opérables, une association radio-chimiothérapie est réalisée, voire une radiothérapie seule pour les patients douloureux en mauvais état général.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice de l'acte chirurgical

Recommandations :

Dans le cas des tumeurs de l'apex, il est recommandé de réaliser une association concomitante de chimiothérapie et radiothérapie jusqu'à 46 Gy, avec une réévaluation en vue d'une chirurgie (hors N2) et/ou poursuite de radiothérapie jusqu'à une dose totale de 66 Gy. Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont ceux des stades IIIB/C.

Option : Association d'une radiothérapie préopératoire, chirurgie puis une chimiothérapie post-opératoire.

C. Les formes métastatiques – stades IV :

La chimiothérapie permet de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La chimiothérapie à base de sels de platine pour PS 0 et 1, et adaptée pour les patients PS à 2 et âgés plus de 70 ans.

Une recherche d'altérations moléculaires doit être systématiquement demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu.

En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable. Chez les non fumeurs (<100 cigarettes au cours de toute la vie), qui présentent une très forte fréquence d'altérations moléculaires (EGFR 52% ; ALK 8%), il est conseillé de disposer d'une analyse exhaustive de biologie moléculaire avant de débiter le traitement, si l'état clinique du patient le permet [12]. Le recours à l'ADN circulant et/ou à la re-biopsie doit être large en cas d'insuffisance de matériel lors de la biopsie initiale.

I. Traitement des tumeurs avec mutation EGFR :

1. Au diagnostic initial :

En cas de mutation activatrice EGFR, il est recommandé de proposer un traitement de 1^{ère} ligne par ITK (inhibiteur Tyrosine kinase) anti-EGFR.

Les ITK de 1^{ère} (Erlotinib 150mg/jr) ou gefitinib (250mg/jr)) et seconde générations (Afatinib 40mg/jr) ont démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie en première ligne en terme de survie sans progression et taux de réponse [35]. Il ne semble pas exister de différences significatives d'efficacité entre ces molécules dans cette indication dans les quelques essais randomisés disponibles.

Auteur, étude (REF)	Ligne	Population	Molécule (Effectif dans le bras)	Médiane de SSP (mois)	p Value	Médiane de SG (mois)	P Value
Yang, CTONG [36]	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Gefitinib (N=128) Erlotinib (N=128)	10,4 13,0	P=NR	20,1 22,9	P=0,250
Paz-Ares, LUX-LUNG 7 [37]	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Afatinib (N=146) Gefitinib (N=151)	11,0 10,9	P=0,0178	27,9 24,5	P=0,258
Wu, ARCHER 1050 [38,39]	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=227) Gefitinib (N=225)	14,7 9,2	P< 0,0001	34,1 26,8	P=0,044
Ramalingam, ARCHER 1009 & A7471028 (analyse groupée) [40]	2	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=66+53) Erlotinib (N=55+48)	10,9 9,6	P=0,320	26,6 24,1	P=0,861
Urata, WJOG 5108L [41]	2	Tous statut <i>EGFR</i> (MT 71,7%)*	Erlotinib (N=198) Gefitinib (N=203)	10,0 8,3	P=0,424	26,5 31,4	P=0,221

NR : non rapporté, * l'analyse ne porte que sur EGFR muté

Tableau 2 : Principaux essais randomisés comparant ITK anti-EGFR de 1^{ère} et 2^{ème} génération

- Osimertinib (ITK de 3^{ème} génération) a amélioré la survie sans progression par rapport au ITK de 1^{ère} génération (erlotinib ou gefitinib) en 1^{ère} ligne chez les patients présentant une délétion 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21 avec une bonne tolérance [42].
- L'association erlotinib–bevacizumab a démontré un bénéfice en SSP par rapport à l'erlotinib seul chez des patients japonais avec une mutation activatrice de l'*EGFR* [43].

En l'absence de mutation activatrice de l'*EGFR*, ou si le statut mutationnel de la tumeur n'est pas disponible ou incertain, il n'y a pas d'indication à un traitement par ITK, le patient devant être traité par chimiothérapie.

2. Stratégies après progression tumorale :

En cas de progression, un prélèvement (sang/tissus) doit être effectué. Une recherche de la mutation T790M sur ADN tumoral circulant peut-être réalisée. Sa détection permet de proposer un traitement de seconde ligne par osimertinib 80mg/j (si non utilisé en 1^{ère} ligne) [44, 45].

En l'absence de détection de mutation T790M dans l'ADN circulant, il est recommandé de re-biopsier le patient à la recherche du mécanisme de résistance (trans différenciation en cancer à petites cellules, autre altération moléculaire, ou mutation T790M).

En 2^{ème} ligne chez un patient traité initialement par ITK, sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée. Afin d'éviter tout risque d'effet « rebond » à l'arrêt de l'ITK, il est recommandé de stopper l'ITK 1 à 7 jours avant l'administration de la première cure de chimiothérapie.

Par conséquent, l'utilisation de l'immunothérapie seule chez ces patients, peut être considérée après traitement par ITK puis chimiothérapie à base de sels de platine et chez les patients PDL1 + après nouvelle(s) recherche(s) de la mutation T790M pour ceux n'ayant pas reçu l'osimertinib en 1^{ère} ligne.

Recommandations :

CBNPC métastatique avec mutation EGFR :

Le traitement de 1^{ère} ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur une thérapie ciblée orale :

- Afatinib 40mg/jr
- Erlotinib 150mg/jr
- Gefitinib 250mg/jr
- Osimertinib 80mg/jr
- Dacomitinib 45mg/jr

En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération, il est recommandé de rechercher la mutation de résistance T790M sur ADN circulant.

-En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de re-biopsier (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.

-Le traitement recommandé en cas de mutation *EGFR* T790M documentée à la progression chez un patient sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est l'osimertinib 80mg/j.

Options : en cas de progression sur un seul site accessible au traitement local, il doit être en RCP la réalisation de ce traitement local avec poursuite de l'ITK.

En cas de progression lente ou peu symptomatique, il est possible de continuer le même ITK avec réévaluation précoce.

3. Identification secondaire d'une mutation activatrice de EGFR :

Chez un patient, ayant débuté une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, et dont la présence d'une mutation EGFR activatrice est documentée, au cours de celle-ci, il est recommandé de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à 4 à 6 cycles (sauf si progression, qui sera évaluée à 2 cures ou toxicité). L'ITK pourra être introduit soit en maintenance ou en traitement de 2^{ème} ligne (à la progression).

II. Tumeur avec réarrangement ALK :

1. Traitement de 1^{ère} ligne :

- Alectinib (600mg*2/jr) a démontré une efficacité supérieure par rapport au Crizotinib (250mg*2/jr) en terme de SSP et taux de réponse, Son efficacité est particulièrement notable dans le contrôle des métastases cérébrales connues, ou dans le délai d'apparition de métastases cérébrales [46].
- Brigatinib (90mg/jr pendant 7 jours puis 180mg/jr) a montré également sa supériorité au Crizotinib (250mg*2/jr) en terme de SSP et contrôle intracrânien chez les patients naïfs de traitement ou ayant reçu une ligne de chimiothérapie [47].
- Le crizotinib (250mg x 2/j) et le ceritinib (750mg/j) avaient démontré leur supériorité comparée à la chimiothérapie en première ligne des CBNPC ALK+ [48, 49].
- Concernant le ceritinib, on notera toutefois que la prise à la dose de 450 mg au cours du petit déjeuner permet des taux sanguins identiques (au lieu de 750 mg à jeun), une efficacité comparable et une meilleure tolérance [50].

2. Progression sous ITK anti-ALK de première ligne :

En cas de progression sur un site accessible à un traitement local, il doit être discuté en RCP la réalisation de ce traitement local avec poursuite du même ITK.

En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de continuer le même ITK avec réévaluation précoce.

Il est conseillé de déterminer le mécanisme de résistance par la recherche des mutations de résistance par l'ADN circulant et/ou re-biopsier. Les mutations de résistance *ALK* sont plus fréquentes avec le brigatinib (71%), le ceritinib (54%), l'alectinib (53%), tandis qu'elles restent peu fréquentes après crizotinib (20%). La mutation G1202R (sensible aux données précliniques au crizotinib et alectinib) est présente dans 43% des cas après brigatinib, 29% après alectinib et 21% des cas après ceritinib [51].

En cas de progression sous ITK de 1^{ère} ligne, il est possible d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible. En absence de données moléculaires, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant [52], ou le ceritinib [53], ou le brigatinib pour les patients prétraités par crizotinib.

Pour les progressions ultérieures, il est recommandé d'adapter le traitement au profil moléculaire de résistance si celui-ci est disponible et/ou d'utiliser un traitement par ITK non-utilisé jusqu'alors.

En cas d'échec des ITK, ou de contre-indication, une chimiothérapie doit être privilégiée. Cette dernière doit être un doublet à base de pemetrexed, avec ou sans bevacizumab [54].

Recommandations : CBNPC stades avancés avec réarrangement ALK (quel que soit le statut PDL1)

–Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur :

- Alectinib 600mg*/jr
- Crizotinib 250mg * 2/jr
- Ceritinib 450mg/jr
- Brigatinib 90 mg/jr pdt 7 jours puis 180mg/jr

–Le traitement de 2^{ème} ligne repose sur un autre ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire de résistance à la progression, ou un autre ITK choisi ; alectinib si non utilisé auparavant, ceritinib (450mg/jr au cours des repas), et brigatinib.

–Le traitement de 3^{ème} ligne et plus repose sur un ITK anti-ALK adapté au profil moléculaire à la progression, l'utilisation séquentielle des différents ITK disponibles ou une chimiothérapie

–En cas d'échec des ITK, il est recommandé d'utiliser un doublet de chimiothérapie à base de pemetrexed +/- associé au bevacizumab.

Option : recherche de mutation de résistance aux ITK d'ALK sur re-biopsie tissulaire ou ADN tumoral circulant. En cas de mise en évidence d'une mutation de résistance, le dossier doit être discuté en RCP pour inclusion dans un essai clinique ou traitement par un autre ITK si disponible.

III. Réarrangement de ROS1 :

Le crizotinib (250mg*2/jr) a démontré son activité et son bénéfice en terme de survie sans progression et taux de réponse pour les patients présentant un réarrangement de ROS1 [55, 56].

Le ceritinib a une efficacité dans les réarrangements de *ROS1* chez les patients non traités par crizotinib [57].

Recommandations- CBNPC avancé avec réarrangement ROS1 :

Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur une thérapie ciblée orale par Crizotinib 250mg*2/jr

IV. Tumeur avec mutation BRAF V600E :

L'association dabrafenib (ciblant BRAF, 300 mg x2/j) et trametinib (ciblant MEK, 2 mg x 1/j) a montré son efficacité (dans un essai non contrôlé) en première et en seconde ligne de traitement [58, 59]. On notera que l'indication est restreinte aux patients présentant une mutation V600 exclusivement.

En 2^{ème} ligne chez un patient traité initialement par ITK : indication d'une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication

V. Autres altérations oncogéniques :

Les patients présentant une altération oncogénique cliniquement pertinente (mutations *HER2*, altérations de *MET*, *RET* et autres fusions) doivent passer en RCP, certaines molécules ont montré une activité anti-tumorale dans des essais pré-cliniques.

VI. Protocoles thérapeutique de 1ère ligne (en cas d'absence d'altérations moléculaires ; EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF)

1. Pour les patients PS 0 et 1 :

❖ **Quelque soit le niveau de PDL1 :**

Le Pembrolizumab en association avec pemetrexed et sels de platine (4 cycles puis maintenance par Pembrolizumab jusqu'à 35 cures et Pemetrexed) est indiqué en 1ère ligne chez les patients ayant CBNPC non épidermoïde sans mutation EGFR ni réarrangement ALK. (*KEYNOTE 189*)

–Atezolizumab en association avec Carboplatine–paclitaxel et bevacizumab est indiqué en 1ère ligne dans le CBNPC non épidermoïde, même pour ceux présentant une mutation EGFR ou réarrangement ALK, avec une maintenance par bevacizumab+Atezolizumab après 4 cycles. (*IMpower 150*)

–Atezolizumab en association avec une chimiothérapie (soit sels de platine +Pemetrexed ou Carboplatine+ nab–paclitaxel) est une option thérapeutique en première ligne pour les patients ayant un CBNP non épidermoïde (*IMpower 132 et IMpower 130*).

–Carboplatine+ paclitaxel ou nab–paclitaxel en association avec une immunothérapie (soit Pembrolizumab ou Atezolizumab) est une option en 1ère ligne métastatique pour les patients présentant un CBNPC type épidermoïde. (*KEYNOTE 407 et IMpower 131*)

❖ **En cas de PDL1 $\geq$ 50% :**

Pembrolizumab en monothérapie à la dose de 200mg chaque 3 semaines est recommandée [13].

Immunothérapie de 1ère ligne chez un patient présentant une altération EGFR, ALK ou ROS1 est délétère, même chez ceux exprimant fortement le PDL1. Il est

recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débuter une immunothérapie [14].

❖ **En cas de contre indication à l'immunothérapie :**

Une chimiothérapie est indiquée. Aucun protocole n'a démontré sa supériorité par rapport à l'autre [15,16]. Une bithérapie associant un sel de platine avec une drogue de 3^{ème} génération (paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine) est plus efficace qu'une monothérapie et aussi efficace et moins toxique qu'une trithérapie [17].

Cisplatine et Pemetrexed est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne CBNPC non épidermoïde.

Carboplatine et pemetrexed est une alternative en cas de contre indication au Cisplatine [21,22].

Carboplatine–paclitaxel et bevacizumab avec poursuite de bevacizumab seul jusqu'à intolérance ou progression dans le CBNPC non épidermoïde [18]. Les métastases cérébrales (hors cas de saignement actif) ne constituent pas une contre-indication au bevacizumab.

2. Pour les patients PS > à 2 ou fragiles avec PDL1 ≥ 50% :

la décision d'un traitement par Pembrolizumab (hors contre-indication) dès la 1^{ère} ligne est une option à discuter en RCP. La chimiothérapie à base d'un doublet de platine (Carboplatine) reste le standard. La monochimiothérapie par docetaxel, gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed (réservé au non épidermoïde) est une option thérapeutique [30].

Pour les patients PS 3 et 4 doivent bénéficier des soins de support uniquement

en absence d'altération moléculaire (EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF).

Protocoles recommandés en 1^{ère} ligne dans le CBNPC métastatiques, PS 2 (ou contre indication au Cisplatine, fragiles, comorbidités), en absence d'altérations moléculaires (EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF) :

→ Toutes histologies :

- Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 200mg/m² J1 J1=J22
- Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 90mg/m² J1,J8, J15 J1=J29
- Carboplatine AUC5 J1 + Gemcitabine 1g/m² J1, J8 J1=J22

→ Carcinomes non épidermoïdes :

- Carboplatine AUC5 J1 + Pemetrexed 500mg/m² J1 J1=J22

Option : Monothérapie par gemcitabine 1250mg/m² J1, J8 J1=J22 ; OU vinorelbine hebdomadaire (30mg/m² IV ou per os 60mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² en l'absence de toxicité)

Option : Si PDL1 $\geq$ 50%, l'indication de Pembrolizumab doit être discutée en RCP

3. Sujet âgé de plus de 70 ans :

Une chimiothérapie est indiquée chez les sujets de plus de 70 ans, PS de 0 à 2.

Association par Carboplatine et paclitaxel suivant un schéma hebdomadaire est recommandée.

Cette association a démontré son bénéfice en taux de réponse et de survie globale par rapport à la monothérapie (Vinorelbine ou gemcitabine) [23].

Dans l'essai KEYNOTE-024, il n'y avait pas de limite supérieure d'âge pour l'inclusion. Bien que la proportion de patients de plus de 70 ans n'ait pas été rapportée, l'âge maximum était de 90 ans dans le groupe pembrolizumab et 85 ans

dans le groupe chimiothérapie. Enfin, en analyse de sous-groupe, le bénéfice du pembrolizumab était retrouvé en survie sans progression dans les deux groupes d'âge étudié (<65ans / ≥65ans). Par conséquent, l'utilisation du pembrolizumab, dans les conditions de l'AMM est une option au-delà de 70 ans chez les PS 0-1 [13].

Protocoles recommandés en 1^{ère} ligne dans le CBNPC métastatiques, chez le sujet âgé de plus de 70 ans, en absence d'altérations moléculaires (EGFR, ALK, ROS1 ou BRAF):

-Carboplatine AUC6 J1 + Paclitaxel 90mg/m² J1 J1, J8, J15 J1=J29

Option : Adjonction de bevacizumab chez les non épidermoïdes, ou monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine (IV ou per os), ou autres schémas à base de sels de platine (platine-pemetrexed pour non épidermoïde, platine-gemcitabine)

Option : Si PDL1 ≥ 50% et PS 0 à 1 : Pembrolizumab 200mg IV (dose unique) J1=J21 jusqu'à progression ou intolérance

4. Durée optimale du traitement de 1^{ère} ligne dans les stades IV :

- Pour la chimiothérapie, il est recommandé de réaliser 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou intolérance. On s'arrêtera à 4 cycles en cas de stabilité, sans dépasser 6 cycles en cas de réponse.
- En cas d'utilisation de bevacizumab, il sera poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.
- L'instauration d'un traitement de maintenance doit dépendre de l'évolution tumorale sous chimiothérapie, l'état général du patient, le profil de tolérance

et la stratégie thérapeutique ultérieure.

- Actuellement, on ne dispose pas d'information suffisante sur la durée optimale de l'immunothérapie. Dans l'essai KEYNOTE 024, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles).

5. La chimiothérapie de maintenance :

Maintenance de continuation : consiste à continuer un des médicaments utilisés en 1^{ère} ligne.

Cette maintenance doit être réservée au patient gardant un état général conservé (PS 0 ou 1) qui présentent une réponse ou stabilité après 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine.

- Poursuite de bevacizumab si cette molécule a été administrée au début.
- Pemetrexed : traitement d'entretien dans cancers non épidermoïdes stade IV, non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine et pemetrexed [24, 36].
- La double maintenance par bevacizumab et pemetrexed a prolongé la survie sans progression par rapport à la bevacizumab seul sans amélioration de la survie globale [25, 26].

Switch-maintenance : Consiste à utiliser d'autres molécules que celles administrées lors des 4 premiers cycles de la chimiothérapie.

- Pemetrexed en « *switch*-maintenance » chez les patients répondeurs ou stables après 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine [27].
- L'essai IFCT MODEL a démontré qu'une *switch*-maintenance par pemetrexed pour les non épidermoïdes ou par gemcitabine pour les épidermoïdes, chez les patients de plus de 70 ans n'ayant pas progressé après 4 cycles d'induction par carboplatine-paclitaxel hebdomadaire,

n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Un surcroît de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance [28].

Recommandations:

Une maintenance doit être systématiquement envisagée chez les patients de moins de 70 ans stables ou répondeurs après une chimiothérapie :

- Pemetrexed 500mg/m²/3 semaines en maintenance de continuation ou switch-maintenance
- Bevacizumab (7,5 ou 15mg/Kg) J1=J21 en maintenance de continuation uniquement.

Option : Gemcitabine 1250mg/m² J1, J8 J1=J22 ou Erlotinib 150 mg/jr en maintenance chez les patients répondeurs après 4 cycles de Cisplatine+ Gemcitabine [29].

Option : Double maintenance par bevacizumab (7,5 ou 15mg/Kg) J1=J21 + Pemetrexed 500mg/m² J1=J21 chez les patients sélectionnés après discussion en RCP.

6. Protocoles de 2ème ligne et au-delà :

Le choix de la seconde ligne dépendra des molécules utilisées au début, l'histologie et l'état général du patient.

A partir de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, il n'y a pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée de traitement est à évaluer de façon individuelle et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

6.1. Patient traité par immunothérapie en 1^{ère} ligne :

Chimiothérapie à base de sels de platine comme la première ligne (cf. traitement stades IV) si l'état général du patient le permet.

Hors essai clinique, il n'est actuellement pas recommandé de proposer une nouvelle ligne d'immunothérapie si est déjà reçue.

6.2. Patient n'ayant pas reçu d'immunothérapie en 1^{ère} ligne :

- Le nivolumab a démontré sa meilleure survie que le docetaxel en 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne dans les cancers épidermoïdes quelque soit le statut PDL1 (*CheckMate 017, CheckMate 057*)
- Le pembrolizumab a montré sa supériorité par rapport au docetaxel pour les tumeurs exprimant le PDL1 $\geq 1\%$ (*KEYNOTE 010*).
- L'atezolizumab a montré son bénéfice en survie par rapport au docetaxel après une ou 2 lignes de chimiothérapie (*Essai OAK*).

Il n'y a actuellement aucun argument scientifique pour privilégier une molécule d'immunothérapie par rapport à une autre

- Le docetaxel a montré son bénéfice et sa bonne tolérance en 2^{ème} ligne par rapport au soins de support (TAX 320)
- L'association paclitaxel hebdomadaire au bevacizumab a démontré son efficacité en 2^{ème} et 3^{ème} ligne en terme de survie sans progression dans le CBNPC non épidermoïde en comparaison avec le docetaxel (étude ULTIMATE)
- Le pemetrexed a démontré son efficacité en 2^{ème} et 3^{ème} ligne en terme de survie globale avec une bonne tolérance en comparaison avec le docetaxel dans le CBNPC non épidermoïde [31].
- Erlotinib a montré son bénéfice en survie sans progression pour les patients

dont la mutation EGFR inconnue ou Wild type, et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées [32].

- Afatinib est une option thérapeutique dans le CBNPC épidermoïde (EGFR non muté ou inconnu) chez les patients PS 0 à 2 non éligible à une chimiothérapie ou immunothérapie de 2^{ème} ligne (*LUX Lung 8 Trial*)

Protocoles recommandés en 2^{ème} ligne et au delà dans le CBNPC métastatique :

- Nivolumab : 3mg/kg ou 240mg en dose totale J1=J15
- Pembrolizumab si expression de PDL1 $\geq 1\%$: 2mg/kg ou 200mg en dose totale J1=J21
- Atezolizumab : 1200mg en dose unique J1=J21
- Docetaxel : 75mg/m² J1=J21 ou Docetaxel 35mg/m² J1,J8,J15 J1=J29
- Pemetrexed : 500mg/m² J1=J21 (non épidermoïde)
- Paclitaxel 90mg/m² J1,J8,J15 + bevacizumab 10mg/Kg/2 semaines J1=J29 (non épidermoïde)
- Vinorelbine (30mg/m² IV) J1,J8 J1=J21 ou Ou Vinorelbine orale 60mg/m² les 3 premières prises puis 80mg/m² si absence de toxicité)
- Gemcitabine 1250mg/m² J1, J8 J1=J21
- Erlotinib 150mg/jr lorsque les autres alternatives ont échoué et que les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées

7. Evaluation de la réponse :

➔ Quand évaluer la réponse :

Pour la chimiothérapie, la réponse est évaluée après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles)

Pour l'immunothérapie, la réponse doit être évaluée 6 à 9 semaines selon la molécule utilisée. Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une hyperprogression ou une progression et d'évaluer plus précocement la réponse [33].

Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo- progression [34].

➔ Comment évaluer la réponse :

Elle s'effectue par tomодensitométrie (critères RECIST) et évaluation du bénéfice clinique, et éventuellement une fibroscopie bronchique.

8. Oligométastases (M1b)

Les patients oligométastatiques constituent un groupe à part avec un pronostic différent des patients multi-métastatiques [3].

Définit par un maximum de 5 métastases dans 3 organes

De manière générale, le traitement des patients oligométastatiques doit comprendre :

- Une chimiothérapie avec ou poursuite d'un traitement de maintenance
- Et/ou un traitement local (chirurgie/radiothérapie) bifocal qui peut être mené de manière séquentielle.
- Discussion en RCP de la stratégie complète et les différentes séquences thérapeutiques

VII. SOINS DE SUPPORT :

1. Rôle de la radiothérapie dans le CBNPC métastatique :

La radiothérapie externe joue un rôle important dans la palliation des symptômes (douleur osseuse, compression nerveuse, désobstruction bronchique, syndrome cave supérieur) dans le CBNPC métastatique.

La symptomatologie neurologique d'une compression médullaire doit inciter à une irradiation précoce.

2. Métastases cérébrales :

Les patients présentant un CBNPC (notamment l'adénocarcinome) développent dans 30 à 64% des métastases cérébrales [60].

La présence de cellules malignes dans la cytologie du LCR est le diagnostic clé de la méningite carcinomateuse ; des anomalies au niveau de la tomodensitométrie sont trouvées dans 70 à 80% des cas, mais IRM avec injection de gadolinium reste le plus sensible [61, 62].

Le traitement des patients atteints de métastases cérébrales avec/ou sans méningite carcinomateuse dépend du pronostic. Ce pronostic est estimé selon une analyse de RTOG par : **Classe I** (patient < de 65 ans, IK > 70%, sans aucune métastase extra crânienne avec une tumeur primitive contrôlée), **Classe III** lorsque l'indice de Karnofsky est < 70% et **Classe II** (tout autre patient) [63].

Pour les patients de la Classe III, aucun bénéfice à l'irradiation vu le mauvais pronostic ; soins de support sont recommandés.

Devant une métastase cérébrale métachrone ou synchrone en situation oligométastatique, unique ou de nombre inférieur ou égal à 4, un traitement local cérébral par neurochirurgie suivi d'une RTS du lit opératoire ou par radiothérapie stéréotaxique exclusive doit être proposé. La décision sera prise en RCP (idéalement

dédiée) après avis d'un radiothérapeute et d'un neurochirurgien.

Un traitement systémique complémentaire sera discuté en RCP en fonction de l'âge, du PS, des comorbidités. Une bithérapie à base de sels de platine adaptée à l'histologie ou une immunothérapie chez les patients avec un statut PDL1 supérieur à 50%. Les protocoles étant identique aux stades IV de CBNPC.

En cas de localisations cérébrales métachrones multiples, une irradiation de l'encéphale in toto est à discuter systématiquement. Une radiothérapie stéréotaxique peut être proposée au-delà de 4 lésions chez les patients en bon état général (Classe I).

En cas de métastases cérébrales synchrones asymptomatiques en situation multi-métastatique, un traitement systémique par chimiothérapie première à base de sels de platine ou immunothérapie par pembrolizumab chez les patients avec statut PDL1 $\geq 50\%$ est recommandé.

L'adjonction de bevacizumab pourrait améliorer l'efficacité chez des patients sélectionnés avec un bon PS et l'absence de symptôme neurologique, sans risque supplémentaire.

Une irradiation de l'encéphale en totalité est réalisable soit d'emblée notamment en cas de symptômes neurologiques, soit secondairement chez les patients en progression cérébrale après chimiothérapie.

3. Métastases osseuses :

L'incidence de métastases osseuses dans le CBNPC est de 30 à 40%. L'objectif de la prise en charge est de pallier les symptômes et de prévenir les complications. La radiothérapie palliative est très efficace et permet un soulagement rapide des douleurs osseuses [64,65].

L'acide zoledronique a permis de réduire le risque des événements osseux

(fracture pathologique, le recours à l'ostéosynthèse et la compression médullaire) [66]. Tandis que le denosumab a démontré sa supériorité par rapport à l'acide zoledronique en terme de survie globale, et la prévention des évènements osseux [67,68].

4. Rôle des soins palliatifs :

L'instauration précoce des soins palliatifs en parallèle avec la prise en charge oncologique a permis d'améliorer la qualité de vie des patients cancéreux.

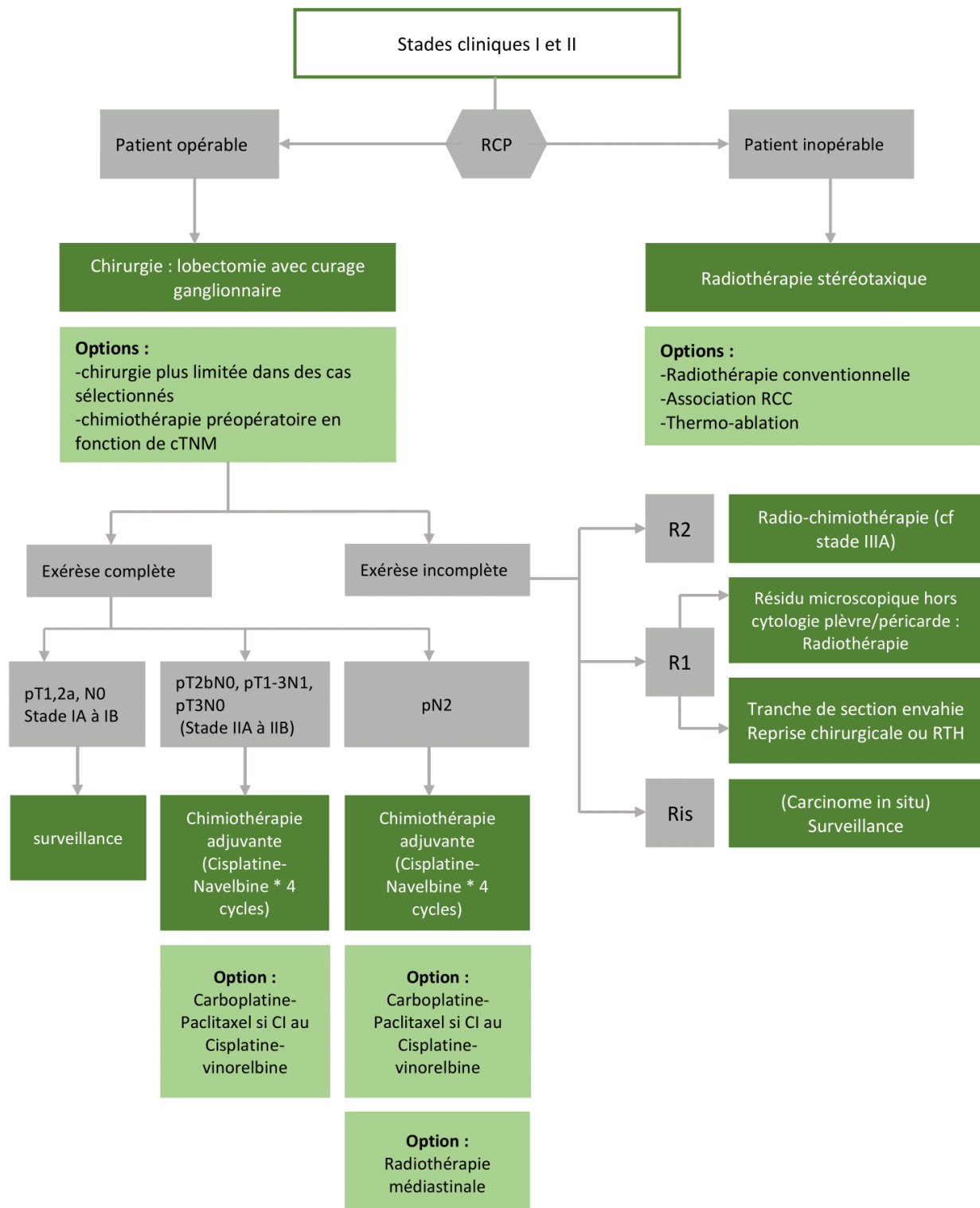
5. Surveillance :

L'approche optimale pour la prise en charge post-traitement des patients atteints de CPNPC, y compris le rôle de l'évaluation radiologique, est controversé et la documentation disponible est très limitée.

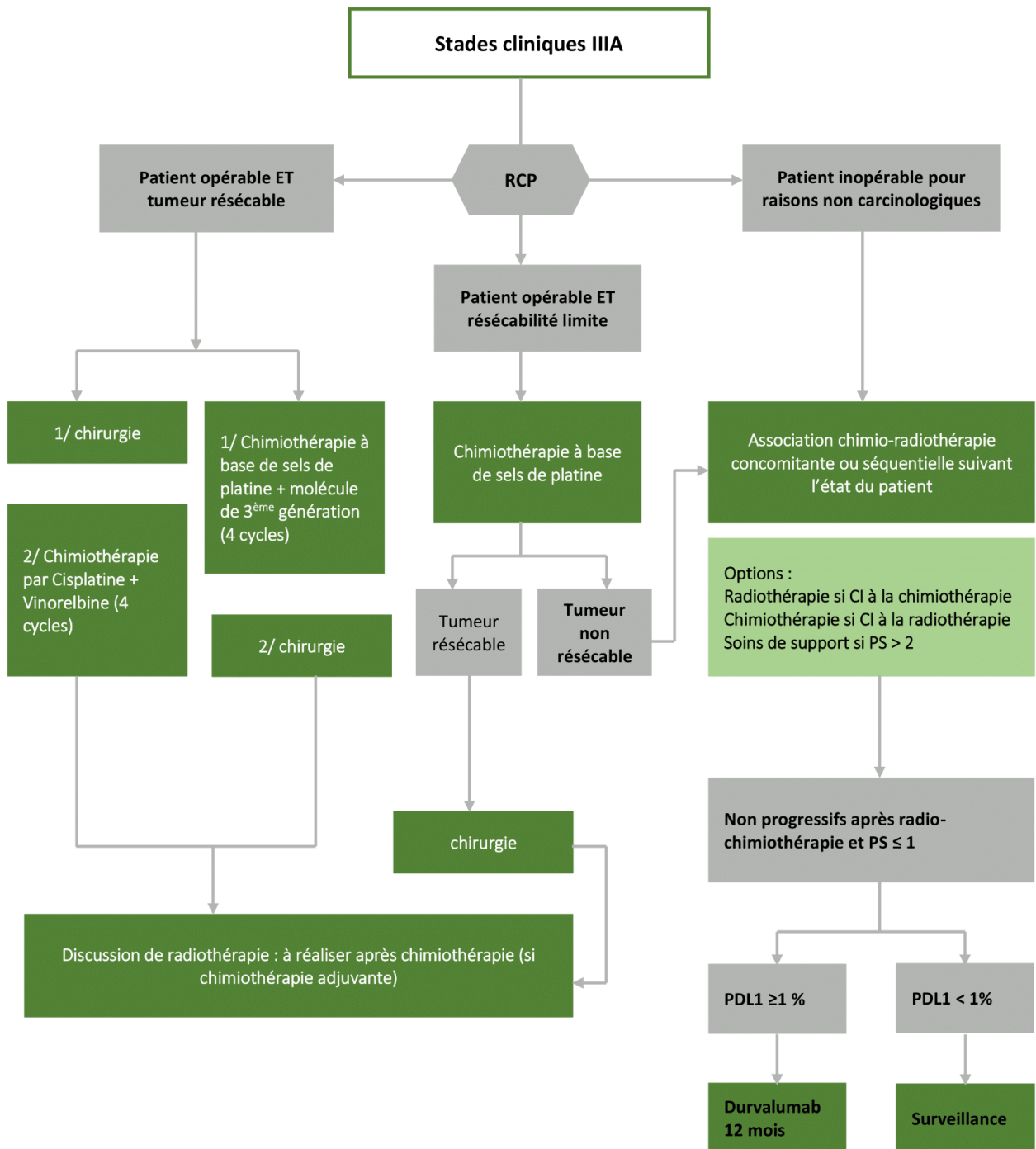
En raison de la nature agressive de cette maladie, un suivi généralement étroit, au moins toutes les 6 à 12 semaines après le traitement de première intention, est conseillé pour permettre un début précoce du traitement de deuxième intention, mais devrait également dépendre des options de retraitement individuelles.

ARBRES DECISIONNELS

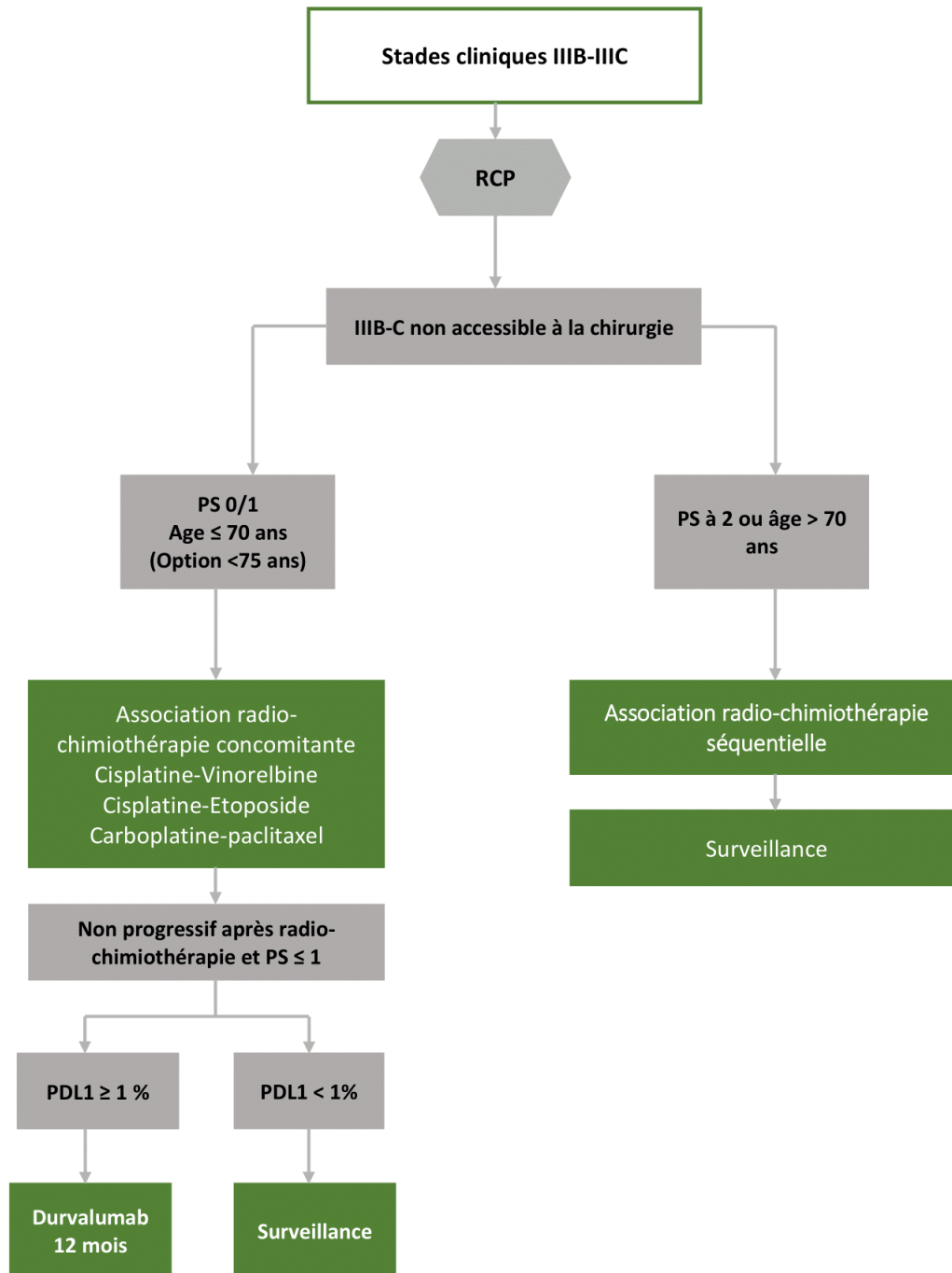
1. Stades I et I cliniques :



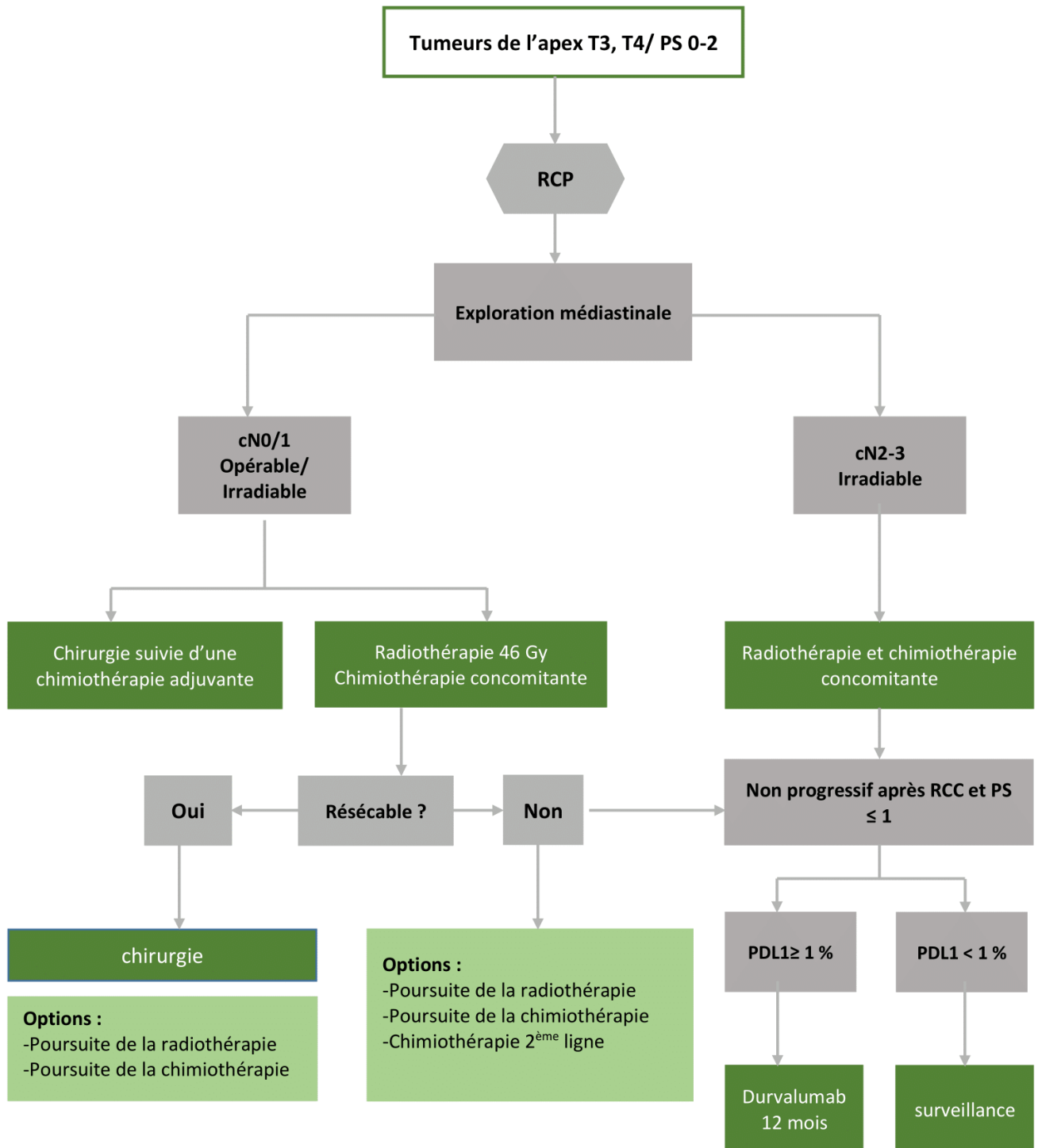
2. Stades IIIA cliniques :



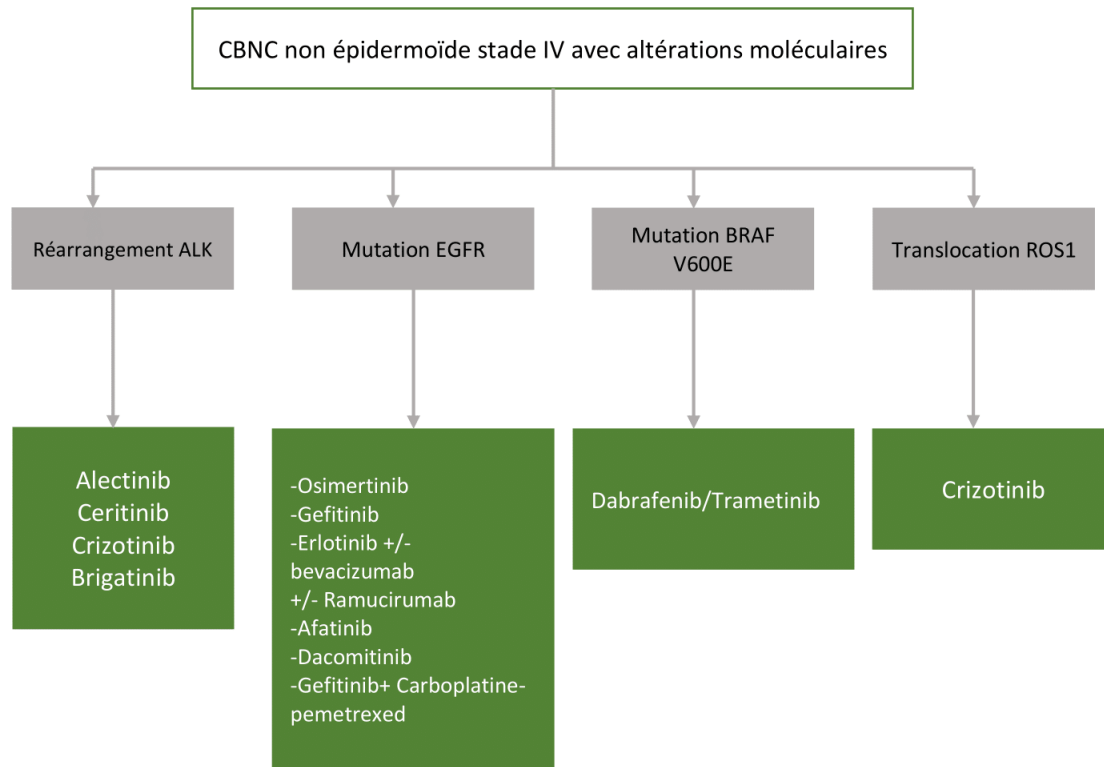
3. Stades IIIB–IIIC :



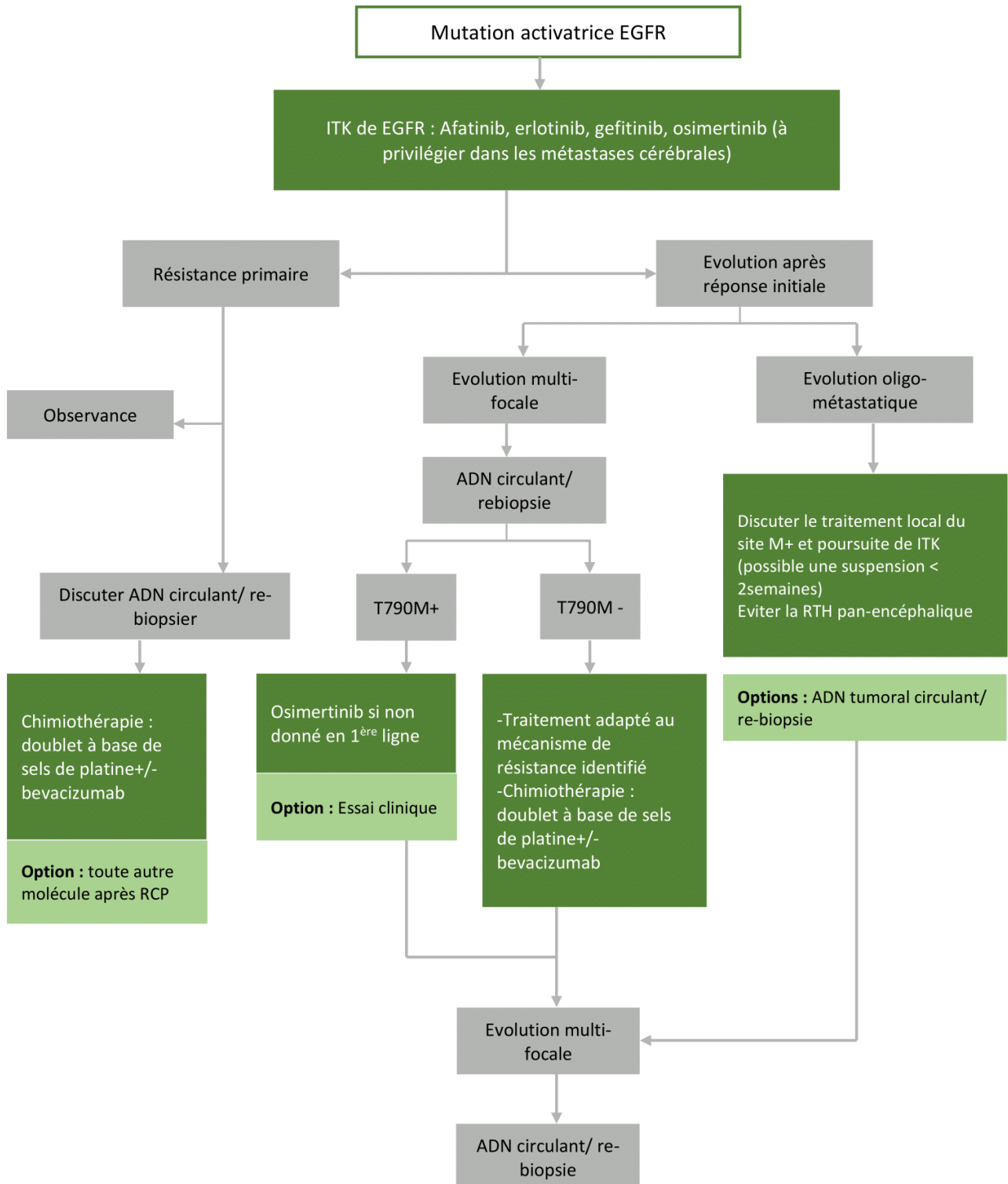
4. Tumeurs de l'apex :



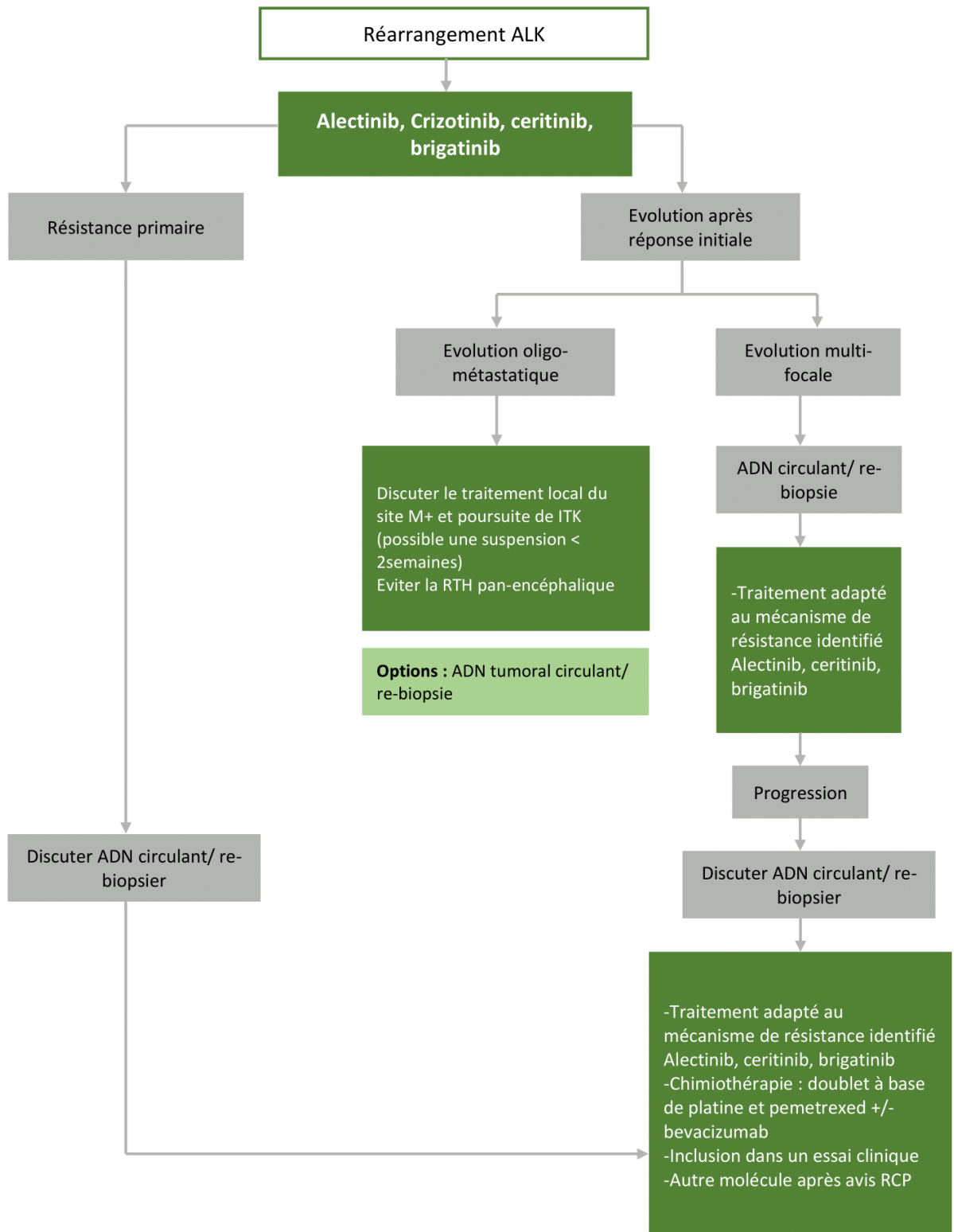
5. Algorithme de CBNPC non épidermoïde avec altérations moléculaires



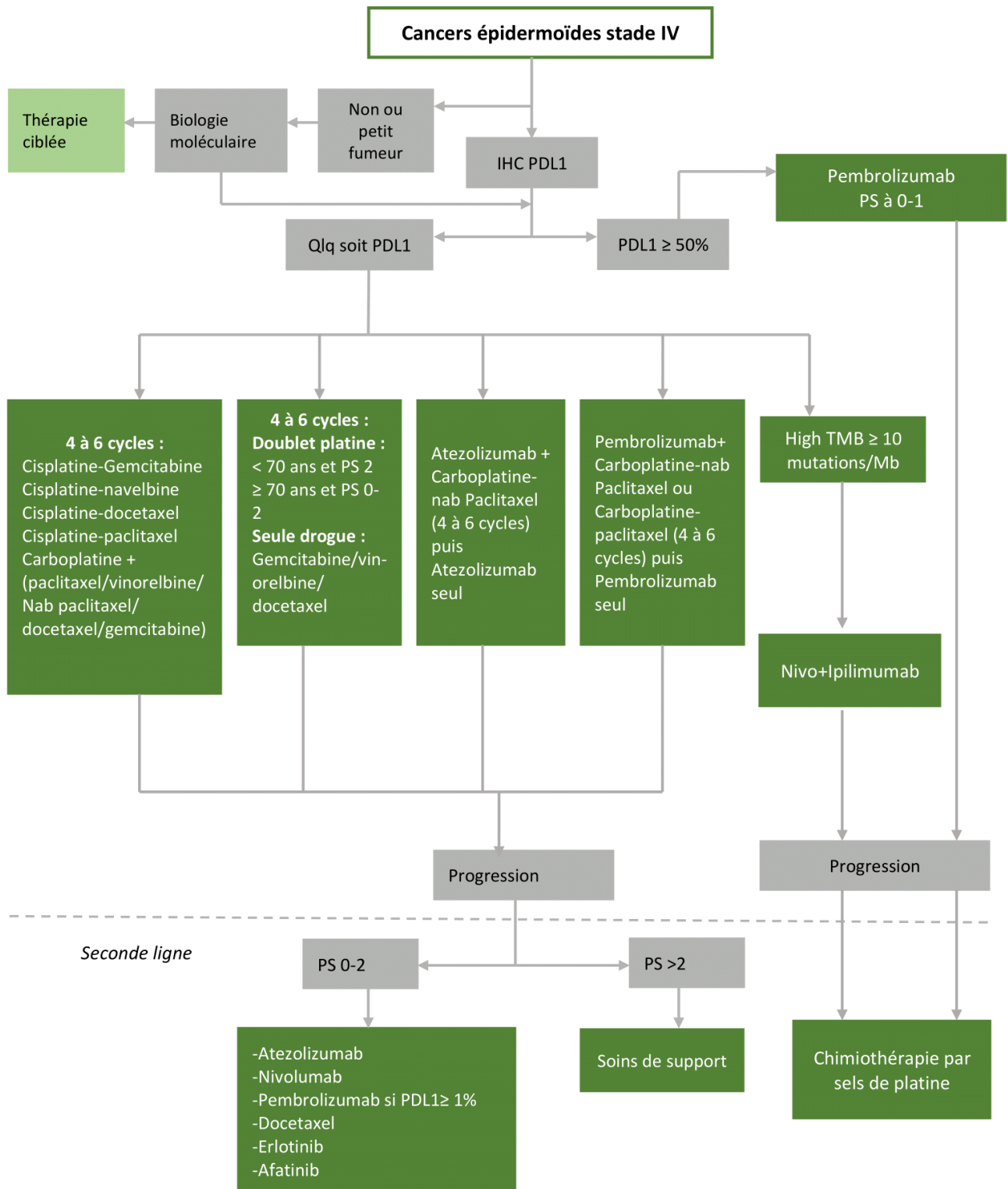
6. Mutation activatrice EGFR :



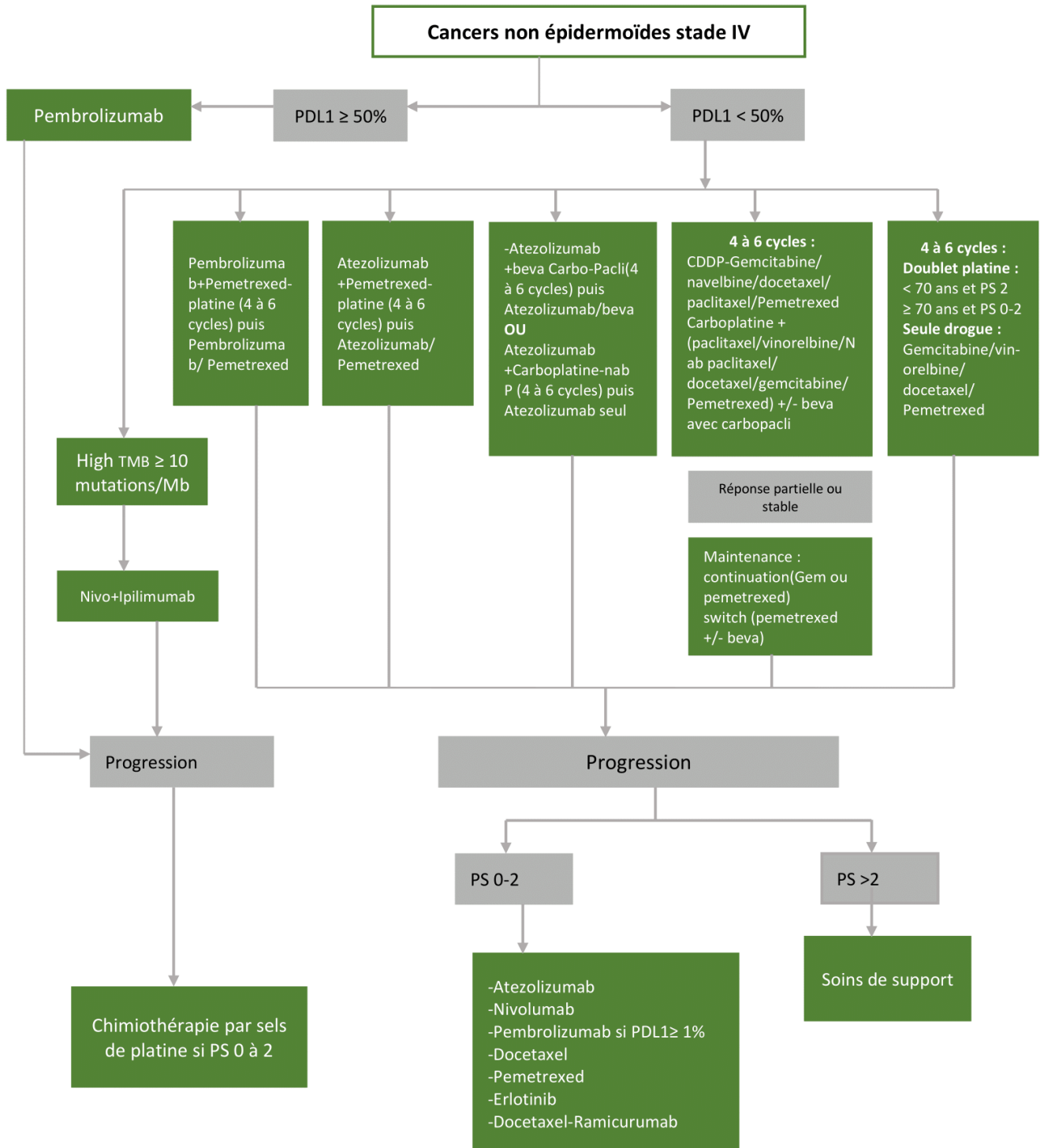
7. Réarrangement ALK :



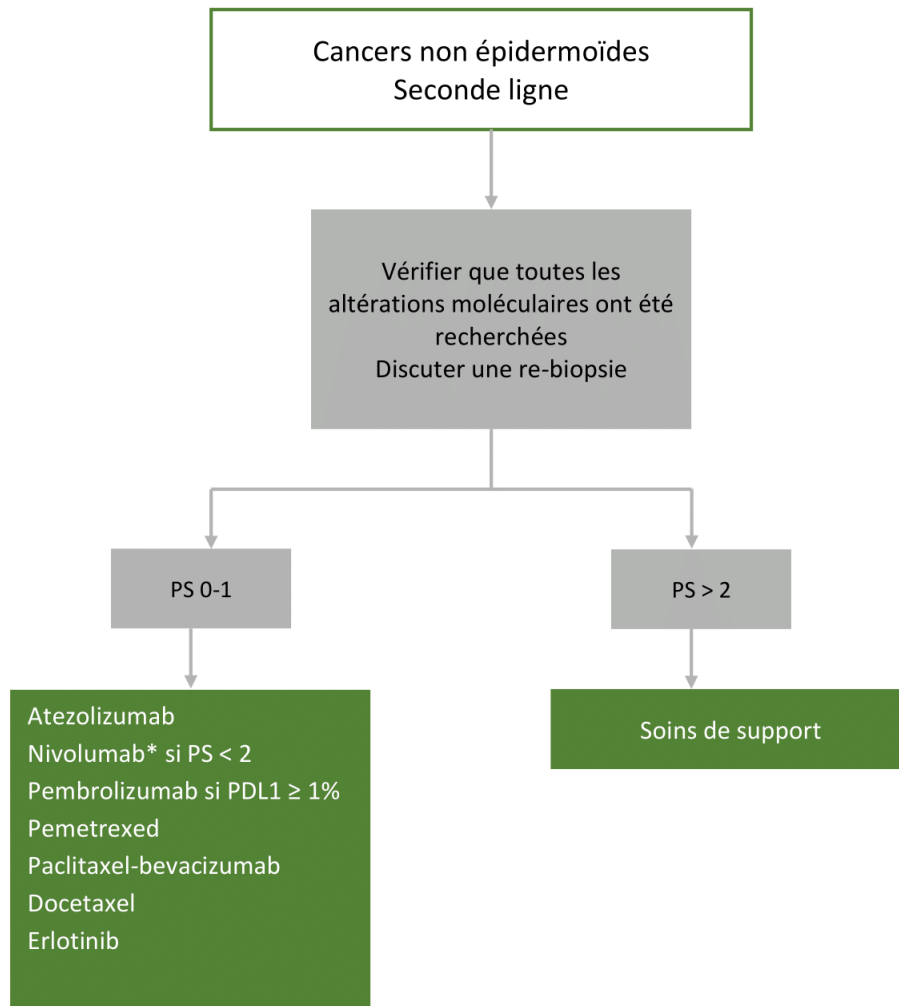
8. Carcinome épidermoïde stade IV :



9. Carcinome non épidermoïde-stade IV sans altérations moléculaires



10. Cancers non épidermoïdes / seconde ligne



** si immunothérapie non utilisée en 1^{ère} ligne*

Références :

- [1]. Fry WA, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer*. 1 mai 1996 ;77(9):1947-55
- [2]. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1995;13(5):1221-30.
- [3]. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.
- [4]. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
- [5]. Cancer du poumon, Bilan initial [Internet]. INCa; 2011 juin [cité 19 déc 2014]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
- [6]. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with

- chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2014;45(4):640-5.
- [7]. Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Bouchet L, et al. [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. Rev Mal Respir. oct 2008;25(8):1031-6.
- [8]. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet. 25 juill 1998 ;352(9124):257-63.
- [9]. Giraud P, Lacornerie T, Mornex F. [Radiotherapy for primary lung carcinoma]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. sept 2016;20 Suppl:S147-156.
- [10]. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P-J, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
- [11]. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 janv 2007;25(3):313-8.
- [12]. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al.

- BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 5 févr 2015;
- [13]. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33. [14] : Mazières J et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). ASCO 2018, #9010.
- [14]. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2002;346(2):92-8.
- [15]. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3543-51.
- [16]. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
- [17]. 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. *N Engl J Med*. 14 déc 2006;355(24):2542-50
- [18]. Soria J-C, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials

- adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1 janv 2013;24(1):20-30.
- [19]. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1227-34.
- [20]. Li M, Zhang Q, Fu P et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e37229
- [21]. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543– 3551.
- [22]. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 17 sept 2011;378(9796):1079-88.
- [23]. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10 août 2013;31(23):2895-902.

- [24]. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim J-H, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3004-11.
- [25]. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2014;25(5):1044-52.
- [26]. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 24 oct 2009;374(9699):1432-40.
- [27]. Quoix E et al. Maintenance chemotherapy versus follow-up after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL randomised phase 3 trial. *ESMO 2018*, #3420.

- [28]. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3516-24.
- [29]. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2849-2853
- [30]. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
- [31]. Tomasini P, Brosseau S, Mazieres J et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR wild-type pre-treated advanced non-small cell lung cancer in daily practice. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700514.
- [32]. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2018;15(12):748-62.
- [33]. Nishino M, Tirumani SH, Ramaiya NH, Hodi FS. Cancer immunotherapy and immune-related response assessment: The role of radiologists in the new arena of cancer treatment. *Eur J Radiol*. juill 2015;84(7):1259-68.
- [34]. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase

- Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2015;33(17):1958-65.
- [35]. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 28 févr 2017;116(5):568-74.
- [36]. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(2):270-7.
- [37]. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
- [38]. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2018;36(22):2244-50.
- [39]. Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Jänne PA, Zhang H, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2016;27(3):423-9. [41] : Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H,

- Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 2016;34(27):3248-57.
- [42] : Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 18 nov 2017;
- [40]. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):1236-44.
- [41]. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;376(7):629-40.
- [42]. Lemoine A, Couraud S, Fina F, Lantuejoul S, Lamy P-J, Denis M, et al. Recommandations du GFCO pour l'utilisation diagnostique des analyses génétiques somatiques sur l'ADN tumoral circulant. *Innov Thérapeutiques En Oncol*. 2016;2(5):225-32.
- [43]. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 2017;377(9):829-38.
- [44]. Camidge DR et al. Brigatinib vs Crizotinib in Patients with ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA- 1L). *WCLC 2018, #PL02.03*

- [45]. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2167-77.
- [46]. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 4 mars 2017;389(10072):917-29.
- [47]. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2017;12(9):1357-67.
- [48]. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second- Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33.
- [49]. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. févr 2016;17(2):234-42.
- [50]. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 26 juin 2014;370(26):2537-9.
- [51]. Lee HY, Ahn HK, Jeong JY, Kwon MJ, Han J-H, Sun J-M, et al. Favorable clinical outcomes of pemetrexed treatment in anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. janv 2013;79(1):40-5.

- [52]. Goto K, Yang JC-H, Kim D-W et al. Phase II study of crizotinib in east Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2016; 34: 9022.
- [53]. Mazieres J, Zalcman G, Crino L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 2015; 33: 992-999.
- [54]. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 août 2017;35(23):2613-8.
- [55]. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. juill 2016;17(7):984-93.
- [56]. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. oct 2017;18(10):1307-16.
- [57]. Nayar G, Ejikeme T, Chongsathidkiet P et al. Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies. Oncotarget 2017; 8: 73312-73328.
- [58]. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. Neurology 1990; 40: 435-438.

- [59]. Collie DA, Brush JP, Lammie GA et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. Clin Radiol 1999; 54: 765–771.
- [60]. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol 2012; 30: 419–425.
- [61]. Chow E, Zeng L, Salvo N et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24: 112–124.
- [62]. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004721.
- [63]. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 2004; 100: 2613–2621.
- [64]. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011; 29: 1125–1132.
- [65]. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. J Thorac Oncol 2012; 7: 1823–1829.

Chapitre II

Cancer bronchique à petites cellules

I.	INTRODUCTION	80
II.	CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION	81
III.	BILAN D'EXTENSION	86
IV.	TRAITEMENT DE CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES STADE DIFFUS IV	89
1.	Chimiothérapie de première ligne	89
2.	Irradiation cérébrale prophylactique	90
3.	Irradiation thoracique pour le stade IV	90
4.	Chimiothérapie de 2ème ligne et ultérieure	90
5.	Soins de support	92
V.	TRAITEMENT DE CANCER BRONCHIQUE A PETITES CELLULES STADE LOCALISE	93
1.	Radio-chimiothérapie	93
1.1.	La chimiothérapie	93
1.2.	La radiothérapie thoracique	93
2.	Traitement chirurgical	94
VI.	SURVEILLANCE	94

Objectifs :

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion pluridisciplinaire tenant compte de l'âge, PS, les comorbidités, stade TNM, type histologique et les anomalies moléculaires
- Différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont établis, connus et régulièrement actualisés
- Patient doit bénéficier d'une prise en charge de la douleur en parallèle
- Patient peut bénéficier des soins palliatifs par une équipe et structure fixe
- Le patient et ses proches peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistance sociale
- En cas de constatation d'autres cas de cancer dans la famille, une consultation oncogénétique sera proposée

I. Introduction :

La classification histologique reconnaît actuellement 3 grands types cellulaires de carcinomes bronchiques dont les adénocarcinomes, le carcinome malpighien et les tumeurs neuroendocrines. Parmi les tumeurs neuroendocrines, on distingue le carcinome à petites cellules, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes.

Le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) représente 15% à 20% de tous les cancers pulmonaires, caractérisé par un index mitotique élevé et représente une tumeur très agressive avec mauvais pronostic marquée par un haut potentiel métastatique.

Dans la majorité des cas (60 à 75% des cas) sont diagnostiqués à un stade avancé. Malgré sa grande chimio et radiosensibilité, la plupart des patients progressent en quelques mois.

Le diagnostic repose sur l'histologie. L'immunohistochimie est facultatif, mais peut aider au diagnostic différentiel en confirmant la nature épithéliale (AE1 /AE3) et la composante neuro-endocrine (Synaptophysine, chromogranine A, CD56) et la positivité de TTF-1. 10% des CBPC ont des marqueurs neuroendocrines négatifs et TTF1 négatif

En raison de leur localisation centrale, biopsie peut être obtenue par bronchoscopie.

Le sevrage tabagique réduit non seulement le risque de CBPC mais également diminue le risque de décès de 50% et de toxicité durant le traitement [1].

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques favorables : le stade I à III, performans status (PS 0 et 1) et sexe féminin

II. Classification TNM 8ème édition [2] :

Tx : Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
T0 : Absence de tumeur identifiable
Tis : Carcinome in situ
T1 : Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(mi) : adénocarcinome minimalement invasif
T1a : ≤ 1 cm
T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm
T1c : > 2 cm et ≤ 3 cm
T2 : Tumeur > 3 cm, mais ≤ 5 cm, avec quelconque des éléments suivants : -Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais la carène -Envahissement de la plèvre viscérale -Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
T2a : > 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b : > 4 cm mais ≤ 5 cm
T3 : Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -Atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),

-Atteinte du nerf phrénique, -Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
T4 : Tumeur >7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : médiastin, cœur ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène, nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon
Nx : Envahissement locorégional inconnu
N0 : Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2 : métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carinaux
N3 : Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus- claviculaires homo- ou controlatérales.
M0 : pas de métastases à distance
M1 : Existence de métastases
M1a : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b : Une seule métastase dans un seul site métastatique
M1c : Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Remarques :

La taille tumorale est la plus grande dimension

La classification TNM est une classification clinique

En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

Classification par stade :

Carcinome : Tx N0 M0

Occulte

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA1 : T1a(mi) N0 M0

T1a N0 M0

Stade IA2 : T1b N0 M0

Stade IA3 : T1c N0 M0

Stade IB : T2a N0 M0

Stade IIA : T2b N0 M0

Stade IIB : T1-2 N1 M0

T3 N0 M

Stade IIIA : T1-2 N2 M0

T3 N1 M0

T4 N0 M0

T4 N1 M0

Stade IIIB : T1-2 N3 M0

T3 N2 M0

T4 N2 M0

Stade IIIC : T3 N3 M0

T4 N3 M0

Stade IVA : Tout T et N M1a-M1b

Stade IVB : Tout T et N M1c

	N0	N1	N2	N3	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB

Tableau 1: 8^{ème} classification TNM cancer poumon

TisN0M0 correspondent au stade 0–T1a(mi)N0M0 au stade IA1

Une modification de cette stadification par le Groupe du VALSG, qui est largement utilisé dans les essais cliniques en raison de sa simplicité. Elle regroupe le CBPC en 2 stades :

- **Stade limité** : tumeur limitée à l'hémithorax homolatéral et aux ganglions régionaux sans métastases extra-thoraciques, correspondant aux stades I à IIIB de TNM
- **Stade diffus** : maladie non limitée, incluant des épanchements pleuraux et péricardiques, ganglions hilaires ou supra claviculaires controlatéraux avec des métastases à distance.

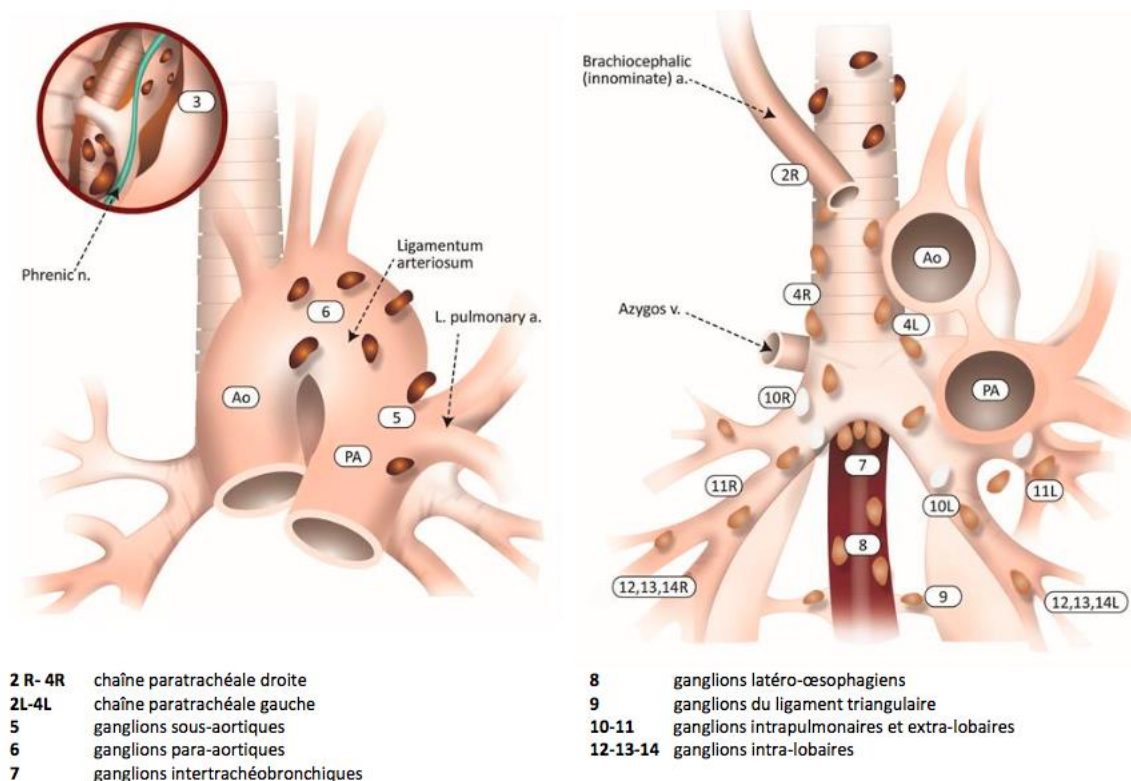


Figure 1 : Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux [3]

III. Bilan d'extension :

Le bilan doit inclure :

- Examen clinique complet
- Bilan biologique (LDH, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan d'hémostase)
- Fibroscopie bronchique
- Un scanner thoracique et abdomino-pelvien
- IRM cérébrale ou scanner
- Scintigraphie osseuse
- TEP scanner si un traitement local est envisagé
- Lorsqu'une radiothérapie thoracique est envisagée, un bilan respiratoire associant EFR et DLCO est recommandé.
- Test de grossesse
- Audiogramme
- FEVG
- Chambre implantable

Evaluation gériatrique : la détermination du score G8 est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge du patient.

Facteurs pronostiques :

Mauvais PS (3-4), et perte de poids

Maladie diffuse, marqueurs et volume tumoral important (valeur de LDH)

→ Le sexe féminin, âge < 70 ans, taux normal de LDH et stade I sont des facteurs de bon pronostic dans le CPC localisé

→ Age jeune, bon état général, LDH normal, créatinine normal, et un seul site métastatique sont de bon pronostic dans le CPC diffus

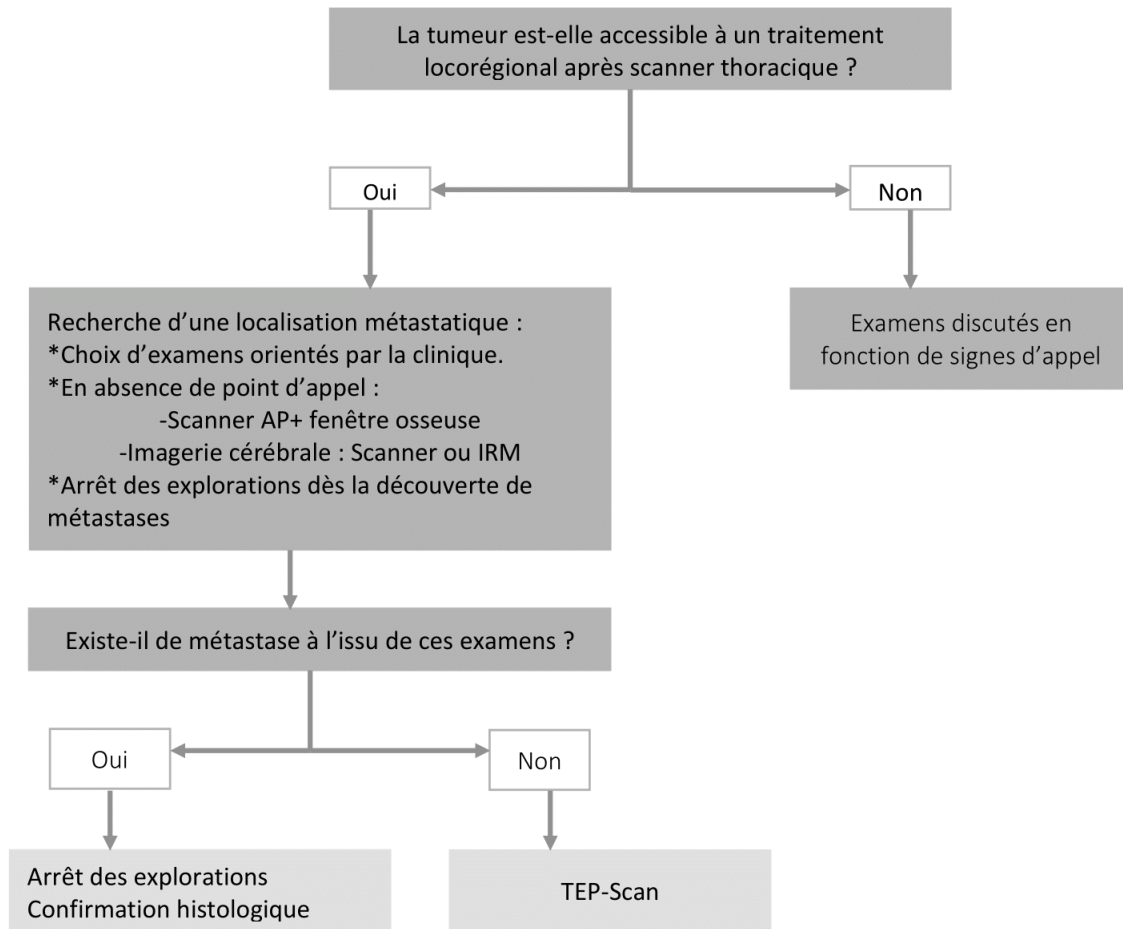


Figure 2 : Arbre d'aide à la décision pour le bilan d'extension dans le cancer bronchique [4]

IV. Traitement de cancer bronchique à petites cellules stade diffus IV :

Le traitement des CBPC diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans. Sans traitement, la survie est brève (3 à 6 mois) ; avec un traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

1. Chimiothérapie de première ligne :

Recommandations : chimiothérapie de 1^{ère} ligne stade IV

-Cisplatine 75mg/m² en J1 OU

Carboplatine AUC5 ou 6 formule de Calvert (si CI au Cisplatine, sujet âgé ou fragile)

-Etoposide IV 80 à 100mg/m² J1, J2, J3

Reprise du cycle chaque 3 semaines, 4 à 6 cycles

***Actuellement, le rajout de l'Atezolizumab à la dose 1200mg J1 toutes les 3 semaines, en association avec Carboplatine AUC5+ Etoposide (4 cycles) [10], avec une maintenance par Atezolizumab seul jusqu'à intolérance ou progression a amélioré la survie globale et la survie sans progression**

***Pas d'AMM**

Après une réponse partielle ou complète, l'intérêt de rajouter une chimiothérapie au delà de 6 cycles n'est pas démontré.

➔ Options :

Cisplatine 25mg/m² J1, J2, J3 + Etoposide 100mg/m² J1, J2, J3 [5]

Cisplatine 80mg/m² J1, J2, J3 + Etoposide 80mg/m² J1, J2, J3 [6]

Carboplatine AUC5 en J1 + Irinotecan 50mg/m² J1, J8, J15 J1=J28 [7]

Cisplatine 60mg/m² J1 + Irinotecan 60mg/m² J1, J8, J15 J1=J28 [8]

Il est possible de remplacer le cisplatine par le Carboplatine AUC5 (formule de

Calvert) notamment chez le sujet âgé ou fragile (PS > 2)

Réduction de dose +/- facteurs de croissance pour sujet PS à 2

Au cours de la chimiothérapie, on évalue la réponse chaque 2 à 3 cycles par un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

2. Irradiation cérébrale prophylactique :

- Impact sur la survie globale et la survie sans métastases cérébrales
- A discuter au cas par cas : bénéfice/ toxicité
- Pour un sujet moins de 75 ans avec bon état général (PS 0 à 2) et en réponse objective après chimiothérapie [9]
- Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie encéphalique
- Doses : Fractions $\leq 2,5\text{Gy}$ en 10 jours pour une dose totale de 25Gy (au delà, risque de dysfonction neurocognitive)

3. Irradiation thoracique pour le stade IV :

- A discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Pour patient PS 0 et 1, en réponse significative après chimiothérapie première et avec une masse tumorale extra-thoracique limitée [11].
- Dose totale de 30 Gy en 10 fractions

4. Chimiothérapie de 2ème ligne et ultérieure :

Les patientes qui rechutent après une première réponse sont classés :

- « Hautement sensibles » : Si la rechute survient 6 mois après l'arrêt de la dernière cure de chimiothérapie
- « Sensibles » : Rechute entre 3 à 6 mois
- « Résistants » : Rechute avant les 3 mois
- « Réfractaires » : Progression au cours de traitement

➔ Ces patients bénéficient d'un traitement de 2^{ème} ligne en fonction de l'état général du patient, ses comorbidités et la réponse de la maladie à la première ligne [12], [13].

4.1. Chez les patients « hautement sensibles » ou « sensibles » :

Reprise du schéma Cisplatine-étoposide ou Carboplatine-étoposide

Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n'est pas appropriée, le Topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine-paclitaxel peuvent aussi être utilisées.

4.2. Chez les patients « résistants et réfractaires » :

Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotécan ou le CAV.

4.3. Chez les patients « réfractaires » :

En absence de standard thérapeutique, le traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire

Recommandations : chimiothérapie de 2^{ème} ligne

- Patients sensibles et hautement sensibles :

*Cisplatine 80 à 120 mg/m² J1 (doit dépendre de la dose déjà reçue en première ligne) ou carboplatine (AUC 5) (Formule de Calvert) ET étoposide 80 à 100 mg/m² J1 + 2 + 3 (IV)

*Si cisplatine–étoposide non approprié :

Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 et reprise à J28

Topotecan 2,3 mg/m² J1 à J5 per os tous les 21 jours

- Patients résistants :

Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 reprise à J28

Topotecan per os 2,3 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours

CAV (cyclophosphamide 1000 mg/m², adriamycine 50 mg/m², vincristine 1,4 mg/m sans dépasser 2 mg)

5. Soins de support :

- Radiothérapie palliative : décompression médullaire, douleur osseuse, encéphalique
- Prothèse bronchique : obstruction symptomatique
- Administration de facteurs de croissance dès la première cure : optionnelle
- Si facteurs de risque : PS mauvais (> 2), hypo-albuminémie, âge élevé, envahissement médullaire, antécédent de cancer traité, lymphocytes < 0,7 giga/l), l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire est recommandée.
- G-CSF en prophylaxie secondaire : après épisodes de neutropénie

- Utilisation d'agent stimulant l'érythropoïèse est utile pour améliorer la qualité de vie des patients dès une hémoglobine $\leq 10\text{g/dL}$ avec un taux cible de 12g/dL

V. Traitement de cancer bronchique à petites cellules stade localisé (stade I à III):

1. Radio-chimiothérapie :

Le traitement des cancers à petites cellules de stade I à III repose sur l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique

Chimiothérapie adjuvante pour stade IA à IIA

Le traitement consiste en une association de 4 cycles de chimiothérapie de Cisplatine+ Etoposide et d'une radiothérapie délivrant au minimum 60Gy avec un fractionnement conventionnel [20].

Stade IIB à IIIC : radio-chimiothérapie concomitante est le standard

1.1. La chimiothérapie :

C'est une association Cisplatine et Etoposide

Recommandations : chimiothérapie stade I à III

***Cisplatine 75mg/m^2 J1 et Etoposide 80 à 100mg/m^2 de J1 à J3, IV, tous les 21 jours (Carboplatine AUC5, si CI au Cisplatine)**

***4 cycles de 21 jours**

Il est possible de réduire les doses de 20% pour les cures de chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie.

1.2. La radiothérapie thoracique :

La radiothérapie débute au plus tard à la 6^{ème} semaine du programme thérapeutique : radiothérapie mono- ou bi-fractionnée délivrant une dose biologique équivalente à au moins 60 Gy.

En cas d'envahissement ganglionnaire : radiothérapie séquentielle ou en concomitance à la chimiothérapie est recommandée

Un essai récent de phase III ne montre aucune différence en terme de réponse, survie sans progression et survie globale entre une radiothérapie débutant au 1^{er} cycle de chimiothérapie et celle débutant lors du 3^{ème} cycle [21].

2. Traitement chirurgical :

Les stades I à IIA (T1–2 N0) peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale de première intention après avoir confirmé l'absence de l'extension médiastinale par médiastinoscopie.

Chirurgie d'exérèse complète large (lobectomie minimum), comportant un curage ganglionnaire complet. Une lymphadénectomie complète emportant tout le tissu ganglionnaire est recommandée.

Il est recommandé que l'acte chirurgical soit réalisé par un chirurgien spécialiste expérimenté dans une structure hospitalière spécialisée. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

VI. Surveillance :

Une surveillance régulière est recommandée vu le risque de rechute et de seconds cancer (17%)

Scanner thoracique et abdominal (+ /– Scanner ou IRM cérébral) tous les 3 à 4 mois pendant les 3 premiers ans

Puis surveillance annuelle régulière

Encourager les patients à arrêter le tabac : facteur de bon pronostic après cessation de tabagisme

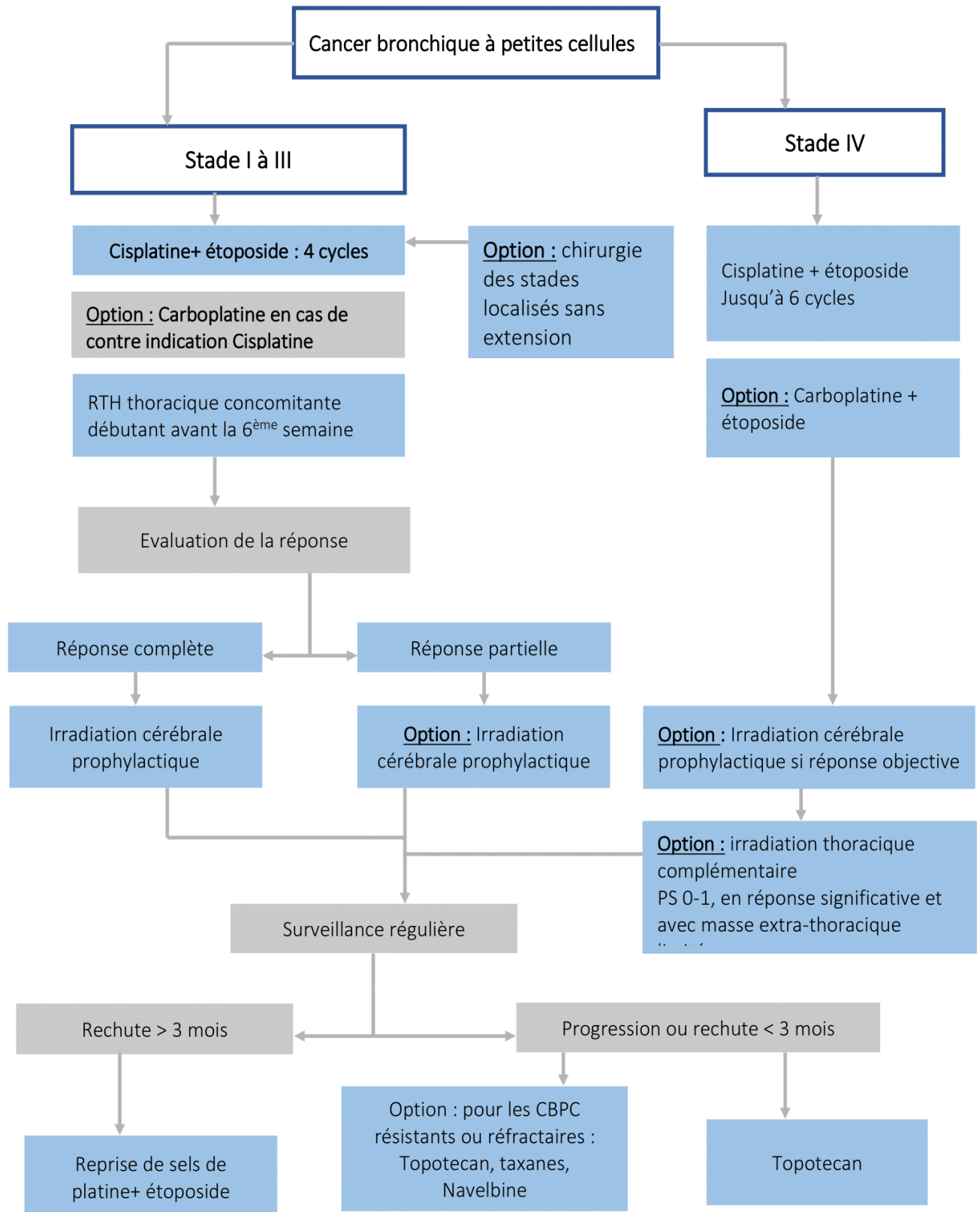


Figure 3 : Arbre d'aide à la décision pour la prise en charge de cancer bronchique à petites cellules

Références :

- [1]. Parsons A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: b5569.
- [2]. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39-51.
- [3]. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2015;10(11):1515-22.
- [4]. Cancer du poumon Bilan initial [Internet]. INCA; 2011. Disponible sur: <http://www.ecancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/516-cancer-du-poumon-bilan-initial-abrege>
- [5]. W.K. Evans, F.A. Shepherd, and al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985 Nov;3(11):1471-7
- [6]. Niell HB and al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3752-9.
- [7]. Schmittel A and al. randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann oncol.* 2011 Aug;22(8):1798-804. doi: 10.1093/annonc/mdq652. Epub 2011 Jan 25.

- [8]. Noda. K and al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *New Engl Med* . 2002 Jan 10;346(2):85–91.
- [9]. 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*. 16 août 2007;357(7):664-72.
- [10]. Horn L and al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220–2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25.
- [11]. 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*. 3 janv 2015;385(9962):36-42.
- [12]. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysos NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. févr 1999;17(2):658-67.
- [13]. 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*. oct 2013;15(10):843-8.
- [14]. Smith. JF and al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer*. 1994;30A(8):1058–60.

- [15]. Smith EF and al. 1998;77(2):347–51. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1998;77(2):347–51.
- [16]. Pientaza MC and al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine–DNA methyltransferase as a potential biomarker. Clin Cancer Res. 2012 Feb 15;18(4):1138–45. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2059. Epub 2012 Jan 6.
- [17]. Chung HC and al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. J Clin Oncol 2018 ;36 : Abstract 8506
- [18]. Jassem J, Phase II Study of Vinorelbine (Navelbine) in Previously Treated Small Cell Lung Cancer Patients. Eur J cancer Volume 29, Issue 12, Pages 1720–1722
- [19]. Van der lee and al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. Ann oncol. 2001 Apr;12(4):557–61.
- [20]. C Faivre-Fin and al. Protocol for the CONVERT trial—Concurrent ONce-daily VERSus twice-daily RadioTherapy: an international 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemoradiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status. BMJ Journal
- [21]. 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;24(8):2088-92.

- [22]. Sevinc A, Kalender and al. Irinotecan as a second-line monotherapy for small cell lung cancer. Asian Pac J cancer Prev 2011;12(4):1055-9.

Chapitre III

Mésothéliome pleural malin

INTRODUCTION ET EPIDEMIOLOGIE	102
HISTOIRE NATURELLE	102
DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE	103
CLASSIFICATIONS	105
FACTEURS PRONOSTIQUES.....	107
BILAN D'EXTENSION	108
MODALITES THERAPEUTIQUES	109
1. La chirurgie du mésothéliome pleural malin	109
1.1. Pleuréctomie-décortication (+/- élargie)	109
1.2. La pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)	111
1.3. La symphyse pleurale	112
2. La radiothérapie du mésothéliome pleural malin	112
3. La chimiothérapie	113
3.1. La monochimiothérapie	113
3.2. La polychimiothérapie	114
SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	116
1. Notion de résécabilité chirurgicale du mésothéliome pleurale malin	116
2. Chimiothérapie	116
3. Radiothérapie	117
4. Soins de support	117
5. Surveillance	118
REFERENCES	120

Introduction et épidémiologie :

Le mésothéliome malin est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire.

Le mésothéliome pleural malin (MPM) : tumeur relativement rare à prédominance masculine

La survenue d'un MPM est en effet étroitement liée à l'exposition à l'amiante, essentiellement chez l'homme sous forme d'exposition professionnelle (90% cas), plus rarement chez la femme (<50% cas).

D'autres facteurs étiologiques : exposition aux radiations ionisantes

Des facteurs génétiques sont entrain d'émerger, la perte de l'expression BAP1, ou protéine associée à la BRCA1 [1]

Si plusieurs membres d'une même famille sont atteints de mésothéliome ou de mélanome uvéal, une consultation d'oncogénétique pourra être proposée. Cependant, la perte d'expression de BAP-1 dans le mésothéliome pleural malin, qui est relativement fréquente ($\approx 60\%$ des cas), est bien plus souvent acquise que germinale [2].

Histoire naturelle :

L'âge moyen de diagnostic est de 75 ans, avec un sexe ratio de H/F de 4/1 [3]. Les signes d'appel sont principalement une douleur thoracique latéralisée et une dyspnée d'effort faisant découvrir un épanchement pleural, souvent récidivant.

L'évolution se fait de proche en proche vers le péricarde, de la paroi thoracique avec un envahissement fréquent des points de ponction ou de drainage et du médiastin. Les métastases sont rarement présentes du fait de la prédominance de l'extension locorégionale.

Diagnostic histopathologique :

Etape essentielle dans la prise en charge de MPM.

Le diagnostic cytologique est en règle insuffisant ; des prélèvements biopsiques de taille suffisante, habituellement effectués par thoracoscopie, voire thoracotomie, sont indispensables pour effectuer le diagnostic qui requiert une confirmation immunohistochimique.

Chez le sujet fragilisé, une biopsie transcutanée sous contrôle scannographique peut s'avérer suffisante.

La morphologie des mésothéliomes pleuraux malins est variable, avec environ 70% de formes épithélioïdes, 10% de formes biphasiques ou mixtes et 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes selon l'OMS 2015 [4].

La démarche diagnostique passe par deux étapes :

- Affirmer la malignité de la lésion.
- Différencier le mésothéliome malin d'une autre prolifération tumorale pleurale.

L'immunohistochimie est primordiale (tableau 1)

Recommandations :

- Le diagnostic histologique du mésothéliome pleural malin doit être effectué sur des prélèvements biopsiques de taille suffisante (thoracoscopie sauf contre-indications). L'examen extemporané n'est pas accepté pour ce diagnostic.
- Le diagnostic morphologique doit toujours être complété par une étude immunohistochimique confirmative.

Critères	Mésothéliome	Adénocarcinome
	Histochimie	
	Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus	Vacuoles de mucus cytoplasmique
	Immunohistochimie	
Cytokératines (AE1 – AE2, KL1, CK8–18...)	+	+
EMA	Souvent + membranaire	Souvent + cytoplasmique diffus
ACE	–	Souvent +
Ber EP4	– (20% +)	Souvent + (60%)
Calrétinine *	+	–
Cytokératine 5/6	+	–
WT1	+ nucléaire	–
Récepteurs œstrogènes	–	Parfois +
TTF1	–	Souvent +

Tableau 1 : Aspects histochimique et immuno-histochimique comparé du mésothéliome épithélioïde et de l'adénocarcinome

**Marquage nucléaire et cytoplasmique. Seul le marquage nucléaire est spécifique du mésothéliome. Un minimum de deux marqueurs pour le mésothéliome positifs ET deux marqueurs pour l'adénocarcinome négatifs sont requis pour le diagnostic.*

Classifications : [5,6]

T1 : Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
T2 : Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : –Atteinte du muscle diaphragmatique, –Atteinte du parenchyme pulmonaire.
T3 : Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : –Atteinte du fascia endothoracique, –Extension à la graisse médiastinale, –Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale, –Atteinte péricardique non trans-murale.
T4 : Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec au moins l'un des caractères suivants : –Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale, –Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine, –Extension directe à la plèvre contro-latérale, –Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
Nx : Envahissement locorégional inconnu
N0 : Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1 : Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
N2 : Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M0 : pas de métastases à distance
M1 : présence de métastases à distance

Stades :

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T2 N0 M0, T3N0M0

Stade II : T1N1M0, T2 N1 M0.

Stade IIIA : T3N1M0

Stade IIIB : Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0

Stade IV : Tous T, Tous N, M1

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

Figure 1 : Classifications TNM (UICC 8^{ème} édition)

Facteurs pronostiques :

2 scores pronostiques ont été développés par le CALGB [7] et l'EORTC [8] sur des séries de patients inclus dans des essais successifs de chimiothérapie et donc atteints à un stade relativement avancé. Les facteurs prédictifs d'une survie courte étaient :

*PS élevé, la présence d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une perte de poids, d'une thrombocytose, d'une leucocytose, d'une anémie, un âge > 75 ans et une histologie non épithélioïde dans le modèle du CALGB

*PS élevé, une leucocytose, une anémie, un diagnostic histologique incertain et une histologie sarcomatoïde pour le modèle de l'EORTC.

A partir de ces éléments, l'EORTC a défini 2 groupes de patients de pronostic significativement différent :

*Patients de "**bon pronostic**" ayant 0, 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 10,8 mois et une survie à 1 an de 40% ;

*Patients de "**mauvais pronostic**", ayant de 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 5,5 mois et une survie à 1 an de 12%

Recommandations :

–La prise en compte des facteurs pronostiques suivants : sous-type histologique, PS, est préalable nécessaire avant toute décision concernant la prise en charge d'un patient atteint de mésothéliome pleural malin.

Bilan d'extension :

- Radiographie thoracique
- Scanner thoracique et abdomino-pelvien
- Ponction avec biopsie pleurale
- Thoracoscopie : examen clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du MPM : une exploration aussi complète que possible de la cavité pleurale, de la plèvre viscérale et du diaphragme. Des biopsies larges, profondes (jusqu'à la graisse sous pleurale) et nombreuses seront systématiquement réalisées sur la plèvre pariétale et le cas échéant sur la plèvre viscérale. En cas d'épanchement pleural abondant, un talcage pleural peut être réalisé.
- Bilan biologique complet : NFS, Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan d'hémostase
- Médiastinoscopie ou échographie endo-oesophagienne ou endo-bronchique : si chirurgie envisageable
- IRM : pour visualiser une atteinte diaphragmatique ou médullaire +/- TEP scanner pour mieux déterminer l'extension ganglionnaire surtout si traitement curatif est envisageable, ou pour évaluer la réponse thérapeutique.

Modalités thérapeutiques

A l'exception de quelques rares stades I localisés, le mésothéliome pleural malin demeure une tumeur en règle générale incurable. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale, et la prise en charge dépend fréquemment des convictions et des habitudes des différentes équipes.

1. La chirurgie du mésothéliome pleural malin :

La chirurgie du mésothéliome pleural malin peut s'effectuer dans plusieurs optiques différentes :

- Contrôler un épanchement pleural récidivant,
- Effectuer une cytoréduction tumorale maximale,
- Permettre l'application de modalités thérapeutiques intra-pleurales.

L'importance du volume tumoral résiduel après chirurgie de cytoréduction a une implication pronostique [9], ce qui tend à valider le concept d'une chirurgie maximaliste du mésothéliome pleural malin. L'obtention d'une résection complète de la tumeur étant impossible, le but de la chirurgie de réduction tumorale va s'avérer être d'obtenir une résection macroscopiquement complète (R1) [10]. Deux modalités de chirurgie de réduction tumorale sont proposées pour le mésothéliome pleural malin :

1.1. Pleuréctomie-décortication (+/- élargie) :

Consiste en l'exérèse aussi complète que possible de la tumeur infiltrant la plèvre pariétale et la plèvre viscérale. Il s'agit d'une pleuréctomie subtotale, préservant le poumon et le diaphragme. La difficulté réside dans l'obtention d'un plan de clivage entre la tumeur et le poumon.

Cette technique n'est réalisable que dans les stades IA voire IB avec un

envahissement limité de la plèvre viscérale.

Le pleuréctomie-décortication élargie comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique de manière similaire à la pleuro-pneumonectomie extra-pleurale. L'objectif est clairement celui d'une cytoréduction maximale préservant le tissu pulmonaire dans l'optique de l'administration de traitements adjuvants destinés à traiter la maladie résiduelle (chimiothérapie intra-pleurale ou systémique, radiothérapie). Elle est habituellement associée à un curage ganglionnaire exhaustif.

La sélection des patients candidats à une pleurectomie-décortication élargie est fondée sur l'identification de mésothéliome épithélioïde de stades précoces T1, T2 voire T3 pour certaines équipes, sans atteinte ganglionnaire médiastinale (TEP au 18-FDG, médiastinoscopie, écho-endoscopie), sans atteinte pariétale (IRM) ou extra-thoracique (TEP au 18-FDG).

Recommandations :

La pleurectomie+/- décortication+/- élargie à cytoréduction doit être discutée dans les stades I, éventuellement certains stades II, IIIA (TNM de 8^{ème} édition) en réunion pluridisciplinaire :

L'évaluation avant d'envisager une pleurectomie-décortication élargie doit préciser au mieux le stade :

- Scanner thoracique avec injection de contraste comportant des coupes descendant jusqu'aux piliers du diaphragme (et abdomen),
- Recherche d'une invasion trans-diaphragmatique par IRM
- Appréciation de l'extension médiastinale par TEP au FDG avec contrôle histologique des adénopathies à caractère hyper métabolique par médiastinoscopie, écho-endoscopie œsophagienne ou bronchique, recherche d'une atteinte extra-thoracique par TEP au FDG.

1.2. La pleuro-pneumonectomie élargie (PPE) :

C'est une intervention lourde, qui consiste en l'exérèse de la plèvre pariétale associée à une pneumonectomie intra-péricardique, de l'hémi diaphragme et du péricarde homolatéral. L'exérèse du poumon permet d'effectuer une irradiation post-opératoire de l'hémithorax.

Cette technique est grevée d'une morbi-mortalité péri-opératoire non négligeable sans amélioration de survie [11]. Elle ne doit potentiellement s'adresser qu'à une minorité de patients soigneusement sélectionnés sur leur capacité cardio-respiratoire à subir l'intervention, et sur un bilan carcinologique exhaustif capable d'identifier les tumeurs épithélioïdes de stade I [12].

Deux méta-analyses récentes des traitements chirurgicaux des mésothéliomes démontrent une mortalité péri-opératoire et une morbidité significativement plus faible pour la pleurectomie-décortication élargie par rapport à la PPE et une tendance en terme de survie globale en faveur de la pleurectomie-décortication [13,14].

Ces données amènent à reconsidérer la place de la PPE dans la stratégie thérapeutique et à la remplacer par les techniques chirurgicales de réduction tumorale avec épargne du tissu pulmonaire telle que la pleurectomie-décortication étendue dans le cadre de stratégies multimodales, notamment en cas de stade I. La supériorité de la PPE en termes de survie par rapport à la pleurectomie élargie dans les stades IA ou IB n'est en effet pas établie [15], ce qui doit limiter la réalisation de la PPE par des équipes entraînées après avis d'une RCP ou dans le cadre d'études cliniques [16].

Recommandations :

La pleuro-pneumonectomie élargie ne doit être entreprise qu'après l'avis du RCP par une équipe entraînée à ce type de chirurgie, si possible dans le cadre d'étude clinique

1.3. La symphyse pleurale

La symphyse pleurale doit être systématiquement proposée en cas de mésothéliome pleural malin avec épanchement pleural symptomatique, sauf si chirurgie radicale (P/D ou PPE) est envisagée.

Le talcage pleural sous thoracoscopie constitue la méthode de référence

Le talcage doit être évité lors de la thoracoscopie initiale lorsqu'il n'existe pas de certitude diagnostique ou lorsqu'une pleurectomie est envisagée dans un 2^{ème} temps.

En cas d'échec de la symphyse et d'un épanchement pleural récidivant symptomatique, un drainage à demeure par cathéter pleural éventuellement tunnéisé peut être proposé à titre de confort.

2. La radiothérapie du mésothéliome pleural malin :

Après chirurgie à visée radicale (pleuro–pneumonectomie élargie), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint doit être discutée afin de diminuer le risque de rechute loco–régionale.

Une irradiation prophylactique (3x7Gy) dans les 6 semaines maximum après le geste pleural (drainage, thoracoscopie, thoracotomie) peut être proposée pour réduire la fréquence des nodules thoraciques de perméation.

La radiothérapie conserve une efficacité antalgique dans une optique palliative ; des traitements hypofractionnés à étalement court seront préférés à une irradiation plus étalée.

OPTION :

Après chirurgie à visée radicale (pleuro-pneumonectomie élargie), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint doit être discutée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications, en particulier sur le poumon restant.

OPTION :Après pleurectomie décortication (+/- élargie), l'irradiation externe de l'hémithorax atteint est conseillée afin de diminuer le risque de rechute loco-régionale.

OPTION : Une irradiation prophylactique (3x7Gy) dans les 6 semaines maximum après le geste pleural (drainage, thoracoscopie, thoracotomie) peut être proposée pour réduire la fréquence des nodules thoraciques de perméation. On l'envisagera notamment après une chirurgie du MPM avec mise en évidence d'un envahissement avéré (histologiquement) des orifices thoraciques précédents.

3. La chimiothérapie

3.1. La monochimiothérapie :

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible. Certaines drogues possèdent une activité : Doxorubicine, Cisplatine et Carboplatine, mitomycine, Ifosfamide, les antimétabolites (gemcitabine et antifolates : Méthotrexate, Pemetrexed [17], Raltitrexed [18] et récemment la Vinorelbine [19]).

La seule étude réalisée comparant chimiothérapie aux soins de support seuls [20] a confirmé l'activité de la Vinorelbine en monothérapie, bien que le bénéfice de survie n'atteigne pas le seuil de la signification statistique.

3.2. La polychimiothérapie

a. Première ligne :

L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie, en tenant compte du fait que la majorité des combinaisons comportait un sel de platine.

L'association Cisplatine au Pemetrexed est le schéma de référence [21].

En cas de contre indication au Cisplatine, on peut associer le Carboplatine AUC5 au Pemetrexed [22].

Le schéma d'association de la Vinorelbine à un sel de platine (Cisplatine, Carboplatine) est une option [23].

L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a montré que, chez les patients âgés de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, l'adjonction du bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) au schéma Cisplatine-Pemetrexed suivi d'une maintenance par bevacizumab améliorerait la survie globale (survie médiane passant de 16,1 à 18,8 mois, HR 0,76 [0,61-0,94], p=0,0127) [24].

Recommandations :

La chimiothérapie de référence du mésothéliome pleural malin non résécable est l'association Cisplatine 75mg/m²

-Pemetrexed 500mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. Maximum de 6 cycles sans maintenance par pemetrexed

-L'adjonction de Bevacizumab à cette association à la dose de 15mg/kg toutes les 3 semaines suivi d'une maintenance par Bevacizumab seul permet d'améliorer la survie chez les patients âgés moins de 75 ans éligibles au Bevacizumab.

- En cas de contre indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le carboplatine (AUC5) en association avec le Pemetrexed seul

-L'introduction précoce d'une chimiothérapie paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients asymptomatiques au moment de diagnostic

b. Chimiothérapie de 2^{ème} ligne et au-delà :

Il n'existe pas de standard thérapeutique en 2^{ème} ligne dans le traitement du mésothéliome pleural malin.

Le Pemetrexed a montré son activité en 2^{ème} ligne après une association à base de sels de platine en première ligne avec un taux de réponse de 21% [25]. Il est possible de reprendre en seconde ligne une chimiothérapie par pemetrexed en cas de durée de réponse prolongée à une première ligne comportant du pemetrexed [26,27].

La vinorelbine a montré son activité en 2^{ème} ligne avec un taux de réponse de 16% et survie médiane de 9,6 mois [29,28].

Options : après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire

*Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 ou par gemcitabine peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés.

*La vinorelbine en monothérapie constitue une alternative à la polychimiothérapie, notamment chez les patients âgés, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed.

*En seconde ligne, il n'y a pas de traitement validé. Néanmoins, la reprise d'un schéma à base de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (consensus d'experts). Une chimiothérapie par le pemetrexed, la gemcitabine, la vinorelbine peut être considérée comme une alternative en seconde ligne ou au-delà.

Synthèse des indications thérapeutiques :

1. Notion de résécabilité chirurgicale du mésothéliome pleurale malin :

La possibilité d'effectuer une résection complète d'un MPM est très discutable :

Une première difficulté provient du staging préopératoire sous- estime fréquemment l'extension réelle de la maladie. La seconde difficulté est liée à l'absence de consensus sur les modalités et l'intérêt en termes de survie d'une résection chirurgicale du mésothéliome pleural malin.

La chirurgie va donc être effectuée dans l'optique d'une cytoréduction tumorale maximale, l'importance du volume tumoral résiduel ayant une signification pronostique.

La pleurectomie-décortication +/- élargie, chirurgie à visée de réduction tumorale, est envisageable dans les stades I, II et IIIA de la nouvelle classification, lorsque l'atteinte de la plèvre viscérale est focale, non confluyente, sans invasion majeure des scissures.

La pleuro-pneumonectomie élargie est associée à une morbidité-mortalité importante et ne doit être discutée exceptionnellement que dans le cadre d'une RCP pluridisciplinaire.

2. Chimiothérapie :

- Patient en bon état général, âgé moins de 75 ans **Cisplatine 75mg/m² + Pemetrexed 500mg/m² + Bevacizumab 15mg/Kg** toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie, ceci en absence de contre-indication à l'utilisation de la bevacizumab.
- L'association Cisplatine-gemcitabine peut être considérée comme des

alternatives acceptables au schéma de référence. Six cycles de chimiothérapie maximum sont classiquement proposés.

- En cas de contre-indication à l'utilisation du Cisplatine, l'association Carboplatine (AUC 5) + pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec la même supplémentation vitaminique peut être utilisée (6 cycles maximum). L'administration du pemetrexed n'est possible qu'avec une clairance de la créatinine ≥ 45 mL/mn.
- Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés.
- Une monothérapie par gemcitabine ou par vinorelbine peut être considérée comme une alternative acceptable.
- En cas de ré-évolution tumorale après obtention d'une réponse ou stabilisation lors de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, il n'existe aucune association validée en seconde ligne de traitement. En cas d'intervalle libre important après la première ligne de traitement, on peut proposer la reprise de la même chimiothérapie (en utilisant plutôt le Carboplatine en substitution du Cisplatine) ou une monothérapie par pemetrexed.

3. Radiothérapie :

Une irradiation des trajets de ponction, drainage ou thoracoscopie (3 fractions de 7 Gy) peut être réalisée.

Une radiothérapie antalgique peut être proposée en cas d'atteinte pariétale algique.

4. Soins de support :

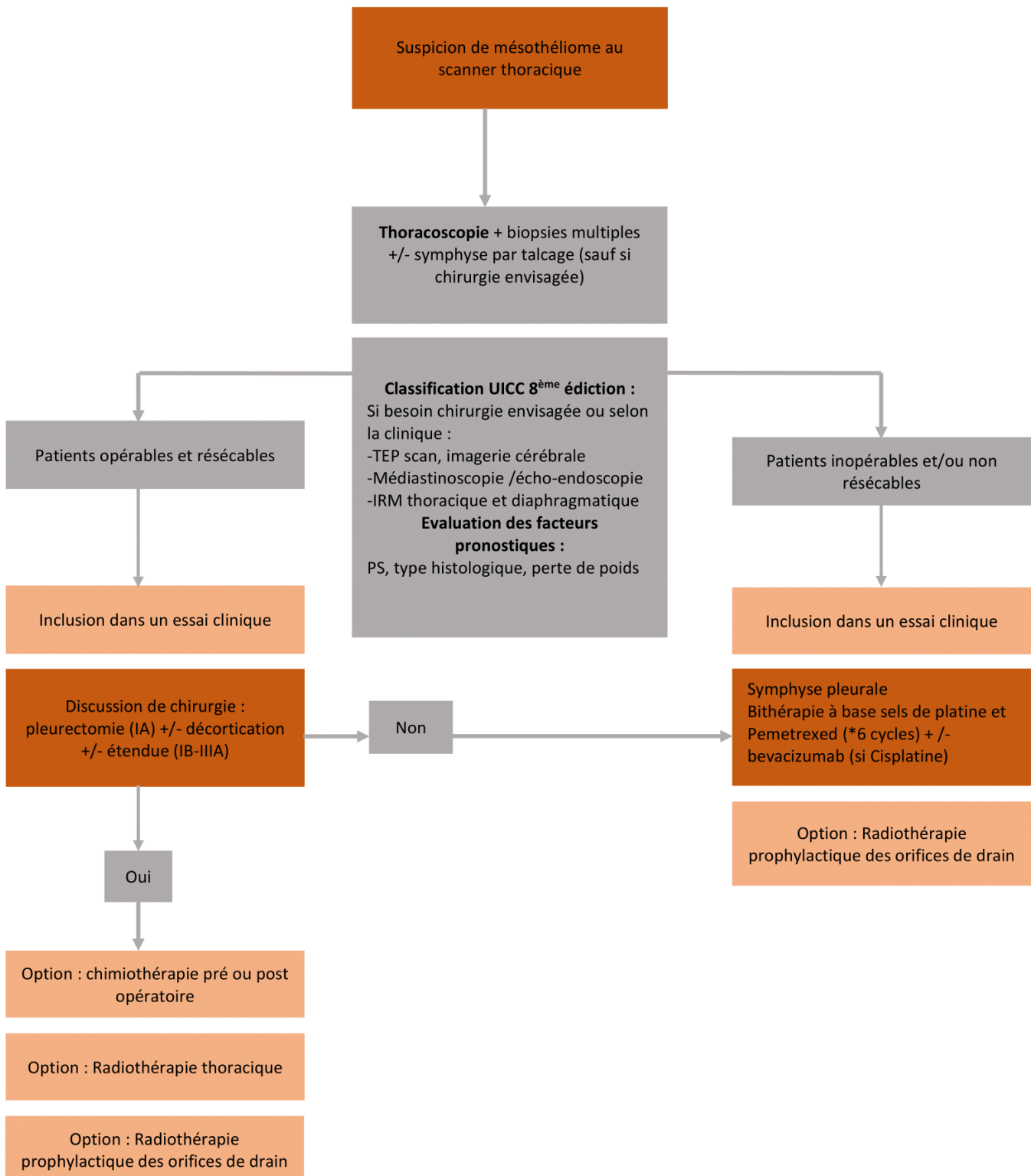
Une symphyse pleurale en cas d'épanchement significatif doit être envisagée.

Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge, avec une réévaluation périodique, notamment pour le traitement antalgique.

5. Surveillance :

Aucun consensus n'existe concernant les modalités et la fréquence de surveillance, que le patient ait été traité par chimiothérapie et/ou chirurgie.

ALGORYTHME THERAPEUTIQUE :



Références:

- [1]. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Malignant Mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2018;36(28):2863-71.
- [2]. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. janv 2018;142(1):89-108
- [3]. Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med. 13 oct 2005;353(15):1591-603
- [4]. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. févr 2016;11(2):142-54.
- [5]. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project : Proposals for Revisions of the T descriptors in the forthcoming Eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 23 sept 2016;
- [6]. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 26 sept 2016;

- [7]. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. mars 1998;113(3):723-31.
- [8]. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):145-52
- [9]. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*. mai 1997;4(3):215-22.
- [10]. Pass H. Surgery and mesothelioma: if not randomization, at least standardization and registration! *Lung Cancer Amst Neth*. janv 2011;71(1):1-2.
- [11]. Chang MY, Sugarbaker DJ. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: techniques and complications. *Thorac Surg Clin*. nov 2004;14(4):523-30.
- [12]. Cao CQ, Yan TD, Bannon PG, McCaughan BC. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. oct 2010;5(10):1692-703.
- [13]. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth*. févr 2014;83(2):240-5.

- [14]. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* févr 2015;99(2):472-80.
- [15]. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2008;135(3):620-6, 626.e1-3
- [16]. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* mars 2010;35(3):479-95.
- [17]. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2003;21(8):1556-61.
- [18]. Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, Van Marck E, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2003;39(3):353-7.
- [19]. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2000;18(23):3912-7.
- [20]. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CMB, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial.

- Lancet Lond Engl. 17 mai 2008;371(9625):1685-94.
- [21]. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.
- [22]. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, Grossi F, Bidoli P, Del Conte G, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mars 2006;24(9):1443-8.
- [23]. Sorensen JB, Frank H, Palshof T. Cisplatin and vinorelbine first-line chemotherapy in non-resectable malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer. 8 juill 2008;99(1):44-50.
- [24]. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2 avr 2016;387(10026):1405-14.
- [25]. Sorensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen A-K. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. févr 2007;2(2):147-52.
- [26]. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. Lung Cancer Amst Neth. mars 2012;75(3):360-7.

- [27]. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed-platinum doublets in the first-line setting? Lung Cancer Amst Neth. avr 2011;72(1):1-2.
- [28]. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer Amst Neth. janv 2009;63(1):94-7.
- [29]. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev. févr 2010;36(1):24-32.

Chapitre IV

Tumeurs épithéliales

thymiques

INTRODUCTION-EPIDEMIOLOGIE	127
DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS EPITHELIALES DU THYMUS	128
EVALUATION DES MARGES DE RESECTION	129
FACTEURS PRONOSTIQUES	130
CLASSIFICATION DES TUMEURS EPITHELIALES DE THYMUS	131
ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL D'UNE TUMEUR EPITHELIALE THYMIQUE	133
BILAN PRETHERAPEUTIQUE	134
MODALITES THERAPEUTIQUES	135
1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques	135
2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus	135
2.1. Indications de la radiothérapie post-opératoire	136
2.2. Tumeur non opérée : radiothérapie définitive	137
3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus	137
3.1. Tumeur localement avancée	137
3.2. Tumeur métastatique ou récidivante	138
4. Thérapies ciblées	139
SURVEILLANCE	139
SYNTHESE DES INDICATIONS THERAPEUTIQUES	140
ARBRES DECISIONNELS	141
REFERENCES	145
RESUME.....	149

Introduction–Epidémiologie

Les tumeurs épithéliales de thymus, incluant les thymomes et carcinomes thymiques, sont des tumeurs rares. Elles représentent 20% des tumeurs médiastinales et environ 50% des tumeurs du médiastin antérieur [1].

Les tumeurs épithéliales de thymus surviennent essentiellement chez l'adulte entre l'âge de 40 et 50 ans avec une moyenne de 48 ans, avec une légère prédominance féminine [2]

Les circonstances de découverte sont variables. En l'absence de maladie auto-immune, 65 % des cas sont découverts de façon fortuite et 35 % des cas par des signes plus ou moins spécifiques de compression ou d'envahissement des organes médiastinaux : douleur, toux, dyspnée, dysphonie, dysphagie ou syndrome de compression cave supérieure dans 10 % des cas.

De par leur situation anatomique et fréquence, les tumeurs épithéliales du thymus posent des problèmes spécifiques, du diagnostic anatomopathologique à la stratégie thérapeutique ; ces tumeurs nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

Diagnostic histopathologique des tumeurs épithéliales du thymus :

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retient en pratique la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1999 modifiée en 2004[32]. Lors de la réunion de consensus de l'International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) en 2011, cette classification a été validée comme le standard, avec l'objectif de définir des critères diagnostiques majeurs pour en améliorer la reproductibilité, actuellement imparfaite [33,32]. Ces critères sont intégrés dans la classification 2014.

L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse doit préciser le nombre des fragments ainsi que leur dimension (cm), la taille du nodule tumoral (cm), la couleur et l'aspect de la tumeur, son hétérogénéité, la présence de zones kystiques, enfin le contact ou non de la tumeur d'éventuelles structures adjacentes.

L'examen microscopique précise le type histologique de la tumeur selon la

Classification OMS 2004–2014 :

- Thymome A : à cellules épithéliales fusiformes et à prédominance épithéliale
- Thymome AB : zones de thymome A et zones riches en lymphocytes
- Thymome B1 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance lymphocytaire
- Thymome B2 : à cellules épithéliales polygonales, et mixte
- Thymome B3 : à cellules épithéliales polygonales et prédominance épithéliale
- Thymomes de types rares : thymomes micronodulaires, thymomes métaplasique

- Carcinome thymique : malpighiens, neuroendocrines et autres
- Tumeurs neuroendocrines bien différenciées : carcinoïdes

Evaluation des marges de résection :

→ Définition des marges négatives :

- Présence de tissu normal entourant la totalité de la tumeur, ou
- Présence de tissu sain autour des structures envahies par la tumeur (plèvre ou péricarde), ou
- Capsule ou surface de la pièce opératoire marquée à l'encre indemne de toute prolifération tumorale

→ Définition des marges positives :

- Extension tumorale à une marge marquée à l'encre,
- La distance par rapport à la marge de résection doit être précisée. En cas de marge < 1 mm, une vérification de l'absence d'envahissement sur 3 niveaux supplémentaires doit être effectuée.

→ Evaluation des tumeurs réséquées après traitement néo-adjuvant :

Le pourcentage de cellules tumorales viables doit être précisé par incrément de 10%, sur un minimum de 5 sections représentatives de la tumeur.

Facteurs pronostiques :

La notion d'une tumeur encapsulée ou invasive de la tumeur ainsi que le caractère complet ou incomplet de la résection chirurgicale sont les facteurs pronostiques les plus significatifs.

La classification OMS 2004 associée au stade de la tumeur a également une valeur pronostique. La survie des patients atteints de tumeur de stade I-II, plus souvent de type A, AB, ou B1, est supérieure à celle des patients atteints de tumeur de stade III-IV, plus souvent de type B2, B3, ou carcinome thymique [34].

Classification des tumeurs épithéliales de thymus :

Proposition ITMIG/IASCL 2014		
T1	T1a	Encapsulée ou non, extension limitée au médiastin, avec ou sans extension à la graisse médiastinale
	T1b	Extension à la plèvre médiastinale
T2		Invasion du péricarde (partielle ou complète)
T3		Invasion d'au moins une des structures : poumon, veine brachio-céphalique, VCS, paroi, nerf phrénique, hile extra-péricardique, veines pulmonaires
T4		Invasion d'au moins une des structures : aorte, trachée, œsophage, artère pulmonaire, artères supra-aortiques, myocarde.
N0		Absence d'adénopathies
N1		Adénopathies antérieures périthymiques
N2		Adénopathies profondes ou cervicales
M0		Absence de métastases
M1	M1a	Implant pleural ou péricardique
	M1b	Métastase pulmonaire ou systémique

Groupe ITMIG-IASCL 2015		Masaoka-koga-ITMIG
I	T1N0M0	I, II, IIA, IIB, III
II	T2N0M0	III
IIIa	T3N0M0	III
IIIb	T4N0M0	III
IVa	T1-4 N0-1 M0-1a	IVA, IVB
IVb	T1-4 N0-2 M0-1b	IVB

Classification de Masaoka-Koga (Postchirurgie)	
Stade I	Tumeur encapsulée sans envahissement de la capsule ou envahissement micro partiel (sans effraction)
Stade IIA	Atteinte de la capsule totale
Stade IIB	Atteinte –de la graisse médiastinale –Adhérences macroscopiques sans invasion à la plèvre médiastinale ou péricarde
Stade III	Atteinte des organes de voisinage (plèvre médiastinale, péricarde, nerf phrénique/vague, gros vaisseaux, poumon)
Stade IVA	Implants pleuraux, péricardique
Stade IVB	Dissémination lymphatique, hématogène (métastases)

Eléments du diagnostic positif et différentiel d'une tumeur épithéliale thymique :

Diagnostic positif :

- Une tumeur intra-thymique encapsulée est habituellement réséquée d'emblée.
- En cas de tumeur intra-thymique de résécabilité douteuse, une preuve histologique doit être apportée par une biopsie de taille suffisante. La méthode de biopsie doit alors respecter l'espace pleural afin d'éviter un enseimencement tumoral iatrogénique.
- La ponction-biopsie transpariétale (*Tru-Cut*) constitue une alternative à la médiastinotomie antérieure.
- La médiastinoscopie n'est pas recommandée car elle ne permet pas un abord satisfaisant de la loge antérieure.
- La cytoponction à l'aiguille n'est pas recommandée, compte tenu de la difficulté du diagnostic sur cytologie.

Diagnostic différentiel :

- Pour les formes indifférenciées ou à population lymphocytaire presque exclusive, le diagnostic différentiel doit éliminer la possibilité d'un lymphome non hodgkinien, d'une maladie de Hodgkin classique ou d'une tumeur germinale. Un dosage des LDH est recommandé.
- Pour les carcinomes du thymus, le diagnostic doit éliminer une métastase d'un carcinome extra-thymique. Outre l'immunohistochimie, la réalisation d'un bilan d'extension complet est nécessaire.
- A noter que, dans le cadre du diagnostic différentiel des tumeurs médiastinales, le dosage de l'alpha-foeto-protéine et de l'hCG est

recommandé chez l'homme.

Bilan préthérapeutique :

- Radiographie thoracique
- Scanner thoracique avec coupes abdominales [3]
- IRM thoracique : pour différencier une tumeur médiastinale d'une hyperplasie, en cas de tumeur kystique, ou si les données de scanner mettent en doute la résécabilité de la tumeur [4]
- TEP-scan : recommandé pour les tumeurs invasives ou récidivantes, optionnel pour les autres cas.
- Epreuves fonctionnelles respiratoires
- En cas de suspicion de maladie auto-immune : recherche d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.
- L'EMG n'est pas nécessaire en cas de positivité des anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine ; il est recommandé dans les très rares cas où la présentation clinique évoque une myasthénie alors que la recherche d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine est négative, en particulier avant tout geste chirurgical. Une recherche d'anticorps anti-Musk peut être proposée.
- Examens biologiques à la recherche d'un syndrome auto-immun : hémogramme avec taux de réticulocytes, électrophorèse des protéines sériques avec dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des anticorps anti-nucléaires, dosage de la TSH.
- En cas de suspicion d'atteinte bronchique, endoscopie bronchique

Modalités thérapeutiques :

1. Chirurgie des tumeurs épithéliales thymiques :

Le patient doit être évalué par un chirurgien qualifié en chirurgie thoracique. En cas de myasthénie associée, le contrôle des manifestations cliniques doit être optimisé.

Les recommandations chirurgicales sont une thymectomie totale emportant le thymome avec tout le thymus ainsi que toute la graisse périthymique [5], sans ouverture de l'interface tumorale.

La thymectomie partielle est une option thérapeutique pour stade I chez les patients non myasthéniques [8].

L'ablation des ganglions suspects d'envahissement est nécessaire.

La technique opératoire dépend de la localisation et l'extension tumorale, la voie d'abord élective est la sternotomie médiane [6]. L'intérêt de la chirurgie de réduction semble limité en terme de survie, peut être discuter pour faciliter la radiothérapie [7].

2. Radiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus :

Il y a peu de données concernant la radiothérapie médiastinale post-opératoire. Des données récentes basées sur des études rétrospectives, poolées et des bases de données [9,10]de grand effectif suggèrent que :

- Absence de bénéfice en survie de la radiothérapie post-opératoire dans le thymome stade I ou après une R0/R1 dans les thymomes stades II et III [11, 12].
- Taux de récurrence est similaire chez les patients qui ont reçu ou non une radiothérapie médiastinale après une résection complète [10].
- Un bénéfice de survie sans récurrence et de survie globale avec la radiothérapie

médiastinale dans le carcinome thymique [9, 13, 14].

Il est recommandé d'irradier la totalité de la loge thymique ainsi que les éventuelles extensions tumorales (péricarde, gros vaisseaux, parenchyme pulmonaire,...).

En cas de chimiothérapie initiale, le volume cible est défini sur une imagerie post-thérapeutique.

Après une résection complète : au moins 45–50 Gy dans l'ensemble du volume cible.

Après résection incomplète : au moins 56 Gy + surimpression zone à risque repérée si possible par clips

La radiothérapie adjuvante doit débuter dans les 3 mois suivants la chirurgie.

2.1. Indications de la radiothérapie post-opératoire :

➔ Thymome :

La radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas indiquée après résection complète d'un thymome de stade I dans la classification de Masaoka-Koga [15].

La radiothérapie post-opératoire n'est pas recommandée après résection complète d'un thymome de stade II ; peut être discuté uniquement en cas d'histologie agressive (type B2, B3) ou d'invasion extensive de la capsule (stade IIB de Masaoka-Koga) [16, 17].

La radiothérapie post-opératoire est recommandée après résection complète d'un thymome de stade III / IVA avec pour objectif de prolonger la survie sans récurrence et la survie globale [18].

➔ **Carcinome thymique :**

Après une résection complète d'un carcinome thymique, la radiothérapie post-opératoire est une option dans les stades I, devrait être proposée pour les stades II, et elle est recommandée pour les stades III/IVA [13, 14].

2.2. Tumeur non opérée : radiothérapie définitive :

La radiothérapie séquentielle ou concomitante à la chimiothérapie définitive est recommandée chez un patient n'est pas candidat à la chirurgie (soit parce que la résection R0 n'est pas faisable, soit suite à des comorbidités ou le mauvais état général du patient) [19]. Une chimiothérapie – souvent de type platine et étoposide – peut alors être associée à la radiothérapie (une dose totale de 60 à 66 Gy en 30–33 fractions).

3. Chimiothérapie des tumeurs épithéliales du thymus :

En cas de tumeur épithéliale thymique, la chimiothérapie peut être indiquée dans 2 situations différentes :

3.1. Tumeur localement avancée :

La chimiothérapie d'induction a pour objectifs l'obtention d'une réponse tumorale permettant une résection chirurgicale secondaire, ou, en l'absence de résécabilité, une radiothérapie séquentielle. En traitement d'induction des tumeurs localement avancées non résécables au diagnostic (stades III à IVA de la classification de Masaoka-Koga, ou stades IIIA/T3, IIIB/T4, ou IVA dans la classification TNM ITMIG-IASLC 2015), la séquence thérapeutique optimale est ainsi multimodale, et comporte une chimiothérapie d'induction (3 à 4 cures), une résection chirurgicale, et une radiothérapie post-opératoire [20,21].

Une option, en particulier pour les carcinomes thymiques de résécabilité incertaine, et chez les patients à haut risque, ou avec une réponse limitée à la

chimiothérapie, est une chimio-radiothérapie première, par platine- étoposide associé à une irradiation à la dose de 60 Gy.

Aucune donnée de la littérature ne recommande la chimiothérapie en situation post-opératoire, après résection R0 ou R1. Une chimiothérapie post-opératoire peut exceptionnellement être discutée en cas de carcinome thymique, à partir des stades II, III, et IV, en particulier en l'absence de chimiothérapie d'induction.

3.2. Tumeur métastatique ou récidivante :

La chimiothérapie palliative est le standard.

Le protocole CAP Cisplatine (50mg/m²), Adriamycine (50mg/m²), Cyclophosphamide (500mg/m²) est le protocole le plus utilisé et donne probablement les meilleurs taux de réponse [22]. Les associations de carboplatine et paclitaxel et de VIP sont les alternatives les plus utilisées après le CAP [23, 24], en particulier en cas de carcinome thymique.

Options : les autres protocoles de chimiothérapie possibles sont :

- EP : Cisplatine 60mg/m² J1 + étoposide 120mg/m² J1 à J3 J1=J21
- VIP : Cisplatine 20mg/m² J1 + Ifosfamide 1,2g/m² J1-J4 + étoposide 75mg/m² J1-J4 J1=J21
- Capécitabine 650mg/m²/12H J1-J14 + gemcitabine 1g/m² J1, J8 J1=J21
- Carboplatine AUC5-6 J1 + Paclitaxel 200 à 225mg/ m² J1=J21

En seconde ligne, plusieurs options de chimiothérapie sont ainsi possibles : association carboplatine et paclitaxel (thymomes et carcinomes thymiques), pemetrexed (thymomes). La reprise de la chimiothérapie de première ligne est une option. Aucune donnée spécifique n'a été publiée dans la littérature.

L'octréotide peut être utilisé en cas de tumeur hypermétabolique à l'octréo-scan [25, 26].

4. Thérapies ciblées :

La recherche de la mutation KIT (exons 9–17) est une option dans le carcinome thymique réfractaire à une chimiothérapie afin de proposer un inhibiteur spécifique, particulièrement dans le cadre des essais cliniques [29].

Il n'est pas recommandé de donner de l'imatinib en absence de la mutation KIT [27, 28].

Le Sunitinib est une option thérapeutique en 2^{ème} ligne quelque soit le statut KIT [31].

Everolimus peut être une option dans les tumeurs réfractaires [30].

Surveillance

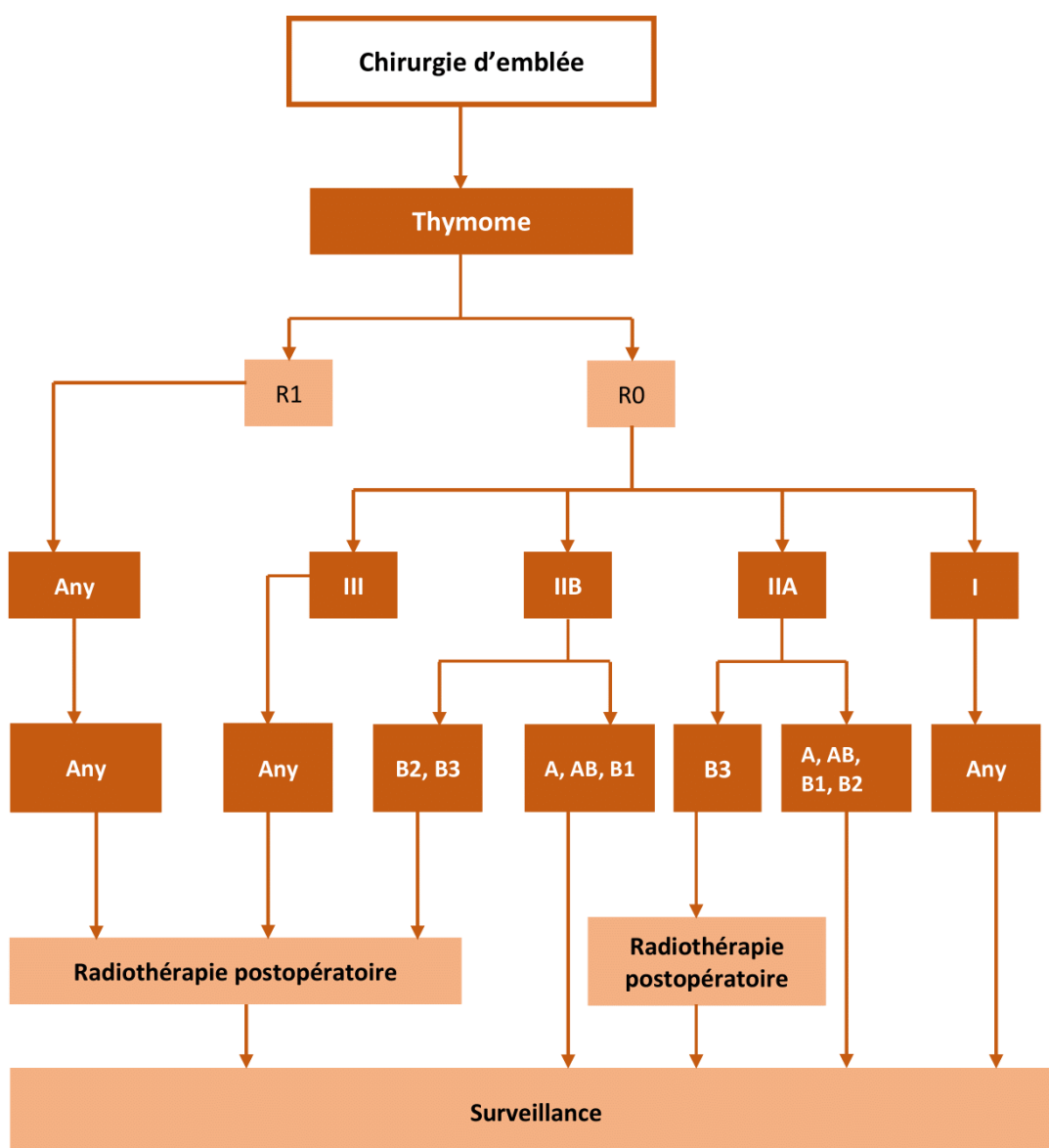
Le suivi oncologique des patients après prise en charge initiale d'une tumeur épithéliale thymique est indispensable, du fait de la possibilité d'un traitement curatif des récurrences éventuelles. Pas de données prospectives pour formuler des recommandations sur le suivi post-opératoire des patients. D'après le consensus des experts, et les données sur l'incidence des récurrences, des propositions sont les suivantes :

- Scanner thoracique 3 à 4 mois après le geste chirurgical.
- En cas de thymome de stade I ou II, après résection complète : tomodensitométrie thoracique annuelle pendant 5 ans, puis chaque 2 ans.
- En cas de thymome de stade III ou IV, de carcinome thymique, ou après résection R1 ou R2 : tomodensitométrie thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle
- Poursuite de la surveillance pendant 10 à 15 ans.

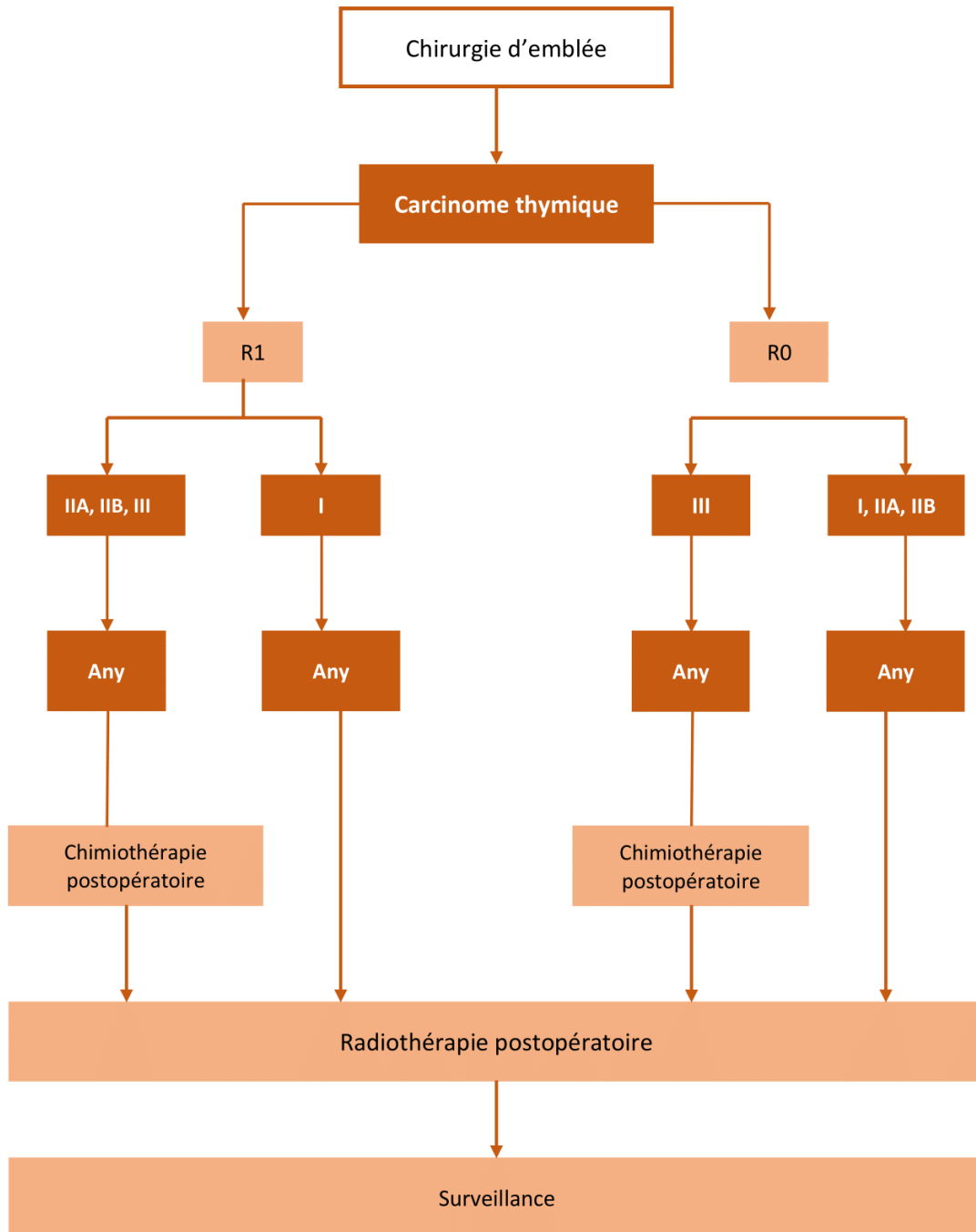
Synthèse des indications thérapeutiques :

Stade de Masaoka-Koga	Thymome	Carcinome thymique
Stade I	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de R0 : pas de radiothérapie (RTH) En cas de R1 : Radiothérapie postopératoire (50–54Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de R0 : option de RTH (45–50Gy) En cas de R1 : Radiothérapie postopératoire (50–54Gy)
Stade IIA	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection R0 : –Type A–B2 : pas de RTH postopératoire –Type B3 : option de RTH postop (45–50Gy) En cas de R1 : RTH post op (50–54Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection R0 : option de RTH (45–50Gy) Si R1 : –RTH postop (50–54Gy) –Option de chimiothérapie postop
Stade IIB	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection R0 : –Type A–B1 : pas de RTH postopératoire –Type B2–B3 : option de RTH postop (45–50Gy) En cas de R1 : RTH post op (50–54Gy)	Chirurgie Pas de biopsie préthérapeutique En cas de résection R0 : option de RTH (45–50Gy) Si R1 : –RTH postop (50–54Gy) –Option de chimiothérapie postop
Stade III–IVA	Tumeur résécable Chirurgie RTH postop (45–50Gy), avec boost	Tumeur résécable Chirurgie RTH postop (45–50Gy), avec boost Option de chimiothérapie postop
Stade III–IVA	Tumeur non résécable *Biopsie *Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) →Si tumeur devient résécable : –Chirurgie –RTH postop (45–50Gy) avec boost →Si la tumeur reste non résécable R2 : –RTH (60Gy) –Option : chimio-radiothérapie *Option : RCC (platine, étoposide, 60Gy)	Tumeur non résécable *Biopsie *Chimiothérapie d'induction (à base d'anthracyclines) →Si tumeur devient résécable : –Chirurgie –RTH postop (45–50Gy) avec boost →Si la tumeur reste non résécable R2 : –RTH (60Gy) –Option : chimio-radiothérapie *Option : RCC (platine, étoposide, 60Gy)
Stade IVB	Chimiothérapie exclusive Si la tumeur devient résécable –Option de chirurgie et de RTH post-op –Option de radiothérapie	Chimiothérapie exclusive

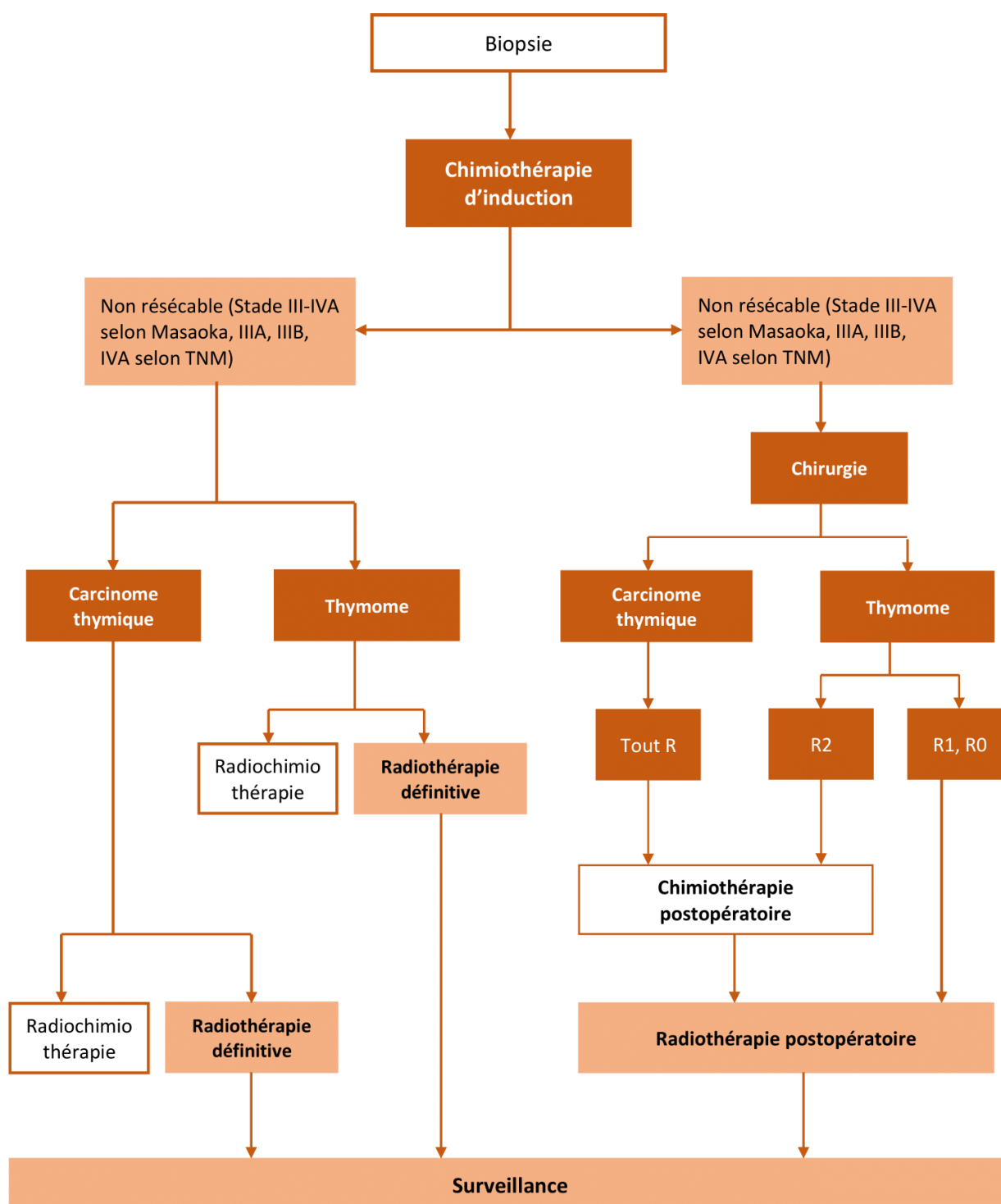
Arbres décisionnels :



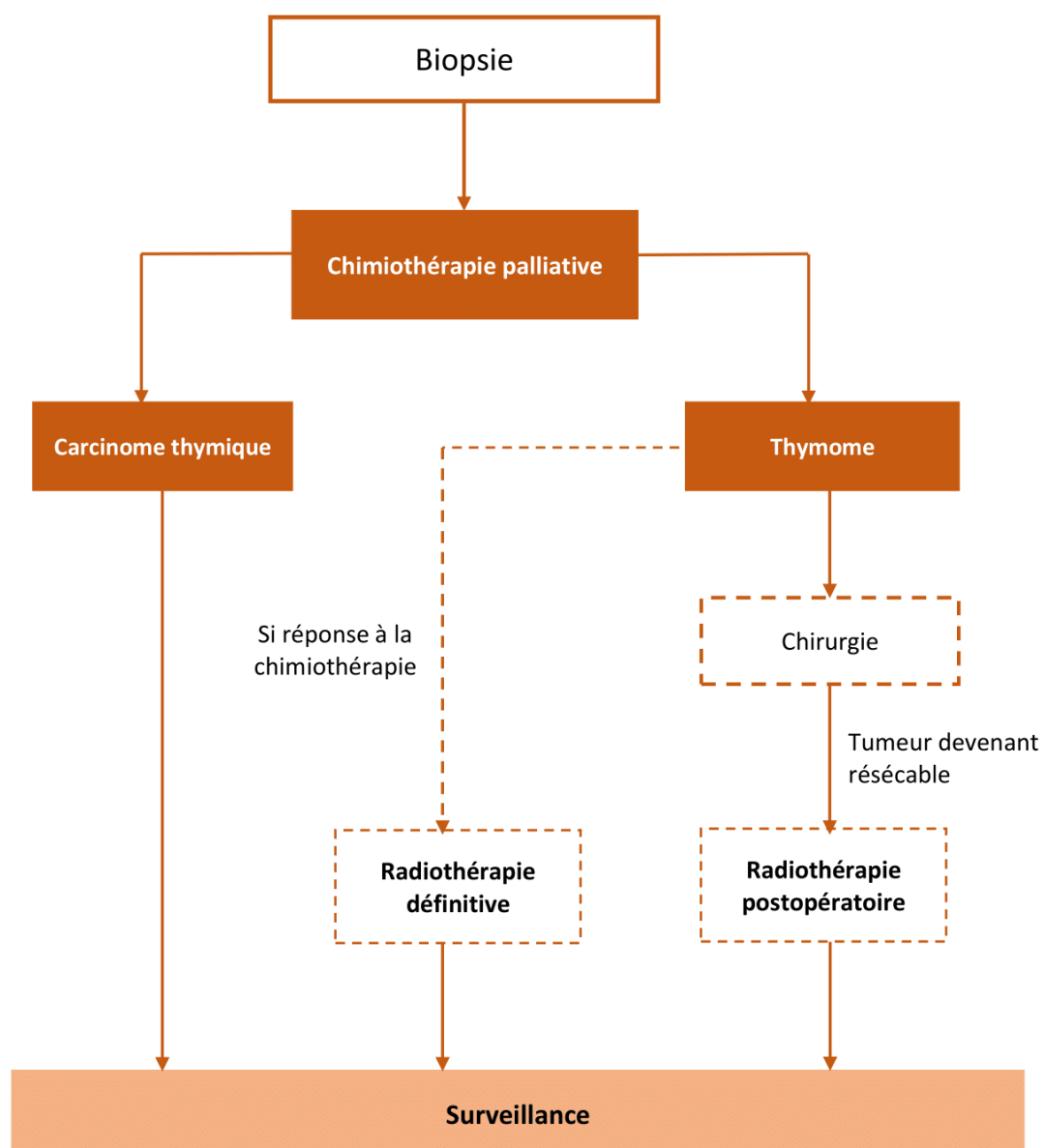
Arbre 1 : Algorithme pour thymome résécable (stade I–III selon Masaoka–Koga, stade I–IIIA selon TNM)



Arbre 2 : Algorithme pour carcinome thymique résécable (stade I–III selon Masaoka–Koga, Stade I–IIIA selon TNM)



Arbre 3 : Algorithme des stades non résécables (Stade III-IVA de Masaoka-Koga, stade IIIA, IIIB, IVA de TNM)



Arbre 4 : Algorithme de traitement des stades métastatiques (stade IVB de Masaoka–Koga, stade IVB de TNM)

Références :

- [1]. de Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. Eur J Cancer 2008; 44: 123-130.
- [2]. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. Int J Cancer 2003; 105: 546-51.
- [3]. Carter B, Okumura M, Detterbeck F, et al. Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Radiologists. J Thorac Oncol 2014; S110-8.
- [4]. Ackman JB, Verzosa S, Kovach AE et al. High rate of unnecessary thymectomy and its cause. Can computed tomography distinguish thymoma, lymphoma, thymic hyperplasia, and thymic cysts? Eur J Radiol 2015; 84: 524-533.
- [5]. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of Thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg 2008; 86: 673- 84.
- [6]. Levasseur P, Khalil A, Menestrier M, et al. First intensive radical exeresis surgery in invasive thymomas- results from a serie of 284 operated thymomas. Basel: Karger, 1989.
- [7]. Attaran S, Acharya M, Anderson JR, et al. Does surgical debulking for advanced stages of thymoma improve survival? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012; 15: 494-7.
- [8]. Nakagawa K, Asamura H, Sakurai H et al. Does the mode of surgical resection affect the prognosis/recurrence in patients with thymoma? J Surg Oncol 2014; 109: 179-183.
- [9]. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D et al. Thymic carcinoma: a cohort

study of patients from the European Society of Thoracic Surgeons Database. J Thorac Oncol 2014; 9: 541–548.

[10].Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. Ann Thorac Surg 2009; 87: 1641–1647.

[11].atel S, Macdonald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1797–801.

[12].Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al.Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:361–8.

[13].Omasa M, Date H, Sozu T et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: The Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. Cancer 2015; 121: 1008–1016.

[14].Ahmad U, Yao X, Detterbeck F et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149: 95–100.

[15].Zhang H, Lu N, Wang M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. Chin Med J (Engl) 1999 Feb;112:136–8.

[16].Gao L, Wang C, Fang W, et al. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. J Thorac Oncol 2013;8:1329–34.

[17].Chen YD, Feng QF, Lu HZ, et al. Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. Int J Radiat Oncol

Biol Phys 2010;78:1400–1406.

[18].Weksler B, Shende M, Nason KS, et al. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: a population–based study.

Ann Thorac Surg 2012;93:1822–1828.

[19].Loehrer PJ, Sr, Chen M, Kim K et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited–stage unresectable thymoma: an intergroup trial. J Clin Oncol 1997; 15: 3093–3099.

[20].Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2009; 4: 911–919.

[21].NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic malignancies. V.1.2015. www.nccn.org (7 July 2015, date last accessed).

[22].Loehrer PJ, Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994; 12: 1164–8.

[23].Grassin F, Paleiron N, André M, et al. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: a French experience. J Thorac Oncol 2010; 5 : 893–7.

[24].Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al; West Japan Oncology Group. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. Ann Oncol 2015;26:363–8.

[25].Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, et al; Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol 2004;22:293–9.

- [26]. Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94:1414–20.
- [27]. Giaccone G, Rajan A, Ruijter R et al. Imatinib mesylate in patients with WHO B3 thymomas and thymic carcinomas. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1270–1273.
- [28]. Salter JT, Lewis D, Yiannoutsos C et al. Imatinib for the treatment of thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(15s suppl): abstr 8116
- [29]. Wheler J, Hong D, Swisher SG et al. Thymoma patients treated in a phase I clinic at MD Anderson Cancer Center: responses to mTOR inhibitors and molecular analyses. *Oncotarget* 2013; 4: 890–898.
- [30]. Zucali PA, De Pas TM, Palmieri G et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s suppl): abstr 7527.
- [31]. Thomas A, Rajan A, Berman A et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 177–186.
- [32]. Rieker RJ, Muley T, Klein C, et al. An institutional study on thymomas and thymic carcinomas: experience in 77 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:143–7.
- [33]. Marx et al. ITMIG Guidelines about the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Histological Criteria, Definitions and Reporting Strategies. *J Thorac Oncol* 2014;9:596–611
- [34]. Detterbeck FC, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification. System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9(9 Suppl 2):S65–S72.

Résumé

Les cancers broncho-pulmonaires représentent un motif fréquent de consultation dans notre service, environ 213 nouveaux cas par an, d'où l'idée de la réalisation d'un guide pratique pour la prise en charge de ces malades.

L'objectif de ce référentiel est d'homogénéiser les stratégies de traitement et de surveillance des cancers broncho-pulmonaires.

Ce référentiel est issu d'une réflexion menée par des oncologues impliqués dans la prise en charge des patients traités pour les cancers thoraciques localisés et métastatiques dans le service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

Devant servir de support à la prise en charge de ces tumeurs, le document ambitionne de couvrir les principales situations rencontrées en pratique clinique, hors essais thérapeutiques. Il donne des indications à moduler au cas par cas. Certaines situations devront impérativement être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire comme cela est précisé dans le texte.