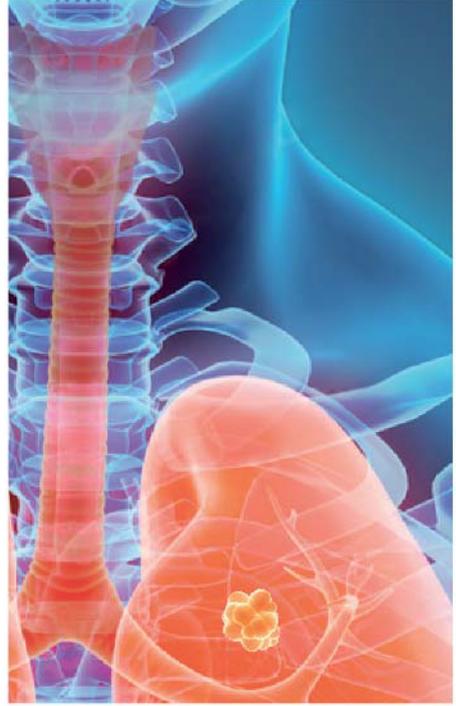




PROTOCOLE
THÉRAPEUTIQUE

CANCER
DU POUMON

TUMEURS MALIGNES
DES BRONCHES
ET DU POUMON



Edition 2023



PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE
CANCER DU
POUMON

Édition 2023

PRÉFACE

La généralisation de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), composante essentielle du Chantier Royal de généralisation de la protection sociale lancé par Sa Majesté le Roi Mohammed VI Que Dieu L'assiste, est une avancée sociale majeure sur la voie de la consécration du droit constitutionnel d'accès aux soins dans notre pays. Ce chantier d'envergure inédite ambitionne de faire bénéficier tous les marocains d'un accès équitable au juste soin, au juste coût, au moment le plus opportun et au niveau de la structure soignante la plus appropriée.

Dans cette conjoncture fortement marquée par la priorité gouvernementale accordée à la refonte du système de santé national conformément aux Hautes Orientations Royales afin d'accompagner les chantiers de la protection sociale et de la généralisation de l'AMO, et par les conclusions et recommandations du rapport sur le nouveau modèle de développement du Royaume qui promeut particulièrement l'amélioration de la gouvernance et la mise en place d'une politique de prévention et de promotion de la santé, une amélioration notable a été soulignée aussi bien au niveau des paramètres de gestion des différents régimes d'AMO, qu'au niveau de la qualité de prise en charge des assurés AMO et de leurs ayants droits.

Dans ce sens, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), sous l'égide du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, et conformément à ses missions de régulation et d'encadrement technique fixées au niveau de l'article 59 de la loi n°65-00, et afin d'accompagner cette dynamique, a procédé, à l'élaboration d'une série de protocoles thérapeutiques, diffusés auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé, et ce, dans un souci d'amélioration des conditions d'accès aux soins aux assurés AMO et de maîtrise médicalisée des dépenses du système.

Cette action s'inscrit également dans le cadre la convention de partenariat signée entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) relative à l'élaboration et la diffusion des protocoles thérapeutiques. Elle ambitionne, entre autres, à harmoniser les pratiques médicales, à organiser l'arsenal diagnostic et thérapeutique nécessaire à la prise en charge adéquate des malades, et à encadrer l'exercice du contrôle médical assigné légalement aux Organismes Gestionnaires de la couverture médicale.

Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

SOMMAIRE

I. COMMISSION D'ELABORATION DU PROJET DES RBPM	1
I.1. Groupe de travail	1
I.2. Comité de lecture	1
I.3. Comité de suivi	
II. LISTE DES PROFESSIONNELS CONCERNES	2
III. LISTE DES ABBREVIATIONS	2
IV. INTRODUCTION	6
IV.1. Objet	6
IV.2. Contexte	7
IV.3. Processus/Méthodologie	7
IV.3.1. Cadre réglementaire	7
IV.3.2. Méthodologie générale	8
IV.3.3. Recherche bibliographique	8
IV.3.4. Groupe de travail	9
IV.3.5. Validation	10
IV.3.6. Procédure de mise à jour	10
V. CLASSIFICATIONS	10
V.1. Classification TNM, 8ème édition	11
V.2. Classification par stades	12
VI. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE AU MAROC	13
VI.1. Incidence du cancer du broncho pulmonaire	14
VI.2. La mortalité	15
VI.3. Coût du cancer broncho pulmonaire	16
VI.4. Le tabagisme principal facteur de risque	16
VI.5. Rôle de la pollution de l'air	18
VII. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	19
VII.1. Signes thoraciques	19
VII.2. Signes extrathoraciques	20
VII.3. Les syndromes paranéoplasiques	20
VII.4. Les signes généraux	21
VIII. BILAN INITIAL	21
VIII.1. Clinique	21
VIII.2. Bilan de l'imagerie	22
VIII.2.1. Radiologie	22
VIII.2.2. TEP Scanner	23
VIII.2.3. Gestion du nodule pulmonaire de découverte radiologique	23
VIII.3. Les prélèvements à visée anatomopathologique	25



VIII.3.1. La fibroscopie bronchique	25
VIII.3.2. La biopsie transpariétale	27
VIII.3.3. L'exploration des adénopathies	27
VIII.3.4. Autres moyens de prélèvements à visée anatomopathologique	28
IX. ANATOMIEPATHOLOGIQUE	28
IX.1. Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules	28
IX.1.1. Diagnostic positif	28
IX.1.2. Testingmoléculaireetfacteursprédicatifs	30
IX.2. Carcinome neuroendocrine à petites cellules	33
IX.2.1. Diagnostic positif	33
IX.2.2. Testing moléculaire et facteurs prédictifs	33
X. BILANPRETHERAPEUTIQUE	34
X.1. Bilan d'extension	34
X.1.1. Bilan clinique	34
X.1.1.1. Les signes en rapport avec une extension intrathoracique	34
X.1.1.2. Signes en faveur d'une extension extrathoracique	36
X.1.2. Bilan de l'imagerie	37
X.1.2.1. Radiologie	37
X.1.2.2. TEP Scanner	38
X.1.3. Bilan endoscopique	40
X.1.3.1. Bronchoscopie souple	40
X.1.3.2. Echoendoscopie	41
X.1.3.3. Médiastinoscopie	41
X.1.3.4. Thoracoscopie vidéo assistée	44
X.1.4. Evaluation de l'état général	44
X.1.5. Evaluation de l'état nutritionnel	45
X.1.6. Evaluation gériatrique	46
X.1.7. Comorbidités	48
X.2. Bilan fonctionnel respiratoire	49
X.2.1. Avant chirurgie	49
X.2.2. Avant radiothérapie thoracique	54

XI. TRAITEMENT	54
XI.1. Chirurgie	54
XI.1.1. Stade I et II opérables	54
XI.1.2. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC)	56
XI.1.3. Les stades III A résécables chez des patients opérables	57
XI.1.4. Stade III A : cas particulier des T4	57
XI.1.5. CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST et TOBIAS)	57
XI.1.6. Maladie oligométastatique synchrone dans le cancer bronchique non à petites cellules	58
XI.1.6.1. Métastases pulmonaires isolées	58
XI.1.6.2. Métastases surrenaliennes isolées	59
XI.1.6.3. Métastases cérébrales	59
XI.1.6.4. Autres localisations	59
XI.1.7. Cancer du poumon multifocal	60
XI.2.Traitement médical	60
XI.2.1.Traitementmédicaldescancersbronchiquesnonàpetitescellules(CBNPC)	60
XI.2.1.1. Traitement médical adjuvant dans les stades opérables : IB, II, IIIA N1	60
XI.2.1.2.Traitement médical adjuvant dans les stades localement avancés IIIB,IIIC	62
XI.2.1.3. Dans la maladie métastatique sans drivers oncogéniques	64
XI.2.1.4. CBNPC métastatique en présence d'une addiction oncogénique	67
XI.2.2. Traitement médical des cancers pulmonaires à petites cellules métastatiques	71
XI.2.2.1. Chimiothérapie de première ligne	71
XI.2.2.2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure	72
XI.3. Radiothérapie	73
XI.3.1. Radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules	74
XI.3.1.1. Préparation de la radiothérapie Simulation	74
XI.3.1.2. Indications de la radiothérapie	74
XI.3.2. Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules	7
XI.3.2.1. Type d'association radio chimiothérapie	77
XI.3.2.2. Dose et fractionnement	78
XI.3.2.3. Indications	78
XI.3.2.4. Radiothérapie prophylactique cérébrale	79
XI.3.2.5. Radiothérapie palliative	79



XII. SUIVI ET EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE	79
XII.1. Suivi clinique	80
XII.2. Suivi par imagerie	80
XII.2.1. Après chirurgie	80
XII.2.2. Après chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée	81
XII.2.3. Après radiothérapie	81
XIII. SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE THORACIQUE	83
XIII.1. Apport des soins de support en oncologie thoracique	83
XIII.1.1. Anémie chimio-induite	83
XIII.1.1.1. Syndrome anémique	84
XIII.1.1.2. Prise en charge de l'anémie	85
XIII.1.2. Neutropénie chimio-induite	87
XIII.1.2.1. Définition	87
XIII.1.2.2. Neutropénie fébrile	87
XIII.1.2.3. Prise en charge curative	88
XIII.1.2.4. Antiémétiques dans la prise en charge des vomissements chimioinduits	89
XIII.1.2.5. Prise en charge des phénomènes osseux	90
XIII.1.2.6. Gestion de la douleur	90
XIV. INFORMATION, EDUCATION, CONSEIL DU PATIENT ET PREVENTION DE LA MALADIE (SEVRAGE TABAGIQUE)	91
XIV. 1. Information, éducation et conseil du patient	91
XIV.2. Prévention de la maladie : Sevrage tabagique	91
XV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	107

Le pilotage du processus d'élaboration du projet des Référentiels de Bonnes Pratiques Médicales (RBPM) a été réalisé sous l'égide du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, Pr. Khalid AIT TALEB.

Le comité de pilotage comprend :

- Le Directeur Général de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), Dr. Khalid LAHLOU : Président
- Le président du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), Dr. Mohammadin BOUBEKRI: Coprésident
- Le président de la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), Dr. My Said AFIF : Coprésident



I. COMMISSION D'ELABORATION DU PROJET DES RBPM

I.1. Groupe de travail

- Pr. My Hicham Afif, Pneumologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca) (Coordonnateur)
- Pr. Ibrahim Ghissassi Oncologue médicale, CHU Ibn Sina (Rabat) (Coordonnateur)
- Pr.Hasna Jabri, Pneumologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca) (Rapporteur)
- Pr. Amine Benjelloun, Pneumologue, CHU Mohammed VI (Marrakech)
- Pr. Abdellah Achir, Chirurgien thoracique, CHU Ibn Sina (Rabat)
- Pr. Hind Aschawa, Médecin Nucléaire, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr.Naima Elbenna, Radiologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Mehdi Karkouri ; Anatomopathologiste, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Hicham Attar, Anatomopathologiste, Secteur libéral (Eljadida)
- Pr. Nawfel Mellas, Oncologue médical, CHU Hassan II (Fès)
- Pr. Nadia Benchakroun, Radiothérapeute, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Nabil Ismaili, Oncologuemédical, Hôpital Cheikh Khalifa (Casablanca)
- Pr. Chakib Nejjari, Médecin Epidémiologiste, UM6SS (Casablanca)
- Dr.Fatiha Raji, Médecin Généraliste, Secteur public (Casablanca)

I.2. Comité de lecture

- Pr.SouhaSahraoui,Radiothérapeute,CHUIbnRochd(Casablanca)
- Pr.AbdellahAbdelouafi,Radiologue,secteurprivé(Agadir)
- Pr.JamaleddineBourkadi,Pneumologue,HôpitalMoulayYoussef(Rabat)

I.3. Comité de suivi

- Pr. My Hicham Afif, Pneumologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Ibrahim Ghissassi Oncologue médicale, CHU Ibn Sina (Rabat)
- Pr. Hasna Jabri, Pneumologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Amine Benjelloun, Pneumologue, CHU Mohammed VI (Marrakech)
- Pr. Abdellah Achir, Chirurgien thoracique, CHU Ibn Sina (Rabat)
- Pr. Hind Aschawa, Médecin Nucléaire, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Naima Elbenna, Radiologue, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Mehdi Karkouri ; Anatomopathologiste, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Hicham Attar, Anatomopathologiste, Secteur libéral (Eljadida)
- Pr. Nawfel Mellas, Oncologue médical, CHU Hassan II (Fès)



- Pr. Nadia Benchakroun, Radiothérapeute, CHU Ibn Rochd (Casablanca)
- Pr. Nabil Ismaili, Oncologue médical, Hôpital Cheikh Khalifa (Casablanca)
- Pr. Chakib Nejari, Médecin Epidémiologiste, UM6SS (Casablanca)
- Dr. Fatiha Raji, Médecin Généraliste, Secteur public (Casablanca)

II. LISTE DES PROFESSIONNELS CONCERNES

- Pneumologues
- Radiothérapeutes
- Oncologues
- Réanimateurs
- Radiologues
- Médecins généralistes
- Médecins nucléaires
- Chirurgiens thoraciques
- Anatomopathologistes
- Médecins biologistes
- Généticiens
- Autres médecins spécialistes en cas de complications ou selon tableau clinique

II. LISTE DES ABREVIATIONS

- ACS** : American Cancer Society
- AES** : Accidents d'expositions au sang
- ALK** : Anaplasic lymphoma kinase
- ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
- AND** : Acide désoxyribonucléique
- ATB** : Antibiotique
- ATCD** : Antécédent
- AVP** : Années de vie perdues
- AVPT** : Années de vie perdue attribuée au tabac
- BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- BRAF** : B-Raf proto-oncogene
- CBP** : Cancer bronchopulmonaire
- CBPNPC** : Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules
- CGR** : Concentrés de globules rouges
- CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer
- CO** : Monoxyde de carbone
- CRP** : Protéine C réactive
- CRT** : Cathodic ray tube
- CsTRF** : Coefficient de saturation de la transferrine
- CTF** : Capacité Totale de Fixation de la transferrine
- CTH** : Chimiothérapie
- EBUS** : Echoendoscopie bronchique avec ponction trans-bronchique écho-guidée
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- EFR** : Explorations fonctionnelles respiratoires
- EGFR** : Epidermal growth factor receptor
- EPO** : Erythropoïétine
- ESA** : Agents stimulant l'érythropoïèse
- ESPEN** : Européen Society for Clinical Nutrition and Metabolism
- EUS** : Echoendoscopie œsophagienne



FDA : Food and Drug Administration
FISH : Hybridation in situ par fluorescence
G-CSF : Granulocyte colony-stimulating factor
HAD : Hospital anxiety and depression scale
Hb : Hémoglobine
HER2 : Human epidermal growth factor receptor
ICP : Irradiation cérébrale prophylactique
ICRU : International Committee for Radiological Units
IMC : Indice de masse corporel
IMRT : Radiothérapie par modulation d'intensité
INSM1 : Pour les marqueurs neuroendocrines
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KRAS : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE : Lung adjuvant cisplatine evaluation
MASCC : Multinational association for sportive care in cancer
MET : Mesenchymal-epithelial transition
NCCN : National comprehensive cancer network
NGS : Séquençage nouvelle génération
NSCLC : Non-small cell lung cancer
OIA : Occlusion intestinale aiguë
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds ratio
PDC : Produit de contraste iodé
PD-L1 : Programmed death-ligand 1
PFS : Principe fondamental de la statique
PS : Performans status
RBPM : Référentiel de Bonne Pratique Médicale
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RET : Rearranged during transfection
ROS1 : ROS proto-oncogene 1
RT PCR : Reverse transcriptase réaction en chaîne par polymérase
RTH : Radiothérapie

SBRT : Stereotactic body radiation therapy
SMMR : Société Marocaine des Maladies
SSP : Survie sans progression
TCC : Thérapies cognitivo-comportementales
TCO pop : Transfert du monoxyde de carbone postopératoire prédit
TCO : Transfert du monoxyde de carbone
TDM : Tomodensitométrie
TEP au FDG : Tomographie par émission de positons au glucose marqué au Fluor 18
TEP Scanner : Tomographie par émission de positons couplé à un scanner
TKI : Inhibiteurs de la tyrosine kinase
TNM : T pour Tumor (tumeur), N pour Node (ganglion), M pour Metastasis
TNS : Traitements nicotiques de substitution
TPS : Tumor proportion score
TSH : Thyroid stimulating hormone
VATS : Vidéo-thoroscopie
VEMS pop : Volume expiratoire maximale par seconde postopératoire prédit
VEMS : Volume expiratoire maximale par seconde
VIH : Virus d'immunodéficience Humaine
VMAT : Thérapie par arcs avec modulation volumétrique
VO2max : Consommation maximale d'oxygène



IV. INTRODUCTION

IV.1. Objet

L'objet de ces recommandations est de proposer aux professionnels de santé une synthèse des données actuelles de la science en vue d'une aide à la décision médicale pour une prise en charge optimale d'un malade admis en affection de longue durée (ALD) au titre de Tumeurs malignes « TM » (38) Tumeurs malignes, intitulées : « Tumeurs de l'appareil respiratoire et thorax de siège non défini »

Ces recommandations développées méthodiquement, discutées et validées par un groupe de travail pluridisciplinaire, permettent de définir une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qu'il est utile, inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations ne peuvent cependant pas envisager tous les cas spécifiques. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ces recommandations rapportent cependant la conduite essentielle de prise en charge d'un patient présentant un cancer bronchopulmonaire et seront mises à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Le cancer bronchopulmonaire est une tumeur maligne qui peut se développer à partir des bronches ou des cellules qui tapissent les alvéoles. On décrit les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85% des cancers du poumon ; les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui représentent près de 15 % des cancers du poumon.

IV.2. Contexte

Au Maroc, le cancer bronchopulmonaire constitue un important fardeau sanitaire et économique et grève lourdement le système de santé. La plus grande part de ce fardeau est attribuée au tabac qui constitue ainsi un important ralentisseur du développement durable.

Le rapport de l'OMS sur l'épidémie mondiale du tabagisme décrit le degré d'application des mesures MPOWER de la convention cadre de lutte contre le tabac au Maroc. Le degré de conformité aux mesures P (protection de la population contre la fumée du tabac) et O (Offrir une aide à ceux qui veulent renoncer au tabac) est jugé minimal.

Ces données alarmantes suggèrent l'urgence de la ratification par le Royaume de la convention cadre de lutte contre le tabac (signé en 2004) et Implantation complète des mesures MPOWER.

Les efforts doivent être combinés pour un diagnostic précoce du cancer bronchopulmonaire, seul garant d'une meilleure prise en charge thérapeutique et d'une amélioration du pronostic de ce cancer.

IV.3. Processus/Méthodologie

IV.3.1. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée le 08 Janvier 2007 entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie et la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et intégrée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en tant que partie signataire le 30 Mai 2007, confiée à la SMSM et à son conseil d'administration (représentant de l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les recommandations de bonnes pratiques médicales. Ces dernières, une fois validées, seront retenues comme référentiels de prise en charge de maladies dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire. C'est dans ce cadre que le conseil d'administration de la SMSM a sollicité la société Marocaine des Maladies Respiratoires (SMRR) qui à travers ce groupe d'expert multidisciplinaire a proposé ces recommandations.

Cette convention stipule que les recommandations de bonnes pratiques médicales doivent obéir aux termes de références et aux canevas standards prévus par ladite convention. Ces recommandations doivent être régulièrement actualisées en fonction des données nouvelles de la science.

IV.3.2. Méthodologie générale

Les sociétés savantes des différentes spécialités (qui composent le groupe de travail) ont été consultées par la Société Marocaine des Maladies Respiratoires pour proposer des représentants afin de participer au groupe de travail et au groupe de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

IV.3.3. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE et Cochrane Library. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les méta-analyses, les essais cliniques, et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise sur une période de 5 ans. La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. De plus, les références bibliographiques citées dans les articles identifiés dans les bases de données ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail ont synthétisé et adapté les recommandations des sociétés savantes déjà existantes et ont repris et validé celles qui sont applicables à notre contexte.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES: les recommandations pour la pratique clinique. base méthodologique pour leur réalisation en France. 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.



Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (Tableau 1). Lorsque les données de la littérature ont été insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Tableau 1 : Grade des recommandations

Grade	Recommandation
A (Niveau d'évidence Ia Ib)	Au moins une étude randomisée contrôlée, littérature de bonne qualité.
B (Niveau d'évidence IIa IIb III)	Etudes non randomisées.
C (Niveau d'évidence IV)	Comité d'experts et/ou avis d'experts. Absence d'études cliniques de bonne qualité.
GPP (Good Practice Point)	Bonnes pratiques, expériences cliniques du groupe de travail

IV.3.4. Groupe de travail

Le groupe de travail a été dirigé par un président. Tous les membres du groupe de travail ont, chacun dans la partie qui lui a été confiée, procédé à une synthèse de la littérature scientifique.

Les recommandations ont été discutées et élaborées en travail de groupe. Le rapporteur a collecté l'ensemble des argumentaires et des recommandations et assuré la rédaction du document final.

IV.3.5. Validation

Les recommandations ont été discutées par le Comité de Suivi de la SMMR en vue de vérifier le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard.

Les commentaires du comité de suivi ont été pris en compte dans la rédaction des recommandations. Le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard ont été vérifiés. Les commentaires du comité de coordination ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte dans la rédaction des recommandations.

IV.3.6. Procédure de mise à jour

Les recommandations reflètent l'état actuel des connaissances. Les membres du groupe de travail assureront un suivi régulier des publications et de la littérature scientifique. Des réunions régulières pour mise au point sur l'état des connaissances seront tenues par le groupe de travail. Une mise à jour sera proposée tous les 2 à 5 ans selon la publication et la disponibilité de nouvelles données. Le comité de suivi des RBPM au niveau de la SMMR sera chargé du suivi de ces mises à jour.

V. CLASSIFICATIONS

Les cancers du poumon répondent à deux classifications (clinique et pathologique).

Ces classifications sont en TNM qui se regroupent en stade.

V.1. Classification TNM, 8^{ème} édition

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.	
	TO	Absence de tumeur identifiable.	
	Tis	Carcinome in situ.	
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).	
		T1a(mi) : Adénocarcinome minimalement-invasif	
		T1a : ≤ 1cm	
		T1b : > 1 cm et ≤ 2 cm	
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, - envahissement de la plèvre viscérale, - existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive	
		T2a : > 3 cm mais ≤ 4 cm	
		T2b : > 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : - la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - le nerf phrénique, - la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.		
T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : - le médiastin, - le coeur ou les gros vaisseaux, - la trachée, ou la carène - le diaphragme, - le nerf récurrent, - l'œsophage, - un(des) corps vertébral(aux).		



N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
M- Métastases	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment ; ainsi que l'évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2).
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

V.2. Classification par stades

Les différents stades TNM sont regroupés en stade allant de I à IV.

- Carcinome occulte Tx N0 M0
- Stade 0 Tis N0 M0
- Stade IA-1 T1a(mi) N0 M0 ou T1a N0 M0
- Stade IA-2 T1b N0 M0
- Stade IA-3 T1c N0 M0
- Stade IB T2a N0 M0
- Stade IIA T2b N0 M0

N - Adénopathies M- Métastases

- StadelIBT1,2N1M0ouT3N0M0

- StadelIIAT1,2N2,M0ouT3N1M0ouT4N0,1M0
- Stade IIIB T1,2 N3 M0 ou T3,4 N2 M0
- Stade IIIC T3,4 N 3 M0
- Stade IV-A Tout M1a Tout M1b
- Stade IV-B Tout M1

	N0	N1	N2	N3	M1a Tout N	M1c Tout N
T1a	Ia-1	Ib	IIa	IIb	IV-a	IV-b
T1b	Ia-2	Ib	IIa	IIb	IV-a	IV-b
T1c	Ia-3	Ib	IIa	IIb	IV-a	IV-b
T2a	Ib	Ib	IIa	IIb	IV-a	IV-b
T2b	Ia	Ib	IIa	IIb	IV-a	IV-b
T3	Ib	IIa	IIb	IIc	IV-a	IV-b
T4	IIa	IIa	IIb	IIc	IV-a	IV-b

VI. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE AU MAROC

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde [1]. En 2020, Le cancer du poumon a représenté la deuxième localisation en termes de fréquences (2,21 millions de cas) et la première cause de décès par cancer, avec environ 1,8 million de décès (18% des décès par cancer), selon le rapport «Global Cancer Statistics 2020» de l'Américain Cancer Society (ACS) et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [2].

La particularité de ce cancer est que son principal facteur de risque est très bien connu à savoir le tabagisme et il est évitable. Il existe une certaine disparité entre les différents pays. Ainsi, Il est l'une des principales causes de décès chez les hommes comme chez les femmes et constitue la principale cause de décès par cancer chez les femmes dans 28 pays. C'est en Amérique du Nord, en

Europe du Nord et de l'Ouest, en Chine, Australie et Nouvelle-Zélande que l'on observe les taux d'incidence les plus élevés chez les femmes. L'incidence en Afrique est probablement sous-estimée du fait de la qualité des estimations [2].

Pour aborder l'épidémiologie du cancer broncho pulmonaire, une recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données nationales et internationales pour les paramètres suivants :

- L'incidence du cancer du poumon au Maroc ;
- La mortalité par cancer du poumon ;



- La part attribuée au tabac dans l'incidence et la mortalité par cancer du poumon
- Le coût direct médical du la prise en charge du cancer du poumon Les sources consultées sont :
- Le registre des cancers du Grand-Casablanca 2013 - 2017;
- The National Library of Medicine / National Institutes of Health Pubmed
- La base de données de mortalité de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La méthode de standardisation directe sur la structure d'âge de la population Marocaine a été utilisée [source : Haut-Commissariat au Plan] pour estimer le nombre de cas incident au niveau national. Le coût indirect de la mortalité a été estimé par la méthode du capital humain recommandée par l'OMS [3].

VI.1. Incidence du cancer du broncho pulmonaire

Le cancer du poumon représente la localisation la plus fréquente chez homme et la deuxième localisation chez les deux sexes confondus représentant 12,4% du total des cas incidents ; 26% de tous les cancers de l'homme versus 2,9% chez la femme. Son incidence brute était de 25,3 pour 100000 chez l'homme et de 3,9 pour 100000 chez la femme. Les taux d'incidence augmentent avec l'âge pour atteindre un pic de 203,2/100000 hommes chez la tranche d'âge 65-69 ans. Plus de la moitié des cas (56%) sont survenus chez les personnes âgées entre 55 et 69 ans [4].

En appliquant les taux d'incidence standardisée sur la population Marocaine en 2019, on estime le nombre de nouveau cas annuellement à 5000 dont 86.6% chez l'homme.

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome représentant 43,3% des cas, suivi du carcinome non spécifié dans 24,6% des cas, puis le carcinome épidermoïde retrouvé dans 14,6% des cas. Le type histologique n'était pas spécifié dans 12% des cas comme le montre la figure 1 [4].

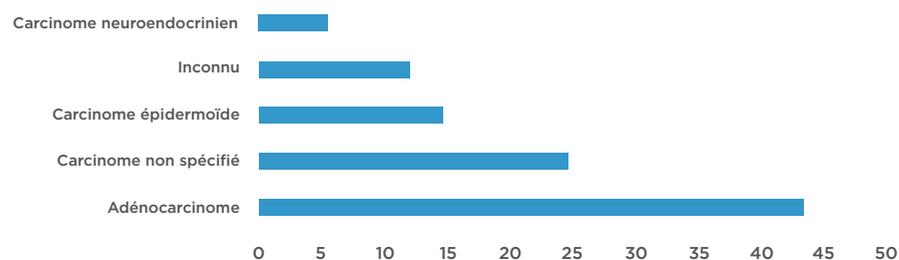


Figure 1 - Répartition des cas de cancer du poumon selon le type histologique

(2013 - 2017). Source : Registre de cancer du Grand Casablanca. Rapport d'incidence 2013 - 2017

Quant au stade diagnostique, il a été renseigné dans près de la moitié (48%) des cas dont plus des trois quarts (76,5%) diagnostiqués au stade IV.

VI.2. La mortalité

En 2019, le cancer broncho pulmonaire a causé 5200 décès au Maroc dont 4700

(90,4%) chez l'homme. Près de la moitié des décès survenus chez l'homme (44,7%) concernaient la tranche d'âge 60-69 ans [5].

VI.3. Coût du cancer broncho pulmonaire

Le coût direct médical de la prise en charge du cancer du poumon durant la première année suivant le diagnostic est estimé entre 3420 et 4600 US\$ selon les stades [6]. Ainsi le coût direct médical au niveau national est estimé à 18.500.000 US\$.

Les années de vie perdues à cause du cancer broncho pulmonaire en 2019 sont estimées à 24114 dont 85,7% sont attribuées au tabac comme le montre le tableau 2.

Tableau 2. Années de vie perdues (AVP) et années de vie perdue attribuée au tabac (AVPT) selon le sexe

Hommes		Femme		Total	
AVP	AVPT	AVP	AVPT	AVP	AVPT
21533	19595	2581	1110	24114	20706

Ainsi, le coût indirect de la mortalité par cancer du poumon au Maroc est estimé à 77 888 000 US dollars dont 85,7% sont attribuées au tabac.

VI.4. Le tabagisme principal facteur de risque

Au Maroc, la prévalence du tabagisme reste importante malgré sa relative diminution durant la dernière décennie. Les dernières données proviennent de l'enquête nationale sur les facteurs de risque communs des maladies non transmissibles 2017-2018 [7]. Selon ses résultats, la prévalence de l'utilisation de toutes formes de tabac était de 13.4%. En 2006, selon les données de l'enquête nationale MARTA, la prévalence du tabac chez la population adulte Marocaine était de 18,4% ; 31.5% chez les hommes et 3.1% chez les femmes [8].

Une ancienne étude cas témoins à Casablanca publiée en 2002 avait montré un odds ratio (OR) variant de 1,79 (IC 95% : 0,47 à 6,79) pour les anciens fumeurs légers à 26,07 (6,58 à 103,27) pour les gros fumeurs actuels au moment de l'apparition de la maladie. D'autres risques légèrement accrus de cancer du poumon ont été trouvés pour l'exposition au tabagisme passif (1,36 ; 0,71-2,62), les expositions professionnelles (1,75 ; 0,84-3,63) [9].

Une étude a montré que les fractions de l'incidence attribuables au tabac sont de 87% chez l'homme et 25% chez la femme [10]. Ainsi, 3937 nouveaux cas du cancer du poumon avaient été attribués au tabac dont 95,7% chez l'homme comme le montre le tableau 3.



Tableau 3. Cas incidents et cas attribués au tabac au niveau national selon le sexe (2019)

Hommes		Femme		Total	
Nouveaux cas	Cas attribuables au tabac	Nouveaux cas	Cas attribuables au tabac	Nouveaux cas	Cas attribuables au tabac
4334	3770	666	167	5000	3937

Les fractions attribuables au tabac dans la mortalité par cancer du poumon sont de 91% chez l'homme et 43% chez la femme [11]. Ainsi, 4492 décès par cancer du poumon avaient été attribués au tabac dont 95,2% chez l'homme. Le tableau 4 montre les décès estimés et ceux attribués au tabac selon le sexe et les tranches d'âge.

Tableau 4. Décès estimés et attribués au tabac selon le sexe et les tranches d'âge (2019)

Tranches d'âge	Hommes		Femmes		Total	
	Décès	Décès attribués au tabac	Décès	Décès attribués au tabac	Décès	Décès attribués au tabac
30-49 ans	700	637	100	43	800	680
50-59 ans	1900	1729	200	86	2100	1815
60-69 ans	2100	1911	200	86	2300	1997
Total	4700	4277	500	215	5200	4492

VI.5. Rôle de la pollution de l'air

Bien que le tabagisme représente la majorité des cancers du poumon, un nombre important de cas de cancer du poumon sont observés chez les non-fumeurs. La pollution de l'air ambiant extérieur et exposition à d'autres agents inhalables, tels que la combustion domestique de combustibles solides, le radon résidentiel, la fumée de tabac secondaire, l'amiante, certains métaux et produits chimiques organiques, et le travail dans la fabrication de caoutchouc, le pavage, la toiture, la peinture ou la cheminée le balayage et d'autres expositions professionnelles ont également été associés au risque de cancer du poumon [12, 13, 14].

Une méta-analyse des résultats de 14 études sur la pollution de l'air extérieur menées principalement en Amérique du Nord et en Europe a signalé une augmentation statistiquement significative de 9% (IC à 95%, 4% à 14%) du risque d'incidence ou de mortalité par cancer du poumon pour chaque 10 µg/m³ d'augmentation des concentrations de PM_{2,5} et, dans 9 études sur les PM₁₀, une augmentation de 8% (IC à 95%, 0% à 17%) du risque par 10 µg/m³ [15].

Ces tendances ont été confirmées dans la région du grand Casablanca dans une étude publiée dans une thèse scientifique [16]

Par ailleurs, un rapport de la banque mondiale a montré que la pollution de l'air coût annuellement US\$ 1.14 milliard de dollars soit environ 1.05% du PIB en 2014.

La pollution externe serait responsable de trois quart de ce coût dans les villes : Casablanca, Tanger et Marrakech [17].

VII. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) sera le plus souvent diagnostiqué devant des signes fonctionnels thoraciques, extrathoraciques ou généraux. Il peut également être découvert de manière fortuite au cours d'un bilan pour une autre pathologie (BPCO).

La découverte fortuite est le plus souvent radiologique, à type de nodule ou de masse suspecte thoracique ou extra-thoracique.

Aux Etats-Unis et en Europe, des campagnes de dépistage avec des scanners thoraciques low-dose ont été débutées depuis quelques années chez les patients tabagique, permettant le diagnostic de cancers infracliniques [18, 19].

VII.1. Signes thoraciques

La majorité des signes surviennent à un stade déjà avancé, il faut donc que le praticien soit vigilant devant des symptômes respiratoires inhabituels.

Les principaux symptômes sont la toux (8-75%), la dyspnée (3-60%), la douleur thoracique (20-49%) et l'hémoptysie (6-35%) [20, 21].

Des épisodes infectieux répétés, cédant mal aux antibiotiques ou une toux et une dyspnée inhabituelles chez un patient BPCO doivent également alerter.

D'autres signes thoraciques peuvent être détectés à un stade avancé comme la dysphonie, la dysphagie et le syndrome cave supérieur (turgescence jugulaire, œdème en pélerine, télangiectasies, circulation veineuse collatérale, cyanose du visage)

L'association de radiculalgies du membre supérieur de territoire C8-D1 et de troubles sympathiques (syndrome de Claude-Bernard-Horner : myosis, ptosis, enophtalmie) est évocatrice d'un syndrome de Pancoast-Tobias survenant dans les localisations pulmonaires apicales.

VII.2. Signes extrathoraciques

Les signes extrathoraciques sont liés à l'atteinte métastatique. Les sites les plus fréquemment atteints sont le cerveau, l'os, le foie et les surrénales. D'autres organes peuvent être atteints de façon plus rare, lors de tumeurs le plus souvent indifférenciées (peau, ganglions périphériques, reins, rate, œil, sein...). Les manifestations cliniques les plus fréquemment révélatrices sont les douleurs osseuses (6-25%) et les manifestations neurologiques (céphalées, convulsions, déficit neurologique...) [20].

VII.3. Les syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques est un groupe de manifestations cliniques associées à des pathologies néoplasiques non liées à un effet physique direct de la tumeur primitive ou ses localisations métastatiques.

Ces manifestations sont le plus souvent liées à une sécrétion inappropriée d'un



peptide actif ou une hormone par la tumeur voire une réaction immunitaire croisée entre les cellules tumorales et les cellules hôtes.

Le CBP est le cancer qui présente le plus de manifestations paranéoplasiques, elles sont présentes dans 10% des cas [20].

Les manifestations endocriniennes les plus fréquentes sont l'hypercalcémie maligne (sécrétion inappropriée de PTH ou équivalent), l'ostéoarthropathie hypertrophique pulmonaire (hippocratisme digital et arthralgies inflammatoires des grosses articulations), le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et le syndrome de Cushing. D'autres manifestations sont possibles : l'hypoglycémie, l'acromégalie, l'hyperthyroïdie, le syndrome carcinoïde et la gynécomastie [22].

La maladie thromboembolique est également fréquente lors des CBP et résiste aux antivitamines K.

Des manifestations neurologiques peuvent également révéler ou émailler l'évolution du CBP. Le syndrome de Lambert-Eaton est le plus fréquent. Il s'agit d'une atteinte pré-synaptique de la jonction neuromusculaire d'origine auto-immune et se manifeste par une fatigabilité musculaire proximale [22].

D'autres atteintes neurologiques et musculaires ont été décrites le plus souvent lors des carcinomes bronchiques à petites cellules : encéphalomyélite, encéphalite limbique, dégénérescence cérébelleuse subaiguë, neuropathie sensorielle subaiguë, dermatomyosite...[22].

VII.4. Les signes généraux

Le CBP peut être révélé par une altération de l'état général : amaigrissement (0 à 68%), fièvre (0 à 20%), asthénie (0 à 10%) et anorexie [20].

VIII. BILAN INITIAL

Ce bilan a pour but l'obtention d'un diagnostic histologique du CBP, d'effectuer un bilan d'extension au moins loco-régional et évaluer l'état général du patient pour le traitement éventuel.

VIII.1. Clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique permettront de rechercher les facteurs de risque de CBP (tabagisme, exposition professionnelle ou domestique...), évaluer l'état général par le performans status (PS) et rechercher les signes d'extension locorégionale (adénopathies, syndrome cave) ou métastatiques (os, foie, plèvre, cerveau...). Il permettra également de dépister les éventuels syndromes paranéoplasiques (hippocratisme digital, déficit musculaire, phlébite...).

Tableau 5. Index de performance (performans status) de l'organisation mondiale de la santé

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

VIII.2. Bilan de l'imagerie

VIII.2.1. Radiologie

Un cancer suspecté sur une radiographie thoracique, nécessite le recours à un scanner thoracique couvrant les surrénales avec injection de PDC iodé au temps portal. Celui-ci permet une caractérisation tissulaire, une localisation et une évaluation du volume tumoral précis, et permet de chercher les critères en faveur de la malignité qui vont indiquer une biopsie.

La localisation précise du processus dans le poumon et par rapport à l'arbre bronchique oriente vers la voie de biopsie (per endoscopique en cas de processus proximal et transpéritoneale guidée par imagerie en cas de processus périphérique).

L'IRM a parfois une place pour établir la résecabilité d'une lésion en évaluant les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires et nerveuses.

La TDM thoracique reste l'examen de référence pour déterminer la taille de la tumeur et ses rapports avec les structures avoisinantes.

VIII.2.2. TEP Scanner

Le TEP-Scanner n'a pas de place dans le bilan initial diagnostique du cancer broncho-pulmonaire.

VIII.2.3. Gestion du nodule pulmonaire de découverte radiologique

Un cancer pulmonaire peut être détecté de manière fortuite sur un scanner thoracique. Celui-ci précise alors les signes de suspicion de malignité : taille, contours, contenu (verre dépoli, solide, cavitation, calcification...) et propose une conduite à tenir selon les recommandations de la Fleischner Society 2017 (Tableau 6)

Le nodule est ainsi classé bénin, suspect de malignité ou indéterminé. Une surveillance par scanner sans injection de PDC iodé est nécessaire (3 mois, 6 mois, 12 mois, 2 ans).

Les recommandations de l'American College of Chest Physician [23] et les recommandations de la société française de médecine nucléaire pour l'utilisation de la TEP en cancérologie [24] préconisent la réalisation d'une TEP au FDG pour caractériser un nodule pulmonaire solitaire solide mesurant plus de 8 mm, découvert



à la tomographie par émission de positons. Plusieurs méta-analyses ont souligné les performances élevées de la TEP dans cette indication, Basso Dias et col. ont conclu à une sensibilité de 78% et une spécificité de 81%, une VPP de 79% et une VPN de 77% [25, 26].

Certaines lésions inflammatoires ou infectieuses peuvent être à l'origine de faux positifs [27]. Ainsi, un examen TEP positif doit faire indiquer une vérification histologique car le risque de faux positifs est non négligeable puisque la tuberculose sévit en mode endémique dans notre pays.

A l'opposé, certains types histologiques (adénocarcinomes lépidiques et tumeurs carcinoïdes) peuvent être à l'origine de faux négatifs à la TEP d'où la nécessité d'une surveillance scanographique prolongée chez les patients à risque (clinico-radiologique) [28]. Concernant les nodules mixtes ayant une composante en verre dépoli, l'American College of Chest Physician recommande chez les

patients présentant un nodule mixte avec composante solide mesurant plus de 8 mm de diamètre, de réaliser une TEP au FDG pour les nodules qui persistent sur la TDM thoracique de surveillance à 3 mois [23]. Cependant, une TEP négative ne doit pas rassurer faussement le clinicien vu que certaines lésions cancéreuses de ces nodules avec composante en verre dépoli sont faiblement hypermétaboliques et peuvent être responsables de faux négatifs. Il faut donc rappeler la nécessité d'une surveillance scanographique prolongée dans ces situations [29, 30, 31].

- **TEP au FDG est recommandée :**
 Pour caractériser un nodule pulmonaire solide de plus de 8 mm de grand axe, sans critères suggestifs de bénignité sur l'examen tomographique avec injection de produit de contraste. Un examen TEP positif indique une vérification histologique car risque de faux positifs ; le Maroc étant une zone endémique de la tuberculose.
- **TEP au FDG peut être proposée « dans le cadre d'une RCP » :**
 Pour caractériser un nodule pulmonaire mixte (sub-solide) avec composante solide mesurant plus de 6 mm de grand axe, ayant persisté ou augmenté de taille sur la TDM de surveillance réalisée à 3 mois.
- **La TEP au FDG n'est pas recommandée :**
 Pour la détermination du stade T sauf dans les formes localement avancées pour déterminer de façon précise les limites de la tumeur avant traitement par radiothérapie.

Tableau 6. Gestion du nodule pulmonaire solitaire selon les recommandations de la Fleischner Society 2017

Nodules solides	Taille			Commentaires
	< 6 mm	6-8 mm	> 8 mm	
Faible risque	Pas de suivi de routine	CT à 6-12 mois, puis considérer à 18-24 mois	Considérer CT, PET/CT ou biopsie à 3 mois	Nodules < 6 mm : certains patients à haut risque avec des critères morphologiques suspects du nodule et/ou une localisation lobaire supérieure peuvent avoir besoin d'un suivi à 12 mois
Haut risque	CT optionnel à 12 mois	CT à 6-12 mois, puis à 12-24 mois	Considérer CT, PET/CT ou biopsie à 3 mois	Nodules < 6 mm : certains patients à haut risque avec des critères morphologiques suspects du nodule et/ou une localisation lobaire supérieure peuvent avoir besoin d'un suivi à 12 mois
Nodules subsolides	Taille			Commentaires
	< 6 mm	≥ 6 mm		
Non solide (verre dépoli)	Pas de suivi de routine	CT à 6-12 mois pour confirmer la persistance, puis CT tous les 2 ans jusqu'à 5 ans		Pour certains nodules < 6 mm suspects, considérer un suivi à 2 et 4 ans
Mixte (composante solide)	Pas de suivi de routine	CT à 3-6 mois pour confirmer la persistance. Si inchargé et composante solide < 6 mm, CT annuel pendant 5 ans		Les nodules persistants avec composante solide ≥ 6 mm sont considérés comme hautement suspects

VIII.3. Les prélèvements à visée anatomopathologique

Le diagnostic histologique du CBP peut être obtenu par plusieurs techniques :

- Tumeur primitive : biopsie endoscopique, biopsie transpariétale sous scanner thoracique, vidéothoroscopie, thoracotomie.
- Adénomégalies : biopsie d'un ganglion périphérique, biopsie à l'aveugle per-endoscopique, médiastinoscopie cervicale, biopsie par échocardiographie bronchique (EBUS) ou œsophagienne (EUS), vidéothoroscopie, thoracotomie.
- Métastases : en fonction du site.

Les prélèvements doivent être de bonne qualité et renseigner en même temps sur l'histologie et l'extension métastatique.

VIII.3.1. La fibroscopie bronchique

Cet examen doit être précédé d'un scanner thoracique permettant d'orienter les prélèvements. La fibroscopie est réalisée lorsque la lésion est centrale et accessible aux biopsies. La sensibilité des prélèvements endobronchiques est intéressante (43 à 93%) selon les études. La réalisation de brossages et d'aspiration bronchique augmente cette sensibilité.

Selon une méta-analyse américaine réalisée en 2007, regroupant 35 études et 4507 patients, la sensibilité des biopsies était de 74%, des brossages de 59% et des aspirations de 48 % avec une sensibilité globale de 88% [32].

Par contre, la réalisation du brossage et de l'aspiration avant ou après les biopsies ne semble pas influencer sur la performance de l'examen.

En cas de lésion endobronchique visible, les différents prélèvements perendoscopiques ont une bonne rentabilité avec une sensibilité globale de 88 % si on associe biopsies, brossage et aspiration (Grade A).

Concernant le nombre de biopsies à réaliser, il varie selon les équipes entre 5 et 10 biopsies. En cas de lésion endobronchique visible, Gellert et al, ont obtenu 90% de rentabilité avec 5 biopsies [33]. Une autre étude en propose 10 pour une meilleure rentabilité [34]. Compte-tenu des performances actuelles de la cancérologie et du développement des thérapies ciblées, un matériel suffisant est nécessaire, 10 biopsies semblent donc raisonnables, 5 pour le diagnostic histologique et immuno-histo-chimique et 5 autres pour le phénotypage et le génotypage.

Il semble raisonnable de proposer une dizaine de biopsies bronchiques pour les diagnostics histologique, immunohisto-chimique et phénotypique du CBP (Grade C4).

La sensibilité des biopsies et brossages est plus faible lorsque la tumeur est périphérique. Elle varie en fonction de la taille de la lésion (60% pour les lésions de plus de 2 cm et 30% pour les autres) [35]. Des techniques plus modernes ont été développées (endoscopie virtuelle, échographie radiale, navigation électromagnétique) augmentant cette sensibilité à 70%, mais malheureusement non disponibles au Maroc [36, 37, 38].

La sensibilité des biopsies et brossages bronchiques est de 60 % pour les lésions de plus de 2 cm et environ de 30 % pour les lésions de moins de 2 cm (Grade B)

VIII.3.2. La biopsie transpariétale

En cas de lésion périphérique de plus d'un centimètre, une biopsie transpariétale guidée par scanner ou échographie peut être rentable avec une sensibilité de 90% [35].

Les risques de cette technique sont principalement le pneumothorax dans 15% des cas, nécessitant parfois un drainage (7 % des biopsies) et les hémoptysies (1%) [39].

Une biopsie transpariétale réalisée par scanner ou échographie à une sensibilité de 90% en cas de lésion de plus d'1 cm (Grade B)

VIII.3.3. L'exploration des adénopathies

Les adénomégalies médiastinales peuvent être explorées par ponction sous-carénaire à l'aveugle per-endoscopique par aiguille de Wang, par EBUS, par EUS, par médiastinoscopie cervicale ou par thoracotomie. Le scanner permet de choisir la technique en fonction des aires ganglionnaires envahies [35]:

- Ponction à l'aveugle per-endoscopique : aires 4, 7, 10 et 11 (sensibilité de 70 à 80%)
- Ponction par EBUS : 2, 4, 7, 10 et 11 (sensibilité de 90%)
- Ponction par EUS : 4L, 5, 7, 8 et 9 (sensibilité de 90%)
- Médiastinoscopie cervicale : 1, 2, 4, 7 et 10R (sensibilité de 90%)

Lorsque le diagnostic ne peut être obtenu par ces techniques ou en cas de nodule isolé, une exploration chirurgicale par vidéothoracoscopie ou thoracotomie peut être envisagée.

Les différentes techniques de prélèvement médiastinal (EBUS, EUS, ponction à l'aveugle, médiastinoscopie, thoracotomie) ont une bonne rentabilité en fonction des aires ganglionnaires intéressées (Grade A).

VIII.3.4. Autres moyens de prélèvements à visée anatomopathologique

- La ponction biopsie pleurale : La ponction biopsie pleurale est recommandée pour confirmer le diagnostic métastatique de la plèvre avant de discuter la prise en charge du CBP.
- Biopsie d'un autre site périphérique : nodule sous cutané suspect, ou masse pariétale

IX. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

IX.1. Carcinome bronchopulmonaire non à petites cellules

IX.1.1. Diagnostic positif

Le diagnostic positif du CBPNPC se pose sur prélèvement tissulaire, concerté entre les différents acteurs (clinicien, radiologue, anatomopathologiste). Il peut s'agit

soit d'une biopsie tissulaire (biopsie bronchique, biopsie transpariétale, biopsie pleurale ou d'un autre site métastatique...), soit de l'examen d'une pièce opératoire en cas de chirurgie première. Les interventions nécessitant une anesthésie générale (médiastinoscopie, thoracoscopie...) peuvent également être réalisées [40].

Les examens cytologiques permettent également de poser le diagnostic mais ils doivent être accompagnés de la réalisation de cytoblocs. L'écho-endoscopie bronchique avec ponction trans-bronchique écho-guidée (EBUS) est indiquée dans l'exploration des ganglions médiastinaux et hilaires et doit être réalisée par une équipe entraînée [41].

Quelle que soit leur nature, les prélèvements réalisés doivent être acheminés immédiatement au laboratoire d'Anatomie Pathologique et transmis avec un bon d'examen précisant les renseignements cliniques. Les prélèvements tissulaires doivent être fixés dans du formol à 10% entre 6 et 48h (en fonction du volume du prélèvement) et examinés après inclusion en paraffine.

Le respect des conditions pré-analytiques est fondamental pour garantir une bonne qualité du tissu permettant de réaliser les examens immunohistochimiques et de biologie moléculaire nécessaires au diagnostic du CBPNPC.

Le pathologiste et son équipe doivent utiliser des stratégies d'optimisation du tissu pour permettre de réaliser tous les examens immunohistochimiques et de biologie moléculaire nécessaires au diagnostic du CBPNPC [40]. Une des stratégies recommandées est de réaliser, d'emblée, une vingtaine de lames blanches, évitant les recoupes qui consomment du tissu inutilement.

Le diagnostic histologique du CBPNPC se fait selon la classification histopathologique de l'OMS dont la dernière version (5e édition) date de 2021 [42, 43]. Le terme de « carcinome non à petites cellules sans autre indication » doit être évité au maximum. En effet, il est important de préciser autant que possible la différenciation (glandulaire ou malpighienne), vu les implications thérapeutiques différentes. Pour cela, le pathologiste peut utiliser diverses techniques pour apprécier la différenciation :

- Morphologie à la coloration standard (hématoxyline-éosine) : formation de glandes versus aspect malpighien
- Colorations spéciales : colorations des mucines
- Immunohistochimie : commencer par TTF-1 et p40. En cas de négativité des 2 anticorps, on peut étendre à Napsine A et p63 ou cytokératine 5/6 [44]. Il faut utiliser le moins d'anticorps possible (idéalement 2 anticorps) pour parvenir au diagnostic dans un souci d'économie de tissu.



Diagnostic positif :

- Le diagnostic histologique du CBPNPC doit se faire selon la classification histopathologique de l'OMS (5e édition, 2021) (grade A).
- Le terme de « carcinome non à petites cellules sans autre indication » doit être évité au maximum et la différenciation glandulaire ou malpighienne doit être précisée le plus possible, vu les implications thérapeutiques, en mettant en œuvre toutes les techniques à disposition (morphologie, colorations des mucines et immunohistochimie utilisant le panel TTF- 1/p40 en première intention puis Napsine A/p63 ou cytokeratine 5/6 en deuxième ligne (Grade B).

IX.1.2. Testing moléculaire et facteurs prédictifs

Le développement de thérapies ciblées efficaces, ainsi que de l'immunothérapie, désormais dans les standards thérapeutiques aujourd'hui, impose la recherche d'un certain nombre d'anomalies moléculaires utiles à la décision thérapeutique.

L'indication de testing moléculaire se pose pour tous les adénocarcinomes (histologies « non épidermoïdes »), de stade localement avancé ou métastatique, ainsi que chez les patients ayant des histologies non de type adénocarcinome mais pour lesquels il existe une forte suspicion de présence d'un driver oncogénique, à savoir, âge jeune (surtout avant 50 ans) et absence de tabagisme [45].

Les échantillons à tester peuvent être frais, congelés ou fixés au formol 10%. Il ne faut pas tester les échantillons ayant séjourné dans des fixateurs contenant des métaux lourds (Zenker, B5, acid zinc formalin) ou dans des solutions acides (Bouin, décalcifiants) [45].

Les gènes à tester comprennent, au minimum, EGFR, ALK et ROS1. Ainsi, ce sont les anomalies à rechercher systématiquement lorsqu'il y a suffisamment de matériel disponible et en cas d'indication avérée [45].

Toutefois, de plus en plus d'autres anomalies moléculaires deviennent de plus en plus ciblables, comme BRAF, RET, HER2, KRAS et MET. En cas de négativité du panel initial, il est possible d'élargir à ce panel complémentaire s'il existe un projet thérapeutique et une possibilité d'accès à la thérapie correspondante [45]. Un profilage génomique large par séquençage haut débit peut également constituer une alternative de caractérisation moléculaire [46].

Il peut être recouru à l'utilisation de la technologie de séquençage haut débit (ou « NGS ») permettant de tester un grand nombre d'anomalies moléculaires, y compris toutes celles citées plus haut, sur un même prélèvement.

- Concernant les mutations EGFR, il faut rechercher les mutations activatrices au niveau des hot spots comprenant les exons 18 à 21 (incluant au minimum les codons 709 et 719, la délétion 768 de l'exon 19, les insertions de l'exon 20, 790, 858, and 861).

Il existe de nombreuses techniques pour rechercher les mutations EGFR et il n'y a pas de technologie idéale de détection à utiliser pour rechercher mutations EGFR. Chaque laboratoire doit choisir en fonction de son contexte et de son expérience et doit respecter les règles de bonne pratique et avoir un programme d'assurance

qualité. On peut utiliser les techniques non ciblées (ex., séquençage de Sanger ou séquençage direct de l'ADN, le pyroséquençage...) ou des méthodes ciblées (comme la RT-PCR...). Le séquençage haut débit est également une option [45].

Les discordances du statut EGFR entre primitif et secondaire étant très rares et les mutations addicatives étant en général stables et diffuses, on peut choisir le choisir le prélèvement le plus rentable/disponible/facile (en dehors de la rechute après TKI où recherche résistance), primitif ou métastatique, de même pour les tumeurs primitives multiples qui, en général, présentent le même profil mutationnel.

La recherche de mutations secondaires, de résistance, qui se développent généralement chez les patients sous EGFR TKI au bout de 1-2 ans, doit obligatoirement inclure la recherche de la mutation T790M de l'exon 20 qui représente 50 à 60% des mutations secondaires acquises. Cette mutation peut également être recherchée la technique de la biopsie liquide, sur ADN tumoral circulant, selon une technique validée. Cette technique n'ayant une sensibilité que de 50 à 70% (étant un évènement sous-clonal), en cas de négativité du test, il convient de recourir au tissu. La biopsie liquide peut également être utilisée d'emblée en cas d'impossibilité d'obtenir un échantillon tissulaire au moment de la progression [45].

- S'agissant des réarrangements ALK, l'utilisation de l'immunohistochimie est suffisante, à condition d'utiliser un clone validé (ex. : clones 5A4 et D5F3) et une technique adaptée. Le recours à l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) se fait en cas de doute ou de résultat immunohistochimique indéterminé [45, 47].
- S'agissant du réarrangement de ROS1, l'immunohistochimie, recourant au clone D4D6, ne peut être utilisée que comme une méthode de screening, tout résultat positif devant être ensuite confirmé obligatoirement par une technique moléculaire, à savoir FISH, RT-PCR ou NGS [45, 47].
- La recherche de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales par méthode immunohistochimique doit également être réalisée pour tous les carcinomes non à petites cellules stades IIIA non résécable à IV [48]. Depuis les études positives d'interchangeabilité entre les différents clones, il est possible d'utiliser un des clones validés internationalement, comme les clones 22C3, 28.8, SP263 tout en respectant les règles d'assurance qualité [49], toutefois, il est conseillé de recourir aux kits de diagnostic et d'utiliser la plateforme correspondante (Ventana pour SP263 et Dako pour 22C3 et 28.8). L'interprétation doit se faire en prenant en compte les cellules tumorales et utiliser le score TPS (Tumor Proportion Score), les seuils étant 1% et 50% [50].



Testing moléculaire et facteurs prédictifs :

- Tous les adénocarcinomes (histologies « non épidermoïdes »), de stade localement avancé ou métastatique, et les histologies non de type adénocarcinome mais pour lesquels il existe une forte suspicion de présence d'un driver oncogénique (âge jeune inférieur à 50 ans, absence de tabagisme) doivent être testés pour les biomarqueurs du CBPNPC (grade A).
- Les gènes à tester comprennent, au minimum, EGFR, ALK et ROS1 (grade A). En cas de négativité du panel initial, il est possible d'élargir ce panel s'il existe un projet thérapeutique et une possibilité d'accès à la thérapie correspondante (grade C). Le profilage génomique large peut également constituer une option (grade C).
- La recherche de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales par méthode immunohistochimique doit également être réalisée pour tous les carcinomes non à petites cellules stades IIIA non résécables à IV (grade A), dans le respect des règles d'interchangeabilité des anticorps et des plateformes (grade B). L'interprétation doit utiliser le score TPS (Tumor Proportion Score), les seuils étant 1% et 50% (grade C).

IX.2. Carcinome neuroendocrine à petites cellules

IX.2.1. Diagnostic positif

Les impératifs techniques concernant le prélèvement et sa gestion s'appliquent également au diagnostic du carcinome à petites cellules (CPC). Le diagnostic est suspecté dès le faible grossissement en montrant une prolifération tumorale présentant d'importants artéfacts d'écrasement, et adoptant une architecture organoïde, parfois peu prononcée [46]. Il peut exister des aspects combinés de CPC avec une composante neuroendocrine à grandes cellules (dans ce cas, un minimum de 10% de composante à grandes cellules est requis) ou avec une composante non à petites cellules (adénocarcinome, carcinome épidermoïde...).

Le diagnostic de CPC est un diagnostic morphologique, toutefois, une étude immunohistochimique est très fortement recommandée [46]. Il n'y a pas de consensus sur le nombre de marqueurs à utiliser, il est généralement admis que le CPC exprime la cytokératine AE1/AE3 et CAM5.2 pour les marqueurs épithéliaux, et CD56, chromogranine A, synaptophysine et INSM1 pour les marqueurs neuroendocrines (en sachant que 5 à 10% des CPC sont négatifs aux marqueurs neuroendocrines).

IX.2.2. Testing moléculaire et facteurs prédictifs

Il n'y a pas, aujourd'hui, d'indication consensuelle de testing moléculaire concernant le CPC. Toutefois, en cas de présence d'un composant adénocarcinomateux au sein d'un CPC chez un patient non-fumeur ou petit fumeur, la recherche des mutations EGFR, ALK et ROS1 est indiquée.

X. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Le bilan préthérapeutique est une étape fondamentale dans la prise en charge du cancer bronchique, il vise à sélectionner les patients opérables, vu que le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale.

Ce bilan doit répondre à 2 questions :

- Le cancer est-il résécable au plan carcinologique ?

C'est l'indication du bilan d'extension qui va évaluer l'extension intrathoracique et extrathoracique. Pour chacune de ces étapes, il faut passer d'abord par un bilan clinique et ensuite par une imagerie et un bilan endoscopique guidés par les données de l'examen clinique.

- Le malade est-il opérable ?

C'est le bilan d'opérabilité : Si le malade n'est pas opérable, il faut néanmoins rechercher les contre-indications aux autres thérapeutiques (RTH, CTH, autres thérapies).

Le bilan d'extension permettra la classification de la tumeur (TNM) puis sa stadification lesquels stades auront un impact thérapeutique et pronostique. Les décisions thérapeutiques seront tenues lors des réunions de concertation pluridisciplinaire.

X.1. Bilan d'extension X.1.1. Bilan clinique : [51]

Un bilan clinique minutieux doit rechercher des signes en rapport avec l'extension locorégionale ou à distance de la tumeur.

X.1.1.1. Les signes en rapport avec une extension intrathoracique

- Envahissement médiastinal : Adénopathies

Tous les organes du médiastin peuvent être envahis par la tumeur elle-même ou par des adénopathies médiastinales

- **Envahissement médiastinal: Adénopathies, gros vaisseaux, nerfs et œsophage...**

- Tous les organes du médiastin peuvent être envahis par la tumeur elle-même ou par des adénopathies médiastinales.
- Dysphonie par atteinte du nerf récurrent, surtout gauche dans son trajet médiastinal, au niveau de la fenêtre aorto-pulmonaire.
- Dysphagie par compression ou envahissement de l'œsophage,
- Syndrome veine cave supérieur par compression ou envahissement de la veine cave supérieure réalisant un tableau clinique fait d'œdème du visage, du cou, voire des membres supérieurs, circulation veineuse collatérale, dyspnée, toux.
- Hoquet par paralysie diaphragmatique due à l'atteinte du nerf phrénique.
- Syndrome de Claude Bernard Horner regroupant un ptosis, un myosis et une énoptalmie, ce syndrome est dû à l'envahissement ou la compression du plexus sympathique cervical.

- **Envahissement pleural**

- Manifestations pleurales sont essentiellement représentées cliniquement par une toux sèche, des douleurs thoraciques s'aggravant à l'inspiration et une dyspnée, à l'examen pleuropulmonaire un syndrome d'épanchement



liquidien, exceptionnellement un syndrome d'épanchement aérien en rapport avec un pneumothorax.

• **Envahissement péricardique**

- Douleur thoracique de siège précordiale ou rétrosternale, de durée et d'expression variables, en fonction de l'abondance de l'épanchement péricardique. Elle est majorée par l'inspiration profonde et soulagée par la position assise penchée en avant.
- Tableau clinique de tamponnade pouvant révéler un carcinome bronchogénique
- Arythmie : peut-être révélatrice d'une péricardite métastatique. -35-

• **Envahissement pariétal**

- Douleurs thoraciques : doivent faire rechercher une atteinte pleurale ou pariétale. Les tumeurs de l'apex sont très douloureuses du fait de leur siège avec atteinte de la paroi et des éléments nerveux adjacents.

Lorsque la tumeur est limitée par du parenchyme pulmonaire, elle n'est pas douloureuse ceci explique parfois le retard diagnostique.

Un cas particulier est le syndrome de Pancoast-Tobias, dû au développement d'une tumeur à l'apex du poumon, envahissant la paroi thoracique, le plexus brachial et le ganglion sympathique stellaire. La tumeur apicale s'accompagne alors d'une lyse costale, d'une névralgie cervico-brachiale C8- D1 et d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner (myosis, ptosis, enophtalmie)

X.1.1.2. Signes en faveur d'une extension extrathoracique

- Des métastases sont présentes au moment du diagnostic dans environ 50% des cancers bronchiques. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon, la plèvre, les surrénales, le foie, les os et le système nerveux central. Un grand nombre de symptômes peuvent accompagner ces métastases (douleurs osseuses, signes d'hypertension intracrânienne, céphalées, crises convulsives, troubles moteurs, etc.). Ces symptômes peuvent révéler le carcinome bronchique.
- Métastases ganglionnaires sont recherchées par un examen complet de toutes les aires ganglionnaires : sus-claviculaires, cervicales, axillaires...
- Métastases osseuses sont révélées par des douleurs osseuses souvent importantes, invalidantes et résistantes au traitement. Elles peuvent occasionner des fractures pathologiques ou des tuméfactions profondes fixes par rapport à l'os.
- Métastases cérébrales sont révélées par des céphalées, parfois par des crises comitiales, un déficit moteur ou un tableau d'hypertension intracrânienne.
- Métastases hépatiques sont souvent asymptomatiques, et peuvent être révélées par des douleurs abdominales, un ictère ou une hépatomégalie.
- Métastases surrénales sont souvent silencieuses et parfois révélées par des douleurs lombaires ou exceptionnellement par un tableau d'insuffisance

surrénalienne (hypotension, asthénie...)

- Autres : métastases sous-cutanées, musculaires ... X.1.2. Bilan de l'imagerie

X.1.2.1. Radiologie

- Le scanner thoracique permet de mettre en évidence :
- Une atteinte parenchymateuse pulmonaire, nodules dans le même lobe, dans un autre lobe homolatéral ou controlatéral.
- Une atteinte pleurale (épanchement pleural, épaissement pleural ou nodules pleuraux).
- Une atteinte pariétale : ostéolyse par contiguité ou extension dans les parties molles ou alors, lésions lytiques ou condensantes à distance du processus (localisations secondaires).
- Une atteinte médiastinale (vasculaire, trachéobronchique, oesophagienne) à type d'englobement, d'occlusion ou de bourgeon endoluminal ou encore de défaut d'opacification vasculaire (thrombose pulmonaire ou syndrome cave supérieur).
- Une extension ganglionnaire (aires médiastinales, sus claviculaires et axillaires). La TDM, décrit les ganglions anormaux (adénopathies) par leur taille (plus petit axe), leur nombre, et leur topographie.

L'hypertrophie ganglionnaire (petit axe supérieur à 10 mm) ne préjuge pas de leur nature néoplasique. Toutefois, il a été démontré que plus la taille est grande, plus l'envahissement néoplasique est fréquent.

De même le caractère arrondi, nécrosé, ou rehaussé par le contraste, constituent des signes de grande prédilection de malignité.

Toute suspicion d'atteinte ganglionnaire doit être vérifiée par une preuve cytologique ou anatomopathologique. L'intérêt de la TDM à ce moment- là est d'orienter vers la meilleure technique de staging invasif (médiastinoscopie ou EBUS) en fonction du site ganglionnaire à cibler.

- **Une extension à l'étage abdominal supérieur (foie et surrénales).**
- **L'IRM cérébrale :**

L'examen de référence pour la recherche de métastases cérébrales est l'IRM, plus sensible et plus spécifique que la TDM cérébrale avec injection de PDC. En cas de délai excessif et/ ou d'impossibilité de traitement à visée curative, une TDM pourrait être réalisée.

- **L'IRM médullaire :**

En cas de signe neurologique ou de suspicion d'extension dans le canal rachidien (cas des tumeurs de l'apex ou de la gouttière costo vertébrale), une IRM médullaire est réalisée afin de définir le degré d'extension intrarachidien et de décider des possibilités chirurgicales.



- **L'échographie thoracique :**

Réalisée en cas d'épanchement pleural pour évaluer son importance, son caractère cloisonné ou non et pour guider une ponction pleurale.

- Le scanner thoraco abdominopelvien avec injection iodée et avec étude osseuse pour évaluer l'extension à distance, est prescrit en l'absence de réalisation d'une TEP FDG.

X.1.2.2. TEP Scanner

- **Évaluation de la taille et des limites tumorales**

La TEP au FDG n'est pas utile pour la détermination du stade T sauf dans les formes localement avancées pour déterminer de façon précise les limites de la tumeur avant traitement par radiothérapie [52].

- **Évaluation du statut ganglionnaire**

La TEP au FDG a des performances insuffisantes (comprises entre 75% et 80%), en termes de sensibilité pour pouvoir exclure formellement une atteinte ganglionnaire métastatique [53, 54]. L'absence de fixation ganglionnaire médiastinale n'autorise pas à se passer d'explorations médiastinales complémentaires avant la chirurgie sauf dans des cas particuliers de tumeurs de taille inférieure à 3 cm et classées NO avec ganglions médiastinaux de taille inférieure à 1 cm de petit axe [55, 56, 57].

Par ailleurs, compte tenu des performances moins bonnes de la TEP au FDG dans les pays à forte incidence tuberculeuse, une confrontation aux données histologiques reste nécessaire si l'atteinte ganglionnaire est suspectée sur la TEP [58].

- **Évaluation d'une atteinte métastatique**

La TEP au FDG a néanmoins des performances excellentes (sensibilité de 93% et spécificité de 96 %) dans le bilan d'extension à distance, notamment surrénalien et osseux, dans les cas où la TDM thoraco-abdomino-pelviennne et cérébrale injectée réalisées en première intention ne montre pas de localisations à distance [59, 60].

La TEP au FDG est l'examen le plus performant pour la détection de métastases osseuses (sensibilité de 91% et spécificité de 98%), par rapport aux imageries conventionnelles (TDM ou IRM) et à la scintigraphie osseuse [61, 62].

Dans le cas particulier des patients oligométastatiques potentiellement éligibles à un traitement curatif, la TEP au FDG peut permettre de compléter le bilan d'extension [63, 64].

- **TEP au FDG est recommandée :**

Pour le bilan d'extension initial chez les patients opérables, en cas de tumeurs potentiellement résecables, après le bilan d'extension scanographique (Grade A).

Pour le bilan d'extension initial lorsqu'une radiothérapie à visée curative est envisagée, après le bilan d'extension scanographique (Grade A).

- **TEP au FDG peut être proposée « dans le cadre d'une RCP »:**

Pour compléter le bilan d'extension en cas de suspicion de maladie Oligo métastatique (après confirmation histologique du site métastatique) lorsqu'un traitement à visée curative est envisagé (Grade C).

X.1.3. Bilan endoscopique

X.1.3.1. Bronchoscopie souple

Il s'agit d'un examen fondamental dans le bilan d'extension avant toute décision thérapeutique. Etant un examen diagnostique, il est également un moyen indirect de suspecter les atteintes médiastinales en visualisant le refoulement, l'infiltration de la muqueuse bronchique, et des éperons. Elle précise l'étendue endobronchique de la tumeur et permet de réaliser des biopsies systématiques des éperons de division bronchique et de la carène [65]. En outre, l'examen endoscopique de tout l'arbre trachéobronchique peut permettre de déceler un cancer endobronchique synchrone radiologiquement occulte.

L'évaluation de l'extension endobronchique par une bronchoscopie souple est indispensable dans la discussion du geste opératoire à programmer (Grade B)

X.1.3.2. Echoendoscopie

L'écho-endoscopie trans-bronchique (EBUS) et trans-œsophagienne (EUS) sont des examens performants pour dépister l'extension vasculaire et à la paroi œsophagienne. Elle est indiquée pour confirmer la nature maligne d'une adénopathie suspecte à la TDM thoracique ou au TEP-TDM [66, 67].

L'échographie endo-bronchique permet l'exploration et la ponction des adénopathies 2, 3, 4, 7, 10, 11 (Figure 2 et tableau 7) [68]. L'échographie endo-œsophagienne permet l'exploration d'adénopathies sous-carénales (ganglion n°7), para-œsophagiennes (ganglions n°8) ou dans la fenêtre aorto-pulmonaire de manière inconstante (ganglion n°5).

La place exacte de cette technique dans la stratégie diagnostique pré- thérapeutique des cancers bronchiques dépend des conséquences de l'identification d'adénopathies médiastinales métastatiques sur la stratégie thérapeutique, en particulier chirurgicale [69].

X.1.3.3. Médiastinoscopie

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



L'expertise de l'extension médiastinale est décisive pour la conduite thérapeutique. Elle En pratique, la médiastinoscopie précise la nature néoplasique d'une adénopathie médiastinale hautement suspecte en TDM thoracique, ou en TEP-TDM différenciant les ganglions tumoraux et inflammatoires [70].

Il est recommandé que le bilan d'extension endoscopique du cancer bronchique soit établi par la méthode la moins invasive et la plus sûre (bronchoscopie souple avec biopsies, L'écho-endoscopie trans-bronchique (EBUS) et trans-œsophagienne (EUS) ou médiastinoscopie) (Grade C)

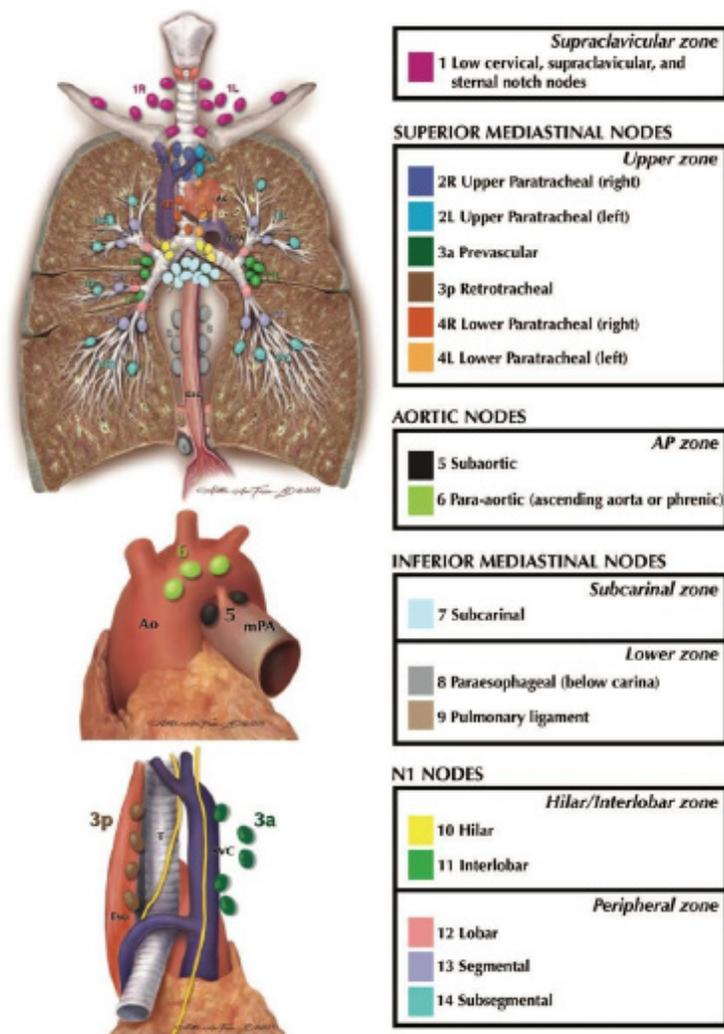


Figure 2. Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux [68]

Tableau 7. Les techniques de choix pour l'accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux pour le staging [71].

Site	Ganglion	Echo Endoscopie bronchique	Echo Endoscopie oesophagienne	Médiastino-scopie	Thoracoscopie gauche
2R	Chaîne para trachéale supérieure droite	Non accessible	Site accessible	Non accessible	Site accessible
2L	Chaîne para trachéale supérieure gauche	Non accessible	Site accessible	Non accessible	Site accessible
3A	Chaîne pré-vasculaire	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
3P	Chaîne rétrotrachéale	Accès inconstant	Non accessible	Site accessible	Accès inconstant
4R	Chaîne para trachéale inférieure droite	Non accessible	Accès inconstant	Non accessible	Site accessible
4L	Chaîne para trachéale inférieure gauche	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Accès inconstant
5	Ganglions sous aortiques	Site accessible	Accès inconstant	Site accessible	Non accessible
6	Ganglions para-aortique	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Non accessible
7	Ganglions sous carénaire	Non accessible	Non accessible	Non accessible	Non accessible
8	Ganglions para-oesophagiens	Site accessible	Non accessible	Site accessible	Non accessible
9	Ganglions du ligament triangulaire	Site accessible	Site accessible	Site accessible	Non accessible
10	Ganglions hilaires	Non accessible	Site accessible	Accès inconstant	Non accessible
11	Ganglions Interlobaires	Non accessible	Site accessible	Site accessible	Site accessible
12-14	Ganglions Intra-lobaire ;Lobaire 12 ;Segmentaire 13 ; Sous segmentaire 14	Accès inconstant	Site accessible	Site accessible	Site accessible

■ Site accessible
 ■ Accès inconstant
 ■ Non accessible



X.1.3.4. Thoracoscopie vidéo assistée

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

Pour diagnostiquer la cause d'une pleurésie qui accompagne un cancer bronchique, la thoracoscopie vidéo assistée est recommandé dans un deuxième temps après une ponction biopsie pleurale et/ou une ponction biopsie échoguidée négatives (Grade 1C).

Le tableau 7 indique les techniques de choix pour l'accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux pour le staging [71].

X.1.4. Evaluation de l'état général

Toute décision thérapeutique doit être guidée par l'état général du patient. Différentes échelles permettent d'évaluer l'état général parmi lesquelles l'indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (performance status) (Tableau 8) [72].

Tableau 8 : Echelles de PS (OMS) et de Karnofsky

Indice	OMS (PS)		Karnofsky	
Capacité d'activité professionnelle ou physique	- Activité extérieure normale	= 0	- Intense	= 100
			- Gênée	= 90
	- Réduction efforts physiques intenses	= 1	- Réduite	= 80
Capacité d'activité domestique	<u>Pas d'activité extérieure</u>	= 2	Normale sans aide mais efforts :	
	- Activité ambulatoire (<50% heures de veille)			
	- Besoins personnels, alitement<50% heures de veille	=3	- Minimales	= 70
			- Restreinte	= 60
			- Impossible	= 50
Incapacité pour besoins élémentaires	Incapacité totale alitement fréquent ou constant	= 4	Aide permanente	= 40
			Alitement fréquent	= 30
			Grabataire	= 20
			Moribond	= 10

X.1.5. Evaluation de l'état nutritionnel

Parallèlement à l'état général, l'état nutritionnel doit être systématiquement évalué et peut influencer dans la décision thérapeutique. Une perte de poids de 5% du poids total en un mois ou de 10 % en six mois est un facteur de mauvais pronostic.

A ce jour il n'y a pas de recommandation établie concernant le bilan et la prise en charge nutritionnelle des patients ayant un cancer bronchogénique quelle que soit le traitement envisagé. L'Européen Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [73] recommande une évaluation nutritionnelle pré- opératoire

systématique avant toute chirurgie majeure.

La malnutrition est définie par un indice de masse corporelle : (IMC) ≤ 18.5 kg/m² et/ou une perte de poids > 10% au total, ou > 5% pendant sur les 3 derniers mois avant chirurgie, ou encore une masse maigre ; mesurée par l'impédancemétrie ; inférieure à 15 kg/m² pour les hommes et < 17 kg/m² pour les femmes.

Cependant, l'obésité, définie ici par un IMC > 30 kg/m², n'exclut pas une altération de l'état nutritionnel, il faut absolument calculer la masse maigre chez ces patients.

En pré-opératoire, le dosage de l'albumine plasmatique a fait la preuve de son intérêt pronostique. Une albuminémie < 30 g/l est un critère de risque nutritionnel sévère [73].

X.1.6. Evaluation gériatrique

L'utilisation de scores gériatriques (dont le score G8) (tableau 9) chez les patients de plus de 70 ans est recommandée, même si aucun score gériatrique n'est actuellement validé en cancérologie thoracique. Une évaluation gériatrique peut être proposée pour aider à la prise en charge thérapeutique du patient âgé ayant un cancer pulmonaire [74].

Tableau 9. Questionnaire G8 : Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Questions	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère	<input type="checkbox"/> 0
	Anorexie modérée	<input type="checkbox"/> 1
	Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg	<input type="checkbox"/> 0
	Ne sait pas	<input type="checkbox"/> 1
	Entre 1 et 3 Kg	<input type="checkbox"/> 2
	Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit - Fauteuil	<input type="checkbox"/> 0
	Autonome à l'intérieur	<input type="checkbox"/> 1
	Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère	<input type="checkbox"/> 0
	Démence ou dépression modérée	<input type="checkbox"/> 1
	Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19	<input type="checkbox"/> 0
	19 - 21	<input type="checkbox"/> 1
	21 - 23	<input type="checkbox"/> 2
	> 23	<input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui	<input type="checkbox"/> 0
	Non	<input type="checkbox"/> 1



Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 - 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard < 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

X.1.7. Comorbidités

- La recherche de la bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) doit être systématique (tabac facteur de risque commun et principales causes de mortalité post-opératoires). Il faudra diagnostiquer et stabiliser cette affection. L'arrêt du tabac est obligatoire.
- Le tabagisme entraîne une augmentation significative des complications postopératoires. Il est recommandé de proposer un sevrage tabagique pour les patients fumeurs actifs avant tout traitement, un délai de sevrage efficace de 4 semaines est souhaitable.

Chez le patient atteint de cancer bronchique, il est recommandé de commencer le conseil minimal d'arrêt et le traitement médical d'aide au sevrage tabagique avant d'envisager le traitement chirurgical (Grade 1B)

- L'évaluation du risque cardiovasculaire est la première étape du bilan avant toute chirurgie pulmonaire. Elle se base sur des critères cliniques et biologiques pour estimer le risque de complications postopératoires (Tableau 10). Si le score est supérieur à 1, des investigations cardiologiques sont indispensables de même que des investigations fonctionnelles respiratoires plus poussées [75]. Le bilan cardiovasculaire repose sur l'anamnèse, l'examen clinique, l'électrocardiogramme associé ou non à une échocardiographie et sur la mesure de la créatininémie.

Tableau 10. Facteurs de risque cardiovasculaire [75]

Facteurs de risque	Score
Créatinine $\geq 176 \mu\text{mol/l}$	1
Cardiopathie ischémique	1,5
Maladie neuro-vasculaire	1,5
Pneumectomie envisagée	1,5

Interprétation : Valeur du score	Mortalité post opératoire
Score = 0 (A)	1,5%
Score 1 à 1,5 (B)	5,8%



Score > 1,5-2,5 (C)	9%
Score >2,5 (D)	23%

Le Bilan cardiologique sera nécessaire si score > 1 ; c'est-à-dire le risque de complication cardiovasculaire est majeur (infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, bloc complet auriculo-ventriculaire)

- Il faut rechercher d'autres comorbidités et les traiter : diabète, insuffisance rénale ou hépatique...

X.2. Bilan fonctionnel respiratoire

X.2.1. Avant chirurgie

La chirurgie reste aujourd'hui le meilleur traitement des cancers bronchiques localisés. Néanmoins la résection de parenchyme pulmonaire aboutit à une réduction de la fonction respiratoire. Celle-ci peut être responsable de complications post-opératoires à court terme allant jusqu'au décès, et d'un handicap respiratoire à long terme. Ils seront d'autant plus fréquents et sévères que la fonction respiratoire pré-opératoire du patient sera altérée et que la résection aura été large. Le bilan fonctionnel respiratoire est donc indispensable avant toute chirurgie pulmonaire. IL doit être réalisé en dehors de toute exacerbation, voire répétée après un traitement bronchodilatateur et une kinésithérapie respiratoire.

Les moyens d'évaluation des capacités respiratoires sont le VEMS, le transfert du monoxyde de carbone (TCO) et les explorations fonctionnelles à l'effort (épreuves d'effort) qui permettent la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO2max). Ces trois paramètres permettent le calcul de la fonction respiratoire résiduelle post-opératoire [76].

Les mesures invasives (gaz du sang, hémodynamique pulmonaire) n'ont pas démontré leur supériorité face à l'épreuve d'effort et n'ont pas été incluses dans les algorithmes récents.

Une scintigraphie de ventilation et perfusion est utile en cas de réserve respiratoire limite. Une évaluation de la pression artérielle pulmonaire est recommandée en cas de d'anomalie à la scintigraphie de perfusion.

Les recommandations ont été rédigées afin de sélectionner et hiérarchiser les tests pré-opératoires. Des valeurs seuils sont proposées, en deçà desquelles le risque de complications est considéré comme élevé, et qui conduisent à poursuivre les investigations ou à envisager une autre voie thérapeutique.

Deux types de recommandations européennes [77] (Figure 3) et américaines ont été élaborées [76] (Figure 4).

• Calcul des valeurs post-opératoires prédites (pop)

Le calcul du VEMS pop est donné comme exemple. Les calculs des TCO pop et VO2max pop sont basés sur les mêmes équations mais incluent respectivement le TCO pré-opératoire ou la VO2max pré-opératoire [78].



• **Avant lobectomie :**

Pour rappel, le nombre de segments fonctionnels est 19, soit :

- **Poumon droit :**
- **Lobe supérieur : 3**
- **Lobe moyen 2**
- **Lobe inférieur 5**
- **Poumon gauche :**
- **Culmen 3**
- **Lingula 2**
- **Lobe inférieur 4**

Le calcul est basé sur le décompte des segments pulmonaires fonctionnels comme suit :

VEMS pop = VEMS préopératoire x (1 - a/b)

(a) nombre de segments non obstrués à réséquer (b) nombre total de segments non obstrués

Le caractère « non obstrués » est défini d'après les résultats de la fibroscopie bronchique et de l'imagerie.

Exemple :

Réséction du lobe supérieur droit, une bronche segmentaire obstruée par la tumeur

a = 2, b = 18, VEMS pré-opératoire = 1100 ml

VEMS pop = 1100 x (1- 2/18) = 978 ml

Le résultat est ensuite exprimé en % de la valeur normale du sujet (en fonction de l'âge, de la taille et du sexe)

• **Avant pneumonectomie :**

Le calcul est basé sur l'analyse scintigraphique de la ventilation ou de la perfusion, ou sur la TDM quantitative.

VEMS pop = VEMS pré-opératoire x (1 - FC)

FC : contribution fonctionnelle du parenchyme à réséquer = fraction de la perfusion totale

Exemple :

Réséction du poumon gauche programmée, VEMS pré-opératoire : 2200 ml
 Répartition scintigraphique de la perfusion: poumon droit : 52%, poumon gauche : 48%

VEMS pop = 2200 x (1 - 0,48) = 1144 ml après pneumonectomie gauche.

Le résultat est ensuite exprimé en % de la valeur théorique du sujet (en fonction de l'âge, de la taille, et du sexe)

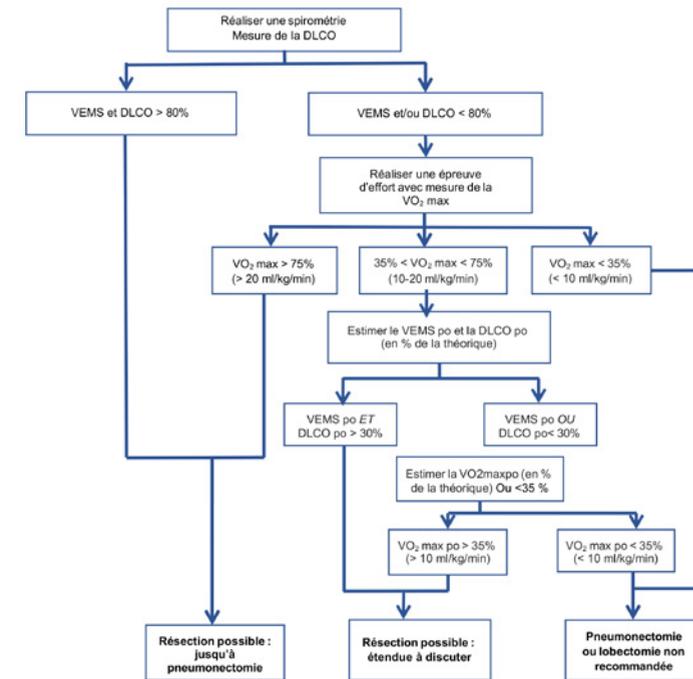


Figure 3. Bilan préopératoire d'une chirurgie thoracique :
 Recommandations européennes ERS / ESTS [77] (po : post-opératoire)

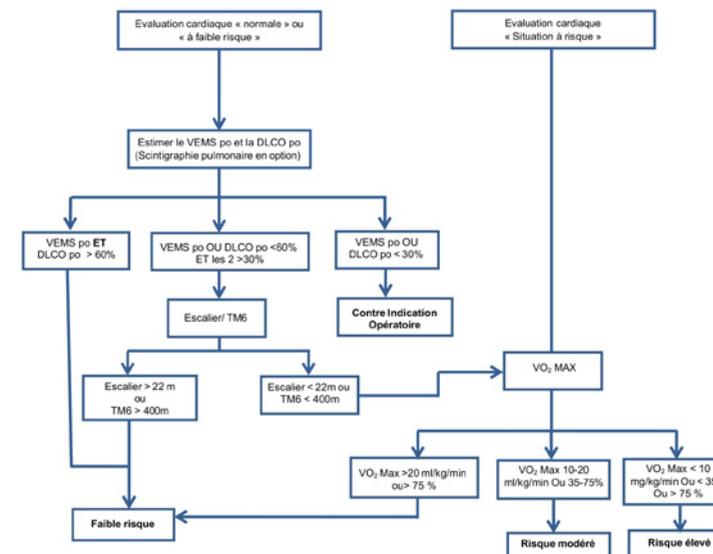


Figure 4. Recommandations ACCP avant chirurgie du cancer bronchique [76] (po : post-opératoire)



- Un VEMS pop ou un TCO pop > 60% et/ou une VO₂max > 20 ml/kg/min (65%) sont associés à un risque faible de mortalité (< 1%). (Grade 1C)
- Un VEMS pop ou un TCO pop < 60%, et une VO₂max < 10 ml/kg/min (35%) sont associés à un risque élevé de mortalité (qui peut être > 10%), de complications cardiorespiratoires et de détérioration importante de la fonction respiratoire après une résection majeure par thoracotomie. Une résection sublobaire ou une chirurgie mini-invasive, ou un traitement non chirurgical sont conseillés. (Grade 1C)
- Il est recommandé la réhabilitation aux patients à haut risque de complications. (Grade 1C)

X.2.2. Avant radiothérapie thoracique

La réalisation d'une EFR complète avec mesure de la TCO est recommandée avant toute radiothérapie thoracique.

Les patients avec une atteinte pulmonaire préexistante sont plus à risque de complications. Par ailleurs, Le risque de pneumopathie post-radique est d'autant plus élevé en cas de radio-chimiothérapie concomitante [79].

XI. TRAITEMENT

XI.1. La chirurgie

XI.1.1. Stade I et II opérables

- Chirurgie d'exérèse complète : l'étendue de l'exérèse de base est la lobectomie + curage ganglionnaire complet [80, 81, 82].
- Le curage ganglionnaire minimal recommandé est le suivant (Figure 2):
- Pour l'exérèse du lobe supérieur droit ou du lobe moyen = 2, 4, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire.
- Pour l'exérèse des lobes inférieurs droit et gauche = 4, 7, 8, 9, 10, 11 et intra-pulmonaire.
- Pour l'exérèse du lobe supérieur gauche = 5, 6, 7, 8, 10, 11 et intra-pulmonaire
- Si atteinte 7 ou 4L, indication de curage du médiastin supérieur [73, 84].
- La chirurgie du cancer du poumon doit être pratiquée par un chirurgien thoracique confirmé et qualifié,
- L'objectif de l'intervention est une résection R0,
- Il est nécessaire d'informer les patients sur les différentes voies d'abord disponibles que sont la thoracotomie et la vidéo-thoracoscopie. Les avantages et les inconvénients de chacune d'elles seront exposés aux patients avant de prendre la décision opératoire.
- Thoracotomie vs VATS lobectomie : les deux techniques sont valables selon l'expertise du chirurgien

Options :

- Segmentectomie anatomique : les tumeurs périphériques de taille inférieure ou égale à 2 cm, sans atteinte ganglionnaire (cNO), tumeurs multifocales (synchrones ou métachrones). Un curage ganglionnaire interlobaire, scissural, hilair et médiastinal sera systématiquement réalisé.

- Si des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) «limites», âge avancé ou patient fragile, il est possible de n'effectuer qu'un geste limité (segmentectomie de préférence ou éventuellement wedge résection) même si la fréquence des récurrences locales est plus importante.

• Définition du R (résection) [85, 86] :

R0 : Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines.

R1 : Marges histologiquement non saines.

Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive.

R2 : Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place.

• Exérèse incomplète

- Si (R2) : indication d'une association chimio-radiothérapie.
- Si (R1) : hors cytotologie pleurale ou péricardique positive: reprise chirurgicale si elle est possible, soit radiothérapie, suivant l'état clinique et fonctionnel du patient.
- S'il s'agit d'un carcinome in situ aux alentours de la tranche de section ou si l'exérèse est limite (< 1 cm de la tumeur), une simple surveillance est logique.
- Si p N1- N2 : chimiothérapie +/- radiothérapie seront discutées en RCP

XI.1.2. Formes localement avancées (stades IIIA, IIIB, IIIC) [87]

- Les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables sauf quelques cas particuliers
- La discussion de la résécabilité ne concerne que les stades IIIA, en fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2) : N2 de petit volume résécable, N2 volumineuse non résécable (Bulky), N2 multi-site non chirurgicale.
- La réalisation d'une écho-endoscopie bronchique et/ou œsophagienne et/ou d'une médiastinoscopie doit être systématiquement discutée en RCP afin de ne pas récuser abusivement ni d'opérer à tort certains patients.
- L'envahissement microscopique est de moins mauvais pronostic qu'un envahissement massif et une atteinte d'un seul relais ganglionnaire est moins péjorative qu'une atteinte de plusieurs niveaux.
- Tous les dossiers doivent être discutés en RCP pour déterminer la stratégie optimale (séquence traitement systémique et traitement local).



XI.1.3. Les stades III A résecables chez des patients opérables

- Chirurgie d'exérèse avec un curage ganglionnaire complet, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.
- Chirurgie première avec chimiothérapie postopératoire +/- La radiothérapie postopératoire.
- Les dossiers doivent être discutés en RCP. XI.1.4. Stade III A : cas particulier des T4
Les T4 ne doivent pas être systématiquement exclus d'un traitement local.

XI.1.5. CBNPC de l'apex (syndrome de PANCOAST et TOBIAS)

- Une suspicion d'atteinte vertébrale doit faire réaliser une IRM vertébrale.
- Une suspicion d'atteinte de la jonction cervico-thoracique doit faire réaliser une IRM de cette jonction à la recherche d'un envahissement vasculaire (vaisseaux sous claviers) et nerveux (plexus brachial).
- L'imagerie scannographique doit comporter des coupes cervico-thoraciques injectées et bénéficier d'une analyse précise de l'extension osseuse au niveau des vertèbres et des côtes.
- Dès la première RCP, l'opérabilité doit être définie par un chirurgien thoracique qualifié et ayant l'expérience de ce type de chirurgie.
- Il est recommandé de réaliser d'emblée une association concomitante de chimiothérapie et de radiothérapie jusqu'à 46 Gy, puis une réévaluation en vue d'une chirurgie et/ou poursuite de la radio-chimiothérapie jusqu'à une dose de 66 Gy, sans interrompre la radiothérapie.
- Chez les patients non opérables, une association radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle est réalisée.
- En cas de N2 prouvé (médiastinoscopie ou ponction), les patients ne tirent aucun bénéfice d'un acte chirurgical.

XI.1.6. Maladie oligométastatique synchrone dans le cancer bronchique non à petites cellules [88, 89]

XI.1.6.1. Métastases pulmonaires isolées

- En cas de T3 ou T4 : chirurgie si elle est possible après chimiothérapie d'induction éventuelle (en fonction du N) ou suivie de chimiothérapie.
- Métastases à distance M1a :
 - Si stade I ou II : une chirurgie séquentielle (tumeur primitive/nodule) sera discutée en RCP ou radiothérapie stéréotaxique ou éventuellement radio-fréquence.
 - Une chimiothérapie d'induction est à discuter.
- Possibilité d'un traitement radical chez les patients n'ayant qu'une seule métastase.

XI.1.6.2. Métastases surrenaliennes isolées

- Une biopsie est obligatoire pour éliminer les incidentalomes.
- Si métastase surrenalienne unique et cancer bronchique de stade I ou II : résection bifocale.
- Si cancer bronchique de stade IIIAN2 «non bulky» : Chimio-radiothérapie concomitante suivie selon le résultat d'une intervention sur la surrenale. Si la situation clinique n'est pas en faveur d'une chirurgie : radiothérapie stéréotaxique.

XI.1.6.3. Métastases cérébrales

- Elle doit permettre l'exérèse radicale de la lésion, idéalement avec une marge de sécurité, avec une préservation fonctionnelle satisfaisante.
- La résecabilité est décidée par un neurochirurgien.
- Elle doit être systématiquement discutée :
 - Encas de lésion cérébrale unique, notamment en situation métachrone
 - Pour des lésions de grande taille pour lesquelles un traitement combiné par chirurgie et radiothérapie est préférable à une radiothérapie stéréotaxique seule
 - En cas de lésion menaçante ou symptomatique, notamment au niveau de la fosse cérébrale postérieure.
 - Elle peut également être discutée en cas de lésion kystique.

Discuter en RCP la chirurgie du primitif après ablation de la métastase associée à un traitement systémique

XI.1.7. Cancer du poumon multifocal

Aucun consensus n'existe sur le type optimal de chirurgie pour les patients atteints d'un cancer du poumon multifocal, bien que la lobectomie pour la tumeur principale plus la résection segmentaire du ou des nodules semblent une approche raisonnable.

Si la chirurgie n'est pas réalisable, d'autres approches telles que la radiothérapie stéréotaxique et/ou un traitement systémique doivent être discutées dans le cadre d'une RCP.

XI.2. Traitement médical

XI.2.1. Traitement médical des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

XI.2.1.1. Traitement médical adjuvant dans les stades opérables : IB, II, IIIA N1

a. Chimiothérapie adjuvante

La méta analyse LACE (Lung Adjuvant Cisplatine Evaluation) a compilé 5 essais randomisés les plus larges de chimiothérapie adjuvante dans le CBNPC. Elle a démontré un bénéfice absolu en survie globale de 5%.

La chimiothérapie post-opératoire est systématique chez tous les patients en état



physique et physiologique de la recevoir. Elle est indiquée pour les stades IB dont la taille tumorale est supérieure à 4 cm, II, IIIA complètement réséqués.

Elle doit être débutée au mieux dans les 4 à 8 semaines suivant la chirurgie.

Un protocole à base d'un doublet contenant du cisplatine et une drogue de troisième génération : Docétaxel, Paclitaxel, Navelbine, Gemcitabine, est privilégié en 4 cycles. En cas de contre-indication au cisplatine (âge >75 ans, PS altéré, comorbidités...), un doublet contenant carboplatine peut être préconisé [90].

Le protocole qui a donné le plus d'efficacité selon cette même méta-analyse est la combinaison de Vinorelbine et cisplatine. Cette dernière est retenue par les recommandations de l'ESMO comme protocole préféré.

b. Osimertinib

L'Osimertinib à la dose de 80 mg/j a été testé dans l'étude ADAURA, en situation adjuvante (vs placebo) dans les CBNPC non épidermoïde stade IB-III A EGFR muté après résection complète et chimiothérapie adjuvante par sel de platine (60%) et ce pour une durée allant jusqu'à 3 ans.

L'étude est nettement positive sur son objectif principal avec une PFS à 2 ans de 89% pour le bras Osimertinib vs 53% pour le bras placebo, avec réduction du risque de récurrence de 83% en faveur de l'Osimertinib et du taux de rechute cérébral (1% avec Osimertinib vs 10% placebo) [91].

En se basant sur le bénéfice extrêmement important de l'Osimertinib dans cette étude, nous recommandons cette molécule en adjuvant pendant une durée de 3 ans chez tous les patients opérés d'un CBNPC stade IB-III A avec mutation activatrice de l'EGFR. L'Osimertinib est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet

c. Atezolizumab

Impower 010 est la 1ère étude de phase III montrant le bénéfice en survie sans récurrence de l'immunothérapie en adjuvant pour les stades II-III A après chimiothérapie adjuvante par sel de platine, en testant l'Atezolizumab. L'amplitude de ce bénéfice reste corrélée à l'expression de PD-L1 avec absence de bénéfice chez PD-L1 < 1%, bénéfice plus important en cas de PD-L1 ≥ 50% [92].

Nous recommandons l'Atezolizumab à la dose de 1200mg toutes les trois semaines pendant 16 cycles en adjuvant chez les patients opérés d'un CBNPC stade II-III A avec forte expression de PDL1 ≥ 50%. Cette indication est validée aussi bien par l'EMA que la FDA américaine. L'Atezolizumab est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

XI.2.1.2. Traitement médical adjuvant dans les stades localement avancés IIIB, IIIC

Le durvalumab (10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois) débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie (schéma PACIFIC), est recommandée en cas d'absence de progression ou de contre-indication après une radio-chimiothérapie concomitante.

Il entraîne une réduction de risque de récurrence de 45% et de décès de 29% à 4 ans [93, 94].

Vu le bénéfice très important du durvalumab dans cette situation, nous recommandons cette molécule chez les patients présentant un CBNPC avancés stades IIIB et IIIC non progressifs après une radio-chimiothérapie concomitante avec un statut PDL1 positif pour une durée de un an. Cette indication est validée par les recommandations internationales (ESMO, NCCN). Le durvalumab est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

En résumé :

1. Traitement médical adjuvant dans les stades opérables IB, II, IIIA N1:

- Chimiothérapie:
- Standard: II-III A
- Standard: Chimiothérapie à base de cisplatine et une drogue de troisième génération.
- Stades IB: option si Tumeur > 4cm.
- Carbopl
- Stades IB- IIIA: en cas de mutation de l'EGFR
- Durée: 3ans
- Immunothérapie:
- Option
- Stades: II- IIIA si PDL1 ≥1%
- Durée: 1an

2. Traitement médical de consolidation dans les stades localement avancés IIIB, IIIC :

- Durvalumab : traitement de référence.
- Dans les 42 Jours suivant la fin de la radio chimiothérapie concomitante.
- Durée : 1an

XI.2.1.3. Dans la maladie métastatique sans drivers oncogéniques

a. En première ligne

Dans le CNPC métastatique, les associations à base de chimiothérapie (doublets à base de platines) et d'immunothérapie sont le standard. Plusieurs drogues peuvent être associées aux sels de platines : le paclitaxel, le docétaxel, la gemcitabine, le pemetrexed, la vinorelbine. Ces drogues ont démontré leur équivalence dans différents essais de phase III [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].

Le Bevacizumab associé aux doublets à base de platines ou le Pemetrexed + Cisplatine sont particulièrement efficaces dans les carcinomes non épidermoïdes [102, 103].

Le Pembrolizumab, un inhibiteur de PD1, a démontré un bénéfice en survie globale en première ligne versus chimiothérapie classique à base de cisplatine chez les patients atteints d'un CBNPC avancé avec une expression de PDL1 ≥ 50% et constitue actuellement un standard chez cette population. De même, dans l'étude IMpower 110, l'atezolizumab s'est révélé supérieur à une chimiothérapie à base de platine en termes de survie globale chez les patients présentant un CBNPC avec



forte expression de PDL1 indépendamment du type histologique [104, 105].

D'autres stratégies combinant inhibiteur PD1 (pembrolizumab) et PDL1 (atezolizumab) avec la chimiothérapie ont été testées en première ligne et ont démontré leur supériorité versus chimiothérapie classique indépendamment de l'expression de PDL1 et du type histologique [106, 107, 108]. Ces protocoles constituent un standard thérapeutique validé quelque soit l'expression de PDL1. Quand ce dernier est fortement exprimé, la combinaison immuno-chimiothérapie sera indiquée en particulier quand il s'agit d'un patient symptomatique avec un gros volume tumoral.

Une autre approche consistant en une combinaison d'anti PD1 et anti CTLA4 soit seuls soit en association à deux cycles de chimiothérapie a également démontré une supériorité en survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de platine [109, 110]. Cependant, cette stratégie se heurte à certains obstacles notamment l'absence de ces drogues au Maroc, la toxicité, l'absence de marqueur prédictif validé....

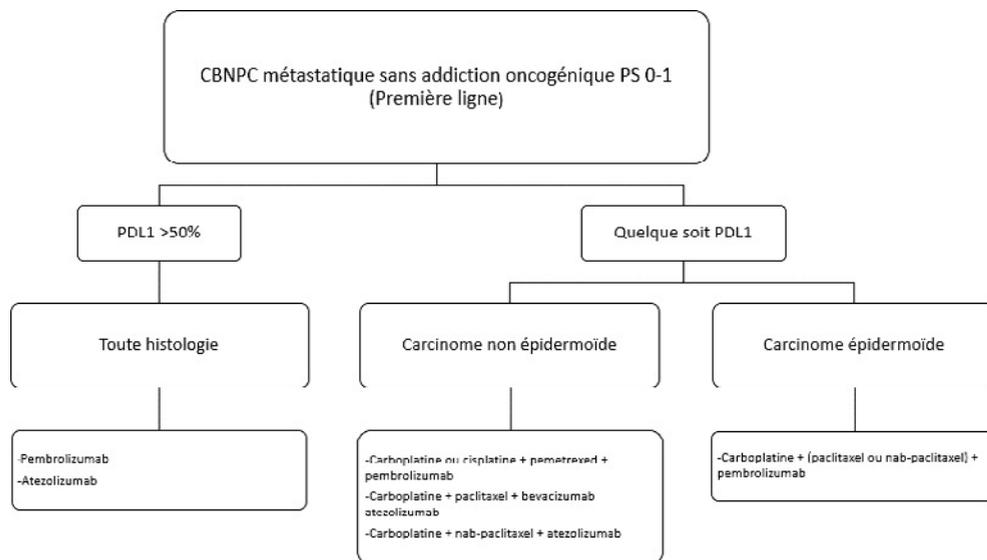


Figure 5. Traitement du CBNPC en première ligne en l'absence d'une addiction oncogénique.

• Si pas d'accessibilité et/ou contre-indication à l'immunothérapie Les protocoles recommandés en première ligne sont :

Chimiothérapie seule :

Carcinome épidermoïde : Vinorelbine ou gemcitabine ou paclitaxel ou docetaxel + Cisplatine ou carboplatine x 4 à 6 cycles

Carcinome non épidermoïde : paclitaxel 175mg/m2 J1 + carboplatine AUC5 + Bevacizumab 15mg/kg x 6cycles avec maintenance par bevacizumab si absence de progression ou Pemetrexed 500mg/m2 + cisplatine 75mg/m2 x 4 à 6 cycles avec maintenance par pemetrexed si absence de progression.

b. En deuxième ligne

Dans le cancer du poumon non à petites cellules Wild type ayant progressé sous un doublet à base de platines, la règle est de proposer un traitement de deuxième ligne si l'état général le permet. Le docetaxel est la première molécule à être validée dans cette indication après avoir démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support. Le pemetrexed a été comparé au docetaxel dans un essai randomisé, construit comme une étude de non-infériorité [111, 112].

Suite aux résultats positifs de cet essai (absence de différence significative entre les deux bras en termes de survie globale), le pemetrexed a obtenu son autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne de traitement en cas d'histologie non épidermoïde.

Plusieurs nouvelles approches ont été récemment validées suite à l'amélioration du pronostic par rapport aux molécules précédemment citées. Il s'agit de l'immunothérapie comme l'atezolizumab quel que soit le taux d'expression de PD-L1 et le pembrolizumab si PDL1 ≥ 1% toutes ces molécules ont démontré un bénéfice en survie globale versus docetaxel chez les patients porteurs de CBNPC progressif après une chimiothérapie à base de platine [113, 114]. Une autre approche moins pertinente est la combinaison de docetaxel avec un anti-angiogénique (ramucirumab, nintedanib) [115].

Ainsi, le protocole recommandé en deuxième ligne est :

- Patient n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne si accessibilité et pas de contre-indications à l'immunothérapie : Atezolizumab 1200mg/21j quelque soit l'expression de PD-L1 ou pembrolizumab 200mg/21j si PDL1 ≥ 1%.
- Patient ayant reçu une immunothérapie seule : Il est recommandé d'utiliser les combinaisons thérapeutiques à base de sel de platine (carboplatine ou cisplatine) plus une drogue de troisième génération.
- Patient ayant reçu une immuno-chimiothérapie.
- Docetaxel 75mg/m2 (tous les 21 jours) quelque soit l'histologie.
- Pemetrexed 500mg/m2 si histologie non épidermoïde.

c. Oligométastases (stades M1b)

- Les patients oligo-métastatiques ont un meilleur pronostic des patients poly-métastatiques.
- Le traitement doit comprendre un traitement systémique avec ou sans traitement de maintenance.
- Et/ou traitement local qui peut être mené de manière séquentielle. La séquence idéale doit être précisée en RCP.

XI.2.1.4. CBNPC métastatique en présence d'une addiction oncogénique

Une recherche d'altérations moléculaires doit systématiquement être demandée chez tous les patients avec histologie non épidermoïde et chez les patients, peu (<15 PA)/non-fumeur, avec histologie épidermoïde. Pour une meilleure optimisation du matériel biopsique et du temps de latence, l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage est souhaitable. En cas d'insuffisance de tissus, une recherche des mutations sur ADN tumoral circulant est souhaitable.



Une deuxième biopsie (si faisable) est souhaitable si la biopsie liquide est négative.

En cas de positivité d'un biomarqueur obtenue au cours d'un traitement de 1ère ligne, il est recommandé de passer au traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI).

a. En cas de mutation activatrice de l'EGFR

• Traitement de première ligne thérapeutique

Le traitement de 1ère ligne repose sur le TKI de 3ème génération : l'osimertinib 80 mg/j. Dans l'essai de phase III FLAURA, 556 patients atteints d'un CPNPC avancé muté de l'EGFR et naïfs de traitement ont été randomisés entre l'osimertinib et un autre TKI (gefitinib ou erlotinib). L'osimertinib a démontré une amélioration de la survie sans progression (PFS ; 18,9 contre 10,2 mois ; [HR] 0,46, IC à 95 % 0,37-0,57) et de la durée de la réponse (17,2 contre 8,5 mois) par rapport aux TKI standards. Dans le rapport des résultats de survie globale (SG) à 58 % de maturité, l'osimertinib a amélioré la SG par rapport aux TKI standards (38,6 mois contre 31,8 mois ; HR 0,80, IC à 95 % 0,64-0,997) [116]. Les taux de réponse étaient de 80 et 76 %, respectivement. Les avantages de l'osimertinib de première ligne comprennent donc l'amélioration de la SSP et de la SG, une plus grande efficacité intracrânienne, une meilleure tolérabilité.

En cas d'indisponibilité de l'osimertinib, il est recommandé de traiter par un TKI de 1ère ou 2ème génération (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib ou Dacomitinib [117, 118, 119, 120]). Ces molécules ont démontré une amélioration de la réponse objective, de la SSP sans amélioration significative de la SG comparativement à la chimiothérapie.

Les associations ITK -chimiothérapie (carboplatine/pemetrexed avec gefitinib qui présente une amélioration de SSP et SG par rapport au Gefitinib seul [121]) ou erlotinib- Bévacicumab /Ramucirumab, (supérieurs en SSP par rapport à l'erlotinib seul [122, 123]) sont des options thérapeutiques.

Au total dans le contexte Marocain :

Devant une maladie métastatique avec une mutation classique de l'EGFR, le traitement recommandé est l'osimertinib. Si indisponibilité, TKI de 1ère ou 2ème génération : Erlotinib, Gefitinib ou Afatinib

L'osimertinib est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

• Traitement à la progression

- En cas d'oligoprogression accessible à un traitement local, la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP, avec poursuite du traitement par la même ITK.
- En cas de progression générale sous ITK de 3ème génération ou sous ITK de 1ère ou 2ème génération sans mutation T790M, une chimiothérapie à base de sels de platine +/- Atezolizumab-Bevacizumab obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés [124].
- En cas de progression générale sous ITK de 1ère ou 2ème génération, il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de faire une biopsie tissulaire (avec analyse moléculaire) à la recherche du mécanisme de résistance [125].

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

L'osimertinib est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

b. En cas de réarrangement de l'ALK

• Traitement de Première ligne thérapeutique

Le traitement de 1ère ligne est l'alectinib (600 mg x 2/j) ou le brigatinib (90 mg x1/j 7j puis 180mg x1/j) ou le lorlatinib (100mg x1/j), le Ceritinib (450mg/j au cours du repas). Toutes ces molécules ont amélioré la SSP par rapport au crizotinib dans les essais cliniques [126, 127, 128, 129].

Le crizotinib (250 mg /j) est une option car a démontré une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule en cas de réarrangement ALK [130].

Au total dans le contexte Marocain :

Devant une maladie métastatique avec une mutation d'ALK, le traitement recommandé est l'alectinib en première ligne. Le lorlatinib et le crizotinib sont des options thérapeutiques dont l'indication devrait être discutée dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'alectinib, le lorlatinib, le crizotinib sont des médicaments non remboursables au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

• Traitement à la progression :

En cas d'oligoprogression accessible à un traitement local, la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP, avec poursuite du traitement par la même ITK.

En cas de progression générale sous crizotinib, le traitement repose sur un autre ITK de deuxième génération notamment l'alectinib.

En cas de progression générale sous un ITK de deuxième génération, le traitement repose sur lorlatinib.

En cas de progression générale sous lorlatinib, le traitement repose sur la chimiothérapie +/- Atezolizumab-Bevacizumab.

c. En cas de réarrangement ROS 1

Le traitement de 1ère ligne repose sur une thérapie ciblée orale par crizotinib (250 mg x 2/j) [131].

En cas d'oligoprogression accessible à un traitement local, la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP, avec poursuite du traitement par la même ITK.



En cas de progression générale, le traitement repose sur la chimiothérapie.

Le crizotinib est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

XI.2.2. Traitement médical des cancers pulmonaires à petites cellules (CPC) métastatiques

XI.2.2.1. Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie des cancers à petites cellules permet une augmentation très importante de la survie médiane (de l'ordre d'un facteur 5). De nombreuses combinaisons de cytotoxiques induisent des taux de réponses objectives de 80 à 90%, avec 30 à 40% de réponses complètes. Parmi l'ensemble de ces combinaisons, le doublet étoposide-cisplatine peut être considéré comme un traitement de référence [132]. Deux méta-analyses fondées sur les études randomisées publiées dans la littérature internationale, démontrent une réduction du risque de décès lors de l'utilisation du cisplatine (hasard ratio : 0.72) ou de l'étoposide (hasard ratio : 0.74) [133, 134].

L'ajout de l'atézolizumab au doublet étoposide-platine a permis d'améliorer la survie globale par rapport au doublet seul dans une étude de phase III publiée récemment (IMPOWER -133) [135]. Aussi l'étude CASPIAN (platine- Etoposide + durvalumab) a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie standard dans les cancers à petites cellules étendus [136].

Le protocole recommandé est la combinaison atezolizumab avec etoposide et carboplatine pendant 4 cycles puis, en absence de progression de la maladie, maintenance par atezolizumab jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Ce protocole est un standard thérapeutique validé par les recommandations internationales (ESMO, NCCN). L'atezolizumab est un médicament non remboursable au titre de l'AMO. Toute prescription devrait être validée dans le cadre de RCP dédiée à cet effet.

Chimiothérapie de 1ère ligne :

- Carboplatine (AUC 5) J1, etoposide (100 mg/m²) J1, J2, J3, et atezolizumab (1200 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par atezolizumab (1200 mg) toutes les 3 semaines, si PS 0 ou 1 (Niveau de preuve A)
- Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 OU carboplatine AUC 5 et etoposide 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines, 6 cycles. (Niveau de preuve A)

XI.2.2.2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure

Selon le délai de survenue de la rechute, on distingue les patients «hautement sensibles» si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne, «sensibles» entre 3 et 6 mois, «résistants» en cas de rechute avant 3 mois pour ceux ayant présenté une réponse initiale, ou «réfractaires» en cas de progression sous traitement.

Ces patients peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de 2ème ligne, qui dépend de l'état du patient, de ses comorbidités et de la réponse à la 1ère ligne.

- Chez les patients «hautement sensibles» et «sensibles» : Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide. Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n'est pas appropriée, le topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine-paclitaxel peuvent aussi être utilisées. (Niveau de preuve B)
- Chez les patients «résistants» Il n'y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotécan ou le CAV [137] (Niveau de preuve B).
- Chez les patients «réfractaires» En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

XI.3. Radiothérapie

La radiothérapie joue un rôle incontournable dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules tous stades confondus.

Son indication doit être posée par une équipe multidisciplinaire

Les avancées en technologie et informatique médicale ont permis une radiothérapie moderne responsable d'une meilleure distribution de doses et réduction des toxicités

Au Maroc toutes ces techniques sont disponibles permettant de traiter depuis le stade I en stéréotaxie aux stades avancés radiothérapie type 3D ou IMRT.

Les objectifs de la RT sont de maximiser le contrôle de la tumeur et de minimiser la toxicité du traitement. Les technologies avancées telles que la simulation de la RT 4D-conforme (CRT), la RT par modulation d'intensité (IMRT/VMAT) permettent d'atteindre ces objectifs [138].

XI.3.1. Radiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules

XI.3.1.1. Préparation de la radiothérapie Simulation

- La simulation doit être effectuée à l'aide de scanner en position de traitement.

Le scanner se fait avec injection parfois contraste oral pour une meilleure délimitation de la cible lorsque cela est possible, en particulier chez les patients présentant des tumeurs centrales ou une atteinte ganglionnaire.

La TEP-TDM au FDG peut améliorer de manière significative la précision de la délimitation de la cible, réalisée de préférence 4 semaines avant le traitement [139].

Le mouvement de la tumeur et des organes, en raison de la respiration, doit être évalué ou pris en compte lors de la simulation. Idéalement par scanner 4D [140].

- Volumes cibles, doses de prescription et contraintes de dose aux tissus sains aussi bien pour la radiothérapie 3D/IMRT ou SBRT sont détaillés dans les rapports 50,62 et 83 de ICRU International Commission On Radiation



XI.3.1.2. Indications de la radiothérapie

a. Radiothérapie des stades précoces I-II

• Exclusive

La RT définitive SBRT utilise de courtes séries de RT à très haute dose (ablative), hautement conformées et intensives, délivrées avec précision à des cibles de taille limitée [141].

La SBRT a permis d'obtenir de bons taux de contrôle de la tumeur primaire et une survie globale plus élevée que la RT fractionnée conventionnelle [142].

Elle est recommandée pour les patients atteints d'un NSCLC de stade précoce (stade I-II, NO) qui sont médicalement inopérables ou qui refusent la chirurgie [143].

En cas d'impossibilité d'obtenir un diagnostic histo-cytologique, une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée en RCP devant une lésion suspecte au scanner, évolutive (dans les 3 mois) et hyper métabolique au TEP-scan (après élimination d'une cause infectieuse respiratoire) [144]

Une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée après une RT Type SBRT définitive chez les patients présentant des facteurs de risque élevés de récurrence (par exemple, grosses tumeurs d'une taille supérieure à 4 cm) [145].

La résection pour ces stades reste le standard [146].

•Préopératoire

Peut être indiquée dans les formes potentiellement opérables de l'Apex ou certains stades IIIA La dose recommandée est de 45 à 54 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy sur 5 semaines [147].

• Post opératoire

Chez les patients pN1-2+ après la chirurgie, une chimiothérapie postopératoire reste le standard.

Il n'y a pas d'indication à la radiothérapie médiastinale postopératoire pour les pN01.

Il est de même pour les pN2 selon l'étude Lung Art [133], cependant cette irradiation peut être discutée en RCP en cas d'effraction capsulaire.

La radiothérapie pariétale post-opératoire en cas de T3 par atteinte pariétale : Discutée en RCP en cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse.

La dose recommandée est de 50 à 54 Gy en 5 à 6 semaines.

b. Radiothérapie des stades localement avancés III non résécables

La recommandation est d'associer la chimiothérapie à la radiothérapie, qui est basée sur des études montrant une amélioration de la survie globale pour ce régime par rapport à la radiothérapie seule, avec une méta-analyse démontrant un bénéfice absolu de 2,2% à 5 ans [148].

La dose recommandée est de 60 à 70 Gy en fractions de 2 Gy [149]. L'augmentation de la dose est délétère

De plus, la chimiothérapie administrée en concomitance est préférée au traitement séquentiel, étant donné le bénéfice significatif sur l'OS de 4,5% à 5 ans [150].

Patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 75 ans, la recommandation est de faire une chimio-radiothérapie concomitante.

Patients PS > 1 et/ou âgés et/ou fragiles La recommandation est une association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle

Le durvalumab (10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois) débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie (schéma PACIFIC), est recommandée en cas d'absence de progression ou de contre-indication [151].

c. Radiothérapie des stades métastatiques

•Oligométastases

Les patients oligo-métastatiques ont un pronostic différent des patients polymétastatiques.

Le traitement doit comprendre un traitement systémique avec ou sans traitement de maintenance.

Et/ou traitement local de préférence la radiothérapie en condition stéréotaxique ou SBRT qui peut être immédiate ou séquentielle [152].

La séquence idéale doit être précisée en RCP.

• Maladie Disséminée

Radiothérapie type antalgique ou décompressive ou hémostatique peut être utilisée [153].

La dose recommandée est de 17 Gy en 8. 5 Gy en 1 à 2 semaines ou 30 GY en 2 semaines

XI.3.2. Radiothérapie des cancers bronchiques à petites cellules

La radiothérapie RT est le traitement de base des cancers du poumon à petites cellules quel que soit le stade de la maladie.

L'ajout de la RT thoracique a amélioré la survie des patients atteints de CPC de stade limité. Des méta-analyses anciennes qui comprenaient plus de 2000 patients montrent que la radiothérapie thoracique pour la maladie à un stade limité donne 25% à 30% de réduction de rechutes locales, correspondant à 5 à 7% d'amélioration de survie globale à 2 ans par rapport à la chimiothérapie seule [154, 155].

Atteindre un contrôle local à long terme en utilisant la chimio-radiothérapie pour les patients atteints de CPC de stade limité reste un véritable défi.

Plusieurs facteurs interviennent dans l'optimisation de cette radiothérapie : type d'association radio chimiothérapie, volume à irradier, la dose et le fractionnement.



XI.3.2.1. Type d'association radio chimiothérapie

En effet la radio-chimiothérapie concomitante est supérieure à la chimiothérapie séquentielle basé sur une phase 3 Japanese Cooperative Oncology Group (9104), la survie était de 27,2 mois pour une chimio-radiothérapie concomitante versus 19,7 mois pour une chimio-radiothérapie séquentielle (P = ,097), avec plus de toxicité hématologique et œsophagiennes. D'autres études randomisées et méta- analyses rapportent les mêmes résultats [156].

XI.3.2.2. Dose et fractionnement

La radiothérapie accélérée est supérieure à la normo fractionnée The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a comparé la RT une fois par jour pendant 5 semaines à deux fois par jour en 3 semaines avec étoposide/cisplatine. La médiane de survie était de 23 contre 19 mois (P = 0,04) et les taux de survie à

5 ans étaient de 26% contre 16% dans les bras de RT accélérée et conventionnelle, avec une incidence plus élevée d'œsophagite de grade 3 à 4 pour la radiothérapie accélérée [157].

CONVERT, un essai randomisé de phase 3, a évalué 45 Gy en 3 semaines (fractionnement accéléré) par rapport à 66 Gy une fois par jour pendant 6,5 semaines (fractionnement conventionnel). La survie globale était similaire entre les 2 bras (30 vs 25 mois, P = 0,14]. Cependant, la radiothérapie thoracique deux fois par jour est difficile pour les patients et l'organisation des centres de RT [158].

XI.3.2.3. Indications

a. Stades localisés : stades IIB à IIIC limités (T3-4, N0, MO ; T1-4, N1-3, MO)

Radio-chimiothérapie concomitante ou schéma accéléré par la technique 3D ou IMRT quand les contraintes aux organes à risque ne passent pas [159]. La définition des volumes doit prendre en compte les mouvements respiratoires notamment le scanner 4D et la fusion d'images avec le PET scanner la distribution de doses doit respecter les normes de ICRU pour la couverture des volumes et le respect des organes à risque [160].

Stage I to IIA (T1-2, N0) la radiothérapie stéréotaxique est une alternative à la chirurgie chez les patients inopérables ou refusant la chirurgie [161].

b. Stades étendus : stades IV

La RT thoracique séquentielle standard en cas de métastases extrathoraciques de faible volume et en cas de réponse complète ou maximale après un traitement systémique initial Immunothérapie/chimiothérapie [162]

XI.3.2.4. Radiothérapie prophylactique cérébrale

Les métastases intracrâniennes surviennent chez plus de 50% des CPC. Une méta-analyse de tous les essais ICP randomisés montre une réduction de près de 50% de l'incidence sur 3 ans de métastases de 58,6% dans le groupe témoin à 33,3% dans le groupe traité par ICP. Avec une augmentation de la survie globale à 3 ans chez les patients traités par ICP de 15,3% dans le groupe témoin à 20,7% dans le groupe ICP [163].

Irradiation cérébrale prophylactique ICP est un standard pour les patients atteints de maladie à un stade limité avec une réponse complète ou partielle.

Dans les stades extensifs, une surveillance par IRM recommandée.

XI.3.2.5. Radiothérapie palliative

- Compression médullaire - Syndrome cave
- Métastases cérébrales

Les schémas d'irradiation sont soit 30 Gy en 10 fractions ou 20 Gy en 5 fractions ou 1 flash de 8 Gy.

XII. SUIVI ET EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE

Les principaux objectifs du suivi des patients après la prise en charge du cancer broncho pulmonaire sont de :

- Dépister une éventuelle récurrence de la maladie ;
- Surveiller la possible apparition d'un cancer différent de celui qui a été traité
- Mettre en œuvre les soins de support nécessaires pour rétablir et/ou préserver au mieux la qualité de vie du patient.

XII.1. Suivi clinique

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

Après un traitement chirurgical :

Le suivi médical standard consiste en un examen clinique, un bilan biologique et un scanner thoracique tous les 6 mois.

Un autre bilan ; tels bronchoscopie souple, imagerie ; sera discuté au cas par cas s'il existe des signes d'appel.

En cas de traitement non chirurgical :

Un bilan précis servira de point de repère pour établir des comparaisons, si des changements se produisent par la suite. Dans ce cas, le suivi médical usuel comprend :

- Tous les 3 mois, un examen clinique détaillé et une radio du poumon.
- Tous les 6 mois, un scanner thoracique avec examen des surrénales et du foie.
- Tous les ans un scanner thoraco-abdominal.
- Au cas par cas et dans le cadre d'une RCP, un scanner cérébral, une scintigraphie osseuse, un TEP-scanner en fonction des données clinico radiologiques faisant suspecter une récurrence.



XII.2. Suivi par imagerie XII.2.1. Après chirurgie

Un scanner de référence est réalisé à 3 mois puis tous les 6 mois pendant deux ans (visant à détecter une récurrence locale ou ganglionnaire) puis une surveillance annuelle pendant 5 ans visant à détecter un second cancer. Dans ce cas le scanner est réalisé avec une faible dose de rayons X.

XII.2.2. Après chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée

L'objectif de la surveillance est d'évaluer le volume tumoral (critères RECIST et i RECIST), ainsi que de faire le diagnostic d'éventuelles complications liées à ces thérapeutiques (consolidation, verre dépoli, pneumonie organisée, infection...).

XII.2.3. Après radiothérapie

Les modifications tomodynamométriques induites par l'irradiation rendent difficile le diagnostic différentiel avec la récurrence locale. Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 9 mois

XII.2.3.1. TEP Scanner

a. Pour l'optimisation des champs de radiothérapie

Dans les formes de tumeurs localement avancées, la TEP au FDG permet de mieux définir les champs d'irradiation en particulier en cas d'atélectasie d'aval. Elle a également un intérêt dans la détection des lésions à distance qui contre-indiqueraient un traitement curatif par radiothérapie [164].

TEP au FDG peut être proposée

- Pour mieux caractériser le volume tumoral à irradier, notamment en présence d'atélectasie (Grade B).

b. Pour l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique

Une évaluation thérapeutique précoce par l'imagerie métabolique est actuellement nécessaire pour améliorer la prise des patients et adapter les traitements en fonction des résultats. La TEP au FDG permet cette évaluation de la réponse tumorale aux traitements systémiques (chimiothérapie, thérapie ciblée et immunothérapie). Cependant, les outils de mesure du métabolisme glucidique et le moment pour la réaliser ne sont pas encore standardisés [165].

Cependant, après une radiothérapie, une fixation du FDG par les tissus inflammatoires est souvent observée ce qui rend l'évaluation thérapeutique après radiothérapie difficile dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement par radiothérapie [166]. Inversement, une réalisation d'une TEP au FDG dans les jours qui suivent un traitement systémique peut être à l'origine de faux négatifs.

Ainsi et afin d'éviter les interférences liées aux effets des traitements, l'évaluation doit être effectuée à distance des traitements. On retient habituellement un délai de plus de 3 semaines après une cure de chimiothérapie et plus de 3 mois après une irradiation [167].

TEP au FDG peut être proposée « dans le cadre d'une RCP » :

- Pour évaluer la réponse tumorale aux traitements systémiques notamment en restaging dans les stades IIIA après la chimiothérapie d'induction (Grade B).

c. Évaluation de la maladie résiduelle et diagnostic de la récurrence

Les performances de la TEP sont supérieures à l'imagerie conventionnelle pour détecter une récurrence. Cependant, chez les patients traités et en rémission, la surveillance par TEP reste non justifiée chez les patients asymptomatiques.

La TEP au FDG peut être utile pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique, à condition de respecter un délai de 3 mois après la radiothérapie [168].

La TEP au FDG n'est pas recommandée :

Dans la surveillance systématique des patients traités, en rémission.

TEP au FDG est recommandée :

En cas de suspicion de récurrence des cancers bronchopulmonaires (Grade A)

TEP au FDG peut être proposée « dans le cadre d'une RCP » :

Pour le diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique (Grade B).

XIII. SOINS DE SUP PORT EN ONCOLOGIE THORACIQUE

Les soins de support sont « l'ensemble des soins médicaux distribués par une équipe pluridisciplinaire incluant des médecins, des infirmières, des travailleurs sociaux, des officiers du culte, des aides ménagères et l'ensemble des professions de santé prenant en charge les symptômes ». L'objectif est d'assurer la meilleure qualité de vie possible chez les patients et leurs familles. Ils englobent les soins palliatifs, les soins mis en place après la fin de la phase de soins actifs, les soins terminaux, et les soins de la fin de vie.

XIII.1. Apport des soins de support en oncologie thoracique

Amélioration de survie dans le groupe soins de supports (31,2 vs 26,0 mois, p=0,03) ; Meilleur control des complications de la chimiothérapie permettant une meilleure administration du traitement spécifique ; Prolongation de la durée moyenne de chimiothérapie (8,2 vs 6,3 mois, p=0,002) ; Les soins de support stimuleraient l'immunité anti-tumorale [169, 170].

XIII.1.1. Anémie chimio-induite

L'anémie est définie par l'OMS par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl chez la femme et 13g/dl chez l'homme

Tableau 11 : Grades de l'anémie (OMS)

Grade	Hb (g/dl)
1	9,5-10,9
2	8 à 9,4
3	6,5 à 7,9
4	<6,5



L'anémie chimio-induite reste moins fréquente que la neutropénie chimio-induite. Problème très fréquent en oncohématologie : Incidence entre 30% et 90%. L'anémie chez les patients cancéreux est multifactorielle : troubles métaboliques et nutritionnelles, insuffisance rénale, hémorragies, destruction périphérique due aux désordres auto-immuns, la chimiothérapie. Toxicité plutôt chronique, d'apparition retardée, souvent durable et d'aggravation progressive [171].

XIII.1.1.1. Syndrome anémique

- Signes fonctionnels : asthénie, dyspnée, douleur thoracique, palpitations, céphalées, vertiges, acouphènes, anorexie.
- Signes cliniques : pâleur, tachycardie, hypotension artérielle, souffle cardiaque.
- Bilan biologique : Bilan minimal : NFS, coefficient de saturation de la transferrine (CsTRF), ferritinémie, préconisations à adapter selon le contexte, réticulocytes, transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine (CTF), CRP, vitamine B12, vitamine B9 (= folates), haptoglobine, TSH.

XIII.1.1.2. Prise en charge de l'anémie

a. Principes généraux

Établir la (les) cause (s) sous-jacente (s) ; Traiter la ou les causes sous-jacentes ; Évaluer les symptômes de l'anémie en tenant compte des caractéristiques individuelles des patients ; Peser les risques et les avantages de chaque approche thérapeutique transfusion des concentrés de globules rouges, et l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (ESA).

La FDA, le NCCN ont récemment révisé les Guidelines pour l'administration des AES et des CGR. Basés sur les risques et avantages spécifiques de chaque approche.

b. Transfusion des concentrés de globules rouges

- Patients asymptomatiques : transfuser pour maintenir Hgb 7-9 g/dL
- Symptomatique avec hémorragie : maintenir la stabilité hémodynamique
- Symptomatique avec Hgb <10 g/dL: maintenir Hgb 8-10 g/dL
- Syndromes coronariens aigus avec anémie : maintenir Hgb > 10 g /dL

c. Transfusion

- Avantages: L'augmentation rapide de Hgb pour réduire la fatigue chez certains patients
- Inconvénients : Transmission virale: VIH: 3,1 / 100000, hépatite C: 5,1 / 100000, hépatite B: 3,41-3,43 / 100 000 ; Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion : 0,81/ 100 000 ; Surcharge circulatoire associée à la transfusion : 1% -6% ; Hémolyse fatale: très rare ; Réactions non hémolytiques fébriles: 1,1% -2,15%.

d. Facteurs de croissance érythrocytaires

L'administration des agents stimulent l'érythropoïétine (ASE) dans l'anémie chimio-induite. Les agents approuvés par la FDA sont darbepoétin alfa (Aranesp), époétine alfa (Epogen, Procrit). Ces facteurs ne sont pas indiqués chez les patients recevant une chimiothérapie à visée curative. L'objectif est de réduire les transfusions de CGR. Il faut instaurer un traitement par EPO dès que le patient commence à signaler une fatigue et qu'il présente une cinétique descendante de son hémoglobine (en tenant compte du seuil d'Hb 9-11 g/dl). Epoétine : 450 UI/kg/S Ou Darbepoétine : 2,25µg/kg/S. L'évaluation se fera après 4 semaines, on double la dose si augmentation de l'Hbreste inférieure à 1g/dl [172, 173].

Inconvénients : Survie inférieure, notamment chez les patients ayant un taux d'hémoglobine >12 g/dl; thrombose; hypertension/ convulsions; érythroblastopénie (rare).

e. Surveillance du traitement par ASE

La surveillance se fera pendant les quatre semaines après la dernière cure de chimiothérapie. Les doses seront adaptées : Si Hb augmente de plus de 2g/dL sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%. Une surveillance biologique est nécessaire au cours du traitement (NFS et réticulocytes) toutes les deux à trois semaines ; Ferritinémie, CsTRF tous les deux mois.

f. Supplémentation en Fer (NCCN)

La réponse hématopoïétique (augmentation du taux de l'hémoglobine (RR, 1,17; IC à 95%, 1,09 à 1.26) réduit la probabilité de transfusion de globules rouges (RR, 0,74; IC 95%, 0,60 à 0,92), sans augmenter le risque de thrombo-embolie (RR, 0,95; IC 95%, 0,54 à 1,65). Le fer intraveineux (IV) a fourni un plus grand avantage que le fer oral en ce qui concerne la variation moyenne du taux de Hb (p= 0.03).

XIII.1.2. Neutropénie chimio-induite

XIII.1.2.1. Définition :

Neutropénie est l'une des toxicités les plus fréquentes au cours de la chimiothérapie. Les effets cytotoxiques sont dus à la division rapide des neutrophiles. Neutropénie = Neutrophiles < 1500/mm³.

Grade	Hb (g/dl)
1	1500 à 1999
2	1000 à 1499
3	500 à 999
4	< 500
Agranulocytose	<200

La neutropénie prédispose les patients aux infections, et entraîne des conséquences sévères.



XIII.1.2.2. Neutropénie fébrile

Définie par un taux de polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/L (ou attendus < 0,5 G/L) ; une fièvre > 38,3 °C ou > 38° C à 2 reprises, à 1 heure d'intervalle ; parfois une hypothermie (BGN).

Fréquence : Tumeurs solides : 13% des patients et 3,6% des cycles ; Leucémies/greffe : 70% des patients.

Récidive : Tumeurs solides : 3% ont au moins 2 épisodes ; Leucémies/greffe : 15% des patients. Mortalité 4% chez l'adulte.

Le diagnostic de gravité est établi selon le score pronostique : Score MASCC (Multinational association for sportive care in cancer) (Tableau 12).

Tableau 12 : Score Pronostique : Score MASCC (Multinational association for sportive care in cancer)

Caractéristiques	Points
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial: symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Age < 60 ans	2

Le score se calcule en additionnant les points: un nombre de point ≥ 21 détermine un patient à bas risque (PBR) ; un nombre de points < 21 détermine un patient à haut risque (PHR).

XIII.1.2.3. Prise en charge curative

AMBULATOIRE = faible risque	HOSPITALISATION= haut risque
MASCC ≥ 21 Neutropénie courte (<7j) Fièvre isolée État général conservé Pas d'ATCD infectieux grave Patient non isolé	MASCC < 21 Neutropénie profonde et prolongée (>7j) Fièvre > 48h malgré ATB Etat général altéré Mucite Patient isolé ATCD infectieux grave ou Hospitalisation récente Pathologie néoplasique active

a. Antibiothérapie probabiliste = urgence

- Patient à domicile : Germes communautaires (entérobactéries, Cocci), Double antibiothérapie orale.
- Patient hospitalisé : Germes hospitaliers (Cocci, pseudomonas aeruginosa), Double ATB IV après prélèvements microbiologiques.

b. Les facteurs de croissance granulocytaires

- G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, ou filgrastim (Neupogen®, Granocyte®, Neulasta®): Prolifération et différenciation de la lignée granuleuse. La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MU/kg/jour (5 µg/kg/jour). La première injection de filgrastim doit être effectuée au minimum 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Par voie sous-cutanée, en dehors de la chimiothérapie. Prévention secondaire des neutropénies fébriles. Certains auteurs préconisent leur utilisation en première intention chez le sujet âgé. Les effets secondaires : hyperleucocytose, douleurs osseuses, syndrome grippal. Le Pegfilgrastim est une forme à durée prolongée de Filgrastim : Le Pegfilgrastim 6 mg a une efficacité comparable au Filgrastim, avec l'avantage d'une injection unique.

XIII.1.2.4. Antiémétiques dans la prise en charge des vomissements chimioinduits

a. Diagnostic différentiel

Radiothérapie ; Autres causes médicamenteuses ; Causes digestives : ulcère gastrique, OIA, péritonite ; Causes neurologiques : méningite carcinomateuse, métastases cérébrales ; Causes métaboliques : hypercalcémie, hyponatrémies, insuffisance surrénalienne [174].

b. Type de chimiothérapie

- Hautement émétisant (>90%)
- Modérément émétisant (30-90%)
- Faiblement émétisant (10-30%)

Catégorie du protocole	Protocoles hautement émétisants	
	J1	J2 À J4
Très émétisant (Risque>90%)	Olanzapine 5mg - 10 mg Anti-NK (IV ou PO) (aprepitant 125 mg) Anti-5ht3 (setron 8 mg) Dexaméthasone	Olanzapine 5 - 10 mg Anti-NK (aprepitant 80 mg) Déxaméthasone

XIII.1.2.5. Prise en charge des phénomènes osseux

Le squelette est l'un des sites préférentiels d'atteintes métastatiques du cancer bronchopulmonaire avec une fréquence estimée entre 30 et 40%. Les phénomènes ou événements osseux sont fréquents chez les patients atteints de cancer bronchopulmonaire métastatique au niveau osseux et ont un impact négatif sur la qualité de vie et la survie. Les événements osseux regroupent les douleurs osseuses sévères, une hypercalcémie maligne, une compression médullaire, une fracture pathologique, le recours à une chirurgie orthopédique, à une radiothérapie ou à un geste radiologique interventionnel.

Un traitement adapté et instauré de manière précoce permettrait de retarder la survenue des complications osseuses. Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'un traitement par biphosphonates (Acide zoledronique) ou denosumab dès le stade de métastase osseuse asymptomatique [175].



XIII.1.2.6. Gestion de la douleur

La douleur cancéreuse est souvent de palier 3 nécessitant l'utilisation des morphiniques.

Les soins de supports oncologiques sont d'un grand apport en association avec les traitements spécifiques. Utilisation de mieux en mieux codifiée. Prise en charge multidisciplinaire. L'instauration d'une RCP dédiée aux soins de support/ palliatifs est capitale.

XIV. INFORMATION, EDUCATION, CONSEIL DU PATIENT ET PREVENTION DE LA MALADIE (SEVRAGE TABAGIQUE)

XIV.1. Information, éducation et conseil du patient

Le patient atteint de cancer bronchopulmonaire doit être au centre de sa prise en charge, autrement dit, un acteur actif au sein de son équipe soignante. Le patient doit être informé par le médecin traitant au fur et à mesure ; dès l'étape du diagnostic jusqu'à l'étape du traitement et du suivi. Ce qui lui permettra, après l'annonce du diagnostic, de gagner en savoir, en savoir-être et en savoir-faire. Dès lors qu'il saisit les enjeux qui fondent les choix à effectuer, il devient plus actif dans les décisions thérapeutiques. Le patient comprend mieux à quoi servent les examens, comment fonctionnent les traitements (intérêts, effets secondaires...), ce que la maladie implique pour lui et ses proches. Tout cela permettra une adhésion aux décisions thérapeutiques, avec un accompagnement médical, social et psychologique du patient atteint de cancer bronchopulmonaire en visant une prise en charge globale et optimale de la maladie.

Au total, une modalité d'action collective se met en place pour lutter contre la maladie.

XIV.2. Prévention de la maladie : Sevrage tabagique

Le tabagisme est une addiction. L'arrêt du tabac apporte toujours des bénéfices aux patients, il doit être proposé à tous les patients atteints de cancer, y compris le cancer du poumon, et qui fument, quels que soient la localisation et le stade du cancer. Cependant, il faut éviter à tout prix un discours «qui fait peur» et/ou «culpabilisant» car ceci s'avère toujours contre-productif.

Le sevrage tabagique est important pour :

- Réduire les risques péri-opératoires (infections, retard à la cicatrisation, complications respiratoires...);
- Diminuer certaines toxicités liées aux traitements.
- Améliorer le pronostic en diminuant la mortalité toutes causes et spécifique au cancer;
- Réduire les risques de nouveaux cancers ;

L'accompagnement à l'arrêt du tabac est l'un des piliers à part entière du traitement des cancers. L'arrêt du tabac avant une intervention chirurgicale programmée permet de diminuer les complications postopératoires (niveau de preuve II)

- Améliorer la qualité de vie physique et psychique du patient.

La survenue d'un cancer devient un moment opportun pour l'arrêt du tabac, car il déclenche chez de nombreux patients un désir de réduction de certains comportements à risque. Plus le délai est court entre le moment du diagnostic de cancer et la mise en place d'un programme de sevrage tabagique, plus le patient a de chance d'arrêter de fumer Cette démarche est initiée dès le début du parcours de soins, en particulier avant la chirurgie, et maintenue jusqu'au suivi. Que le sevrage ait été proposé ou non au sein de l'établissement de soins, le médecin traitant et le pharmacien restent des acteurs importants de l'accompagnement dans le temps [176].

Le médecin traitant (pneumologue ou généraliste) a un rôle majeur à jouer pour accompagner le sevrage tabagique dès le début du parcours de soins. Cet accompagnement se déroule en trois étapes [177] :

Etape 1 : Recueillir le statut tabagique : « Fumez-vous ? » Si oui, le patient fume : procéder à l'étape 2

Etape 2 : Délivrer un conseil d'arrêt : Le conseil minimal (Annexe 1).

- Être clair sur les effets du tabac et les bénéfices du sevrage dans le cadre d'un traitement de cancer
- Emettre un conseil d'arrêt
- Rappeler que des moyens existent pour accompagner l'arrêt du tabac et soulager les symptômes de sevrage
- Donner l'accès à des supports d'information pour consolider le discours

Etape 3 : Initier le sevrage et assurer son suivi :

- Etablir avec le patient un programme d'arrêt
- Assurer l'accompagnement et le suivi ou orienter vers une personne ressource dédiée au sevrage tabagique.

Si Non, le patient ne fume pas :

Il faut chercher s'il était un ancien fumeur, deux situations s'apprennent :

- Situation 1 : Ancien fumeur depuis moins de 12 mois, il faut renforcer la motivation du patient pour l'arrêt du tabac, lui délivrer un conseil minimal, et l'accompagner pour éviter les rechutes
- Situation 2 : Ancien fumeur depuis plus de 12 mois, il ne faut procéder à la même conduite que chez le fumeur actif (étapes 2 et 3) que si celui-ci retrouve des difficultés à maintenir l'arrêt.



L'orientation vers une consultation par un spécialiste du sevrage tabagique (tabacologue, addictologue) peut être envisagée après discussion avec le patient et selon ses caractéristiques propres (co-consommation tabac-alcool ou tabac-cannabis, désir du patient...).

Dans la conduite de l'aide au sevrage tabagique, le praticien doit évaluer d'abord la motivation du patient pour arrêter de fumer, car la motivation constitue un élément clé de la réussite du sevrage tabagique. Il est par ailleurs essentiel que le médecin traitant renforce, augmente et conserve cette motivation tout au long du parcours du patient vers l'arrêt du tabagisme.

Plusieurs outils permettent de mesurer la motivation du patient, dont l'échelle visuelle analogique qui évalue le niveau de motivation à l'arrêt du tabac en répondant à une question. (Annexe 2)

Par la suite, le praticien évaluera la dépendance tabagique. Celle-ci résulte le plus souvent de l'association de deux types de dépendance [178] :

- La dépendance physique pharmacologique est liée à la nicotine. Elle se manifeste de façon plus ou moins intense selon les fumeurs. Elle est tardive et survient après plusieurs années de consommation. Elle est évaluée par le test de Fagerström, (Annexe 3A ; 3B).
- La dépendance comportementale et psychologique : La dépendance comportementale correspond aux habitudes, aux rites et à la gestuelle. La dépendance psychologique correspond à la place que tient la cigarette dans la vie quotidienne d'un fumeur donné : plaisir, calmant, anxiolytique, antidépresseur et/ou facteur de sociabilité. Cette dépendance apparaît assez rapidement, après la phase d'initiation au tabac, dès que la consommation devient régulière, pour seulement 5 à 6 cigarettes par jour. Cette dépendance est évaluée par le Test de Horn (Annexe 4)

Le thérapeute doit évaluer la part respective de ces deux dépendances chez un fumeur donné, et adapter sa prise en charge au cas par cas. Le sevrage tabagique nécessite une prise en charge globale, prolongée dans le temps, et parfaitement structurée.

Les traitements médicamenteux sont recommandés pour :

- Soulager les symptômes de sevrage ;
- Réduire l'envie de fumer ;
- Prévenir les rechutes.
- Les traitements nicotiques de substitution (TNS) doivent être prescrits :
 - A dose suffisante : (à titre indicatif, 1 cigarette = 1 mg de nicotine) ; La dose utilisée est ajustée en fonction de l'apparition des signes de sevrage ou de surdosage.
 - Sur une durée suffisamment prolongée d'au minimum trois mois ;
 - En combinant timbre avec une forme galénique de TNS d'absorption rapide de nicotine si besoin, sinon timbre ou patch seul.

- C'est le traitement pharmacologique le mieux évalué, et recommandé en première intention dans les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'arrêt du tabac.

Dans la plupart des études, les substituts nicotiques permettent de doubler le taux d'abstinence tabagique à six mois par rapport au placebo. Le taux d'abstinence globale reste faible, puisqu'à un an 18% des fumeurs ayant été traités par des substituts nicotiques sont abstinents, contre 10 % dans le groupe placebo [179, 180].

Le risque de surdosage par les substituts nicotiques est extrêmement rare, et le sous-dosage très fréquent conduit à la plupart des échecs.

Les effets secondaires locaux des TNS sont bénins et réversibles. Les effets secondaires généraux (vertiges, insomnies) sont principalement dus aux symptômes de manque de nicotine. Les effets secondaires typiques sont l'irritation de la bouche et de la gorge (gomme, inhalateur, pastilles à sucer, pastilles sublinguales), l'irritation de la peau (patches), l'épistaxis, la rhinite et l'éternuement (spray nasal, inhalateur). La plupart des effets secondaires dépendent de la dose appliquée.

Les TNS sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la nicotine, de maladies cardiovasculaires récentes (accident vasculaire cérébral, infarctus, angine de poitrine qui s'aggrave) et de tension artérielle très élevée.

- Les substituts nicotiques sont recommandés dans l'aide à l'arrêt du tabac chez les patients dépendants (Grade A).
- La durée d'administration des substituts nicotiques est variable selon les patients : de six semaines à six mois (**Accord Professionnel**).

• Le Bupropion

Il s'agit d'un antidépresseur à action principalement dopaminergique et noradrénergique. Il a une efficacité dans l'aide à l'arrêt du tabac, du même ordre que les substituts nicotiques, à savoir environ 20 % d'abstinence à un an versus placebo [181].

C'est un médicament à prescription obligatoire, pour lequel il faut respecter scrupuleusement les contre-indications, notamment par la recherche systématique de facteurs de risque de convulsions. La durée habituelle de ce traitement est de 7 à 9 semaines.

Les contre-indications du bupropion sont les antécédents d'hypersensibilité au bupropion, ou à l'un de ses excipients ; les troubles convulsifs évolutifs ; les antécédents de convulsion ; tumeur du système nerveux central ; trouble bipolaires (ex. : psychose maniaco-dépressive) ; sevrage alcoolique ; sevrage en benzodiazépine et produits apparentés ; traitement par IMAO ; anorexie, boulimie, actuelles ou anciennes ; insuffisance hépatique sévère, la grossesse et l'allaitement, et les patients de moins de 18 ans...

Les principaux effets secondaires du bupropion sont l'insomnie et la bouche sèche, rarement des convulsions.



- Il est recommandé de respecter scrupuleusement Les modalités de prescription du bupropion LP (Grade A) :
- La durée habituelle de traitement par le bupropion LP est de huit semaines (sept à neuf semaines) (Grade A).
- Il n'existe pas de bénéfice à associer substituts nicotiques au bupropion LP : cette association n'est pas recommandée (Grade C).

• **La Varénicline**

Il cible les récepteurs nicotiques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\text{-}\beta 2$ par un double mode d'action. Un effet agoniste partiel stimule les récepteurs nicotiques $\alpha 4\text{-}\beta 2$, conduisant à une libération partielle de dopamine qui soulage des symptômes de manque. Un effet antagoniste bloque les récepteurs nicotiques $\alpha 4\text{-}\beta 2$ qui, n'étant plus stimulés par la nicotine, occasionnent une réduction des effets de récompense et de renforcement du tabagisme.

Le taux d'abstinence continu à un an, confirmé par la mesure du CO, montre un pourcentage de fumeurs ayant arrêté sous Varénicline 2,2 fois supérieur au placebo, et 1,6 fois supérieur au Bupropion. L'efficacité de la Varénicline dans l'aide au sevrage tabagique a été démontrée dans trois essais cliniques chez des fumeurs de 10 cigarettes ou plus par jour, versus placebo [182].

Par ailleurs Les cliniciens doivent être conscients du risque d'apparition de symptômes neuropsychiatriques graves auquel sont exposés les patients qui tentent de cesser de fumer avec ou sans l'aide d'un traitement.

L'événement indésirable le plus fréquent est la survenue de nausées. D'autres événements indésirables sont décrits comme des insomnies, des rêves anormaux, des céphalées, Œdème angioneurotique et réactions d'hypersensibilité, réactions cutanées graves, convulsions...

La durée de traitement recommandée est de 12 semaines, avec possibilité de reconduire trois mois de traitement chez les patients fortement dépendants chez qui on craint une rechute.

Compte tenu de la tolérance des traitements nicotiques de substitution (TNS) et des effets indésirables de la Varénicline, la prescription de Varénicline est à réaliser après échec aux TNS. La Varénicline est recommandée en seconde intention.

• **Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**

En intervenant à un niveau comportemental, cognitif émotionnel, les TCC ont pour but de diminuer les rechutes et de favoriser le maintien de l'abstinence tabagique par un nouvel apprentissage du comportement : ces techniques sont validées et recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabagisme.

Les TCC sont des techniques validées et recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabac (Grade A)

• **Les autres moyens thérapeutiques :**

- **La cigarette électronique** fait l'objet de nombreuses controverses et de peu d'études expérimentales depuis sa commercialisation en 2004 aux Etats- Unis. La toxicité à court terme semble faible par contre la toxicité au long court reste inconnue.Sa place reste débattue,les données sur l'efficacitéet la sécurité des cigarettes électroniques sont encore limitées et controversées [183, 184, 185].

La cigarette électronique n'est pas un moyen d'aide au sevrage recommandé

- La désensibilisation (vaccinothérapie), la mésothérapie, l'hypnose, l'acupuncture, l'auriculothérapie et le laser n'ont pas montré leur efficacité.

En pratique :

- Le médecin doit obligatoirement revoir le fumeur au début du sevrage dans les jours qui suivent (idéalement 8 jours après), à la recherche d'un surdosage ou d'un syndrome de manque (Tableau 13), afin d'adapter au mieux la thérapeutique spécifique. La recherche d'une symptomatologie dépressive ou de troubles bipolaires (30% de syndromes dépressifs au décours d'un sevrage tabagique). L'utilisation du test anxiété dépression (HAD : hospital anxiety and depression scale) est un outil utile (Annexe 5). Le médecin pourra introduire un antidépresseur si nécessaire. L'arrêt du tabac est associé à une amélioration des signes de dépression, d'anxiété, de stress [185].
- Il faut ensuite assurer un suivi régulier, idéalement tous les mois pendant 3 à 6 mois. Le suivi est basé sur la surveillance de la réalité du sevrage (dosage du CO par CO testeur), les envies de fumer, les cigarettes qui font défaut, les stratégies gagnantes pour tenir bon les premiers temps.

La cigarette électronique n'est pas un moyen d'aide au sevrage recommandé

Tableau 13. Les signes cliniques traduisant le syndrome de sevrage ou de surdosage

Le syndrome de sevrage	Le syndrome de surdosage
<ul style="list-style-type: none"> - Pulsions à fumer - Irritabilité, colère - Anxiété - Nervosité - Tendance dépressive - Difficultés de concentration - Troubles du sommeil - Augmentation de l'appétit 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées - Lipothymie - Palpitations, céphalées - Bouche pâteuse - Sensation de tabac dans la bouche - Insomnies - Diarrhées

- Comme dans toutes les dépendances, la rechute fait partie de l'histoire d'un sevrage tabagique : elle doit être prise en compte dès le départ, dédramatisée, expliquée et prévenue par une bonne analyse des circonstances antérieures des tentatives d'arrêt et des conditions particulières de la reprise de la consommation.
- En cas de rechute il faut vivement conseiller au patient de prendre contact avec la consultation de tabacologie (appel ou nouvelle consultation)



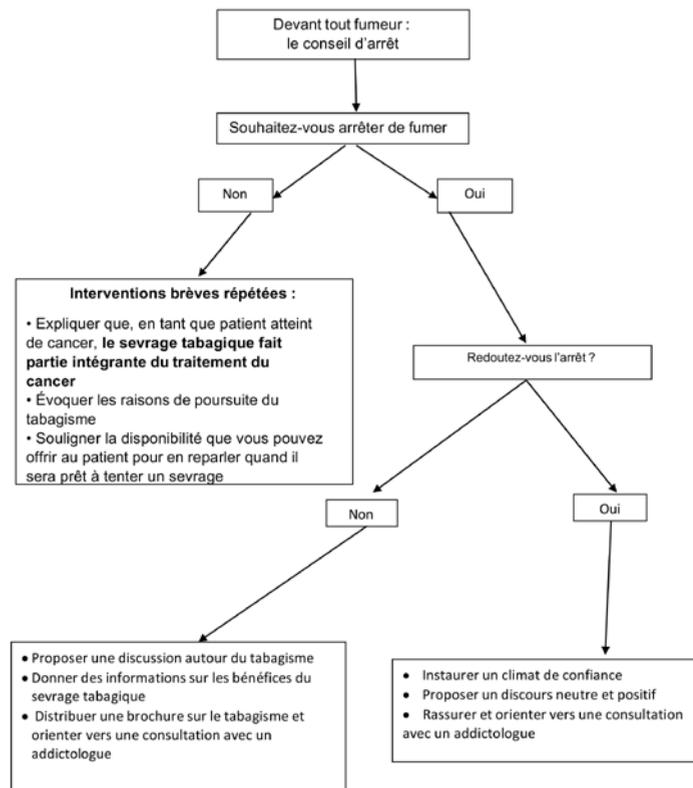
Prévoir les rechutes dans le moyen et le long terme
 Un suivi prolongé des patients tabagiques sevrés s'impose toujours (Grade A).
 La prise en charge doit être poursuivie sur une durée d'au moins six mois. Il est recommandé d'analyser les causes de la rechute afin d'adapter la stratégie de prévention des rechutes futures (Accord Professionnel).

Quel que soit le stade du cancer bronchique, l'arrêt du tabagisme apporte un bénéfice ; l'aide au sevrage tabagique doit être proposée :
 En cas de cancer bronchique, la poursuite du tabagisme s'accompagne d'une augmentation de la mortalité globale.

- Le sevrage tabagique améliore la qualité de vie chez les patients atteints de cancer bronchique.
- Dans les cancers bronchiques, le tabagisme actif augmente la mortalité globale par récurrence et par risque de 2ème cancer.
- En péri-opératoire, le sevrage tabagique permet de réduire la morbi-mortalité.
- Avant intervention chirurgicale, il est recommandé un sevrage tabagique le plus tôt possible.

La poursuite du tabagisme entraîne une diminution de l'efficacité des inhibiteurs des TKI de l'EGFR

Annexe 1 : Conseil minimal du sevrage tabagique



Annexe 2 : Échelle analogique d'évaluation de la motivation

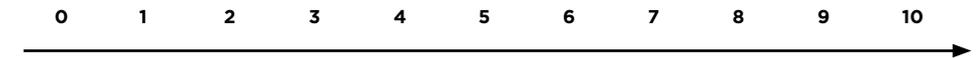
À quel point est-il important pour vous d'arrêter de fumer ?

• Placez-vous sur une échelle de 1 à 10

0 signifie : « Ce n'est pas du tout important ».

10 signifie : « C'est extrêmement important ».

• Entourez le chiffre correspondant à votre réponse :



Annexe 3 : Test de dépendance physique à la nicotine (test de fagerstrom, 1991)

Annexe 3 A : test de Fagerstrom Classique

QUESTION 1 : DANS QUEL DELAI APRES LE REVEIL FUMEZ-VOUS VOTRE 1ERE CIGARETTE ?

Dans les 5 premières minutes	3 6
à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	.1
Après 60 minutes	0

QUESTION 2 : TROUVEZ-VOUS DIFFICILE DE VOUS ABSTENIR DE FUMER DANS LES ENDROITS OU C'EST INTERDIT ?

Oui	1
Non	0

QUESTION 3 : A QUELLE CIGARETTE EST-IL LE PLUS DIFFICILE DE RENONCER ?

La première	1
Une autre	0

QUESTION 4 : COMBIEN DE CIGARETTES FUMEZ-VOUS PAR JOUR ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

QUESTION 5 : FUMEZ-VOUS A INTERVALLES PLUS RAPPROCHES DURANT LES PREMIERES HEURES DE LA MATINEE QUE PENDANT LE RESTE DE LA JOURNEE?

Oui	1
Non	0

QUESTION 6 : FUMEZ-VOUS MEME SI UNE MALADIE VOUS OBLIGE A RESTER AU LIT ?



Oui	1
Non	0

INTERPRÉTATION SELON LA CONFÉRENCE DE CONSENSUS 1998 ET REPRISE PAR L'AFSSAPS 2003 :

0 à 2 : pas de dépendance à la nicotine

3 à 4 : faible dépendance à la nicotine

5 à 6 : moyenne dépendance à la nicotine

7 à 10 : forte ou très forte dépendance à la nicotine.

Si la dépendance physique à la nicotine est évidente (Fagerström >5), le médecin doit commencer le sevrage par la prescription de substituts nicotinique

Annexe 3 B : Test de Fagerstrom Simplifié

QUESTION 1 : COMBIEN DE CIGARETTES FUMEZ-VOUS PAR JOUR ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

QUESTION 2 : DANS QUEL DELAI APRES LE REVEIL FUMEZ-VOUS VOTRE 1ERE CIGARETTE ?

Dans les 5 premières minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après 60 minutes	0

INTERPRÉTATION SELON les auteurs :

0-1 : pas de dépendance ;

2-3 : dépendance modérée ;

4-5-6 : dépendance forte

Annexe 4 : Test de Horn

Entourez le chiffre correspondant :

5 = toujours 4 = Souvent 3 = Moyennement 2 = Parfois 1 = Jamais

a - Les cigarettes m'aident à rester éveillé(e), concentré(e), efficace	5	4	3	2	1
b - C'est agréable de tenir une cigarette entre les doigts	5	4	3	2	1
c - Fumer est pour moi une détente	5	4	3	2	1
d - J'allume une cigarette quand je suis soucieux(se), contrarié(e)	5	4	3	2	1

e - Quand je n'ai plus de cigarettes, je cours en acheter	5	4	3	2	1
f - Je ne remarque même plus quand je fume, c'est tout à fait automatique	5	4	3	2	1
g - Je fume pour me donner du courage, pour me mettre en forme	5	4	3	2	1
h - Le simple fait d'allumer une cigarette procure aussi du plaisir	5	4	3	2	1
i - Il y a une quantité de plaisirs dans l'acte de fumer	5	4	3	2	1
j - Je fume quand je suis mal à l'aise ou quand je suis énervé(e)	5	4	3	2	1
k - Je ne suis pas dans le coup quand je ne fume pas	5	4	3	2	1
l - J'allume une cigarette alors qu'une autre brûle dans le cendrier	5	4	3	2	1
m - Je fume pour retrouver mon entrain	5	4	3	2	1
n - J'ai du plaisir à regarder les volutes de la fumée	5	4	3	2	1
o - Je fume quand je me sens bien détendu(e)	5	4	3	2	1
p - Je fume pour oublier quand j'ai le cafard	5	4	3	2	1
q - Quand je n'ai pas pu fumer pendant un moment, le désir devient irrésistible	5	4	3	2	1
r - Je constate parfois avec étonnement que j'ai une cigarette dans la bouche	5	4	3	2	1

STIMULATION : a + g + m = Interprétation : Un total de plus de 10
 PLAISIR DU GESTE : b + h + n = sur une ligne indique une raison qui
 RELAXATION : c + i + o = vous pousse à fumer. C'est une base
 ANXIÉTÉ - SOUTIEN : d + j + p = de travail pour savoir où vous devez
 BESOIN ABSOLU : e + k + q = agir en priorité sur vous-même pour
 HABITUDE ACQUISE : f + l + r = arrêter de fumer.



Annexe 5 Test Anxiété-Dépression (HAD : Hospital Anxiety and Depression scale)

«Ce questionnaire a pour but de nous aider à mieux percevoir ce que vous ressentez. Lisez chaque question et entourez la réponse qui convient le mieux à ce que vous avez ressenti au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Donnez une réponse rapide : votre réaction immédiate est celle qui correspond le mieux à votre état.»

A/ Je me sens tendu, énérvé - La plupart du temps 3 - souvent 2 - de temps en temps 1 - jamais 0	D/Je me sens ralenti · pratiquement tout le temps 3 · très souvent 2 · quelque fois 1 · jamais 0
D/ J'ai toujours autant de plaisir à faire les choses qui me plaisent habituellement · oui : toujours 0 · pas autant 1 · de plus en plus rarement 2 · presque plus du tout 3	A/ J'éprouve des sensations de peur et j'ai comme une boule dans la gorge · très souvent 3 · assez souvent 2 · parfois 1 · jamais 0
A/ J'ai une sensation de peur, comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver · oui très nettement 3 · oui mais ce n'est pas trop grave 2 · un peu mais cela ne m'inquiète pas 1 · pas du tout 0	D/ J'ai perdu l'intérêt pour mon apparence · totalement 3 · je n'y fais plus attention 2 · je n'y fais plus assez attention 1 · j'y fais attention comme d'habitude 0
D/ Je sais rire et voir le côté amusant des choses · toujours autant 0 · plutôt moins 1 · nettement moins 2 · plus du tout 3	A/J'ai la bougeotte et je ne tiens pas en place · oui c'est tout à fait le cas 3 · un peu 2 · pas tellement 1 · pas du tout 0
A/ Je me fais du souci · très souvent 3 · assez souvent 2 · occasionnellement 1 · très occasionnellement 0	D/ Je me réjouis à l'avance de faire certaines choses · comme d'habitude 0 · plutôt moins qu'avant 1 · beaucoup moins qu'avant 2 · pas du tout 3
D/ Je me sens gai, de bonne humeur · jamais 3 · rarement 2 · assez souvent 1 · la plupart du temps 0	A/ J'éprouve des sensations de panique · très souvent 3 · assez souvent 2 · rarement 1 · jamais 0

A/ Je peux rester tranquillement assis au repos et me sentir détendu - jamais 3 - rarement 2 - oui, en général 1 - oui, toujours 0	D/ Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à un bon programme radio ou télévision - souvent 0 - parfois 1 - rarement 2 - pratiquement jamais 3
--	--

L'échelle HAD a été mise au point et validée pour fournir aux médecins non psychiatres un test de dépistage des troubles psychologiques les plus communs : anxiété et dépression. Elle permet d'identifier l'existence d'une symptomatologie et d'en évaluer la sévérité. La note 8 constituerait un seuil optimal pour anxiété ou dépression. On peut également retenir le score global (A+D) = le seuil serait alors de 19 pour les épisodes dépressifs majeurs et de 13 pour les états dépressifs mineurs.

TOTAL SCORE A
TOTAL SCORE D
TOTAL SCORE A+D
AGENCE FRANCAISE DE SECURITE DES PRODUITS DE SANTE MAI 2003



XV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb 4. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [3] Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, El Rhazi K, Tachfouti N, Elfakir S, Serhier Z, Slama K. Prevalence and demographic factors of smoking in Morocco. *Int J Public Health.* 2009;54(6):447-51. doi: 10.1007/s00038-009-0082-2. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19851709.
- [4] Ministère de la Santé. Enquête nationale sur les facteurs de risques communs des maladies non transmissibles 2017 - 2018.
- [5] Sung HY, Max W, Gajalakshmi V, et al. eds Economics of tobacco toolkit: assessment of the economic costs of smoking. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [6] Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, Barta M. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco/ *Cancer Causes & Control* 2002 ; 13 : 609-616.
- [7] Fondation Lalla Salma de prévention et traitement des cancers. Registre des cancers. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca. Rapport d'incidence 2013-2017.
- [8] Obtel M, Nejari C, Tachfouti N, Abda N, Belakhel L, Mathoulin-Pelissier S. Estimating attributable fraction of lung cancer linked to smoking in Morocco. *East Mediterr Health J.* 2016 Mar 15;21(12):871-7.
- [9] World Health Organization Department of Data and Analytics Estimated deaths by cause, sex, 2019.
- [10] Tachfouti N, Raheison C, Najdi A, et al. Smoking-attributable mortality in Morocco : results of a prevalence-based study in Casablanca. *Arch Public Health* 72, 23 (2014).
- [11] Tachfouti N, Belkacemi Y, Raheison C, Bekkali R, Benider A, Nejari C. First data on direct costs of lung cancer management in Morocco. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(4):1547-51.
- [12] WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Geneva: World Health Organization ; 2019.
- [13] World Health Organization. Tobacco free initiative. MPOWER measures.
- [14] Croitoru L, Sarraf M Estimating the Health Cost of Air Pollution: The Case of Morocco ? The World Bank Group, Washington D.C., USA.
- [15] Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* sept 2014;122(9):906- 1
- [16] Aghlalou Y. Association de la pollution de l'air et du cancer dans la région du Grand Casablanca : une étude écologique. Thèse de Doctorat de l'Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Soutenue le 3 mars 2021.
- [17] Croitoru L Sarraf M. Estimating the Health Cost of Air Pollution: The Case of Morocco ? The World Bank Group, Washington D.C., USA, 2017.
- [18] Aberle DR, Berg CD, Black WC et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011 Jan;258(1):243-53. doi: 10.1148/radiol.10091808. Epub 2010 Nov 2.
- [19] American Academy of Family Physicians (AAFP). Lung Cancer Screening, Adult. Accessed at <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20210406lungcancer.html>.
- [20] Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985 Oct 15;56(8):2107-11. doi: 10.1002/1097-0142(19851015)56:8<2107::aid-cnrc2820560837>3.0.co;2-t.
- [21] Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, Wahidi MM, Chawla M. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May;143(5 Suppl):e455S-e497S. doi: 10.1378/chest.12-2366.
- [22] Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, Dobashi H, Matsunaga T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- [23] Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Chest.* mai 2013;143(5):e93Se120S.
- [24] Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bull Cancer (Paris).* 1 mars 2019;106(3):262-74.
- [25] Basso Dias A, Zanon M, Altmayer S, Sartori Pacini G, HenzConcetto N, Watte G, et al. Fluorine 18-FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Malignant versus Benign Pulmonary Lesions: A Meta-Analysis. *Radiology.* févr 2019;290(2):525-34.
- [26] Divisi D, Barone M, Bertolaccini L, Zaccagna G, Gabriele F, Crisci R. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* avr 2018;10 (Suppl 7):S779-89.



- [27] Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to Diagnose Lung Cancer in Areas With Infectious Lung Disease: A Metaanalysis. *JAMA*. 24 sept 2014;312(12):1227.
- [28] Chang CY, Chang SJ, Chang SC, Yuan MK. The value of positron emission tomography in early detection of lung cancer in high-risk population: a systematic review: Value of positron emission tomography in early detection of lung cancer. *Clin Respir J*. janv 2013;7(1):1-6.
- [29] Kim HS, Lee KS, Ohno Y, van Beek EJR, Biederer J. PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer: PET/CT Versus MRI in Lung Cancer. *J Magn Reson Imaging*. août 2015;42(2):247-60.
- [30] Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review. *JAMA*. 18 janv 2022;327(3):264.
- [31] Nishii K, Bessho A, Fukamatsu N, Ogata Y, Hosokawa S, Sakugawa M, et al. Statistical analysis of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography groundglass nodule findings. *Mol Clin Oncol*. sept 2018;9(3):279-82.
- [32] Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. sept 2007;132(3 Suppl):131S-148S
- [33] Gellert AR, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fibreoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax*. sept 1982;37(9):684-7.
- [34] Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis*. mai 1982;125(5):521-3.
- [35] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S. doi : 10.1378/chest.12-2353.
- [36] Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ. Electromagnetic navigation in lung cancer: research update *Expert Rev Respir Med*. 2009 Oct;3(5):469-73. doi: 10.1586/ers.09.36.
- [37] Eberhardt R, Kahn N, Gompelmann D, Schumann M, Heussel CP, Herth FJ. Lung Point- -a new approach to peripheral lesions. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10):1559-63. doi : 10.1097/JTO.0b013e3181e8b308.
- [38] Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Apr;37(4):902-10. doi: 10.1183/09031936.00075310. Epub 2010 Aug 6.

- [39] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011 Aug2;155(3):137-44. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003.
- [40] Dietel, M., Bubendorf, L., Dingemans, A. M., Doooms, C., Elmberger, G., García, R.C., Kerr, K.M., Lim, E., López-Ríos, F., Thunnissen, E., Van Schil, P.E., & von Laffert, M. (2016). Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*, 71(2), 177-184. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206677>
- [41] Jalilawa H.A., Farooqui, S.M., Harris, K., Abdo, T., Keddissi, J.I., & Youness, H.A. (2021). Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS TBNA): Technical Updates and Pathological Yield. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2331. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122331>
- [42] Zhang Z., Yang, S., Ma, Y., Zhou, H., Wu, X., Han, J., Hou, J., Hao, L., Spicer, J.D., Koh, Y.W., Provencio, M., Reguart, N., Mitsudomi, T., & Wang, Q. (2021). Consistency of recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review. *Translational lung cancer research*, 10(6), 2715-2732. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-423>
- [43] WHO Classification of Tumours. Thoracic Tumours. WHO classification of tumours series. 5th ed. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
- [44] Yatabe Y., Borczuk, Cooper W.A., Dacic S., Kerr K.M., Tsao M. S., MD, FRCPC. IASLC Atlas of Diagnostic Immunohistochemistry. IASLC, 2020.
- [45] Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, Colasacco C, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321-346.
- [46] Torres GF, Bonilla CE, Buitrago G, Arrieta O, Malapelle U, Rolfo C, Cardona AF. How clinically useful is comprehensive genomic profiling for patients with non-small cell lung cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Oct;166:103459. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103459. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461270.
- [47] Tsao M.S., Hirsch F.R., Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. IASLC, 2016.
- [48] Tsao, M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y. MD, Hirsch F.R. Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. IASLC, 2017.
- [49] Torlakovic E, Lim HJ, Adam J, Barnes P, Bigras G, Chan AWH, Cheung CC et al. «Interchangeability» of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol*. 2020 Jan;33(1):4-17.



- [50] Cheung CC, Barnes P, Bigras G, Boerner S, Butany J, Calabrese F, et al. Fit-For- Purpose PD-L1 Biomarker Testing For Patient Selection in Immuno-Oncology: Guidelines For Clinical Laboratories From the Canadian Association of Pathologists-Association Canadienne Des Pathologistes (CAP-ACP). *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019 Nov/Dec;27(10):699-714.
- [51] A. Boyer, P. Tomasini, C. Fournier, L. Greiller, F. Barlesi, C. Mascaux *Cancers bronchiques primitifs*. EMC - Traité de Médecine ; Avril 2019 ; Vol 14 (2) ; 6-0675
- [52] Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2012;23 Suppl 7:vii56-64.
- [53] Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roquéi Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 nov 2014; 2014(11):CD009519.
- [54] Seol HY, Kim YS, Kim SJ. Predictive Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Assessment of Occult Lymph Node Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2021;99(2):96-104.
- [55] Wang J, Welch K, Wang L, Kong FMS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. mars 2012;13(2):81-9.
- [56] Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2015;26(8):1573-88.
- [57] Zhao L, He ZY, Zhong XN, Cui ML. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Surg Oncol*. sept 2012;21(3):230-6.
- [58] Liao CY, Chen JH, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis study of lymph node staging by 18 F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer: comparison of TB and non-TB endemic regions. *Eur J Radiol*. nov 2012;81(11):3518-23.
- [59] Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. *Surg Oncol*. sept 2013;22(3):151-5.
- [60] Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 15 janv 2013;132(2):E37-47.

- [61] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Yang KT, Cheng KY, et al. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol*. mars 2012;19(3):349-57.
- [62] Mitchell MD, Aggarwal C, Tsou AY, Torigian DA, Treadwell JR. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Acad Radiol*. août 2016;23(8):1047-56.
- [63] Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non- small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2016;27(suppl 5):v1-27.
- [64] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. mai 2022;20(5):497-530.
- [65] Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A Meta Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 225-30.
- [66] Ernest A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3:577-82.
- [67] Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393-400e1.
- [68] Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. Nov 2015;10(11):1515-22
- [69] Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012;13:e221-9.
- [70] Spaggiari L, Scanagatta P. Surgery of non-small lung cancer in the elderly. *Curr Opin Oncol* 2007;19:84-91
- [71] Couraud S, Toffart A-C, Ranchon F, Merle P, Souquet P-J et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2022. ARISTOT 2022
- [72] Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
- [73] A. Weimann, M. Braga, F. Carli, T. Higashiguchi; M. Hübner, S. Klek F, ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition* 40 (2021) 4745e4761



- [74] Soubeyran P. Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *JCO* 2011;29:Abs 9001.
- [75] Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg.* Juill 2010;90(1):199-203.
- [76] Brunelli A. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-90S
- [77] Marks LB, Bentsen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradeley JD, Vogelius IS et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70-6.
- [78] Charloux, I. Enache, C. Pisteu A. Olland. Bilan fonctionnel préopératoire du cancer bronchique et réhabilitation préopératoire ; Décembre 2020 ; 37 (10) : 800-810
- [79] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* Juill 2009;34(1):17-41.
- [80] Thomas P, Dahan M, Riquet M, Massart G, Falcoz P-E, Brouchet L, et al: [Practical issues in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Recommendations from the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Rev Mal Respir.* oct 2008;25(8):1031-6.
- [81] Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forth coming. Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* nov 2015;10(11):1515--22.
- [82] Ramón Rami-Porta: Staging Handbook in Thoracic Oncology, Second Edition, International Association for the Study of Lung Cancer.
- [83] Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol.* mai 1995;13(5):1221-30.
- [84] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv2016; 11(1):39-51.
- [85] Edwards JG, Chansky K, Van Schil P, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* Mars 2020; 15(3):344-59.

- [86] Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete Resection in Lung Cancer Surgery: From Definition to Validation and Beyond. *J Thorac Oncol.* déc 2020; 15(12):1815-8.
- [87] Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique, Cancer bronchique non à petites cellules, 18ème édition, 2022
- [88] E. Quoix1, B. Milleron, M. Beau-Faller : La maladie oligométastatique dans le cancer bronchique non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2012) 4, 639-644.
- [89] ONCOLOGIK : Maladie oligométastatique synchrone dans le cancer bronchique non à petites cellules, 5 février 2020
- [90] Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030. Epub 2008 May 27.
- [91] Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19
- [92] Impower 010 : Atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB- IIIA NSCLC.
- [93] Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8
- [94] Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T. *J Thorac Oncol.* 2021 May;16(5):860-867. doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.015. Epub 2021 Jan 19.
- [95] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
- [96] Kelly K, Crowley J, Bunn P, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
- [97] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
- [98] Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non- small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-91.



- [99] Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cis- platin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21:3909-17.
- [100] Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, Phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-24.
- [101] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21):3543-51
- [102] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
- [103] Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. *J Clin Oncol*. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. 2009 Mar 10; 27(8):1227- 34.
- [104] Roy S Herbst, Giuseppe Giaccone, Filippo de Marinis et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020 Oct 1;383(14):1328-1339
- [105] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
- [106] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092.
- [107] Howard West, Michael McCleod, Maen Hussein, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nabpaclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IM power130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Jul;20(7):924-937
- [108] Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051

- [109] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020-2031
- [110] Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): Check Mate 9LA. *J Clin Oncol* 2020; 38(15_suppl): 9501
- [111] S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5): v1-v27
- [112] Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2095-2103
- [113] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- [114] Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (Check-Mate 017 and Check-Mate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933.
- [115] Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
- [116] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017
- [117] Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21783417.



- [118] Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235. Epub 2011 Jun 13. PMID: 21670455.
- [119] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23816960.
- [120] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
- [121] Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, Janu A, Purandare N, Kumar R, More S, Goud S, Kadam N, Daware N, Bhattacharjee A, Shah S, Yadav A, Trivedi V, Behel V, Dutt A, Banavali SD, Prabhash K. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):124-136. doi: 10.1200/JCO.19.01154. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411950.
- [122] Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, Tsunozuka Y, Yamaguchi O, Okada M, Yoshimori K, Nakachi I, Gemma A, Azuma K, Kurimoto F, Tsubata Y, Fujita Y, Nagashima H, Asai G, Watanabe S, Miyazaki M, Hagiwara K, Nukiwa T, Morita S, Kobayashi K, Maemondo M. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975627.
- [123] Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, Chiu CH, Park K, Novello S, Nadal E, Imamura F, Yoh K, Shih JY, Au KH, Moro-Sibilot D, Enatsu S, Zimmermann A, Frimodt-Moller B, Visseren-Grul C, Reck M; RELAY Study Investigators. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1655-1669. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31591063.
- [124] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IM power150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Non squamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863955.
- [125] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.
- [126] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586279.
- [127] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280657.
- [128] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094.
- [129] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):908. PMID: 28126333.
- [130] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1582. PMID: 25470694.



- [131] Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, Purcell WT, Bowles DW, Camidge DR, Doebele RC. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1- Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2018 Nov;13(11):1717-1726. doi: 10.1016/j.jtho.2018.07.001. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29981925; PMCID: PMC6204290.
- [132] Perry MC, Lally B, Urbanic J, Blackstock W, Miller A and Perry M. Small Cell Lung Cancer: Have We Made Any Progress Over the Last 25 Years? *Oncologist* 2007;12:1096-1104
- [133] Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000 ; 83:8- 15.
- [134] Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, et al. Etoposide and cisplatin merit their key role in chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis with a methodology assessment by the European lung cancer working party. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:A1830.
- [135] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809064
- [136] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39
- [137] Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2086-92
- [138] Chun SG Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 *J Clin Oncol* 35:56-62.2016
- [139] Ung Y, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET SMART) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract O35.01]. *J Thorac Oncol* 2011;6:S428
- [140] Keall PJ, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006;33:3874-3900
- [141] Videtic GMM, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:295-301
- [142] Sun B, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: Results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2017;123:3031-3039

- [143] Taremi M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:967-973.
- [144] Berman AT, et al. Empiric Radiotherapy for Lung Cancer Collaborative Group multi-institutional evidence-based guidelines for the use of empiric stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer without pathologic confirmation. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:5-14
- [145] Allibhai Z, et al. The impact of tumor size on outcomes after stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
- [146] Shirvani SM, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1060-1070
- [147] Sher DJ, al. Relationship Between Radiation Therapy Dose and Outcome in Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy and Surgery for Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based, Comparative Effectiveness Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:307-316
- [148] Gewanter RM, al. ACR Appropriateness Criteria: nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: good performance status/definitive intent. *Curr Probl Cancer* 2010;34:228-249
- [149] Perez CA, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987;59:1874-1881
- [150] Rengan R, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:741-747
- [151] Paz-Ares L, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial *Ann Oncol*. 2020 June ; 31(6): 798-806.
- [152] Chen AB, et al. Palliative radiation therapy practice in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS) Study. *J Clin Oncol* 2013;31:558-564
- [153] Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, Vera P, van Elmpt W, Herrmann K, et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[18F] FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(4):1386-406.
- [154] 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.



- [155] 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.
- [156] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
- [157] Turrisi AT, 3rd, 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
- [158] Bogart JA, Wang XF, Masters GA, et al. Phase 3 comparison of high-dose once-daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance)/ RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39:8505-8505.
- [159] Shirvani SM, Juloori A, Allen PK, et al. Comparison of 2 common radiation therapy techniques for definitive treatment of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:139-147
- [160] ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: The International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU); 1999
- [161] Rathod S, Koul R, Bashir B, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Small Cell Lung Cancer in the Era of Lung Cancer Screening: A Systematic Review
- [162] Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42.
- [163] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-190.
- [164] Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, Samuelsson O, Björkander E, Liljegren A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. avr2017;123(1):71-7.
- [165] Skoura E, Datsis IE, Platis I, Oikonomopoulos G, Syrigos KN. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. mai 2012;13(3):181-7.
- [166] Barillot I, Munier O, Hatime M, Mornex F. [Assessment of the response following stereotactic irradiation of lung primary tumors and metastases]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. 2014;18(4):308-12.

- [167] Colombi D, Di Lauro E, Silva M, Manna C, Rossi C, De Filippo M, et al. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2013;19(6):447-56.
- [168] He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. avr 2014;55(3):309-17.
- [169] Ethan Basch, , Allison M. Deal, , Amylou C. Dueck,, Howard I. Scher, , M.G. Kris, , C. Hudis, , D. Schrag, Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017 Jul 11; 318(2): 197-198
- [170] Małgorzata Pieniżek, Piotr Pawlak, Barbara Radecka. Early palliative care of non- small cell lung cancer in the context of immunotherapy (Review); *Oncology Letters* 20: 396, 2020. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12259>
- [171] Rodgers J, Glod M, Connolly B, Mc Conachie H. The relationship between anxiety and repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012 Nov;42(11):2404-9. doi: 10.1007/s10803-012-1531-y. PMID: 22527704
- [172] Gao, S., Yang, C., Jiang, S. et al. Applications of RNA interference high-throughput screening technology in cancer biology and virology. *ProteinCell*5, 805-815 (2014). <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0076-6>
- [173] Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, Smirnov V, Litvin I, Kokhraidze I, Abshilava L, Janjalia M, et al.. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1197-207. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5649. Epub 2016 Feb 8. PMID:26858335.
- [174] Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de supports ; Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer Version 2013
- [175] Villemain, B. Ribeiro Baptista, N. Paillot, M. Soudant, O. Menard, Y. Martinet, A. Tiotiu. Facteurs prédictifs de survenue d'évènements osseux dans le cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 37, Issue 2, February 2020, Pages 111-116
- [176] Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*.2014;348: g1151.
- [177] HAS, « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours ». 2014.



- [178] Synthèse - Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer - Systématiser son accompagnement -Ref : ARTBPATABSYN16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.ecancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Arret-du-tabac-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer-Systematiser-son-accompagnement>
- [179] Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*.2001;(3):CD000146.
- [180] Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Arch Intern Med*. 2000 Nov13;160(20):3128-34.
- [181] Johnston AJ, Ascher J, Leadbetter R, Schmith VD, Patel DK, Durcan M, et al. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:11-24.
- [182] Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4 beta2 nicotinicacetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):56-63
- [183] Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic cigarettes: a short review. *Respiration*. 2013;86(5):433-8.
- [184] Vanderkam P, Boussageon R, Underner M, Langbourg N, Brabant Y, Binder P, et al. [Efficacy and security of electronic cigarette for tobacco harm reduction: Systematic review and meta-analysis]. *Presse Med*. 2016 Sep 2
- [185] Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. Le Foll B, editor. *PLOS ONE*. 2015 Mar 30;10(3):e0122544.



