



THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE

CANCER BRONCHO-PULMONAIRE  
ET THÉRAPEUTIQUE



PRESENTE PAR :

✓ Chater Asma

SOUS L'ENCADREMENT :

**PR BENMANSOUR**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013-2014



## Remerciement

Je remercie vivement notre chef service de pneumologie CHU Tlemcen Dr Benmansour de nous avoir aimablement acceptés au sein de ce valeureux service et de nous avoir guidés tout au long de la réalisation de ce travail et d'avoir manifesté tant d'intérêt pour qu'il aboutisse.

Je tiens aussi à remercier notre professeur Hadjadj, DR benrarrak et DR Marerach pour la sagesse de leurs conseils, leur compréhensibilité et surtout pour leur modestie

En fin un remerciement spécial pour les résidents, le bonheur du service : Dr Ain sbaa, Dr Boudour, Dr Karmouni, Dr Hachemi, Dr Benhabib, Dr Mansouri, Dr Tikhmarine, Dr Hamzaoui, Dr Otmani, Dr Zahar et Dr Belkhouja, pour leur excellent encadrement et leur disponibilité malgré leur nombreuses charges de travail.

Je remercie également tout le personnel médical et paramédical surtout Mrs Mimoune pour leur collaboration.

Encore merci.

## Dédicace

A celle qui m'a guidé vers le chemin que je mène, à ma fierté, ma raison d'être et qui était toujours présente pour moi, à ma très chère mère.

A mon grand-père qui était toujours un père pour moi et si ce jour je suis là c'est vraiment grâce à lui.

A mes chère sœur : Amel, Samira et Anoucheti Hakouma et mon frère Mohamed qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus.



Un sentiment spécial pour ma grand-mère qui est décédée, aussi à mes très chères tantes : zahia, karima, bakhta, Fatiha et mon oncle khaled, abati et moussa ainsi que leur femme Hayat, bent l'habibe et Djamila.



A mes cousines Fatima Zohra, Amina, Nadia et Fatima ainsi que les petites Fatima et Meriem et à toute la famille.

A mon cher et unique oncle hooooooooooooooooooooine.

A ne pas oublier mes chers amis avec qui j'ai passé tout mon cursus.

# Sommaire

	<b>CANCER BRONCHO-PULMONAIRE</b>	
I	Introduction	01
II	Epidémiologie mondiale et africaine du Cancer broncho-pulmonaire	02
	1-épidémiologie mondiale	02
	2-épidémiologie africaine	02
	3-épidémiologie algérienne	04
III	Facteurs de risque	07
	1- Tabac	07
	2- autres facteurs de risque	08
IV	Anatomie pathologique	09
	1-types histologique	09
	❖ CBNPC	09
	1-définition	09
	2-biologie	10
	3-anatomopathologie	10
	a-carcinome épidermoïde	10
	b-adénocarcinome	12
	c-carcinome à grande cellule	13
	4-apport de l'examen anatomopathologie	14
	❖ CBPC	14
	1-définition	14
	2-épidémiologie	15
	3-anatomie pathologie	15
	4-place des CBPC dans la classification OMS	17
	5-diagnostic différentiel	17
	6-stade anatomo-clinique	17
	7-apport de l'Anapath	18
	2-formes topographiques	18
V	Oncogenèse	19
VI	Diagnostic positif	19
VII	Les aspects les plus caractéristiques en imagerie thoracique	23
	1-TTX	23
	2-TDM	26
	3-TEP au 18 FDG	27
	4-autre forme : le nodule isolé du poumon	27
	1-Introduction	27
	2-Définition	28
	3-Diagnostic positive	28
	4-Critère de bénignité	29
	5-Etiologie	31
	6-Technique d'exploration	31
	7-Analyse sémiologique au scanner	32
	✘ 1-étude de la densité	32
	✘ 2-étude de la morphologie	33
	✘ 3-étude de contenu	37

	8-Classification et conduite à tenir	39
	9-Conclusion	46
VIII	Signes biologiques	46
IX	Diagnostic histologique des cancers bronchiques	47
	1-fibroscopie bronchique	47
	2-ponction trans-pariétale	49
	3-technique chirurgicale	49
	4-autres techniques	50
	5-choix de la technique	50
	6-les marqueurs tumoraux	51
X	Bilan pré thérapeutique	51
XI	Traitement du cancer bronchique	55
	<u>a</u> -traitement du CBPC	55
	1-introduction	55
	2-historicité et paradigme des stratégies thérapeutiques	55
	3-chimiothérapie	57
	4-association Radiothérapie-Chimiothérapie	63
	5-existe-t-il une place pour la chirurgie ?	65
	6-commentaires pratiques	66
	<u>b</u> -traitement des CBNPC	67
	A-introduction	67
	B-traitement	67
	1-cancer bronchique résécable	68
	2-cancer bronchique localisé non résécable	76
	<u>c</u> -comment améliorer les résultats de l'association concomitante	77
	1-optimiser la radio	77
	2-cancer bronchique stade IV	79
	3-traitement du sujet âgé	93
	4-prévention	95
XII	conclusion	95
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	
	<b>RÉSUMÉ</b>	



## *Le cancer broncho-pulmonaire*

### **I-INTRODUCTION :**

Le cancer du poumon ou cancer bronchique est une maladie due à une croissance cellulaire chaotique dans les tissus du poumon. Cette croissance peut donner des métastases, qui sont l'invasion de tissus adjacents ou l'infiltration en dehors des poumons. La grande majorité des cancers du poumon primaires sont des carcinomes du poumon, qui proviennent des cellules épithéliales. Selon l'OMS, c'est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein, chez les femmes. Il est la cause de 1,3 million de décès par an dans le monde.

Les symptômes les plus fréquents sont le souffle court, la toux (éventuellement les crachements de sang), et l'amaigrissement.

Les principaux types de cancer du poumon sont le « carcinome à petites cellules » et le « carcinome non à petites cellules ». Cette distinction est importante, parce que le traitement en dépend : le carcinome du poumon non à petites cellules est souvent traité par chirurgie, tandis que le carcinome à petites cellules répond mieux généralement à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif. L'incidence du cancer du poumon chez les non-fumeurs, qui représentent environ 15 % des cas, est souvent attribuée à une combinaison de facteurs génétiques, au radon dans l'air, à l'amiante, et à la pollution de l'air.

Le cancer du poumon peut être vu sur les radiographies thoraciques et le scanner. Le diagnostic est confirmé par une biopsie. Ceci se fait généralement par bronchoscopie, ou par biopsie guidée par scanner. Le traitement et le pronostic dépendent du type histologique du cancer, de son *stade* (degré de dissémination), et de l'état général de santé du patient



## **II. EPIDEMIOLOGIES MONDIALE ET AFRICAINE DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE :**

### **1. Epidémiologie mondiale :**

#### a) Généralités :

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus répandu à travers le monde depuis 1985 [1]. En 2002, on a comptabilisé 1,35 millions de nouveaux cas, soit 12,4% des nouveaux cas de cancer. C'était également la principale cause de décès par cancer avec 1,18 millions de décès, soit 17,6% des décès par cancer dans le monde.

#### b) Epidémiologie en fonction du sexe :

Partout dans le monde, c'est de loin le cancer le plus fréquent chez les hommes avec les taux les plus importants observés en Amérique du Nord et en Europe (en Europe de l'Est en particulier). Des taux modérément haut sont également observés en Australie/Nouvelle-Zélande et dans l'est asiatique (Chine et Japon). En ce qui concerne les femmes, l'incidence est plus faible (12,1/100000 contre 35,5/100000 pour les hommes). Les taux les plus élevés sont retrouvés en Amérique du Nord et en Europe. La Chine enregistre également une incidence relativement élevée.



c) Mortalité :

Le cancer du poumon demeure une maladie éminemment mortelle. Le meilleur taux de survie à 5 ans est enregistré aux Etats-Unis (programme SEER) avec 15%. La survie moyenne est de 10% en Europe et de 8,9% dans les pays en voie de développement.

d) Evolution :

Le nombre estimé de cas de cancer du poumon à travers le monde à augmenté de 51% depuis 1985 (44% pour les hommes et 76% pour les femmes).

En ce qui concerne les hommes, cette augmentation est exclusivement due à l'accroissement et au vieillissement de la population ; il y a en fait eu une petite (-3,3%) diminution dans l'actuelle incidence standardisée par rapport à l'âge (risque).

Cependant le l'incidence standardisée par rapport à l'âge a augmenté de 22% pour les femmes. Cette tendance générale à la hausse masque des disparités considérables entre les pays. Pour les hommes, de nombreuses populations ont désormais passé le pic de l'épidémie de cancer du poumon, et maintenant les taux d'incidence diminuent (par exemple aux Etats-Unis et dans les pays d'Europe du Nord et de l'Ouest.

En revanche, l'incidence et la mortalité augmentent rapidement dans les pays d'Europe de l'Est et du Sud.

En ce qui concerne les femmes, l'épidémie est moins avancée. La plupart des pays occidentaux présentent toujours une tendance croissante pour l'incidence et la mortalité, bien que dans certains cela soit récent et affecte seulement les générations récente (Espagne), tandis que pour d'autres (Royaume-Uni) il semble que le pic de risque ait maintenant été atteint.

En 2002, presque la moitié (49,9%) des cas de cancer broncho-pulmonaire survient dans les pays développés, alors qu'en 1980 on estimait ce chiffre à 69%.

## 2. Epidémiologie africaine :

### a) Poids du cancer broncho-pulmonaire en Afrique dans le monde :

Le cancer broncho-pulmonaire en Afrique représente 6,0% de l'incidence mondiale, 7,5% de la mortalité mondiale et 4,1% de la prévalence mondiale. C'est le continent qui pèse le moins lourd pour ces trois variables après l'Océanie (Figures 1 et 2).

Le taux de cancers broncho-pulmonaires en Afrique est comparable à celui des Etats-Unis dans les années 30 où ce taux était <5/100000 pour les deux sexes.

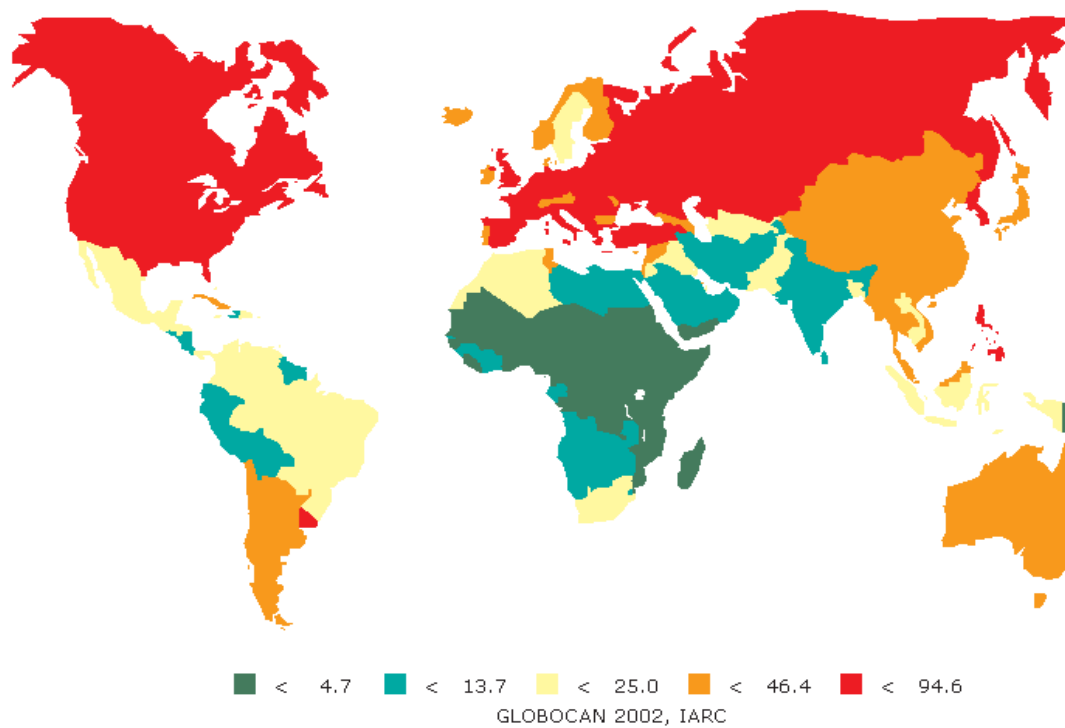
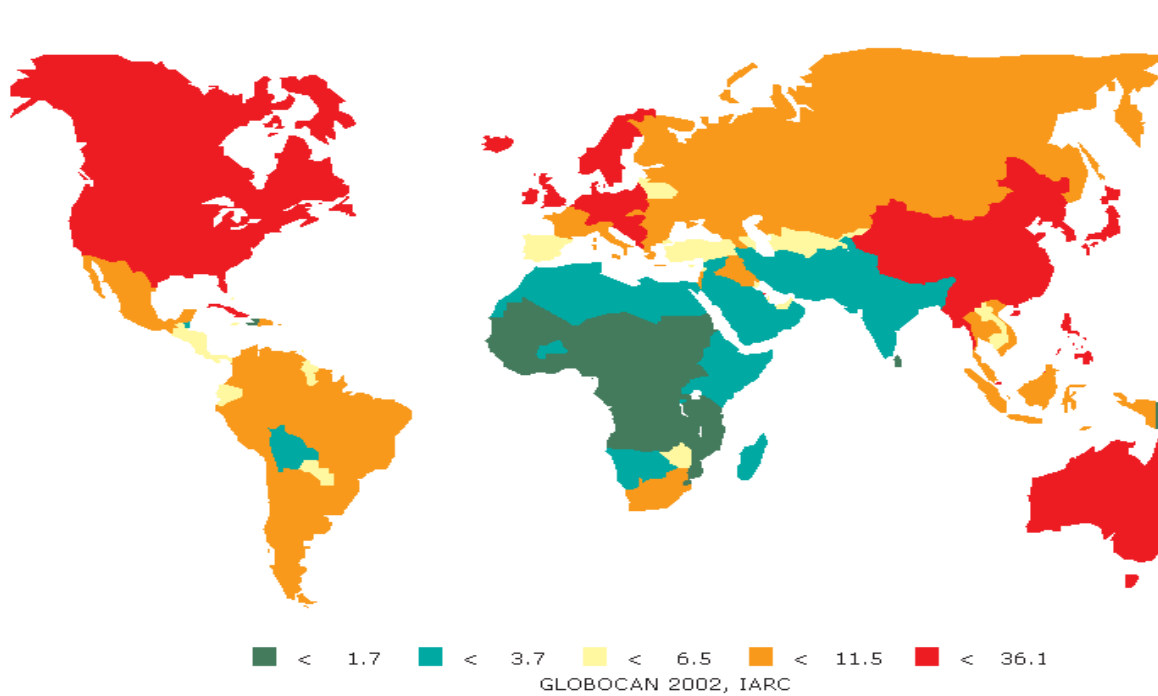


Figure 2: Incidences du cancer du poumon ajustées par rapport à l'âge chez les hommes dans le monde en 2002 (GLOBOCAN 2002).



### b) Des disparités intracontinentales :

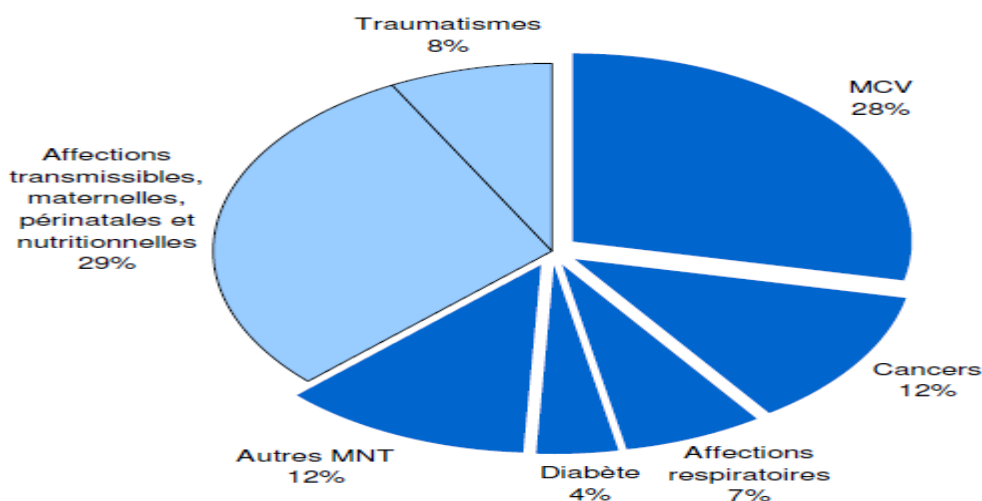
L'incidence ajustée par rapport à l'âge pour 100000 personnes confirme le faible poids du cancer broncho-pulmonaire africain dans l'épidémiologie mondiale : les 5 régions africaines sur les 21 régions du monde évaluées sont parmi les 8 dernières, le centre, l'est et l'ouest de l'Afrique étant les trois dernières [1]. L'incidence ajustée par rapport à l'âge pour 100000 personnes varie ainsi pour les hommes de 2,4/100000 dans l'ouest de l'Afrique à 23,1/100000 dans le sud de l'Afrique. Néanmoins, l'incidence est significativement plus importante pour le sud et le nord de l'Afrique, respectivement classées 14<sup>ième</sup> et 16<sup>ième</sup> (Afrique du Sud : 23,1/100000 hommes et 6,1/100000 femmes ; Afrique du Nord : 12,0/100000 hommes et 2,2/100000 femmes) (Figures 1 et 2).

### c) Des disparités en fonction du sexe :

L'incidence chez les femmes africaines est très faible (hormis dans les populations d'origine européenne au Zimbabwe et en Afrique du Sud), et même considérablement plus faible que chez les femmes non-fumeuses aux Etats-Unis. Elle est significativement plus faible que pour les hommes, variant de 0,6 à 6,9/100 000 (contre 2,4 à 23,1/100 000 pour les hommes) [1] (Figures 1 et 2).

## 3-épidémiologie en Algérie :

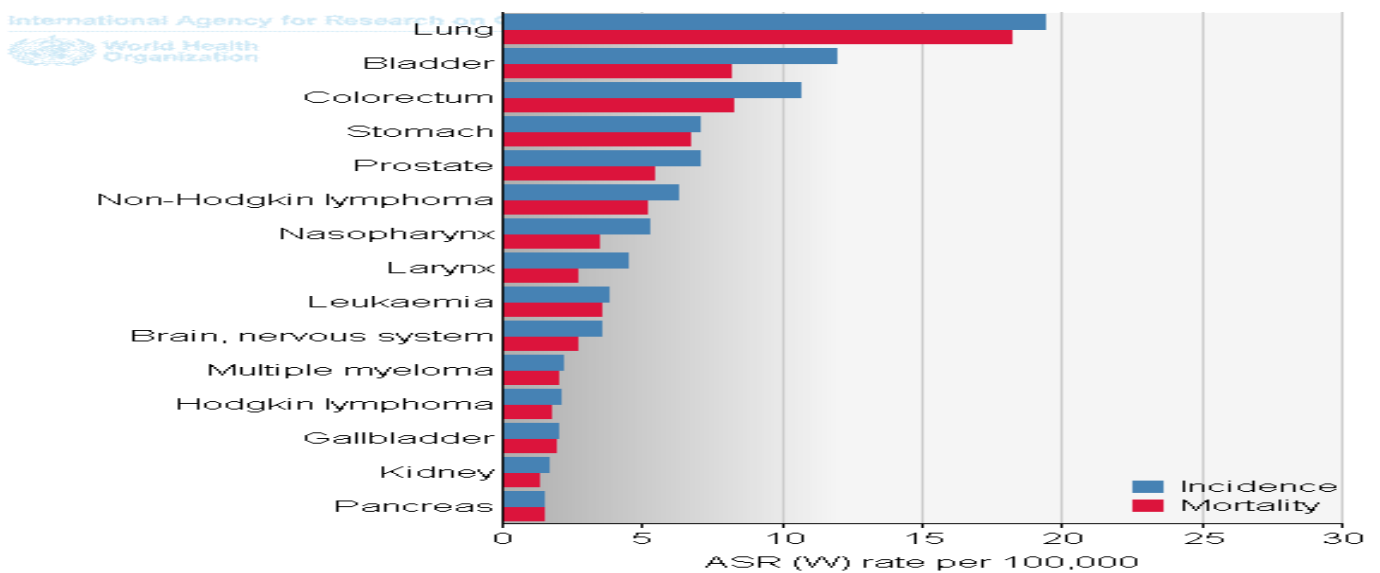
**Mortalité proportionnelle  
(% des décès totaux, tous âges confondus)\***



**On estime que les MNT sont à l'origine de 63% de tous les décès.**

Incidence		Mortalité	
Nombre de nouveaux cas (Mille)	Incidence standardisée /100 000	Nombre de décès (Mille)	Taux de décès standardisé /100 000
28.7	105.8	21.0	80.3

× *les cancers les plus fréquents en Algérie : (homme)*



Taux d'incidence Standardisé selon le sexe, 2008

Nombre de nouveaux cas		Incidence standardisée /100 000
Hommes	444	71.1
Femmes	493	70.7
Total	937	70.9

## Incidence des localisations CIM10 les plus fréquentes, 2008

<b>Hommes</b>	<b>Incidences standardisées</b>	<b>Femmes</b>	<b>Incidences standardisées</b>
Bronches/Poumons	14	Sein	32.1
Vessie	11.1	Col utérin	10.1
Colo rectum	7.7	Colo rectum	3.2
Larynx	5	Voies biliaires	2.4
Estomac	4.2	Bronches/Poumons	2.1
Nasopharynx	4.1	Estomac	1.9

## Registre des Cancers d'Alger, 2007

- ✓ 3770 nouveaux cas de cancers (basocellulaires exclus):
- ✓ 1669 cas masculins (44.3%).
- ✓ 2101 cas féminins (55.7%).

### Les incidences les plus élevées en 2007:

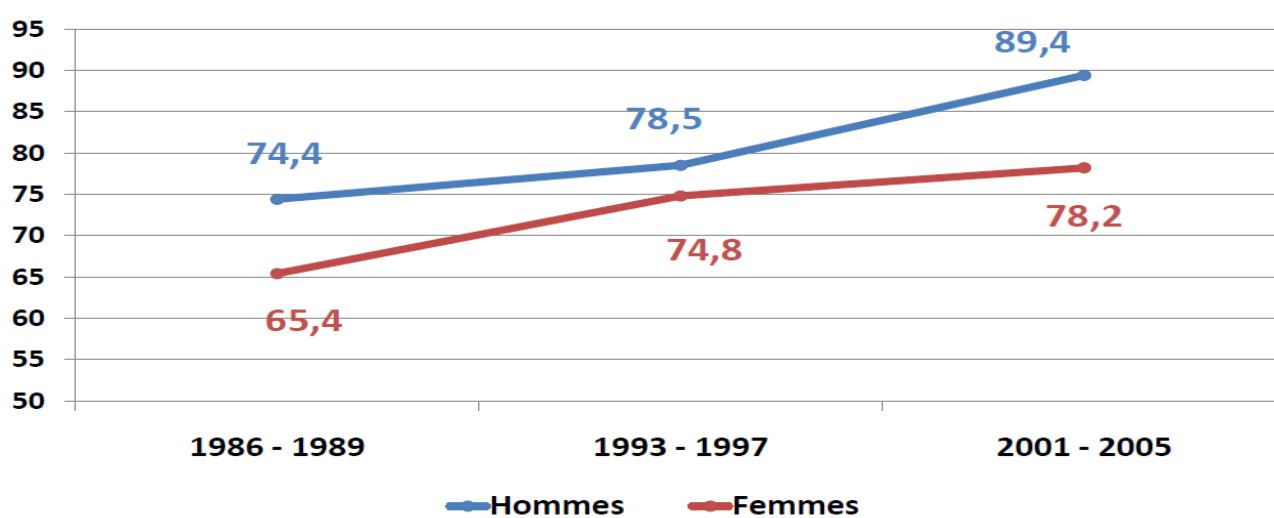
<b>Hommes</b>	<b>Incidences brutes</b>	<b>Incidences standardisées</b>	<b>Femmes</b>	<b>Incidences brutes</b>	<b>Incidences standardisées</b>
<b>Poumon</b>	<b>16.5</b>	<b>23.07</b>	<b>Sein</b>	<b>57.4</b>	<b>65.1</b>
<b>Colon-rectum</b>	<b>12.35</b>	<b>15.8</b>	<b>Colon-rectum</b>	<b>13.9</b>	<b>15.9</b>
<b>Prostate</b>	<b>10.03</b>	<b>13.6</b>	<b>Col utérin</b>	<b>7.6</b>	<b>10</b>
<b>Vessie</b>	<b>9.8</b>	<b>12.5</b>	<b>Ovaire</b>	<b>7.49</b>	<b>8.7</b>
<b>Estomac</b>	<b>8.2</b>	<b>10.2</b>			

# Registre des Cancers de Sétif

## Evolution de l'incidence du cancer toutes localisations

Registre du cancer de Sétif 1986-2005

TSA (Cas p. 100 000 /année)



### **III-LES FACTEURS DE RISQUES DES CANCERS DU POUMON :**

#### **1-LE TABAC :**



La consommation quotidienne de tabac, sous quelle que forme que ce soit (cigarette industrielle ou tabac à rouler, pipe, cigares, cigarillos, narguilés...), est le facteur responsable de la très grande majorité des cancers du poumon. Chez l'homme, 85 % des cancers du poumon sont dus au tabac.

La durée de l'exposition à la fumée de tabac (nombre d'années pendant lesquelles on a fumé) et donc l'âge de début (plus on commence tôt, plus la durée est grande) est quatre fois plus déterminante que la quantité de cigarettes fumées. Autrement dit, il est beaucoup plus dangereux de fumer 10 cigarettes par jour pendant 20 ans que de fumer 20 cigarettes par jour pendant 10 ans.

Cette notion essentielle de durée du tabagisme comme facteur de risque du cancer du poumon a une conséquence extrêmement positive ; à l'arrêt du tabagisme, le risque de survenue d'un cancer du poumon diminue régulièrement avec le temps.

Ce bénéfice est observé quel que soit l'âge auquel on arrête de fumer, et quelle que soit la quantité de cigarettes fumées.

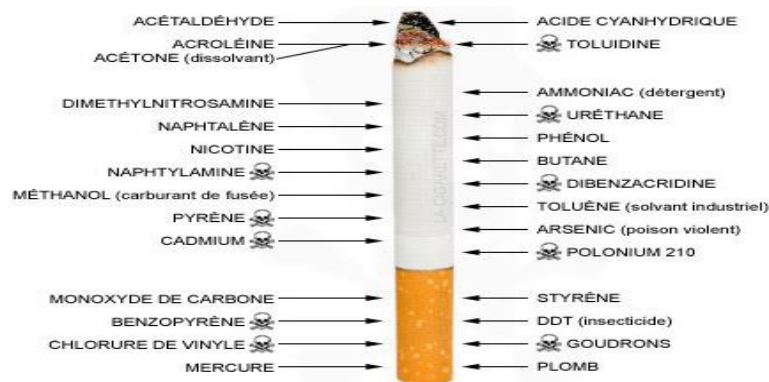
Il n'est donc jamais trop tard pour arrêter, même si on a fumé beaucoup et longtemps.

Par ailleurs, il n'y a pas de seuil au-dessous duquel le risque de cancer du poumon est nul ; autrement dit, ne fumer « que » 1 à 5 cigarettes par jour n'est pas sans risque. Vis-à-vis de ce risque, il n'y a donc pas de « petit » ou de « gros » fumeur.

L'objectif est donc d'arrêter le plus tôt possible quelle que soit la quantité quotidienne de tabac consommée.

Le développement du tabagisme féminin (début de plus en plus tôt, quantité et durée augmentées) depuis les années 60 provoque depuis quelques années un accroissement du nombre de cas de cancers du poumon dans la population féminine.

L'initiation au tabagisme, et surtout le début du tabagisme régulier se situant maintenant à l'âge de l'adolescence, les cancers du poumon atteignent désormais des sujets jeunes (parfois dès 40 ans, voire avant).



### ❖ Le tabagisme passif :

Il correspond à l'exposition d'un non-fumeur à la fumée de cigarette. Il augmente de 30% le risque de cancer du poumon. On estime à quelques milliers (3 à 5.000), le nombre de morts par an liées au tabagisme passif, principalement par affections cardio-vasculaires.





## 2-AUTRES FACTEURS DE RISQUE :

### ❖ Une origine professionnelle :

Chez les hommes, on estime à 15 % la proportion des cancers du poumon non liés à l'usage régulier du tabac, et essentiellement rattachés à certaines activités professionnelles.

Le nombre de cas est supérieur à la moyenne chez les professionnels en contact avec l'amiante, le radon (mines d'uranium), l'arsenic, le nickel, le chrome, les goudrons, etc.

La combinaison des facteurs de risque (tabac + exposition professionnelle à l'amiante) multiplie considérablement la probabilité de développement de la maladie.

### ❖ Le rôle de la pollution atmosphérique :

Il n'est pas mis en évidence par les enquêtes épidémiologiques.

L'usage régulier du cannabis Il est également un facteur de risque. La fumée de cannabis contient quatre fois plus de goudrons que celle du tabac (environ 50 mg de goudrons dans un joint, 12 mg dans une cigarette) et renferme davantage de cancérigènes. Enfin le principe actif du cannabis « le THC » dilate les bronches, ce qui facilite la pénétration de la fumée et de ses toxiques.

### ❖ Un facteur génétique :

Il peut également être invoqué expliquant que des fumeurs ne soient jamais atteints par ce cancer alors que des non-fumeurs le sont. De même, on constate un nombre croissant de cancers du poumon, surtout chez des femmes qui n'ont jamais fumé et qui ne côtoient pas de fumeurs.

## **IV-Étude anatomo-pathologie :**

### **1-Types histologiques des cancers broncho-pulmonaire :**

On distingue 2 grands types histologiques :

- ✓ Les cancers bronchiques « non à petites cellules » (CBNPC) : > 80% des cas, eux-mêmes

Séparés en 3 sous-types histologiques :

- adénocarcinomes : 45% des cas (en augmentation)
- carcinomes épidermoïdes : 30-35% des cas
- carcinomes à grandes cellules : 5-10% des cas (sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette)

- ✓ Les cancers bronchiques « à petites cellules » (CBPC) : 15% des cas

- ❖ Les cancers bronchiques « non à petites cellules » (CBNPC) :

#### **1-définition :**

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) non à petites cellules est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope, par opposition à un autre type de cancer du poumon moins commun appelé cancer du poumon à petites cellules qui est caractérisé par la petite taille des cellules qui le composent.

Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons. On distingue le cancer épidermoïde (carcinome épidermoïde) et le cancer non épidermoïde (principalement l'adénocarcinome) en se basant sur les caractéristiques anatomopathologiques\* particulières (cf. type histologique\* dans les résultats de la biopsie\* et traitement systémique\* dans le plan de traitement pour le cancer de stade IV). Cette distinction a d'importantes implications thérapeutiques.

le cancer du poumon non à petites cellules représente 80 à 85 % de tous les cas de cancers du poumon.

## 2- Biologie du CBNPC :

- **Le gène K-Ras** : des mutations au codon 12 sont retrouvées dans environ 25 % des CBNPC opérés, presque toujours des adénocarcinomes. Ces mutations semblent corrélées à un plus mauvais pronostic.
- **La Protéine c-erbB2 (ou HER2neu)** : est retrouvée hyper-exprimée dans 30 % des adénocarcinomes. Cette protéine est un récepteur à des facteurs de croissance et favorise la multiplication cellulaire.
- **La protéine Bcl 2** : impliquée dans la résistance à l'apoptose, est retrouvée hyper-exprimée dans 25 % des CBNPC.
- **La télomérase** : est une enzyme responsable de l'allongement des télomères, dont l'activité est en général quasiment nulle dans les cellules normales. Elle est fréquemment (> 50 %) retrouvée augmentée dans les CBNPC agressifs (et les CBPC) empêchant ainsi le raccourcissement chromosomique survenant au cours de la division cellulaire et donc l'apoptose.
- **Les protéines suppresseurs de tumeurs** :
  1. la protéine **Rb** est modifiée dans 20 à 30 % des CBNPC, responsable d'une activation du cycle cellulaire.
  2. La protéine **p53** est anormale dans 50 % des CBNPC, protéine responsable de l'apoptose p53-dépendante et de l'arrêt du cycle cellulaire.
  3. d'autres anomalies sont relevées : citons les diminutions d'expression des protéines **p16 et p15**, l'inhibition de la progression du cycle cellulaire, des altérations fréquentes des régions chromosomiques 9p ou 3p.

## 1- Anatomopathologie :

### a-Carcinome de type épidermoïde :

- *Lésion précancéreuse :*

La **métaplasie** malpighienne est le remplacement de l'épithélium bronchique de type respiratoire fait de cellules caliciformes et de cellules ciliées par un épithélium pavimenteux stratifié appelé malpighien. Il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse. Une anomalie de maturation appelée **dysplasie** peut survenir sur un épithélium métaplasique et est considérée comme une lésion précancéreuse. Elle se caractérise par une désorganisation architecturale et des anomalies cytonucléaires des cellules malpighiennes. On distingue les **dysplasies légères, moyennes ou sévères**. La dysplasie sévère peut être considérée comme un **carcinome in situ** (ou intra-épithélial). Dans ce cas, il n'y a pas de rupture de la lame basale et d'infiltration tumorale du chorion.

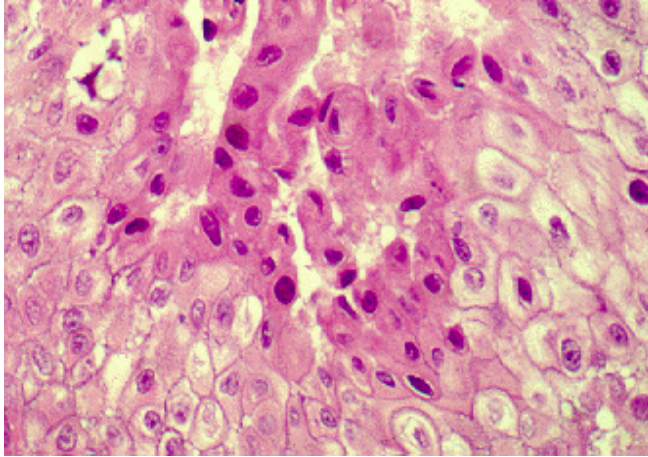
- *Formes macroscopiques :*

Ce type tumoral se manifeste le plus souvent par un **bourgeon endobronchique, proximal** facilement accessible par fibroscopie. Il s'agit parfois d'une masse péri bronchique proximale par infiltration du tissu pulmonaire avoisinant. Les masses pulmonaires périphériques sont beaucoup plus rare. La tumeur peut être excavée en son centre par une nécrose. Dans ce cas elle ne doit pas être confondue cliniquement avec un abcès pulmonaire.

- *Formes histologiques :*

Cette prolifération tumorale réalise des massifs pleins ou excavés par une **nécrose centrale**. Ils sont constitués de cellules de grandes tailles qui ressemblent plus ou moins à des cellules malpighiennes. On retrouve notamment des ponts d'union intercellulaires et une production de kératine par les cellules tumorales sous la forme d'une dyskératose (kératinisation de cellules isolées) ou d'une parakératose (cellule kératinisée à noyau pycnotique). Selon le degré de différenciation, on distingue les tumeurs bien, moyennement

et peu différenciées et selon le degré de kératinisation, des formes kératinisantes, non ou peu kératinisantes.



- **Colorations spéciales :**

Les techniques par le PAS, le PAS-amylose et le bleu alcian sont négatifs car les cellules tumorales des carcinomes épidermoïde ne sont pas mucosécrétantes.

- **Diagnostics différentiels :**

- ✗ **Métastases d'un carcinome épidermoïde :** en cas de nodule périphérique, il peut s'agir d'une métastase. Le bilan à la recherche d'une tumeur primitive est facile car correspondant à des sites d'accès facile : tumeurs ORL buccales, œsophage, col utérin.
- ✗ **Carcinome à grandes cellules :** c'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant, non kératinisant. Il n'y a pas de pont d'union entre les cellules tumorales.

## **b- Adénocarcinome :**

- **Lésion précancéreuse :**

L'hyperplasie adénomateuse atypique est une forme de lésion précancéreuse que l'on retrouve fréquemment en périphérie des adénocarcinomes. Elle est caractérisée par une hyperplasie avec des anomalies cytonucléaires discrètes des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires.

- **Formes macroscopiques :**

Il s'agit soit d'un nodule intra-parenchymateux ou plus rarement d'une masse bronchique proximale. Il existe une forme macroscopique particulière réalisant un aspect pneumonique qui correspond histologiquement à la forme bronchiolo-alvéolaire.

- **Formes histologiques :**

Il existe quatre sous-types architecturaux selon la classification de l'OMS :

- × **Acineux** : Les cellules tumorales forment de petits amas au sein desquels on retrouve de petites cavités. Il existe une stroma-réaction fibreuse.
- × **Papillaire** : Les cellules tumorales recouvrent des expansions conjonctives en doigt de gant appelées papilles qui sont situées dans des cavités creusées dans des massifs tumoraux.
- × **Solide à sécrétion mucineuse** : Les cellules tumorales sont disposées en nappes ou en massifs sans agencement particulier dans un stroma fibreux.
- × **Bronchiolo-alvéolaire (pur, non-invasif)** : Dans cette forme, les cellules tumorales tapissent les parois alvéolaires en respectant l'architecture globale du tissu pulmonaire. Il existe deux formes : localisée, périphérique, d'évolution lente chirurgicale et une forme diffuse bilatérale réalisant un syndrome alvéolaire avec une hypersécrétion de mucus par les cellules tumorales. Il faut préciser qu'une tumeur bronchiolo-alvéolaire comportant une composante invasive, c'est-à-dire caractérisée par la présence d'un foyer fibreux détruisant les parois alvéolaires et contenant des cellules carcinomateuses, doit être considérée comme un sous-type mixte.
- × **Mixte** : Combinaison de plusieurs sous-types histologiques.



- **Colorations spéciales et Immunohistochimie :**

Les techniques par le PAS, le PAS-amylose et le bleu alcian permettent de mettre en évidence une mucosécrétion dans le cytoplasme des cellules tumorales des adénocarcinomes, ce qui permet de les différencier des carcinomes épidermoïdes qui ne sont pas mucosécrétants.

En immunomarquage, les cellules tumorales expriment la cytokératine (CK) 7 mais pas la cytokératine 20.

- **Diagnostics différentiels :**

- ✕ Métastases :

en cas de tumeur isolée périphérique, il est souvent difficile de différencier une tumeur primitive d'une métastase. Parfois des signes d'appel et/ou un bilan d'extension permettent de rattacher la tumeur pulmonaire à un site primitif. L'immunomarquage peut être utile pour certains types de métastases : les cellules tumorales des métastases d'adénocarcinomes coliques sont CK7- et CK20+. Les cellules tumorales des carcinomes à cellules claires du rein sont CK7- et CK20-. De plus les cancers primitifs sont TTF-1 positifs (marqueurs spécifiques thyroïdiens et pulmonaires non à petites cellules)

### **c-Carcinomes à grandes cellules :**

- ✓ C'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant.

- ✓ Les cellules tumorales sont grandes par rapport aux quelques

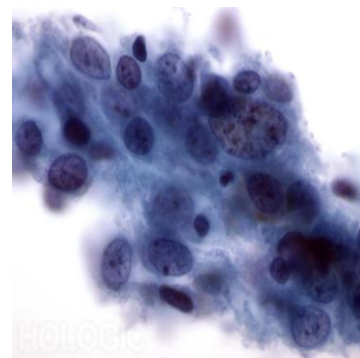
Cellules apoptotiques siégeant dans l'amas.

Le cytoplasme est bien préservé, de quantité modérée et dense

À finement vacuolisé. Les changements cellulaires suggérant

Des ponts intracellulaires (caractéristique de la différenciation

Malpighienne) sont focalement visibles. Les noyaux sont ronds à ovales avec une motte chromatinienne grossière et une membrane lisse épaissie. Les nucléoles sont proéminents, Irréguliers, isolés et multiples. Rapport nucléo/cytoplasmique élevé.



#### 4- Apports de l'examen anatomopathologique :

##### a- Apport diagnostique :

- ✓ En cas de **carcinome épidermoïde**, le diagnostic anatomopathologique est le plus souvent réalisé par fibroscopie bronchique ± prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques) en raison du caractère le plus souvent proximal de la tumeur.
- ✓ En cas de **d'adénocarcinome**, le diagnostic peut être réalisé par fibroscopie bronchique ± prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques). Cependant, en raison du caractère périphérique de la tumeur, une ponction ou une biopsie transpariétale à l'aiguille sous contrôle scannographique est souvent nécessaire pour parvenir au diagnostic. Une thoracotomie exploratrice à visée diagnostique est parfois nécessaire en cas d'échec des examens précédemment cités. Un examen extemporané est souvent pratiqué pour s'assurer que les prélèvements ont bien été effectués en zone tumorale.

##### b-Apport pronostique :

En cours d'intervention chirurgicale pour carcinome épidermoïde, un examen extemporané est pratiqué si la tumeur est proche de la limite de résection bronchique pour s'assurer de l'absence d'envahissement tumoral de cette limite.

Après l'intervention chirurgicale, l'étude de la pièce opératoire permet de préciser la taille de la tumeur, l'extension à la plèvre, la topographie et le nombre d'adénopathies tumorales, ce qui permettra d'établir la classification TNM d'intérêt pronostique.

##### ❖ Cancers bronchiques à petites cellules :

###### 1-définition :

- ✓ Les **carcinomes pulmonaires à petites cellules** sont des cancers bronchiques qui apparaissent chez le fumeur, aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. Ils sont le plus souvent de siège hilare ou médiastino-pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se présenter comme une tumeur périphérique, isolée (moins de 10 % des cas). On distingue les formes intra thoraciques pures et les



formes extra thoraciques d'emblée. Leur évolution est très rapide localement et à distance: ils s'accompagnent souvent de syndrome paranéoplasique endocrinien. La mort survient en quelques mois, le temps de doublement étant de 30 à 40 jours.

- ✓ Le CBPC se différencie des autres cancers bronchiques par un ensemble de caractéristiques :
- Tumeur d'origine neuro-endocrine.
- Un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours.
- Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale.
- Une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- Une forte probabilité de rechute.

Ce sont ces caractéristiques qui font l'originalité de ces cancers et les classent à part parmi les autres cancers bronchiques.

## 2- Epidémiologie :

Le CBPC représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs. Il existe une diminution de l'incidence depuis quelques années, essentiellement liée aux progrès en anatomopathologie. En effet, l'utilisation systématique de l'immunohistochimie (utilisation d'anticorps spécifiques pour différents types de cancers bronchiques) a permis de reclasser certains CBPC en CBNPC.

Il y a en France 5000 nouveaux cas par an, dont deux tiers sont déjà métastatiques au moment du diagnostic.

C'est le cancer bronchique le plus directement lié au tabagisme (95 %) après le cancer épidermoïde (99 %). Les autres causes impliquées dans le développement du CBPC sont les mêmes que pour le CBNPC (voir cours CBNPC) et donc éventuellement reconnues dans le tableau des maladies professionnelles.

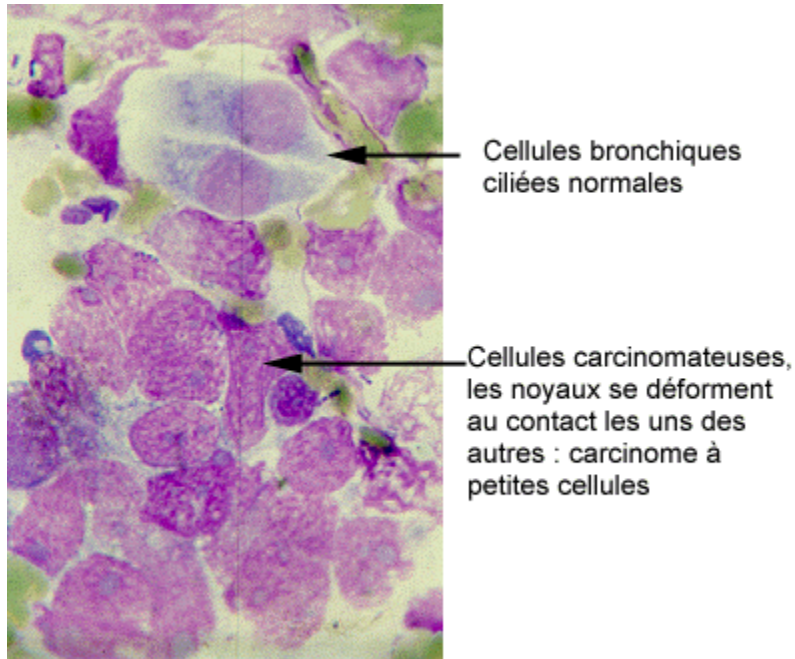
La sex-ratio ne se distingue pas des autres cancers bronchiques (3 hommes pour 1 femme) mais, comme pour les CBNPC, ce rapport devrait tendre vers 1, à mesure que le tabagisme des femmes sera égal à celui des hommes.

L'âge moyen au moment du diagnostic est entre 50 et 60 ans.

### 3- Anatomopathologie:

#### **a- Rappel histologique :**

Les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) sont des tumeurs développées à partir des cellules **neuroendocrines** qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique.



*Critères histologiques, histochimiques, immunohistochimiques et ultra structuraux des CBPC définis par l'OMS (1999)*

- Nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde
- Cytoplasme étroit
- Chromatine finement granuleuse
- Nucléoles non visibles
- Index mitotique élevé
- Coloration de Grimelius positive
- Immunohistochimie : chromogranine +, synaptophysine+
- Microscopie électronique : grains neuroendocrines intra cytoplasmiques

## b- Formes macroscopiques :

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire. Beaucoup plus rarement elles se présentent sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique.

- × **Le CPC hilaire** : se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge, infiltrant les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette extension explique l'élargissement des éperons bronchiques et les aspects de compression extrinsèque observés lors de l'endoscopie.
- × **Le CPC périphérique** : est de type nodulaire. Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle.

## 4 -Place des CBPC dans la classification de l'OMS (1999) :

Les CPC ne doivent pas être confondus avec les autres tumeurs neuroendocrines : carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ou carcinoïdes typiques et atypiques.

### *Classification OMS simplifiée*

1. **Carcinome épidermoïde**
2. **Carcinome à petites cellules**
  - **Variante : CPC composite** : CPC + CBNPC
3. **Adénocarcinome**
4. **Carcinome à grandes cellules**
  - **Variante : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC)** : Architecture endocrinoïde, chromatine claire, marqueurs neuroendocrines positifs
  - **Variante : CNEGC composite** : CNEGC + adénocarcinome ou carcinome épidermoïde. Un CNEGC avec composante de CPC est considéré comme un CPC.
5. **Tumeurs carcinoïdes**
  - **Carcinoïde typique** : mitoses < 2/10 champs (G= $\times$ 400), pas de nécrose, absence de pléomorphisme des noyaux (5 à 15 % de métastases ganglionnaires).

- **Carcinoïde atypique** : 2<mitoses<10/10 champs (G=400), nécrose focale, pléomorphisme des noyaux (40 à 50 % de métastases ganglionnaires, 20 % métastases à distance).

### 5- Diagnostics différentiels des CPC :

1. **Carcinomes épidermoïde ou adénocarcinomes peu différenciés** : les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.
2. **Carcinomes à grandes cellules** : c'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant, non kératinisant. Il n'y a pas de pont d'union entre les cellules tumorales. Les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.
3. **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules** : à la différence des CPC l'architecture est endocrinoïde et les noyaux contiennent une chromatine claire.
4. **Lymphomes** : les lymphomes expriment l'antigène commun leucocytaire mais pas les marqueurs neuroendocrines ni la cytokératine (marqueur des cellules épithéliales).

### 6- Stades anatomocliniques :

A la différence des CBNPC, la classification TNM est généralement utilisée, car la chirurgie n'a pas de place dans le traitement des CBPC. On distingue les formes limitées au thorax (susceptible de bénéficier d'un traitement local, la radiothérapie) et les formes disséminées (où le traitement local n'a pas d'intérêt). Cette classification repose en fait sur la possibilité technique de réaliser une radiothérapie ou non :

- **Stade limité au thorax (1/3 des cas) :**

Tumeur limitée au thorax avec adénopathie hilare homolatérale, adénopathies médiastinale homo- ou controlatérales, adénopathies sus-claviculaires homo- ou controlatérales. L'ensemble des lésions peut être pris dans un seul champ de radiothérapie. Le traitement repose sur l'association radio-chimiothérapie.

- **Formes disséminées (2/3 des cas) :**

Lésions hilaires ou pulmonaires bilatérales, envahissement pleural et/ou métastases. Le traitement repose sur la chimiothérapie seule.

## 7 - Apport de l'anatomopathologie :

- **Apport diagnostique :** en cas de CPC médiastino-pulmonaire, le diagnostic anatomopathologique est le plus souvent réalisé par fibroscopie plus rarement par médiastinoscopie ou biopsie ganglionnaire périphérique. En raison de l'absence fréquente de bourgeon tumoral, l'endoscopie bronchique doit comporter de multiples biopsies étagées et être associée à des prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques). Une thoracotomie ou une vidéochirurgie exploratrice à visée diagnostique est parfois nécessaire en cas d'échec des examens précédemment cités. Un examen extemporané est souvent pratiqué pour s'assurer que les prélèvements ont bien été effectués en zone tumorale.
- **Apport pronostique :** la place de la chirurgie est limitée dans ce type de tumeur mais en cas d'intervention chirurgicale généralement dans les formes localisées, l'étude de la pièce opératoire permet de préciser la taille de la tumeur, l'extension à la plèvre, la topographie et le nombre d'adénopathies tumorales, ce qui permettra d'établir le stade anatomo-clinique. L'analyse anatomopathologique permettra également de préciser les effets sur la tumeur d'une éventuelle chimio- ou radiothérapie première (nécrose tumorale, fibrose).

### 2- Les formes topographiques.

- **Le Cancer périphérique:** Se traduit à la radio par une opacité parenchymateuse loin du hile. Il est de découverte fortuite et inaccessible à la bronchoscopie.
- **Le cancer de l'apex:**

a. **Le syndrome de *Pancoast – Tobias*:** Se traduit par des douleurs thoraciques avec déficits sensitifs par atteinte du plexus brachial (C8 et D1)

b. **Le syndrome de *Claude Bernard Horner*:** Se traduit par un myosis, un ptôsis et une énoptalmie. La radio objective une opacité dense de l'apex avec souvent une lyse costale en regard.

- **Le Cancer de la trachée:**

Identique au cancer des grosses bronches car souvent épidermoïdes.

## **V- ONCOGENESE :**

La carcinogénèse évolue en plusieurs étapes, impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations entraînant l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation de

Gènes suppresseurs de tumeurs, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse.

Dans le CBP, le processus « multi-étapes » est suggéré par la présence de nombreuses mutations et le fait que l'exposition à un agent tel que le tabac ou l'amiante a souvent eu lieu plus de 20 ans avant le diagnostic. L'ordre dans lequel surviennent les altérations n'est pas complètement élucidé.

Dans certains cas, les CBP sont dépendants d'une seule mutation d'un oncogène : on parle alors « d'addiction oncogénique ». C'est le cas pour les cancers porteurs d'une mutation du récepteur de l'Epidermal growth factor (EGFR) ou d'un réarrangement d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

Les mutations d'EGFR sont principalement détectées :

- \_ Dans les adénocarcinomes.
- \_ Chez les non ou petits fumeurs.
- \_ Chez les femmes.
- \_ Chez les asiatiques.

Elles sont prédictives de la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR (EGFR-TKI : gefitinib et erlotinib), ce qui justifie leur recherche en routine dans les adénocarcinomes relevant d'une chimiothérapie.

## **VI-DIAGNOSTIC POSITIF :**

### **1-principales manifestations révélatrices du cancer bronchique :**

- ✓ Plus de  $\frac{3}{4}$  des CBP sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (non opérables) parce que :
  - Le poumon et les bronches « ça ne fait pas mal »
- ✗ Les symptômes révélateurs du CBP ne sont pas spécifiques
- ✗ Les symptômes n'apparaissent que lorsque des organes centraux (bronches ou vaisseaux)

Ou périphériques (paroi) sont touchés, ou en cas de métastase(s)

- ✓ Les symptômes sont présents dans 60% des cas.

*Tout symptôme fonctionnel respiratoire, quelle que soit sa gravité, quelle que soit sa nature, doit attirer l'attention chez un sujet tabagique de plus de 40 ans.*

### a-Symptômes respiratoires :

#### ❖ LA TOUX :

- × Souvent révélatrice
- × Classiquement sèche et quinteuse, rebelle au traitement, de survenue récente (<2 mois) ou de modification récente
- × Souvent négligée chez un fumeur dont la toux est habituelle.

#### ❖ EXPECTORATION HEMOPTOÏQUE :

- × s'observe dans moins de 10% des cas
- × même minime a toujours une valeur d'alarme parce qu'elle inquiète le malade et le force à consulter (la prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires pour une maladie cardiovasculaire associée peut favoriser le saignement).

#### ❖ BRONCHORRHEE :

- × Secrétions très abondantes, propres, fluides (= mucines)
- × observée électivement dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires.

#### ❖ LA DYSPNEE : est rarement révélatrice

- × en cas d'obstruction d'un gros tronc, elle peut s'associer à un « wheezing », sifflement localisé.

#### ❖ TABLEAU D'INFECTION RESPIRATOIRE BASSE (PNEUMONIE OU BRONCHITE) :

- × régressant mal sous antibiotiques
- × ou récidivant dans le même territoire : doit alerter +++.
- × observé dans environ un quart des cas

#### ❖ DOULEUR THORACIQUE :

- × de siège variable, elles sont fixes et tenaces
- × peuvent être au 1er plan dans certaines localisations (apex)
- × Peut témoigner d'un envahissement pariétal, ou d'une pleurésie satellite de la tumeur.

## b-Symptômes en rapport avec l'extension locorégionale du cancer :

- ✗ Les pleurésies (uni ou bilatérales) :

Secondaires à l'envahissement de la plèvre viscérale.

- ✗ La dysphonie :

Témoigne généralement d'une paralysie récurrentielle gauche liée à une compression par une adénopathie du nerf récurrent gauche qui passe sous la crosse de l'aorte dans la fenêtre aorto-pulmonaire.

- ✗ Syndrome cave supérieur :

Conséquence d'une compression de la veine cave supérieure par la tumeur ou par des adénopathies latéro-trachéale droites.

Se traduit par ; turgescence des jugulaires, œdème en pèlerine, circulation collatérale thoracique antérieure, œdème/hypertension intra-cérébrale (céphalées, œdème papillaire...), cyanose de la face.





✘ Syndrome de Pancoast-Tobias :

Lié au développement d'un cancer de l'apex pulmonaire envahissant la paroi thoracique, le

Plexus brachial et le ganglion sympathique stellaire

Névralgie cervico-brachiale avec des douleurs radiculaires C8-D1 pouvant irradier jusqu'au

5ème doigt, syndrome de Claude Bernard-Horner homolatéral

Diagnostic souvent tardif car, au début, la douleur est le plus souvent rattachée à tort à une

Discopathie dégénérative.

✘ Paralysies phréniques ou hoquet : en rapport avec une atteinte du nerf phrénique (plus rare).

✘ Wheezing :

Associé à une dyspnée paroxystique, peut révéler une compression de la trachée ou des

Bronches principales.

✘ Dysphagie : liée à une compression œsophagienne par la tumeur ou une adénopathie.

✘ Tamponnade ou arythmie cardiaque : font suspecter un envahissement Péricardique.

**c- Symptômes extra thoraciques :**

Atteinte isolée de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) ;

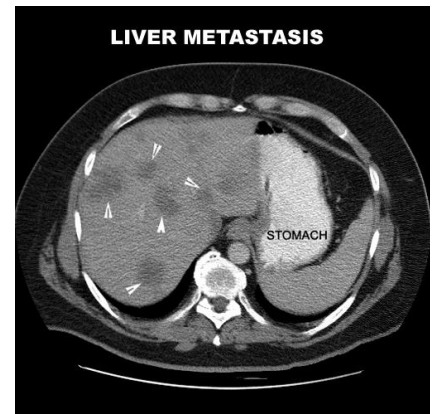
Pathologie thrombo-embolique (phlébite et/ou embolie pulmonaire)

✓ inexplicables (absence de facteur de risque) et/ou répétées

✓ devant toujours faire évoquer l'existence d'un cancer sous-jacent et notamment un CBP

Une métastase, les sites les plus fréquents étant :

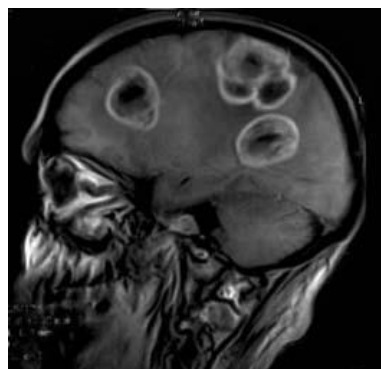
- ✓ le foie (hépatomégalie)



- ✓ Les os (douleur, fracture pathologique, hypercalcémie)



- ✓ Les surrénales (rarement symptomatique),
- ✓ le système nerveux central : déficits neurologiques, céphalées, épilepsie, troubles de la conscience



#### d-Les syndromes paranéoplasiques :

- ✗ Il s'agit des signes ou symptômes secondaires à l'existence d'un cancer, à distance de la tumeur ou de ses métastases. Ils sont indépendants des mécanismes de compression et d'envahissement du cancer.
- ✗ Dans le CBP, ils sont présents dans 10 à 20% des cas.
- ✗ Ils peuvent être la 1<sup>ère</sup> et longtemps la seule manifestation du cancer, plusieurs mois avant le diagnostic radio-clinique du cancer. Leur persistance après un traitement à visée curative signe la persistance de cellules néoplasiques et leur réapparition, après une résection complète, signe la rechute tumorale.
- ✗ Hippocratisme digital isolé (aspect des phalanges distales en baguettes de tambour)

Ou dans le cadre d'une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie (œdème douloureux des extrémités avec périostite engainante, liseré radio-opaque de la corticale des os longs).

- ✗ Hypercalcémie paranéoplasique, à différencier de l'hypercalcémie liée à une lyse osseuse.
- ✗ Hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter

\* Par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) par les cellules tumorales.

\* rencontrée principalement dans le CBPC.

\*Syndrome de Cushing par sécrétion de peptide ACTH-like.

\*rencontré dans les CBPC.

\*Les syndromes paranéoplasiques neurologiques.

#### **VII)- ASPECTS LES PLUS CARACTÉRISTIQUES EN IMAGERIE THORACIQUE :**

L'imagerie thoracique est représentée par la radiographie de thorax, surtout la tomодensitométrie thoracique injectée (TDM), avec coupes abdominales hautes (foie, surrénales) et enfin la

Tomographie à Emission de Positons au 18-FDG (TEP).

La radiographie (F + P) est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans et plus, qui permet d'envisager l'hypothèse d'un cancer broncho-pulmonaire.

## 1. Sur la radiographie thoracique :

On peut observer différentes anomalies.

Les images à projection hilare ou juxta-hilaire sont les plus caractéristiques :

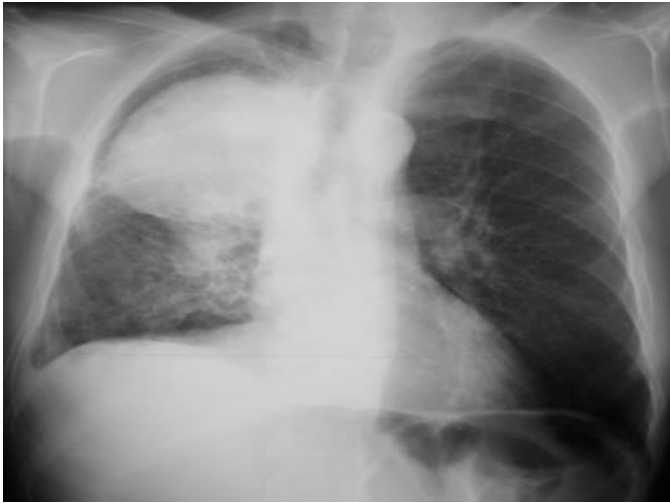
- ✗ opacités dont la limite externe, irrégulière est la seule visible
- ✗ Les opacités systématisées rétractiles (atélectasies) : traduisent un trouble de ventilation sur sténose/obstruction bronchique proximale.
- ✗ Les opacités arrondies intra parenchymateuses : situées à distance du hile, denses, homogènes, à contours plus ou moins nets, irréguliers ou spéculés.
- ✗ Les images cavitaires néoplasiques plus rares peuvent simuler une cavité d'abcès.



Opacité para-hilaire droite à contours irréguliers



Atélectasie du poumon droit  
Sur tumeur de La bronche souche droite



Opacité arrondie de plus de 3 cm (masse)  
sus-hilaire droite

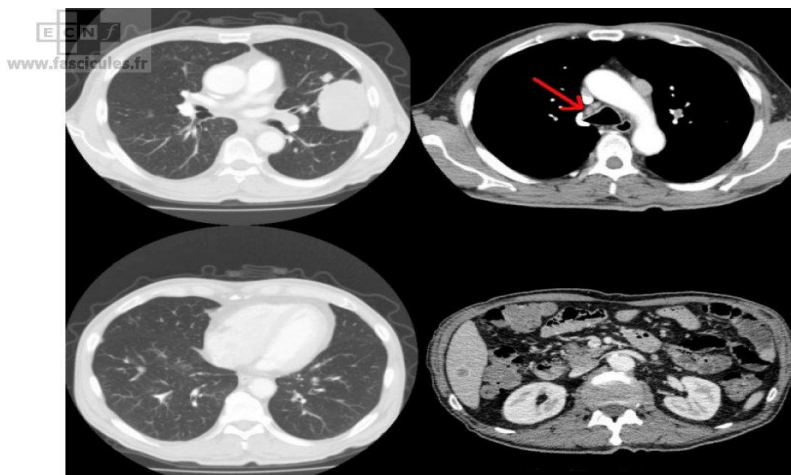


opacité arrondie de plus de 3 cm  
(masse) d'allure excavée



radiographie-pulmonaire-cancer- poumon-  
Carcinome-épidermoïde

Cette patiente a passé un scanner thoracique dont les images sont visibles ci-dessous



Aspects moins caractéristiques :

- \_ opacités « pseudo-pneumoniques » du carcinome bronchiolo-alvéolaire
- \_ opacités apicales isolées, denses et homogènes;
- \_ opacités nodulaires à type d'infiltrat non systématisé
- \_ opacités ganglionnaires, sans image parenchymateuse visible
- \_ épanchement pleural.

Une radiographie thoracique normale n'élimine pas le diagnostic de cancer bronchique.

## **2-Tomodensitométrie thoracique avec injection :** (scanner)

Outil de base pour la stadification T et N des cancers bronchiques

\_ doit idéalement être réalisé avant l'endoscopie bronchique (elle en augmente le rendement en permettant une orientation topographique des prélèvements), donne des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non rétractile, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin.

La TDM donne des précisions sur l'extension ganglionnaire:

- absence d'adénopathie = N0
- site(s) hilare(s) envahi(s) = N1
- Site(s) médiastinal (aux) homolatéral (aux) envahi(s) = N2
- Site(s) médiastinal (aux) controlatéral (aux) envahi(s) = N3

Elle peut montrer aussi les métastases pulmonaires, voire un second cancer

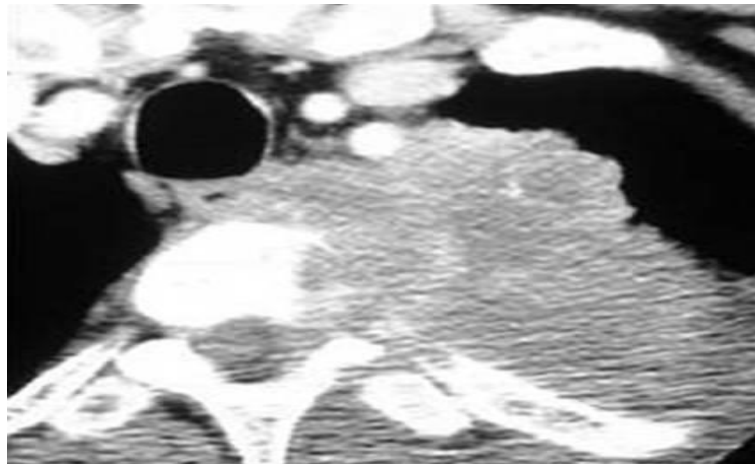
Enfin, elle donne des précisions la présence de métastases hépatiques, surrénaliennes, costales ou vertébrales.



Masse hilare droite



masse excavée et à contours irréguliers et spéculés



Tumeur du lobe supérieur gauche (apex), envahissant le corps vertébral

### 3- La TEP au 18-FDG :

Il s'agit d'un examen d'imagerie fonctionnelle repérant les zones d'hyper-métabolisme (surconsommation de glucose) au sein du corps.

Elle est souvent couplée à une TDM (TEP-TDM).

Réservée en priorité aux patients pour lesquels une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie est envisagée (formes localisées ou localement avancées), la TEP au 18-FDG doit s'intégrer dans une démarche multidisciplinaire, aux côtés des données cliniques et des examens d'imagerie radiologique conventionnels.

Les indications les plus pertinentes sont :

- ✗ Le staging médiastinal d'un CBNPC à priori opérable, à localisation périphérique, sans adénomégalie manifestement pathologique hilare et/ou médiastinal.
- ✗ Le bilan d'extension à distance d'une tumeur a priori résecable<sup>10</sup>.
- ✗ la caractérisation d'un nodule pulmonaire de nature incertaine
- ✗ L'intérêt principal de la TEP au niveau médiastinal résulte de sa grande valeur prédictive négative
- ✗ Si les adénopathies médiastinales ne fixent par le 18-FDG la probabilité que la tumeur soit N+ est faible.
- ✗ Si les adénopathies médiastinales fixent le 18-FDG, l'atteinte ganglionnaire doit être confirmée par l'obtention d'une preuve anatomopathologique.

On doit connaître l'existence

- ✗ de faux positifs en imagerie TEP (ganglions inflammatoires, pathologie infectieuse).
- ✗ de faux négatifs en imagerie TEP (lésions < 1 cm, nodule non solides : verre dépoli).

## **5-nodules pulmonaire isolé :**

### **1-INTRODUCTION :**

- Depuis l'avènement des scanners multibarettes, la découverte fortuite d'un NPS est de plus en plus fréquente.
- 50 % des patients asymptomatiques (fumeurs et âgés de plus de 50 ans), présentent au moins un nodule NPS sur l'examen de dépistage.
- ✓ Il faut craindre un petit cancer dont il ne faut pas retarder l'exérèse.
- ✓ En même temps il faut éviter des procédures diagnostiques invasives pour une lésion bénigne.
- ✓ Il ne faut pas irradier inconsidérablement les patients en multipliant à l'infini les examens TDM de surveillance



## **2-DEFINITION :**

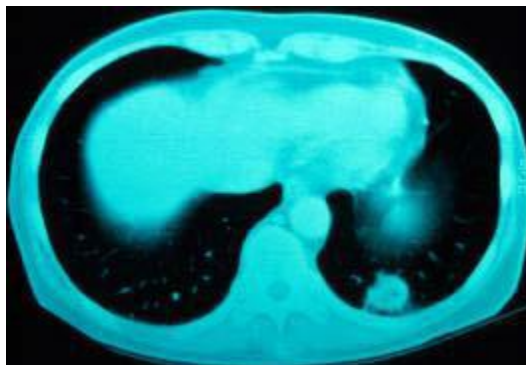
Le nodule pulmonaire solitaire est défini comme une opacité pulmonaire focale, circonscrite, plus ou moins sphérique, mesurant moins de 3 centimètres et unique sur la radiographie thoracique.

Au delà de 3 centimètres de diamètre, on parle de masse.

Les causes de nodule pulmonaire solitaire (NPS) ont une fréquence très différente selon les séries. Pour les malades opérés, il s'agit d'une lésion maligne dans 40% des cas, d'un granulome dans 40% des cas et de lésions bénignes diverses dans les 20% restants.

L'attitude thérapeutique logique est de faire l'exérèse de tous les NPS malins et du plus petit nombre possible de NPS bénins. Pour cela, il faut disposer d'arguments en faveur de la bénignité. Ceux-ci sont cliniques, radiographiques et tomodensitométriques. Ils sont d'inégale valeur. Certains éléments TDM fiables peuvent être considérés comme des critères de bénignité.

Pour les masses, la fréquence très élevée des lésions malignes conduit à une attitude beaucoup plus interventionniste.



### **3-DIAGNOSTIC POSITIF:**

- Est-ce un nodule?

Opacité dont la taille est comprise entre 3 et 30mm

- Est-il pulmonaire?

Nodule (opacité) entouré d'air (parenchyme)

- Est-il unique ? Intérêt de la TDM

La radio du thorax permet de suspecter le NPS

Et la confirmation se fait par TDM



### **4-CRITERE DE BENIGNITE :**

- La présence de tels critères permettrait de se contenter d'une simple surveillance.
- Certains arguments permettent une présomption mais non une certitude. En faveur de la bénignité il y a l'âge inférieur à 35 ans, la petite taille du nodule inférieure à 2 centimètres, des contours bien définis et lisses, certains types de calcifications, la stabilité sur une période supérieure à deux ans, un temps de doublement inférieur à 2 mois ou supérieur à 15 mois (le doublement concerne le volume et non le diamètre. Le doublement en volume d'un nodule sphérique correspond à la multiplication par 1,25 de son diamètre). En faveur de la malignité il y a l'âge supérieur à 45 ans, la taille supérieure à 3 centimètres, des contours lobulés et/ou spéculés. Mais tous ces signes même regroupés ne permettent pas un diagnostic de certitude en faveur de la bénignité ou de la malignité.
- Pour affiner la démarche diagnostic, les auteurs ont proposé des critères TDM.
- Le protocole d'exploration doit être rigoureux. Coupes jointives de 2, 3 et/ou 5 millimètres selon la taille du nodule sans puis après injection d'iode, au mieux acquises en mode hélicoïdal en apnée.

✓ Les critères TDM de bénignité sont :

1- nodule totalement liquidien sans paroi ou à paroi très fine et sans aucun rehaussements de densité après injection d'iode.

2- nodule totalement calcifié.

3- nodule totalement vasculaire au temps artériel pulmonaire

4- aspect d'atélectasie ronde.

5- présence de graisse

6- présence de certains types de calcifications : calcification centrale, en pop corn ou lamellaire concentrique.

- ✓ En l'absence de calcification directement visible, une densité élevée du nodule pourrait témoigner de la bénignité. Toutefois la valeur seuil de 164 UH mesurée sur 32 pixels contigus les plus denses a été contestée. Cette méthode a été affinée par l'usage de fantômes permettant de comparer de façon standardisée le nodule à un fantôme de 190 UH. Cette méthode de comparaison à un fantôme n'est guère utilisée en France.
- ✓ Lorsqu'un nodule est qualifié de bénin en TDM une surveillance s'impose néanmoins pour vérifier la stabilité à 2 ans car exceptionnellement un cancer peut avoir une imprégnation calcique diffuse ou des calcifications ponctuées centrales.

## CRITERES TOMODENSITOMETRIQUES

(Toujours rechercher l'existence d'une imagerie antérieure pour l'examen comparatif)

### **Nodules bénins :**

- Nodules entièrement calcifiés ou à calcifications centrales, en cible ou concentriques
- Malformations vasculaires

### **Nodules indéterminés :**

- Verre dépoli < 10 mm
- Nodule solide < 20 mm, aux contours non spéculés, sans broncho gramme ni cavité

### **Nodules hautement suspects de malignité :**

- Verre dépoli  $\geq$  10 mm
- Tout Nodule solide > 20 mm
- Tout Nodule solide à contours spéculés, ou avec broncho gramme ou cavité, ou avec calcifications dispersées ou excentrées.
- Tout Nodule semi-solide

## **5-ÉTIOLOGIES :**

Sont très nombreuses et variées comprenant des tumeurs, des infections et des maladies inflammatoires, mais aussi des causes vasculaires et congénitales.

Les lésions malignes les plus fréquentes sont les métastases pulmonaires et les cancers broncho-pulmonaires primitifs.

Parmi les tumeurs bénignes l'hamartochondrome est de très loin la plus fréquente

80 % des lésions bénignes sont en rapport avec des granulomes et/ou un ganglion intra pulmonaire.

### **a-Néoplasique :**

- **Malins:** Carcinomes pulmonaires primitifs, Lymphomes pulmonaires primitifs, Tumeurs carcinoïdes pulmonaires primitives, Métastases solitaires
- **Bénin:** Hamartochondrome, fibrome, chondrome, léiomyome, lipome

### **b-Inflammatoire ou infectieux :**

Granulomes (tuberculoses ou mycoses); Infection à germe opportuniste; Pneumonies rondes; Abscès; Pneumonie organisée focale; Granulome à plasmocytes; Ganglion intra-pulmonaire; Atélectasie par enroulement; Pneumatocèle.

**c-Non infectieux:** Nodule nécrobiotique de polyarthrite rhumatoïde; Granulomatose de Wegener

**d-Vasculaire:** Anévrisme artériel pulmonaire, Varices pulmonaires, Malformation artérioveineuse pulmonaire, Infarctus pulmonaire, Hématomes

**e-Congénitale:** Atrésie bronchique, Séquestration, Kyste broncho génique  
Autres Pseudo nodule d'origine pariétale, pleurale ou pulmonaire, Bronchocèle.

## **6-TECHNIQUE D'EXPLORATION :**

La caractérisation repose sur l'analyse de la densité, la morphologie et le contenu,

Il faut donc :

- Réaliser des acquisitions avec une collimation fine (0,75 à 1,25 mm) chevauchées.
- Un filtre de haute résolution spatiale en fenêtres pulmonaires pour évaluer l'interface avec le parenchyme pulmonaire, les structures broncho vasculaires et la plèvre.
- Un filtre de haute résolution en densité en fenêtre médiastinale pour étudier le contenu et la densité du nodule.

## **7-ANALYSE SEMIOLOGIQUE AU SCANNER :**

Etude de la densité, de la morphologie et du contenu

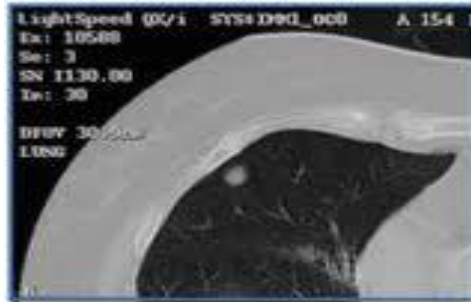
### **1. Etude de la Densité :**

En fonction de leur apparence en TDM, les NPS sont classés en trois catégories principales :

- a-Nodules Solides
- b-Nodules Non Solides
- c-Nodules Mixtes

### ***a-Nodules solides :***

- ✓ Sont les plus fréquents
- ✓ Présentent une densité tissulaire,
- ✓ Effaçant les contours des vaisseaux avec lesquels ils ont un contact.

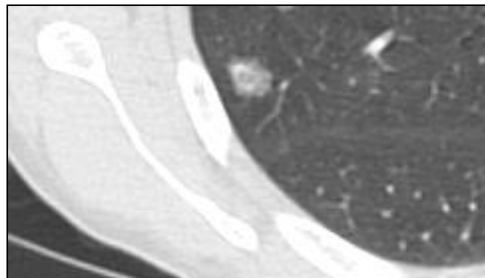


### *b-Nodules Non Solides*

- ✓ Densité inférieure à celle des vaisseaux, qu’ils respectent et les traversent.
- ✓ Réalisant une hyperdensité en “verre dépoli focal”
- ✓ Ils nécessitent une prise en charge spécifique. +++
- ✓ Il faut éliminer les lésions inflammatoires ou infectieuses, qui régressent après

Traitement anti-inflammatoire et/ou antibiotique.

•



- ✓ Si la lésion persiste 3 mois après le traitement, on parle de Nodule Non Solide

Persistant ou chronique, qui peut être de nature néoplasique ou non,

- **Non néoplasiques**: foyers de pneumopathie interstitielle desquamative ou de fibrose pulmonaire.
- **Néoplasiques**: soit bénignes : hyperplasie adénomateuse atypique, soit malignes : adénocarcinome ou carcinome bronchiolo-alvéolaire.

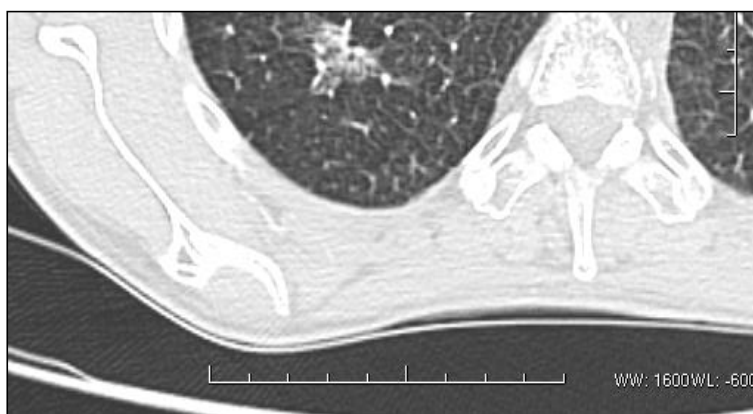
•

✓ **Les hyperplasies adénomateuses atypiques:** sont considérées comme des dysplasies précancéreuses pouvant évoluer vers un adénocarcinome ou un cancer bronchiolo-alvéolaire.

✓ Elles sont, dans la très majorité des cas inférieure à 6 mm.

Au-delà de 6 mm la lésion devient fortement suspecte de malignité : adénocarcinome ou plus rarement métastases pulmonaires ou plus rarement métastases pulmonaires.

### *c-Nodules Mixtes :*



✓ Un verre dépoli focal contenant une composante solide de densité tissulaire.

Peuvent être dus à des lésions inflammatoires réversibles sous traitement en Particulier la pneumonie organisée.

✓ Si ces lésions persistent après 3 mois de traitement, la lésion devient **un nodule mixte persistant ou chronique** qui est hautement suspect de malignité, il s'agit habituellement d'un adénocarcinome primitif.

### • 2- Etude de la morphologie :

•  
a-Étude de la forme

b-Étude de la taille

c-Étude des contours

d-Étude de la localisation



## *a-Etude de la forme :*

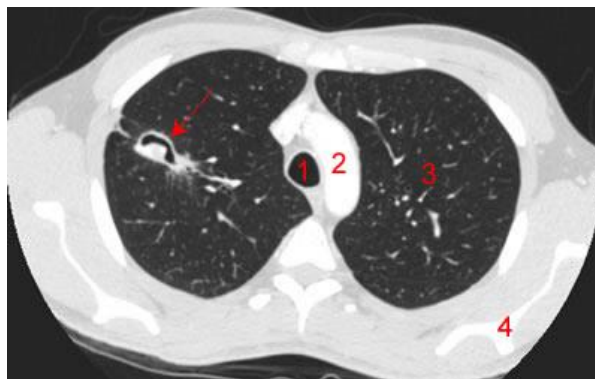
- La morphologie de la lésion est parfois suffisamment typique pour permettre un diagnostic spécifique de lésion bénigne tels que,

1-Les malformations artérioveineuse pulmonaires (forme poly lobulée et double connexion vasculaire au pole opposé de la lésion confirmées par reconstructions 3D)

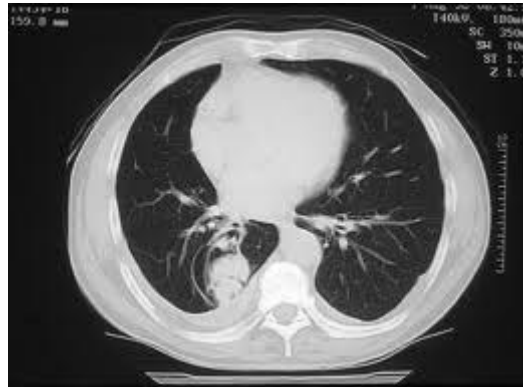


2- Des nodules de 3 à 9 mm, de forme triangulaire ou ovoïde, accolés à une scissure  
correspondent fréquemment à des ganglions lymphatiques intra pulmonaires.

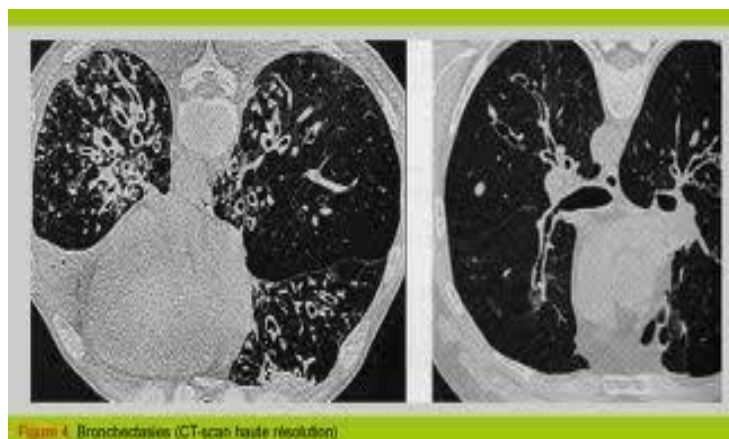
3- L'aspergillome (signe du ménisque et déclivité confirmée en pro cubitus),



4- L'atélectasie par enroulement (contact avec une zone d'épaississement pleural, signe de la (queue de comète), signe de collapsus lobaire,



5- L'impaction mucoïde dans une bronche dilatée (bilobulation, mobilisation des sécrétions).



### *b- Etude de la taille :*

Généralement, plus le nodule est petit, plus il a de chance d'être bénin.

- Ce critère de taille ne suffit pas à lui tout seul pour exclure un cancer.
- Dans les études du dépistage du cancer du poumon, la prévalence du cancer parmi les nodules détectés :

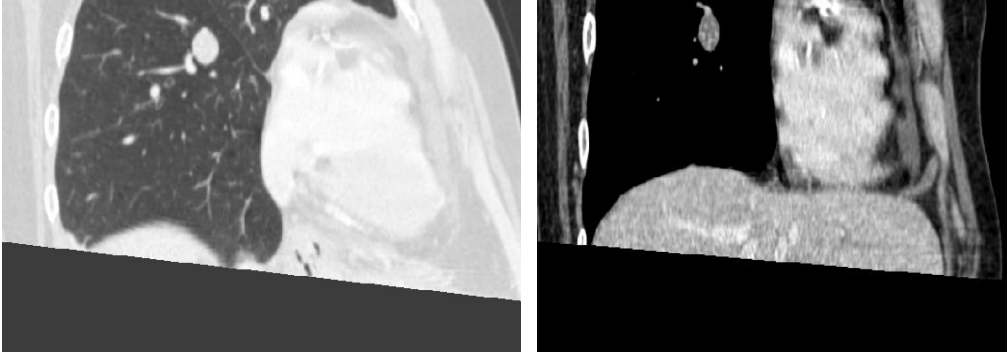
\*Moins de 5 mm : 0,1 et 1 % ,

\*Entre 5 et 10 mm : 1 et 30 % ,

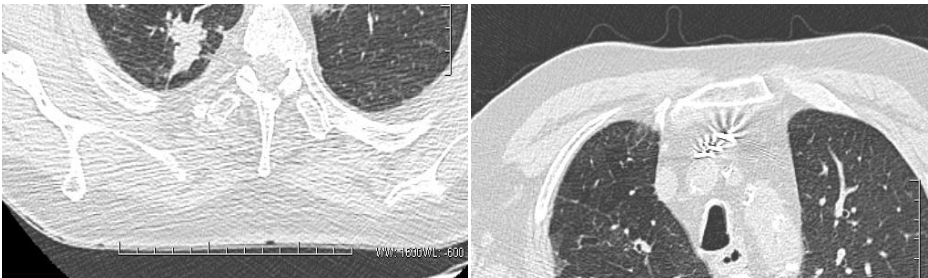
\*Plus de 10 mm : 30 et 80 %

### *c- Les contours :*

- Les bords et les contours des nodules peuvent être classifiés en 4 catégories en fonction de leur apparence sur les coupes scanographiques fines :
  - *1 : Les bords sont nets et réguliers, et la forme globalement sphérique;*
  - *2 : Les bords sont nets et réguliers, mais présentent une ou plusieurs lobulations*
  - *3 : Les contours sont flous, mal définis;*
  - *4 : Les contours sont spéculés.*
- La plupart des nodules de catégorie 1 : sont bénignes, ce signe ne permet pas de faire un diagnostic de certitude de bénignité. , puisque 21 % des nodules malins ont des contours nets et réguliers: c'est le cas de la majorité des métastases pulmonaires.
- La catégorie 2: une lobulation implique une excroissance inhabituelle, souvent associée à la malignité. Mais aussi se voit dans 25 % des nodules bénins.
- Les catégories 3 et 4 : suggèrent fortement la malignité, mais peuvent être aussi observés sur des foyers de pneumonie organisée ou des granulomes à plasmocytes.



Contours nets et régulier



Contour spéculés

### *d-La localisation*

- Une localisation dans un lobe supérieur augmente la probabilité de cancer

Les nodules de 3 à 9 mm, de forme triangulaire ou ovoïde, accolés à une scissure correspondent fréquemment à des ganglions lymphatiques intra pulmonaires.

- Le regroupement de plusieurs nodules dans une seule localisation pulmonaire suggère le diagnostic de maladie infectieuse ou granulomateuse, bien qu'un nodule accompagné de petits nodules satellites puisse être vu dans un cancer broncho-pulmonaire.

### 3-Etude du contenu :

- a- Air
- b- Calcifications
- c- Graisses

#### *a-Air*

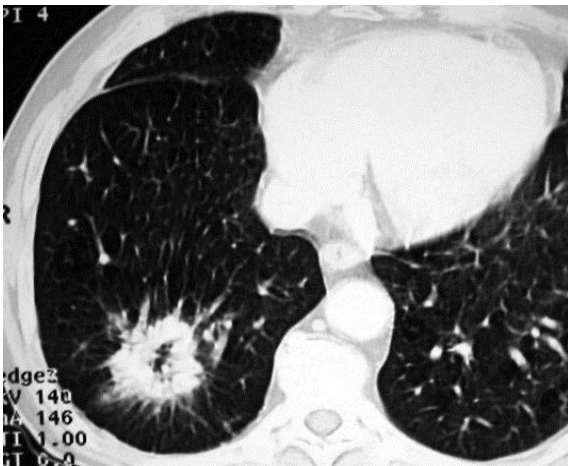
- observé de façon plus fréquente dans les lésions malignes (30 %)

\*En cas de nodule malin, ce signe est fortement suggestif d'un adénocarcinome, d'un cancer bronchiolo-alvéolaire ou d'un lymphome.

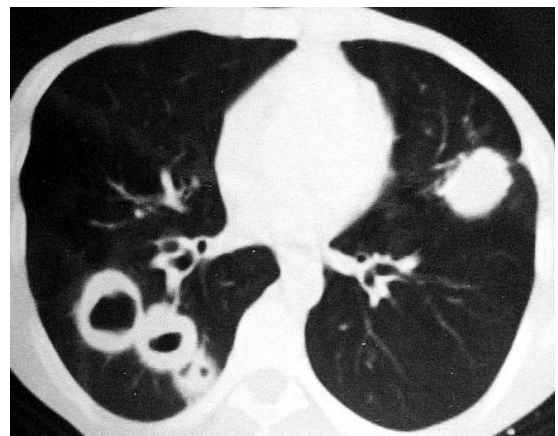
\*La plupart des nodules excavés présentant une épaisseur de paroi supérieure

À 15 mm sont malins, tandis que ceux ayant une épaisseur de paroi inférieure

À 5 mm sont habituellement bénins.

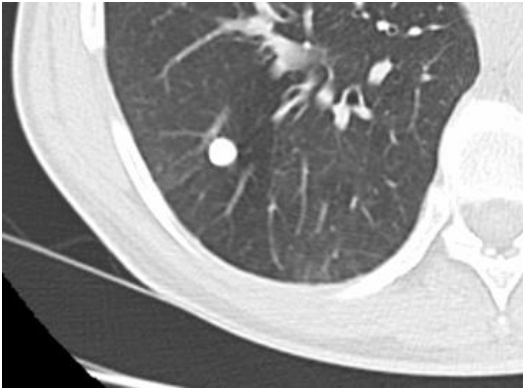


**Malignes (métastase)**

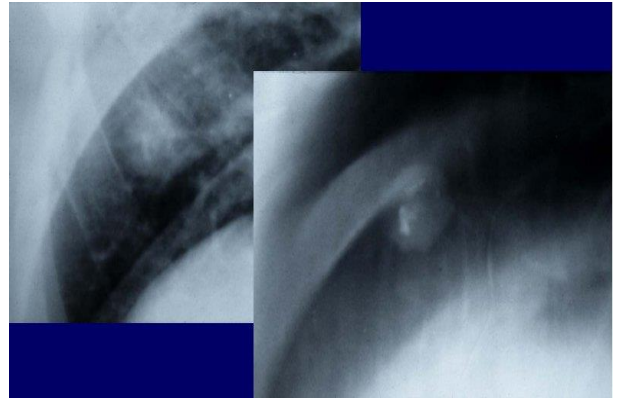


**Bénigne (maladie de Wegener)**

## *b-calcification:*



*Calcification diffuse*



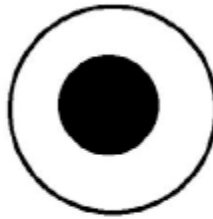
*calcification en pop-corn*

Six types différents de calcifications ont été décrits :

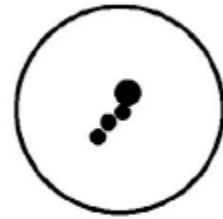
- ✓ *Type 1: calcifications diffuses de type solide,*
- ✓ *Type 2: calcifications rondes, centrales, en cible,*
- ✓ *Type 3: calcifications lamellaires et concentriques,*
- ✓ *Type 4: calcifications en pop-corn,*
- ✓ *Type 5: calcifications excentriques,*
- ✓ *Type 6: calcifications dispersées.*



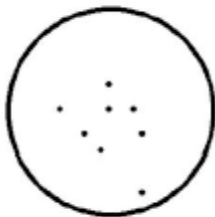
Calcification en masse



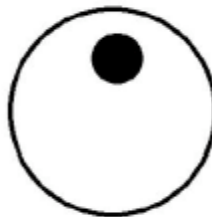
Nidus central



Pop-corn



Microcalcifications



Calcification excentrée



Strates concentriques

✓ Seules les quatre premières peuvent être considérées comme bénignes.

- Le type 1 : sont souvent des *granulomes calcifiés*,
- Les types 2 et 3 sont caractéristiques de *tuberculome*,
- Le type 4 observées au cours de *L'hamartochondrome*.
- Les types 5 et 6 sont hautement suggestifs de *lésions malignes*.

### c- La graisse :

La présence d'amas graisseux (- 40 et - 120 UH) est un indicateur fiable D'hamartochondrome.

Les amas graisseux sont vus dans environ 50 % des hamartochondromes et ils

sont mieux visualisés sur des coupes fines.

*La présence de graisse dans un nodule est suffisante pour affirmer la bénignité*

## **8-CLASSIFICATION ET CAT.:**

Au terme de ce bilan scanographiques (Densité, Morphologie et contenu) le nodule peut être classé :

1. Nodule Bénin,
2. Nodule Hautement Suspect de Malignité,
3. Nodules Indéterminés

### *1-bénin :*

#### *\*critère :*

1. Imprégnation calcique diffuse et intense
2. Vaisseaux convergents aux deux extrémités du nodule (malformation artérioveineuse pulmonaire)
3. Vaisseaux convergent vers le pôle anti hilare du nodule, signe de la comète (atélectasie par enroulement).
4. Critères diagnostique d'hamartochondrome (contours lisses et réguliers, forme sphérique, amas graisseux avec calcifications en « pop-corn »)
5. Calcifications de type bénin (type 1, 2,3 et4)

#### *\*Conduite à tenir :*

Ne nécessitent aucune exploration complémentaire

- Ou une simple surveillance radiographique tous les 6 mois jusqu'à une stabilité à deux ans.

### *2-Nodule hautement suspect de malignité :*

#### *\*critères :*

Un seul critère est suffisant

1. Verre dépoli focal sup. à 10 mm persistant sur un examen de contrôle,
2. Nodule mixte persistant sur un examen de contrôle,



3. Nodule solide de taille sup. à 20 mm,
4. Contours spéculés
5. Bronchogramme aérique ou pseudocavitation
6. Calcifications de type malin (type 5 et 6)

**\*Conduite à tenir :**

- ✓ Doivent faire l'objet sans retard d'une vérification histologique par biopsie ou résection chirurgicale.
- ✓ Pas surveillance radiologique

*3-Nodule indéterminé :*

**\*critères :**

- ✓ Verre dépoli inf. à 10 mm,
- \*\*Nodule solide inf. à 20 mm :
1. À contours non spéculés.
  2. Sans bronchogramme aérique ou pseudocavitation.
  3. Sans calcifications type malin.
  4. Sans amas graisseux ou calcifications de type bénin.
- ✓ Sont les plus fréquents: 70 % des cas,
  - ✓ Doivent faire l'objet d'une stratégie d'exploration qui varie en fonction de la probabilité a priori de la malignité et de la taille du nodule

**\* Approche diagnostic des nodules indéterminé :**

✓ **Moyen :**

1. Biopsie et résection chirurgicale
2. Prise de contraste du nodule en scanographie
3. Tomographie par émission de positons (TEP)
4. Évaluation de la croissance du nodule.

### *1-La biopsie résection chirurgical :*

- La biopsie sous scanner : n'a de valeur que si elle est positive,
- La thoracotomie est la méthode la plus invasive mais aussi la plus efficace pour obtenir un diagnostic,
- La thoracoscopie vidéo assistée a permis de diminuer la morbidité per opératoire et le temps d'hospitalisation, le scanner peut être utilisée pour orienter et aider le chirurgien lors d'une thoracoscopie vidéo assistée.

### *2-la prise de contraste au scanner :*

- le degré de rehaussement après injection de produit de contraste iodé est directement lié à la probabilité de malignité, le seuil de rehaussement de densité le plus efficace est 15 UH.
- ✓ Excellente sensibilité et une spécificité modérée,
- ✓ Nombreuses lésions bénignes peuvent montrer un rehaussement élevé, en particulier les hamartochondromes et certaines lésions infectieuses.
- ✓ Par contre, une VPN très élevée, ainsi, un nodule qui ne se rehausse pas ou se rehausse très faiblement après injection peut être considéré comme une lésion bénigne et une simple surveillance radiologique alors est suffisante.

### *3-Tep :*

- ✓ Elle réalise une cartographie fonctionnelle de la fixation du 2-FI8-fluoro-2-deoxy-D-Glucose (PDG) qui est augmentée dans les lésions néoplasiques.
- ✓ Une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 % pour le diagnostic de malignité.
- ✓ Cependant, certaines formes histologiques à faible métabolisme tels que les adénocarcinomes de bas grade de malignité, les carcinomes bronchioloalvéolaires et les tumeurs carcinoïdes peuvent être à l'origine de faux négatifs de la technique.

- ✓ Il existe des faux positifs de la TEP en rapport avec des processus infectieux, inflammatoires ou des maladies granulomateuses telles que la maladie de Wegener ou la sarcoïdose qui fixent le PDG.
- ✓ De plus, les performances diagnostiques de la TEP diminuent considérablement lorsque les lésions sont inférieures à 10 mm.
- ✓ Compte tenu de sa grande valeur prédictive négative, si une lésion pulmonaire de 10 mm ou plus ne fixe pas le FDG, l'abstention chirurgicale peut être proposée au profit d'une surveillance clinique et radiologique.
- ✓ Le très grand intérêt de la technique réside aussi dans la possibilité de coupler le bilan d'extension thoracique et extra thoracique avec la caractérisation tumorale.

#### *4-Evaluation de la croissance tumoral*

- ✓ Le temps de doublement de la plupart des nodules malins se situe entre 30 et 400 jours.
- ✓ Les nodules présentant un temps de doublement plus rapide ou plus lent ont typiquement une origine bénigne.
- ✓ Une stabilité radiologique sur une période supérieure à 2 ans, implique un temps de doublement d'au moins 730 jours, ce qui est généralement considéré être un indicateur fiable de cause bénigne.
- ✓ L'évaluation de la vitesse de croissance d'un nodule sur deux examens scanographiques successifs peut être extrêmement difficile pour les nodules de petite taille (5 mm ou moins).
- ✓ La vitesse de croissance des petits nodules puisse être évaluée par des mesures répétées du volume qui nécessite d'avoir à disposition des logiciels spécifiques d'analyse.

## *\*stratégie de prise en charge d un nodule indéterminé :*

- Les Nodules Indéterminés, doivent être pris en charge selon des stratégies variables dont le choix dépendra des paramètres de probabilité a priori de malignité.

*1. Antécédents de cancer*

*2. Âge*

*3. Tabagisme*

*4. Taille et densité du nodule*

### *1. Antécédents de cancer :*

- Un antécédent de cancer augmente de façon importante la probabilité a Priori de malignité d'un nodule
- Chez un patient ayant un cancer du poumon, la découverte d'un petit nodule de moins de 10 mm, la probabilité de malignité est d'environ 25 %.

### *2. Âge :*

- La probabilité de malignité augmente avec l'âge.
- Quand l'âge avance, les comorbidités augmentent et l'espérance de vie diminue.
- Ainsi, un nodule de 5 mm, indéterminé, détecté de façon fortuite chez un patient âgé de 85 ans atteint de comorbidités, a peu de chance de se transformer en un cancer du poumon symptomatique durant la vie du patient et ne nécessite donc pas d'être surveillé.
- Par contre, des nodules non calcifiés de plus de 8 mm peuvent présenter un risque substantiel de malignité et doivent être pris en compte.

### *3. Tabagisme :*

- Les nodules malins croissent plus rapidement chez les fumeurs que chez les non fumeurs.
- Le risque du cancer chez les fumeurs augmente proportionnellement avec l'importance et la durée de l'exposition aux fumées de cigarettes.
- Cette supériorité du risque chez les fumeurs est moins apparente chez les femmes.

### *4. Taille et densité du nodule :*

- La probabilité qu'un nodule soit malin augmente avec la taille et la densité du nodule.
- Chez des patients ayant des antécédents connus de cancer, les nodules inférieurs à 5 mm avaient une forte probabilité d'être bénins, tandis que les nodules supérieurs à 5 mm mais inférieurs à 10 mm avaient une plus forte probabilité d'être malins.
- Chez les fumeurs, le pourcentage de tous les nodules de moins de 4 mm qui évoluent vers un cancer du poumon est très faible (inférieur à 1 %) ; tandis que pour les nodules mesurant entre 8 et 10 mm, cette probabilité est de 10 à 20 %.
- La probabilité de malignité d'un nodule non solide ou mixte persistant est beaucoup plus élevée que celle d'un nodule solide.

## *\*Recommandation pour la prise en charge d'un nodule pulmonaire indéterminé :*

- Les NPS découverts fortuitement font l'objet de recommandations et de prise en charge élaborée par la Fleischner Society.

### *1- NPS: Inférieurs à 4 mm :*

- ✓ 99 % des nodules mesurant 4 mm ou moins sont bénins, **on ne recommande plus la surveillance de toutes ces opacités.**
- ✓ On ne recommande qu'un seul examen scanographiques de contrôle à 12 mois, et cela seulement lorsque **la morphologie du nodule est suspecte (bords mal définis ou irréguliers), ou chez les sujets à haut risque de Malignité.**

### *2- NPS entre 4 et 8 mm:*

- ✓ la meilleure stratégie est la surveillance.
- Le rythme et le délai pour ces examens de surveillance varient en fonction de la taille des nodules (4 à 6, ou 6 à 8 mm) ou en fonction du type de patients concernés (patient à faible risque de cancer ou patient à haut risque).

### *3- NPS plus de 8 mm:*

- il y a différentes options de prise en charge, incluant l'étude de rehaussement de densité après injection de produit de contraste, ou par TEP, ou biopsie à l'aiguille percutanée, ou résection vidéo thoracoscopique, ces différentes approches dépendent grandement de l'expertise et de l'équipement disponibles sur les différents sites
- Chez les patients à haut risque, la meilleure stratégie reste probablement la biopsie ou la résection du nodule.

- Chez les patients à faible risque de cancer, les alternatives offertes par l'étude de la prise de contraste au scanner ou la TEP sont intéressantes.
- Seuls les nodules présentant un rehaussement de densité au scanner ou une captation importante du FDG seront soumis à la biopsie ou à la résection chirurgicale.
- Les autres seront soumis à une surveillance scanographiques à 3, puis à 9 et 24 mois en l'absence de modification.

*\*résumé*

*Tout nodule qui croit lors de sa surveillance doit faire l'objet d'un diagnostic histologique,*

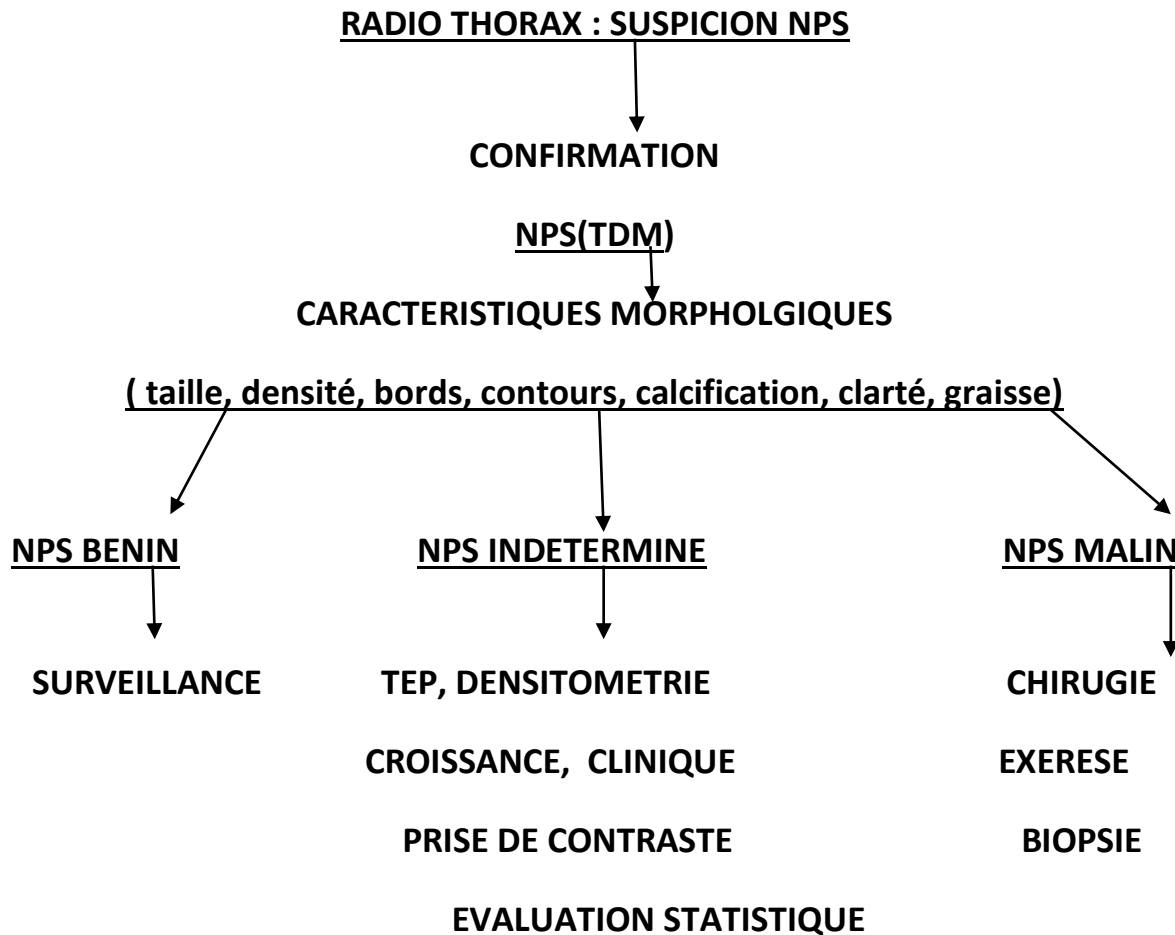
*Et sa prise en charge sort du cadre de ce tableau.*

TAILLE DU NODULE Moyenne de la longueur et de la largeur	MALADE A FAIBLE RISQUE (Absence Tabagisme, pas de FDR)	MALADE A HAUT RISQUE : Tabagisme, autre(s) FDR: Histoire de cancer pulmonaire en ligne directe, âge avancé, fibrose pulmonaire (collagénose, amiante, radon, uranium,SDRA)
≤ 4 mm	Pas de surveillance	TDM à : ⇒12 mois
> 4 - 6 mm	TDM à : ⇒ 12 mois :	TDM à : ⇒ 6 mois ⇒ 12 mois ⇒ 18 / 24 mois
> 6 – 8 mm	TDM à ⇒ 6 / 12 mois ⇒ 18 / 24 mois	TDM à : ⇒ 3 mois ⇒ 6 mois ⇒ 9 / 12 mois ⇒ 24 mois
> 8 mm	TDM (3 – 9 – 24 mois) ou TEP Biopsie en fonction	

*Un nodule stable depuis plus de 2 ans ne nécessite plus de surveillance.*

*EXCEPTION : les opacités en verre dépoli, qui nécessitent la poursuite d'une surveillance annuelle plus prolongée, au delà des délais indiqués (possible ADK « indolent*

## **9-Conclusion :**



## **VIII)-LES SIGNES BIOLOGIQUES :**

- ✓ Il n'existe aucun signe biologique spécifique du cancer bronchique.
- ✓ Un syndrome inflammatoire est fréquemment retrouvé. Une hyponatrémie doit faire évoquer un syndrome de Schwartz-Barrter, une hypercalcémie des métastases osseuses ou un syndrome paranéoplasique, une hypokaliémie un syndrome de Cushing, une perturbation du bilan hépatique des métastases.

Aucun marqueur tumoral n'a fait la preuve de son intérêt tant au niveau diagnostique

- ✓ pronostic dans le cancer bronchique. Les recommandations actuelles sont donc de ne plus demander leur dosage.



## **IX)-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES :**

### **1. Bronchoscopie souple (fibroscopie bronchique) :**

Permet de suspecter le diagnostic de CBP par la mise en évidence d'anomalies endobronchique

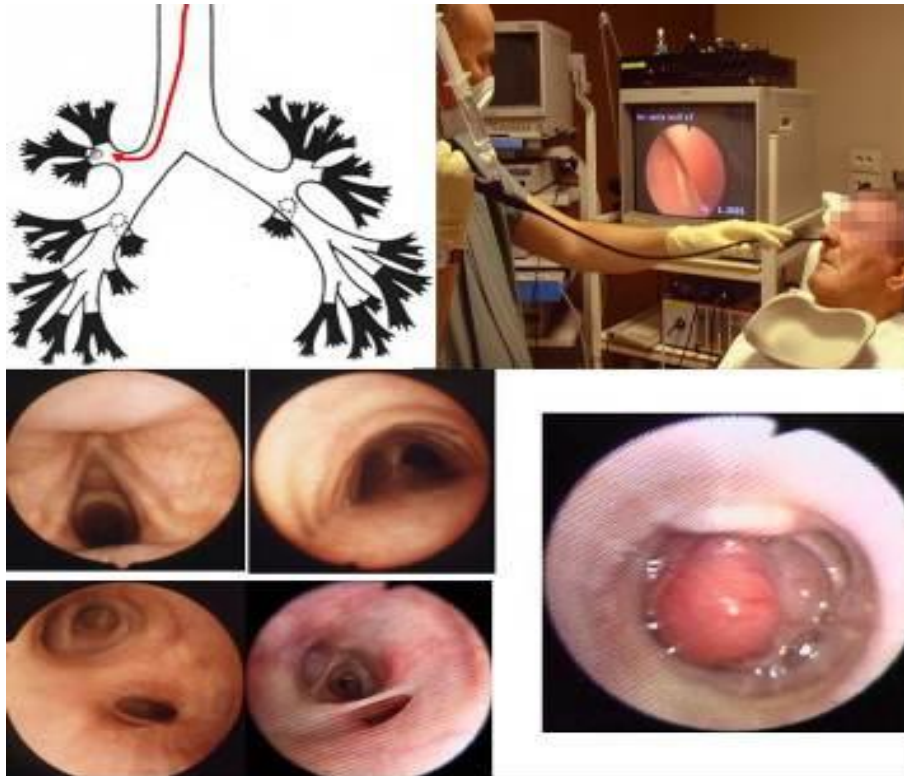


Figure1 : La fibroscopie visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire.

Elle est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies sont réalisées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration) et les éperons sus-jacents. Les biopsies doivent être multiples (4 à 6 si possible).

Dans les formes distales, la tumeur n'est pas visualisée par endoscopie, on peut alors proposer :

- ✘ des biopsies des lésions périphériques avec ou sans guidage radiologique (appelées à tort biopsies trans-bronchique)
- ✘ un lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour le diagnostic de carcinome bronchiolo-alvéolaire

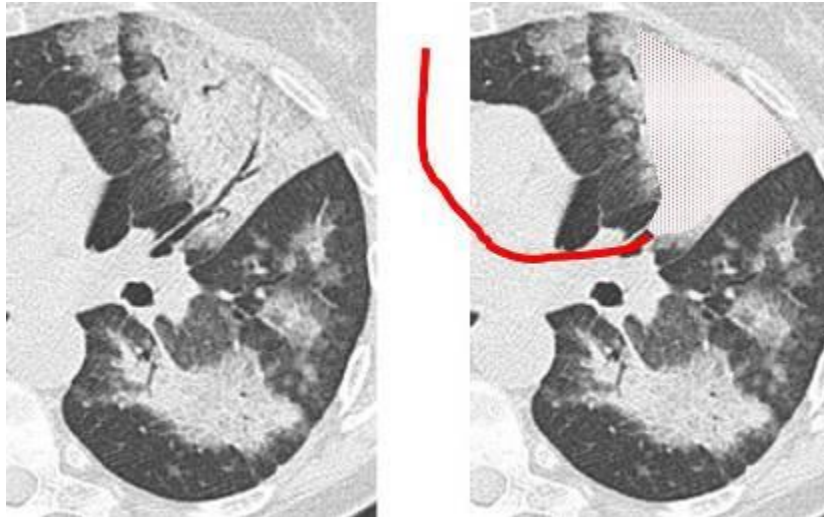


Figure2 : LBA réalisé dans le territoire concerné par le comblement alvéolaire (carcinome bronchiolo-alvéolaire)

- ✘ S'il existe des adénopathies au contact de la trachée ou des gros troncs bronchiques, on peut proposer leur abord :
  - ✓ par ponction à l'aiguille sous guidage d'une sonde d'échographie située à l'extrémité de l'endoscope (écho-endoscopie bronchique) ou, à défaut, à l'aveugle

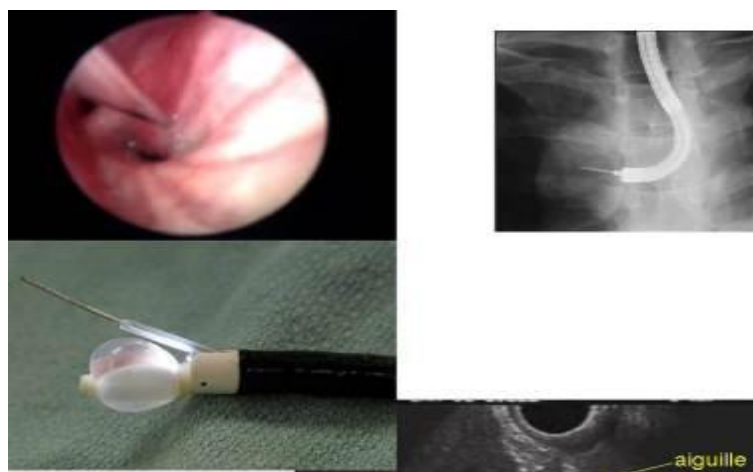


Figure3: ponction à l'aiguille à l'aveugle (haut) des adénopathies au contact de la trachée ou  
 Sous guidage échographique (bas) par une sonde d'échographie située à l'extrémité de l'endoscope (écho-endoscopie bronchique)

## 2. Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille .

Elle est réalisée sous anesthésie locale sous guidage TDM.

Très utile pour les nodules et masses périphériques. Se complique dans environ 10 % des cas

D'un pneumothorax, souvent minime et bien toléré.



Figure4 : ponction trans-pariétale d'une tumeur périphérique sous guidage TDM

## 3. Techniques chirurgicales .

Si le diagnostic n'a pas été obtenu plus simplement et si la suspicion de cancer est élevée.

- × Thoracoscopie:  
En cas d'épanchement pleural exsudatif
- × Médiastinoscopie :  
Permet l'abord des sites ganglionnaire latéro-trachéaux et sous carininares.

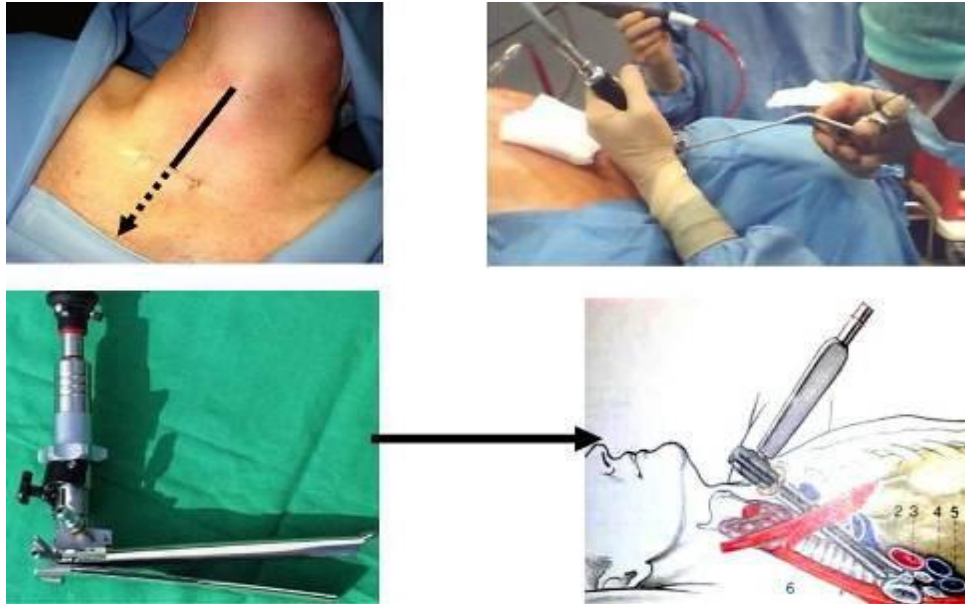


Figure5: Médiastinoscopie axiale

- ✗ Vidéo-thoracotomie exploratrice à visée diagnostique.
- ✗ en cas d'échec ou de contre-indications des autres techniques.
- ✗ permet l'abord des sites ganglionnaires médiastinaux antérieurs gauches.

#### 4. autres techniques

Dans certains cas, ponction-biopsie (TDM ou échoguidée) ou exérèse d'une lésion à distance :

- ✗ adénopathie sus-claviculaire.
- ✗ métastase hépatique.
- ✗ lésion ostéolytique.
- ✗ métastase cérébrale prévalente.

#### 5. Choix de la technique diagnostique en fonction de la localisation de la lésion

Lésion centrale (1er tiers du thorax autour de la carène)

✓ habituellement accessible en fibroscopie bronchique

Lésion périphérique (1/3 périphérique)

✓ habituellement accessible en ponction trans-pariétale à l'aiguille

✓ à défaut, par vidéo-thoracotomie exploratrice

Entre les deux

- ✓ accessible en fibroscopie bronchique, en ponction trans-pariétale à l'aiguille ou par Thoracotomie exploratrice Si adénopathies au contact de la trachée
- ✓ abord ganglionnaire à l'aiguille sous fibroscopie ou Médiastinoscopie.

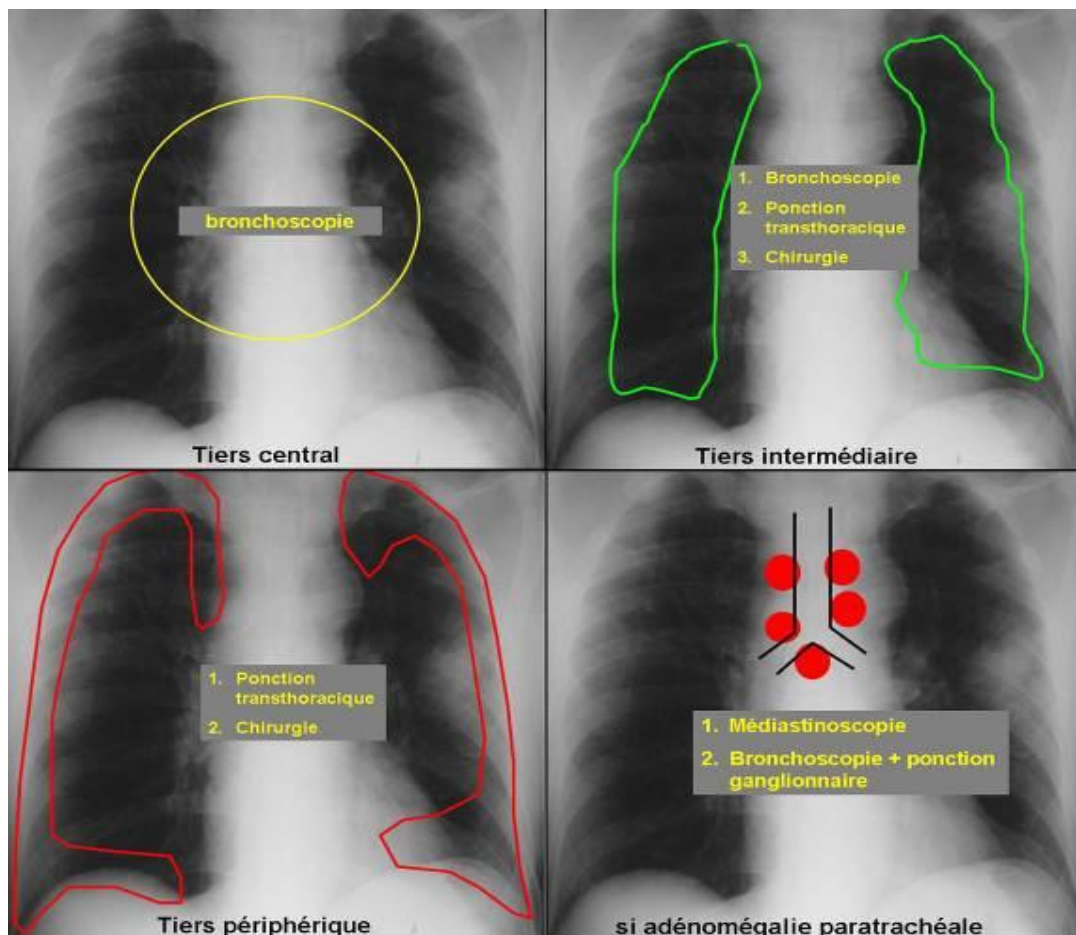


Figure6: choix de la technique diagnostique en fonction de la localisation de la lésion  
**6. Marqueurs tumoraux :**

Le dosage de marqueurs tumoraux sériques n'est pas recommandé car ils n'ont ni sensibilité ni spécificité pour le diagnostic des CBP.

### **X- BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE :**

1. Trois questions principales sont à poser :

S'agit-il d'un CBPC ou CBNPC ?

- ✗ Si CBPC : traitement médical : chimiothérapie ± radiothérapie

S'il s'agit d'un CBNPC, la tumeur est-elle résécable ?

- ✗ Bilan d'extension locorégional permettant de classer en stade localisé, localement avancé ou stade disséminé.

Si le CBNPC est résécable, le patient est-il opérable ?

- ✗ Bilan d'opérabilité.

## 2. Bilan d'extension :

Evalue l'extension de la tumeur aux organes de voisinage, aux structures loco régionales ainsi que l'existence d'éventuelles métastases à distance.

Résume toutes les données résultant de l'examen clinique, de la FB, des ponctions cytologiques éventuelles (ganglions cervicaux, plèvre) et de l'imagerie (radiographie thoracique, la TDM thoracoabdominale, la TEP au 18-FDG)

L'évaluation de l'extension N (ganglionnaire) s'effectue par TDM, TEP-TDM, éventuellement complétées par l'obtention d'une preuve anatomopathologique en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire.

L'évaluation de l'extension M (recherche de métastase) est déterminante dans le cadre de tumeurs potentiellement accessibles à un traitement locorégional. Dans ce cas, le bilan doit comprendre une TDM abdominale (ou TDM thoracique avec coupes hépatiques et surrenaliennes), une imagerie cérébrale systématique<sup>12</sup> et une TEP-TDM. Dans le cas de tumeurs non accessibles à un traitement locorégional, le choix des examens est discuté en fonction des points d'appel clinique.

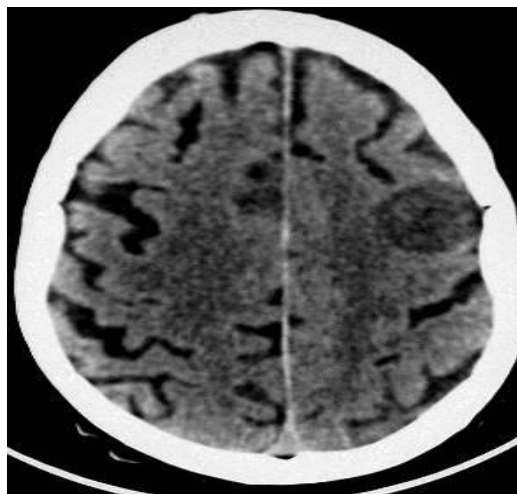


Figure7 : mise en évidence d'une métastase cérébrale unique fronto-temporale gauche

Au terme de ce bilan, on peut établir la stadification **TNM** de la tumeur (tableau 1) :

\_ le T (tumeur) représente l'extension loco-régionale de la tumeur

\_ le N (node = ganglion en anglais) représente l'extension ganglionnaire de la tumeur

\_ le M (métastase) représente l'extension à distance de la tumeur

Comme tout bilan d'extension de tumeur on distingue

\_ le cTNM = extension « clinique » (basée sur les examens cliniques et paracliniques) de la Tumeur (« c » signifie *clinical*)

\_ du pTNM = extension anatomopathologique de la tumeur, en post-opératoire quand le T et surtout le N auront été définitivement expertisés par l'analyse

Anatomopathologique (« p » signifie *pathology*)

**Tableau 1 : CLASSIFICATION TNM 2010** (cette classification est donnée à titre indicatif)

✕ **Tumeur primitive (T) :**

TX: Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les

expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens

endoscopiques ou d'imagerie

T0: Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis: Carcinome in situ

T1: Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

T1a: Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension

T1b: Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension

T2: Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes \* :

– atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène

– invasion de la plèvre viscérale

– Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension

T2b: Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

\* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3: Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi

Thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche

souche à moins de 2 cm de la caréna sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4: Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

✖ **Envahissement ganglionnaire (N) :**

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire démontrable

N1: Métastase aux ganglions péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux

N2: Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaux

N3: Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

MX: les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0: absence de métastase à distance

M1: métastase à distance

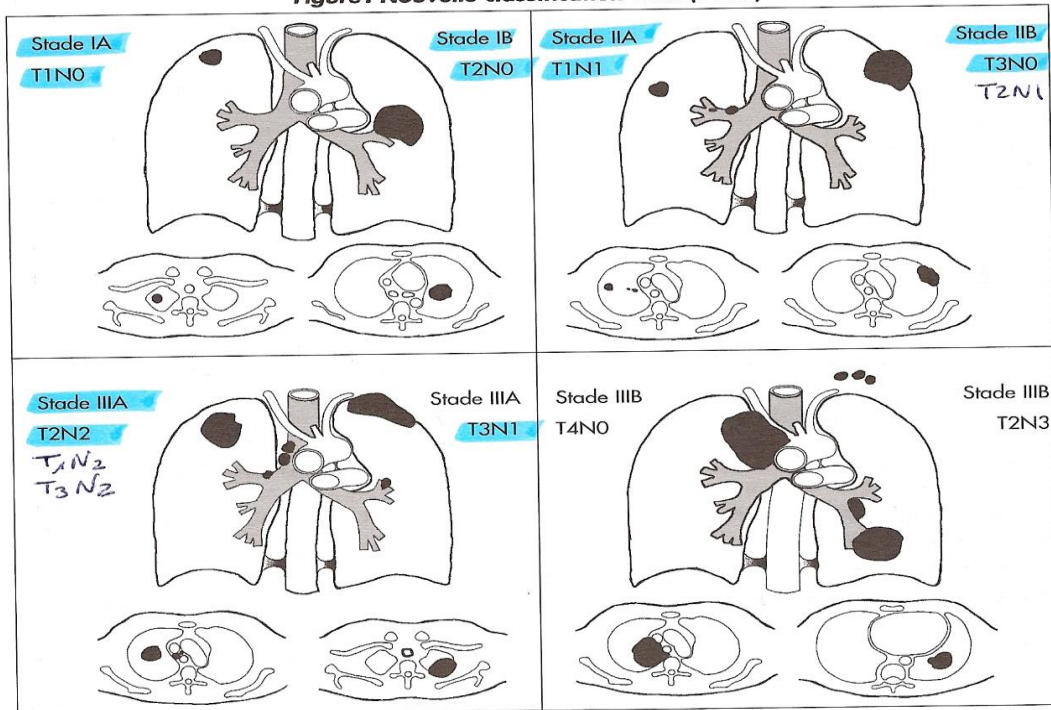
M1a: Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b: métastase à distance

La maladie pourra être classée en quatre stades qui déterminent le pronostic



Figure : Nouvelle classification TNM (1997)



### 3. Évaluation de l'état général :

L'évaluation de l'état général est fondamentale pour la décision d'un traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) mais aussi pour la décision de chimiothérapie. Il est évalué par plusieurs échelles dont le Performance Status de l'OMS ou ECOG avec une échelle de 0 à 5 (tableau 3). L'index de Karnofsky (échelle de 100-0) est également utilisé.

#### Tableau 2: Performance Status (OMS) :

0 personne normale – activité physique intacte – efforts possibles sans limitation

1 réduction des efforts – autonomie complète

2 autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de la moitié des heures de veille.

3 personne dépendante – lever possible – ne fait pas sa toilette seul

4 dépendances totale – état quasi grabataire

Pour les personnes âgées, une évaluation gériatrique est souhaitable.

L'âge ne représente pas une contre-indication opératoire, l'appréciation de l'opérabilité étant

beaucoup plus liée à l'existence d'une tare viscérale, artérielle notamment.

#### 4. Etat nutritionnel :

L'état nutritionnel doit être systématiquement évalué (perte de poids, pré-albuminémie, albuminémie, calcul de l'IMC)

Des mesures de soutien nutritionnel doivent être proposées en privilégiant la voie orale ou entérale.

Une perte de poids supérieure à 5% du poids du corps initial est un critère de mauvais pronostic.

#### 5. Paramètres cardio-respiratoires :

Les comorbidités cardiovasculaires sont systématiquement recherchées

- ✓ un bilan spécialisé pouvant être demandé en fonction de la sévérité de l'atteinte Cardiovasculaire associée
- ✓ ECG, échographie cardiaque, épreuve d'effort, doppler artériel des membres inférieurs

Et/ou des vaisseaux du cou, voire coronarographie.

La clinique recherche des antécédents de BPCO, d'insuffisance respiratoire, et évalue la classe fonctionnelle de la dyspnée.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (au minimum une spirométrie) sont réalisées dans tous

Les cas où un acte chirurgical paraît possible.

*Une chirurgie d'exérèse n'est pas envisageable si le VEMS prédit en post-opératoire est < 1*

*Litre ou < 30% de la théorique ou s'il existe une hypercapnie préopératoire (gaz du sang).*

En pratique on peut retenir qu'enlever un lobe (lobectomie) représente environ une diminution d'un quart des capacités respiratoires (le lobe moyen étant tout petit par rapport aux 4 autres lobes, n'est pas pris en compte).

Exemple : si on envisage une lobectomie chez un patient dont le VEMS est de 1600 ml, on a un

VEMS prédit en post-opératoire de 1600 ml – 400 ml soit 1200 ml (> 1 litre). On peut donc envisager la lobectomie.

## **XI-TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE :**

### **a-Traitement du cancer bronchique à petite cellule :**

#### *1-introduction :*

Le cancer bronchique à petites cellules se caractérise par une différenciation neuroendocrine et un fort potentiel métastatique. Le traitement systématique de référence est la chimiothérapie. Les malades qui en sont atteints présentent souvent une maladie métastatique déclarée lorsque le diagnostic est porté .Dans les 20 à 30 % des cas où ce cancer semble localisé au thorax, il est fréquent que la maladie métastatique existe à un stade occulte.

Dès les années 1970, l'observation de la grande chimio sensibilité de ce type histologique a suscité l'intérêt de nombreux oncologues convaincus qu'il y aurait une proportionnalité de cette sensibilité et de la curabilité, mais les problèmes devaient rapidement s'avérer plus complexes.

Lorsque l'on considère l'ensemble des tumeurs solides humaines, l'essentiel des progrès effectués au cours des deux dernières décennies tient à l'introduction des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique dit « à ambition systémique ». En effet, un signal de transduction agissant sur la croissance cellulaire constitue une cible idéale dans la mesure où le niveau d'expression est plus élevé dans les cellules cancéreuses qu'il ne l'est dans les cellules normales. Or ,en l'occurrence ,les tentatives portant sur le blocage de signaux prolifératif , ou même de blocage de l'angiogénèse , n'ont pas permis d'avancées significatives du traitement des cancers petites cellules.

#### *2-historicité et paradigme des stratégies thérapeutiques :*

Il est largement admis de considérer le cancer à petites cellules comme une maladie générale. En effet, le cancer bronchique à petites cellules occupe, parmi l'ensemble des cancers bronchiques une place particulière .Les trois dernières décennies ont vu net reflux épidémiologique de cette histologie au prorata d'une augmentation substantielle et concomitante des adénocarcinomes pulmonaires primitifs.

La chimiothérapie du cancer à petites cellules permet une augmentation très importante de la survie médiane .Elle permet un certain nombre de guérisons .De

nombreuses combinaison de cytotoxiques induisent un taux de réponses objectives de 80 à 90 %, incluant 30 à 40 % de réponses complètes Parmi l'ensemble de ces combinaison, le doublet etoposide –cisplatine peut être considéré comme un traitement de référence.

Cependant, malgré la chimiosensibilité élevée du cancer bronchique a petite cellules, les taux de survies à 2 et 5 ans restent faibles, du fait de l'émergence fréquente de rechute chimiorésistantes.

Le contournement de ces chimiorésistances secondaires a été abordé par différentes voies thérapeutiques que nous aborderont plus bas. Les résultats de ces stratégies sont contrastés. Certaines études ont suggéré une amélioration possible du pronostic pour une sous population sélectionnée de patient; d'autre ont rejeté toute possibilité d'amélioration de la chimiothérapie au-delà du doublet etoposide-cisplatine, forme de renoncement gommant 3 décennies d'effort.

Cependant, le cancer bronchique à petite cellules mérite toujours l'attention des chercheurs, autant pour la complexité de sa carcinogénèse que pour la difficulté de son traitement : les décennies 80 et 90 ont été marquées par des efforts substantiels afin de contourner les chimiorésistances secondaires par différentes voies : ce fut tout d'abord l'exploration de différentes modalités d'intensification du traitement dans l'espoir qu'il y ait une relative proportionnalité de l'intensité de doses et de la curabilité ; ce fut ensuite l'émergence de nouvelles molécules issues de nouvelles classes, particulièrement des analogues hydrosolubles de la camptothécine. L'une d'entre elles (le topotécan) s'imposa indiscutablement comme le traitement de référence des deuxièmes lignes de chimiothérapie.

Une autre (la camptothécine) combinée au cisplatine en première ligne de traitement suscita un vif intérêt, et la substitution de l'etoposide pr la camptothécine fut envisagée avant que l'on ne détecte que le bénéfice pourrait en fait dépendre de l'ethnicité de la population étudiée, la seul étude positive étant celle du NCI japonais.

Les thérapies ciblées émergèrent au début de la décennie , mais restent aujourd'hui balbutiantes : l'inhibition de l'angiogénèse n'a pas , jusqu'à présent ,réussi à s'imposer comme une fenêtr thérapeutique possible bien que différents arguments préclinique le suggéraient ;le démembrment des voies carcinogénétiques pourrait s'ouvrir sur de nouveaux traitements , comme le développement des thérapies ciblant l'insulin like growth factor récepteur , mais il est encore très tôt pour définir le bénéfice

clinique de ces approches .avec comme seules recommandations qui atteindraient le plus haut niveau de preuve le doublet sels de platine +étoposide comme socle de développement des traitements ,associé à la radiothérapie thoracique dans les formes limitées et l'irradiation prophylactique encéphalique pour les malades en réponse ,on accrédite l'idée que le cancer bronchique à petites cellules ,sur son déclin épidémiologique ,soit en train de se retirer invaincu .

Il ya cependant des avancées, et ce chapitre, pourtant avant tout consacré aux données établies avec des niveaux de preuve suffisants, tentera aussi de mettre en perspective une possible évolution des pratiques de demain.

### *3- Chimiothérapie des cancers à petites cellules .*

#### *a-Evolution des concepts du traitement systémique :*

Chimiothérapie des cancers à petites cellules est née avec les publications de einhorn démontrant que l'association cyclophosphamide-adriamycine –vincristine permettait d'obtenir une proportion substantielle de réponses objectives et , plus important encore , 20 % de réponses complètes .nous sommes alors au milieu des années 70 et le rôle clé du cyclophosphamide dans le traitement des cancers bronchiques à petites cellules est reconnu par la communauté oncologique internationale .l'arsenal de la chimiothérapie s'est progressivement enrichi d'autres drogues , mais très longtemps cinq molécules et leurs combinaisons ont fourni l'essentiel des recherches en matière de traitement systématique : le cyclophosphamide ,la vincristine ,l'étoposide ,la doxorubicine et le cisplatine .l'on peut dire que toutes les combinaisons furent tenté , de 2 à 4 drogues , mais que deux d'entre elles émergèrent comme de possibles combinaisons de référence : la première était dérivée du protocole de einhorn ( cyclophosphamide , adriamycine , vp 16) ,la deuxième était le doublet cisplatine –étoposide

Si le standard hésita longtemps entre ces deux poly chimiothérapie ,ce fut essentiellement en raison du faible écart du bénéfice observé à long terme , si bien qu'à la fin des années 80 un certain nombre d'études plaidait pour l'alternance des deux combinaisons à chaque cycle plutôt que sur le maintien sur six cures d'un seul protocole .le doublet cisplatine –étoposide se dégagea à partir des années 90 comme la solution la plus efficiente en termes de ratio

bénéfice /tolérance .cela résulta de plusieurs facteurs ce doublet cisplatine –étoposide est une chimiothérapie de deuxième ligne efficace lors qu'un patient a échappé à une association cyclophosphamide –adriamycine-vincristine or l'inverse n'est pas vrai : une méta-analyse a démontré l'utilité du cisplatine avec une réduction nette du risque de décès , puis une autre méta-analyse a démontré un bénéfice similaire des chimiothérapies fondées sur l'étoposide le rationnel biologique de la combinaison de ces deux agents est plus cohérent , l'étoposide agissant comme stabilisateur des adduits d'ADN provoqués par le cisplatine finalement , la meilleure gestion des toxicité liées au cisplatine et surtout la synergie spatiale et temporelle de ce doublet en combinaison avec la radiothérapie finit d'emporter la conviction : aujourd'hui le doublet sel de platine –vp 16 constitue la colonne vertébrale de tout traitement du cancer bronchique à petites cellules

### *b-critères de jugement des thérapies systémiques :*

La chimiothérapie apporte un bénéfice en temps de durée de vie ,un constat qui fut établi dès les années 70 .A ce critère de jugement se sont récemment ajoutés la qualité de vie , la réduction des symptômes liés à la maladie et l'ajustement de la survie à ces deux paramètres .de plus ,comme pour tout traitement anticancéreux , les choix doivent se porter sur ceux qui assurent le meilleur ratio bénéfice –risque en évitant les toxicités vulnérantes tout en préservant le gain de survie .la notion de qualité de vie , qui est par essence multifactorielle puisqu'elle intègre les critères physique ,fonctionnel ,psychologique ,social et spirituel , devrait s'imposer comme un critère de jugement essentiel et ne pas être restreint aux seuls essais thérapeutique une simplification des outils de mesure et de leur interprétation les rendrait aussi utiles au traitement des cancers à petites cellules que le sont les mesures des cibles tumorales ou l'évaluation des toxicités

### *c- drogues actives et associations admises*

Un nombre important de drogues a une activité démontrée pour le cancer à petites cellules .les tableaux 1 et 2 listent l'essentiel des médicaments possédant cette activité même si tous n'ont pas obtenu d'enregistrement pour l'indication (AMM).

les taux de réponse rapportés le sont à titre indicatif et ce pour trois raison : les études sont souvent anciennes (problème de méthodologie d'évaluation ) , les taux de réponse dépendent des caractéristiques des malades inclus ; enfin ;ils sont variables d'une étude à l'autre ,ce qui jette une ombre sur la comparabilité des populations de patients étudiées .des cytotoxiques de nouvelle génération sont actuellement testés .a ce jour ,aucun des nouvelles drogues listées dans le tableau ne possède une autorisation pour l'histologie « petites cellules » à l'exception notable de la forme intraveineuse et orale du topotécan ,analogue hydrosoluble de la camptothécine et inhibiteur de la topoisomérase pour lequel l'indication est , depuis janvier 2006 , approuvée pour le cancer à petites cellules en rechute ( sous réserve que la réinduction du traitement initial soit considérée comme inappropriée ) . L'Amrubicine, si les études de phase II trouvaient confirmation en phase III ? Aurait également une place dans la même indication que celle du topotécan .le tableau 3 rappelle pour l'exhaustivité du chapitre les associations de chimiothérapie les plus éprouvées par les études de phases III ? Tout en rappelant avec force que le doublet sel de platine – étoposide est à ce jour considéré comme la base (et pour certains auteurs l'intégralité) du traitement systémique du cancer à petites cellules

Tableau 1 : Médicaments anticancéreux actifs dans le cancer à petites cellules et appartenant au tableau des drogues classiques

Classe thérapeutique	Drogues	Taux de réponses indicatifs
<b>Epipodophyllotoxines</b>	Etoposide (VP -16)	40-45
<b>Agents alkylants</b>	Cyclophosphamide ifosfamide	40 43-60
<b>Vinca-alkaloides</b>	Vincristine Vindésine Vinblastine	30-40 30 30
<b>Dérivés du platine</b>	Cisplatine Carboplatine	15-55 47-65
<b>Autre</b>	Doxorubicine Epidoxorubicines Lomustine Carmustine Méthotrexate	30 45 15 20-25 35

Tableau 2 –Médicaments anticancéreux actifs dans le cancer à petites cellules et appartenant au tableau des nouvelles molécules

Drogues	Catégories	Nombre de malades	Taux de réponses	IC 95%
<b>Gemcitabine</b>	Chémo-naïfs	29	24%	9-39%
<b>Cpt -11</b>	Sensibles	15	47%	21-72%
<b>docétaxel</b>	1 <sup>er</sup> et 2 <sup>e</sup> ligne	28	25%	9-41%
<b>navelbine</b>	Réfractaires	23	17%	2-32%
<b>navelbine</b>	Réfractaires	24	12%	17-37%
<b>navelbine</b>	Chémo-naïfs	30	27%	11-42%
<b>paclitaxel</b>	Réfractaires	24	29%	12-51%
<b>paclitaxel</b>	Chémo-naïfs	36	34%	18-50%
<b>topotécan</b>	Réfractaires	116	06%	2-10%
<b>topotécan</b>	Sensibles	102	24%	17-34%
<b>topotécan</b>	Chémo-naïfs	54	39%	26-53%
<b>Amrubicine</b>	2 <sup>e</sup> ligne	61	11%	20-40%
<b>pemetrexed</b>	1 <sup>er</sup> ligne développement abandonné après phase III négative			



Chémo-naïfs : 1<sup>er</sup> ligne ; Réfractaires : 2<sup>e</sup> ligne après échec de la 1<sup>er</sup> ligne (ou effet transitoire) ; sensibles : deuxième ligne après réponse >3 mois de la 1<sup>er</sup> ligne

Tableau 3 : combinaisons de drogues actives comme traitement d'induction des cancers à petites cellules Abréviation : IV : intraveineuse ; AUC : aire sous la courbe concentration /temps

Combinaison	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Voie	Schéma
<b>cisplatine</b>	80	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>etoposide</b>	120	IV	toutes les 3 semaines, jour 1,2 et 3
<b>carboplatine</b>	AUC 5	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>etoposide</b>	120	IV	toutes les 3 semaines, jour 1,2 et 3
<b>cyclophosphamide</b>	300	IV	toutes les 3 semaines, jour 1 à3
<b>4-epidoxorubicine</b>	30	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>cisplatine</b>	75	IV	toutes les 3 semaines, jour 2
<b>etoposide</b>	75	IV	toutes les 3 semaines, jour 1 à 3
<b>G-CSF</b>			
<b>etoposide</b>	80	IV	toutes les 3 semaines, jour 1,2 et 3
<b>doxorubicine</b>	45	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>cyclophosphamide</b>	1000	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>cyclophosphamide</b>	1500	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>doxorubicine</b>	40	IV	toutes les 3 semaines, jour 1
<b>vincristine</b>	1.3	IV	toutes les 3 semaines, jour 1

#### d-Traitement particuliers en fonction du type d'extension de la maladie :

Au –delà de la stadification bimodale qui sépare deux groupes (limité et étendu), certains sites métastatiques ont fait l'objet d'une analyse séparée : faut –il moduler le traitement en fonction de telle ou telle atteinte métastatique

La signification pronostique péjorative de la présence de métastases cérébrales n'est pas démontrée .ainsi ,il est possible de recommander l'application d'une chimiothérapie conventionnelle aux malades qui en sont atteints .a l'inverse ,la présence d'un envahissement de la moelle osseuse est un facteur pronostique péjoratif .la relation entre ce mauvais pronostic et un risque hématologique plus élevé est vraisemblable mais n'est probablement pas l'unique explication de cet effet délétère sur la survie . De même, la présence de méta stades hépatiques est un facteur pronostique péjoratif parmi l'ensemble des sites métastatiques .il n'ya pas de données

scientifiques validées permettant de proposer un traitement spécifique en fonction du type de maladie étendue. Cependant, la conjonction de plusieurs sites de pronostic défavorable est une incitation certaine au choix de protocoles d'intensité modérée et à une vigilance particulière sur les risques d'effets secondaires.

### **e- Intensité Du Traitement :**

Quelque publication d'étude comparant une chimiothérapie standard à une chimiothérapie intensive est en faveur d'une relation dose effet (24-28).

Toutefois, d'autres études poursuivant le même objectif n'ont pas démontré de relation dose effet (29-30). Les recommandations pouvant être soutenues à la lecture de la littérature sont : le respect des doses optimales prescrites lors de la première cure (pas de sous-dosage), et l'inutilité à ce jour de la prescription en prophylaxie primaire de facteurs de croissance hématopoïétique à l'exception des protocoles nécessitant un maintien de la dose intensité et de ceux dont les risques de neutropénie fébrile excèdent 20 % des patients. L'impression des équipes qui prennent en charge beaucoup de patients serait qu'il existe un sous-groupe de malades qui tirent un bénéfice de traitements modérément intensifs tels que les traitements à quatre drogues (27,28). Ces malades ont, lors de leur présentation, un indice de performance 0 ou 1, ont pas perdu de poids et n'ont pas de comorbidités significatives (indice de Charlson < 3) au-delà de traitements que nous pourrions qualifier de modérément intensifs, les tentatives d'administration de très hautes doses (permettant au mois un doublement de la dose intensité relative) avec soutien par des cellules souches circulantes ont échoué.

### **f-Duré De Traitement :**

À la lecture des publications actuelles, il ne semble pas utile de prolonger le traitement cytostatique au-delà de 4 à 6 cycles de traitement. Cette recommandation est vérifiée par l'expérience clinique car, pour le cancer à petites cellules plus encore que pour le cancer non à petites cellules, l'essentiel du bénéfice clinique est obtenu lors de la phase d'induction.

### **g-traitement de maintenance :**

Aucune des tentatives de traitement de maintenance, suivant une première ligne active de chimiothérapie, n'a apporté l'ombre d'une amélioration de la survie globale. Citons les inhibiteurs des métalloprotéines matricielles (marimastat), le topotécan, les interférons, les anticoagulants.

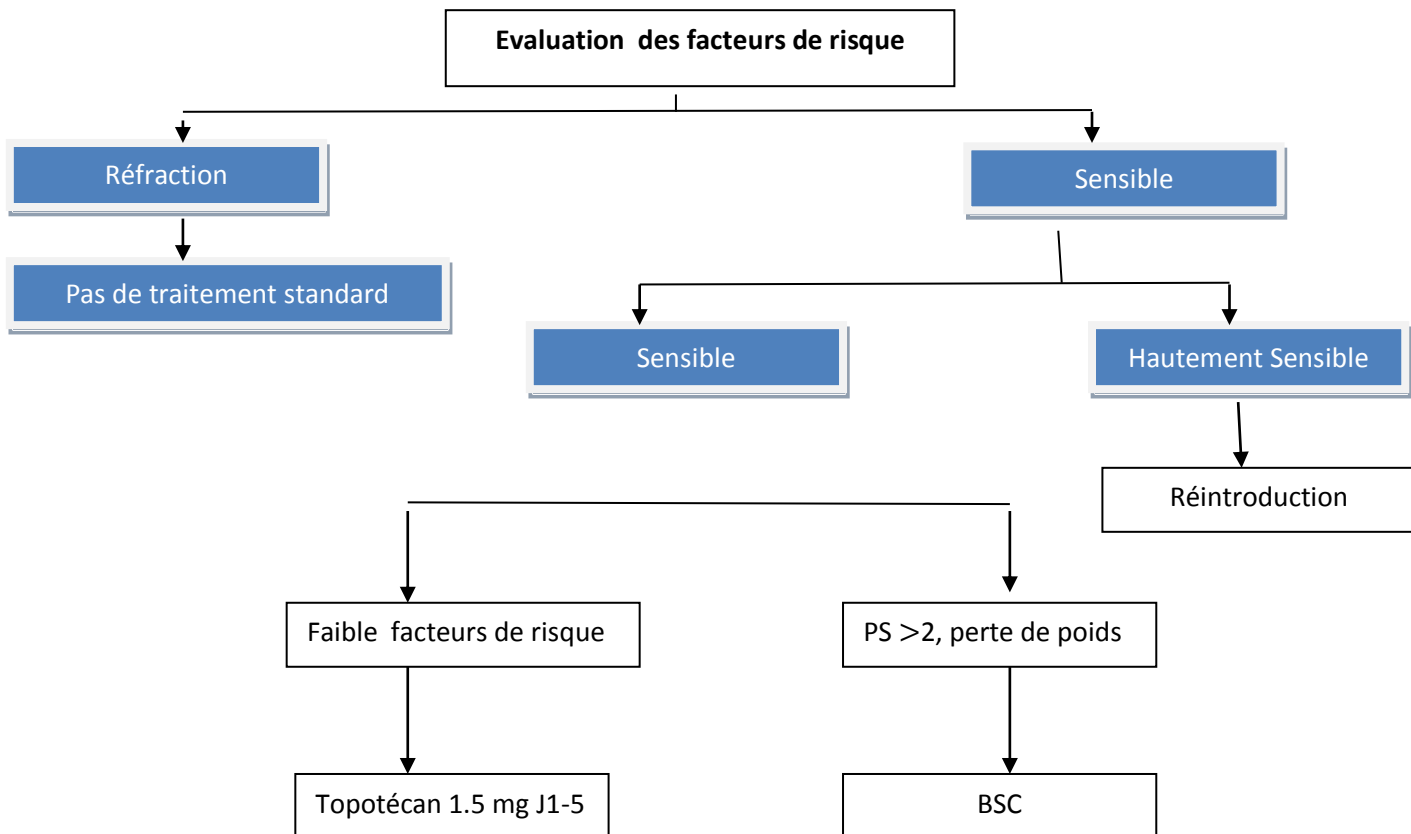
### **h-traitement de deuxième ligne :**

Près de 80% des malades atteints de cancer à petites cellules, même dans les formes les plus limitées rechutent après avoir bénéficié d'un intervalle libre plus ou moins long. Proposé ou non une chimiothérapie de deuxième ligne détermine la modalité d'association la plus pertinente. Les choix qui reposent patient par patient sur une évaluation des critères prédictifs de sensibilité de cette rechute et de tolérance d'une deuxième ligne.

Actuellement, le critère clef reconnu comme un indice de sensibilité à un traitement de deuxième ligne est un intervalle sans rechute supérieur à 3 mois après la fin de la chimiothérapie de première ligne ; cette notion est issue de l'observation de la survie de patients traités de façon homogène répartis en sous-groupes définis par la durée de l'intervalle libre. Il se peut néanmoins qu'au sein de ce deuxième groupe, dit « sensible », il existe un sous-groupe de malades rechutant plus de 6 mois après la fin de la première ligne que l'on pourrait désigner comme « très sensibles ». Les autres critères de choix du traitement de deuxième ligne sont l'indice de performance, la persistance ou non de toxicités de la première ligne, la modalité de rechute elle-même, le désir du patient. Un arbre décisionnel fondé sur ces critères peut être proposé. L'étude de phase III comparant le topotécan oral aux meilleurs soins de support pour les cancers à petites cellules en rechute a conclu à la supériorité du traitement par topotécan tant en terme de durée de survie que de qualité de vie. Cette étude pivot démontre l'unité d'un traitement de deuxième ligne dans cette indication. L'enregistrement récent du topotécan dans sa forme intraveineuse comme traitement des cancers à petites cellules a donc été entériné, tout en limitant son indication aux patients pour lesquels la réintroduction du traitement de première ligne ne paraît pas appropriée. Plus récemment, les formes orales et IV de cette molécule ont été comparées en phase III et n'ont pas été relevées d'infériorité de la forme orale. Cela a

permis la prescription de la forme orale dans la même indication ; il est en effet réaliste ,à bénéfice cytotoxique équivalent ,de privilégier la voie orale ,pour des raison de tolérance et d'une limitation du temps passé dans les unités de soins alors que la situation clinique est très précaire.

**Figure 1 : Algorithme de décision en deuxième ligne (proposition)**



#### *4-Association radiothérapie –chimiothérapie des CPC :*

##### **1. Mise en perspective de la question de la radiothérapie thoracique :**

La rechute de la maladie endothoracique est la première cause d'échec des cancers à petites cellules limités .la radiothérapie thoracique offre une opportunité d'améliorer le contrôle local.

Toutefois , l'analyse de la littérature est difficile en raison de la grande variabilité des techniques de radiothérapie et des plans de traitements adoptés .en effet , ce que nous savons de l'utilité de la radiothérapie du thorax dans les cancers bronchiques à petites cellules est bien inférieur à nos connaissances stratégique et opérationnelles de la radiothérapie dans les cancers non à petites cellules .ce dont on est sur : la radiothérapie thoracique n'est possible que chez les patients présentant un cancer bronchique à petites cellules limité –ceci est d'autant plus aisément vérifiable que de nombreuses publications considèrent qu'il faut intégrer à la définition de stage limité le fait que la tumeur puisse être incluse dans un port de radiothérapie « raisonnable » ; le bénéfice absolu de la radiothérapie est selon les méta-analyses portant sur 2140 patients de 5.1 % à trois ans et la réduction globale du risque de décès de 14 %; la modalité de radiothérapie idéale est la combinaison de la radio-et de la chimiothérapie délivrée de manière concomitante ( ce qui renforce l'indication du doublet cis platine – étoposide ) car toutes les études ayant comparé la radiothérapie concomitante à la radiothérapie séquentielle montrent un avantage de survie pour les malades recevant la première modalité .au –delà de ce point, on ne sait rien ou pas grand-chose : l'école canadienne plaide fortement pour l'introduction de la radiothérapie le plus tôt possible ,c'est –à-dire avant le 30 jour suivant le début du traitement par chimiothérapie .cette théorie soutenue par un certain nombre d'études semble également accréditée par une récente méta-analyse suggérant que le temps séparant le début du traitement (quel qu'il soit ) et la fin de la radiothérapie devrait être le plus court possible pour atteindre le maximum d'efficacité thérapeutique .cependant, une autre méta – analyse jette le trouble car elle n'a pas montré que le bénéfice d'une radiothérapie précoce soit statistiquement significatif .on ne sait pas non plus jusqu'à quelle dose monter l'irradiation si bien que les doses délivrées rapportées par les publications ne trouvent pas de rationnel précis et sont souvent frappées d'arbitraire ; ces doses sont comprises dans des fourchettes aussi larges que 45 grays à 70 grays selon les études .le fractionnement et le volume sont ,eux aussi ,l'objet de discussions et mériteraient des explorations méthodologiquement structurées .il faut cependant essayer dans ce chapitre de guider le plus objectivement possible le lecteur dans les choix stratégiques à faire en analysant la littérature existante.

## **2-Modalité de l'association :**

permettent pas de dégager une recommandation de niveau 1 .l'association concomitante semble supérieure au traitement séquentiel en termes de survie même si cette différence n'est pas tout à fait significative dans l'étude JCOG 9104 , ceci probablement par manque de puissance de l'étude paradoxalement , le contrôle local est identique dans les deux bras , ce qui laisse supposer l'obtention d'un contrôle local plus rapide dans le bras concomitant et ainsi la prévention de l'évolution micro métastatique .ces résultats sont en adéquation avec l'intérêt d'une radiothérapie précoce

## **3-Dose, fractionnement, étalement :**

La dose optimale n'est pas connue ,mais le consensus d'expert est qu'elle ne doit pas être inférieure à 45 GY .Si l'on examine les questions cruciales des modalités d'étalement de fractionnement , le niveau de preuve apporté par les études randomisées est insuffisant pour statuer clairement sur cette question .néanmoins ,la diminution du temps de traitement par le biais de l'accélération ,ou simplement par l'omission d'un « split course »,semble influencer positivement la survie globale .ceci démontre simplement que l'administration d'une radiothérapie selon une stratégie sous-optimale est ,bien évidemment ,délétère en termes de survie .les essais pariant sur la supériorité des traitements alternés ou hyper fractionnés ,par définition , de manière plus courte ,sont restés négatifs .de manière générale , la survie semble influencée par la repopulation tumorale entre deux fractions de radiothérapie et ce malgré l'adjonction alternée de chimiothérapie.

On retiendra de la littérature que le seul essai positif en survie est celui pour lequel une dose de 45Gy est administrée de manière accélérée et hyper fractionnée avec 2 fractions journalières de 1,5 Gy et un étalement de 3 semaines (49).L'équivalent biologique en fractionnement classique est bien entendu supérieur à45 Gy. Les 36% d'échecs locaux relevés dans cet essai laissent entrevoir l'intérêt de l'intensification de la radiothérapie. L'effet\_ dose semblait donc influencer le contrôle local sans impact sur la survie.

#### **4-Volume :**

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

En premier lieu, se pose le problème de l'irradiation après réponse à la chimiothérapie une étude prospective a randomise des patients répondeurs partiels après chimiothérapie entre une radiothérapie du volume tumoral initial et une radiothérapie sur le volume post induction.

Aucun différence en termes de contrôle local ou de survie n'a été mise en évidence entre les deux bras de traitement .une deuxième étude rétrospective de la mayo clinic a comparé une irradiation prenant en compte le volume tumoral primitif initial , à une irradiation de la lésion primitive résiduelle après chimiothérapie .aucun différence de contrôle local ou de survie n'a été notée entre les deux groupes en second lieu ,l'irradiation prophylactique médiastinale est discutée .toute les grandes étude randomisées publiée utilisaient une radiothérapie conventionnelle en deux dimension avec une irradiation médiastinale large .

le principal obstacle était la toxicité oesophagienne et ce d'autant plus que cette radiothérapie était pécore et concomitante à la chimiothérapie pour des contrôles locaux médiocres de l'ordre de 40 % par analogie aux carcinomes bronchiques non à petites cellules ,certaines équipes propose une radiothérapie conformationnelle à forte dose du volume tumoral seul sans irradiation médiastinale prophylactique , pour essayer d'améliorer l'index thérapeutique .il est bien évident que si le médiastin non envahi n'est pas inclus dans le volume traité , une bonne partie de celui –ci est inclus dans le volume irradié c'est à –dire dans l'isodose 50%.

#### **5-irradiation prophylactique de l'encéphale :**

L'irradiation prophylactique cérébrale doit être proposé à tout patient porteur d'un carcinome bronchique à petite cellules en rémission complète après chimiothérapie .elle permet une réduction du risque de métastases cérébrales de l'ordre de 40% et une amélioration de 5.4% de la survie globale à 3 ans .des patients métastatique ont été inclus dans plusieurs études randomisées et l'étude de sous –groupes de la méta-analyse de l'IGR ne semble pas démonter de différence d'efficacité entre les patients à maladie limitée et les patients métastatiques d'emblée .la radiothérapie prophylactique encéphalique mérite donc d'être proposée aux patient en réponse quel que soit le stade initial de la maladie .

La dose totale optimale n'est pas connue, néanmoins, l'effet dose semble réduire le risque d'évolution cérébrale sans impact sur la survie. L'essai intergroupe PCI99, comparant une dose de 25 Gy à une dose de 36 Gy, teste précisément cette hypothèse. Bien qu'un moyen terme aucune détérioration neuropsychologique n'ait été mise en évidence dans les études randomisées, il semble prudent, pour ne pas s'exposer à des risques à long terme, de maintenir une dose par fraction inférieure à 2.6 Gy et d'éviter la chimiothérapie concomitante. Plus récemment le rapport final de cette étude n'a pas fait apparaître de bénéfice pour des doses élevées 36 Gy et laisse redouter une plus forte toxicité neurologiques à long terme. Il ne faut donc pas dépasser les doses usuelles d'IPC. La précocité de l'IPC semble garantir un meilleur contrôle local, mais les délais de mise en traitement ne sont pas précisément connus.

### *5-Existe-t-il une place pour la chirurgie des cancers bronchiques à petites cellules ?*

Cette question fut largement débattue, les partisans de la chirurgie des cancers bronchiques à petites cellules faisant observer que les patients survivant à long terme avaient, dans une proportion importante, bénéficié à un moment d'une chirurgie. Au contraire, les arguments contrinterventionnistes en matière de cancers bronchiques à petites cellules objectaient que la maladie est exceptionnellement limitée à un stade purement localisé et que la sous-évaluation de la maladie métastatique microscopique est leurre laissant place aux arguments pro-interventionnistes. Les deux décennies passées ont montré que la maladie métastatique était beaucoup plus fréquente qu'on ne le croyait. La précision des investigations morphologiques et le développement des explorations métaboliques sont venus confirmer la sous-évaluation du caractère extensif du cancer à petites cellules. À la vérité, ce n'est certainement pas l'opposition des techniques médicales et chirurgicales qui se joue en matière de cancers bronchiques à petites cellules mais plutôt leur complémentarité. Il faudrait ici démontrer que l'on peut très bien justifier la chirurgie des cancers bronchiques à petites cellules localisés sur le même argumentaire qui a servi de rationnel de la radiothérapie des formes limitées au thorax de cancers bronchiques à petites cellules. Dès la fin des années 80, le postulat d'une maladie microscopique métastatique était admis, mais ceci n'avait pas pour corollaire obligatoire l'inutilité d'un traitement localisé tel que la radiothérapie. L'hypothèse était que, pour une proportion de patients aux stades localisés, la proposition d'un traitement radiothérapie complémentaire à la chimiothérapie n'était pas paradoxale. Le principe veut que l'on considère la maladie microscopique métastatique comme intégralement traitée par la chimiothérapie; au sein du site primaire par contre la multi différenciation et l'émergence de clones chimio-



résistants fait le lit des rechutes et des échec secondaires du traitement .dans ces conditions ,une thérapie localisée synergique de la chimiothérapie ,en l'occurrence la radiothérapie , pourrait être utile .cela fut démontré par diverses méta-analyses .le corrélat est alors que la chirurgie puisse être proposée dans des situations ou la résection de lésions tumorales au site primaire paraît possible .ceci est la théorie ,car il faut pas perdre de vue le caractère éminemment complexe de l'exérèse des cancers bronchiques petites cellules ,particulièrement lorsque sont concernées des atteintes initiales de stade T4 ou N 3 .plus simples sont les rares cas de nodules périphériques dont l'histologie révèle qu'il s'agit d'un carcinome bronchique à cellules très limitées et ou la question posée est plutôt celle d'une chimiothérapie adjuvante .celle –ci ,bien qu'uniformément proposée dans ces cas ,ne s'appuie sur aucune étude de phase III .En effet ,rien ne démontre que ces stades très localisés de carcinomes bronchiques à petites cellules aient le même comportement biologique que les classiques cancers bronchiques à petites cellules à présentation massive au niveau thoracique ,voire métastatiques d'emblée .quel que soit l'avenir de la chirurgie des cancers à petites cellules ,celle –ci paraît à l'évidence limitée à un nombre très sélectionné de cas et fait appel à des techniques opératoires complexes.

### *6-Commentaires pratiques :*

- incidence épidémiologique, bien qu'en retrait sur les trois décennies passées, reste élevée ; les meilleures stratégies de traitement ne permettent pas plus ,à ce jour ,que 5-10 % de survie à long terme dans les stades étendus et 15-20% dans les stades limités
- la chimiothérapie est le traitement de référence parce que le cancer à petites cellules est fréquemment métastatique et peut être considéré, au moment du diagnostic ,comme une maladie générale déclarée ou potentielle ,elle est fondée sur le doublet sel de platine –étoposide
- il est recommandé de proposer aux patients présentant, lors du diagnostic ,un stade limité ;l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie thoracique
- cette association chimiothérapique doit idéalement être faite selon une modalité concomitante ; l'introduction précoce de la radiothérapie améliore le résultat en termes de survie
- l'irradiation cérébrale prophylactique est indiquée chez les patients en rémission complète après chimiothérapie quel que soit le stade initial de la maladie
- en situation de rechute, l'orsqu'il y'a un intervalle libre par rapport à la fin de la première ligne de chimiothérapie, le topotécan, analogue hydrosoluble de la camptothécine augmente la survie. l'Amrubicine pourrait être dans cette situation une alternative offrant une efficacité similaire

- lors d'une rechute de cancer à petites cellules, l'algorithme décisionnel doit tenir compte de l'intervalle libre depuis la fin de la première ligne ; en effet, cet intervalle guide le choix entre l'introduction du topotécan ou la réinduction du traitement qui avait permis l'induction de la première ligne.

## **b-Traitement du cancer bronchique non à petite cellule :**

### *A-introduction :*

Les CBNPC représentent plus de 80% des cancers bronchiques. Parmi ceux-ci, environ 70% sont des cancers de stade III ou IV de mauvais pronostic. La survie à 5 ans est d'environ 60% pour les cancers de stade I et de 40% pour les cancers de stade II et de 10 à 20% pour les cancers de stade III. La médiane de survie chez les patients atteints d'un CBNPC de stade IV est cependant passée de 8 mois, toutes histologies confondues, lors de la publication de l'essai ECOG comparant quatre doublets de chimiothérapie en 2002, avec seulement 10 % des patients vivants à 2 ans, à 15 mois dans les derniers essais de chimiothérapie de maintenance dans les carcinomes non – épidermoïde et plus de 20 % de patients vivants à 2 ans.

De même, l'INCA rapporte une augmentation de la survie globale à 5 ans (largement influencée par le pronostic des stades métastatique ou localement avancés, largement majoritaires) de 1% en 2000 à 14 % en 2010. De fait, compte tenu de la grande fréquence des CBNPC tout progrès thérapeutique, même minime est susceptible de se traduire par un bénéfice concernant un nombre élevé de malades et cette amélioration globale du pronostic est le fait d'amélioration thérapeutique ayant surtout concerné les cancers non épidermoïde par l'émergence de nouveaux cytotoxiques plus efficaces dans cette catégorie de patients, de stratégies de chimiothérapie de maintenance, et de traitement ciblant des altérations moléculaires additives telles les mutations de l'EFGR concernant 12% des patients caucasiens, essentiellement non fumeurs (n'ayant jamais fumé ou « petits » fumeurs ou sevré depuis plus de 10 ans)

## ***B-Traitements :***

La stratégie thérapeutique des CBNPC doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) ou pneumologue ,oncologues médicaux ,oncologues radiothérapeutes ,chirurgies ,radiologues et anatomopathologistes ,mais aussi spécialistes des soins de support oncologiques doivent impérativement être présents dans le suivi ultérieur ,la stratégie choisie devra être réévaluée à plusieurs reprises ,tout changement de stratégie devant être validé en RCP .la chimiothérapie CT peut être prise en charge par le pneumologue à condition qu'il possède une compétence officiellement reconnue en oncologie (compétence ordinaire ou DESC de cancérologie )et exerce dans un établissement de santé autorisé par son agence régionale de santé à l'exercice de la chimiothérapie , autorisation soumise à un seuil d'activité et à la réunion de plusieurs critères ,dont la continuité des soins et la formalisation d'un accueil spécialisé des urgences de cancérologie (notamment hémoptysie et neutropénies fébriles en matière de cancérologie thoracique )

La collaboration avec le médecin généraliste à tous les stades de la maladie est fondamentale et l'envoi des comptes rendus de RCP, la tenue d'un cahier de liaison, la remise d'un programme personnalisé de soins au patients et la mise en place de numéros d'appels d'urgence constituent des objectifs indispensables à la qualité de la prise en charge.

### **1/ Cancers bronchique résécable :**

#### **❖ Chirurgie :**

#### **✓ Dans les stades précoces :**

Son rôle est admis par tous .il s'agit d'avis d'experts fondés sur l'expérience clinique et non de déduction à partir d'»études randomisées .une étude japonaise a cependant montré qu'un cancer bronchique ,même de stade précoce ,reste un cancer grave ,requérant lorsqu'elle est possible une résection complète .en effet dans cette série de patients dont le cancer avait été dépisté alors qu'ils étaient asymptomatiques ,un certain nombre n'a pas été opéré ,soit du fait d'une contreindication générale ,soit du fait d'un refus de leur part .moins de 20% d'entre eux étaient vivants à 5 ans ,le décès étant ,dans plus de 80 % des cas , lié au cancer ,alors que la survie des cancers de stade I opérés est de l'ordre de 60 % à 5 ans.



## ✓ Type de résection :

L'intervention de choix est, chaque fois que possible, la lobectomie, dont les complications postopératoires sont nettement moindres que dans la pneumonectomie (4 vs 8%) avec des résultats identiques, mais avec une possible différence de morbidité entre le côté droit et le côté gauche, le pourcentage de complications de suture semblant moins élevé pour les pneumonectomies gauches, notamment après chimiothérapie néo adjuvante. L'intérêt des résections limitées telles que les segmentectomies ou les résections atypiques n'est pas démontré. Au contraire, une étude prospective randomisée historique avait rapporté une augmentation significative du taux de récurrence locale et une diminution des taux de survie dans le groupe exérèse limitée vs lobectomie. Une autre étude avait analysé les données chez des patients porteurs de cancers classés TINOMO ayant bénéficié, pour certains, d'une résection atypique par thoracotomie ou par chirurgie vidéo assistée, et pour les autres d'une lobectomie. Les taux de survie étaient significativement moins élevés dans le groupe « résection limitée » que dans le groupe « lobectomie » cependant, cette différence était liée à un excès de décès non liés au cancer. De fait, le problème des résections limitées est celui du risque de récurrence locale et la distinction entre segmentectomie, dans laquelle les limites anatomiques sont respectées

A été reprise récemment par des auteurs européens. La question de l'étendue de la résection a été récemment réétudiée pour les chirurgies vidéo-assistées, dans une série rétrospective multicentrique de taille respectable (411 CBNPC de stade I) retrouvant le même différentiel de survie à long terme (à 5 ans) entre lobectomie ou segmentectomie vidéo assistées (82.1 à 87.2% de survie à 5 ans) et résections atypiques (55.4% de survie à 5 ans, hazard-ratio de surmortalité = 4.3 en analyse multivariée), la surmortalité étant liée au terrain à risque des patients pour lesquels une résection atypique était choisie, biais classique de telles études rétrospectives. La seule étude multicentrique de phase II prospective, celle du CALGB, avait proposé d'associer à la résection vidéo-assistée de tumeurs cT1 en wedge, chez des patients ayant une fonction respiratoire altérée (VEMS 40% de la théorique), une irradiation adjuvante de 56 Gy. Cette étude s'est avérée beaucoup moins probante que les données rétrospectives précédentes, rapportant une conversion forcée en thoracotomie dans 17% des cas, une sous-évaluation du T dans 28% des cas (pt2), des marges envahies chez 5/58 (8.6%) des patients. Seulement 28 patients ont pu avoir la radiothérapie planifiée, compliquée dans 3 cas par une toxicité pulmonaire de grade 3 (20). La survie s'est avérée décevante, seulement 29% à 5 ans pour les PT1NO, avec 4% de mortalité péri opératoire et 10% de bullage postopératoire prolongé une alternative : la radiothérapie stéréotaxique ?

Les progrès de la robotisation appliqués à la radiothérapie stéréotaxique permettent de proposer des traitements locorégionaux à visée « curative » aux patients atteints d'une

petite tumeur pulmonaire de stade I (T1NO) (21) ,inopérables fonctionnellement (insuffisance respiratoire sévère ,comorbidités cardiovasculaires lourdes ) ou jugés trop âgé (au delà de 80 ans )

La radiothérapie stéréotaxique robotisée par CYBERKNIFE TM utilise des systèmes permettant une véritable « traque » de la tumeur donnant lieu à une irradiation hyper focalisée et hypo fractionnée .cette technologie permet de suivre le déplacement de la tumeur lors des mouvements respiratoire ,grâce à différents modes de tracking basé sur l'imagerie RX : le mode fiducial TM ,nécessitant la pose de 2 à 4 fiduciaires (clips radio opaques au sein ou à proximité immédiate de la tumeur ,avec risque de pneumothorax lors de l'implantation ,et les systèmes Xsight Lung TM et Xsight Spine TM basés respectivement sur le traitement de l'image des densités pulmonaire et rachidiennes .du fait de la mobilité des cible pulmonaire durant l'irradiation ,le patients respirant normalement ,ces modes de tracking seront de préférence associés au système de suivi respiratoire synchrony TM permettant de corrélér et d'ajuster la position de la tumeur en fonction des mouvements respiratoires (diode électroluminescentes posées sur le patients ) .cette technologie permet ainsi de délivrer une dose importante dans un volume limité (réduction des marges liées à l'incertitude du positionnement de la tumeur ) ,avec une décroissance de dose très rapide en dehors de ce volume ,ce qui limite les risques de toxicité notamment pulmonaire de ces fortes doses .

Les indications sont réservées aux tumeurs plutôt périphérique ,bien que certaines équipes néerlandaises rapportent leur expérience de tumeurs plus centrales ,entre 15 et 60 mm de grand axe ,dont la définition du NO repose sur une TEP pré thérapeutique (22) et /ou une exploration EBUS .le plus fréquemment 3 séances de 20 grays (dose biologique équivalente de 180 gy ) ont été proposées pour les lésions parenchymateuses et 5 séances de 12 Gy (dose biologique équivalente de 132 Gy ) pour des lésions plus proches du médiastin dans le cadre d'études prospectives de phase I et II

2/cette technologie permet de véritablement « sculpter » un volume d'irradiation avec une précision millimétrique ,par une certaine de faisceaux délivrés au cours de la séance ;dont la durée est longue (une à deux heures en moyenne ) ,avec des moyens variés de contention ,non invasifs et adaptés à chaque patients (réduction des mouvements ou asservissement respiratoire permettant le suivi en temps réel des mouvements de la tumeur durant la respiration ) la littérature permettant d'évaluer cette nouvelle technologie est essentiellement faite de séries rétrospectives monocentriques ,rapportant des expériences qui remontent cependant à 2005 pour les investigateurs japonaise ,multicentrique ,a été rapportée pour la première fois en 2007 chez 257 patients consécutifs avec CBNPC de stade I .dans cette série ,une dose biologique de 180 Gy s'avérait peu toxique (4.5 % de toxicité pulmonaire de grade 2 ) et permettait l'obtention d'une survie à 5 ans de 70.8% (contre moins de 31 % à 5 ans lorsque la dose biologique équivalente était inférieure à 100 gy )

Et un contrôle local de 91.6%.

Les auteurs néerlandais ont confirmé ces données et les schémas de doses et fractionnements Timmerman, mais avec une survie à 2 ans de seulement 64% avec moins de 3% des patients présentant une toxicité pulmonaire retardée de grade 2.

L'expérience néerlandaise entre 2003 et 2009 a été récemment remise à jour avec 445 patients présentant une tumeur périphérique, 63 une tumeur centrale et un suivi médian de 35 mois. un décès de cause probablement respiratoire est rapporté chez 9 patients, avec 5 toxicité pulmonaire de grade 3. à trois ans le contrôle local était respectivement de 92.6 et 90.2% pour les tumeurs périphérique et les tumeurs centrales les survie globales étant de façon inattendue meilleurs pour les tumeurs centrales (64,5 % à 3 ans).

Que pour les tumeurs périphériques (51,1% à 3 ans,  $p=0.09$ )(28). Ces auteurs, comme dans la plupart des séries publiées, ont traité plus 50% de leurs patients sans histologie formelle de cancer, puisqu'il s'agissait de petites tumeurs « mal situées » anatomiquement (apex), chez des patients fragiles inopérables et chez qui le risque d'un pneumothorax post ponction sous scanner ne pouvait être pris. dans leur série, il n'y avait pas de différence de survie entre les patients chez qui une histologie de cancer avait été obtenue ( $n=209$ ) et ceux traités sans histologie ( $n=382$ ), sur la foi d'une évolutivité radiologique d'allure tumoral, sur deux scanners à distance, et d'une captation importante de FDG glucose en TEP.

Dans les cancers comportant une extension ganglionnaire médiastinale N2  
Le seul essai de phase III sur la place de la chirurgie dans les CBNPC-N2 d'emblée résécable (RTOG 93-09) a été rapporté en 2009 (30).

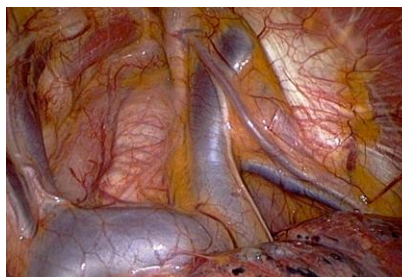
Après une chimio radiothérapie d'induction les patients étaient randomisés entre chirurgie puis CT ou CT seul. la survie sans rechute était meilleure dans le bras chirurgie (14 mois vs 11.7 mois ;  $p=0.02$ ) mais avec une survie globale à 3 ans qui n'était pas statistiquement différente entre les deux bras (38 vs 33 %).

Néanmoins, pour les patients répondeurs à la CT et qui avaient pu bénéficier d'une lobectomie, la chirurgie prolongeait de façon significative la survie, alors qu'aucun bénéfice de survie n'était observé chez les patients pour qui une pneumonectomie s'était avérée nécessaire à la résection complète.

Un autre essai, européen, est souvent opposé à l'essai précédent mais a inclus des patients différents, puisque considérés comme d'emblée inopérables. ces patients avec différents, puisque considérés comme d'emblée inopérables. ces patients avec CBNPC et extension ganglionnaire N2 jugée non résécable d'emblée, appréciation manifestement subjective et variable selon les équipes, recevaient une chimiothérapie

première puis étaient randomisés entre la chirurgie ,si la résecabilité était admise à ce stade (en général en cas de bonne réponse ) et la radiothérapie .malgré un excellent taux de réponse de la chimiothérapie néo adjuvante de 61% ,seuls 334 /579 (57 % ) patients éligibles ont pu être randomisés .sur 154 patients opérés ,14 % n'ont eu qu'une chirurgie exploratrice et seulement 50% ont eu une résection complète (dont 42 % de « down-staging » et 5% de réponse histologique complète ) la mortalité opératoire a été de 4% une radiothérapie postopératoire a pu être administrée chez seulement 40% des patients opérés. A l'inverse chez les patients randomisés dans le bras radiothérapie ,un seul cas de pneumopathie radique mortelle a été observé ,avec 4 % de pneumopathie radique de grade  $\geq 2$  .les médianes de survie et survies à 5 ans n'étaient pas différentes entre les deux bras respectivement 16.4 et 17.5 mois 15.7 et 14 % de survie à 5 ans pour respectivement les bras chirurgie et radiothérapie .dans cette population de patients ,porteurs de tumeurs sans doute plus volumineuses que dans l'étude nord-américaine ,la chirurgie n'a donc pas fait la preuve de sa supériorité par rapport au seul traitement médical (chimiothérapie première suivi de radiothérapie).

#### ✓ Curage ganglionnaire :



Sa pratique permet de préciser au mieux le staging tumoral et elle fait maintenant l'objet d'un consensus quasi général.

Le bénéfice du curage avait suggéré dans une étude non randomisée qui s'intéressait au traitement adjuvant des CBNPC de stades II et IIIA.la pratique du curage ganglionnaire était libre certain malade bénéficiaient d'un curage ganglionnaire médiastinale alors que d'autre avait un simple échantillonnage et était un élément de stratification.

Le pourcentage de N1 et de N2 n'était pas significativement différent entre les deux groupes mais la médiane de survie était plus importante dans le groupe ayant eu un curage complet et ceux notamment en cas de lésion du poumon droit (66,4 vs 24,5bmois ; p=0.001).

Certain équipes ont proposé la réalisation ou non curage ganglionnaire complet en fonction de l'envahissement éventuelle du ganglion « stellaire »utilisant les techniques variées isotopique ou non isotopique. Cependant, l'envahissement ganglionnaire ne se fait obligatoirement par contiguïté et il a été décrit des atteintes médiastinales sans envahissement des ganglions hilaires (« skip metastase »).

Deux études randomise ont établie la place du curage ganglionnaire :

-une étude prospective randomisée de phase III a clairement démontré un bénéfice sur la survie en faveur du curage ganglionnaire comparé au simple « échantillonnage » ce bénéfice a été démontré de façon significative ( $p=0.0001$ ) chez 268 patient.

- L'analyse intermédiaire d'une autre étude randomisée portant sur 1111 patients enrôlés dans un essai de phase III comparant curage et échantillonnage montre l'absence de différence significative de mortalité ou de morbidité entre les deux techniques. enfin l'étude ACOSOGZ0040 a montré que la détection de métastase occulte, dans le curage ganglionnaire médiastinale, par une étude systématique immunohistochimique des ggs du curage avec un anticorps anti-cytokératine chez 1047 patients opérés d'un CBNPC de stade I retrouvait de métastases ggs occultes dans 22.4% des ggs analysées, permettant de prédire une survie sans progression, une survie globale significativement plus courte (HR 1.58 et 1.50) (36,38)

La radiothérapie post-opératoire (RT) :

De nombreux essais randomisés ont étudié la place de la RT médiastinale après résection complète de CBNPC opérés dans de bonnes conditions carcinologiques qu'il s'agisse de cancer de stade I ou II aucune différence significative en terme de survie de récurrence locale ou à distance n'a pu être mise en évidence entre les groupes chirurgie exclusive et chirurgie-RT. La méta-analyse sur données individuelles de neuf de ces essais va dans ce sens montrant l'absence de bénéfice global et même un effet délétère dans le stade I et II (42). cependant, cette méta-analyse est controversée car les modalités techniques de la RT étaient très variables d'essai à l'autre et était déjà « datées » dans ces essais souvent anciens : dose totale variant de 30 à 60 Gy, utilisation de télécobalt pour certains patients, volume irradié non évalué, absence de détermination des fonctions respiratoires postopératoires, etc.

Malgré ces critiques, on peut considérer avec un niveau de preuve élevé, qu'il ne faut pas pratiquer de RT médiastinale après l'exérèse en curative de CBNPC stade I ou II. La question reste en revanche non résolue pour les cancers réséqués avec envahissement ganglionnaire de type N2, et a été révisée avec la publication des données de la grande base de données nord-américaine SEER, montrant un impact pronostic favorable de la RT (administrée selon des modalités « modernes ») dans les N2 (43). L'étude française randomisée de phase III IFCT-0503 « Lung-Art » est en cours de recrutement, dans 40 centres IFCT et EORTC, pilotée par l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) et a déjà randomisé 150 patients avec CBNPC, N2 confirmé histologiquement et opérés de façon satisfaisante (RO) avec curage médiastinale, une radiothérapie adjuvante à l'abstention, après chimiothérapie adjuvante (44). Enfin, pour la majorité des auteurs et en l'absence de tout donnée d'essai clinique contrôlé, une irradiation post opératoire est par ailleurs indiquée en cas d'atteinte T3 par envahissement pariétal, centré sur les clips chirurgicaux.



## ❖ Chimiothérapie :

### \* En post opératoire :

Jusqu' en 1993, la place de la CT adjuvante dans les stades précoces est restée très controversées. L'analyse de la littérature montrait des résultats divergents d'un essai à l'autre.

C'est la méta-analyse publiée en 1995, portant sur les données individuelles de 52 essais randomisés de CT dont 14 portant sur la CT, qui a permis de conclure à un effet délétère des CT à base d'alkylants ( augmentation du risque de décès de 15% dans ce groupe), mais à un effet bénéfique des CT à base de cisplatine avec diminution de 13% du risque de décès et gain de survie de 5% à 5 ans 23 (45).

Depuis, plusieurs essais ont été publiés ou rapporté. Deux de ces essais, le Big Lung Trial (BLT)(46) et un essai italien, l'ALPI(47) , sont négatifs, mais avec pour le BLT de gros problème méthodologique et un hasard ratio (HR ) pou l'essai ALPI à 0.49 montrant une tendance non significative au bénéfice, probablement par manque de puissance .

Cinq autres essais publiés ou rapportés depuis 2004 ont, à l'inverse, apporté des données allant dans le sens d'une efficacité de la CT :

-l'essai IALT a objectivé un bénéfice significatif de survie globale à 5 ans supérieur à 4% chez 1867 malades atteints de cancers opérés de stade I, II et IIIA (48). Cependant, avec un recul médian de 7,5 ans, ce bénéfice n'était plus retrouvé du fait d'une surmortalité tardive dans les bras chimiothérapie (49), dont les causes sont discutées : Une surmortalité non liée au cancer, mai pouvant être chimio induite (toxicité cardiovasculaire au long terme ?) a ainsi été évoqué sans être prouvée.

- Un essai avec une pro drogue fluoro-uracile(UFT) (27), administré pendant les deux ans post opératoires, a objectivé un gain de survie également significatif, confirmé par plusieurs essai ayant fait l'objet d'une méta-analyse (50), majoritairement menés au japon. Ces données mériterait confirmation dans les pays occidentaux du fait de probables différences pharmacogénétique entre caucasiens et Asiatique dans le métabolisme de cette prodrogue.
- Un essai concernant exclusivement les cancers de stade IB (selon l'ancienne classification TNM ) et comparant l'association chirurgie puis carboplatine et paclitaxel à la seul chirurgie a été rapporté comme positif à l'American society of clinical oncology (ASCO) en 2004 ,puis comme négatif à l'ASCO en 2006 et dans la publication définitive avec un recul évolutif plus important ,mais avec une séparation nette des courbes de survie témoignant d'un vraisemblable manque de puissance néanmoins ,il existait un bénéfice significatif pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm .
- En fin, deux essais ont apporté des données essentielles :
- l'essai canadien JBR 10 portant sur des cancers de stade IB et II comparant l'association chirurgie puis cisplatine et vinorelbine à la seul chirurgie a démontré un

gain de survie significatif de 15 % à 5 ans et une diminution du risque de décès de 30 % (HR = 0.7 ; p=0.0022) avec cette chimiothérapie adjuvante

- un autre essai très proche, de par la chimiothérapie administrée, mais mené cette fois dans les stades IB, II et IIIA, l'essai ANITA, comparant également l'association chirurgie puis cisplatine et vinorelbine à la seule chirurgie, a objectivé avec un suivi médian de 7 ans, un gain de survie significatif et supérieur à 8 %, allant de

13% pour les stades II à 16% pour les stades IIIA, et sans différence significative de bénéfice pour les stades IB, ni entre carcinomes épidermoïde et non-épidermoïde.

Ces études ont été reprises dans la méta-analyse de 2006 sur 30 essais et 8147 patients, confirmant un gain absolu de survie à 5 ans de 5.4 % (HR=0.87) en faveur de la chimiothérapie postopératoire, soulignant la nécessité d'une dose minimale efficace de 300 mg/m<sup>2</sup> (soit au moins 4 cures à 75 mg/m<sup>2</sup>), l'option du carboplatine pouvant être retenue, le doublet de cisplatine-vinorelbine étant le mieux validé (HR= 0.80 ; IC 95 % ( 0.70-0.91), car ayant concerné le sous-groupe le plus important de patients (n=929). Enfin, il est probable que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante existe aussi pour les stades IB de plus de 4cm avec deux études de sous-groupe concordantes : dans JBR10 :HR=0.66.IC95%(0.39-1.P=0.13.mais avec un test d'interaction significatif à 0.02 par rapport aux tumeurs de moins de 4cm ;dans CALGB : HR= 0.69 ,IC95% (0.48-0.99) ,P=0.043.ce seuil de 4cm correspond à des tumeurs T2a (entre 3et 5cm de grand axe) dans la nouvelle classification.

Tous les patients ne tirent cependant pas bénéfice de la CT adjuvante. Un grand intérêt est porté actuellement aux facteurs pronostics (qui prédisent la survie indépendamment du traitement administré) et aux facteurs prédictifs d'efficacité de la CT. Le développement de tels marqueurs prédictifs se heurte cependant à de nombreux biais méthodologiques(57). Ainsi le marquage immuno-histochimique ERCC1 (excision repair cross complementary group 1), l'une des enzymes qui répare les cassures de l'ADN induite par le cisplatine, a-t-il été étudié sur 761 prélèvements chirurgicaux de CBNPC collectés de façon rétrospective à partir des 1867 patients inclus dans l'essai IALT (58). Une sur-expression était associée à une survie prolongée dans le groupe contrôle démontrant la valeur pronostic favorable de ce marqueur (tumeur plus stable génétiquement réparant mieux leur ADN et accumulant moins de mutations «agressivité»). à l'inverse chez les patients ayant une faible expression d'ERCC1, la survie du groupe traité par chimiothérapie adjuvante était significativement plus longue que celle du groupe contrôle, suggérant un effet bénéfique du platine restreint à ce sous-groupe de patients, et donc une valeur prédictive d'ERCC1 sur la sensibilité aux sels de platine (test d'interaction significative). cette valeur prédictive se confirmait avec un recul de 7.5 ans alors que le bénéfice de

la chimiothérapie était perdue dans l'ensemble de la population. Étant donné à ce jour cette valeur prédictive n'a pas été confirmée par des études prospectives, mais dans l'essai de la chimiothérapie néo adjuvante IFCT0002 (G. Zalcman, WCLC2011, et article sous presse) ni dans l'analyse « poolée » de plusieurs essais de chimiothérapie adjuvante (bio-LACE, sous presse), possiblement du fait d'une variabilité des lots d'anticorps commercialisés contre ERCC1 ne permettant pas de recommander l'utilisation de ce marquage en routine. À l'inverse l'expression de MSH2, une autre protéine de réparation de l'ADN, s'est avérée intéressante dans l'étude IALT avec la même valeur prédictive se confirmant à 7.5 ans (59), mais qui a été retrouvée dans d'autres cohortes de patients G. Zalcman, WCLC2011 avec un anticorps plus spécifique et mieux validé notamment dans les cancers colorectaux mais qui méritent aussi une validation prospective comme le recommande le météorologiste espère de la FDA (60). Enfin d'autres bio-marqueurs pronostics ou prédictifs vont nécessiter une validation prospective, comme la signature d'expression de 15 gènes décrites dans l'essai GBR10 (61) dont la valeur pronostic péjorative importante (HR=15 ; P inférieur à 0.001) a été validée dans quatre cohortes indépendantes différentes de GBR10, mais dont la valeur prédictive n'a pas encore été validée.

#### \* En préopératoire :

Le concept de CT pré opératoire repose sur le modèle de Goldie et Glodman, selon lequel le nombre de cellules chimiorésistance augmente avec la taille tumorale. Cette hypothèse plaide pour une plus grande efficacité de la CT à un stade précoce de la maladie avec comme objectifs la destruction des micro métastases, d'une part et la réduction de la masse tumorale d'autre part. Sa faisabilité a été démontrée dans de nombreuses études de la phase 2. Deux études historiques de phase 3 mais interrompues précocement et sujettes à des biais importants, dont des effectifs faibles (60 au total pour les deux bras dans les deux études), on conclue à son efficacité chez les patients atteints de CBNPC de stade 3 –N2. De 1991 à 1997, un essai français multicentrique et prospectif a été mené chez des patients de stade 1 (sauf T1NO) 2 et 3A randomisés entre un bras expérimental comportant deux cycles de CT par platine ifosfamide et mytomicine (MIP) suivis d'une chirurgie, et un bras de chirurgie première. Les patients recevaient une RT complémentaire (60gy sur six semaines) en cas d'atteinte histologique classée p T3 et /ou pN2 et les patients répondeurs à la CT recevaient deux cycles supplémentaires de CT en porto opératoire.

373 patients ont été inclus, dans le bras CT, le taux de réponse objective était de 65 % (réponse complète : 11 %) seulement 5.6% des patients étaient en progression

tumorale et 93.3 % des patients du groupe expérimental ont été opérés . un excès de toxicité a été observé dans le bras expérimental : la mortalité postopératoire était notamment de 8.9 % dans le bras CT contre 5.1 % dans le bras chirurgie ,cette différence n'étant pas significative ( $p=0.16$ ) .cet excès de toxicité apparaissait essentiellement pour les formes comportant une extension ganglionnaire .l'analyse en termes de survie objectivait une différence de 11% et 10% à 3 et 5 ans .cette différence n'est cependant pas significative ( $p=0.06$ ) dans la population global malgré un HR à 0.78 témoignant d'un manque de puissance .par contre ,dans une analyse par sous -groupe ,l'action de la CT apparait bénéfique dans les stades précoces I et II

L'étude IFCT 0002 a testé chez 528 patients de stade I et II deux doublets de chimiothérapie à base de sel de platine et deux modalités (soit tout préopératoire ,soit encadrant le geste chirurgical ) sans rapporter de différences significative pour une modalité plutôt qu'une autre ,indiquant que la compliance est significativement meilleure en préopératoire qu'en postopératoire ,puisque en préopératoire 15 % de patients répondeurs de plus ( $p=0.0011$ ) que dans le groupe périopératoire ont pu recevoir 3 ou 4 cures .

D'étude du SWOG S 9900 randomisant 3 cures de carboplatine -paclitaxel préopératoire à la chirurgie d'emblée ,a été interrompue précocement lors de la publication des résultats du IALT , après seulement 354 patients randomisés (600 étaient prévues ) ;certains investigateurs jugeant (à tort ) qu'il aurait été contraire à l'éthique de continuer à proposer de la chimiothérapie préopératoire .cet essai est donc négatif ,mais du fait d'un manque de puissance flagrant car les courbes de survie présentées lors du congrès 2007 de l'ASCO divergeaient sans jamais se rejoindre avec une différence de survie à 5 ans de 7 % correspondant à un HR de 0.79 et un  $p=0.11$

Une méta -analyse reprenant 12 essais randomisés, soit 988 patients, comparant la chirurgie seule à la CT néo adjuvante suivie de la chirurgie, a été publiée en 2006 et a confirmé une première méta-analyse plus restreinte .le bénéfice significatif de la CT préopératoire est de 6 % , la survie à 5 ans passe ,tous stades confondus ,de 14 à 20 % (HR =0.82 (IC 95 % : 0.69 -0.97)).

L'essai NATCH est premier à avoir comparé ,bien qu'indirectement ,la chimiothérapie adjuvante à la chimiothérapie néoadjuvante chez 624 patients de stades IA à II, randomisées en trois groupes bien équilibrés ,un groupe chirurgie seule ,un groupe recevant 3 cures de paclitaxel +carboplatine en préopératoire et un groupe recevant la même chimiothérapie mais en postopératoire ,avec pour objectif principal la survie sans maladie .

Les deux tiers des patients avaient une tumeur T2NO ,10% de patients traités en néo-adjuvant ont eu une réponse histologique complète (pTONO), la compliance du groupe néoadjuvant ayant été de 90 % contre seulement 66% dans le groupe adjuvant.

Enfin, 29% des patients du groupe chirurgie seule était en fait des stades IIIA, PN2 contre seulement 19% et 23% dans les groupes néo adjuvante et adjuvant respectivement.

La comparaison du bras néo adjuvant avec le bras chirurgie retrouvait un gain absolu de survie sans maladie à 5 ans de 4.2% (HR=0.29 :p=0.176), alors qu'une différence de seulement 2.4% était observée dans la comparaison chimiothérapie adjuvante vs chirurgie seule (p=0.73), mais les deux bras chimiothérapie n'étaient pas comparés directement entre eux, faute de puissance. Il n'y avait aucune différence de survie globale à 5 ans entre les trois bras mais l'essai n'était pas conçu pour avoir une puissance statistique suffisante pour comparer directement les trois stratégies en termes de survie globale. A ce jour, il n'ya toujours pas d'argument pour affirmer la supériorité d'un schéma péri opératoire sur l'autre, les deux options restant valides chez les patients de stades II et III.

## **2- Cancer Bronchique Localise Non Résécable :**

Dans la majorité des cas, les patients ayant une maladie micro métastatique non décelable par l'imagerie et 70% des patients décèdent de rechute métastatique. Le but de la prise en charge doit répondre à deux objectifs : le contrôle de la maladie locale et celui de la maladie micro métastatique. La RT associée a une CT comportant du platine est considérée comme le traitement de référence.

Trois essais randomisés de phase III ont comparé l'association d'une CT et d'une RT à une RT seule.

Les pourcentages de survie à 2 ans était statistiquement significative en faveur de l'association (26% vs 13%, 21% vs 14% et 31 %vs 20%) (69-71). La méta-analyse sur donnée individuelles rapportée en 2007 par le medical research cancer (MRC) portant sur 22 essais randomisés a montré qu'une CT associée a une RT permettant une réduction du risque de décès de 13% et un gain en terme de survie de 2.6% à 3 ans comparé à une RT seule. Deux essais randomisé déjà ancien ont montré que l'association CT-RT était supérieur à une CT seule, avec dans un cas un contrôle local significativement meilleur dans les bras chimiothérapie suivie de RT (rechute à 158 semaines vs 31 semaines) et dans le deuxième essai une augmentation significative de la survie à 2 ans et à 3 ans comparativement à une CT seule respectivement (36% vs 9% et 29% vs 3%).

### **❖ Modalité d'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie :**

La CT et la RT peuvent s'associer sur le mode séquentiel ou concomitant .l'association selon un mode concomitant a pour avantage la précocité d'administration des deux traitements visant à la fois le control local et le traitement des micro métastases ,un effet additif voire synergique des deux thérapeutiques et la réduction de la durée totale du traitement.

Nous disposons à l'heure actuelle de plusieurs essais de phase III comparant les deux modes d'administration. L'essai japonais et l'essai américain sont en faveur du bras concomitant : survie à deux ans de 34.6% vs 27.4% et de 37% vs 31% au prix d'une toxicité plus élevée.

l'essai français est négative , vraisemblablement par un manque de puissance ,mais il montre une tendance nette en faveur de l'association concomitante : survie à 2 ans de 35% vs 24%.l'association concomitante doit donc être privilégiée chaque fois que cela est possible, si les patients sont en bon état général et âgés de moins de 70 ans ,

d'autant que la méta-analyse du MRC sur données individuelles rassemblant 5 essais randomisés objective un bénéfice de survie du mode concomitant par rapport au mode séquentiel de 6.6 % , la survie à 3 ans passant de 18.2 % chez les patients traités en mode séquentiel à 24.8 % chez ceux traités en mode concomitant.

Le taux de rechute locorégional est significativement plus bas ( $p=0.011$ ) avec le mode concomitant. La radio chimiothérapie concomitante augmente le risque d'œsophagite aiguë mais n'accroît pas significativement le taux de pneumopathie radique.

### c-Comment améliore les résultats de l'association concomitante ?

#### **1. optimiser la radiothérapie :**

La dose nécessaire est d'au moins 66 Gy et l'irradiation n'est réalisée que sur les ganglions envahis. À ce jour il n'y a toujours aucune étude ayant démontré la supériorité d'une RT bi fractionnée (79), mais la radiothérapie accélérée hyper fractionnée (3 fractions quotidiennes de 1.5 Gy, sur 12 jours consécutifs, soit 54Gy) a été testée avec succès chez 563 patients (80) randomisés entre cette modalité et une irradiation classique par fraction de 2 Gy quotidienne sur 6 semaines (60Gy). Cette modalité dite « CHART » pour continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy.

A diminué la probabilité de décès à 2 ans de 9% (de 29 à 20%) ( $p=0.004$ ) , au prix d'une augmentation modérée de la toxicité digestive et de la toxicité tardive , avec un bénéfice plus important pour les carcinomes épidermoïde , mais sans empêcher une évolutivité locorégionale chez 60% des patients .la faisabilité de cette technique demeure discutable (accès aux machines, temps de radio physicien), malgré l'adaptation publiée par la même équipe , le CHARTWEL (CHART-Week-end Less) ( sur 16 jours avec une pause de week-end), qui ne modifiait pas la toxicité du schéma. La RT conformationnelle permet d'augmenter la dose totale délivrée et de diminuer les effets secondaires en évitant les organes voisins .de nouvelles techniques semblent prometteuses :modulation d'intensité avec asservissement la respiration permettant une réduction de la toxicité respiratoire ,cardiaque et oesophagienne de ,tomographie à émission de positons avec fusion d'images permettant de mieux délimiter le volume tumoral ,et ce malgré les variabilités volumétrique liées notamment aux variabilités du contourage du volume tumoral

- ✗ **Associer à la chimiothérapie une chimiothérapie d'induction ou de consolidation** si la faisabilité de ces deux modalités semble établie, la négativité des essais de phase III ne permet pas de retenir cette modalité en pratique courante, qu'il s'agisse de la chimiothérapie d'induction précédant une radiothérapie concomitante, qui pourrait permettre un meilleur contrôle local mais ne semble pas se traduire en bénéfice de survie, ou qu'il s'agisse d'une chimiothérapie de consolidation utilisant le docétaxel ou le docétaxel suivi d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (géfitinib). Dans ce dernier essai, le bras expérimental testant le géfitinib après docétaxel en double « consolidation » séquentielle présentait même une survie inférieure au bras de référence, et l'usage des TKI de l'EGR n'est pas recommandé dans cette situation.

- ✗ **Utiliser de nouvelles drogues**

Si l'association la plus étudiée avec la RT, l'association cisplatine – étoposide, peu de données sont disponibles concernant les drogues de 3<sup>e</sup> génération. Un essai de phase II, publié par Vokes, a étudié la faisabilité d'une radio-chimiothérapie comportant gemcitabine, paclitaxel et vinorelbine associée au platine. L'association gemcitabine-RT est efficace au prix d'une toxicité majeure et son utilisation en association avec la radiothérapie a été abandonnée même dans le cadre des essais thérapeutiques. L'association paclitaxel ou vinorelbine-RT est validée par cette étude et a été reprise par la suite selon différentes modalités, dans la forme orale de vinorelbine de même que l'association docétaxel-RT sans qu'il y ait de démonstration directe de leur supériorité par rapport au doublet cisplatine-étoposide. L'association de pemetrexed et carboplatine dans les carcinomes non épidermoïde, semble prometteuse en phase I et II, le pemetrexed pouvant être utilisé à dose cytotoxique mais n'a pas été validé en phase III contre le doublet étoposide – cisplatine. La triple association pemetrexed, sel de platine et a été utilisée sans sur-toxicité. Le pemetrexed étant dans cette étude poursuivi dans ce dernier essai en maintenance post-radiothérapie.

- ✗ **Utiliser les radios et cytoprotecteur**

Aucune étude n'en a démontré l'intérêt

- ✗ **Réaliser une chirurgie après la CT-RT**

L'étude d'Albain déjà présentée ci-dessus ne rapporte de bénéfice que pour les patients avec réponse au traitement d'induction et pour qui une résection complète peut être obtenue par lobectomie, la nécessité d'une pneumonectomie



Et particulierement d une pneumonectomie droite pénalisant lourdement la survie par apport a la poursuite du seul traitement médical.

TABLEAU 3 : Evaluation de la radiothérapie ou concomitante dans le CBNPC non résecable

Collège	Radiothérapie séquentielle	Radiothérapie concomitante	P
N	158	156	
Médiane de survie (mois)	13.3	16.5	0.039
Survie (%)			
à 1 ans	54.8	64.1	
à 2 ans	27.4	34.6	
à 3 ans	14.7	22.3	
à 4 ans	10.1	16.9	
à 5 ans	8.9	15.8	
Leucopénies grade III/ IV	82/39	35/119	<0.0001
Thrombopénies grade III/ IV	31/6	55/27	<0.0001
Œsophagites grade III/ IV	3/0	4/0	0.9

N : nombre de patients

## **2-Cancer bronchique de stade IV :**

Le traitement des CBNPC métastatique reposent sur la CT dont le bénéfice est parfaitement démontré, associé au traitement des symptômes secondaires à la tumeur et ,depuis quelques années ,aux thérapeutiques ciblées .de rares cas de métastases uniques associées à un CBNPC résecable peuvent toutes fois bénéficiées d'une chirurgie bifocale

### **\* *bénéfices de la chimiothérapie de première ligne :***

La démonstration de ce bénéfice dans les formes métastatiques a été clairement apportée. Une dizaine d'études ont été menées comparant CT et traitement de confort. Leurs résultats ont donné lieu à plusieurs méta-analyse confirmant toute la première publiée.

La plus récente regroupe les données individuelles de 15 essais randomisés (103). Le bénéfice de la CT est de 8% faisant passer la survie à 12 mois de 20 à 28 % ( $p < 0.000001$ ). Le bénéfice est très clairement associé au PS passant de 8% pour les patients PS0 OU 1 à 4 % pour les patients PS3. La CT administrée chez des patients à l'état général correct, avec un PS  $< 2$ , prolonge de façon significative la survie et améliore la qualité de vie. les progrès en termes de survie au cours de ces 20 dernières années sont incontestables .les taux de survie à 1 an obtenu par un doublé à base de platine et une drogue de troisième génération sont supérieure à 40 %, la survie à 2 ans pouvant aller jusqu' à 20 % et cette tendance est renforcée par l'accès des monochimiothérapie de deuxième et troisième ligne et par l'essor des chimiothérapies de maintenance.

✘ *quelle chimiothérapie?*

✓ Doubles à base de cisplatine

Les taux de réponses et de survie obtenue avec les associations à base de cisplatine sont supérieurs à ceux obtenus avec les monothérapies (105-107). si les associations avec les drogues de 3<sup>e</sup> génération (la vinorelbine , paclitaxel , docétaxel et gemcitabine) sont >aux anciens régimes avec un gain de survie dans 4 essais randomisés de phase III, ces doublés de 3<sup>e</sup> génération diffèrent plus par leur profil de toxicité que par leur efficacité avec des différences modestes d'efficacité puisqu' un temps jusqu' à la progression supérieure est obtenue avec l'association platine-gemcitabine, ce qui a été confirmé dans une méta-analyse reprenant les données de 13 essais de même une méta-analyse de 7 essais randomisés a montré un avantage modeste en termes de survie globale (HR=0.89,  $p=0.004$ ) une toxicité moindre (OR=0.59 ,  $p=0.013$ ) pour le doublet docétaxel-cisplatine par rapport au doublets à base de Vinca-alcaloïde

Le doublet associant le cisplatine au pemetrexed, avec charge vitaminique B12 et B9 (acide folique), a fait la preuve de sa non infériorité sur l'association gemcitabine-

cisplatine (104) et de sa supériorité dans le sous-groupe des carcinomes non épidermoïde ( adénocarcinome, carcinome à grandes cellules et carcinome adénoquameux à prédominance adénocarcinome), pour lequel son enregistrement a été restreint , sur la foi d'une étude de sous-groupe post choc de cet essai de première ligne et de l'essai de 2<sup>e</sup> ligne décrit plus loin (114) . la survie médiane était de 12.6 mois pour les patients avec adénocarcinome traité par le doublet de pemetrexed contre 10.9 mois pour ceux recevant le doublet de gemcitabine ; elle était de 10.4 mois pour les patients avec carcinome à grandes cellules recevant du pemetrexed contre 6.7 mois pour ceux traités par gemcitabine-cisplatine. Par ailleurs l'association pemetrexed-cisplatine induisant significativement moins de toxicité hématologique grade III – IV que le doublet de gemcitabine.

Les critères de choix de cytotoxiques associés au platine dépendant avant tout de leur toxicité (risque de neutropénie fébrile d'alopecie de neuropathie. Dans un avenir proche, ce choix pourrait résulter de l'étude des facteurs prédisant la réponse et la survie à une chimiothérapie spécifique, mais on a vu plus haut les problèmes méthodologiques du test d'expression d'ERCC1 pour le cisplatine, nécessitant le développement du test d'expression de MSH2. de même, l'expression de l'isoforme de classe III de la tubuline (TUBB3) prédisant une chimiorésistance générale ne pourra être utilisée pour prédire l'efficacité des agents interagissant avec la tubuline (vinca-alcaloïdes et tacsanes) comme initialement supposé, le marquage ribonucleotide transférase subunit 1 (RRM1) prédictif lorsqu'élevé de la résistance à la gemcitabine se heurtant , comme le marquage thymidylate synthase (TS) supposé prédire la sensibilité au pemetrexed , au manque d'anticorps commercial validé. Tous ces marqueurs nécessitant de toutes de façons des études prospectives randomisées de traitement personnalisé selon leur statut. une étude française ,IFCT1101 , testant de modalité différente de chimiothérapie maintenance pour les patients de stade IV , a prévu une telle étude prospective des bio marqueurs TS , MSH2 et RRM1 . Actuellement il n'y'a pas d'indications à tester ces bio marqueurs en dehors d'un essai clinique.

✓ Chimiothérapie sans cisplatine :

La nephro- et la neurotoxicité de cisplatine ainsi que l'hyperhydratation nécessaire à son administration ont conduit plusieurs équipes à chercher une alternative à son utilisation. Une méta-analyse sur données individuelles reprenant 9 essais, soit 2968 patients, a été publiée comparant cisplatine et carboplatine et confirmant une méta-analyse plus ancienne. Les taux de réponse objective sont supérieurs avec le cisplatine par rapport au carboplatine. De plus, dans le sous-groupe des CBNPC non épidermoïde ou des patients traités avec une drogue de 3<sup>e</sup> génération, l'administration de carboplatine augmente significativement le risque de mortalité par rapport au cisplatine.

D'autres doublets associent des drogues de 3<sup>e</sup> génération sans sel de platine. Les résultats de deux méta-analyse comparant des doublets avec ou sans platine sont contradictoires. Une première méta-analyse, effectuée sur les données publiées de 37 études, objective un taux de réponse significativement plus élevé lorsque les CT contiennent un sel de platine. cependant, alors que la toxicité est plus élevée lorsque le traitement comporte du platine, la survie à un an n'est pas significativement différente, ce qui contraste avec les résultats de l'autre méta-analyse, plus récente, mais ne portant que sur 14 essais, et démontrant cette fois une réduction significative du risque de décès à 1 an chez les patients traités avec une chimiothérapie à base de platine.

Les bithérapies à base de platine restent donc le standard pour les sujets de moins de 70 ans avec un PS à 0 ou 1. Toutefois, les recommandations de l'ASCO établies en 2003 et actualisées en 2007 présentaient les associations sans platine comme une alternative aux doublets avec platine.

**✖ *évaluation de la réponse après chimiothérapie :***

Evaluer la réponse après 2 ou 3 cures de CT est essentiel car cela conditionne en partie le pronostic et la durée de la CT. L'évaluation se fera essentiellement sur des critères morphologiques scanographiques selon des règles communes à toutes les tumeurs solides établies par l'OMS. Les lésions servant de cibles sont mesurées avant et après traitement. La mesure est réalisée de façon unidimensionnelle (critère RECIST) ou bidimensionnelle (critère OMS). La mesure bidimensionnelle semble plus fiable, le critère RECIST majorant le pourcentage de patients « non-stabilisés » qui seraient classés comme progressifs avec les critères OMS. Selon les résultats du bilan d'évaluation, le patient sera dit, selon les critères OMS, en réponse complète (disparition complète de toutes les cibles), en réponse partielle (diminution de plus de 50%), stable (diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25%) ou en progression (augmentation de plus de 25%).

**✖ *durée de la chimiothérapie :***

Les résultats du bilan d'évaluation et la tolérance du traitement conditionnent la durée de la CT. Actuellement, la durée habituellement admise de la CT est de quatre cycles chez les patients stabilisés et de six cycles chez les patients répondeurs. En effet, prolonger une poly chimiothérapie de 1<sup>e</sup> ligne à l'identique augmente la toxicité sans améliorer la survie des patients.

Le concept de CT de maintenance est apparu plus récemment. Son objectif est d'augmenter la durée du contrôle de la maladie en poursuivant une des 2 drogues (maintenance de continuation), sans toxicité cumulative, au-delà de 4 à 6 cycles, en espérant que l'augmentation de durée de contrôle de la maladie se traduit par une augmentation de survie globale, sans pénaliser la qualité de vie. Cette approche permet de garder un cytotoxique qu'on sait efficace, en se réservant pour plus tard les cytotoxiques de deuxième ligne. Une alternative est d'introduire de façon séquentielle

une nouvelle drogue après la première ligne ,sans attendre la progression ,ce qui a pour effet d'introduire un médicament dont on ne connaît pas a priori l'efficacité , qui ,a contrario pourrait ne pas induire de résistance croisée ,mais qui implique d'utiliser d'emblée un cytotoxique qu'on aurait pu se réserver en deuxième ligne .dans les deux types de maintenance ,le platine est alors arrêté pour éviter la toxicité cumulative .des études anciennes de phase III évaluant la CT de maintenance s'étaient avérées négatives en termes de survie sans progression comme de survie globale .deux essais plus récents ,l'essai de BRODOWICZ et coll. .et celui de fidias et coll. montraient un impact sur la survie sans progression .dans l'essai tchègue ,les patients stables ou en réponse objective après 4 cycles de cisplatine –gemcitabine ,ont été randomisés entre observation ou poursuite de la gemcitabine .la CT de maintenance a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression (3.6 vs 2 mois ) ,sans bénéfice sur la survie globale .dans l'essai de fidias .les patients stables ou en réponse objective après 4 cycles de carboplatine –gemcitabine ,ont été randomisés entre une Switch maintenance immédiate par docétaxel ou l'abstention et la reprise du docétaxel lors de la progression ultérieure .la survie sans progression SSP médiane dans le bras Switch maintenance immédiate était significativement plus longue 5.7 mois que dans le bras docétaxel à la rechute 2.7 mois avec un avantage non significatif en terme de survie globale 12.3 contre 9.7 mois ,  $p=0.0853$  ,la différence se faisant par le fait que deux fois moins de patients dans le bras docétaxel à la rechute pouvaient réellement bénéficier du docétaxel de fait de progressions et d'altérations de l'état général trop rapides.

Plus récemment ,des essais de Switch maintenance par inhibiteurs de tyrosine kinase ITK de l'EGFR contre placebo ,ou d'ITK plus bevacizumab contre placebo et bevacizumab quel que soit le statut tumoral EGFR , ont tous rapporté un allongement significatif de la survie sans progression ,seul l'essai SATURN rapportant un effet significatif sur la survie globale .enfin ,chez des patients à l'état général conservé ,avec tumeurs non épidermoïde , les essais les plus récents de Switch maintenance par

pemetrexed après traitement d'induction par gemcitabine –cisplatine ou de maintenance de continuation par pemetrexed après pemetrexed -cisplatine ont tous deux montré un bénéfice significatif sur la survie sans progression et la survie globale ,la médiane de survie globale atteignant respectivement 15.5 et 14 mois ,enfin l'essais de maintenance de continuation par bevacizumab et pemetrexed s'avère lui aussi positif en survie sans progression (qui est doublée dans le bras de maintenance ) ,objectif principal de l'essai , alors que l'essai français avec un bras de maintenance de continuation par gemcitabine ( après gemcitabine cisplatine ) ,ou de Switch maintenance par erlotinib ,s'avère positif en terme de SPP pour ces deux bras et pour des patients avec tumeurs non épidermoïde comme épidermoïde ( Pérol et coll , J Clin Oncol 2012 ,sous presse ) l'ensemble de ces données a été analysé dans deux méta-analyses récentes qui plaident pour les traitement de maintenance ,chez des patients à l'état général conservé ,et particulièrement chez des patients à l'état général conservé et particulièrement chez des patients avec tumeurs non épidermoïde avec pour les Switch maintenance une diminution significative du risque de progression de 33% ( $p < 0.001$ ) et du risque de décès de 15% ( $p < 0.001$ ) ,ces diminutions étant respectivement de 47% ( $p < 0.001$ ) mais seulement de 12 % ( $p = 0.124$ ) pour les maintenance est –elle devenue une option de premier plan ,particulièrement chez les patients avec carcinomes non épidermoïde ,avec le pemetrexed comme cytotoxique de choix ,et l'erlotinib en alternative .un essais français de phase III ,IFCT 1101 , a débuté mi -2012 ,qui posera la question du type de maintenance à utiliser en fonction de la qualité de la réponse obtenue après traitement d'induction (réponse objective ou simple stabilisation ) , puisque le précédent essai français semblait indiquer que les patients stabilisés profitaient plus d'une Switch maintenance et que les patients répondeurs pouvaient recevoir une maintenance de continuation avec la même magnitude d'effet.

✘ *Gestion des effets secondaires de la chimiothérapie ;*

• **Nausées et vomissements :**

S'appuyant sur des études randomisées et plusieurs méta-analyses l'ASCO a publié en 2006 des recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements chimio-induits complétées par celles du MASCC (multinational association of supportive care in cancer ).la triple association sétron, aprépitant et corticoïdes est recommandée avant la CT pour les drogues fortement émétisantes comme le cisplatine .

L'association corticoïdes et aprépitant est recommandée aux deuxième et troisième jours pour la prévention des nausées et vomissements retardés. Enfin, l'association sétron et corticoïdes est proposée pour les CT moyennement émétisante.

• **Anémie :**

Les dernières recommandations publiées restent celles de l'European organisation for research and treatment of cancer ( EORTC) en 2007 .une anémie chimio-induite avec un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl doit faire discuter l'administration d'érythropoïétine (EPO) .en effet ,plusieurs études de phase III et trois méta-analyses ont montré un bénéfice clinique de l'EPO avec une diminution des besoins transfusionnels et une amélioration de la qualité de vie .l'évaluation du traitement ,qui peut aussi associer des apports en fer et folates ,est faite à un mois sur le taux d'hémoglobine .si l'anémie persiste ,la posologie est augmentée .en l'absence d'efficacité à 9 semaines ,le traitement est arrêté .une fois le seuil de 12 g/dl d'hémoglobine atteint ,l'EPO sera arrêtée .en cas d'anémie profonde ou réfractaire à l'EPO , une transfusion de culots globulaires reste indiquée .un effet délétère sur la survie de l'administration d'EPO a été discuté d'autant qu'il existe fréquemment à la surface des cellules tumorales des récepteurs à l'EPO .la méta-analyse de 2006 regroupant 57 essais randomisés avait déjà montré que l'EPO augmente significativement le risque de maladie thromboembolique .celle plus récente de 2009 sur 13933 patients avec cancers divers ,montre un risque de surmortalité de 17 %



possiblement lié à des études dont l'objectif était d'atteindre un taux de plus de 12 g/dl d'hémoglobine d'où un avertissement de la food and drug administration afin de ne pas viser un tel taux d'hémoglobine .l'ASCO dans ses dernières recommandation a repris ces conseils de prudence en précisant que la cible thérapeutique devait se limité à 11 g/dl en avertissant du risque accru de thrombose pour les patients sous chimiothérapie

- **Neutropénie fébrile :**

*-Traitement curatif de la neutropénie fébrile :*

Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant l'administration d'une antibiothérapie à large spectre après prélèvements microbiologiques ,sans en attendre les résultats basée sur l'écologie de la flore bactérienne de l'institution hospitalière ,couvrant les germes nosocomiaux .l'administration de facteurs de croissance CSF réduit la durée de la neutropénie mais aucun bénéfice de survie n'a été démontré .il n'ya donc pas d'indication à les utiliser dans les neutropénies fébriles de courte durée de moins de 7 jours qui sont observées au cours des chimiothérapies des CBNPC , qui ne sont qu'exceptionnellement associées à des infections ,que définis par l'ASCO : pneumopathie ,hypotension ,sepsis ,défaillance multi viscérale ;âgé 65 ans , ou neutropénie profonde (polynucléaires neutrophiles  $100 \times 10^9 / l$ )

Place des CSF en prophylaxie primaire et secondaire ils diminuent non seulement le risque de neutropénies fébriles (de 37 % ) mais aussi la mortalité précoce et la mortalité secondaire à une infection ,comme le montre une méta analyse récente dont les résultantes sont extrapolés au CBNPC faute d'étude spécifique .en 2006 ,l'EORTC a publié des recommandés si le risque de neutropénie fébrile au cours du traitement ,une dénutrition ,des comorbidités cardiovasculaires ou rénales ,ou PS altéré faisant alors discuter l'indication au cas par cas .en prophylaxie secondaire ,après un premier épisode de neutropénie fébrile ,la place des facteurs de croissance reste discutée mais possible .en cas de thrombopénie associée il est préférable de réduire les doses de CT , les G-CSF pouvant majorer cette thrombopénie .

### *-Antibioprophylaxie des neutropénies fébriles :*

Une méta –analyse récente incluant 109 essais (soit 13579 patients de 1973 à 2010 ) a conclu aux bénéfices de l'antibioprophylaxie en matière de réduction du risque de décès toutes causes confondues (RR = 0.66 ;IC 95% (0.66-0.79 ) ,et de décès liés a une infection (RR =0.61 ,IC 95% (0.48-0.77) .la majorité des patients inclus dans ces études étaient des patients d'hématologie (70 études) et seulement 13 études avaient plus de 80% de patients avec une tumeur solide dans leur effectif ,avec seulement 10 études portant sur des patients avec cancer bronchique (dont 50% de CBPC) ,d'où une extrapolation délicate aux CBNPC ,alors que l'application aux CBPC serait plus logique .

Le nombre estimé de patients à traiter pour éviter un décès était de 34 pour la mortalité global et de 48 pour la mortalité liée à une infection .l'antibioprophylaxie réduit de façon significative les épisodes fébriles (RR = 0.88 ;IC 95 % (0.74 -0.87 ) ,les infections cliques (RR =0.64 ; IC 95% ( 0.56 -0.76 ) et microbiologiques (RR =0.51 , IC 95 % ( 0.42 -0.62 ) documentées et l'effet est maximal pour la première cure .dans ces études les antibiotiques les plus fréquemment utilisés étaient le triméthoprime – sulfaméthoxazole et les quinolones ,dont principalement la lévofloxacine .une méta-analyse récente incluant 57 études n'a pas montré d'augmentation significative du risque de colonisation avec des germes résistants ,ou d'infections secondaires à ces pathogènes résistants .

La société nord –américaine de maladie infectieuses a préconisé l'utilisation de l'antibioprophylaxie uniquement pour les patients à haut risque de neutropénie profonde et prolongée (taux de PNN < 100/mm<sup>3</sup> et une durée > 7 jours ,ce qui semble la restreindre au CBPC ,bien que le tabagisme et la BPCO fréquente des patients avec CBNPC les prédisposent à des infections bactériennes pulmonaires potentiellement graves en situation de neutropénie post chimiothérapie .

### **\* Chimiothérapie de deuxième ligne :**

Une seule étude a démontré ,en comparaison avec un traitement de confort ,l'intérêt d'une CT de deuxième ligne à base de docétaxel , la deuxième étude historique ayant comparé le docétaxel à des mono chimiothérapies inefficaces en deuxième ligne (vinorelbine ou ifosfamide ) .son administration en deuxième ligne améliore significativement la survie et la qualité de vie des patients traités .il faut noter que dans l'essai canadien une fraction de patients était en fait traité en 3<sup>e</sup> ligne ,alors que dans l'essai de fossella ,l'exposition antérieure au paclitaxel n'induisait pas de résistance au docétaxel un essai de non infériorité a évalué l'administration en deuxième ligne du pemetrexed et du docétaxel .l'efficacité est identique et la toxicité est moindre pour le pemetrexed .une analyse post hoc a très élégamment montré que la sur vie sans toxicité de grade III-IV était allongée dans le bras pemetrexed , soulignant la meilleure du pemetrexed par rapport au docétaxel.

Il faut noter que dans cette étude aussi, les patients avec carcinome non épidermoïde tiraient un bénéfice supérieur du pemetrexed que les patients avec carcinome épidermoïde.

### **\* Place des thérapeutiques ciblées :**

L'avènement des thérapeutiques ciblées a révolutionné le pronostic et la stratégie thérapeutique pour des sous-groupes de patients avec CBNPC. Seuls le bevacizumab (anticorps monoclonal anti-vascular endothelial growth factor [VEGF]), l'erlotinib et le géfitinib (inhibiteurs de tyrosine kinase de l'épidermal growth factor receptor [EGFR]) ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, en attendant l'AMM prochaine du crizotinib (inhibiteurs de tyrosine kinase de ALK) fin 2012, voire de l'afatinib, inhibiteur de nouvelle génération de tyrosine kinase de L'EGFR mais aussi de erbB2/NEU. Bevacizumab

Il a prouvé son efficacité en première ligne en association au doublet paclitaxel-carboplatine dans une population de patients avec CBNPC de stade IIIB ou IV. Il

s'agissait de patients très sélectionnés avec cancers non épidermoïde, non métastatiques au cerveau, ne présentant pas d'hémoptysie, avec un PS inférieur à 2, sans « maladie cardiovasculaire significative » ni hypertension artérielle non contrôlée et ne prenant pas de traitement anticoagulant, ni d'anti-inflammatoire non stéroïdien ou d'agent inhibant la fonction plaquettaire, patients chez lesquels les risques d'hémoptysie étaient jugés trop importants. Le bevacizumab à 15mg/kg était administré en monothérapie de maintenance de continuation après les 6 premières cures de triplet, jusqu'à progression. Les médianes de survie globale étaient significativement différentes en faveur du bras bevacizumab (12,3 vs 10,3 mois ; $p=0,003$ ) ainsi que les médianes de survie sans progression (6,2vs 4,5 mois ; $p<0,001$ ). Le bénéfice était limité aux hommes (HR=0,70) alors que les femmes ne semblaient pas tirer de bénéfice en terme de survie globale (HR=0,98). Enfin, c'est le sous -groupe des adénocarcinomes qui tirait le meilleur bénéfice du bevacizumab, avec une médiane de survie globale de 14,2 mois contre 10.3 mois dans le bras sans bevacizumab .cependant 4.4 % d'hémorragies ont été observées dans le bras bevacizumab vs 0.7 % dans le bras contrôle ( $p<0.001$ ) ,et 15 décès toxiques ont été déplorés dans le bras bevacizumab dont 5 hémoptysies .cette étude princeps n'a pas été confirmée par la phase III européenne à base de gemcitabine -cisplatine plus ou moins bevacizumab (à deux niveaux de dose , 7.5 et 15 mg/kg ) dans laquelle seul un gain de 0.6 mois de médiane de SSP était observé sans avantage en termes de survie globale .les explications avancées à ces divergence entre les deux phase III sont triples ,un pronostic particulièrement bon dans le bras placebo de l'essai AVAIL du fait du pourcentage élevé de non -fumeurs 24% chez ces patients avec adénocarcinomes ,l'influence des deuxième lignes dans l'essai pour plus de 65 % des patients de AVAIL et enfin un probable antagonisme pharmacodynamique ,les taxanes stimulant la circulation de pro géniteurs endothéliaux alors que la gemcitabine en est incapable .les étude ultérieures de phase IV ont montré une fréquence moins élevée de manifestations hémorragique ,sans doute obtenue par une sélection plus rigoureuse des

patients sur la présentation anatomique de leur tumeur (proximité / envahissement des gros troncs bronchiques ,proximité des gros vaisseaux )

Inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR, erlotinib et géfitinib

L'erlotinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR qui ,après quatre cures d'une première ligne de TC à base de sel de platine ,dans des stades IIIB et IV avec un PS allant de 0 à 3 ,a montré un bénéfice clinique en termes de survie global ,indépendamment du statut mutationnel EGFR dans l'essai randomisé de phase III contre placebo BR21 .la survie à 1 an du groupe erlotinib 150 mg par jour est significativement supérieure à celle du bras placebo (31 % vs 22 % , (p< 0.0001 ) avec un bénéfice constant dans les différents sous –groupe de patients ,notamment les patients dont la tumeur est indemne de mutation EGFR , ou est de type épidermoïde .de même ,la survie sans progression ,la qualité de vie et l'amélioration des symptômes sont en faveur du bras erlotinib .le profil de toxicité est différent de celui des CT avec essentiellement un rash acnéiforme et une diarrhée de grade modéré le plus souvent .les facteurs clinique qui prédisaient dans cette étude la réponse au traitement étaient le sexe féminin ,l'absence de tabagisme ,le type histologique adénocarcinome et les populations d'origine asiatique .les facteurs biologiques de mauvais pronostic et de non réponse à l'erlotinib sont l'existence d'une mutation du gène ras ,d'ailleurs mutuellement exclusive avec une mutation de l'EGF .de fait , à l'inverse ,les mutations activatrices du domaine kinase (délétions de l'exon 19 ou mutations ponctuelles de l'exon 21 ) de l'EGFR sont prédictives de réponses spectaculaires sous erlotinib et associées à des survies particulièrement prolongées

Les TKI de l'EGFR en première ligne

Le développement clinique de petites molécules inhibant l'activité kinase de l'EGFR ( inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR : TKI ) a permis d'obtenir des taux de réponse en deuxième ligne ,après échappement à la chimiothérapie ,de l'ordre de 10 % dans tous les essais de phase II et III ,notamment dans BR21 , avec la description de réponses spectaculaires , quasi complète ,chez certains patients et de survies

étonnamment prolongées ,chez des patients pourtant métastatiques .la description de ces réponses tumorales majeurs et pour la première fois dans l'histoire de la cancérologie thoracique de longs survivant à 3.4 voire 5 ans ,malgré une extension métastatique d'emblée ,a permis ,à l'occasion du séquençage systématique du gène codant pour le récepteur à l'EGFR de mettre en évidence les mutations somatiques hétérozygotes du domaine de fixation de l'ATP portant l'activité tyrosine kinase intracellulaire de ce récepteur . ces délétions de l'exon 19 ou ces mutation ponctuelles L 858 R ou L 861 R de l'exon 21 rendent la cellule tumoral « additive » à la voie de signalisation de l'EGFR , activant le récepteur de façon constitutives ,et favorisant les voies en aval de prolifération passant notamment par ras et les cascades de MAP kinases ,et de résistance à l'apoptose via la kinase PKB / AKT ces mutation rendent le récepteur plus affin vis-à vis des quinzolines de la famille erlotinib /géfitinib que vis-à-vis après des essai de phase II ,dés 2008 ,qui montraient l'intérêts d'un traitement de première ligne par TKI de l'EGFR en cas de mutation activatrice de l'EGFR ,et rapportaient des taux de réponse de 50 à 60% ,des médianes de survie de 17 à 22 mois ,et des survie à 1 an de près de 70 % de grandes études de phase III ont fait évoluer le paradigme de traitement pour les 12 à 15 % de patients caucasiens ( mais 40 % de patients asiatiques ), dont les tumeurs ont une mutation EGFR .

L'essai de phase III asiatique IPASS a inclus 1217 patients ,sélectionnés sur les seuls critères cliniques augmentant la probabilité d'une mutation de l'EGFR (sexe féminin ,non fumeur n'ayant jamais fumé ou sevré depuis plusieurs années ,avec adénocarcinome pulmonaire et forcément origine asiatique ) qui ont reçu en première ligne de traitements ,soit du géfitinib ,un TKI de l'EGFR ,soit de la chimiothérapie classique par carboplatine plus paclitaxel .chez ce type de patients le géfitinib n'était l'objectif principal de l'études avec une SSP de près de 6 mois .cependant ,dans le sous – groupe de patients sans mutation de l'EGFR , les patients ayant reçu la chimiothérapie ont présente une SSP significativement supérieure (plus du double) à ceux ayant reçu du géfitinib alors que les patients avec mutation de l'EGFR , à

l'inverse ,ont significativement plus bénéficié du géfitinib ,avec une amélioration très significative des scores de qualité de vie .il n'y avait pas de différence de survie globale dans les deux bras remarquable ,avec une médiane de 18 mois ,du fait du cross-over autorosé ,beaucoup de patients sous chimiothérapie ayant reçu du géfitinib après progression .cet essai montrait que les critères clinique seuls asiatique ,adénocarcinome ,non –fumeurs ne suffisaient pas à faire émerger le sous –groupe de patients bénéficiant le plus des TKI de l'EGFR ,que seule la détermination des mutations de l'EGFR permettait d'identifier au mieux ,pour le bénéfice clinique le plus spectaculaire .de plus cet essai confirmait que chez les patients sans mutation de l'EGFR , la chimiothérapie classique restait le meilleur traitement de 1<sup>er</sup> ligne

Deux essai japonaise ont sélectionné les patients sur la foi du diagnostic moléculaire d'une mutation de l'EGFR , et rapporte des résultats concordants ,lorsqu'il randomisaient un TKI de l' EGFR( le géfitinib )contre une chimiothérapie classique ,en première ligne de traitement pour des CBNCP métastatique .la encore ,les patients recevant en première ligne le TKI de l' EGFR avaient une SSP très significativement supérieure à ceux recevant de la chimiothérapie à base de cisplatine avec globalement ,dans les deux essais ,une survie médiane excédant 30 mois

Simultanément une cohorte prospective nationale espagnole ,dans laquelle le diagnostic moléculaire des mutations de l'EGFR était centralisé à l'échelle du pays ,a confirmé les résultats asiatiques .dans cette étude européenne ,365 patients 16.6 % avaient une mutation activatrice de l'EGFR dans leur tumeur .de l'erlotinib a été administré à 217 patients avec mutation de l'EGFR .le taux de réponse a été de 70.6 % et les médianes de survie sans progression et de survie globale ont atteint respectivement 14 et 27 mois ,ce qui n'avait jamais été observé pour des CBNPC de stade IV ,pour lesquels les taux de réponse n'excédaient pas 30% ,et la médiane de survie globale 8 à 10 mois avec la chimiothérapie à base de sel de platine

Enfin ces résultats ont été répliqués avec l'erlotinib dans un essai chinois et dans un essai de phase III européen ,avec la encore une supériorité spectaculaire du TKI vs la

chimiothérapie en termes de SSP ,lorsqu'il est utilisé en première ligne chez des patients avec mutation de l'EGFR aucun de ces essais ne pourra démontrer un avantage de survie globale car dans tous ces essais les patients randomisés dans le bras chimiothérapie ont reçu en deuxième ligne le TKI pour des raisons éthiques bien compréhensibles .tous ces résultats cliniques concordants ,d'équipes différentes ,sur des séries prospectives indépendantes ,toutes basées sur l'utilisation du bio marqueur « mutation de l'EGFR »ont abouti à la première AMM conditionnée par un bio marqueur dans les CBNPC ,celle du géfitinib ,en première ligne de traitement (mais aussi pour les lignes ultérieures ) pourvu qu'il existe une mutation de l'EGFR dans la tumeur .

Cependant ,dans l'essai de 2<sup>e</sup> ligne INTEREST mais aussi dans l'étude espagnole de cohorte prospective nationale ,les patients avec mutation ont la même survie ,qu'ils aient reçu le TKI en 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> ligne ,et ce qui compte est bien de recevoir les deux types de traitement ;TKI et chimiothérapie à base de sels de platine ,quelle que soit la séquence .on peut cependant raisonnablement soulever une question éthique à savoir le risque de l'aplasie fébrile 10% des cures de chimiothérapie à base de platine chez des patients avec mutation EGFR ,quand un TKI oral leur offre une atténuation rapide des symptômes et des survies prolongées au prix d'effets indésirables parfois désagréables au long cours (dermite séborrhéique ) mais ne leur faisant pas courir de risque mortel

#### Inhibiteur de la tyrosine kinase ALK

Une autre altération moléculaire additive a été mise en évidence chez 5 % des patients avec adénocarcinome pulmonaire qui consiste en une inversion chromosomique au sein du bras court du chromosome 2, mettant bout à bout deux gènes, la kinase ALK et le gène EML4.

La protéine de fusion codée ainsi est porteuse de l'activité tyrosine kinase ALK constructivement activée et est oncogénique .un inhibiteur de kinase ,le crizotinib s'avère inhiber efficacement EML 4 –ALK ou d'autres fusions plus rares et récemment



décrite ,l'essai de phase I mené en 2010 a montré un taux de réponse de 57 % et 72 % de patients non progressifs à 6 mois ,chez 82 patients lourdement prétraités mais dont les tumeurs avaient le réarrangement EML4 –ALK prouvé par le technique d'hybridation in situ avec sonde fluorescente FISH ou une immunohistochimie avec un anticorps spécifique anti-ALK .les résultats de cette seule phase I ont permis l'enregistrement du crizotinib aux USA ,devant des résultats comparables à ceux des TKI de l'EGFR l'enregistrement conditionnel par l'EMA aux résultats définitifs des essais de phase III de 1<sup>er</sup> ligne vs chimiothérapie a été obtenu en juillet 2012 sur la base des résultats préliminaires montrant un gain statistiquement significatif de SSP par rapport à la chimiothérapie chez les patients ALK + de ces essais et une ATU de cohorte est désormais ouverte en France en attendant une AMM probable puisqu'il ne semble plus faire de doute que chez les patients ALK + le crizotinib allonge la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie avec une balance bénéfice /risque favorable

**\* *Traitement des formes métastatiques résecables :***

Plusieurs études ouvertes ont montré que, en cas de métastase cérébrale isolée d'un CBNPC de stade I et II, la chirurgie des deux sites tumoraux permettait d'obtenir des survies très supérieures aux 3 à 6 mois de survie spontanée des formes métastatiques cérébrales .une analyse rétrospective de 103 patients opérés de leur métastase cérébrale et de leur cancer bronchique rapporte une survie de 28 % à 2 ans et de 11% à 5 ans

La RT cérébrale complémentaire est recommandée

Une alternative thérapeutique en cas de contre-indication neurochirurgicale (métastase en zone parlante ) ,qui semble aussi efficace que la chirurgie ,est la radiothérapie stéréotaxique qui apparaît validée en cas de métastase unique de moins de 3 cm de grand axe de métastases multiples mais 4 ou moins ,avec ou sans radiothérapie de l'encéphale in toto et avec un niveau de dose suffisant ,la dernière méta-analyse concluant même que la stéréotaxique devrait être considérée désormais comme une thérapeutique de routine

Des observations concernant des traitements chirurgicaux simultanés de cancers bronchiques et de métastase surrenaliennes isolées ont été également rapportées. Le bénéfice de résection de métastase hépatique ou osseuse n'a fait l'objet d'aucune publication. Le problème des deuxièmes localisations pulmonaire est plutôt abordé sous l'angle d'un 2<sup>e</sup> cancer que sous celui d'une métastase unique. Lorsqu'elle est possible, la résection est alors recommandée.

✘ *traitement de support :*

Au-delà de la prise en charge thérapeutique spécifique, la place des traitements dits « de support » est essentielle.

Un essai randomisé a d'ailleurs prouvé ce que le bon sens clinique présentait : 157 patients avec un diagnostic récent de CNBP métastatique ont été randomisés entre soins de support administrés dès le diagnostic en association aux autres traitements et traitements oncologiques standard seuls (chimiothérapie notamment). La qualité de vie des patients et leur humeur ont été analysées avec des échelles ad hoc à 3 mois.

Parmi les 107 patients en vie à 3 mois, les scores de qualité de vie et d'humeur ont été significativement améliorés dans le groupe « soins de support » par rapport au groupe « traitement oncologique » (chimiothérapie à base de sel de platine, radiothérapie, TKI de l'EFGR, également répartis dans les deux bras. La dépression était significativement moins fréquente dans le groupe « soins de support » que dans le groupe « traitement oncologique ». Enfin et surtout, la médiane de survie des patients du groupe « soins de support » était plus longue que celle du groupe « traitement oncologique » (11.6 mois vs 8.9 ; p=0.02).

Les soins de support dès le diagnostic, en association avec le traitement oncologique standard, améliorent donc bien la qualité de vie, diminuent la dépression et allongent la survie.

### **3- traitement du sujet âgé ;**

Plus de 50% des patients atteints de CBNPC ont plus de 65 ans et 30% ont plus de 70 ans. La prise en charge des CBNPC chez les sujets âgés est donc fréquente. Celle-ci doit être appréhendée de façon spécifique. En ce qui concerne l'état général, une évaluation gériatrique globale devrait être systématiquement réalisée car elle est plus adaptée que la PS selon l'OMS. Il existe des questionnaires validés pour évaluer l'autonomie physique, instrumentale et psychique, la dépression, l'état nutritionnel, les comorbidités et l'environnement social.

Concernant le traitement des formes opérables, l'âge en soi n'est pas une contradiction à la chirurgie. L'indication et l'étendue de l'exérèse seront discutées de la même façon que pour un sujet plus jeune, mais l'évaluation gériatrique globale sera en plus prise en compte. La CT péri opératoire qui est devenue un standard chez le sujet jeune pour les stades II à IIIA n'est en revanche pas validée chez le sujet âgé. L'analyse de sous-groupe de l'étude de phase III JBR10 comparant dans les stades IB et II l'effet d'une CT adjuvante par cisplatine-vinorelbine à l'observation simple, montre que le gain de survie de la CT chez les plus de 65 ans est similaire à celui de la population globale de l'essai. Néanmoins, une analyse par tranche d'âge suggère que la CT adjuvante serait délétère au-delà de 74 ans.

La RT exclusive pour les tumeurs de petite taille (stade I et II) à des doses de 65 Gy, en fractionnement classique et sur des volumes limités à la tumeur et au hile homolatéral, est une alternative à la chirurgie, comme l'est devenue la radiothérapie stéréotaxique pour ces patients fragiles. Pour les tumeurs plus volumineuses (tous les stades III), peu d'études spécifiquement consacrées au sujet âgé et concernant la radiochimiothérapie concomitante ont été menées. Les radiochimiothérapies utilisant le carboplatine et l'étoposide oral apparaissent faisables chez les patients âgés de plus de 70 ans.

Pour les traitements des formes métastatiques, une étude randomisée comparant la vinorelbine à la dose de 30 mg/m<sup>2</sup> à un traitement de support a montré un bénéfice

significatif en termes de survie dans cette population de patient de plus de 70 ans. La vinorelbine, la gemcitabine ou le paclitaxel en monothérapie ont aussi montré une activité intéressante au prix d'une toxicité acceptable au cours d'études de phase II. Les bithérapies sans platine n'ont pas montré de façon évidente un bénéfice par rapport à la monothérapie. Deux études de phase III rapportent des résultats divergents. La première (n=120 malades) a montré un bénéfice significatif en terme de survie du doublée vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>) + gemcitabine (1200 mg/m<sup>2</sup>) par rapport a la vinorelbine seul.la seconde a inclus des effectifs plus important (n=707 malade) mais avec des doses différentes elle ne trouve aucune différence entre les trois bras vinorelbine 30mg/m<sup>2</sup> gemcitabine 1200mg/m<sup>2</sup> ou le doublée vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> + gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>.

La monothérapie a base de gemcitabine est on donc depuis cet essai une alternatif chez les sujets âgés .

Concernant les associations a base de platine, plusieurs étude de phase III non dédié au sujet âgé, mais avec un stratification initial selon l'age, ont montrer un bénéfice en terme de réponse et/ou de survie sur les sujets âgés (de plus de 65ans ou70 ans)

De même amplitude que chez les sujets jeunes n'ai en moins il faut souligner que les patients inclus dans ces essais sont très sélectionnés notamment sur l'état général les comorbidités ne rendent pas forcément ces résultats extra portable a la population général.

Un essai de phase III multicentrique français comparent un doublet a base de carboplatine et paclitaxel hebdomadaire a une monothérapie (vinorelbine ou gemcitabine) a changer le paradigme de traitement de sujet âgé de PS0a 2 un doublement de la survies sans progressions a été obtenu avec le doublet de chimiothérapie ,et un gain significatif en survie global a été observé dans le bras avec doublet(médiane=10.3mois)par rapport au bras de monothérapie (médiane =6.2 mois) soit une diminution du risque de d'essai de36 % ( p<0,000). L'analyse de sous groupe a montrer que tout les patients bénéficier du doublet, les patients de plus de 80 ans , de

PS=2, patients ayant les plus mauvais scores ADL ou MMS comme les autres. Un surcroît modéré de toxicité a été observé dans le bras avec doublet qui apparaît parfaitement tolérable.

Les thérapies ciblant les récepteurs de l'EGFR sont une alternative thérapeutique et ont l'AMM en 2<sup>e</sup> ligne. Une étude de phase II a montré une faisabilité d'administration de l'erlotinib chez des sujets de plus de 70 ans chimio naïfs, avec des taux de réponse (10%) et de contrôle (46%) de la maladie qui sont de l'ordre de ceux habituellement observés sous ce traitement. Bien évidemment, en cas de mutation de l'EGFR, les TKI de l'EGFR sont particulièrement indiqués. Enfin, concernant le choix des drogues ayant l'AMM en 2<sup>e</sup> ligne, une analyse de sous-groupe selon l'âge, réalisée à partir de phase III comparant l'administration du pemetrexed au docétaxel, a montré, pour les plus de 70 ans, des résultats comparables à ceux de la population totale de l'essai, c-à-d une tendance plus longue jusqu'à la progression et de la survie globale ainsi qu'une fréquence moindre des neutropénies fébriles pour le bras pemetrexed.

#### **4-prévention :**

La lutte contre le tabagisme représente l'élément essentiel de la prévention du cancer bronchique. En effet, la relation entre le tabagisme et le cancer bronchique est clairement établie depuis les années 1950. Le risque diminue progressivement à l'arrêt du tabagisme et ce même chez les sujets pour lesquels le sevrage intervient tardivement. Le risque cumulatif de cancer bronchique à 75 ans est de 15.9% pour les fumeurs et pour ceux qui ont interrompu leur tabagisme 60, 50, 40 et 30 ans plus tôt de respectivement 1.7%, 3%, 6% et 9.9%. La « dénormalisation » du tabagisme dans la société, l'interdiction de la publicité, l'interdiction de vente aux mineurs, une politique de hausse régulière par paliers importants, l'interdiction de fumer dans les lieux publics et une politique volontariste en matière d'aide au sevrage tabagique, diminuent efficacement l'endémie tabagique dans un pays, impactent les ventes annuelles de

tabac et diminuent le pourcentage de fumeur actifs dans la population, et la mortalité cardio-vasculaire et par cancer du poumon.

La prévention du cancer bronchique passe aussi par la prévention des facteurs de risque professionnels, notamment l'exposition aux poussières d'amiante.

A ce jour, ni la chimio prévention, dont tous les essais interventionnels (vitamine E, rétinoïde, sélénium, etc.) ont échoué, ni la prévention « naturelle », en dehors du sevrage tabagique, n'ont fait la preuve de leur efficacité dans le cancer bronchique.

## **XII-conclusion :**

*Le tabac est le principal facteur de risque de cancer du poumon, 80 % à 90 % des cas étant liés à une consommation tabagique.*

*Le risque augmente en fonction de la quantité de tabac fumée, de la durée du tabagisme et de la précocité de celui-ci.*

- *Le fait d'être exposé à la fumée de tabac pour un non-fumeur (tabagisme passif) augmente le risque de cancer du poumon d'environ 30 %.*
- *L'exposition à d'autres substances cancérigènes, en particulier l'amiante, souvent dans un contexte professionnel, est également associé à un risque accru de cancer du poumon*

## **BIBLIOGRAPHIE:**

- 1- Fraser et Pare (1989) The solitary pulmonary nodule. In diagnosis of disease of the chest. Saunders Compagny, Philadelphia, 3d Ed : 1383-1411
- 2 - Godwin JD (1983) The solitary pulmonary nodule. Radiol Clin North Am 21 :709-721
- 3 - Remy J, Jardin M, Liesse A (1986 ) Le nodule pulmonaire solitaire. Cours de perfectionnement post-universitaire. Journées francophones de Radiologie, Paris.
- 4 - Shortsleeve MJ, Foster SC (1979 ) Pulmonary pseudo-nodule. Radiology 131 :311-312
- 5 - Godwin JD, Webb WR (1981 ) Dynamic computed tomography in the evaluation of vascular lung lesions. Radiology 138 : 629-635
- 6 - Proto AV, Thomas SR (1985 ) Pulmonary nodules studied by computed tomography. Radiology 156 : 149-153
- 7 - Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW et al (1986 ) Pulmonary hamartoma : CT findings. Radiology 160 : 313-317
- 8 - Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW et al (1984 ) Computed tomography of the solitary pulmonary nodule. Semin Roentgenol 19 : 165-172
- 9 - Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP et al (1980 ) CT of the solitary pulmonary nodule. AJR 135 : 1-13
- 10 - Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP et al (1986 ) Solitary pulmonary nodules : CT assessment. Radiology 160 : 307-312
- 11 - Zerhouni EA, Boukadoum M, Siddiky MA et al (1983 ) A standard phantom for quantitative CT analysis of pulmonary nodules. Radiology 149 : 767-773
- 12 - Goldstein MS, Rush M, Johnson P, Sprung CL (1984 ) A calcified adenocarcinoma of the lung with very high CT numbers. Radiology 150 : 785-786
- 13 - Stewart JG, Mac Mahon H, Vyborny CJ et al. (1987 ) Dystrophic calcification in carcinoma of the lung : demonstration by CT. AJR 148 : 29-30
- 14 - Wallace JM, Deutsch AL (1982 ) Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. Chest 81 : 665-671
- 15 - Greene R, Szyfelbein WM, Isler RJ et al (1985 ) Supplementary tissue-core histology from fine-needle transthoracic aspiration biopsy. AJR 144 : 787-792
- 16 - Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS et al (1985 ) Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. AJR 144 : 281-288
- 17- pneumologie fondée sur les preuves.

- 18- Pignon JP, Arriagada R, Idhe DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for SCLC. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1618-24
- 19- Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage SCL Carcinoma of the lung ? A meta-analysys. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 890-5
- 20- Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, Hensing TA, Socinski MA. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4837-45. Review. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):248.
- 21- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N. 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 Jul 15;20(14):3054-60.
- 22- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung cancer, V.I.2007
- 23- Chest ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2<sup>nd</sup> edition, 2007; 132:324S-339
- 24- BJ, Faivre-Finn C, Kramer GW, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) in extensive disease small cell lung cancer (EDSCLC) after response to chemotherapy (EORTC 08993-22993): quality of life (QoL) results. *Journal of Thoracic Surgery* 2007; 2:S389.
- 25- Le Pechoux C, Senan S, Quoix E et al. Initial results from an intergroup Phase III trial evaluating two different doses of prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited small cell lung cancer (SCLC) in complete remission (PC199-01, IFCT 99-01, EORTC 2203-08004, RTOG 0212). *Journal of Thoracic Surgery.* 2007; 2:S389



## Résumé :

Le cancer du poumon est une maladie caractérisée par une croissance incontrôlée des cellules dans les tissus du poumon. Si elle n'est pas traitée, cette croissance peut se propager au-delà du poumon dans un processus appelé métastase dans les tissus voisins et, éventuellement, dans d'autres parties du corps. La plupart des cancers qui commencent dans les poumons, connue sous le nom cancers du poumon primaires, sont des carcinomes qui dérivent de cellules épithéliales. Les principaux types de cancer du poumon sont le carcinome pulmonaire à petites cellules (SCLC), également appelé cancer des cellules d'avoine, et non à petites cellules du poumon cancer (NSCLC). La cause la plus commune de cancer du poumon est une longue exposition à la fumée du tabac, ce qui provoque 80-90% des cancers du poumon. Non-fumeurs représentent 10-15% des cas de cancer du poumon, et ces cas sont souvent attribués à une combinaison de facteurs génétiques, radon, un gaz, l'amiante, et de la pollution de l'air, y compris la fumée secondaire. Les symptômes les plus courants sont la toux (y compris des crachats de sang), la perte de poids et l'essoufflement. Le cancer du poumon peut être vu sur le cliché thoracique et la tomodensitométrie (CT scan). Le diagnostic est confirmé par une biopsie. Ceci est habituellement effectué par bronchoscopie ou biopsie guidée par TDM. Traitement et le pronostic dépendent du type histologique de cancer, le stade (degré de propagation), et le bien-être général du patient, mesuré par l'indice de performance. Les traitements communs incluent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. NSCLC est parfois traitée avec la chirurgie, alors que SCLC répond généralement mieux à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

## Summary:

Lung cancer is a disease characterized by uncontrolled cell growth in tissues of the lung. If it is left untreated, this growth can spread beyond the lung in a process called metastasis into nearby tissue and possibly in other parts of the body. Most cancers that begin in the lungs, known as the name of the primary lung cancers are carcinomas that derive from epithelial cells. The main types of lung cancer are small cell lung carcinoma (SCLC), also called oat cell cancer and non-small cell lung cancer (NSCLC). The most common cause of lung cancer is long-term exposure to tobacco smoke, which causes 80-90% of lung cancers. non-smokers represent 10-15% of cases of lung cancer, and these cases are often attributed to a combination of genetic factors, radon gas, asbestos, and air pollution, including smoke secondary. The most common symptoms are coughing (including coughing up blood), weight loss and shortness of breath. Lung cancer can be seen on the chest radiograph and computed tomography (CT) scan. The diagnosis is confirmed by biopsy. This is usually performed by bronchoscopy or CT-guided biopsy. Treatment and prognosis depend on the histological type of cancer, the stage (degree of spread), and general well-being of the patient, as measured by the performance index. Common treatments include surgery, chemotherapy and radiotherapy. NSCLC is sometimes treated with surgery, whereas SCLC usually responds better to chemotherapy and radiotherapy