

TUMEURS THORACIQUES

Comité thoracique : T. Berghmans, A.P. Meert, B. Grigoriu, Z. Mekinda, I. Bold, D. Leduc, M. Cappello, M. Roelandts, J.P. Sculier

Sites web : www.pneumocancero.com & www.elcwp.org

Table des matières

1. Cancers bronchopulmonaires	1
1.1. Cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)	2
1.1.1. Maladies très limitées (stades I et II)	2
1.1.2. Maladies limitées.....	2
1.1.3. Maladies étendues	32
1.1.4. Irradiation cérébrale prophylactique	3
1.1.5. Traitement de deuxième ligne	3
1.1.6. soins de soutien	3
1.2. Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)	3
1.2.1. Cancers in situ et microinvasif	3
1.2.2. Nodules suspects sans diagnostic anatomo-pathologique	43
1.2.3. Tumeurs résécables : stades I	4
1.2.4. Tumeurs résécables : stades II à IIIA	4
1.2.5. Tumeurs non résécables non métastatiques : stades III.....	4
1.2.6. Tumeurs avancées : certains stades III et stades IV sans anomalie moléculaire actionnable	54
1.2.7. Tumeurs avancées : certains stades III et stades IV avec anomalie moléculaire actionnable	5
1.2.8. Traitement de deuxième ligne et plus	6
1.2.9. Maladies oligométastatiques	6
1.2.10. Soins de soutien.....	6
1.3. Tumeurs de malignité intermédiaire (carcinoïdes).....	76
2. Mésothéliomes	7
3. Thymomes	7
4. Métastases pulmonaires.....	8
5. Autres tumeurs thoraciques	8
6. Dépistage.....	8

1. Cancers bronchopulmonaires

Les présentes recommandations constituent une mise à jour des recommandations de pratique clinique (RCP) de 2006 et 2015, modifiées sur la base des recommandations de pratique clinique de l'ELCWP publiées en 2014 et complétées par les études pertinentes publiées ultérieurement, les recommandations de l'ERS pour le mésothéliome et le référentiel RYTHMIC pour les tumeurs thymiques. Les recommandations de l'ELCWP ont été établies après une revue systématique de la littérature, dont la méthodologie répond aux critères recommandés par AGREE II.

Bilan initial

Le bilan réalisé dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire doit au mieux apporter les informations suivantes :

- Diagnostic histologique ou cytologique, incluant un profil moléculaire (pour les CBNPC)

Extension locorégionale. En cas de nécessité de stadification ganglionnaire médiastinale invasive : techniques endoscopiques à l'aiguille prioritaires par rapport aux techniques chirurgicales comme premier abord (collaboration de réseau avec transfert / retransfert)

- Extension à distance (métastases)
- Bilan fonctionnel
- Comorbidités et antécédents

Le bilan comprendra l'examen clinique et au moins, RX thorax, CT thorax, bronchoscopie, PET/CT scan (ou imagerie conventionnelle), RMN cérébrale (ou à défaut CT cérébral), biologie, EFR, ECG (+ examens d'imagerie centrés sur les lésions suspectes). Les clichés d'imagerie doivent être disponibles lors de la consultation pluridisciplinaire.

Programme thérapeutique

S'intègre avec les *essais thérapeutiques académiques en cours au sein du réseau (European Lung Cancer Working Party (ELCWP) : www.elcwp.org; Lung Group de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), ...)*

Essais cliniques commerciaux : des essais en oncologie thoracique avec des nouveaux médicaments relevant de l'industrie pharmaceutique sont disponibles dans certains centres (notamment à l'Institut Bordet [Drs Berghmans, Meert, Grigoriu] et l'hôpital Erasme [Drs Mekinda, Leduc]); ils peuvent être proposés à certains patients dans des indications ne se substituant pas à celles des essais académiques et après consultation multidisciplinaire d'oncologie thoracique et dans le cadre d'une collaboration de réseau avec transfert / retransfert.

1.1. Cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

1.1.1. Maladies très limitées (stades I et II)

Le rôle de la chirurgie pour les CBPC au stade limité est controversé. Elle a néanmoins certaines indications potentielles comme le nodule périphérique, le stade I (T1N0, T2N0) appelé maladie très limitée et certains stades II ou une maladie résiduelle après chimio(radio)thérapie d'induction en cas de tumeur d'histologie mixte.

Chirurgie puis chimiothérapie ou radiochimiothérapie (cf maladies limitées)

1.1.2. Maladies limitées

- Une association de cisplatine et d'étoposide est recommandée en association avec une irradiation thoracique pour le traitement du CBPC au stade limité.
- L'administration précoce de la radiothérapie, concomitamment à la chimiothérapie, est recommandée. Un traitement précoce signifie que la radiothérapie doit être amorcée dans les 30 jours suivant le début de la chimiothérapie.
- Une radiothérapie tardive (jusqu'au début du 3^e cycle de chimiothérapie) est envisageable pour les patients qui ne peuvent pas tolérer un traitement concomitant en raison d'un mauvais indice de performance, les prédisposant à une mauvaise tolérance au traitement concomitant, mais aussi pour les patients qui ont une tumeur dont le volume de traitement entraînerait une dose inacceptable pour les tissus sains.

En cas de contre-indication au traitement : consultation multidisciplinaire

1.1.3. Maladies étendues

- L'association cisplatine plus étoposide doit être utilisée en première ligne de chimiothérapie d'induction, le carboplatine peut être recommandé en cas de contre-indication à l'administration de cisplatine.

- Si un sel de platine ne peut pas être administré, la chimiothérapie devra contenir au moins de l'étoposide

En cas de contre-indication au traitement : consultation multidisciplinaire

1.1.4. Irradiation cérébrale prophylactique

- L'irradiation cérébrale prophylactique peut être proposée aux patients en bon état général avec un CBPC de stade limité en cas de réponse complète après radiochimiothérapie, si l'évaluation de la réponse et le bilan sont similaires à ceux décrits dans les essais randomisés et si une même définition de la réponse complète a été utilisée. La dose recommandée est de 25 Gy en 10 fractions, après la fin du traitement de radiochimiothérapie.

- Pour les maladies étendues, l'irradiation cérébrale prophylactique n'est pas recommandée si une IRM cérébrale a été incluse dans le bilan d'extension et ne montre pas de métastases.

1.1.5. Traitement de deuxième ligne

En cas de réponse au traitement de première ligne et d'intervalle libre de plus de trois mois entre la fin du traitement et la rechute : la reprise de la même chimiothérapie est une option

Si la rechute est comprise entre 45 et 180 jours après le traitement de 1^{ère} ligne, le topotécane peut être envisagé.

Pour les maladies évolutives d'emblée ou dans les 3 mois suivant la fin du traitement de 1^{ère} ligne, la combinaison de doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine est une option.

Autres situations : consultation multidisciplinaire (absence de standard).

1.1.6. soins de soutien

- anémie sur traitement aux dérivés du platine (Hb < 12 g/dl) : érythropoïétine (par exemple : Eprex^R : 40000 U 1x/sem)
- antiémétiques : prévention
 - dérivés du platine : antagoniste NK1 + sétron (ex Akynzeo^R) + corticoïdes
 - dérivés platine et agents alkylants : antagoniste NK1 + sétron (ex Akynzeo^R) +/- dexaméthasone
 - autres : métoprolol (Primpéran^R) ou alizapride (Litican^R)
- complications diverses : cf www.oncorea.com , recommandations de l'ESMO

1.2. Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

1.2.1. Cancers in situ et microinvasif

Traitement endoscopique (thermocoagulation, cryothérapie, brachythérapie) ou chirurgical selon la décision de la consultation multidisciplinaire. Relève d'un centre spécialisé (collaboration de réseau avec transfert / retransfert)

1.2.2. Nodules suspects sans diagnostic anatomo-pathologique

Dans la mesure du possible, il est recommandé d'essayer d'obtenir un diagnostic histologique au besoin par une approche multimodale préalablement au traitement.

Résection chirurgicale. Chimiothérapie adjuvante en cas de stade pII, en l'absence de contre-indication, selon les recommandations de l'ELCWP (www.elcwp.org).

Pour les patients inopérables ou refusant la chimiothérapie, une radiothérapie stéréotaxique peut être envisagée après discussion en consultation multidisciplinaire.

1.2.3. Tumeurs résécables : stades I

Avis du chirurgien requis sur la résécabilité

- Chirurgie consistant au minimum en une lobectomie (sleeve lobectomie ou pneumectomie à réserver en cas d'impossibilité d'obtenir une résection complète par lobectomie)
- Si le patient est inopérable pour des raisons fonctionnelles, une chirurgie sublobaire est à discuter en consultation multidisciplinaire
- Si une chirurgie est refusée ou n'est pas réalisable, une radiothérapie stéréotaxique ou élective peut être envisagée sur base d'une consultation multidisciplinaire

1.2.4. Tumeurs résécables : stades II à IIIA

Avis du chirurgien requis sur la résécabilité

- Chirurgie consistant au minimum en une lobectomie (sleeve lobectomie ou pneumectomie à réserver en cas d'impossibilité d'obtenir une résection complète par lobectomie)
- Si une chirurgie est refusée ou n'est pas réalisable, une radiothérapie élective ou une radiochimiothérapie peut être envisagée sur base d'une consultation multidisciplinaire
- Une chimiothérapie adjuvante à base de dérivé du platine, selon un des schémas montré efficace en termes de guérison, sera proposée en cas de résection complète d'une tumeur de stade pathologique II ou IIIA (si une chimiothérapie n'a pas été administrée en pré-opératoire).
- Pour les stades cliniques II, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée au patient (option) mais elle est recommandée pour les stades cliniques IIIA.
- En cas de résection incomplète, une radiochimiothérapie sera proposée comme pour les stades non résécables. Si la résection est incomplète au niveau de la tranche de section, une réintervention chirurgicale ou une radiothérapie sera proposée après discussion en consultation multidisciplinaire

1.2.5. Tumeurs non résécables non métastatiques : stades III

Avis requis du chirurgien sur la non-résécabilité et du radiothérapeute sur l'irradiabilité.

- Une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie doit être administrée plutôt que la seule chimiothérapie, pour le traitement des CBNPC de stade III non résécables
- En cas de radiochimiothérapie, l'approche concomitante doit être préférée à la séquentielle. La chimiothérapie doit être à base de cisplatine
- En cas de contre-indication au traitement : consultation multidisciplinaire
- Pour les patients dont la tumeur ne montre pas de progression à l'issue d'une radiochimiothérapie concomitante, discuter d'une immunothérapie adjuvante (durvalumab)

1.2.6. Tumeurs avancées : certains stades III et stades IV sans anomalie moléculaire actionnable

Avis requis (pour les stades III) du chirurgien sur la non-résécabilité et du radiothérapeute sur la non-irradiabilité.

La décision du traitement systémique sera fonction du statut PDL1 et de l'histologie.

- Le traitement systémique est recommandé pour le patient avec un état général satisfaisant (indice de performance 0-2 selon l'échelle ECOG ou 60-100 selon l'indice de Karnofsky). Pour les patients avec un indice de performance >2 : consultation multidisciplinaire

- PDL1 $> 50\%$: immunothérapie (Pembrolizumab) en monothérapie. L'adjonction de chimiothérapie à l'immunothérapie n'est pas recommandée en l'absence de données scientifiques suggérant un avantage au traitement combiné.

- PDL1 $< 50\%$ et tumeurs épidermoïdes : Carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab

- PDL1 $< 50\%$ et tumeurs non-épidermoïdes : Platine-pémétréxed-pembrolizumab

En fonction de l'évolution des données cliniques et de l'accessibilité au traitement, d'autres combinaisons chimiothérapie-immunothérapie ou d'immunothérapie pourraient être proposées

- En cas de contre-indication à une immunothérapie ou en l'absence des données indispensables à la décision thérapeutique (PDL1, statut mutationnel), une chimiothérapie est proposée

- La chimiothérapie consistera en un doublet à base de platine, de préférence le cisplatine (sauf contre-indication) combiné à un agent de 3^{ème} génération. En cas de tumeur non épidermoïde, le pémétréxed sera préférentiellement choisi en combinaison avec le cisplatine.
- En cas de réponse après 4 cycles de chimiothérapie d'induction, il faut continuer avec la même chimiothérapie (tumeurs épidermoïdes) ou proposer un traitement d'entretien par pémétréxed (tumeurs non-épidermoïdes) si les patients sont dans les conditions des études.

- Chez les patients âgés ou ayant un indice de performance 2, aptes à la tolérer, une combinaison de deux molécules actives est préférée à une monothérapie, celle-ci devant contenir un dérivé du platine en l'absence de contre-indication. Compte tenu de son profil de toxicité et de sa tolérabilité, le carboplatine peut être préféré au cisplatine

En cas de contre-indication au traitement : consultation multidisciplinaire.

1.2.7. Tumeurs avancées : certains stades III et stades IV avec anomalie moléculaire actionnable

- Il est recommandé de rechercher pour tout adénocarcinome (à discuter pour les autres tumeurs non-épidermoïdes et dans des situations particulières de tumeurs épidermoïdes) au minimum la présence d'une mutation activatrice d'EGFR et des translocations ALK et ROS-1. La recherche d'autres anomalies moléculaires (KRAS, HER-2, amplification MET, RET, BRAF...) sera effectuée en fonction des possibilités d'accès à une thérapie ciblée et des disponibilités techniques (quantité tissu tumoral, accessibilité aux techniques de biologie moléculaire).

- En cas de mutation activatrice d'EGFR, un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) doit être proposé, quelle que soit la ligne de traitement. Si un ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération est administré en 1^{ère} ligne et qu'une mutation T790M est objectivée à la progression, l'administration d'osimertinib est proposée en traitement de rattrapage.

- En cas de translocation ALK, un traitement par un inhibiteur ciblé, l'alectinib, doit être proposé en 1^{ère} ligne. Si le crizotinib est administré comme 1^{er} traitement ciblé, l'alectinib ou le céritinib peuvent être proposés en traitement de rattrapage.

- En cas de translocation ROS-1, un traitement par un inhibiteur ciblé, le crizotinib, doit être proposé en 1^{ère} ligne
- Il est conseillé de faire une nouvelle biopsie à la progression après exposition à un traitement par ITK (EGFR, ALK) en vue de guider le choix du traitement de rattrapage.
- Pour les autres traitements ciblés et pour les autres traitements ciblés de rattrapage: consultation multidisciplinaire
- Les schémas de traitement proposés au point 1.2.6 et 1.2.8 sont également d'application

1.2.8. Traitement de deuxième ligne et plus

- Un traitement systémique de rattrapage doit être offert au patient présentant un bon état général.
- Si le patient a reçu une immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne, un doublet de platine doit être proposé (cfr 1.2.6.)
- Si le patient n'a pas reçu d'immunothérapie en 1^{ère} ligne (tumeur sans anomalie moléculaire actionnable), une immunothérapie en monothérapie sera proposée. Ce traitement sera réservé après exposition à un doublet à base de platine pour les tumeurs avec anomalie moléculaire actionnable.
- Docétaxel (si un taxane n'a pas été administré en première ligne de traitement) à raison d'une administration de 75 mg/m² toutes les 3 semaines ou pémétréxed pour les tumeurs non épidermoïdes s'il n'a pas été administré en 1^{ère} ligne ou en entretien.
- Une combinaison du docétaxel avec le nintédanib peut être proposée pour les adénocarcinomes en progression après une chimiothérapie à base de platine
- Pour les patients dont la tumeur non épidermoïde présente une mutation activatrice d'EGFR ou une translocation de ALK ou de ROS-1 et dont le(s) traitement(s) antérieurs(s) ont consistés uniquement en inhibiteur(s) de tyrosine kinase, une chimiothérapie par cisplatine-pémétréxed est un 1^{er} choix ou un autre doublet à base de platine en cas de contre-indication
- En cas de contre-indication au traitement ou récidives multiples : consultation multidisciplinaire

1.2.9. Maladies oligométastatiques

- L'abord thérapeutique d'une maladie oligométastatique sera discuté au cas par cas en consultation multidisciplinaire. Une maladie oligométastatique est définie par un nombre limité de métastases, bien que le nombre précis ne soit pas l'objet d'un consensus. Il est proposé d'utiliser la définition élaborée par le groupe Lung de l'EORTC.
- Pour autant que la tumeur primitive puisse être traitée à visée curative, un traitement spécifique de la (ou des) métastases peut être envisagé pour autant que celle(s)-ci soient accessible(s) à un acte chirurgical ou de radiothérapie à visée curative.

1.2.10. Soins de soutien

- anémie sur traitement aux dérivés du platine (Hb < 12 g/dl) : érythropoïétine (par exemple : Eprex^R : 40000 U 1x/sem)
- antiémétiques : prévention
 - dérivés du platine : antagoniste NK1 + sétron (ex Akynzeo^R) + corticoïdes
 - autres : métoprololamide (Primpéran^R) ou alizapride (Litican^R)
- complications diverses : cf www.oncorea.com

1.3. Tumeurs de malignité intermédiaire (carcinoïdes)

- Résection chirurgicale après consultation multidisciplinaire.
- En cas de maladie non résecable ou métastatique : discussion en consultation multidisciplinaire sur les options de (radio)chimiothérapie et de traitements isotopiques

Suivi (après traitement)

I. Traitements à visée curative

Aucun schéma de suivi n'a jusqu'à présent été validé. Un suivi régulier est recommandé avec au minimum un examen clinique et une imagerie thoracique

Il est recommandé de réaliser une fois par an un dépistage de deuxième tumeur pulmonaire par CT thorax à basse dose

II. Traitements autres

Idem

2. Mésothéliomes

Il s'agit d'une tumeur peu fréquente, qui mérite d'être traitée en milieu spécialisé avec consultation multidisciplinaire au départ (collaboration de réseau avec transfert / retransfert).

I. Tumeur potentiellement résecable

Consultation multidisciplinaire. Si une approche chirurgicale est envisagée, un abord multimodal incluant au minimum de la chimiothérapie doit être proposé

II. Tumeur non résecable

Talcage en cas d'épanchement pleural important, l'irradiation du trajet du drain n'est pas recommandée de manière systématique.

Première ligne : chimiothérapie par cisplatine + un antifolate (pémétréxed ou raltitrexed) (tenir compte des critères respectifs de remboursement)

En cas de contre-indication au traitement et pour les récurrences: consultation multidisciplinaire

3. Thymomes

Il s'agit d'une tumeur peu fréquente, qui mérite d'être traitée en milieu spécialisé avec consultation multidisciplinaire au départ (collaboration de réseau avec transfert / retransfert).

I. Tumeur résecable

- Intervention chirurgicale après consultation pluridisciplinaire.

- La place de la radiothérapie pour les stades II (classification Masaoka-Koga-ITMIG) réséqués complètement sera fonction du sous-type histologique et discutée en consultation multidisciplinaire.

- Pour les stades III (classification Masaoka-Koga-ITMIG) réséqués complètement, en cas de résection incomplète (R1) et pour les carcinomes thymiques opérés, une radiothérapie complémentaire sera proposée.

- Pour les tumeurs localement avancées (stades III et IVA), une chimiothérapie d'induction doit être proposée (cfr tumeurs non résecables)

II. Tumeur non résecable

- Pour les tumeurs non résecables, une chimiothérapie peut être proposée, la combinaison CAP (cisplatine, adriamycine, cyclophosphamide) est la plus fréquemment administrée ;

d'autres options sont envisageables à discuter en consultation multidisciplinaire (cfr revue systématique T Berghmans et al, Lung Cancer 2018).

- La place d'une radiothérapie en association avec la chimiothérapie pour des tumeurs non métastatiques non résecables doit être discutée en consultation multidisciplinaire
- Traitement de rattrapage : consultation multidisciplinaire

4. Métastases pulmonaires

Résection chirurgicale à décider (en l'absence d'autres sites métastatiques actifs) en consultation pluridisciplinaire. La décision dépendra notamment de la nature et du contrôle de la tumeur primitive, du nombre de métastases pulmonaires, du bilan fonctionnel et des comorbidités.

En cas de métastase non résecable, d'étendue de résection jugée excessive ou de patient inopérable, il est proposé de discuter en consultation multidisciplinaire l'administration de radiothérapie stéréotaxique ou de radiofréquence

5. Autres tumeurs thoraciques

Il s'agit de tumeurs peu fréquentes, qui méritent d'être traitées en milieu spécialisé. Le plan de traitement s'établira en consultation pluridisciplinaire (collaboration de réseau avec transfert / retransfert).

6. Dépistage

De nombreux essais comparatifs (une dizaine d'études publiées ou en cours) portent sur le dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique « à faible dose ». Parmi eux, deux essais menés aux Etats-Unis (NLST) et en Europe (NELSON) auprès de volontaires fortement exposés au tabac et/ou sevrés récemment ont montré une efficacité du dépistage par scanner thoracique à faible dose par rapport à un dépistage par radiographie thoracique en termes de diminution de mortalité globale et par cancer du poumon.

La réalisation d'un dépistage systématique n'est cependant actuellement pas recommandée par les autorités.

Un dépistage individuel en tenant compte des critères d'inclusion dans ces études peut être discuté au cas par cas, prenant en considération les avantages et inconvénients de ce dépistage.