

Référentiel de prise en charge des cancers  
en région Centre

**Tumeurs thoraciques**

**2013**

# Groupe de travail

Ce référentiel régional a été réalisé à partir du référentiel des cancers bronchiques primitifs du réseau d'Onco-pneumologie Chartres-Châteaudun.

Il a ensuite été repris par un groupe de travail régional. Il est mis à jour régulièrement.

**Participants au groupe de travail :** Gilles Adam, Elisabeth Asquier, Isabelle Barillot, Christophe Berton, Pierre Etienne Cailleux, Anne Dansou, Henri de Camproger, Anne de Muret, Adrien Dixmier, Pascal Dumont, Jacques Durieu, Mélanie Fesneau, Martine Guidt, Christine Guillaume, Zafer Khayat-Kahhale, Rémy Leloup, Bertrand Lemaire, Etienne Lemarié, Jean Marc Letourmy, Antoine Lévy, Claude Linassier, Régine Maillard, David Métois, Jean Gabriel Mozziconacci, Eric Pichon, Yoann Pointreau, Véronique Priou, Caroline Prunier, Hong Rabut, Olivier Raffy, Annabelle Renard, Michel Richard, Patrick Seys, Yann Venel et Christian Vilain.

Liste des réunions : 24 février 2005, 28 septembre 2005, 4 avril 2006, 3 octobre 2006, 3 avril 2007, 9 octobre 2007, 29 avril 2008, 21 octobre 2008, 20 octobre 2009, 19 octobre 2010, 17 octobre 2011.

## SOMMAIRE

- 1 – Qualité des RCP
- 2 - Bilan initial :
- 3 - Cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) :
  - 3.1 - Bilan d'extension
  - 3.2 – Prise en charge
- 4 - Cancers bronchiques à petites cellules (CPC)
  - 4.1 - CPC localisés au thorax
  - 4.2 - CPC disséminés
  - 4.3 - Cas particuliers
- 5 - Mésothéliomes
- 6 - Annexes

Techniques particulières proposées par les établissements

Radiothérapie conformationnelle

Classification TNM des tumeurs pleurales (IMIG)

Coûts de traitements par molécules

Echo-endoscopie bronchique

Bibliographie

Glossaire

*Pour les molécules hors GHS, voir également le Référentiel de Bon Usage (RBU) de l'Institut National du Cancer « Cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins » (site <http://www.e-cancer.fr/>)*

# 1 – QUALITE DES RCP

## Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

Un travail de réflexion a été réalisé pour déterminer les conditions optimales de fonctionnement des RCP régionales pour les tumeurs thoraciques, en tenant compte de l'existant.

Dans le contexte actuel de pénurie médicale, les compétences minimum requises pour le fonctionnement d'une RCP pour les tumeurs thoraciques (quorum) sont dès à présent et quels que soient les dossiers présentés :

### Obligatoires

- un Pneumologue
- un Onco-Radiothérapeute ou un Oncologue Médical
- un Radiologue ou un Médecin Nucléariste

### Souhaitables

- un Chirurgien thoracique
- un Anatomopathologiste

Les RCP qui ne sont pas conformes sont invitées à prendre rapidement les mesures nécessaires pour atteindre cet objectif (regroupement des RCP, déploiement de la visio-conférence).

Tous les dossiers de tumeurs thoraciques doivent être présentés en RCP.

Une RCP régionale de recours sera mise en place en visio-conférence dès que les techniques de communication et de transmission d'images le permettront, dans le cadre du Pôle Régional de Cancérologie. Son rôle sera de donner un avis sur certains dossiers :

- Sarcomes
- Tumeurs germinales
- Thymomes

Le quorum de cette RCP comprendra :

- un Pneumologue
- un Onco-Radiothérapeute
- un Chirurgien thoracique
- un Radiologue
- un Anatomopathologiste

## 2 – BILAN INITIAL

Voir les Recommandations de prise en charge spécialisées de l'INCa :

« Cancer du poumon – Bilan initial (juin 2011) »

Lien Internet : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

**Bilan pré-opératoire en cas de VEMS limite :**

Une scintigraphie pulmonaire sera effectuée avec une acquisition tomoscintigraphique, associée si possible à une TDM, sur une camera hybride TEMP-TDM. La tomoscintigraphie sera en double isotope avec un traceur de perfusion pulmonaire technécié (99mTc-Lyomaa®, 99mTc-Pulmocis®) et un gaz inhalé, Krypton 81. Si le 99mTc-Technegaz est utilisé, deux tomoscintigraphie seront effectuées successivement. Le Technegaz n'est pas toujours adéquat chez des patients ayant des pathologies bronchiques car il peut entraîner des phénomènes de « clusters ».

Cette tomoscintigraphie avec TDM (correction d'atténuation, localisation anatomique) permet de préciser le retentissement de la tumeur sur la perfusion et sur la ventilation. Elle permet également de déterminer l'existence de pathologies associées: emphysème, embolie pulmonaire.

La quantification des défauts de perfusion et de ventilation sera effectuée selon la segmentation pulmonaire et selon les guidelines de la SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire).

Suivi des patients ayant un CBNPC par Imagerie :

En France les critères RECIST sont la référence. Les patients doivent donc avoir :

- en bilan initial, une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste et une TEP-TDM avec 18F-FDG. Ces deux examens permettent de faire un bilan loco-régional et d'extension exhaustif. L'importance du SUV (supérieur à 9 ou 10 sur les cameras actuelles) semble être un indicateur d'agressivité de la tumeur et nécessite d'intensifier la surveillance en cas de bonne réponse thérapeutique.
- en suivi, une TDM thoraco-abdominale qui permettra de déterminer la réponse loco-régionale selon les critères RECIST. En cas de très bonne réponse, une TEP-TDM avec le 18F-FDG peut être discutée pour déterminer la réalité du reliquat tumoral. De même en cas d'atélectasie, une TEP-TDM avec le 18F-FDG peut-être discutée pour faire la part entre tumeur et atélectasie. Enfin en cas de traitement par RTE et CT, l'évaluation du traitement entre 3 et 6 mois associe TDM et TEP-TDM avec le 18F-FDG pour faire la part entre séquelle de RTE et tumeur et éventuellement diagnostiquer l'apparition de métastases précoces.

Au cours des dernières années, la cytoponction ganglionnaire transbronchique (Transbronchial Needle Aspiration, TBNA) a connu un grand essor dans le « staging » loco-régional du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Historiquement réalisée à l'aveugle (aiguille de Wang), cette cytoponction est désormais réalisable sous guidage échographique endobronchique en temps réel (EndoBronchial UltraSound, EBUS) [1].

L'EBUS-TBNA permet d'échantillonner de nombreuses aires ganglionnaires médiastinales et hilaires dont certaines sont inaccessibles à la médiastinoscopie (notamment certaines 7, 4 L, 10 et 11 R et L). Bien que l'EBUS-TBNA produise des échantillons cytologiques exigus, ils sont généralement exploitables pour les analyses de biologie moléculaire.

De manière intéressante en pratique clinique, l'EBUS-TBNA peut aussi permettre d'obtenir un diagnostic cytologique positif de CBNP avec métastases ganglionnaires N1 à N3 quand la tumeur primitive n'est pas accessible de manière simple, par exemple en endoscopie bronchique conventionnelle.

Pour le diagnostic de métastase ganglionnaire intra-thoracique des CBNPC, la spécificité de l'EBUS-TBNA est de 100% et sa sensibilité moyenne est de l'ordre de 75% (selon les séries, l'expérience de l'opérateur et de la taille du ganglion). Il s'agit d'une technique peu invasive et réalisable en ambulatoire, sous anesthésie locale et/ou sédation vigile [2]. Des études exploratoires montrent également que l'EBUS-TBNA est coût-efficace vs la médiastinoscopie [3].

En conséquence, les recommandations 2013 de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) proposent la réalisation d'une TBNA en première intention chez les patients porteurs d'un CBNPC présentant une suspicion d'atteinte N2 ou N3 « minimale », c'est-à-dire une adénomégalie TDM modérée avec ou sans hypermétabolisme FDG (recommandation 4.4.4.3). Cette recommandation ne s'applique pas aux patients présentant un envahissement médiastinal massif ou des métastases à distance [4].

En résumé, l'EBUS-TBNA est une alternative validée aux explorations chirurgicales (médiastinoscopie, médiastinostomie antérieure ou thoracoscopie) dans le bilan diagnostique et d'extension médiastinale des CBNPC cN1, N2 ou N3.

1 - Varela-Lema L, et al. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration : a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33:1156.

2- Steinfort DP, Irving LB. Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respir Care* 2010; 55:702.

3- Harewood GC, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67:366.

4- Silvestri GA, et al. Methods for staging non-small cell cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3<sup>rd</sup> edition : American College of Chest Physicians evidence-based practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl):e211S.

### 3 – CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES (CBNPC)

#### CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES

NOUVELLE CLASSIFICATION TNM (7<sup>EME</sup> EDITION) EDITION 2009 IASCLC, CHEST 2009 ; 136 :260-271.

<b>T</b>	<b>TUMEUR PRIMITIVE</b>	
T0	Pas de tumeur primitive	
T1	Tumeur ≤ 3 cm, entourée de parenchyme pulm ou plèvre viscérale.	
T1a	Tumeur ≤ 2cm	T1a
T1b	Tumeur > 2cm mais ≤ 3cm	T1b
T2	Tumeur > 3 cm mais ≤ 7 cm ou tumeur avec un des critères suivants : Envahissement plèvre viscérale, envahissement de la bronche souche à une distance ≤ 2 cm de la carène, atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant jusqu'au hile mais ne touchant pas tout le poumon.	
T2a	Tumeur > 3 mais ≤ 5 cm	T2a
T2b	Tumeur > 5 mais ≤ 7 cm	T2b
T3	Tumeur > 7 cm ou envahissant directement la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde ou tumeur dans la bronche souche à une distance < 2 cm de la carène ou atélectasie d'un poumon entier ou plusieurs nodules séparés dans le même lobe	
		T3 > 7
		T3 env
		T3 cent
		T3 cent
		T3 satell
T4	Tumeur, quelqu'en soit la taille envahissant le cœur, les gros vaisseaux le nerf récurrent, l'œsophage, les corps vertébraux ou la carène ou nodules tumoraux séparés, dans différents lobes d'u même poumon	
		T4 env
		T4 nod
<b>N</b>	<b>GANGLIONS LYMPHATIQUES MEDIASTINAUX</b>	
N0	pas de ganglions médiastinaux	
N1	métastase ganglionnaire péribronchique ou hilare homolatérale, ou ganglion intrapulmonaire	
N2	métastase ganglionnaire médiastinale et ou ganglion sous carénaire	
N3	métastase ganglionnaire controlatérale, ganglions sus claviculaires	

## M METASTASES A DISTANCE

M0	Pas de métastase à distance
M1a	métastases pulmonaires isolées dans poumon controlatéral ou nodules pleuraux ou pleurésie métastatique
M1b	métastases à distance

## SITUATIONS PARTICULIERES

TX, NX, MX	Statut T, N, M ne pouvant être précisé
Tis	Cancer in situ

### 3.1 – BILAN D'EXTENSION

---

Voir les Recommandations de prise en charge spécialisées de l'INCa :

« Cancer du poumon – Bilan initial (juin 2011) »

Lien Internet : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

### 3.2 – PRISE EN CHARGE

---

Voir les Recommandations de prise en charge spécialisées de l'INCa :

1. « Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules (septembre 2010) »
2. « Cancer du poumon non à petites cellules – Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques (septembre 2010) »
3. « Cancer primitif non à petites cellules du poumon : pratiques chirurgicales (décembre 2008) »

Lien Internet : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

Depuis la publication de ce référentiel sur le site, la chimiothérapie de continuation ou de maintenance par pemetrexed est une option thérapeutique après une chimiothérapie d'induction dans les CBNPC et les résultats de l'étude Paramount avec pemetrexed en maintenance après pemetrexed +cisplatine montre une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale

Chez les patients éligibles à un traitement par bevacizumab et qui sont éligibles à un traitement de maintenance l'association bevacizumab + pemetrexed est une option mais hors AMM même si chaque molécule a une AMM en maintenance. L'essai AVAPERL a montré une amélioration de la survie sans progression de l'association bevacizumab versus bevacizumab seul.

#### References

1. Paz-Ares L<sup>1</sup> Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.

Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial.

2. Luis G. Paz-Ares, *JCO* *JCO.2012.47.1102; published online on July 8, 2013; PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer*

3. Barlesi F. J Clin Oncol. 2013 Aug 20;31(24):3004-11 Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089)

4. Barlesi F. Ann Oncol. 2014 Feb 27. [Epub ahead of print Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial.

Depuis une décennie, la prise en charge des cancers du poumon a subi une véritable révolution grâce à la découverte d'anomalies génétiques pouvant être ciblées par des agents thérapeutiques.

Ainsi, dans les adénocarcinomes, après la mise en évidence des mutations activatrices du gène de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) qui permettent l'utilisation de l'erlotinib ou du géfitinib dès la 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique en cas de mutation activatrice (option), la découverte de translocations du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) fait espérer une amélioration du pronostic de ces tumeurs. En effet, les cellules présentant un réarrangement d'ALK sont dépendantes de l'activation de la kinase ALK, et une réponse favorable après traitement par une petite molécule inhibitrice, le crizotinib, a été rapportée dans des essais cliniques.

Les patients ALK positifs sont le plus souvent non fumeurs ou de petits fumeurs (moins de 10 paquets/année) et porteurs d'un adénocarcinome d'architecture solide et acinaire, souvent avec des massifs cribiformes riches en cellules mucipares en bague à chaton exprimant le TTF1. Trois techniques peuvent être utilisées pour la mise en évidence d'un réarrangement d'ALK dans les cellules tumorales : l'immunohistochimie, la RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) et la FISH (hybridation in situ en fluorescence). La détection de ces réarrangements est proposée en France par l'Institut national du cancer (INCa) au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers et s'inscrit dans un algorithme de diagnostic décisionnel en cours de validation aux niveaux national et international et le crizotinib a donc l'AMM à partir de la 2<sup>de</sup> ligne thérapeutique chez les patients réarrangés ALK en IHC.

Une recherche de mutations doit systématiquement être demandée si suffisamment de tissu a pu être obtenu pour le diagnostic :

- En cas de cancer non épidermoïde de stade IV
- En cas de cancer épidermoïde chez des non fumeurs de stade IV
- La recherche systématique des 6 mutations et translocations est recommandée : EGFR, KRAS, B Raf, Pi3Ki, HER2, et réarrangement ALK. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais.
- Seules deux anomalies moléculaires (EGFR et ALK) permettent la prescription d'une molécule ayant l'AMM (erlotinib ou gefitinib, crizotinib). Les quatre autres anomalies moléculaires peuvent permettre l'inclusion éventuelle du patient dans un essai clinique. De plus l'INCa risque à l'avenir de ne plus financer la recherche des anomalies moléculaires ne débouchant sur la prescription d'une molécule ayant l'AMM. Donc on pourrait envisager la recherche systématique du statut EGFR et ALK en première intention et si ces anomalies moléculaires ne sont pas présentes la recherche des quatre autres anomalies moléculaires. Dans le cadre de la collaboration Tours-Orléans l'envoi des prélèvements d'une plateforme à l'autre est envisageable pour la recherche des anomalies moléculaires de deuxième intention.

A ce jour, les contraintes diagnostiques ne permettent pas de réaliser en routine une technique FISH en région Centre pour la recherche du réarrangement du gène ALK-EML4 ; De nombreux travaux tentent à positionner l'immuno-histochimie par un anticorps antiALK en screening pour tout adénocarcinome bronchique primitif avec une confirmation du réarrangement en FISH. Cette 2<sup>de</sup> technique qui est la référence sera également proposée au cas par cas chez des patients dont la présentation clinique orienterait vers un faux négatif de l'IHC (non fumeur, métastases des séreuses, sujet jeune)

En cas de réarrangement du gène, un traitement par crizotinib (Xalkori) sera proposé en 2<sup>de</sup> ligne thérapeutique.

Références sur ALK et IHC :

1. **Mano et al.** , EML4-ALK Fusion in Lung ClinCancer Res. 2009;15:5216-5223
2. **Mino-Kenudson et al.** ,A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistr Clin Cancer Res. 2010 Mar 1;16(5):1561-71
3. **Takeuchi et al**, KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinasé identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer Clin Cancer Res. 2009 May 1;15(9):3143-9
4. **Shaw AT et al.** Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004–12

Suivi des patients ayant un CBPC par Imagerie :

En France les critères RECIST sont la référence. Les patients doivent donc avoir :

- en bilan initial, une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste et une TEP-TDM avec 18F-FDG. Ces deux examens permettent de faire un bilan loco-régional et d'extension exhaustif
- en suivi, une TDM thoraco-abdominale qui permettra de déterminer la réponse loco-régionale. En cas de très bonne réponse, une TEP-TDM avec le 18F-FDG peut être discutée pour déterminer la réalité du reliquat tumoral. De même en cas d'atélectasie, une TEP-TDM avec le 18F-FDG peut-être discutée pour faire la part entre tumeur et atélectasie.

**Les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie et au delà ne sont pas décrits dans ces recommandations : ils reposent donc sur des avis motivés de RCP.**

Voir également en annexe le tableau des coûts



## 4 – CANCERS BRONCHIQUES A PETITES CELLULES (CPC)

### 4.1 – CPC LOCALISES AU THORAX

- ◆ Nous considérons comme **localisés (au thorax)** les CPC limités à un hémithorax, au médiastin et au ganglion sus-claviculaire homolatéral, sans métastases à distance décelable, c'est à dire les maladies où la totalité de la tumeur peut être prise dans un champ d'irradiation tolérable [4-1].
- ◆ Le CPC est une maladie à haut potentiel métastatique avec un pourcentage des localisations extra thoraciques lors du bilan initial élevé (plèvre-péricarde : 10 %, cerveau : 15 %, moelle osseuse 20 %, surrénales : 20%, foie : 30 %, os : 40%) [4-1]. La définition d'un CPC localisé implique donc un bilan d'extension soigneux comprenant obligatoirement :
  - **TDM thorax abdo-pelvis**
  - **TDM ou IRM cérébrale.**
  - **Biopsie ostéomédullaire (BOM)** en option en fonction de la TEP
  - **TEP-TDM :**  
Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CPC localisé est la **chimiothérapie** associée à une **radiothérapie** médiastino-tumorale " précoce ". L'association de ces 2 traitements permet d'obtenir des taux de survie supérieurs à la chimiothérapie seule : 2 méta-analyses publiées en 1992 ont montré en un gain de 5% du taux de survie à 3 ans par rapport à la chimiothérapie seule [4-2, 4-3], les meilleurs résultats étant obtenus chez les patients de moins de 65 ans.
- ◆ Les protocoles de chimiothérapie de référence pour la majorité des équipes comportent **l'association CISPLATINE – ETOPOSIDE (cure tous les 21j)**  
La durée du traitement est de 6 cures de chimiothérapie au total, avec évaluation objective de la réponse après 3 cures : la chimiothérapie de " maintenance " ou " d'entretien " après mise en RC n'a pas démontré son intérêt dans plusieurs études randomisées [4-4, 4-5].
- ◆ Pour ce qui est de la **radiothérapie thoracique** associée à la chimiothérapie, les modalités précises de son administration ne sont pas clairement définies (étalement conventionnel ou bifractionné) [4-6, 4-7]. Il est cependant acquis qu'elle doit être administrée précocément dans le cours du traitement. Le problème de la dose n'est pas complètement tranché. Si un minimum de 54 Gy [4-8] apparaît nécessaire pour la plupart des équipes, nous avons choisi d'approcher les 60 Gy chaque fois que cela est possible, par fraction de 1.8 à 2 Gy en 6 à 7 semaines. L'irradiation est effectuée sans modification du planning de chimiothérapie mais avec réduction des doses de 1/3, et un début des séances entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> cure.
- ◆ Une **irradiation cérébrale prophylactique (ICP)** sera systématiquement proposée chez les patients répondeurs, même chez les patients n'étant pas en réponse complète. L'ICP a démontré son efficacité en terme de diminution des rechutes cérébrales et d'amélioration de la survie dans plusieurs études randomisées, avec 5% de survivants supplémentaires à 3 ans dans une méta-analyse récente [4-9]. La dose d'ICP n'est pas encore déterminée avec précision. A titre indicatif, l'essai IPC99 (communiquée en congrès ASCO 2008 et publiée en 2009) comparait 25 Gy (10 fractions en 2 semaines) à 36 Gy (18 fractions en 3,5 semaines) dans l'encéphale *in toto* jusqu'à C1.

Pour les stades I : constatations opératoires ou découvertes fortuites : discuter au cas par cas la chirurgie et 4 Etoposide platine en adjuvant.

#### **Discussion :**

*Il nous a semblé important de définir précisément les CPC " limités " au thorax. Des patients porteurs d'une pleurésie maligne, d'un médiastin massivement envahi, ou d'un ganglion sus-claviculaire controlatéral ont été considérés comme localisés par certaines équipes..*

*La BOM n'est plus indispensable, sauf cas particulier.*

Concernant les modalités de la radiothérapie des formes localisées, les 2 essais récents qui ont testé l'intérêt de la radiothérapie thoracique bifractionnée concomitante ont donné des résultats divergents. Pour Turrisi [4-7] le bifractionnement améliore la médiane de survie de 19 à 23 mois et diminue la rechute locale isolée de 52 à 36 %. Pour Bonner [4-6] au contraire, il n'y a pas d'effet significatif sur la survie (24 versus 23 mois) bien que le contrôle local soit amélioré. De plus, le bifractionnement augmente la toxicité oesophagienne aiguë et est en pratique difficile à mettre en œuvre compte-tenu de nos ressources locales.

## 4.2 – CPC DISSEMINES

---

- ◆ Nous considérons comme disséminés tous les CPC ne satisfaisant pas à la définition des formes localisées à l'issue du bilan défini en 41.
- ◆ Dans ces formes, les plus fréquentes au moment du diagnostic, le traitement repose sur la **chimiothérapie seule**, sans indication à la radiothérapie thoracique systématique. La radiothérapie peut cependant être indiquée pour pallier les symptômes métastatiques (cerveau, épидурite, os, syndrome cave supérieur...) si la chimiothérapie n'a pas été efficace (décision de RCP).
- ◆ Le protocole de chimiothérapie choisi est le même que dans les formes localisées : CISPLATINE-ETOPOSIDE.
  - avec substitution par du CARBOPLATINE (AUC 5) associé à l'ETOPOSIDE chez les patients présentant une insuffisance rénale (décision de RCP),
  - une polychimiothérapie comprenant quatre drogues (cisplatine, étoposide, épидoxorubicine et cyclophosphamide) constitue une option thérapeutique pour patients présentant une forme disséminée et en bon état général et sans co-morbidité cardiaque.
- ◆ La durée du traitement n'est pas clairement définie, mais ne devrait pas excéder 3 à 6 cures, avec évaluation objective de la réponse après 3 cures.
- ◆ Une irradiation cérébrale prophylactique (ICP) pourra être proposée chez les patients répondeurs. L'ICP diminue l'incidence de métastases cérébrales symptomatiques, prolonge la survie sans progression et la survie globale dans une étude récente randomisée avec une survie globale de 5.4 mois à 6.7 mois selon le bras de randomisation [4-12].

## 4.3 – CAS PARTICULIERS

---

- ◆ **La chirurgie seule** n'a pas de place dans la prise en charge des CPC, même localisés sauf les stades I avérés (cf ci-dessus). La découverte d'une histologie CPC, pure ou composite, sur la pièce de résection d'une tumeur est un cas particulier occasionnellement rencontré. Dans cette situation, le patient bénéficiera d'un bilan d'extension complet et la chirurgie sera suivie d'un protocole de radiochimiothérapie identique à celui décrit en 41, s'il est confirmé qu'il s'agit d'une forme localisée au thorax.
- ◆ La progression sous traitement, la non mise en rémission complète après 3 à 6 cures ou la rechute précoce (<6 mois) sont des éventualités fréquentes. Dans ces situations, aucun protocole de chimiothérapie n'a démontré sa supériorité sur les soins palliatifs. Cependant, chez les patients demandeurs et en bon état général, on pourra proposer une chimiothérapie (paclitaxel [4-10], topotecan, étoposide oral, ou CAV (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine)) (décision de RCP + préférence du patient).

**En cas de rechute tardive, au delà de 6 mois après mise en RC**, l'association CISPLATINE-ETOPOSIDE reste efficace, mais la toxicité cumulative du cisplatine ne permet souvent pas d'aller au delà de 6 cures, et il doit être remplacé par le CARBOPLATINE.

- ◆ Chez les patients âgés et/ou en mauvais état général et/ou insuffisants rénaux, l'association CARBOPLATINE – ETOPOSIDE ORAL pourra être proposée selon les modalités proposées par Larive et al. dans un essai de phase II [4-11].

## 5 - MESOTHELIOMES

Si la pleuroscopie reste l'examen principal pour le diagnostic, les biopsies dirigées des nodules sous échographie ou scanner thoracique permettent des prélèvements de bonne taille s'il n'y a pas de liquide. Toutefois, la pleuroscopie garde une valeur incomparable pour l'élaboration du stade : atteinte de la plèvre pariétale seule ou pariétale et viscérale, surtout si un geste chirurgical est envisagé. Dans le cas contraire, elle permet la symphyse pleurale par le talcage.

Le diagnostic anatomopathologique reste difficile entre un mésothéliome épithélioïde (68 %), mésothéliome sarcomatoïde (12 %) et biphasique (ou mixte) 20 %, desmoplastique < 1 %. Il est aidé par un panel d'anticorps discriminants pour le différencier des adénocarcinomes (positivité des marqueurs spécifiques de la cellule mésothéliale et négativité des marqueurs glandulaires). Mais si la spécificité et la sensibilité de chaque marqueur est connue, il n'y a pas de sensibilité ou spécificité « groupées ». Les lames sont à adresser au Laboratoire de référence (MESOPATH) à CAEN.

Les facteurs pronostiques favorables sont l'âge < 60 ans, le sexe féminin, PS < 2, l'histologie épithélioïde, le stade précoce.

Le bilan d'extension nécessite un scanner thoracique et abdominal complété éventuellement par une TEP.

La TEP est là en aide pour préciser l'épaississement pleural et aider les prélèvements chirurgicaux avant la thoracoscopie. La classification standard est l'IMIG (voir en annexe). L'évaluation du stade sur l'imagerie (scanner, TEP) est aidée par les biopsies d'adénopathies médiastinales sous échocendoscopie oesophagienne. La présence d'adénopathies envahies aggrave le pronostic de même la présence de métastases retrouvées dans 50 % des cas à l'autopsie.

Le bilan d'extension (jusqu'à la médiastinoscopie, laparoscopie même) est essentiel si une chirurgie est envisagée, pour cette tumeur réputée longtemps d'évolution locale.

L'association cisplatine-pemetrexed permet d'obtenir un taux de réponses objectives de 41 % avec un avantage en survie de 3 mois par rapport au Platine seul [5-1]. L'Alimta® (Pemetrexed) en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural non résecable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure. En alternative, on peut employer CDDP-GEMZAR®.

L'irradiation des trajets de ponction évite l'envahissement des cicatrices

La symphyse par talcage peut se réaliser, au mieux par thoracoscopie.

## 6 - ANNEXES

### 6.1 - TECHNIQUES PARTICULIERES PROPOSEES PAR LES ETABLISSEMENTS

#### ↳ CHRU de Tours :

1. endoscopie en autofluorescence dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes potentiellement chirurgicaux ou accessibles à un traitement locorégional (inutile dans les formes métastatiques)
2. endoscopie interventionnelle avec désobstruction en thermocoagulation +/- endoprothèse métalliques expansives ou silicone pour les tumeurs des gros troncs (trachée, BS d et G)
3. écho-endoscopie
4. accès au plateau technique de radiologie interventionnelle

#### ↳ CHR Orléans :

Thermo coagulation et cryothérapie en fibroscopie souple et ponction transbronchique sans écho-endo bronchique.

Echo-endo-oesophagienne et ponction thoracique sous TDM...

#### ↳ Cliniques privées d'Orléans

Concernant les possibilités de la RCP d'Onco-pneumo privée d'Orléans, nous disposons en sus des moyens habituels (TEP, IRM celles-ci avec malheureusement d'assez long délais, etc...) de ponction trans-bronchiques des ganglions sous carénaires (Jacques DURIEU, délais moyen 15 J) et de biopsies trans-œsophagiennes (Olivier FOURDAN, délais environ 15 jours aussi).

#### ↳ Centre Hospitalier de Chartres

Cyto-ponction ganglionnaires trans-bronchiques sous écho-endoscopie (EBUS)

### 6.2 - RADIOTHERAPIE CONFORMATIONELLE

Après chirurgie, il faudra tenir compte de l'altération de la fonction respiratoire, avec par exemple V20 = Volume pulmonaire recevant plus de 20 Gy < 15 % du poumon restant après pneumonectomie.

#### Procédure pour la réalisation d'une Radiothérapie Conformationnelle :

- clichés de pré-centrage : position de traitement reproductible, contention, repères cutanés
- scanner de radiothérapie : coupes de 5 mm d'épaisseur balayant tout le thorax, acquisition spiralée, injecté
- transfert des images dans le système de planification du traitement
- contourage à l'écran coupe par coupe des volumes anatomiques d'intérêts :
  - volume cible et ses marges (GTV, CTV, et PTV)
  - organes critiques (moelle, cœur, poumon, œsophage)
- dosimétrie prévisionnelle et calcul des Histogrammes-Dose-Volume (HDV) pour la détermination de la dose d'irradiation selon le niveau de risque de toxicité accepté.

La radiothérapie hypofractionnée ou split-course doit être réservée à des situations palliatives.

### 6.3 - CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS PLEURALES - TNM IMIG

(International Mesothelioma Interest Group) (Rusch 1995)

- T1a** Tumeur localisée à la plèvre pariétale ± diaphragme.  
**T1b** Atteinte de la plèvre viscérale.  
**T2** Atteinte de la plèvre médiastinale, du muscle diaphragmatique, du parenchyme pulmonaire  
**T3** Tumeur localement avancée potentiellement résécable (fascia endothoracique, graisse médiastinale, paroi thoracique (localisée, précardiaque).  
**T4** Tumeur localement avancée, non résécable : atteinte diffuse de la paroi thoracique, transdiaphragmatique, péritoine, plèvre controlatérale, organes du médiastin, rachis, myocarde.
- N1** Envahissement ganglionnaire hilair homolatéral.  
**N2** Envahissement ganglionnaire médiastinal.  
**N3** Envahissement ganglionnaire hilair controlatéral, sus-claviculaire.

### 6.4 - COUTS DE TRAITEMENTS PAR MOLECULES

#### Tableau récapitulatif des coûts de traitement pour les schémas des études d'enregistrement d'AMM des molécules.

coût TTC estimé sur la base des tarifs de responsabilité des flacons rapportés au mg (OMEDIT le 01/02/2012) : ces coûts peuvent varier d'un établissement à l'autre en fonction des prix marché obtenus par l'établissement ; Prix ville : prix des spécialités au 01/01/2012 (Thériaque).

ALIMTA® pemetrexed		Tarif Responsabilité 500mg = 1140 € (HT) soit 1163.94 € TTC																
AMM	Indications / Libellé d'AMM	Schéma	Coût															
	<p>En association avec le cisplatine, traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure.</p> <p>En association avec le cisplatine, traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde</p> <p>En monothérapie, traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde</p> <p>En monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel</p> <p>Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel (essai Jmen) ou un doublet platine et pemetrexed (essai Paramount)</p>	<p>J'1 = J22</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pemetrexed</td> <td>500</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>75</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pemetrexed</td> <td>500</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J22</p>		mg/m <sup>2</sup>	J 1	Pemetrexed	500	X	Cisplatine	75	X		mg/m <sup>2</sup>	J 1	Pemetrexed	500	X	<p>1169 € TTC/ m<sup>2</sup></p> <p>1164 € TTC / m<sup>2</sup></p>
	mg/m <sup>2</sup>	J 1																
Pemetrexed	500	X																
Cisplatine	75	X																
	mg/m <sup>2</sup>	J 1																
Pemetrexed	500	X																

<b>AVASTIN® bevacizumab</b>		Tarif Responsabilité 400mg=1088.79 €(HT) soit 1111,66 € TTC																																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne chez des patients atteints de CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	<b>Schéma</b> <u>Etude E4599</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bévacizumab</td> <td>15mg/kg</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>200</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Carboplatine</td> <td>AUC 6</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J22 6 cycles Puis Bevacizumab seul à 15mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression</p> <u>Etude B017704</u> <u>Variante 1</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bévacizumab</td> <td>15mg/kg</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>80</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>1250</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J22 6cycles Puis Bevacizumab seul à 15mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression</p> <u>Variante 2</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bévacizumab</td> <td>7.5mg/kg</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>80</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>1250</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J22 6cycles Puis Bevacizumab seul à 7.5mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression</p>		mg/m <sup>2</sup>	J 1	Bévacizumab	15mg/kg	X	Paclitaxel	200	X	Carboplatine	AUC 6	X		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	Bévacizumab	15mg/kg	X		Cisplatine	80	X	-	Gemcitabine	1250	X	X		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	Bévacizumab	7.5mg/kg	X		Cisplatine	80	X	-	Gemcitabine	1250	X	X	<b>Coût</b> 41,7 € TTC /kg + 142 € TTC/ m <sup>2</sup>  41,7 € TTC/kg  41,7 € TTC /kg + 71 € TTC /m <sup>2</sup>  41,7 € TTC /kg  20.8 € TTC /kg + 71 € TTC /m <sup>2</sup>  20.8 € TTC /kg
	mg/m <sup>2</sup>	J 1																																													
Bévacizumab	15mg/kg	X																																													
Paclitaxel	200	X																																													
Carboplatine	AUC 6	X																																													
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8																																												
Bévacizumab	15mg/kg	X																																													
Cisplatine	80	X	-																																												
Gemcitabine	1250	X	X																																												
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8																																												
Bévacizumab	7.5mg/kg	X																																													
Cisplatine	80	X	-																																												
Gemcitabine	1250	X	X																																												
<b>CELLTOP® Etoposide</b>		Tarif ville : Celltop 50mg 204.63 TTC les 20 capsules Celltop 25mg 262.61 TTC les 40 capsules																																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> CBPC	<b>Schéma</b> Monothérapie : 50 mg/m <sup>2</sup> /j pendant 21j J'1=J29	<b>Coût</b> Moy 400€ TTC/ m <sup>2</sup>																																												
<b>GEMZAR® et génériques Gemcitabine</b>		Tarif moyen AO = 25.2 € HT (50mg inj) soit 25.7 € TTC																																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> En association avec le cisplatine, dans le traitement en première ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	<b>Schéma</b> Monothérapie : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> <th>J 15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>1000</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J29</p> <u>Association :</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>1250</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>100</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J22</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> <th>J 15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcitabine</td> <td>1000</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>100</td> <td>X</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>J'1 = J29</p>		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	Gemcitabine	1000	X	X	X		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	Gemcitabine	1250	X	X	Cisplatine	100	X	-		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	Gemcitabine	1000	X	X	X	Cisplatine	100	X	-	-	<b>Coût</b> 77 € TTC/ m <sup>2</sup>  71 € TTC / m <sup>2</sup>  84 € TTC / m <sup>2</sup>							
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15																																											
Gemcitabine	1000	X	X	X																																											
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8																																												
Gemcitabine	1250	X	X																																												
Cisplatine	100	X	-																																												
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15																																											
Gemcitabine	1000	X	X	X																																											
Cisplatine	100	X	-	-																																											
<b>HYCANTIN® et génériques Topotecan IV</b>		Tarif Responsabilité 4mg = 240 € (HT) soit 245.04 € TTC																																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> Traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPC) en rechute lorsque la réintroduction de la 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement n'est pas appropriée.	<b>Schéma</b> 1,5 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J5 en perfusion de 30 min tous les 21 jours.	<b>Coût</b> 460 € TTC/ m <sup>2</sup>																																												
<b>IRESSA ® Gefitinib</b>		Tarif ville : Iressa 250mg cp = 2287.89 € TTC																																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> Iressa est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	<b>Schéma</b> 1cp 250 mg 1 fois /jour.	<b>Coût</b> 2287.89 € TTC 30j																																												

<b>HYCAMTIN® Topotecan Per os</b>		Tarif ville : Hycamtin 0.25mg 10gel = 215.36 € TTC Hycamtin 1mg 10gel = 812.23 € TTC																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> Traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPC) en rechute lorsque la réintroduction de la 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement n'est pas appropriée.	<b>Schéma</b> 2,3 mg/m <sup>2</sup> de J1 à J5 tous les 21jours.	<b>Coût</b> 934 €TTC/ m <sup>2</sup> Moy1647 €TTC/ 21j																												
<b>NAVELBINE® et génériques Vinorelbine IV</b>		Tarif AO National CHU/CHR = 23 € HT (50mg inj) soit 23.5 € TTC																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> CBNPC	<b>Schéma</b> Monothérapie : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> <th>J 15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vinorelbine IV</td> <td>25 à 30</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> J'1 = J22 Association : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> <th>J 15</th> <th>J21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vinorelbine IV</td> <td>25</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>100</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> J'1 = J29		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	Vinorelbine IV	25 à 30	X	X	X		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	J21	Vinorelbine IV	25	X	X	X	X	Cisplatine	100	X				<b>Coût</b> 43 € TTC / m <sup>2</sup> 54 € TTC / m <sup>2</sup>
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15																											
Vinorelbine IV	25 à 30	X	X	X																											
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	J21																										
Vinorelbine IV	25	X	X	X	X																										
Cisplatine	100	X																													
<b>NAVELBINE® Vinorelbine Per os</b>		Tarif Ville : 102.59 €TTC (30mg PO) ; 69.83 €TTC (20mg PO)																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> CBNPC en monothérapie ou polychimiothérapie	<b>Schéma</b> Monothérapie : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> <th>J8</th> <th>J 15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vinorelbine per os</td> <td>60</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> J'1 = J22 (puis 80 mg/ m <sup>2</sup> )		mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15	Vinorelbine per os	60	X	X	X	<b>Coût</b> 616 € TTC / m <sup>2</sup>																		
	mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	J 15																											
Vinorelbine per os	60	X	X	X																											
<b>TARCEVA® Erlotinib</b>		Tarif ville 150mg = 2231.08 € TTC les 30 cp																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> Traitement en première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR  Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins 1 ligne de chimiothérapie.  En monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques de CBNPC des patients stables après 4 cycles de 1ère ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.	<b>Schéma</b> 1cp 150 mg 1 fois /jour.	<b>Coût</b> 2231.08 € TTC 30j																												
<b>TAXOL®, PAXENE® et génériques Paclitaxel</b>		Tarif AO National CHU/CHR = 10.70 € HT (100mg) soit 11 € TTC																													
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b> CBNPC en association avec le cisplatine chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.	<b>Schéma</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>mg/m<sup>2</sup></th> <th>J1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Paclitaxel</td> <td>175</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>80</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> J'1 = J22		mg/m <sup>2</sup>	J1	Paclitaxel	175	X	Cisplatine	80	X	<b>Coût</b> 25 € TTC / m <sup>2</sup>																			
	mg/m <sup>2</sup>	J1																													
Paclitaxel	175	X																													
Cisplatine	80	X																													

<b>TAXOTERE® docetaxel</b>		Tarif Responsabilité = 271.60 € HT (80mg) soit 277.304 € TTC																
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b>  en association au cisplatine dans le CBNPC non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication  CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure.	<b>Schéma</b> En association : <table border="1"> <tr> <td></td> <td>mg/m<sup>2</sup></td> <td>J1</td> </tr> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>75</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cisplatine</td> <td>75</td> <td>X</td> </tr> </table> J'1 = J22  En monothérapie : <table border="1"> <tr> <td></td> <td>mg/m<sup>2</sup></td> <td>J1</td> </tr> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>75</td> <td>X</td> </tr> </table> J'1 = J22		mg/m <sup>2</sup>	J1	Docetaxel	75	X	Cisplatine	75	X		mg/m <sup>2</sup>	J1	Docetaxel	75	X	<b>Coût</b>  265 € TTC / m <sup>2</sup>  260 € TTC / m <sup>2</sup>
	mg/m <sup>2</sup>	J1																
Docetaxel	75	X																
Cisplatine	75	X																
	mg/m <sup>2</sup>	J1																
Docetaxel	75	X																
<b>XALKORI® crizotinib</b>		Tarif Retrocession = 111.67 € HT (250mg) soit 114 € TTC																
<b>AMM</b>	<b>Indications / Libellé d'AMM</b>  XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.	<b>Schéma</b>  1cp 250 mg 2 fois /jour.	<b>Coût</b>  6840 € TTC pour 30 jours															



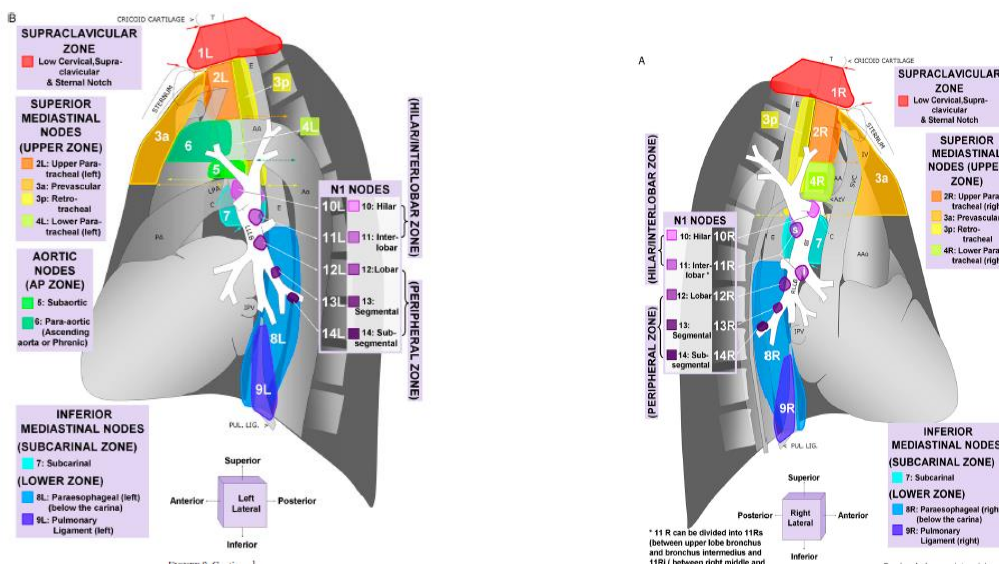
## 6.5 - ECHO-ENDOSCOPIE BRONCHIQUE

↳ CHRU de Tours

Chers collègues et amis,

Le service de pneumologie du CHU de Tours vient de s'équiper d'un écho endoscope bronchique (EBUS) et a le plaisir de vous en faire part pour la prise en charge de vos patients.

Cet endoscope permet, comme vous le savez, de réaliser des ponctions-biopsies à l'aiguille sous contrôle visuel échographique des adénopathies médiastinales des territoires 1, 2, 4 R et L, 7, 10, et parfois 11 R et L du médiastin



D'après Omar Lababede *CHEST* 2011; 139(1):183–189

Ces ponctions biopsies permettent dans un bon nombre de cas d'éviter un abord chirurgical par médiastinoscopie et d'explorer des aires non accessibles par cette technique chirurgicale.

Comme vous le savez, la ponction biopsie à l'aiguille sous écho-endoscopie est recommandée par les sociétés savantes dans le staging ganglionnaires des patients atteints de cancers bronchiques supposés localisés ou localement avancés en TEP TDM. Il est aussi intéressant dans le diagnostic d'adénopathies médiastinales de tumeurs pulmonaires périphériques à endoscopie bronchique normale ou dans les suspicions de rechute médiastinale pour prouver **la récurrence des cancers de toute origine**

Enfin, **dans le domaine non oncologique**, notamment les suspicions de granulomatoses notamment, cet examen peut vous être utile pour le bilan de toute adénopathie accessible en EBUS

N'hésitez pas à nous contacter pour de plus amples renseignements ou quand vous pensez cet examen judicieux.

Cet examen sera réalisé en hospitalisation de jour du bâtiment B1A de Bretonneau d'environ 4 heures sous anesthésie locale après une prémédication intraveineuse. Il requiert les mêmes précautions que les endoscopies bronchiques souples et nécessite une concertation entre le prescripteur-demandeur de l'examen et l'opérateur qui a impérativement besoin de visualiser l'imagerie TDM de votre patient.

Pour toute demande, vous pouvez contacter le service d'endoscopie bronchique au 02.34.37.89.36 (en interne au 78936) où l'infirmière prendra en compte votre demande.

Le compte rendu de l'examen vous sera adressé le lendemain par courrier ainsi que les résultats anatomopathologiques directement quelques jours plus tard afin que vous puissiez poursuivre la prise en charge de votre patient

En restant à votre disposition pour plus d'informations et espérant contribuer à une meilleure prise en charge de vos patients,

Bien amicalement

Pr Patrice DIOT

Pr Sylvain MARCHAND-ADAM

Dr Eric BOISSINNOT

Dr Philippe CARRE

Dr Anne-Cécile HENRIET

Dr Pascal MAGRO

Dr Eric PICHON

## CYTO-PONCTION GANGLIONNAIRE SOUS ECHO-ENDOSCOPIE BRONCHIQUE

Chers collègues et chers amis,

Comme vous le savez, l'écho-endoscopie bronchique (EBUS) permet d'échantillonner de manière peu invasive des ganglions du médiastin et des hiles pulmonaires. Elle peut donc vous être très utile dans le diagnostic et le staging pré-opératoire de vos patients atteints de cancers thoraciques, en épargnant le recours à des procédures plus agressives (médiastinoscopie, voire thoracoscopie).

Les cyto-ponctions ganglionnaires transbronchiques sous EBUS peuvent être réalisées au Centre Hospitalier de Chartres (Hôpital Louis Pasteur) depuis septembre 2011. L'examen est réalisé en ambulatoire, dans le service de Pneumologie. Il se déroule sous anesthésie locale et sédation vigile légère en salle d'endoscopie avec une surveillance post-procédure de quelques heures dans le cadre de l'hôpital de jour du service.

La faisabilité technique de l'examen dépend essentiellement de la taille et de la localisation des adénopathies sur le scanner. Les aires latéro-trachéales (2 et 4), sous-carénaire (7) et hilaires (10, parfois 11) sont théoriquement accessibles.

N'hésitez pas à contacter l'un des deux pneumologues du service formés à l'EBUS pour discuter de l'indication. Il s'agit du Dr Hong RABUT et du Dr Claire LETHROSNE. Vous pouvez les joindre facilement par téléphone (via le standard de l'hôpital puis leur DECT) ou par mail (ce qui permet d'échanger quelques planches de scanner) :

- Hong RABUT : [hrabut@ch-chartres.fr](mailto:hrabut@ch-chartres.fr)
- Claire LETHROSNE : [clethrosne@ch-chartres.fr](mailto:clethrosne@ch-chartres.fr)
- Numéro du secrétariat du service de Pneumologie : 02 37 30 31 83
- Numéro du standard des Hôpitaux de Chartres : 02 37 30 30 30

En restant à votre disposition,

Bien amicalement,

**Dr Hong RABUT**  
**DECT : 77364**

**Dr Claire LETHROSNE**  
**DECT : 77351**

## Procédure avant transfert dans le service de pneumologie du CHRU de Tours pour discussion d'une embolisation pour hémoptysie.

1. **En cas d'état clinique stable** autorisant une hospitalisation en service de pneumologie : prendre contact avec un médecin senior du service de pneumologie :

- en semaine aux heures ouvrables, avec le pneumologue référent d'astreinte (02 47 47 98 31 ou 02 47 47 98 32)
- hors heures ouvrables avec le pneumologue d'astreinte via les infirmières du service de pneumologie (02 47 47 37 85 ou 02 47 47 37 84) ; Le médecin d'astreinte vous rappellera rapidement.

2. **En cas d'état clinique instable justifiant une hospitalisation en surveillance continue ou en réanimation**, contacter le médecin réanimateur du CHU (ligne directe: 02 47 47 85 75) qui contactera le médecin pneumologue d'astreinte et/ou le radiologue interventionnel.

3. Un angioscanner thoracique avec injection d'iode du jour ou réalisé très récemment avant l'épisode hémorragique ou correspondant à l'épisode hémoptysie actuel devra être joint sous la forme d'un CD ainsi que, si l'état clinique le permet, du compte rendu détaillé d'une endoscopie bronchique permettant si possible de localiser le saignement.

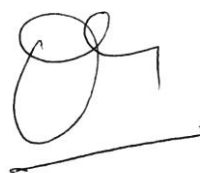
4. Après l'accord médical de transfert dans le service de Pneumologie ou dans l'unité de surveillance continue, le transport médicalisé sera organisé à un horaire convenu. Il est exceptionnel qu'une embolisation pour hémoptysie soit réalisée de nuit : le transfert sera donc le plus souvent envisagé aux heures ouvrables.

### Le dossier de transfert comprendra:

- un court résumé clinique du patient et de son historique
- le nom du médecin référent ainsi que ses coordonnées téléphoniques ou de son collègue d'astreinte s'il s'agit d'un week-end ou en dehors des heures ouvrables
- le CD du scanner
- le compte rendu de l'endoscopie bronchique si elle a été réalisée
- le bilan biologique incluant une hémostase, une NFS et une créatininémie
- le traitement habituel et/ou récent.

Validation de la procédure par les services de Pneumologie, de Groupement d'Imagerie Médicale et d'USC/Réanimation médicale

Le rédacteur, Dr Eric PICHON, le 08/02/2013



### 2 – Anatomie Pathologique

Kambouchner M, Danel C Protocole d'étude macroscopique des pièces de résection chirurgicales pulmonaires. *Ann Pathol* 2004 ; 24 :77- 86

Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink K and Harris C  
WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics Tumours of the lung, pleura, thymus and heart  
IARC press 2004

Copin MC Apport de l'immunohistochimie au diagnostic d'une tumeur pulmonaire  
*Assises d'anatomie pathologique Metz 19-20 mai 2005*

### 4 – CPC

[4-1] Johnson BE. Management of small cell lung cancer. *Clin Chest Med* 2002; 23 :225-239.

[4-2] Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992 ; 10: 890-895.

[4-3] Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1618-1624.

[4-4] Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer : Long-term results of a randomized trial : European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 :1230-1240.

[4-5] Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small cell lung cancer : European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996 ;14 : 2337-2344.

[4-6] Bonner JA, Sloan JA, Sganahan TG, et al.. Phase III study comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily for patients with limited stage small cell lung. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2681-2691.

[4-7] Turrisi AT III, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 265-271.

[4-8] Oncologie Thoracique, L. THIBERVILLE pour le GOLF ; Margaux Orange Ed. 2002

[4-9] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476-484.

[4-10] Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C. Phase II Study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 119-126.

[4-11] Larive S, et al. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years old : a phase II study. *Lung Cancer* 2002 ;35 :1-7.

[4-12] Slotman B. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2007; 357; 7 : 664-672

## 5 – MESOTHELIOMES

[5-1] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, Gatzmeier U, Boyer M, Emri S, Manegold C, Niyikiza C, Paoletti P : Phase III study of pemetrexed in combination with Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2636-44

### 6.7 - GLOSSAIRE

---

CBNPC	Carcinome Bronchique non à petites cellules
CPC	Carcinome (bronchique) à petites cellules
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (en Oncologie)
TDM	Examen tomodensitométrie (scanner)
TEP	Tomographie par émission de positons
TEP-TDM	TEP couplée à un examen tomodensitométrie (scanner)