



REFERENTIEL - ONCOLOGIE THORACIQUE

Version 7, décembre 2008,

Coordonnateurs

Comité de rédaction

Comité d'experts

Aide : laboratoires Eli-Lilly

Avant propos

Evaluation pré-thérapeutique des malades atteints de CNPC (fiche1)

- 1.Qu'est ce que la stadification
- 2.Finalité de l'établissement du stade
- 3.Méthodologie de l'établissement du TNM
- 4.Règles générales
- 5.Indice de performance

Exérèse des cancers bronchiques (fiche2)

- 1.Principes Généraux
- 2.Evaluation Préopératoire
- 3.Evaluation du risque Respiratoire

[4.Voies d'abord](#)

[5.Les résections pulmonaires](#)

[6.Le curage ganglionnaire](#)

[7.Indications](#)

[8.Contre-indications](#)

Indications postopératoires des traitements médicaux adjuvants (fiche3)

[1.Radiothérapie Post-opératoire](#)

[2.Chimiothérapie](#)

Indications préopératoires des traitements médicaux néo-adjuvants (fiche 3bis)

Chimiothérapie des stades IV et IIIb (fiche4)

[1.Bases](#)

[2.Moyens](#)

[3.Indications et Perspectives](#)

[4.Surveillance](#)

Radiothérapie des cancers bronchiques (fiche5)

Association radio-chimio des CNPC (fiche6)

[1. Problématique](#)

[2. Etat de la question](#)

[3. Perspectives](#)

Evaluation pré-thérapeutique des malades atteints de CPC (fiche7)

[1. Objectifs de l'établissement du stade](#)

[2. Finalité de l'établissement du stade](#)

[3. Définition du stade limité](#)

[4. Méthodologie de l'établissement du stade limité contre étendu](#)

[5. Règles générales](#)

[6. Recherche simultanée de l'ensemble des facteurs de mauvais pronostic](#)

[7. Etude systématique](#)

Chimiothérapie des cancers à petites cellules (fiche8)

- [1 .Situation générale du problème](#)
- [2 .Drogues actives](#)
- [3 .Associations actives](#)
- [4 .Traitement particulier en fonction du type d'extension de la maladie](#)
- [5. Intensité de traitement](#)
- [6 .Chimiothérapies alternées](#)
- [7 .Durée du traitement](#)
- [8 .Traitement de deuxième ligne](#)
- [9 .Algorithme de décision du traitement de deuxième ligne](#)

Association radio-chimio des CPC (fiche9)

- [1. Problématique](#)
- [2. Etat de la question](#)
- [3. Perspectives](#)

Prise en charge des tumeurs germinales du médiastin (fiche10)

- [1. Bilan pré-thérapeutique](#)
- [2. Traitement](#)

Evaluation pré-thérapeutique des tumeurs thymiques (fiche11)

- [1. But du bilan préthérapeutique](#)
- [2. Finalité de l'établissement du stade](#)
- [3. Bilan minimal](#)
- [4. Examens additionnels](#)
- [5. Abord du diagnostic histologique](#)

Traitements des tumeurs épithéliales thymiques (fiche12)

- [1. Bases](#)
- [2. Moyens](#)
- [3. Stratégies](#)

Traitements des carcinomes de primitif inconnu (fiche13)

- [1 . Bilan pre-therapeutique](#)
- [2 . Bilan minimal](#)

[3 . Bilan optionnel](#)

[4 . Traitement](#)

Evaluation pré-thérapeutique des mésothéliomes (fiche14)

[1 But du bilan pré-thérapeutique](#)

[2 Finalité de l'établissement du stade](#)

[3 Bilan minimal](#)

[4.Examens optionnels](#)

[5.Abord du diagnostic histologique](#)

Traitements des mésothéliomes (fiche15)

[1. Bases](#)

[2. Evaluation de la réponse](#)

[3. Moyens](#)

Avant propos ▲

Ce référentiel correspond à l'actualisation des versions précédentes depuis 1999. Il s'agit du principal travail collectif de la section oncologie thoracique du réseau de soins **ONCOLR** (réseau de soins en cancérologie de la région Languedoc Roussillon). Nous vous le proposons comme une aide à la prise en charge des malades atteints de cancers intra-thoraciques. Il a été créé par le réseau et reste sa propriété intellectuelle. Il s'agit d'un outil d'information destiné aux médecins pour une utilisation sous le couvert de leur propre responsabilité.

Ce thesaurus résume et ordonne les bonnes pratiques cliniques dans le champ de la cancérologie thoracique. Il est le fruit d'une concertation pluri-disciplinaire mise en œuvre à l'échelle de la région et impliquant tous les acteurs de santé quel que soit le mode d'exercice. Il est fondé sur l'expérience des membres du réseau et sur les documents de références existants. Tous commentaires seront les bienvenus.

Pour la section *oncologie thoracique* du réseau de soins **ONCOLR**.

Contact: JL Pujol, Fax: 04 67 33 61 36, e-mail jl-pujol@chu-montpellier.fr / D Castéra, Fax : 04 68 54 67 92

Remerciements:

Dominique Jean (laboratoires Eli-Lilly), pour le soutien apporté à l'organisation des réunions.

Annie Mazzela, pour l'assistance au secrétariat du réseau et pour l'aide à la préparation de ce document.



Fiche 1

Evaluation pré-thérapeutique des malades atteints de CNPC ▲ ▲

Type : Fiche diagnostic

Histologie : Cancer non à petites cellules

Stades applicables : tous

Rationnel : Actuellement, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les soins de soutien constituent, les moyens thérapeutiques à opposer aux cancers bronchiques non à petites cellules. Le traitement de choix est guidé par le stade de la maladie et les conditions individuelles du malades (indice de performance, âge et co-morbidités). Plus de 70% des malades ont un stade localement avancé ou métastatique au moment du diagnostic et ne sont pas candidats pour la chirurgie. Pour les cancers non à petites cellules de stades précoces, 80% des récurrences surviennent dans les deux premières années suivant la chirurgie. Le site de rechute peut différer selon l'histologie, les récurrences locales étant plus fréquentes pour les carcinomes épidermoïdes et les récurrences métastatiques pour les autres histologies.

1 . Qu'est ce que la stadification ▲ ▲

- *Etablir le TNM*
- *Aboutir à un regroupement en stade (Mountain révisé)*

TABLE 4. Descriptors, Proposed T and M Categories, and Proposed Stage Groupings

Sixth Edition T/M Descriptor	Proposed T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2–3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	T4	IIIA	IIIA	IIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

Cells in bold indicate a change from the sixth edition for a particular TNM category.

La nouvelle classification TNM 7ème édition entrera en application dès 2009. Elle est dorénavant déjà adoptée par le réseau en anticipation.

2 . Finalité de l'établissement du stade ▲ ▲

- Comparabilité des résultats
- Classification pronostique
- Choix thérapeutique
- Recherche clinique

3 . Méthodologie de l'établissement du TNM ▲ ▲

- Analyse critique de la sensibilité et spécificité des explorations visant à son établissement.
- Faisabilité des explorations dans tous les sites du réseau.
- Regroupement des TNM en groupes pronostiques homogènes.

4 . Règles générales ▲ ▲

- Toujours commencer par les explorations les moins effractives.
- Triple objectif: diagnostique, pronostique et décision thérapeutique.
- Etablir simultanément les variables clefs des décisions

Histologie

Co-morbidité

Bilan pré-thérapeutique

- Différencier cTNM et pTNM

-

- **Etude du T**

- Clinique : Interrogatoire, examen clinique
- Imagerie et documentation morphologique

TDM thoracique
IRM (réservé aux atteintes de la paroi)
FDG P.E.T Scan

- Pathologique

Fibroscopie, bronchoscopie rigide
Cytologie, biopsie pleurale
Thoracoscopie

- **Etude du N**

- Clinique: Aires ganglionnaires
- Imagerie et documentation morphologique

TDM thoracique
Echographie trans-oesophagienne (recommandée pour les stations ggl 7, 8, 9).
FDG P.E.T Scan

- Pathologique

Cytoponction ganglionnaire (N3 ou M1)
Médiastinoscopie (recommandée pour les stations ggl 2R, 2L, 4R, 4L, 3, 10R, ± 7).
Ponction transcarinaire (exclusivement réservée à la station ggl 7 visible en TDM)
Médiastinotomie (réservée aux stations 5, 6).
Vidéo-chirurgie (recommandée en complément de l'échographie trans-oesophagienne, permet l'exploration des loges ganglionnaires et l'aide à la décision *pneumectomie versus lobectomie* par exploration des adénopathies scissurales).

- **Etude des sites métastatiques**

Sites cliniques (peau, SNC, adénopathies, etc)

Os:

Clinique
Phosphatases alcalines > 1,5 fois la normale
Calcémie > à 1 fois la normale

LDH > 1 fois la normale

Si une des investigations ci dessus est pathologique

Cliché centré

Scintigraphie osseuse

IRM

Cerveau

Clinique

TDM

IRM

Foie

Clinique

Imagerie et documentation morphologique

Echographie

TDM

IRM (utile en cas de suspicion d'angiome)

Pathologique : Ponction

Surrénale

Clinique (douleur)

TDM

(Echo)

Ponction

FDG P.E.T Scan

- - **Bilan minimal**
 - Radiographie standard du thorax
 - Fibroscopie bronchique (préférable avant le scanner).
 - Scanner avec injection de produit de contraste, coupes jointives centimétriques des apex jusqu'au foie en entier. Visualisation de l'ensemble des surrénales indispensable.

● Examens additionnels

- Scintigraphie osseuse ou scanner FDG-TEP recommandés en cas d'anomalies biologiques ou cliniques évocatrices de métastases osseuses. Pour les malades présentant une lésion primaire opérable une imagerie scintigraphique qui exclurait une chirurgie doit être confirmée par un examen histologique ou corroborée par des anomalies radiologiques.
- La détection de métastases encéphaliques par le scanner cérébral est indiquée s'il y a des signes neurologiques, particulièrement pour les adénocarcinomes et les indifférenciés à grandes cellules. Elle est recommandée chez les patients atteints de stades localement avancés pour lesquels est envisagé un programme de traitement multimodal et ce quelque soit l'histologie.
- L'IRM cérébrale est recommandée lorsque l'exérèse d'une métastase cérébrale unique est envisagée.
- Médiastinoscopie ou autres examens capables d'apporter le pN si adénomégalie > 1 cm de plus petit axe au scanner et cM0 par ailleurs.
- Pour la détection des adénopathies métastatiques le scanner FDG TEP possède une très bonne valeur prédictive négative mais sa valeur prédictive positive n'excède pas 80%. Pour la stadification N, bien que la précision du FDG TEP soit supérieure à celle de la tomодensitométrie X, le FDG TEP ne peut être considéré comme un substitut de la biopsie.
- La biopsie des adénopathies est recommandée pour les ganglions retrouvés comme supérieur à 1 cm en tomодensitométrie ou positif au scanner FDG TEP.
- Thoracoscopie si épanchement pleural cytologiquement négatif (indiquée pour les malades M0 et sans adénopathie médiastinale).
- Pour les anomalies compatibles avec une métastase hépatique ou surrénalienne qu'elles soient observées par scanner, échographie ou scanner FDG-TEP, la vérification histologique par biopsie à l'aiguille est recommandée. Cette option est valide pour les malades dont la lésion primitive serait par ailleurs accessible à un traitement curatif, en particulier la chirurgie.
- Autres examens sur indications très spécifiques (exemple : ponction transcarinaire pour N2 loge 7 isolé).
- Cas particulier : Lorsqu'une opacité n'a pas reçu de diagnostic histologique par la fibroscopie, la présence concomitante d'une adénomégalie > 1 cm de plus petit diamètre en TDM doit faire recourir à la médiastinoscopie ou à un autre examen permettant d'établir histologiquement le N.

● Performance de la TEP

diagnostic de nodule ≥ 1 cm:

Sensibilité 96% (range, 83-100%)

Spécificité 79% (range, 52-100%)

Stadification loco-régionale

N0-1 vs N2-3

Sensibilité 89% (range, 67-100%)

Spécificité 92% (range, 79-100%)

Stadification générale

Taux de métastases inapparentes : 5 à 29% des patients

Détermination de la nature de lésions non univoques

Expérimentaux:

Plannification de la radiothérapie

Évaluation de la réponse tumorale

- **Etablissement du score de Charlson**

Table 4. Charlson Scale

Comorbidity	Points
Myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes (without complications)	1
Diabetes with end-organ damage	2
Hemiplegia	2
Moderate or severe renal disease	2
Second solid tumor (nonmetastatic)	2
Leukemia	2
Lymphoma, multiple myeloma	3

Lymphoma, multiple myeloma	-
Moderate or severe liver disease	3
Second metastatic solid tumor	6
Acquired immunodeficiency syndrome	6

5. Indice de performance. ▲ ▲

- L'établissement de l'indice de performance au moment du diagnostic est important pour deux raisons : il est, selon de nombreuses études, un indicateur pronostic indépendant de la survie ; il est un des éléments essentiels du choix du traitement.
- Deux échelles sont couramment utilisées pour établir l'indice de performance au moment du diagnostic et aussi lors du suivi thérapeutique ou post-thérapeutique : l'échelle de Karnovsky, et l'échelle proposée par l'ECOG, cette deuxième échelle plus simple étant validée par l'organisation mondiale de la santé. Le groupe oncolr incite fortement l'utilisation de la deuxième échelle.

ETAT GENERAL KARNOFSKY	ECHELLE		ETAT GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO
Normal, pas de plaintes.	100	0	Activité normale, sans restriction.
Activité normale. Signes ou symptômes mineurs de la maladie.	90	1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.
Activité normale avec efforts.	80	1	
Capable de se prendre en charge, mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler.	70	2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus 50% de son temps.
Nécessite occasionnellement de l'aide, mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins.	60	2	
Nécessite aide et soins médicaux fréquents.	50	3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
Nécessite soins médicaux et aide importante.	40	3	

Sévèrement limité, grabataire. Indication d'hospitalisation, quoique la mort ne soit pas imminente.	30	4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.
Gravement atteint. Hospitalisation nécessaire. Traitement symptomatique nécessaire	20	4	



Fiche 2

Exérèse des cancers bronchiques

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : Cancers bronchiques

Stades applicables : limités

Rationnel : La résection chirurgicale complète est le traitement de choix des cancers non à petites cellules aux stades I et II. La place de la chirurgie dans les cancers non à petites cellules de stades plus avancés, ou dans les cancers à petites cellules est plus discutée et se conçoit comme l'un des éléments d'une prise en charge comportant plusieurs modalités de traitement.

1 . Principes Généraux

Double principe de la sécurité carcinologique et de l'épargne parenchymateuse pulmonaire.

L'étendue de l'exérèse est un compromis entre le contrôle carcinologique de la lésion (résection complète) et le statut fonctionnel du patient.

La décision du type de résection nécessaire ne sera déterminée avec certitude qu'à la thoracotomie. Les possibilités chirurgicales au plan fonctionnel devront être établies avec précision en préopératoire (EFR, Scintigraphie).

Une chirurgie à caractère curatif est envisagée au terme d'un bilan morphologique d'extension et fonctionnel d'opérabilité concluant à la résécabilité de la tumeur et à un risque opératoire acceptable (lobectomie 3%, pneumonectomie 7%). Cette chirurgie ne concerne environ que 25% des patients atteints d'un cancer bronchiques.

Le bilan préthérapeutique doit s'efforcer d'obtenir le diagnostic histologique.

Le bilan préthérapeutique endoscopique et tomodynamométrique ayant permis de poser l'indication chirurgicale ne doit pas dater de plus de 4

semaines. Un délai supérieur doit imposer la réalisation d'un nouveau bilan.

L'intervention débute par un staging per-opératoire afin de considérer le geste d'exérèse le plus économique, en s'aidant, si besoin est, d'examens histologiques per-opératoires.

Cette évaluation doit être réalisée au prix d'une dissection minimale afin de ne pas augmenter la morbidité d'une éventuelle thoracotomie exploratrice en cas d'impossibilité d'exérèse (mortalité 8 à 10%)

Le geste chirurgical doit viser à l'éradication de toute la maladie néoplasique macroscopique et microscopique associée à des prélèvements adéquats des ganglions intrapulmonaires, hilaires et médiastinaux homolatéraux à la lésion.

L'absence macroscopique et microscopique de tissu tumoral est le seul facteur permettant d'affirmer le caractère complet de la résection.

En cas d'histologie indéterminée au bilan pré-thérapeutique la confirmation histologique per-opératoire de la malignité (extemporané) est souhaitable avant de procéder à la résection pulmonaire surtout si l'extension de la tumeur impose une pneumonectomie.

En cas de tumeur centro-lobaire suspecte de malignité au bilan préopératoire et difficilement accessible pour une biopsie en per-opératoire, la lobectomie peut être justifiée sans confirmation histologique de la malignité.

Les différents prélèvements réalisés lors du curage ganglionnaire doivent être répertoriés selon la nomenclature de la carte lymphatique du poumon et du médiastin établie à partir de celle de Naruke-North American LCSG et modifiée par Mountain/ Dresler.

En cas de tumeur avec expression endobronchique, un examen histologique extemporané doit confirmer en fin d'intervention l'absence de malignité au niveau du plan de section bronchique.

2 . Evaluation Préopératoire ▲ ▲

- Age : pas de contre-indication en fonction de l'âge
- Tabac :
augmentation significative des complications (atelectasie et pneumopathie)
délai de sevrage efficace : 8 semaines
En cas de BPCO démontrée les mesures suivantes peuvent participer à la préparation :

Kinésithérapie respiratoire

Spirométrie incitative

Bronchodilatateurs (si réversibilité a EFR)

Aérosothérapie

Drainage postural

Antibiothérapie

- Pathologie cardiovasculaire : elle augmente significativement le risque opératoire:

Infarctus

Troubles du rythme

Insuffisance cardiaque : I V G

HTA (controversée)

controverse

risque d'infarctus périopératoire x 2

- Pathologies métaboliques

Dénutrition (protidémie)

Obésité (atélectasie des bases, pneumopathie)

3. *Evaluation du risque respiratoire* ▲ ▲

- Tests de 1ère ligne

Antécédents

Clinique

Rx thorax

EFR VEMS > 2 L : Pneumectomie possible

VEMS > 1,5 L : Lobectomie possible

Gaz du sang PO₂ > 50 mm Hg

- Tests de 2ème ligne

Scintigraphie de ventilation-perfusion (VEMS prédictif)

Contre-indication si VEMS < 1 L

- Tests de 3ème ligne

Mesure de la V_O₂ max

V_O₂ max < 10 ml/ kg/ mn : contre-indication

V_O₂ max > 20 ml/ kg/ mn : faible risque

Mesure PAP et RVP (occlusion temporaire) au repos et à effort

PAP moy. > 35 mm Hg

RVP > 190 dynes-sec-cm-5

4. Voies d'abord

- Thoracotomie postéro-latérale 5ème ou 6ème espace

Conservation du muscle grand dentelé
Incision de référence

- Thoracotomie axillaire 4ème ou 5ème espace

Incision esthétique (sillon sous mammaire)
Epargne musculaire
Contre-indications :
volumineuses tumeurs
pneumectomie radicale
résection anastomose bronchique ou artérielle

- Thoracotomie postérieure

Tumeurs de l'apex

- Sternotomie médiane

Lésions bilatérales synchrones
Chirurgie combinée
Pontage coronaire

- Cervico-thoracotomie

Voie de Dartevelle
(cervicotomie oblique + thoracotomie antérieure avec résection 1/3 interne de la clavicule)
Voie d'abord des tumeurs de Pancoast

- Sterno-bithoracotomie antérieure (Clamshell approach)

Lésions bilatérales surtout lobes inférieurs

- Thoracotomie sans section musculaire

Pas de preuve de supériorité sur la douleur et fonction respiratoire / incisions classiques
Lambeaux musculaires en cas de pyothorax +/- fistule bronchique

- Thoracoscopie vidéo-assistée

5. Les résections pulmonaires ▲ ▲

- I. Pneumonectomie : extra ou intra-péricardique
- II. Lobectomie ou bi-lobectomie
- III. Résections économiqes :

segmentectomie
résection atypique (wedge)

- IV. Résection anastomose

carène: "tracheal sleeve pneumonectomy"
bronchique: "sleeve lobectomy"
vasculaire: artère pulmonaire

- V. Bronchoplastie : excrèse lobaire avec résection du segment adjacent de bronche souche et rétablissement de la continuité

I et II sont les gestes d'exérèses de référence.

III et IV sont indiquées en cas de limite fonctionnelle respiratoire ou de patients à haut risque interdisant une résection majeure

La lobectomie est le geste le plus fréquemment réalisé

6. Le curage ganglionnaire ▲ ▲

La valeur curative propre du curage est controversée.

Par contre sa valeur thérapeutique induite par l'amélioration de la stadification et des traitements adjuvants qu'elle implique est

admise.

Le curage doit être systématique quel que soit le staging préopératoire ou peropératoire (N0) raison de la possibilité de " skip " métastases.

22% pour le poumon droit

25% pour le poumon gauche

Il existe 3 modalités de curage ganglionnaire

I.

sampling ou picking: prélèvement de ganglions macroscopiquement suspects

II.

systematic sampling: prélèvement de tous les ganglions identifiables dans toutes les aires lymphatiques accessibles du côté de la thoracotomie

III.

radical dissection: lymphadénectomie radicale emportant tout le tissu ganglionnaire et le celluleux périganglionnaire

Il n'existe pas d'études randomisées prouvant la supériorité d'une méthode sur les autres, mais le ratio de découverte de la maladie N2 semble plus important avec II & III qu'avec I.

Aires accessibles par thoracotomie droite : 2R, 4R, 7, 8, 9, 10R, 10L, 2L, 4L

Aires accessibles par thoracotomie gauche : 5, 6, 7, 8, 9, 10L, 10R, et 4L après section du ligament artériel, 2L après mobilisation de la crosse aortique

Si atteinte 7 ou 4L indication de curage du médiastin supérieur (2&3)

7. Indications

Groupe	Définition	Gestes indiqués
1	Tumeur périphérique	Lobectomie
	N0	Si lésion lobe moyen ou inf : bilobectomie
	Scissure libre	Résection économique si limite fonctionnelle

2	Tumeur périphérique N1 Scissure envahie	Pneumonectomie Si Lobe sup. : lobectomie Si extension scissurale ou N1 interlobaire: bilobectomie Wedge sur la lésion trans scissurale
3	Tumeur centrale N0	Pneumonectomie Sleeve lobectomy si limite fonctionnelle
4	Tumeur centrale N1	Pneumonectomie (intrapéricardique) Atteinte N1 exclut en principe la résection anastomose
5	Extension directe aux structures adjacentes au delà de la plèvre viscérale ou tumeur à moins de 1 cm de la carène	Exérèse pulmonaire superposable à celle des autres groupes mais associée à résection en bloc de la structure adjacente envahie. T4 bronche souche : tracheal sleeve pneumonectomy

8. Contre-indications ▲ ▲

I. Extension de la tumeur

- Stades IIIb et IV
- Carcinose pleurale (2 à 5%)
- Envahissement médiastinal de contiguïté

vx pulmonaires non controlables en intrapéricardique
coeur
carène
oesophage
aorte
vertébre

- atteinte N2 médiastinale (diffuse, extranodale, fixée)
- atteinte N3
- métastase à distance
- tumeur résécable en pneumonectomie chez un patient ne tolérant qu'une lobectomie

II. Etat fonctionnel du patient

VEMS résiduel < 1l

III. Contre-indication de la lobectomie

- tumeur bronche souche, eperon lobe sup droit, eperon de division
- gauche + atteinte N1
- extension hilare vx pulmonaires
- extension scissurale tumorale ou ganglionnaire
- adénopathie hilare fixée et prouvée histologiquement



Fiche 3

Indications postopératoires des traitements médicaux adjuvants ▲ ▲

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : Cancer non à petites cellules

Stades applicables : pIa à pIIIb

Radiothérapie post-opératoire ▲ ▲

Remarque préliminaire : En ce qui concerne le rôle de la radiothérapie post-opératoire, une récente méta-analyse conclue à l'absence d'avantage en terme de survie pour les malades atteints de cancers non à petites cellules en résection complète. Une analyse par sous-groupe ne peut déterminer que la radiothérapie soit plus ou moins efficace en fonction du stade de la maladie concerné. Cependant, la majorité des études incluses dans cette méta-analyse étaient sous

optimales en terme de dose totale, de fractionnement et de technique de radiothérapie. De ce fait le groupe oncoLR considère que les résultats de cette méta-analyse ne peuvent constituer la base d'une recommandation.

Stade Ia-Ib-IIa-IIb-IIIa (N1)

La radiothérapie n'est pas recommandée à l'exception des cancers de l'apex (IIb)

Stade IIIa (T1-3N2)

L'utilité de la radiothérapie est encore en cours d'étude pour les malades atteints de stades T1-3N2 en résection complète et pour les malades qui n'ont pas bénéficié d'une résection complète.

La radiothérapie peut être indiquée lorsque les réserves fonctionnelles du malade ont été testées en période postopératoire et ont montré quelles étaient suffisantes pour que le bénéfice attendu du contrôle local ne soit pas contrebalancé négativement par la toxicité du traitement.

Chimiothérapie post-opératoire ▲ ▲

Stade Ia-Ib-IIa-IIb-IIIa

La chimiothérapie post-opératoire a été proposée comme traitement adjuvant des cancers bronchiques non à petites cellules de stades Ia, Ib, IIa, IIb, et IIIa du fait de l'observation suivante : les métastases à distance constituent la plus fréquente cause de rechute. La maladie métastatique est supposée être présente au moment du diagnostic pour une proportion importante de patients. Une méta-analyse et une étude de phase III (IALT) sont en faveur d'un allongement de la survie pour les patients recevant une chimiothérapie fondée sur le cisplatine. Dans l'étude de phase III le bénéfice d'une chimiothérapie du type doublet fondé sur le cisplatine, est de 4,1% à 5 ans. Ces données permettent de justifier la chimiothérapie adjuvante pour les malades en résection complète avec un indice de performance 0-1 et après les avoir informés de la réduction du risque attendu.

Stade IIIb (pour l'essentiel T4 (excepté épanchement pleuraux ou péricardiques) – N1-2, rarement "T - N3).

La radiothérapie est recommandée

La chimiothérapie est recommandée

Deux séquences peuvent être considérées comme acceptables : chimiothérapie - radiothérapie séquentielle ou chimio-radiothérapie concomitante. Un certain nombre d'études randomisées suggèrent un meilleur contrôle local de la maladie par l'utilisation de la deuxième modalité au prix d'une toxicité sur les organes sensibles (œsophage, poumon) plus élevée. Les patients qui peuvent relever de cette deuxième technique doivent présenter un PS 0-1.

Rmq générale : dans le débat actuel sur la place de la radiothérapie postopératoire, l'analyse prospective par les membres du réseau de l'évolution de la fonction respiratoire est encouragée.



Fiche 3 bis

Indications préopératoires de la chimiothérapie

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : Cancer non à petites cellules

Stades applicables : cIb à cIIa

Pour les cancers non à petites cellules de stade N2 confirmé histologiquement, deux études ont démontré qu'une chimiothérapie d'induction prolonge la survie. Une étude de plus grande ampleur, intéressant une population de malades atteints de tous stades n'a pas démontré d'amélioration de la survie des malades de stades IIIa. Paradoxalement, un bénéfice en terme de réduction du risque de métastases à distance était mis en évidence.

A ce jour la prescription d'une chimiothérapie préopératoire fondée sur le cisplatine est légitimée par

Le rationnel de toute chimiothérapie néoadjuvante : réduction des risques de résection incomplète et réduction du risque de rechute métastatique.

taux de résections élevés observés dans les études de phase II.

Amélioration statistiquement démontrée de la survie dans deux études de phase III et forte tendance statistique pour la troisième.

A ce jour, il n'y a pas de comparaison scientifiquement valide d'une chimiothérapie néoadjuvante et d'une chimiothérapie adjuvante.

Fiche 4

Chimiothérapie des stades IV et IIIb ▲ ▲

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : Cancer non à petites cellules

Stades applicables : c ou p IV / c ou p IIIb Contexte et définitions :

La littérature internationale a vu surgir le concept de cancer bronchique non à petites cellules *avancé* comme un sous groupe particulier de cette maladie. Cependant, il n'y a pas de définition officiellement admise de l'adjectif « avancé ». Sous ce vocable les spécialistes regroupent généralement les malades qui souffrent soit d'un stade IV soit d'un stade IIIb avec épanchement pleural ou péricardique néoplasique. Il s'agit en fait d'un regroupement des malades théoriquement inéligibles pour la chirurgie ou la radiothérapie à intention curative.

La prise en charge des malades atteints de cancers bronchiques de stade avancé doit comporter deux volets : le traitement de soutien et le traitement anti-cancéreux.

1 . Bases ▲ ▲

La chimiothérapie prolonge la vie, soulage les symptômes et améliore la qualité de vie d'une majorité de malades atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé dans la mesure où leur indice de performance initial est inférieur à 2 (confer section « évaluation pré-thérapeutique des malades atteints de CNPC sous section 5). Le bénéfice est mieux démontré pour les chimiothérapies fondées sur le cisplatine. Ainsi la chimiothérapie standard de ces malades est un doublet basé sur un sel de platine. La chimiothérapie est coût-efficace.

« .

Individuellement la chimiothérapie doit être évaluée en termes de coût - efficacité et de qualité de vie.

Le maintien du traitement chez un malade non répondeur n'est pas justifié.

Il n'y a pas dans la littérature de recommandation sur la durée du traitement.

2 . Moyens ▲ ▲

- **Chimiothérapie**

A. Cisplatine

Le cisplatine est la drogue pivot au vue des méta-analyses.

Une métaanalyse démontre que la substitution d'un doublet cisplatine + drogue de 3ème génération par un doublet carboplatine + drogue de 3ème génération provoque une diminution de 11% des chances de survie.

La démonstration de l'équivalence d'autres sels de platine dans cette situation n'est pas faite.

Le cisplatine est un médicament de haute toxicité. Il ne peut être prescrit chez les malades ayant une hypoacousie, ou une insuffisance rénale ou une neuropathie périphérique.

Le cisplatine nécessite une hyperhydratation encadrant son administration.

Le cisplatine entraîne un émésis rendant nécessaire une prescription de sétrons et corticoïdes.

Une métaanalyse des études comparant un doublet fondé sur le platine à un doublet sans sel de platine (type gemcitabine taxane ou gemcitabine navelbine) démontrent que les malades traités sans sel de platine ont un risque de décès à un an de 4% supérieur au doublet sans platine.

B. Liste des drogues actives :

Activité indicative des différentes drogues en monochimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules

Les taux de réponse rapportés dans le tableau ci dessous sont sujets à cautions :

Les études sont parfois anciennes (problème de méthodologie d'évaluation)

Les taux de réponses rapportés dépendantes des caractéristiques des malades inclus.

Pour une même drogue, les taux sont variables d'une étude à l'autre

Drogues	RO (Mono-CT)
Cisplatine	12-19 %
Ifosfamide	14-40%
Mitomycine	20%
Vindesine	18%
Carboplatine ¹	10%
Vinorelbine	12-30%
Paclitaxel	20%
Etoposide	14%

Adriamycine	13%
Gemcitabine	18-26%
Docétaxel	20-30%
Pemetrexed ¹	20%
Irinotécan (CPT-11) ¹	20%

¹ Médicaments sans AMM dans l'indication

C. Combinaisons

La supériorité d'une combinaison de deux drogues (doublets) sur une mono-chimiothérapie est démontrée par une récente méta-analyse et plusieurs études randomisées.

Les associations de type triplet n'ont pas de supériorité démontrée sur les associations de type doublet dans la littérature.

En raison du rôle de pivot joué par le cisplatine, les études randomisées qui ont comparé le cisplatine seul à une association fondée sur le cisplatine sont rappelées ci-dessous.

Traitement	Effectif	Réponse objective (%)	Survie médiane (SEM)	Auteur
CDDP	81	19	26	Klastersky J
CDDP – VP-16	81	26	22	
CDDP	24	4	18	Crino L
CDDP – VP-16	61	36*	35*	
CDDP	80	12	39	Kawahara M
CDDP – vindésine	80	29*	45	

CDDP	209	12	26	Wozniak AJ
CDDP – vinorelbine	206	26*	35*	
CDDP	105	12	23	Gandara RJ
CDDP – mitomycine	110	27*	33	
CDDP	154	10	33	Sandler
CDDP – gemcitabine	155	31*	40*	
CDDP	197	17	37	Gatzmeier
CDDP paclitaxel	190	26*	35	
CDDP	219	14	28	Von Pawel J
CDDP tirapazamine‡	218	27*	34*	

* $p < 0.05$; ‡ médicament hors AMM

3. Indications et Perspectives

L'indication d'une chimiothérapie standard (doublet fondé sur un sel de platine) est possible en dehors :

- des malades souffrant de co-morbidités sévères.
- des malades OMS 2-4.
- des malades âgés (contre-indication relative devant tenir compte des co-morbidités)

Une adaptation de ces critères peut être effectuée pour les malades très jeunes

La prescription d'une chimiothérapie ne doit pas être retardée jusqu'à l'apparition des symptômes.

Les nouvelles drogues telles que la gemcitabine, la vinorelbine, les taxanes, ont un meilleur ratio efficacité : toxicité en comparaison avec les anciennes drogues et produisent des taux de réponses avoisinant 20% en mono-chimiothérapie. *Dans les études* randomisées l'évaluation des doublets associant sel de platine et l'une de ces nouvelles drogues suggèrent un discret avantage en terme de survie et de tolérance en comparaison avec les doublets classiques. La supériorité des associations cisplatine et drogue de troisième génération sur les associations de drogues de deuxième génération est démontrée par une récente métaanalyse. Actuellement, la survie médiane des malades atteints de cancer non à petites cellules de stade avancé est de l'ordre de 8 mois et la survie à 1 an entre 35 et 40%.

De nouvelles associations sont étudiées dans des protocoles cherchant le meilleur compromis entre toxicité et qualité de vie.

Sur la base des études randomisées actuellement connues, les doublets sans sel de platine peuvent être considérés comme une alternative possible aux doublets standards. Cependant, cette option n'est pas encore clairement évaluée en termes de coût efficacité et de gain de qualité de vie.

Sur la base des études randomisées comparant une nouvelle drogue (taxanes, gemcitabine, vinorelbine, pémétréxed) au meilleur soins de soutien, une mono-chimiothérapie utilisant un de ces cytotoxiques est une alternative acceptable aux chimiothérapies conventionnelles pour les malades ne correspondant pas aux critères sus-cités en particulier les malades dont l'indice de performance est égal à 2 et les malades dont l'âge est supérieur à 75 ans (seules la gemcitabine et la vinorelbine ou l'AMM en France dans cette indication).

L'indication du doublet pémétréxed cisplatine est recommandée pour les histologies non épidermoïde du sous groupe non à petites cellules. Elle est contre-indiquée pour le sous type épidermoïde. Cette recommandation est fondée sur une étude de sous groupe démontrant une diminution du risque relatif de décès (HR : 0.81) pour les patients atteints de stade IV non épidermoïde recevant l'association pémétréxed - cisplatine en comparaison avec l'association cisplatine gemcitabine.

L'indication du bévavizumab en association soit avec le doublet cisplatine gemcitabine soit avec le doublet carboplatine paclitaxel est validée comme traitement de première ligne des cancers non à petites cellules et non épidermoïde sous réserve du respect des contre indications de l'AMM:

Eligibilité

- Pas d'héNon épidermoïde
- moptysies
- Pas de métastases cérébrales
- Pas d'anticoagulant
- pas de d'EP

La durée recommandée de la chimiothérapie est de six cycles. Il n'est pas recommandé de prolonger un traitement au-delà de la quatrième cure chez les malades qui n'ont pas été répondeurs.

La chimiothérapie de deuxième ligne peut être proposée aux malades pré-traités bénéficiant d'un bon indice de performance. Sur la base de deux études randomisées de phase III, le docétaxel peut être recommandé si la chimiothérapie de première ligne ne comportait pas de taxane. Sur la base d'une étude de non infériorité comparant le docétaxel au pémétrexed, ce dernier apparaît comme une alternative acceptable en terme de tolérance et d'activité. cependant, le pemetrexed est seulement indiqué dans les histologies non épidermiques. La chimiothérapie de deuxième ligne peut être proposée préférentiellement aux malades qui ont été répondeurs à une première ligne.

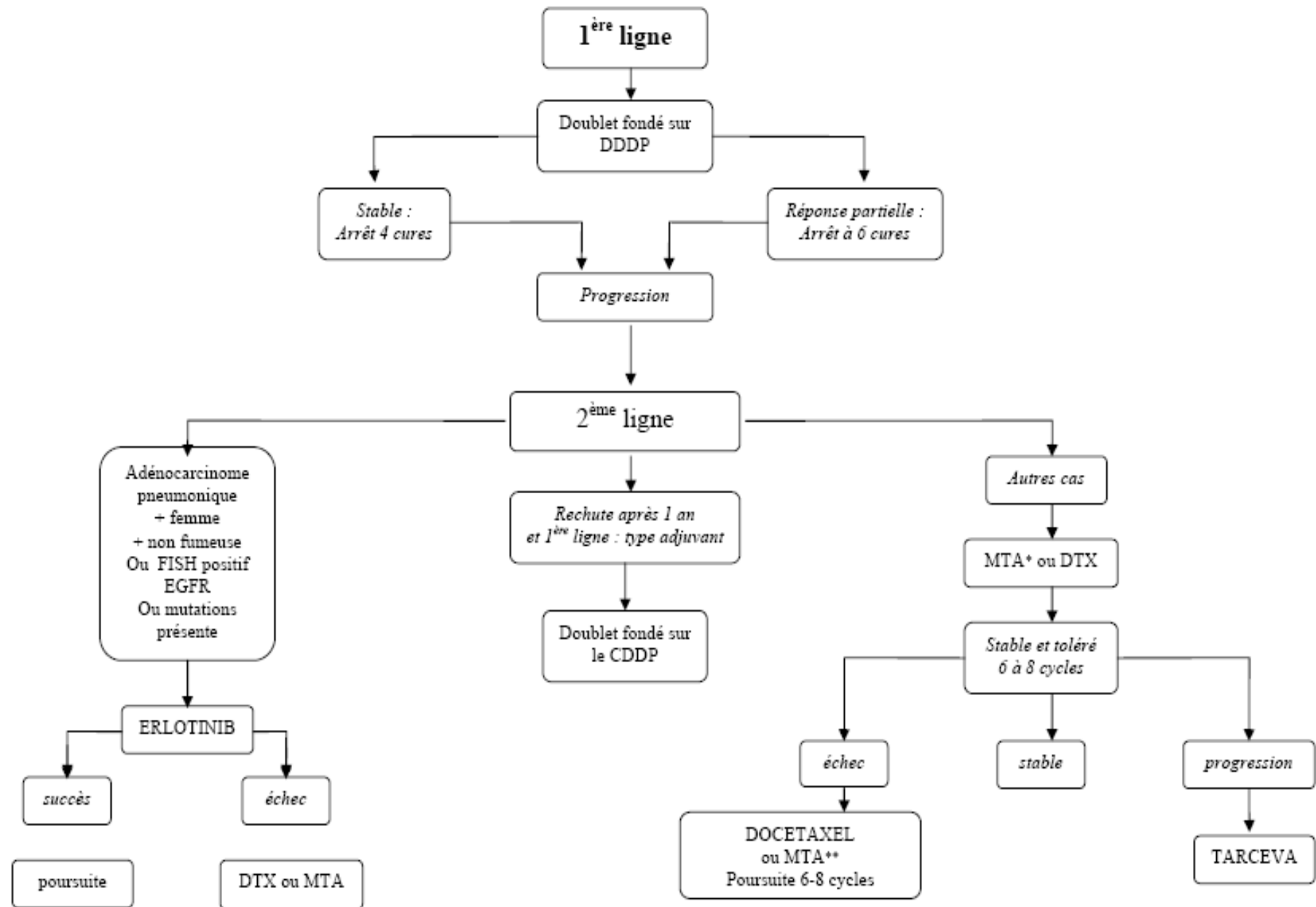
Une chimiothérapie de type doublet n'est pas recommandée en deuxième ligne. Cependant, il peut s'agir d'une option d'exception chez certains malades jeunes OMS 0-1 avec un long intervalle libre.

L'erlotinib est une option validée en deuxième et troisième ligne chez les patients ayant reçu deux lignes de chimiothérapie dont une contenait un sel de platine et l'autre un taxane .

La sensibilité à l'erlotinib est supérieure chez les femmes, chez les sujets jamais fumeurs, et pour les carcinomes bronchioloalvéolaires. Cependant, une sensibilité à l'erlotinib s'observe parfois en dehors de ces sous groupes. Aussi il est recommandé de réaliser au moins un FISH permettant de connaître l'hyper expression du gène de la partie carboxyterminale du récepteur de type HER2 (EGFR) ou au mieux la recherche des mutations 19 21 de ce même gène.

Proposition d'algorithme

1^{ère} 2^{ème} 3^{ème} ligne des cancers bronchiques non à petites cellules stade IIIb ou IV



*préférable si taxane en 1^{ère} ligne ou si neuropathie résiduelle

** fonction du 1^{er} choix

● **Association radio-chimiothérapie**

Elle peut être envisagée dans certaines situations :

- Radiothérapie thoracique radicale (Cf. fiche 7 et 8)
- Syndrome de compression médiastinale (y compris compression trachéale).
- Métastases cérébrales.
- Métastases osseuses hyperalgiques.

Plusieurs modalités de l'association (concomitante, séquentielle, alternée) ont été évaluées. La modalité d'association concomitante semble permettre un meilleur contrôle local de la maladie au prix d'une toxicité oesophagienne plus importante, imposant une évaluation rigoureuse des malades.

● **Chirurgie**

Elle peut être utile dans une association multimodale pour certains malades

- Métastase cérébrale unique
- Métastase surrénalienne unique

Dans ce cas, le contrôle de la maladie endothoracique doit être possible et la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante est recommandée.

● **Soins de soutien**

Contexte et prolégomènes :

Les malades atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé ont généralement des scores symptômes élevés et ils sont fréquemment affectés de douleurs, de dyspnée et d'anxiété

Dans cette population les critères habituellement utilisés en cancérologie ne sont pas suffisants. L'amélioration de la survie reste l'objectif principal, mais la seule démonstration d'un gain de vie ne permet pas d'accepter un traitement comme efficace pour le malade. Trois autres critères doivent être évalués: la réduction du score-symptôme, le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie, et un impact aussi minime que possible des toxicités.

Prothèses endotrachéales et endobronchiques
Résection L.A.S.E.R.
Cryothérapie
Endobrachythérapie
Photothérapie
Prothèses endo-vasculaires
Pleurodèse (indication plus limitée que pour les adénocarcinomatoses pleurales de primitif inconnu)
Traitements antalgiques
Soutien psychologique
Traitement anti-oedémateux.
Correction des hypercalcémies.
Support nutritionnel.
Support transfusionnel.

L'investigation de l'activité de nouvelles drogues est recommandée.

4. Surveillance

L'évaluation doit porter sur :

- La réponse tumorale évaluée selon les critères OMS (en terme de qualité et de durée).
- La toxicité du traitement
- La qualité de vie
- La réduction du score symptôme.



Fiche 5

Radiothérapie des cancers bronchiques

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : cancer non à petites cellules et cancer à petites cellules

Stades applicables : limité au thorax, non opérable.

1. Radiothérapie des cancers non à petites cellules localement avancés et non opérés.

Dose au niveau tumoral : 60 à 65 Gy

Rythme : 1.8 à 2 gy par jour, 5 fractions par semaine

Volume standard irradié : jusqu'à 38-40Gy , par 1 champ antérieur et 1 champ postérieur :

- tumeur primitive
- médiastin
- les 2 hiles et les 2 creux sus claviculaires

(pour les tumeurs des lobes supérieurs, la limite inférieure du champ se situera au moins 5 cm au dessous de la carène et pour les tumeurs des lobes inférieurs, la limite inférieure du champ atteindra D9-D10)

Puis complément de 15 à 20 Gy , par 2 champs réduits latéraux ou obliques .

La modalité d'étalement :

La modalité d'étalement la plus communément admise est la radiothérapie continue et normo-fractionnée.

- Les modalités de type split sont inductrices d'effets secondaires aigus ou tardifs plus fréquents que lors de l'irradiation en modalité continue.
- L'hypofractionnement est une modalité réservée aux malades qui ne peuvent bénéficier d'une radiothérapie à intention curatrice (radiothérapie à visée symptomatique)_
- Possibilité de Bifractionnement : 1,2 Gy 2 fois par jour jusqu'à une dose totale de 69,5 Gy

La radiothérapie de conformation devrait permettre d'augmenter les doses délivrées à la tumeur en épargnant les tissus sains, après définition d'un volume optimal à irradier.

2. Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules

Dose : 50 à 54 Gy . La dose optimale n'est pas connue, mais elle doit être > à 45 Gy.

Volume :

Le médiastin est irradié dans sa totalité de façon plus systématique que pour les cancers non à petite cellules. Lorsqu'il y a eu une chimiothérapie d'induction résultant en une réduction du volume tumoral, le volume cible est un compromis entre le volume pré-thérapeutique et, s'il était trop important, le volume résiduel post-induction.

Timing :

Il est démontré que la radiothérapie réduit d'autant mieux le risque de décès qu'elle est effectuée précocément dans le programme thérapeutique.

3 . Pour les deux histologies

Fonction respiratoire :

Avant la radiothérapie, une mesure du VEMS et de la CV est recommandée.

La radiothérapie est proposée aux malades qui ont plus d'1,5 L de VEMS

En dessous de cette valeur, les indications sont plus limitées mais peuvent cependant être licites (ex : radiothérapie pour décompression médiastinale)

Fonction cardiaque :

L'examen clinique cardiaque et l'électrocardiogramme sont nécessaires avant le début du traitement.

En cas d'anomalie, une étude échocardiographique de la fonction ventriculaire gauche est indiquée.

Evaluation post-thérapeutique :

La surveillance porte sur l'interrogatoire, l'examen clinique, ainsi que sur les mesures de la CV et du VEMS. En cas d'anomalie, l'étude de l'hématose de repos est justifiée.

Le rythme de la surveillance est à définir en fonction de chaque équipe.

L'étude de l'hémogramme est recommandée dans les suites de la radiothérapie (recherche de la thrombopénie) particulièrement dans les associations radiochimiothérapiques. Ce contrôle s'impose lorsque la radiothérapie s'inscrit dans un programme où elle est suivie par une chimiothérapie.

Il est recommandé de surveiller de manière prolongée les malades qui bénéficient d'une longue survie en raison de la possible survenue tardive de toxicités.

4 . Irradiation Prophylactique encéphalique (IPC)

Indication :

L'irradiation prophylactique encéphalique réduit les risques de rechutes cérébrales et de décès des malades bénéficiant d'une réponse après induction de la chimiothérapie. Elle est donc indiquée chez les malades atteints de cancer à petites cellules en rémission. Il est recommandé de la réaliser dès l'obtention de la réponse tumorale complète ou sub-complète.

Dose :

Dose totale entre 24 et 38 Gy. La dose standard est de 30 Gy.

La dose par fraction ne doit pas dépasser 2,5 Gy.

Modalité :

pan-encéphalique

Timing :

l'IPC est recommandée au moment où la réponse à la chimiothérapie est confirmée.

Commentaires :

Il n'y a pas de preuve qu'une dose cumulée supérieure à 30 Gy soit plus efficace alors qu'il existe des arguments en faveur d'une relation entre la dose et les effets secondaires.

Les doses supérieures à 30 Gy restent investigationnelles.

La dose de l'IPC est encore mal connue et les membres du réseau sont invités à participer aux études de recherche de la dose.



Fiche 6

[Association radio-chimio des CNPC](#)

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : cancer non à petites cellules

Stades applicables : localement avancés et non-réséquables.

1. Problématique 🚩 🚩

La prise en charge des cancers bronchiques localement avancés et non-réséquables est difficile pour deux raisons :

- La fréquence de la maladie métastatique microscopique
- La difficulté du contrôle local, principale source d'échec.

L'analyse de la littérature est difficile en raison

- De la grande variabilité des techniques de radiothérapie et des plans de traitement adoptés
- De la confusion des termes " non-réséquable " et " inopérable " (certaines études ayant inclus une proportion de stade I ou II inopérables pour des raisons fonctionnelles)
- Des changements récents survenus dans le groupage des TNM.

2. Etat de la question 🚩 🚩

Radiothérapie *per se*

La radiothérapie permet d'augmenter la survie des malades atteints de cancer non à petites cellules localement avancés et inopérables (une seule étude randomisée).

Il existe une relation effet – dose (deux essais randomisés).

Associations séquentielles

L'association séquentielle de la chimiothérapie et de la radiothérapie augmente la survie en comparaison avec la seule radiothérapie

Cet effet est plus net lorsque la chimiothérapie est fondée sur le cisplatine.

L'amélioration induite par l'association est modeste et a nécessité une méta-analyse pour la démontrer.

Associations concomitantes

Cette association est le plus souvent effectuée en utilisant des doses radiosensibilisantes d'un médicament stabilisant les cassures de l'ADN induites par la radiothérapie ou bloquant les cellules en phase radio-sensible du cycle cellulaire.

Dans cette modalité combinée

- le cisplatine est le cytotoxique le plus utilisé
- Le carboplatine a fait l'objet d'une étude de phase III contre pas de chimiothérapie (NPC96). Cette étude n'a pas montré de différence et le carboplatine n'est pas recommandé.
- La gemcitabine (très faibles doses compte tenu des propriétés radiosensibilisantes extrêmes) est en cours d'étude. Elle ne peut être recommandée.
- Les anthracyclines doivent être proscrites.

Un essai randomisé montre que l'association quotidienne de dose faible de cisplatine à la radiothérapie est supérieure à l'association hebdomadaire ou à la radiothérapie seule.

Trois autres essais randomisés sont négatifs.

Alternativement chimiothérapie et radiothérapie peuvent être combinées en utilisant les doses optimales de chacune des thérapies. Les progrès techniques de la radiothérapie et la meilleure tolérance des drogues de chimiothérapie expliquent cette tendance à l'administration d'une chimiothérapie ayant, outre une activité radiosensibilisante putative, une activité antimétabolique. Le doublet prototypique de ce type d'association est cisplatine – vinorelbine ou cisplatine - VP-16 ou cisplatine paclitaxel.

Il n'y a pas à ce jour de méta-analyse dans ce domaine.

Association alternée

Pas d'essai randomisé pour le cancer non à petites cellules.

3. Perspectives ▲ ▲

Les nouvelles techniques de radiothérapie (hyperfractionnement, radiothérapie accélérée) sont un espoir d'améliorer le contrôle local. L'intégration de la chirurgie dans certains stade IIIb en particulier les stades T4N2 est faisable après des inductions combinant radiothérapie et chimiothérapie séquentielles et concomitante mais reste investigationnelle.



Fiche 7

Evaluation pré-thérapeutique des malades atteints de CPC ▲ ▲

Type : Fiche diagnostic

Histologie : Cancer à petites cellules

Stades applicables : tous

1. Objectifs de l'établissement du stade ▲ ▲

Objectifs primaires

- Déterminer les choix thérapeutiques et en particulier l'utilité d'une radiothérapie thoracique.
- Définir les lésions endo-thoraciques et les sites métastatiques spécifiques qui seront utilisés comme lésions indicatives de l'activité des traitements effectués
- Comparabilité des résultats
- Classification pronostique
- Recherche clinique

Objectif secondaire

- Etablir le TNM et le regroupement en stade tels que définis dans la fiche 2 (CNPC) n'est pas un objectif primordial

2. Finalité de l'établissement du stade ▲ ▲

L'évaluation pré-thérapeutique doit classer la maladie en " étendue " ou " limitée "

3. Définition du stade limité ▲ ▲

Un cancer à petites cellules est dit au stade limité si la totalité de la maladie peut être incorporée dans un seul champ de radiothérapie thoraco-susclaviculaire. Soit :

- La tumeur primaire
- Les ganglions médiastinaux
- Les ganglions sus-claviculaires.

Un cancer à petites cellules est dit étendu en opposition au stade limité. Généralement, on entend par maladie étendue, l'observation d'au moins une des caractéristiques suivantes :

- Un site métastatique quel qu'il soit

- Epanchement pleural cancéreux
- Lymphangite carcinomateuse étendue à plus d'un lobe
- Adénopathie clinique autre que sus-claviculaire

Remarque : le stade étendu n'est pas obligatoirement synonyme de stade métastatique.

4. Méthodologie de l'établissement du stade limité contre étendu ▲ ▲

La limite entre stade étendu et stade limité est fonction

- De la sensibilité et spécificité des explorations visant à son établissement.
- Il est donc recommandé d'effectuer un bilan exhaustif lorsque l'on veut démontrer que la maladie est limitée.

5. Règles générales ▲ ▲

- Toujours commencer par les explorations les moins effractives.
- Triple objectif : diagnostique, pronostique et décision thérapeutique.
- Etablir simultanément les variables clefs des décisions
 - histologie
 - co-morbidités
 - bilan pré-thérapeutique
- Le traitement étant essentiellement médical, l'établissement d'un stade N histologique n'est pas indispensable.

6. Recherche simultanée de l'ensemble des facteurs de mauvais pronostic ▲ ▲

on peut citer à titre indicatif les critères de Manchester

- Indice de performance
- Lactate deshydrogénase
- Phosphatase alcaline
- Natrémie
- Bicarbonate

Plusieurs études retrouvent un effet pronostique négatif d'un taux de NSE élevé lors du diagnostic mais, l'utilisation de ce marqueur n'est pas consensuelle.

7. Etude systématique ▲ ▲

- **Etude du T**

- Clinique : Interrogatoire, examen clinique
- Imagerie et documentation morphologique

TDM thoracique
IRM (place très limité pour le CPC)
FDG P.E.T Scan

- Pathologique

Fibroscopie, bronchoscopie rigide
Cytologie, biopsie pleurale
Thoracoscopie

- **Etude du N**

- Clinique : Aires ganglionnaires
- Imagerie et documentation morphologique

TDM thoracique
FDG P.E.T Scan

- Pathologique (nécessaire s'il n'y a pas de diagnostic apporté par l'étude du T)

Cytoponction ganglionnaire (N3 ou M1)
Médiastinoscopie (recommandée pour les stations ggl 2R, 2L, 4R, 4L, 3, 10R, ± 7).
Ponction transcarinaire (exclusivement réservée à la station ggl 7 visible en TDM)
Médiastinotomie (réservée aux stations 5, 6).

- **Etude des sites métastatiques**

Sites cliniques (peau, SNC, adénopathies, etc)

Os

Clinique

Phosphatases alcalines > 1,5 fois la normale

Calcémie > à 1 fois la normale

LDH > 1 fois la normale

- *Si une des investigations ci dessus est pathologique*

Scintigraphie osseuse

Cliché centré

IRM

Cerveau

Clinique

TDM

IRM

Foie

- Clinique
- Imagerie et documentation morphologique

Echographie

TDM

IRM (utile en cas de suspicion d'angiome)

- Pathologique : Ponction

Surrénale

Clinique (douleur)

TDM

(Echo)

Ponction
FDG P.E.T Scan

Moelle osseuse

Biopsie ostéo-médullaire unilatérale
IRM des sites hématopoïétiques

● **Bilan minimal**

- Radiographie standard du thorax
- Fibroscopie bronchique (préférable avant le scanner).
- Scanner avec injection de produit de contraste, coupes jointives centimétriques des apex jusqu'au foie en entier. Visualisation de l'ensemble des surrénales indispensable.
- Scanner cérébral
- Scintigraphie osseuse
- La biopsie ostéo-médullaire est recommandée si le stade reste limité à l'issue du bilan ci-dessus.

● **Examens additionnels**

- Médiastinoscopie ou autres examens capables d'apporter le diagnostic histologique en l'absence d'autre site plus accessible.
- Biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams ou de Castelain si épanchement pleural cytologiquement négatif (indiquée pour les malades M0).
- Ponction sous scanner des lésions secondaires hépatiques ou surrénaliennes si elles ne sont pas absolument évocatrices ou si elles restent uniques.
- Autres examens sur indications très spécifiques (exemple : ponction transcarinaire pour N2 loge 7 isolé).



Fiche 8

[Chimiothérapie des cancers à petites cellules](#)

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : Cancer à petites cellules

Stades applicables : tous stades.

1 . Situation générale du problème ▲ ▲

- La maladie métastatique affecte cliniquement 70 % des cancers à petites cellules au diagnostic.
- La plupart des malades pour lesquels le diagnostic est effectué au stade limité souffre d'une maladie métastatique microscopique.
- La chimiothérapie est très active et résulte en un quadruplement de la médiane de survie.
- La proportion de malades survivant au-delà de deux ans reste en dessous de 10% justifiant un effort de recherche.

2 . Drogues actives ▲ ▲

Un nombre important de drogues ont une activité démontrée pour le cancer à petites cellules.

Les taux de réponse rapportés dans le tableau ci dessous sont sujets à cautions :

Les études sont souvent anciennes (problème de méthodologie d'évaluation)

Les taux de réponses rapportés dépendantes des caractéristiques des malades inclus.

Les taux sont variables d'une étude à l'autre.

Drogues classiques :

Classe thérapeutique	Drogues	Taux de réponses indicatifs
Epipodophyllotoxines	Etoposide (VP-16)	40-45
Agents alkylants	Cyclophosphamide	40
	Ifosfamide	43-60
Vinca-alcaloïdes	Vincristine	30-40
	Vindésine	30
	Vinblastine	30
Dérivés du platine	Cisplatine	15-55
	Carboplatine	47-65
Autres	Doxorubicine	30

	Epidoxorubicine	45
	Lomustine	15
	Carmustine	20-25
	Méthotrexate	35

Nouvelles molécules :

Drogues	Catégories	Nbre de malades	Taux de réponses	IC 95 %
Gemcitabine	Chémo-naifs	29	24 %	9 - 39 %
CPT-11	Sensibles	15	47 %	21 - 72 %
Docetaxel	1 ^{er} et 2 ^{ème} ligne	28	25 %	9 - 41 %
Navelbine	Réfractaires	23	17 %	2 - 32 %
Navelbine	Réfractaires	24	12 %	17 - 34 %
Navelbine	Chémo-naifs	30	27 %	11 - 42 %
Paclitaxel	Réfractaires	24	29 %	12 - 51 %
Paclitaxel	Chémo-naifs	36	34 %	18 - 50 %
Topotécan	Réfractaires	116	6 %	2 - 10 %
Topotécan	Sensibles	102	24 %	17 - 34 %
Topotécan	Chémonaifs	54	39 %	26 - 53 %

Chémonaifs : première ligne

Réfractaires : deuxième ligne après échec de la première ligne (ou effet transitoire)

Sensibles : deuxième ligne après réponse > 3 mois de la première ligne.

Commentaire : à ce jour aucune des nouvelles molécules n'a l'AMM dans l'indication des cancers à petites cellules en première ou en deuxième ligne.

3. Associations actives

Les associations les plus couramment publiées sont listées dans le tableau ci-dessous.

Combinaison	Dose (mg/m2)	Voie	Schéma
cyclophosphamide	400	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1 à 3
4-epidoxorubicine	40	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1
cisplatine	100	IV	Toutes les 4 semaines; jour 2
étoposide	75	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1 à 3
cisplatine	80	IV	Toutes les 3 semaines, jour 1
étoposide	100	IV	Toutes les 3 semaines jours 1, 2 et 3
carboplatine	AUC 5	IV	Toutes les 3 semaines, Jour 1
étoposide	100	IV	Toutes les 3 semaines jours 1, 2 et 3
étoposide	80	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1, 2, 3
doxorubicine	45	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
cyclophosphamide	1000	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1

cyclophosphamide	1500	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
doxorubicine	40	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
vincristine	1.3	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1.
cyclophosphamide	300	IV	Toutes les 4 semaines; jour 2 à 5
doxorubicine	40	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1
cisplatine	100	IV	Toutes les 4 semaines; jour 2
étoposide	75	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1 à 3

Deux métaanalyses récentes soulignent le rôle pivot du cisplatine d'une part et de l'étoposide d'autre part. L'association de ces deux molécules est synergique. Elle est considérée par de nombreux auteurs comme une chimiothérapie de référence.

L'association cyclophosphamide – adriamycine – vincristine présente des résistances partiellement croisées avec le schéma précédent et offre un traitement de deuxième ligne en cas de développement de résistance secondaire au schéma précédent (cf deuxième ligne).

4 . *Traitement particulier en fonction du type d'extension de la maladie* ▲ ▲

- La signification pronostique péjorative de la présence de métastases cérébrales n'est pas démontrée. Ainsi, il est possible de recommander l'application de schéma thérapeutique classique aux malades qui en sont atteints.
- Parmi l'ensemble des sites métastatiques, la présence d'un envahissement de la moelle osseuse est un facteur pronostic péjoratif. La relation entre ce mauvais pronostic et un risque hématologique plus élevé est vraisemblable.
- La présence de métastases hépatiques est un facteur pronostic péjoratif parmi l'ensemble des sites métastatiques.
- Au total, il n'y a pas de traitement spécifique en fonction du type de maladie étendue.

5. *Intensité de traitement* ▲ ▲

Trois publications sont en faveur d'une relation dose-effet (Arriagada et al, NEJM 1993, Steward et al, JCO 1998 ; Pujol et al. JNCI 2001)

Un nombre plus important de publications n'ont pas démontré de relation dose effet (Miles DW et al. 1994 ; JCO, Idhe

DC, et al. JCO, 1994 ; Bunn PA et al., 1995; Pujol et al. JCO 1997 ; Furuse et al. JCO 1998).

Les recommandations pouvant être soutenues à la lecture de la littérature sont :

Le respect des doses optimales prescrites lors de la première cure (pas de sous dosage).

L'inutilité à ce jour de la prescription en prophylaxie primaire de facteurs de croissance hématopoïétique à l'exception des protocoles nécessitant un maintien de la dose intensité.

6 . Chimiothérapies alternées ▲ ▲

Ce concept repose sur l'alternance de cytostatiques pour lesquels les mécanismes de résistance tumorale s'exercent par des voies différentes.

A ce jour il n'y a pas de démonstration de supériorité de l'administration alternée de combinaisons de cytotoxiques sur leur administration séquentielle. En réalité, il n'est pas certain que les associations utilisées seraient strictement dépourvues de résistance croisée.

A ce jour la chimiothérapie alternée ne peut être recommandée comme un standard de traitement.

7 . Durée du traitement ▲ ▲

Au vu des publications actuelles, il ne semble pas utile de prolonger le traitement cytostatique au-delà de 6 cures chez les malades en réponse complète

8 . Traitement de deuxième ligne ▲ ▲

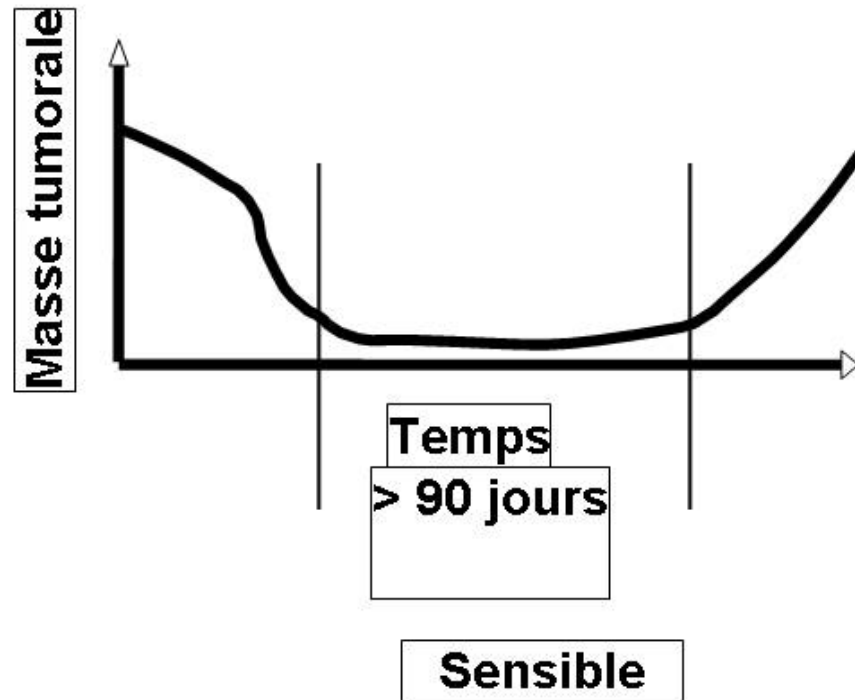
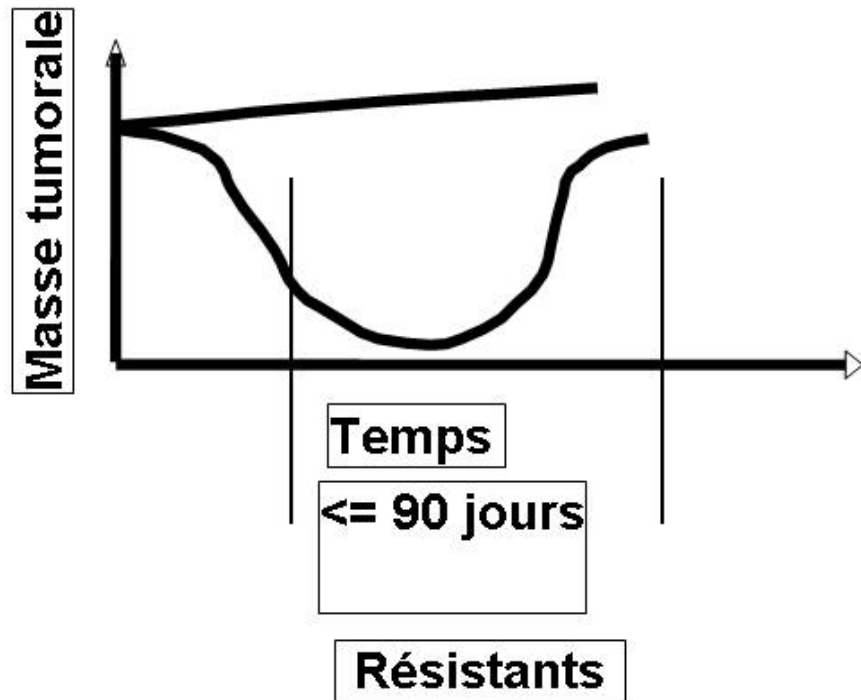
Actuellement, le seul critère reconnu comme un indice de sensibilité à un traitement de deuxième ligne est un intervalle sans traitement et sans rechute supérieur à 3 mois après le traitement de première ligne.

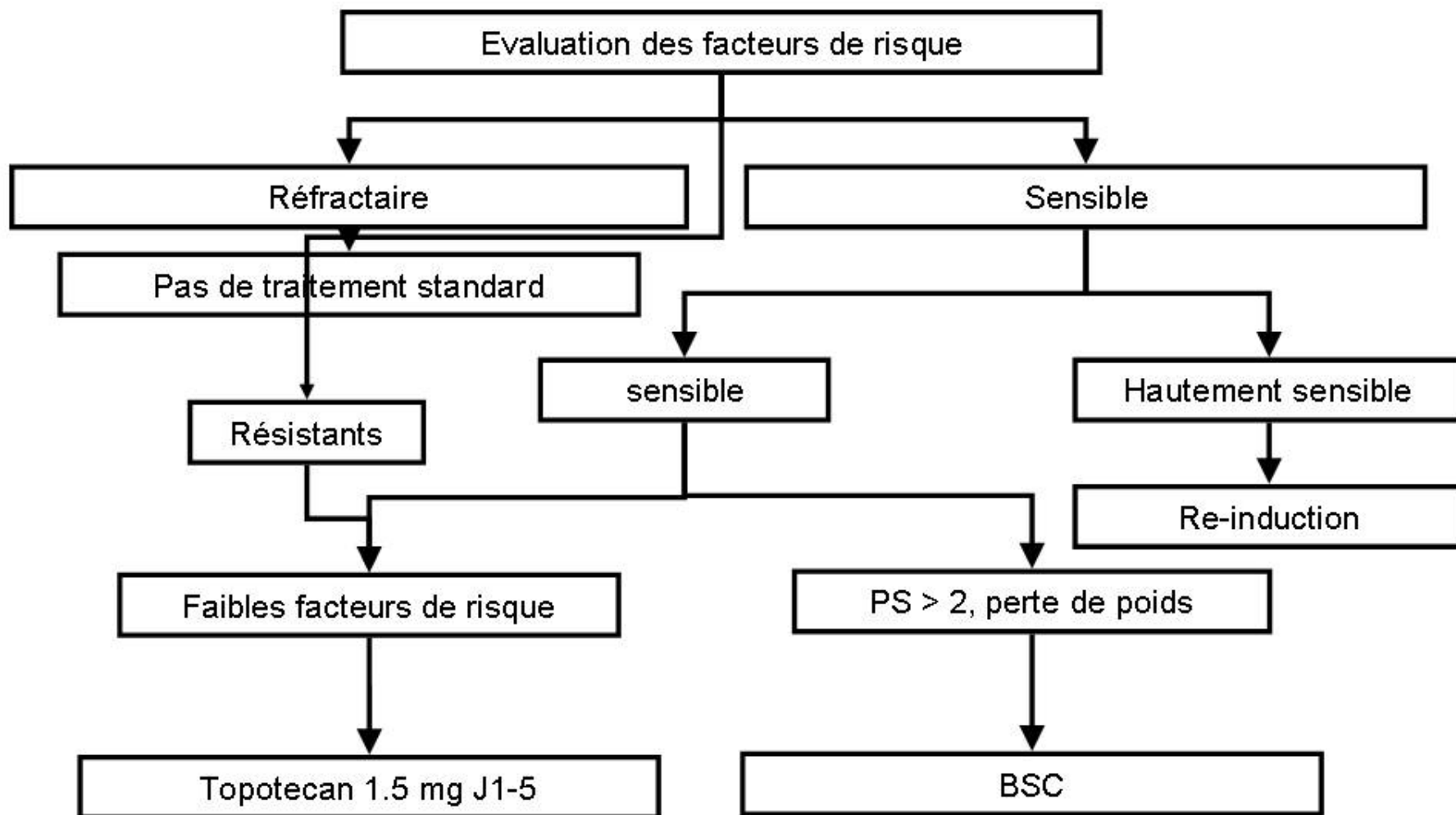
Après une association cisplatine – VP-16 l'association CAVi peut rester active.

le topodétacan IV 1.25 mg/m² de J1-J5 toutes les trois semaines ou le topotécan oral 2.3 mg/m² de J1 à J5 toutes les trois semaines est indiqué pour les malades en rechute pour lesquels la réinduction par le protocole initial n'est pas appropriée.

9. Algorithme de décision du traitement de deuxième ligne ▲ ▲

Réfractaire





Association radio-chimio des CPC ▲ ▲

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : cancer à petites cellules

Stades applicables : limité au thorax, (sans épanchement pleural).

1 . *Problématique* ▲ ▲

Le contrôle local est la première cause d'échec des cancers à petites cellules limités au thorax.

L'analyse de la littérature est difficile en raison

- De la grande variabilité des techniques de radiothérapie et des plans de traitements adoptés
- De la variabilité des critères adoptés pour définir un cancer bronchique limité au thorax.
- Des différences d'explorations utilisées pour cette même définition d'une étude à l'autre (une exploration très exhaustive des métastases sélectionnant des malades de meilleur pronostic qu'une exploration incomplète).

2. *Etat de la question* ▲ ▲

Comparaison de l'association radiothérapie – chimiothérapie à la chimiothérapie seule.

Il existe un gain de survie pour les malades traités avec la modalité combinée (démontré par deux méta-analyses).

Timing

La précocité de la radiothérapie augmente la survie des malades en comparaison avec la radiothérapie de consolidation effectuée en fin de programme de chimiothérapie (démontrée par plusieurs études randomisées).

Modalité de l'association

Les études comparant différentes méthodes d'associations (séquentielle, combinée ou concomitante) sont rares et ne permettent pas de dégager un consensus. Seules les deux notions citées ci dessus sont consensuelles.

A ce jour aucune étude fondamentale n'est venue éclairer notre réflexion.

3. Perspectives ▲ ▲

Deux voies de recherches actuelles visent à améliorer le contrôle local :

Les nouvelles techniques de radiothérapie (hyperfractionnement, radiothérapie accélérée) sont un espoir d'améliorer le contrôle local. L'intégration de la chirurgie après induction par modalité combinée.

Ces deux voies sont investigationnelles.



Fiche 10

Prise en charge des tumeurs germinales du médiastin ▲ ▲

Type : Fiche diagnostic et thérapeutique

Histologie : tumeur germinales malignes séminomateuses et non-séminomateuses

1. Bilan pré-thérapeutique ▲ ▲

5 buts

- 1) Etablir le diagnostic de tumeur germinale du médiastin
- 2) Etayer l'origine médiastinale primitive
- 3) Procéder au bilan d'extension
- 4) Rechercher une hémopathie associée
- 5) Limiter la toxicité et préserver les possibilités de procréation

Bilan minimal

- Tomodensitométrie thoracique démontrant la présence d'une tumeur du médiastin antérieur
- Prélèvement biopsique
 - Une micro-biopsie sous tomodensitométrie est suffisante si le diagnostic est clairement établi
 - En cas d'ambiguïté, une biopsie chirurgicale réalisée par médiastinoscopie (ou équivalent) est recommandée
- Marqueurs tumoraux : AFP et HCG (β HCG)
 - Une élévation significative des marqueurs tumoraux peut dispenser d'un prélèvement biopsique
- Echographie testiculaire
- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
- Tomodensitométrie cérébrale
- Numération-formule sanguine
- Exploration fonctionnelle respiratoire avec mesures spirométriques et analyse du transfert du monoxyde de carbone de référence
- Cryopréservation du sperme

Bilan optionnel

Médullogramme

2. Traitement ▲ ▲

Tumeurs non séminomateuses

1) Chimiothérapie première : 4 cycles de BEP

* Bléomycine 30 mg hebdomadaires

* Etoposide 100 mg/m² J1 à J5

* Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5

+ Chaque cycle est délivré toutes les 3 semaines : le traitement est délivré à J21 quelles que soient les conditions hématologiques, en l'absence de fièvre et mucite de grade ≥ 2

+ Une épreuve fonctionnelle respiratoire est conseillée au décours de la 3ème cure : la bléomycine est supprimée pour la 4ème cure en cas de baisse de la DLCO $\geq 20\%$ (en dehors d'un abaissement lié à une anémie concomitante)

2) Chirurgie d'exérèse des lésions résiduelles après normalisation des marqueurs

Tumeurs séminomateuses pures

1) Tumeurs localisées :

Radiothérapie (40-45 Gy) ou chimiothérapie (4 EP)

2) Tumeurs métastatiques : chimiothérapie (4 (B)EP)

Traitement de rattrapage

1) Chimiothérapie : 4 cycles de VeIP

* Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2

* Ifosfamide 1200 mg/m² J1 à J5

* Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5

Chaque cycle est délivré toutes les 3 semaines

2) Chirurgie d'exérèse des lésions résiduelles après normalisation des marqueurs

3) Une chirurgie de " sauvetage " de lésions tumorales peut être envisagée en cas d'échec de la chimiothérapie



Fiche 11

Evaluation pré-thérapeutique des tumeurs thymiques

Type : Fiche diagnostique

Histologie : Tumeurs thymiques épithéliales (TET)

Stades applicables : tous

1 . But du bilan préthérapeutique: ▲ ▲

- Etablir le diagnostic

Différencier carcinome thymique et thymome

Diagnostic différentiel avec tumeurs germinales et lymphomes

- Aboutir à un regroupement en stades (Masaoka, GETT). Cette classification à une implication thérapeutique.

	Classification de Masaoka (Cancer 1981)	Classification du GETT
Stade I	Tumeur encapsulée complètement réséquée	Tumeur encapsulée complètement réséquée Ia: sans adhérence Ib avec adhérence
Stade II	Tumeur invasive 1. Invasion macroscopique de la graisse médiastinale ou de la plèvre médiastinale 2. Invasion microscopique de la capsule	Tumeur invasive complètement réséquée
Stade III	Invasion des organes de voisinage (péricarde, gros vaisseaux ou poumon)	IIIA: résection incomplète IIIB: biopsie
Stade IV	IVA: dissémination sans solution de contiguïté à la plèvre ou au péricarde. IVB: métastases lymphatiques ou hématogènes	IVA: adénopathie sus claviculaire ou greffe pleurale IVB: Métastases hématogènes

La révision de la classification des tumeurs de l’OMS permet de retenir une nouvelle classification histologique :

Type :

A : tumeur composée d’une population homogène de cellules épithéliale maligne associées à un infiltrat lymphocytaire modéré non néoplasique.

AB : type A + infiltrats très riche en lymphocytes

B1 : association de cellules corticales d’apparence normale et de cellules d’allure médullaire.

B2 : atypies cellulaires + infiltrats L massif

B3 : tumeur composée d’une majorité de cellules atypiques épithéliales

C : carcinome thymique.

La classification histologique et le stade de la maladie ont tous les deux, un impact pronostic indépendant.

2 . Finalité de l’établissement du stade ▲ ▲

- Comparabilité des résultats
- Classification pronostique
- Choix thérapeutique
- Recherche clinique

3 . Bilan minimal ▲ ▲

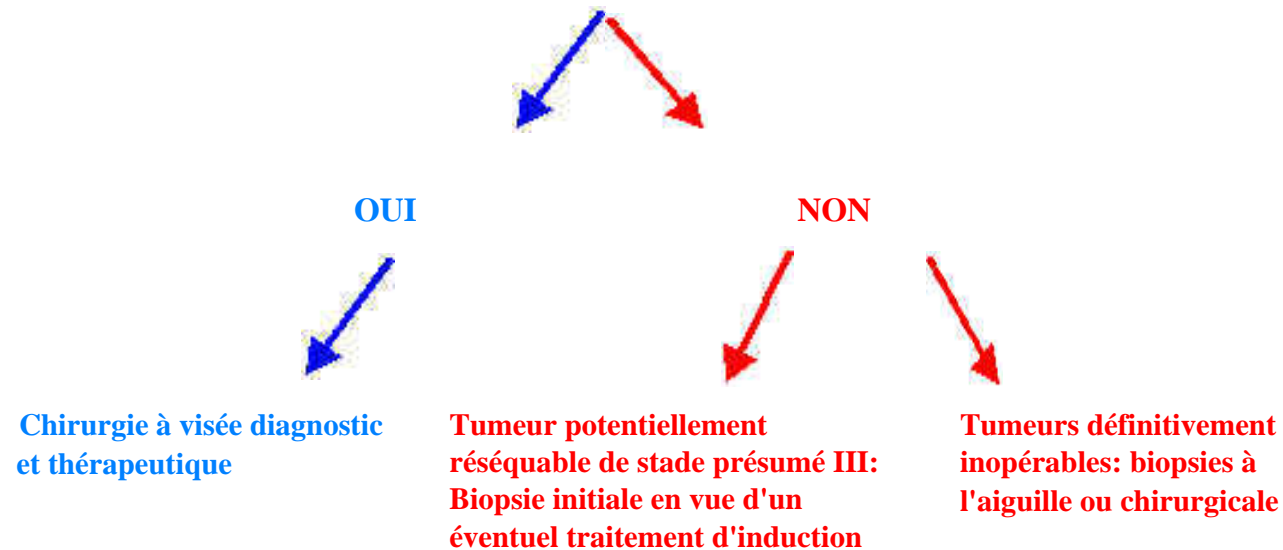
- Radiographie standard du thorax
- Fibroscopie bronchique (préférable avant le scanner).
- Scanner avec injection de produit de contraste, coupes jointives centimétriques des apex jusqu’au foie en entier.

4 . Examen additionnels ▲ ▲

- Scintigraphie osseuse ou examen radiographiques centrés en cas d’anomalies biologiques ou cliniques évocatrices de métastases osseuses.
- Scanner cérébral (indiqué s’il y a des signes neurologiques).
- Thoracoscopie si épanchement pleural cytologiquement négatif (indiquée pour les malades de Stade clinique I ou II présentant un épanchement pleural).

5 . Abord du diagnostic histologique ▲ ▲

Tumeur réséquable sur des critères morphologiques TDM



Fiche 12

Traitements des tumeurs épithéliales thymiques

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : TET

Stades applicables : Tous

1. Bases

- Le stade, le type histologique et l'indice de performance ont une valeur pronostique (Masaoka, Gripp)
- L'existence d'un syndrome paranéoplasique ne constitue pas un facteur pronostique.
- Une résection complète est un facteur prédictif majeur (Masaoka, Mornex, Pollack)
- La chirurgie permet de différencier les stades I et II.
- En cas de tumeur invasive, un traitement adjuvant s'impose. (Curan: le premier site de rechute en cas de tumeur invasive est médiastinal. Les traitements de rattrapage ont une efficacité aléatoire bien que réelle. La radiothérapie adjuvante préviendrait les récurrences locales).

- L'activité d'une combinaison de chimiothérapie basée sur le cisplatine est démontrée

2. Moyens ▲ ▲

● Chirurgie

Elle est à la base du traitement pour les malades de Stade I à III.
Elle doit être aussi large que possible.

● Radiothérapie

- Au moins 50 Gy (Mornex).
- Dose maximale délivrée à la moelle épinière: 40-44 Gy.
- Champ latéraux pour réaliser un Boost sur la tumeur
- Marges de 2 cm
- Volumes: en cas de chimiothérapie d'induction le volume cible est le volume pré-thérapeutique. Une réduction de champ doit être envisagée en fonction de la réponse au traitement.
- Fractions de 2 Gy, modalité continue
- Métastases osseuses hyperalgiques.

Aucune modalité de l'association (concomitante, séquentielle, alternée) ne se dégage comme supérieure dans cette indication.

● Chimiothérapie

Diminuer les risques de rechute en bordure de champ ou à distance (Gripp).

Debulking en situation néo-adjuvante (Macchiarini)

Efficacité démontrée dans les stades IIIB et IV

Associations actives

Les associations les plus couramment publiées sont listées dans le tableau ci-dessous.

Combinaisons	Doses (mg/m2)	Voie	Schémas

Cyclophosphamide	500	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Adriamycine	50	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Cisplatine	50	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Cisplatine	75	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Epirubicin	100	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Etoposide	120	IV	Toutes les 3 semaines jours 1, 3 et 5
Adriamycine	40	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1
Cisplatine	50	IV	Toutes les 4 semaines; jour 1
Vincristine	0.6	IV	Toutes les 4 semaines; jour 3
Cyclophosphamide	500	IV	Toutes les 4 semaines; jour 4
Cisplatine	60	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1
Etoposide	120	IV	Toutes les 3 semaines; jour 1 à 3

Chimiothérapie restant possible en deuxième ligne : vépéside – ifosfamide - cisplatine

3. Stratégies ▲ ▲

- **Stade I**

Chirurgie

- **Stade II**

Chirurgie

Radiothérapie adjuvante

- **Stade III**

Chimiothérapie

Chirurgie

Radiothérapie

- **Stade IV**

- IVA:

Traitement de référence: chimiothérapie

Traitements investigationnels: radiothérapie, chirurgie, scintigraphie thérapeutique octréoscan

- IVB:

Traitement de référence: chimiothérapie

Traitement investigationnel: scintigraphie thérapeutique octréoscan



Fiche 13

Traitements des carcinomes de primitif inconnu

Type : Fiche diagnostique et thérapeutique

Histologie : carcinome

Stades applicables : Métastases sans porte d'entrée

1 . Bilan pre-therapeutique: 2 buts

- Etablir le caractère épithélial de la prolifération tumorale
- Eliminer les tumeurs primitives susceptibles d'avoir un impact pronostique et/ou thérapeutique

2 . Bilan minimal

- Expertise anatomo-pathologique obtenue par l'examen le plus approprié (fibroscopie bronchique, biopsie de plèvre, ponction sous scanner) :

Diagnostic positif de carcinome (immuno-histochimie)

Grade de différenciation

Diagnostic étiologique :

- thyroïde (TGB)
- prostate (PSA)
- testicule (AFP, hCG)
- poumon (TTF1)

- Examen clinique complet avec touchers pelviens
- Scanner thoraco-abdominal

Chez la femme :

- Mammographie
- Echographie ou scanner pelvien

Chez l'homme :

- Echographie testiculaire

3 . Bilan optionnel ▲ ▲

Toutes autres explorations doivent être orientées par la symptomatologie

4 . Traitement ▲ ▲

En l'absence de primitif retrouvé au terme du bilan

Pas d'attitude standard

Options :

- Traitement symptomatique
- Chimiothérapie (pas de protocole standard)
- Recherche clinique



Fiche 14

Evaluation pré-thérapeutique des mésothéliomes

Type : Fiche diagnostique

Histologie : mésothéliome

Stades applicables : tous

1 . But du bilan pré-thérapeutique:

- Etablir le diagnostic

Diagnostic différentiel avec adénocarcinomatose pleurale

	ACE	Cytokératine (KL1)	Vimentine	Calrétinine
Adénocarcinome	+	+	-	-
Mésothéliome	-	+	+	+
Sarcome	-	-	+	-

Différencier forme épithéliale, sarcomatoïde et mixte

- Aboutir à un regroupement en stades (IMIG)

T		N		M	
T1a	Plèvre pariétale, y compris médiastinale ou diaphragmatique, sans atteinte de la plèvre viscérale	Nx	Non exploré	Mx	Non exploré

T1b	Idem avec atteinte focale de la plèvre viscérale	N0	Absence d'extension ggl	M0	Absence de métastase
T2	Tumeur envahissant le poumon, les scissures, le diaphragme et le péricarde	N1	Ggl hilaires	M1	Métastase à distance
T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résecable envahissant le fascia endothoracique ou la graisse médiastinale ou envahissement focale mais résecable des tissus mous de la paroi thoracique ou du péricarde non transmurale		Ggl médiastinaux ou mammaire int homolatéraux		
T4	Infiltration pariétale diffuse avec ou sans atteinte costale Atteinte du péritoine Atteinte de la plèvre controlatérale Atteinte des organes médiastinaux Atteinte de la moelle Atteinte de la face interne du péricarde ou du myocarde	N3	Atteinte controlatérale (médiastinale ou mammaire int) ou supraclaviculaire		

Stade Ia	T1a N0 M0
Stade Ib	T1b N0 M0

Stade II	T2 N0 M0
Stade III	Tout T3 M0 Tout N1 ou N2 M0
Stade IV	Tout T4 ou N3 ou M1

2. Finalité de l'établissement du stade ▲ ▲

- Comparabilité des résultats
- Classification pronostique
- Choix thérapeutique
- Recherche clinique

3. Bilan minimal ▲ ▲

- Radiographie standard du thorax
- Scanner Thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste, coupes jointives centimétriques.
- Biopsies à l'aiguille: Les prélèvements à l'aveugle ont un caractère aléatoire (rendement < 50 %) et la taille limitée des prélèvements rend difficile l'analyse histologique. Par ailleurs l'observation directe de la cavité pleurale est indispensable pour une bonne évaluation des I et II.
- Pleuroscopie

4. Examens optionnels: ▲ ▲

- Fibroscopie bronchique

5. Abord du diagnostic histologique ▲ ▲

Le diagnostic nécessite un prélèvement biopsique permettant la réalisation des immunomarquages. Les prélèvements nécessitent au minimum la réalisation d'une pleuroscopie ou d'une thoracotomie exploratrice.



Traitements des mésothéliomes ▲ ▲

Type : Fiche thérapeutique

Histologie : mésothéliome

Stades applicables : Tous

1 . Bases ▲ ▲

- Le stade, le type histologique l'indice de performance et le taux de leucocytes ont une valeur pronostique
- En dehors des stades Ia, il n'est pas certain que la curabilité d'une telle tumeur soit possible

2 . Evaluation de la réponse ▲ ▲

L'épanchement pleural n'est pas une cible évaluable

L'épaisseur de la plèvre est une cible unidimensionnelle (évaluable)

Seule les masses pleurales peuvent constituer des cibles **mesurables**

Pour les stades I une réévaluation par pleuroscopie peut se discuter.

3 . Moyens ▲ ▲

● Soins de confort

En l'absence de traitement spécifique d'efficacité démontrée, les soins de soutien sont la base du traitement. Les deux symptômes qui dominent l'évolution sont la douleur et la dyspnée en rapport avec l'épanchement pleural. La symphyse pleurale doit être réalisée d'emblée lorsque qu'aucun traitement local n'est envisagé (immunothérapie, chimiothérapie intra-pleurale).

● Radiothérapie

- La dose potentiellement curatrice est de plus de 45 Gy.
- Volume à irradier important.

De ce fait la radiothérapie n'est pas une modalité thérapeutique à visée curatrice utilisable.

Par contre, compte tenu des risques d'ensemencement des trajets de ponction et des cicatrices de thoracoscopie, il est recommandé de les irradier à visée préventive. La dose de 21 Gy en 3 fractions est recommandée dans les 15 jours suivant le geste.

● Chimiothérapie

Aucune drogue n'est susceptible d'induire un taux de réponse objective supérieur à 20 %.

Les drogues susceptibles d'induire un taux de réponse objective compris entre 10 et 20 sont la doxorubicine, l'épirubicine, la mithomycine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le cisplatine, le carboplatine et le pemetrexed.

Le pemetrexed 500 mg/m² associé au cisplatine 75 mg/m² (J1 = J21) a été démontré significativement supérieur au cisplatine à la même dose, en terme de taux de réponses, de temps jusqu'à progression et de survie globale (Cf étude d'enregistrement). Celui-ci doit être considéré comme le traitement de référence du mésothéliome pleural inopérable. Une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 est requise pour minimiser la toxicité hématologique du produit.

● Chirurgie

En dehors des actes à visée diagnostique, la chirurgie n'a que peu d'indications.

Elle consiste en une pleuropneumonectomie élargie s'accompagnant d'une exérèse du péricarde et du diaphragme.

La morbidité évaluée à 40 % et la mortalité évaluée à 15 % rendent compte de la lourdeur de ce geste avec un bénéfice en survie non démontré.

La chirurgie n'est à considérer que pour les stades stades Ia . La fréquence élevée des recoupes chirurgicales positives nécessite la mise en place d'un traitement adjuvant.

● Cytokines

L'interféron alpha n'a qu'une activité modeste par voie systémique.

L'interféron gamma donné à la dose de 40 M.U (2 x par semaine) aurait une activité dans les stades I.

Cette approche reste investigationnelle.

Coordonnateurs ▲

Comité de rédaction ▲

Comité d'experts ▲

Jean-Louis Pujol
Daniel Castéra

Stéphane Culine
William Jacot
Eric Janssen
Béatrice Lafforgue
Charles Marty-Ané
Jean-Louis Pujol
Xavier Quantin
Monique Rème-Saumon

Michel Alauzen
Taha Bazarbachi
Didier Choma
André Coste
Jacques Delon
Claude Ducailar
André Fraisse
Jean-Régis Gaillard
Jean-Pierre Gayraud
Elisabeth Giffon
Philippe Godard
Frédéric Gouttorbe
Philippe Guichenez
Thierry Lafontaine
Olivier Molinier
André Mathieu
Piet Muyltermans
Ioana Nebunescu
Pierre Oliver
Christian Paillarguello
Françoise Rosset Bons
Laurence Safont
Sandrine Salas
Christian Signalet
Alain Serre
Fathi Trigui
Jacques Vignoud

Mise à jour technique de **octobre 2005**