



Année 2022

Thèse N° 020/22

LE RÔLE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DU CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES LOCALEMENT  
AVANCÉ NON MÉTASTATIQUE  
( à propos de 36 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/01/2022

PAR

Mlle. Benharbit Alami Ghita

Née le 06 Mars 1997 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer bronchique - Cancer bronchique non à petites cellules- Radiothérapie - Traitement

JURY

- Mme AMARA BOUCHRA ..... PRÉSIDENT  
Professeur de Pneumo-phtisiologie
- Mme BOUHABA TOURIA..... RAPPORTEUR  
Professeur de Radiothérapie
- Mme EL FATEMI HINDE.....  
Professeur d'Anatomo-pathologie
- M. OUADNOUNI YASSINE.....  
Professeur de Chirurgie thoracique
- M. ALAMI BADREDDINE.....  
Professeur agrégé de biophysique
- Mme ALAMI ZENAB..... CO-RAPPORTEUR  
Professeur assistant de Radiothérapie
- } JUGES

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTES DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE</b> .....	<b>18</b>
1. Le poumon droit .....	19
1.1. La segmentation bronchique droite .....	19
1.2. La segmentation pulmonaire droite .....	20
2. Le poumon gauche .....	21
2.1. La segmentation bronchique gauche .....	21
2.2. La segmentation pulmonaire gauche .....	22
3. Le drainage lymphatique : .....	23
<b>GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE</b> .....	<b>25</b>
1. Définition et buts .....	26
2. Moyens .....	26
3. Mécanisme d'action.....	26
4. Facteurs influençant l'effet des radiations.....	29
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>32</b>
I. Méthode de recherche .....	33
1. Présentation de l'étude .....	33
2. Population cible.....	33
3. Critères d'inclusion .....	33
4. Critères d'exclusion .....	33
5. Modalités de recrutement des patients et recueil des données .....	34
6. But de l'étude .....	34

II. Fiche d'exploitation .....	35
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>41</b>
I. Données épidémiologiques.....	42
1. Incidence .....	42
2. Répartition selon l'âge.....	43
3. Facteurs de risque .....	44
II. Données cliniques .....	45
1. Délai de consultation.....	45
2. Symptomatologie révélatrice.....	45
3. Données de l'examen clinique .....	47
III. Données paracliniques .....	49
1. Radiographie thoracique .....	49
2. Tomodensitométrie thoracique .....	49
3. Les moyens de confirmation diagnostique .....	51
IV. Etude anatomopathologique .....	54
1. Adénocarcinome .....	54
2. Carcinome épidermoïde .....	56
3. Carcinome à grandes cellules .....	57
4. Recherche de mutations .....	57
V. Bilan d'extension .....	58
1. Scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures.....	58
2. Scanner cérébral .....	58
3. Scintigraphie osseuse corps entier .....	58
VI. Classification TNM.....	59
VII. Epreuve fonctionnelle respiratoire.....	60

VIII. Traitement .....	61
1. Chirurgie .....	61
2. Radiothérapie : Adjuvante et RCC.....	61
3. La chimiothérapie.....	69
IX. Suivi et résultats thérapeutiques .....	72
1. Rythme et but du suivi .....	72
2. Modalités de suivi .....	72
3. Résultats thérapeutiques .....	73
4. Etude de la survie .....	74
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>76</b>
I. Données épidémiologiques.....	77
1. Epidémiologie descriptive .....	77
2. Etude analytique.....	80
II. Etude anatomopathologique .....	84
1. Les adénocarcinomes .....	85
2. Carcinome épidermoïde.....	89
3. Carcinome à grandes cellules .....	92
4. Autres types histologiques .....	94
5. Recherche de mutations .....	97
III. Diagnostic positif .....	100
1. Délai d'évolution avant le diagnostic.....	100
2. Circonstances de découverte .....	101
3. Examen clinique .....	103
4. Examens radiologiques.....	104
5. Confirmations diagnostique.....	108

IV. Bilan préthérapeutique .....	110
1. Le bilan d'extension .....	110
2. Bilan fonctionnel du malade.....	119
V. Classification TNM (8 ème édition).....	120
1. Le statut T (tumeur).....	120
2. Le statut N (ganglionnaire).....	122
3. Le statut M (métastase).....	122
VI. Stratégie thérapeutique .....	124
1. Chirurgie.....	124
1.1. But de la chirurgie .....	124
1.2. Les voies d'abord .....	124
1.3. Type de résection .....	126
1.4. Les exérèses élargies aux structures voisines .....	127
1.5. Curage ganglionnaire .....	128
1.6. Complications post opératoires .....	129
1.7. Les interventions palliatives .....	132
2. Radiothérapie.....	133
2.1. Techniques de la radiothérapie .....	133
2.2. Préparation du traitement par irradiation .....	134
2.2.1. Examens utiles pour préparer la radiothérapie .....	134
2.2.2. Prescription .....	135
2.2.3. Simulation .....	137
2.2.4. Délinéation .....	138
2.2.5. Dosimétrie .....	140
2.2.6. Traitement.....	141

2.2.7. Surveillance médicale .....	141
2.3. Tolérance à la radiothérapie .....	142
2.4. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques .....	145
2.5. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI).....	147
2.6. Radiothérapie asservie à la respiration .....	149
2.7. Radiothérapie guidée par l'image .....	151
2.8. Radiothérapie palliative.....	151
2.9. Les associations radio–chimiothérapie .....	151
2.9.1. Association avec la chimiothérapie conventionnelle .....	151
2.9.2. Intérêt des thérapies ciblées.....	154
2.9.3. Radio chimiothérapie préopératoire (néo adjuvante) .....	156
2.9.4. Radiothérapie adjuvante(post opératoire) .....	157
2.9.5. Radio chimiothérapie concomitante des stades IIIB .....	158
2.9.6. Chimiothérapie d'induction ou de consolidation .....	159
3. Le traitement médical .....	161
3.1. La chimiothérapie conventionnelle .....	161
3.1.1. La Chimiothérapie néo–adjuvante .....	161
3.1.2. Chimiothérapie adjuvante .....	163
3.2. La thérapie ciblée .....	164
3.3. Traitements antiangiogéniques .....	165
3.4. L'immunothérapie .....	166
VII. La radiothérapie des cancers pulmonaires non à petites cellules localement avancé non métastatique.....	169
VIII. Les indications thérapeutiques des stades non métastatiques .....	171

IX. Prise en charge symptomatique .....	173
X. Pronostic et survie.....	174
XI. Prévention et dépistage .....	176
1. Les bénéfices du sevrage tabagique .....	176
2. Le Dépistage .....	177
CONCLUSION .....	179
RESUME .....	182
RESUME .....	183
Summary .....	185
BIBLIOGRAPHIE.....	188

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
ALK	: Anaplastic Lymphoma kinase.
CBP	:Cancer bronchique primitif
CBNPC	: Cancer bronchique non à petites cellules
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CE	: Carcinome épidermoïde
CTV	: Clinical Target Volume
CRP	: Protéine C-réactive
ECG	: Electrocardiogramme.
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
GY	: Gray
GTV	: Gross Tumor Volume
ITV	: Internal target volume
MEV	: Mégaélectronvolt
OMS	: Organisation mondiale de la Santé.
OAR	: Organes à risque
PTV	: Planning Target Volume
RCMI	: La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité
RAR	: Laradiothérapie asservie à la respiration
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante
RT3D	: Radiothérapie tridimensionnelle
TPS	: Treatment planning system
TEP-SCAN	: Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGFR** : Vascular endothelial growth factor receptor

**VEMS** : Volume expiratoire maximum seconde

## LISTES DES FIGURES

**Figure1** : Vue de face du poumon

**Figure2** : La segmentation pulmonaire droite

**Figure 3** : La segmentation bronchique pulmonaire

**Figure 4** : La segmentation pulmonaire gauche

**Figure 5:** Schéma des principales aires ganglionnaires médiastinales et hilaires

**Figure 6:** Résumé des différents phénomènes après une irradiation

**Figure 7:** Répartition des cas de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non métastatique dans notre série.

**Figure 8:** Répartition des cas selon l'intoxication tabagique

**Figure9:** Répartition des patients selon le score de performance status

**Figure 10** : Répartition des patients selon les aspects scannographiques

**Figure 11** : TDM thoracique en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus médiastino pulmonaire du lobe supérieur droit. (Service de la radiologie du CHU Hassan 2)

**Figure 12** : Fibroscopie bronchique montrant des bourgeons tumoraux (service de pneumologie CHU Hassan II de Fès)

**Figure 13** : Aspect histologique d'un adénocarcinome bronchique d'architecture papillaire (HES X 200) (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

**Figure 14** : Aspect histologique d'un adénocarcinome bronchique d'architecture papillaire (HES x 400) (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

**Figure 15** :Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bronchique (HES X 200) (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

**Figure 16:** Répartition des malades selon les différents stades de la classification TNM

**Figure 17** : Accélérateur linéaire au service de radiothérapie (CHU HASSAN II de FES)

**Figure 18** : Image du service de radiothérapie du CHU Hassan II des Fès (Dosimétrie par la technique RT3D d'un patient atteint De CBNPC)

**Figure 19** : Répartition des patients en fonction de leurs évolutions

**Figure 20** : Courbe de survie selon la progression

**Figure 21** : Courbe de survie globale

**Figure 22**: Répartition de l'incidence de cancer du poumon dans le monde.

**Figure 23** : Aspect histologique et radiologique d'un adénocarcinome de bas grade

**Figure 24**: Aspect histologique d'un adénocarcinome papillaire

**Figure 25**: Adénocarcinomes de haut grade

A : Solide B : Mucineux C : Micropapillaire

**Figure 26** : Carcinome à grandes cellules

**Figure 27** : Carcinome adénoquameux

**Figure 28** : Hippocratisme digital

**Figure 29**: A : opacité para-hilaire droite à contours irréguliers

B : opacité arrondie de plus de 3 cm (masse) sus-hilaire droite

**Figure 30** : Illustration de la présentation radiologique classique d'un cancer bronchique. Lésion tumorale du lobe moyen en radiographie thoracique standard (A) et tomodensitométrie (B). Lésion du lobe supérieur gauche avec envahissement médiastinal en radiographie thoracique standard (C) et tomodensitométrie (D)

**Figure 31** : Echographie endobronchique

**Figure 32** : Tomographie par émission de positrons

**Figure 33** : TDM abdominale montrant des métastases hépatiques et surrenaliennes

**Figure 34** : TDM cérébrale montrant des métastases

**Figure 35** : Systèmes de contention personnalisés en radiothérapie thoracique.

A – en mousse de polyuréthane.

B – en résine thermoformée (tumeurs de l'apex).

**Figure 36** : Détermination des volumes d'intérêt dans le cancer du poumon non à petites cellules (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité (service de radiothérapie du CHU HASSAN II de FES)

**Figure 37** : Etape de validation dosimétrique : histogramme dose-volume. (Service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès)

**Figure 38** : Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par un appareil dédié à la stéréotaxie (Cybernife)

Exemple de dosimétrie en coupes axiale, sagittale et coronale. [69]

**Figure 39** : Comparaison d'un plan de traitement pour une tumeur pulmonaire de l'apex gauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par Tomotherapy Hi Art (A) et par radiothérapie conformationnelle 3D (B).

**Figure 40** : système de Gating respiratoire : patient allongé avec un spiromètre qui enregistre la Ventilation

**Figure 41** : les check points immunologiques inhibés par l'immunothérapie

## LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des cas par tranches d'âge

Tableau 2 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires

Tableau 3 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels extra respiratoires

Tableau 4 : Répartition des patients selon les aspects radiographiques standards

Tableau 5: Répartition des patients selon la taille tumorale

Tableau 6 : Répartition des patients selon les aspects endoscopiques

Tableau 7 : Répartition des patients selon les moyens de confirmation diagnostiques

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type histologique

Tableau 9 : Répartition de la population selon le type de radiothérapie

Tableau 10 : Répartition de la population d'étude selon la dose totale d'irradiation délivrée

Tableau 11 : Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie concomitante

Tableau 12: Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie d'induction.

Tableau 13: Répartition des patients en fonction du type de chimiothérapie reçue

Tableau 14: Comparaison des séries de la littérature concernant le CBNPC selon le sexe

Tableau 15: Marqueurs des différents sous types histologiques du carcinome non à petites cellules.

Tableau 16: Le délai de consultation moyen dans les différentes séries

Tableau 17 : Fréquence des signes généraux au moment du diagnostic

Tableau 18 : Le taux d'opérabilité du CBNPC dans les différentes séries

**Tableau 19 :** Résultats des études randomisées de phase III comparant chimio-radiothérapie séquentielle vs chimio-radiothérapie concomitante

**Tableau 20 :** Les résultats des principales études récentes randomisées de phase III testant la Chimiothérapie néo-adjuvante dans les CBNPC

**Tableau 21 :** les principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces.

# INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. [1]

Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 80 % des carcinomes bronchiques primitifs [145]. Sa survenue est étroitement liée au tabagisme.

La plupart des patients atteints d'un CBNPC présentent des symptômes au moment où ils sont diagnostiqués. Cependant, il n'y a pas de spécifiques premiers symptômes et le diagnostic se fait souvent à un stade localement avancé.

La répartition des différents types histologiques a également changé depuis une dizaine d'années, avec une augmentation de l'adénocarcinome et une diminution du carcinome épidermoïde. [3]

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique nécessite une approche thérapeutique multidisciplinaire hautement spécialisée par l'action concertée des équipes de pneumologie, de chirurgie thoracique, de radiothérapie et d'oncologie. En effet La radiothérapie a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules.

On a le plus souvent recours à diverses techniques de radiothérapie externe pour traiter le cancer du poumon :

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI)

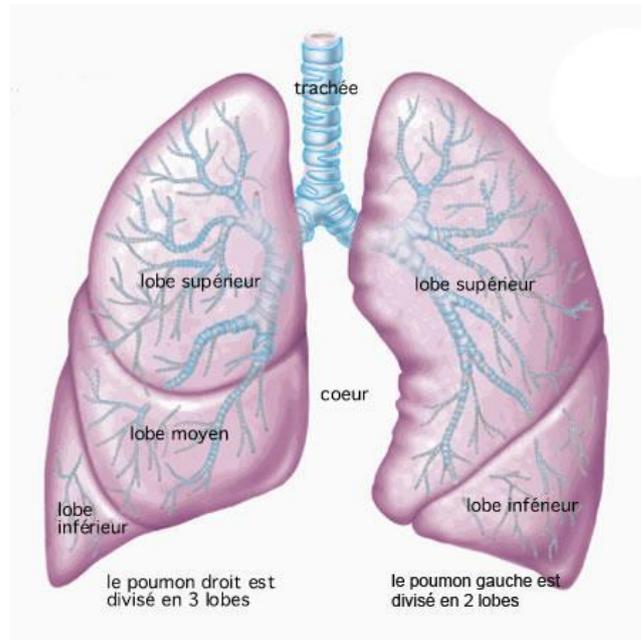
La radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration (RAR)

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

L'objectif de notre étude rétrospective est d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique, clinique, paraclinique du CBNPC localement avancé non métastatique, de rapporter l'expérience du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès dans la prise en charge du CBNPC par radiothérapie sur une période de 7 ans allant de 2012 à 2018 et de comparer nos résultats aux données de la littérature.

# RAPPEL ANATOMIQUE

Organe de la respiration, le poumon joue également un rôle important d'épuration et de protection de l'organisme vis-à-vis de l'environnement avec lequel il est en contact aérien permanent. Les 2 poumons sont situés à l'intérieur des deux cavités pleurales, de part et d'autres du médiastin. Chaque poumon se divise en lobes limités par des scissures puis en segments.[4]



**Figure1 : Vue de face du poumon. [4]**

## **1. Le poumon droit :**

### **1.1. La segmentation bronchique droite :**

Une fois la trachée divisée, on parle de bronche principale ou bronche souche. Elle va donner tout d'abord une bronche lobaire, qui se divise en 3 bronches segmentaires.

Une fois cette bronche lobaire supérieure née, on parle de bronche intermédiaire ou tronc intermédiaire.

Au dessous du tronc intermédiaire, va naître la bronche lobaire moyenne, qui se divise en deux bronches segmentaires.

Après la naissance de la bronche lobaire moyenne, on parle de bronche lobaire inférieure qui donnera 5 bronches segmentaires. (Figure3)

### 1.2. La segmentation pulmonaire droite :

Le poumon droit est normalement subdivisé par la présence de deux scissures en trois lobes le lobe supérieur, le lobe moyen et le lobe inférieur.

La grande scissure oblique en bas et en avant sépare les lobes supérieur et moyen du lobe inférieur et la petite scissure horizontale sépare le lobe supérieur du lobe moyen.

Le lobe supérieur se subdivise en trois segments : apical, dorsal et ventral. Le lobe moyen est le plus petit, il est en dessous et en avant du lobe supérieur. Il est subdivisé en deux segments : interne ou médial et externe ou latéral.

Le lobe inférieur quant à lui est divisé en cinq segments : le segment de Nelson ou segment apical, le seul à être subdivisé en trois sous-segments ; le segment dorso-basal postérieur; le segment latéro-basal ; le segment ventro-basal ou antérieur; le segment paracardiaque ou interne. L'ensemble de ces quatre derniers segments est connu sous le nom de « pyramide basale ». (Figure2)

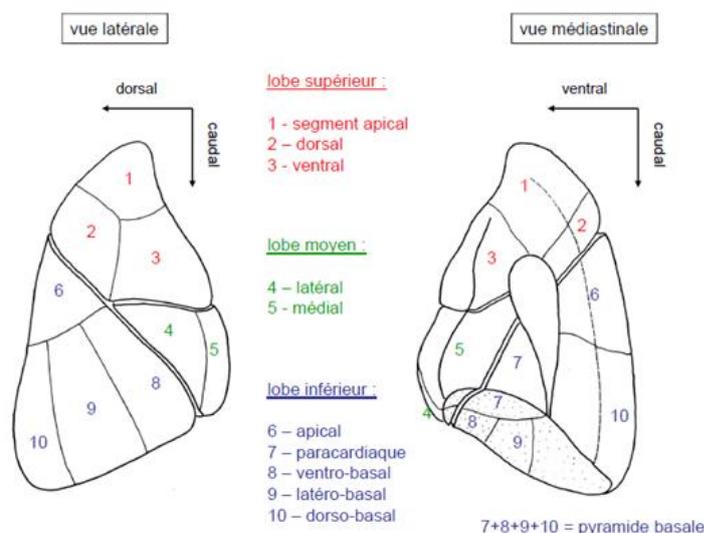


Figure2 : La segmentation pulmonaire droite. [4]

## 2. Le poumon gauche :

### 2.1. La segmentation bronchique gauche :

Une fois la trachée divisée, elle donnera la bronche souche gauche, qui est plus longue et un peu plus horizontale que la bronche principale droite.

Du coté droit, la bronche lobaire supérieure naît très précocement.

À gauche, la naissance de la bronche lobaire supérieure gauche est plus tardive. La bronche souche gauche va se diviser en bronche lobaire supérieure et bronche lobaire inférieure.

La bronche lobaire supérieure se divise elle-même en bronche culminale, très courte, qui elle-même donnera trois bronches. La bronche linguale très courte se divise très vite en deux autres bronches.

La bronche lobaire inférieure aura une structure très comparable à la bronche lobaire inférieure droite avec une bronche destinée à l'arrière, puis 4 autres bronches qui feront le prolongement de la bronche lobaire inférieure vers le bas.(Figure3)

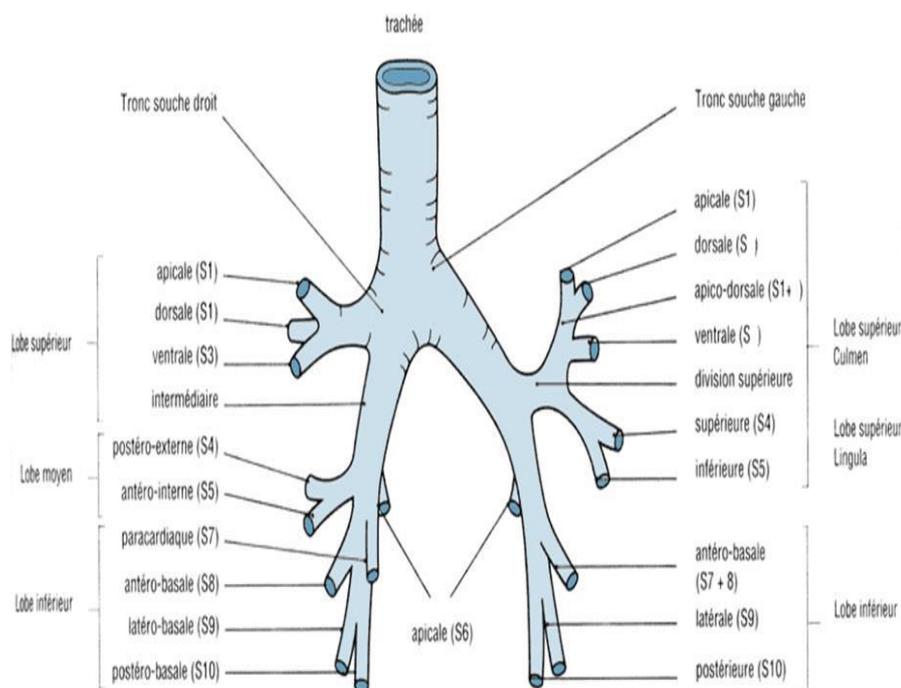


Figure 3 : La segmentation bronchique pulmonaire. [4]

## 2.2. La segmentation pulmonaire gauche :

Le poumon gauche est divisé en deux lobes par une scissure très oblique, presque verticale .le lobe supérieur apparaît antérieur et le lobe inférieur apparaît postérieur.

Le lobe supérieur gauche est formé par deux groupes de segments un groupe supérieur ou Culmen et un groupe inférieur ou Lingula. Le culmen présente trois segments: apical, dorsal et ventral. La Lingula, dont la limite avec le culmen est marquée à son bord antérieur par l'échancrure cardiaque supérieure, comprend deux segments supérieur et inférieur.

Le lobe inférieur gauche est moins volumineux que le droit. Il présente trois faces : antérieure scissurale, inférieure diaphragmatique concave et une face costale. Il comprend cinq segments : un segment apical (Nelson) plus étendu que son homonyme et les quatre segments de la pyramide basale, paracardiaque, ventro-basal, latéro-basal, dorso-basal.(Figure4)

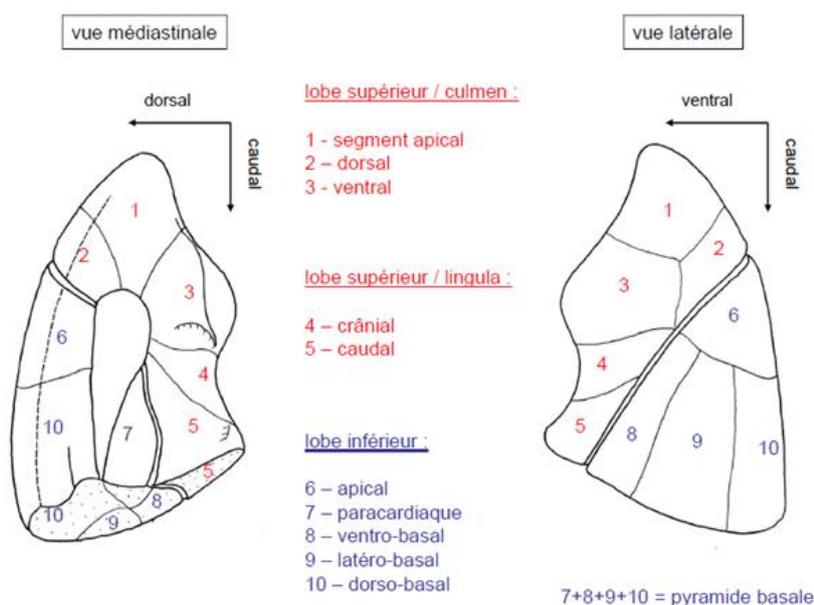


Figure 4 : La segmentation pulmonaire gauche

### 3. Le drainage lymphatique : [5]

La lymphe, issue de l'interstitium des segments pulmonaires, est véhiculée par des vaisseaux qui prennent naissance au niveau des alvéoles pulmonaires sous forme de microcapillaires et qui, au fur et à mesure que leur taille augmente, remontent le long de l'axe broncho artériel ou des veines pulmonaires pour rejoindre le médiastin.

À droite : le drainage du lobe supérieur se fait vers la chaîne para trachéale droite, la bifurcation trachéale et accessoirement vers la chaîne médiastinale antérieure droite. Les deux lobes moyen et inférieur sont de drainage ascendant identique au lobe supérieur, mais l'atteinte controlatérale est plus fréquente. Il existe une voie de drainage non négligeable vers les ganglions abdominaux par relais avec les ganglions para œsophagiens.

À gauche : le drainage du lobe supérieur est uniquement ascendant et se fait vers la chaîne médiastinale antérieure gauche qui trouve son origine dans les ganglions sous aortiques, mais aussi vers la chaîne para trachéale gauche et le groupe de la bifurcation trachéale. Le drainage controlatéral existe, mais reste modéré.

Le drainage du lobe inférieur est double :

Ascendant vers la chaîne para trachéale gauche et le groupe de la bifurcation, le drainage controlatéral vers la chaîne para trachéale droite est fréquent ; ainsi l'atteinte ganglionnaire controlatérale d'une tumeur gauche est de 13%.

Descendant vers les ganglions abdominaux.

Ainsi, le lobe inférieur gauche a le drainage le plus dispersé, faisant la mauvaise réputation du cancer bronchique dans cette localisation.

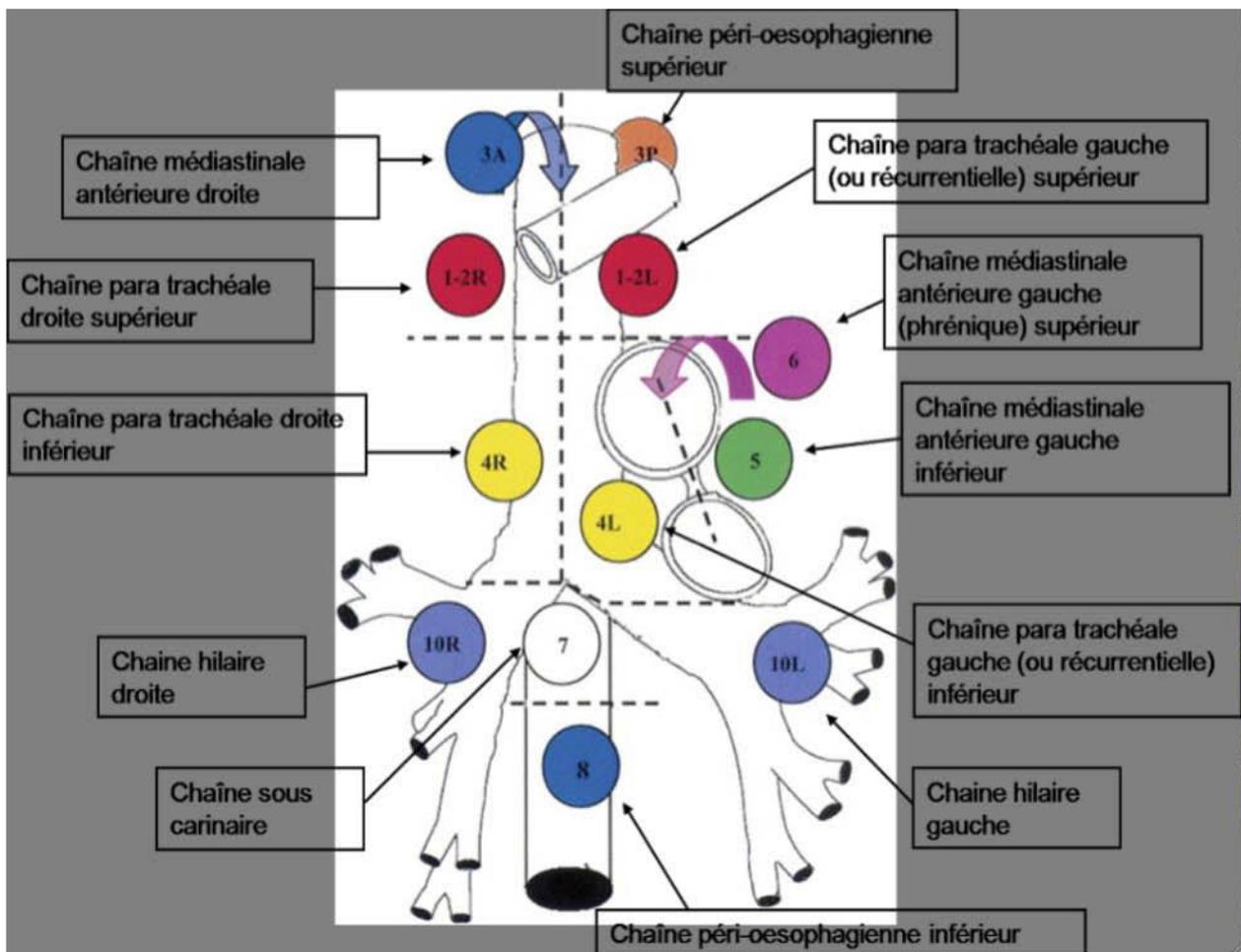


Figure 5 : Schéma des principales aires ganglionnaires médiastinales et hilaires selon

[5]

# GENERALITES SUR LA RADIOTHERAPIE

## **1. Définition et buts**

La radiothérapie est un traitement locorégional des tumeurs, par des rayonnements ionisants. Plus de 60% des malades cancéreux ont besoin à un moment donné de l'évolution de leur maladie d'une radiothérapie. Elle permet de délivrer à la tumeur et à ses extensions visibles ou présumées une dose précise et homogène de radiations pour obtenir le control local.

## **2. Moyens**

Trois modalités sont actuellement pratiquées :

La radiothérapie externe ou radiothérapie transcutanée qui utilise une source de rayonnements ionisants placée à distance des tissus irradiés (Y du cobalt, rayons X ou électrons des accélérateurs).

La curiethérapie, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans les tissus (curiethérapie interstitielle), ou à leur contact dans une cavité naturelle (curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale).

La radiothérapie métabolique, qui utilise des radioéléments injectés dans la circulation ou avalés par le patient et qui se fixent dans des gites préférentiels.

## **3. Mécanisme d'action**

L'action des radiations dans les tissus est d'abord physique, puis chimique et enfin biologique.

### **3.1. Etape physique :**

Les agents de l'ionisation sont des particules chargées en mouvement rapide dans le milieu. Elles peuvent soit provenir de la source et constituer des rayonnements directement ionisants : particules chargées (e<sup>-</sup>, protons, ions lourds), soit être mises en mouvement au sein du milieu par des corpuscules non chargés

(photons ou neutrons) qui constituent des rayonnements indirectement ionisants, ces particules sont les e<sup>-</sup> secondaires.

Les particules incidentes provoquent l'ionisation (éjection d'un électron par effet Compton principalement ou par effet photoélectrique) ou l'excitation (passage d'un électron sur une orbite d'énergie supérieure) des atomes cellulaires.

Ce sont surtout les ionisations qui sont responsables de l'effet biologique dont l'importance en un point du milieu est directement liée à la densité des ionisations au voisinage de ce point.

### **3.2. Etape chimique :**

Les rayonnements ont la propriété de pouvoir endommager directement l'eau intracellulaire et entraîner la formation de radicaux libres chimiquement très actifs et directement ou indirectement les macromolécules membranaires ou intracellulaires (cytoplasmiques ou intranucléaires : ADN).

### **3.3. Etape biologique**

Les perturbations chimiques aboutissent enfin à un effet biologique sur les cellules puis sur les tissus tumoraux (contrôle local) ou tissus sains (complications).

Ces lésions nucléaires peuvent soit provoquer la mort de la cellule (mitotique ou apoptotique), soit être réparées plus ou moins complètement. Les tissus sains ont en règle une capacité de restauration et de prolifération plus grande que les populations tumorales entre les séances d'irradiation. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : il est ainsi classique de délivrer 5 traitements de 2 Gy par semaine.

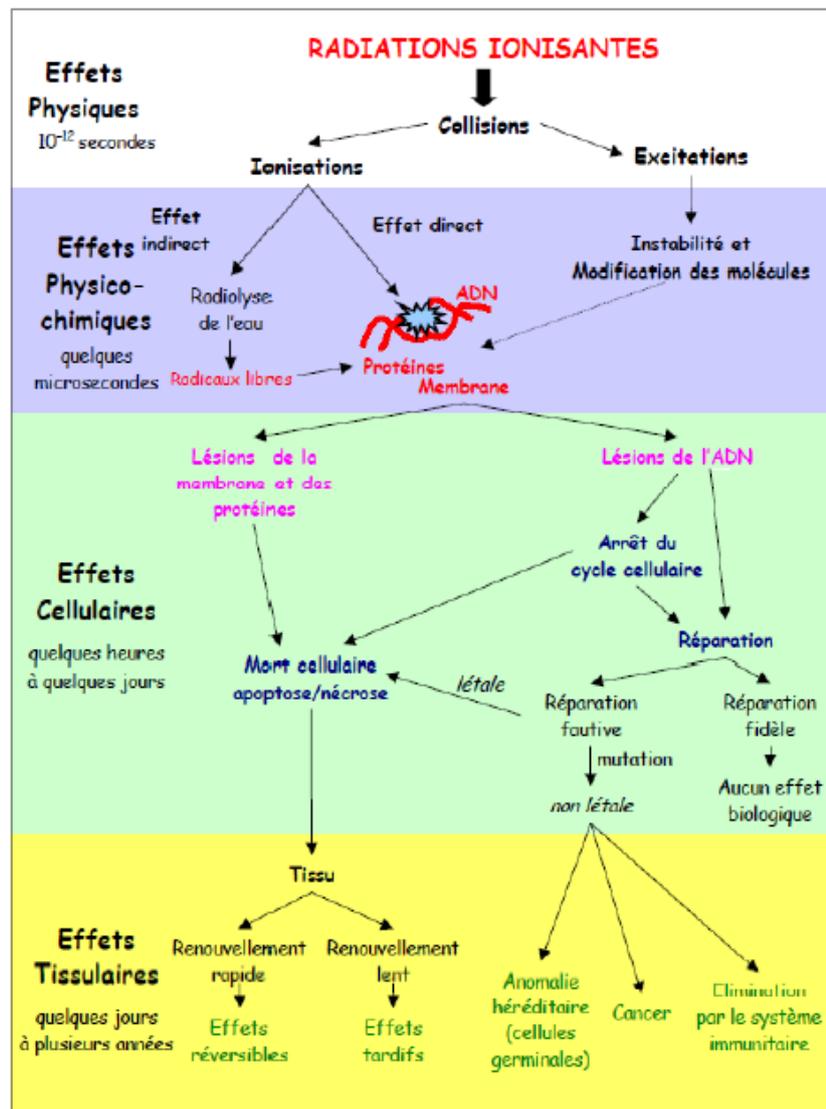


Figure 6 : Résumé des différents phénomènes après une irradiation [6]

#### **4. Facteurs influençant l'effet des radiations [6]**

La radiosensibilité intrinsèque : c'est la capacité d'une cellule à réparer ou non les radiolésions ce qui la rend radiosensible (si elle ne répare pas les radiolésions), ou radiorésistante (si elle répare les radiolésions).

Le cycle cellulaire : Il se décompose en 4 phases : la phase G1, qui suit la mitose et dont la durée est variable ; la phase S, pendant laquelle l'ADN est répliqué ; la phase G2 et la phase de mitose M.

Les cellules qui ne se divisent pas sont dites hors cycle, ou en G0. La radiosensibilité est maximale durant les phases G2 et M, minimale en S. L'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S, et un blocage temporaire des cellules en G2, avec un retard à la mitose et une synchronisation cellulaire.

L'effet oxygène : la présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes. Des radicaux libres à durée de vie très courte (5-10s) sont formés par les particules chargées traversant la matière. Ils entraînent des manifestations biochimiques au niveau des cellules cibles, avec formation en présence d'O<sub>2</sub>, de peroxydes responsables de lésions de l'ADN (cassures) qui peuvent être toutes réparées. L'efficacité de ce processus est maximale si l'oxygène est présent au moment de l'irradiation. En l'absence d'oxygène (hypoxie), les cellules sont moins sensibles aux radiations. La dose nécessaire pour détruire une cellule en hypoxie est 2,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée. Ce phénomène est appelé effet oxygène.

Le facteur temps : ils comprennent le fractionnement et l'étalement d'une irradiation.

Le fractionnement est le nombre de fractions (ou de séances) d'une irradiation. Il comprend également l'intervalle de temps entre deux fractions. Le fractionnement conventionnel est une fraction par jour de 2 Gy. Il permet la restauration de l'ADN des cellules normales grâce aux systèmes enzymatiques de réparation. Il est un élément important de la survenue ou non des complications tardives. Le bi fractionnement (2 séances par jour) permet de délivrer à chaque séance une faible dose, moins toxique pour les cellules normales, et plus toxique pour les cellules tumorales. On protège donc les tissus sains tout en délivrant une dose d'irradiation efficace à condition que les deux séances soient espacées d'au moins 6 heures. Les différents protocoles de traitement utilisent soit une augmentation du nombre de fractions (hyperfractionnement) pour des traitements curatifs, soit une diminution du nombre de fractions (hypofractionnement) pour des traitements plus palliatifs en recherchant rapidement l'effet désiré (antalgique par exemple) avec peu de séances de traitement.

L'étalement est la durée totale du traitement. La plupart des tumeurs prolifèrent rapidement. En réduisant l'étalement (accélération), on dépasse la prolifération des cellules tumorales, leur destruction est plus importante. Ainsi, il est possible de modifier l'efficacité biologique d'une irradiation en agissant sur les facteurs temps. Un allongement du temps de traitement (protraction) est utilisé dans le cadre de traitements plus palliatifs. L'étalement est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës.

L'effet dose : in vitro, les cellules normales ne sont pas entourées de tissu sain, et de très fortes doses d'irradiation permettent d'obtenir 100% de stérilisation. En clinique, l'augmentation des doses se heurte cependant à la tolérance des tissus sains, qui est limitée, expliquant certains échecs observés. Néanmoins, il a été montré (cancers bronchiques, ORL, gynécologiques) que l'augmentation de la dose

totale d'irradiation, pour une même tumeur, améliore ses chances de stérilisation. Cet effet est constamment recherché en clinique pour les tumeurs radiorésistantes. La dose totale est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës et tardives.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Méthode de recherche**

### **1. Présentation de l'étude :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive portant sur les dossiers de patients suivis pour cancer bronchique non à petites cellules au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 7 ans étalée de 2012 à 2018.

### **2. Population cible:**

Notre étude s'intéresse aux patients suivis pour cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique et chez qui l'indication du traitement par radiothérapie a été posée. Ces patients sont suivis au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

### **3. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus tous les patients suivis pour cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique au sein du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès, ayant bénéficié d'une radiothérapie.

Les malades ayant un dossier médical complet

### **4. Critères d'exclusion :**

Les malades n'ayant pas bénéficié de radiothérapie à visée curative au cours de leur traitement.

Tous les dossiers incomplets.

Tous les patients non suivis au CHU HASSAN II.

## **5. Modalités de recrutement des patients et recueil des données:**

La source des données :

Le registre des malades entrants

Les dossiers cliniques des malades contenant l'observation clinique du malade, les examens paracliniques réalisés, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi du patient.

Le système informatique Hosix

Et le registre d'anatomopathologie

Toutes les données ont été saisies puis analysées sur le logiciel Excel 2010 et ensuite établies sur une fiche d'exploitation.

## **6. But de l'étude :**

L'objectif de ce travail est:

De décrire les aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de ce type de cancer.

De préciser le rôle de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique.

De comparer nos résultats aux données de la littérature.

D'apporter une revue générale des actualités diagnostiques, pronostiques, et thérapeutiques.

Tout cela pour standardiser si possible l'approche thérapeutique et améliorer la qualité de la prise en charge.

## II. Fiche d'exploitation :

### Rôle de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique

#### IDENTITE

IP : .....

Année d'hospitalisation : .....

Numéro de téléphone :.....

#### Données épidémiologiques :

1. Age

2. Sexe : Féminin  Masculin

3. Profession

4. Origine géographique

5. Antécédents et facteurs de risque:

a. Personnels :

Médicaux : Respiratoires : oui  non

Extra respiratoires : oui  non

HTA  Diabète  Cardiopathie

Toxiques

Tabagisme actif : oui  non

Paquets années

Sevrage

Tabagisme passif : oui  non

Cannabisme: oui  non

Exposition professionnelle

Amiante

Arsenic (fabrication des pesticides)

Houille (fabrication d'aluminium....)

Facteurs non professionnels

Chauffage au four traditionnel

Chirurgicaux : oui  non  Si oui : à préciser : .....

b. Familiaux :

Cancer bronchique : oui  non

Cancer extra pulmonaire : oui  non

Données cliniques :

1. Délai diagnostic :

2 .Motif de consultation :

Signes respiratoires :Toux, dyspnée, hémoptysie, douleur thoracique.

Signes généraux : Amaigrissement, asthénie, anorexie.

Signes d'extension loco régionale (dysphonie, œdème en pèlerine, ptosis)

Signes d'extension métastatique (douleurs osseuses, crises comitiales) .

3. Signes cliniques :

a. Examen général

Score OMS :.....

Conjonctive :.....

Poids :..... Taille :..... IMC :.....

Hippocratisme digital : oui  non

b. Examen pulmonaire :

Inspection :

Aspect de thorax :.....

Caractéristique de la respiration :.....

Signe de lutte :.....

Syndrome cave supérieur:.....

Syndrome de Claude-Bernard-Horner : .....

Palpation:

Douleur provoquée : oui  non

Vibration vocale : augmentée  diminuée  abolis  normal :

Auscultation : Murmure vésiculaire diminuée  abolis  normal

Percussion : Hyper sonorité : oui  non

Matité : oui  non

Normale : oui  non

c .Examen des aires ganglionnaires : oui :  non

Résultats : .....

d.Examen abdominal : (SPM HPM....) : .....

e. Examen neurologique .....

f .Examen ostéoarticulaire : .....

**Données para cliniques :**

1. Bilan radiologique

a. Radiographie standard : oui  non

Résultats :.....

b. scanner thoracique oui  non

Résultats :.....

2. Bilan endoscopique :

Fibroscopie bronchique oui  non

Résultats .....

Mediastinoscopie : oui  non

3. Etude histologique :

-Sous Type histologique : Carcinome épidermoïde :  adénocarcinome :  carcinome  
à grande cellules :

-Immunohistochimie : oui  non

Résultats .....

-Etude génétique : oui  non

Mutation EGFR  ALK

Autres .....

**Bilan d'extension**

TDM thoraco-abdomino-pelvienne : oui  non  Résultats :.....

Echographie abdominale : oui  non  Résultats :.....

TDM cérébrale : oui  non  Résultats :.....ou IRM cérébrale oui   
non  Résultats :.....

Scintigraphie osseuse : oui  non  Résultats : .....

PET scan : oui  non  Résultats:.....

**Classification TNM :**

**Bilan pré thérapeutique**

**EFR (VEMS)**

<40% oui  non

Entre 40-50% oui  non

>50% oui  non

**VII .Traitement :**

## 1. Chirurgie :

Type d'exérèse chirurgicale : lobectomie :  segmentectomie:  pneumonectomie : Curage ganglionnaire : oui  non 

Complications post opératoire : .....

## 2. Radiothérapie :

a. Exclusive  adjuvanteb .technique utilisée : radiothérapie conformationnelle 3D  IMRT

c. Dose :

d. Fractionnement :

e. Etalement :

f. Complications liées à la radiothérapie : oui  non Aigue oui  non 

Type :

Radiodermite : oui  non Œsophagite radique : oui  non Chronique oui  non 

Type :

Pneumopathie radique (Insuffisance respiratoire chronique) oui  non Sténose œsophagienne oui  non Cardiaque : péricarditeoui  non Plexite radique oui  non Myélite radique oui  non

3. Traitement médical :

Chimiothérapie

Néoadjuvante  adjuvante  concomitante

Protocole : .....

Nombre de cycles :

Date de début : .....

Date de Fin : .....

Thérapie ciblée

Protocole : .....

Date de début : .....

Date de Fin : .....

**Evolution :**

Surveillance à court et à long terme:

1. Stabilité de la maladie : oui  non

2. Récidive: oui  non

Si oui type de récurrence ...

Date de récurrence : .....

Traitement reçu : .....

3. Décès : oui  non

Si oui date de décès : .....

4. Perdu de vue oui  non

# RÉSULTATS

## I. Données épidémiologiques

### 1. Incidence:

Notre étude a porté sur 36 patients suivis au service de radiothérapie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, sur une période de 7 ans allant de 2012 à 2018. La fréquence annuelle était de 5,2 nouveaux cas par an, et nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas au fil des années soit respectivement 1 seul cas dans l'année 2012, 5 cas dans l'année 2014, 1 seul cas dans l'année 2015, 4 cas dans l'année 2016, 11 cas dans l'année 2017, 14 cas dans l'année 2018.

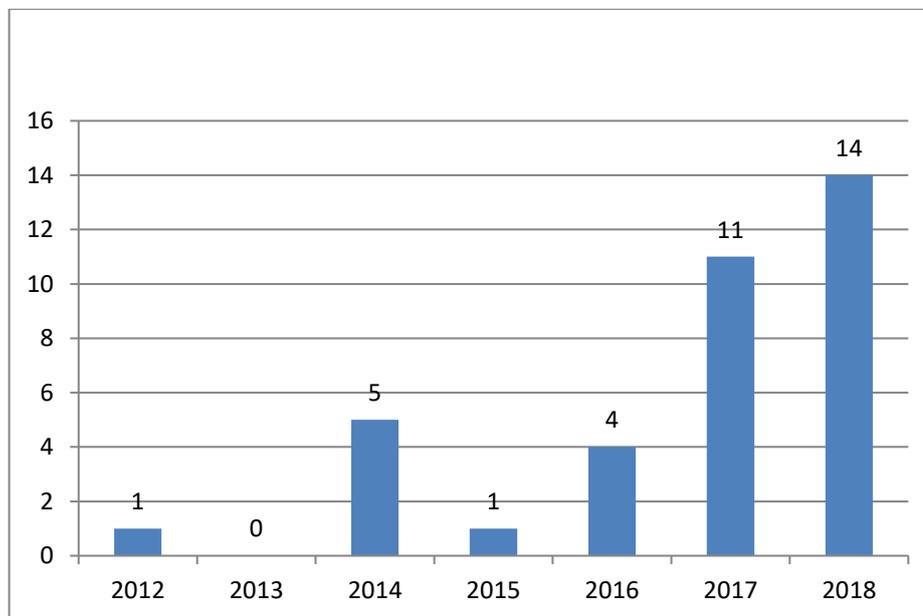


Figure 7: Répartition des cas de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non métastatique dans notre série.

## 2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 58 ans avec des extrêmes allant de 39 ans à 78 ans, 16 patients étaient âgés de moins de 60 ans (soit 43 %).

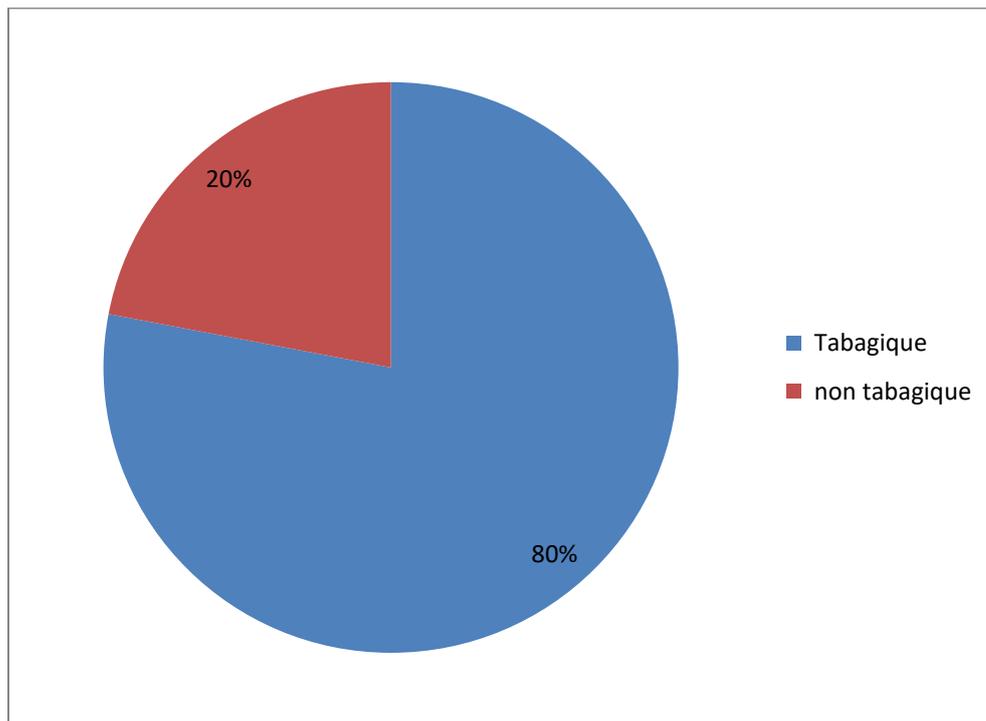
Tableau 1: Répartition des cas par tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
39-50	7	19,44%
51-60	15	41 ,66%
61-70	8	22,2%
71-80	6	16,6%

### 3. Facteurs de risque

#### Tabagisme

L'intoxication tabagique était retrouvée chez 29 patients (soit 80% des cas) alors que 7 patients n'avaient jamais été exposés au tabagisme (soit 20% des cas)



**Figure 8 : Répartition des cas selon l'intoxication tabagique**

La consommation tabagique a été évaluée en paquets -années.

En moyenne elle était de 40 paquets années avec des extrêmes allant de 10 à 70 paquets- années.

13 patients(soit 44,8%) déclarent avoir fumé plus de 40 paquets-années, 14patients(soit 48 ,2%) ont fumé entre 10 et 39 paquets années contre seulement 2 patients (soit 6, 8%) qui ont fumé moins de 10 paquets années.

**Exposition environnementale :**

Une exposition environnementale à la fumée de bois était notée chez 1 seul patient dans une durée d'exposition de 30 ans.

**Antécédent familial de cancer pulmonaire :**

Dans notre série, une histoire familiale de cancer bronchique était retrouvée chez 2 patients (soit 5,5%) : un cancer de poumon non documenté chez un cousin d'un patient et un frère décédé par un cancer bronchique non à petites cellules avant le début du traitement chez un autre patient.

## **II. Données cliniques**

### **1. Délai de consultation**

Le délai de consultation était en moyenne de 6,7mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 24 mois (2ans).

### **2. Symptomatologie révélatrice**

#### **2.1. Les signes respiratoires:**

Les symptômes respiratoires ayant motivé la consultation étaient majoritairement représentés par la douleur thoracique, l'hémoptysie et la toux sèche présentes respectivement chez 61,1 % (22 patients)44,4% (16 patients) et 38,8 % (14 patients) de nos malades.

**Tableau 2 : Répartition des patients selon les signes fonctionnels respiratoires**

Symptôme respiratoire	Nombre de patients	Pourcentage
Douleur thoracique	22	61,1 %
Hémoptysie	16	44,4%
Toux sèche	14	38,8 %

## 2.2. Les signes extra respiratoires :

Les signes extra respiratoires étaient peu fréquents dans notre série. La dysphonie était notée chez 2 patients (soit 5,5%), la névralgie cervicobrachiale était présente chez 3 patients (soit 8,3%), et des douleurs osseuses étaient rapportés chez 1 seul patient.

**Tableau3 : Répartition des patients selon les signes fonctionnelsextra respiratoires.**

Signe extra respiratoire	Nombre de patients	Pourcentage
Dysphonie	2	5,5%
Névralgie cervico brachiale	3	8,3%
Douleurs osseuses	1	2,7%

### 3. Données de l'examen clinique

#### 3.1. Signes généraux :

L'état général des patients était qualifié par le score de l'OMS (annexe I) comme suit : 5 patients avaient une échelle 0 (soit 13,8 % des cas), 16 patients avaient une échelle 1 (soit 44,4 % des cas), une échelle 2 était objectivée chez 9 patients (soit 25 % des cas) et 6 patients avaient une échelle 3 (soit 16,6%)

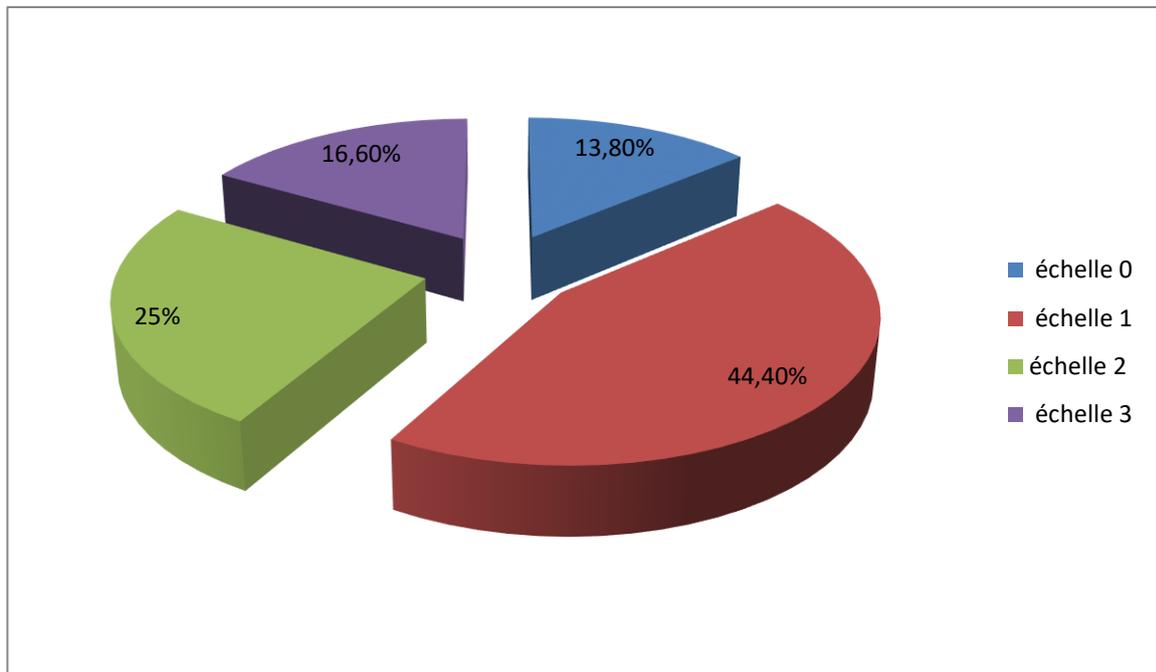


Figure 9 : Répartition des patients selon le score OMS.

### 3.2. Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire à l'admission avait objectivé un syndrome d'épanchement liquidien chez 2 patients (soit 5% des cas), et un syndrome de condensation pulmonaire chez 10 patients et des râles ronflants chez 2 patients.

### 3.3. Examen des aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaire périphériques avait retrouvé des adénopathies supra claviculaires chez 2 patients.

### 3.4. Examen ostéoarticulaire :

L'examen ostéoarticulaire avait noté des douleurs osseuses provoquées à la palpation de la paroi thoracique chez 4 patients.

L'examen ostéo articulaire à distance était normal.

Le reste de l'examen somatique (abdominal et neurologique) n'avait pas montré de signes en rapport avec une localisation secondaire.

Ces résultats sont expliqués par le stade localement avancé et non métastatique de tous les patients inclus dans notre étude.

### III. Données paracliniques :

#### 1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique était réalisée chez 9 patients. Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquemment rencontré, elles étaient présentes chez 8 patients, un épanchement pleural était noté chez 2 patients. Un aspect d' hémithorax opaque était présent chez un seul patient.

**Tableau 4 : Répartition des patients selon les aspects radiographiques standards.**

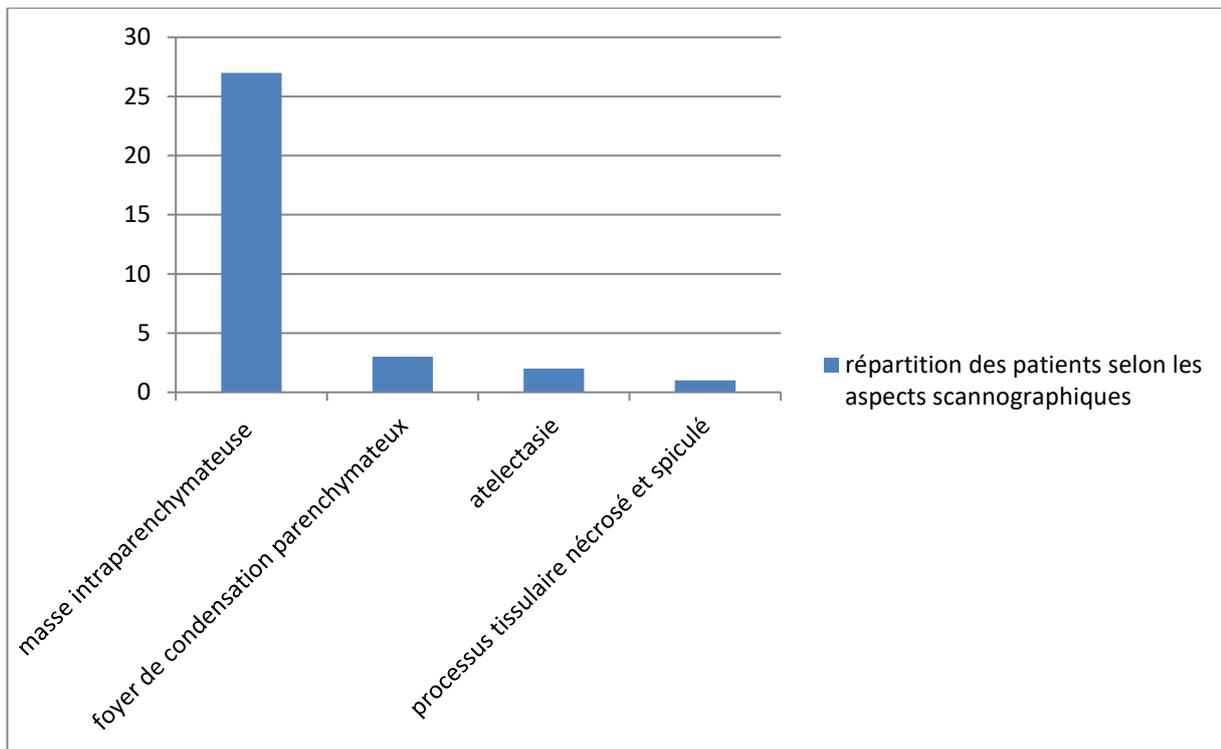
Aspect radiologique	Nombre de patients
Opacités intra parenchymateuses	8
Epanchement pleural	2
Aspect d'hémithorax opaque	1

#### 2. Tomodensitométrie thoracique :

Le scanner thoracique doit être réalisé systématiquement sans et avec injection d'un produit de contraste iodé sauf contre-indication. Il permet d'apprécier la taille de la tumeur, sa localisation, un éventuel envahissement médiastinal, ses contacts avec les structures adjacentes. En fenêtres médiastinales, il permet tout particulièrement de préciser les rapports de la tumeur avec la veine cave supérieure, les cavités cardiaques, les artères pulmonaires, l'aorte, l'œsophage et la paroi thoracique.

L'examen tomodensitométrique était réalisé chez tous les patients. Il avait objectivé un processus tumoral de localisation pulmonaire droite chez 17 patients soit 47,2 % des cas et une localisation pulmonaire gauche chez 19 patients soit 52,7% des cas.

Les images scannographiques avaient objectivé une masse intra parenchymateuse chez 27 patients (soit 75% des cas), un foyer de condensation parenchymateux chez 3 patients et une atelectasie était notée chez 2 patients. Un seul patient présentait une image de processus tissulaire nécrosé et spiculé.



**Figure 10 : Répartition des patients selon les aspects scannographiques**

Concernant la taille tumorale 6 patients présentaient une tumeur de taille inférieure à 5cm (soit 16,6% des cas), 18 patients présentaient une tumeur de taille comprise entre 5 et 7cm (soit 50% des cas), et 12 patients présentaient une tumeur de taille supérieure à 7cm (soi 33,3% des cas).

**Tableau 5: Répartition des patients selon la taille tumorale**

Taille des tumeurs	Nombre	Pourcentage
Inférieure à 5 cm	6	16 ,6%
Entre 5 et 7 cm	18	50%
Supérieure à 7 cm	1 2	33,3%

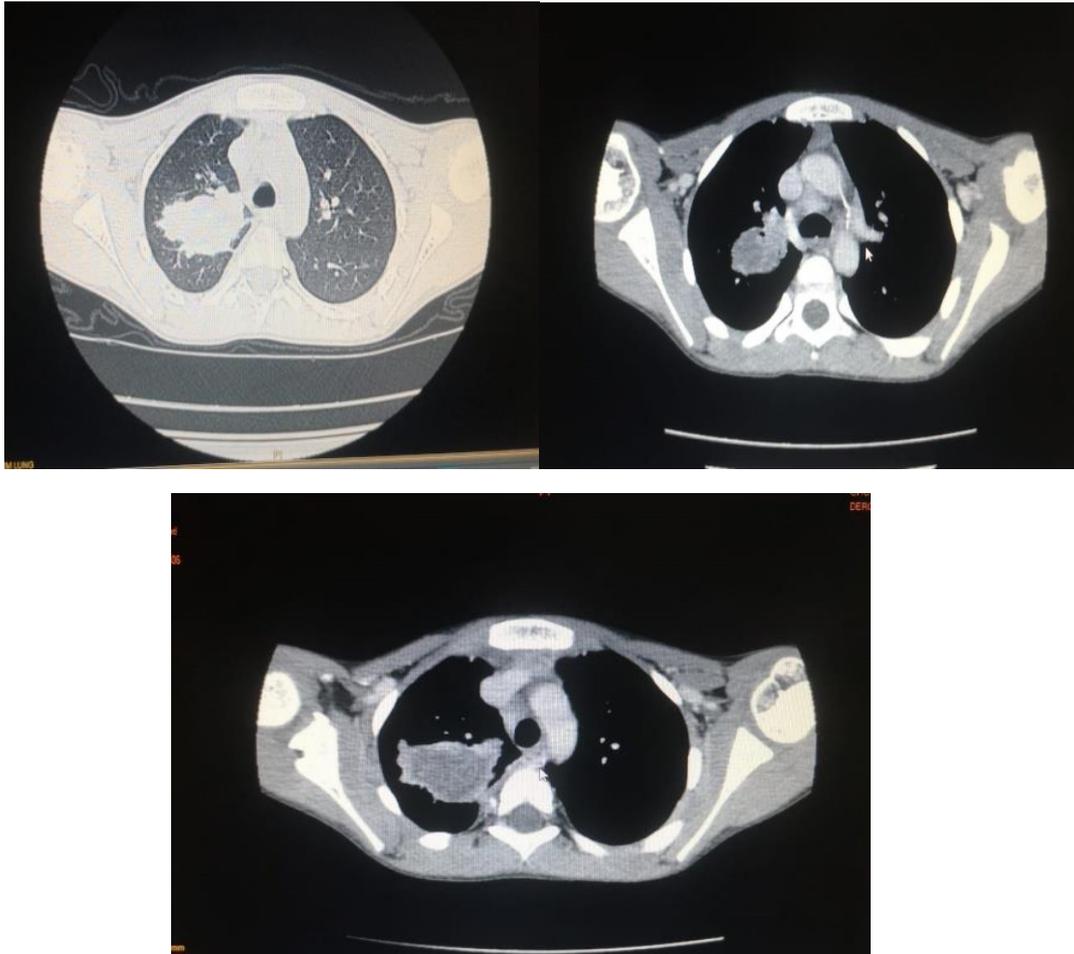


Figure 11: TDM thoracique en fenêtres parenchymateuses et médiastinales montrant un processus médiastino pulmonaire du lobe supérieur droit. (Service de radiologie du CHU Hassan II)

### 3. Les moyens de confirmation diagnostique :

#### 3.1. Endoscopie bronchique :

La fibroscopie bronchique était réalisée chez 20 patients, elle avait permis de réaliser des biopsies bronchiques pour confirmer le diagnostic. Cette technique avait mis en évidence une tumeur bourgeonnante chez 9 patients, un aspect d'infiltration était noté chez 2 patients, une sténose endo bronchique chez 5 patients. La fibroscopie bronchique était normale chez 2 patients et les résultats étaient non concluants chez 2 autres patients.

**Tableau 6 : Répartition des patients selon les aspects endoscopiques**

Aspect endoscopique	Le nombre	Le pourcentage
Bourgeon	9	45%
Sténose endo bronchique	5	25%
Infiltration	2	10%
Aspect normal	2	10%
Fibroscopie non concluante	2	10%



**Figure 12 : Fibroscopie bronchique montrant des bourgeons tumoraux (service de pneumologie CHU HassanII de Fès)**

**3.2. Ponction biopsie transpariétale à l'aiguille :**

Cette méthode diagnostique avait permis de confirmer le diagnostic chez 12 patients de notre série (soit 33,3 % des cas).

**3.3. Biopsie pulmonaire :**

La biopsie d'un nodule pulmonaire à visée diagnostique était réalisée chez 2 patients

**3.4. Mediastinoscopie :**

La Médiastinoscopie avec biopsie d'adénopathies mediastinales était réalisé chez 2 patients dans notre étude.

**Tableau 7 : Répartition des patients selon les moyens de confirmation diagnostiques**

Moyens diagnostiques	Nombre	Pourcentage
Fibroscopie bronchique	20	55,5%
Biopsie transpariétale	12	33 ,3%
Biopsie d'un nodule pulmonaire	2	5,5%
Mediastinoscopie	2	5,5%

## **IV. Etude anatomopathologique:**

### **1. Adénocarcinome :**

Dans notre étude, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué, il était retrouvé chez 18 patients

#### **1.1. Etude cytologique :**

Les cellules étaient caractérisées par un cytoplasme abondant micro vacuolaire et un noyau ovalaire de contours irréguliers par places hypéchromatiques, pourvu d'un nucléole proéminent, avec présence des images de mitoses.

#### **1.2. Etude histologique :**

Elle avait trouvé une prolifération tumorale maligne composée de glandes et de massives cellules épithéliales avec un tissu fibreux sous jacent.

Le degré de différenciation est variable: 3 patients présentaient un adénocarcinome avec une bonne différenciation (soit 16,6% des cas), 6 patients ayant un ADK moyennement différencié (soit 33,3% des cas) et 9 patients présentaient un ADK peu différencié (soit 50% des cas).

#### **1.3. Etude immunohistochimique:**

Tous nos patients avaient bénéficié d'une étude immunohistochimique confirmant le diagnostic d'adénocarcinome dans notre série et montrant la positivité de l'anticorps anti TTF1 chez tous les patients, un anticorps anti CK20 négatif chez 5 patients et un anticorps anti CK7 positif chez 5 patients.

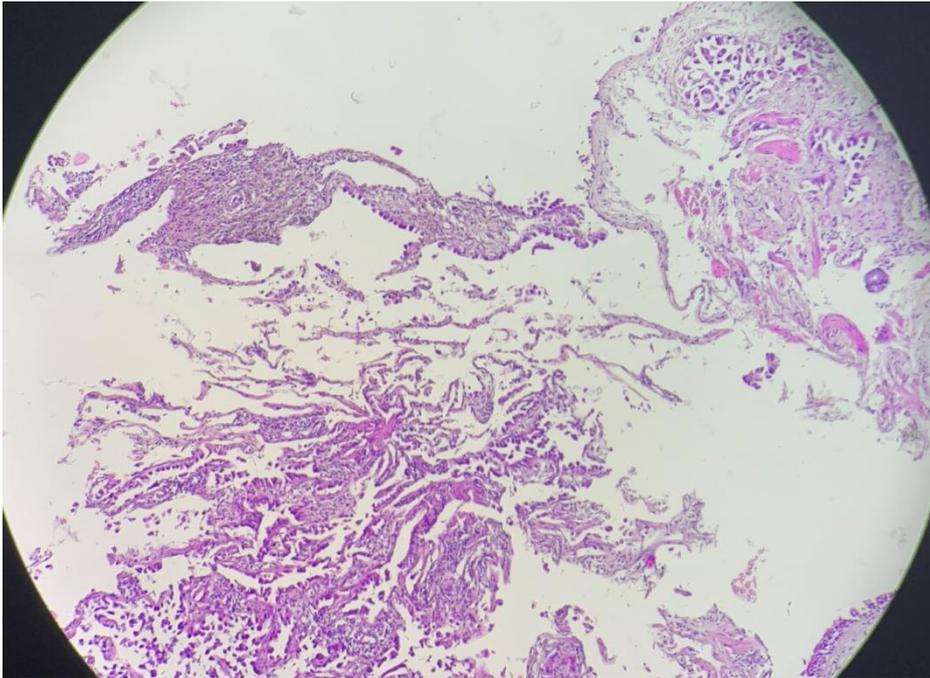


Figure 13 : Aspect histologique d'un adénocarcinome bronchique d'architecture papillaire (HES X 200) (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

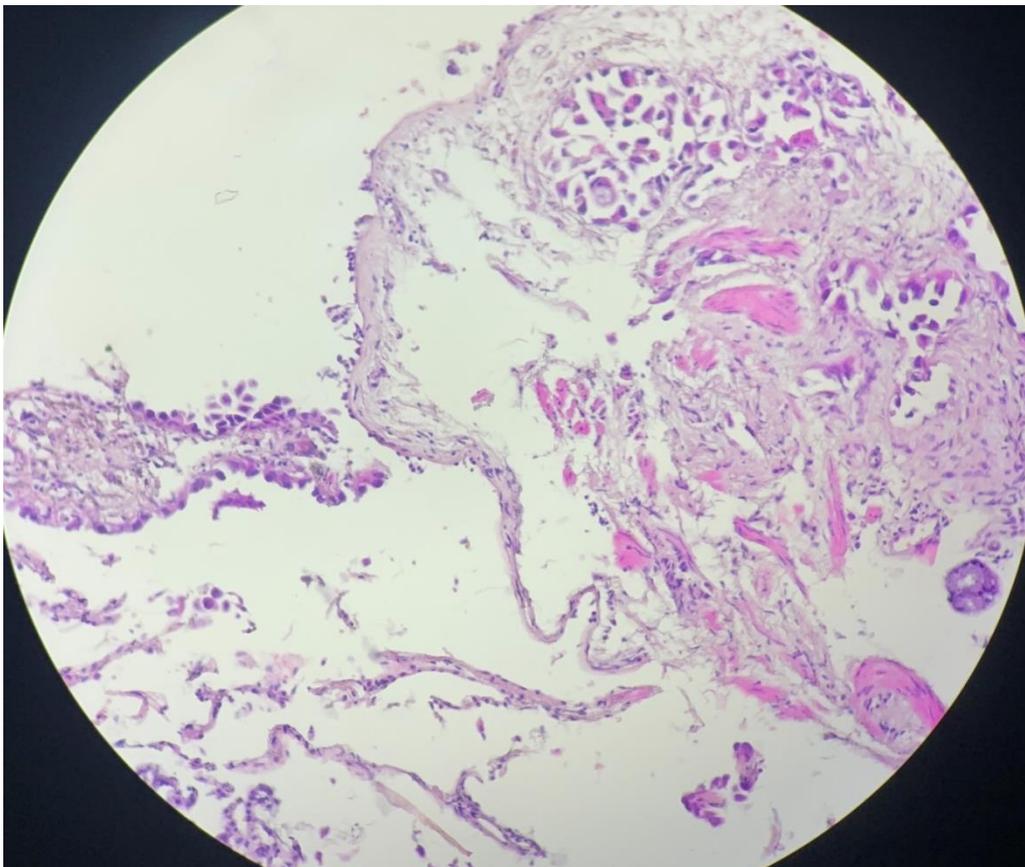


Figure14: Aspect histologique d'un adénocarcinome bronchique d'architecture papillaire (HES x 400) (service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

## **2. Carcinome épidermoïde :**

Le carcinome épidermoïde était retrouvé chez 15 patients.

### **2.1. Etude cytologique :**

Les cellules étaient de grandes tailles, polyédriques. Les noyaux étaient ovoïdes hyperchromes, munies par place de nucléole proéminent, avec un cytoplasme abondant dyskératosique.

### **2.2. Etude histologique :**

On avait constaté une prolifération tumorale maligne organisée en lobules et en cordons, avec présence de foyers de nécrose tumorale. Des signes de maturation dyskératosique étaient notés sous forme de globes cornées dans les types matures kératinisant.

Les carcinomes épidermoïdes étaient classés en carcinomes épidermoïde bien différenciés, moyennement et peu différenciés.

Dans notre étude, 1 seul patient présentait un carcinome épidermoïde avec une bonne différenciation (soit 6,6 % des cas), 4 patients avaient un CE moyennement différencié (soit 26,6% des cas) et 10 patients présentaient un CE peu différencié (soit 66,6% des cas).

### **2.3. Etude immunohistochimique**

L'étude immunohistochimique des carcinomes épidermoïdes a montré une positivité de l'anticorps anti CK7 chez 5 patients et un anticorps anti TTF1 négatif chez tous les patients.

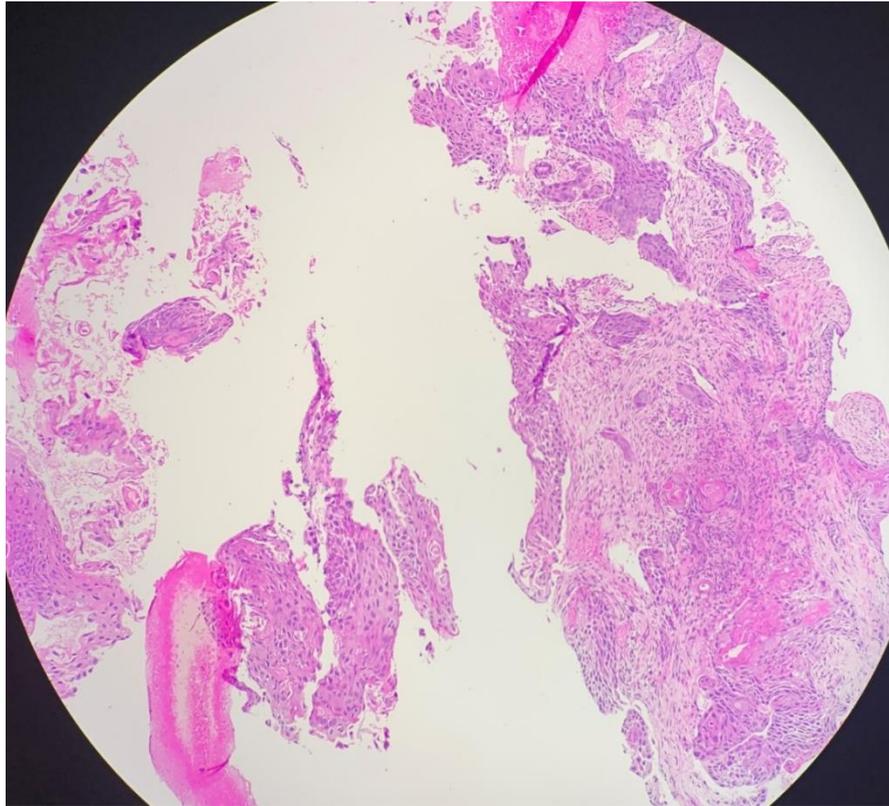


Figure 15:Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde bronchique (HESX 200)  
(service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de FES)

### 3. Carcinome à grandes cellules :

Un carcinome à grandes cellules était retrouvé chez 3 patients soit 8,3 % des cas.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type histologique

Le type histologique	Nombre	Pourcentage
Adénocarcinome	18	50%
Carcinome épidermoïde	15	41,6%
Carcinome à grandes cellules	3	8,3%

### 4. Recherche de mutations :

La recherche de mutations était réalisée chez un seul patient et était négative pour l'EGFR. Ce même patient ne présentait pas de réarrangement ALK.

## **V. Bilan d'extension :**

### **1. Scanner thoracique avec des coupes abdominales supérieures**

Le scanner thoracique était réalisé chez tous les patients, il avait permis d'objectiver des adénopathies médiastinales chez 16 patients , un envahissement pariétal chez 8 patients , l'atteinte pleurale était retrouvée chez 4 patients .

### **2. Scanner cérébral :**

Le scanner cérébral était réalisé chez 18 patients, il n'avait pas mis en évidence de métastases cérébrales chez ces patients.

### **3. Scintigraphie osseuse corps entier :**

La scintigraphie osseuse était réalisée chez 14 patients, elle avait montré une hyperfixation des côtes chez 4 patients, et un envahissement des vertèbres lombaires chez 2 patients.

## VI. Classification TNM:

Selon la classification TNM (8 ème édition), concernant le CBNPC, le stade le plus fréquent était le stade III chez 31 patients soit 86,2 % des cas, puis le stade IIB chez 5 patients soit 13,8% des cas. Aucun patient n'était diagnostiqué au stade I.

Les patients stade III étaient répartis comme suit

8 patients stade IIIA (4 patients T2N2M0, 1 seul patient T3N2M0, 3 patients T4N0M0) 22,2%

21 patients stade IIIB (9 patients T3N2M0, 12 patients T4N2M0) 58,3%

2 patients stade IIIC (T4N3M0) 5,5%

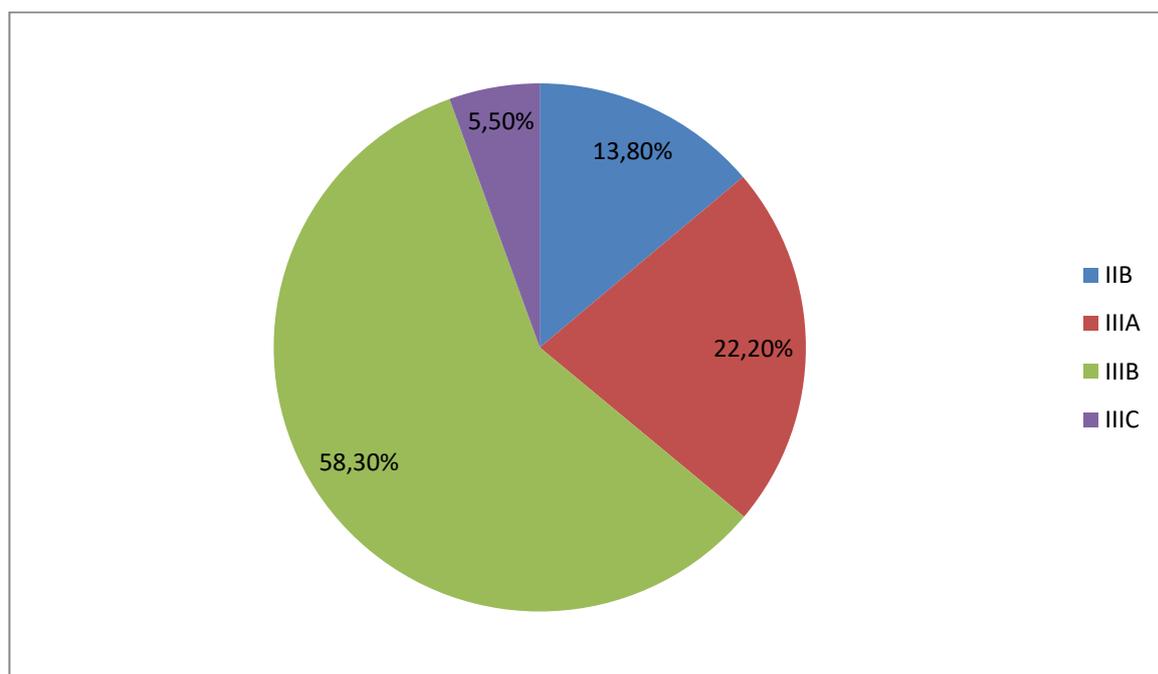


Figure 16 : Répartition des malades selon les différents stades de la classification

TNM

## VII. Epreuve fonctionnelle respiratoire

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont un ensemble d'examens destinés à explorer la fonction ventilatoire des poumons.

Elles se composent d'une spirométrie pour déterminer les volumes pulmonaires et d'une mesure des débits forcés. Elles comprennent également l'analyse des gaz du sang.

Elles précisent le type d'anomalie ventilatoire, obstructive ou restrictive et permettent de prévoir l'impact d'un traitement chirurgical ou par radiothérapie.

La première étape de l'évaluation respiratoire comprend la mesure du volume expiré maximal seconde (VEMS).

Pour démarrer une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle le minimum requis : VEMS plus de 40–50% de la valeur théorique.

Des valeurs faibles nécessiteront l'utilisation de techniques d'irradiation adaptées (contrôle respiratoire, stéréotaxie).

Dans notre étude la majorité des patients avaient un VEMS plus de 50 % de la valeur théorique (28 patients soit 77% des cas) et 8 patients avaient un VEMS entre 40 et 50.

## VIII. Traitement

Les options thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la tumeur et de l'opérabilité du patient.

### 1. Chirurgie :

Le traitement chirurgical était indiqué chez 3 patients (soit 8,3% des cas), le geste chirurgical était à base de lobectomie associée à un curage ganglionnaire chez 2 patients, alors que la pneumonectomie avec un curage ganglionnaire était réalisée chez 1 seul patient.

Ce résultat est expliqué par le stade localement avancé inopérable chez la majorité de nos patients.

### 2. Radiothérapie : Adjuvante et RCC

#### 2.1. Technique de traitement

La technique utilisée chez tous nos patients était la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

#### 2.2. Position de traitement

En décubitus dorsal, avec un système de contention personnalisé pour améliorer la reproductibilité, masque thermoformé 5 points, les bras le long du corps en cas de tumeur apicale ou au dessus de la tête dans tous les autres cas.

### 2.3. Acquisition des données anatomiques

Le scanner de simulation est fait en position de traitement et l'acquisition des coupes se fait avant et après injection de produit de contraste.

La limite supérieure d'acquisition est au niveau de la glotte, et la limite inférieure au niveau de l'interligne L1-L2, avec des coupes de 3 à 5mm et avec fenêtres parenchymateuses et médiastinales.

Ces données sont transférées par la suite au TPS (système de planification thérapeutique).

### 2.4. Délinéation des volumes :

Le scanner dosimétrique permet d'obtenir des images en 3 dimensions de la tumeur.

La délinéation des volumes va se faire sur cette imagerie.

Nous aurons alors les volumes cibles :

Le GTV = Gross Tumor Volume (volume tumoral macroscopique), il s'agit de la tumeur visible sur l'imagerie précédemment citée. Il peut s'agir d'un GTV T (tumoral) ou d'un GTV N (nodes = ganglionnaire) pour les adénopathies.

Le CTV = Clinical Target Volume (volume tumoral microscopique), il s'agit du volume contenant probablement des cellules tumorales microscopiques, il est déterminé par le médecin et inclut une marge autour du GTV ainsi que l'extension probable de la tumeur selon l'histoire naturelle du cancer.

Le PTV = Planning Target Volume (volume cible prévisionnel, est déterminé par une marge géométrique autour du CTV. Ce dernier permet de pallier aux mouvements intrinsèques du volume tumoral en inter et en intrafraction et aux incertitudes de traitement ainsi, il diffère d'un centre à l'autre selon les moyens de contention disponibles et la technique utilisée. Dans le cas du cancer broncho-

pulmonaire, il prend également en considération la respiration du malade.

Les organes à risque : Organes sains avoisinant la tumeur pour lesquelles certaines contraintes de doses doivent être respectées pour éviter les complications. Nous retrouvons généralement dans le cancer broncho-pulmonaire le cœur, la moelle épinière, le plexus brachial, le poumon controlatéral, l'œsophage...

Respect des contraintes de doses au niveau des organes à risque :

**Moelle épinière** (+marge 5mm) = 45Gy en 1 point, 40 Gy en 1 segment.

**Poumon** :  $V20 \leq 35\%$ ,  $V30 \leq 20\%$

**Cœur** :  $\leq 60$  Gy sur un 1/3 du volume cardiaque,  $\leq 40$  Gy sur tout le cœur

**Œsophage** :  $V55 \leq 27\%$

**Plexus brachial** : Si irradiation de l'apex. Dose maximale de 55 Gy

V20 : le pourcentage de volume recevant au moins 20 GY

**2.5. Les doses délivrées**

Les doses d'irradiation étaient délivrées en fractionnement et étalement classique à raison de 2 Gy par séance, une séance par jour, cinq séances par semaine.

En cas de radio-chimiothérapie concomitante la dose curative délivrée variait entre 60Gy chez 7 patients, 66Gy chez 24patients.

En cas de radiothérapie exclusive les doses étaient de 66 GY chez 2 patients.

En cas de radiothérapie post opératoire

Les doses délivrées étaient de 50 GY, 54 GY et 60 GY en exclusif chez les 3 patients.

**Tableau 9 : répartition de la population selon le type de radiothérapie**

Type de radiothérapie	Nombre de patients	Pourcentage
RCC	31	86,1%
Radiothérapie post opératoire	3	8,3%
Radiothérapie exclusive	2	5,5%

**Tableau 10. Répartition de la population d'étude selon la dose totale d'irradiation  
délivrée**

Dose	Nombre	Pourcentage
66	26	72%
60	7	19,4%
54	1	2,7%
50	2	5,5%

## 2.6. Fractionnement et étalement

2 Gy par séance, 5 séances par semaine donc la dose totale est délivrée dans 6 à 7 semaines, en cas de RCC.

## 2.7. 2.7 Balistique :

Mise en place des faisceaux d'irradiation : 3 à 5 faisceaux d'emblée sans réduction, à adapter en fonction de la taille et de la localisation tumorale, et de la pondération de chaque faisceau.

Etude et validation de la distribution de dose aux volumes cibles et contraintes de doses aux OAR.

Hétérogénéité de dose tolérée pour le PTV : 95à107%

Mise en place sous appareil de traitement et IP de référence (2 clichés orthogonaux)

Comparer à la DRR (image radiologique reconstruite) renouvelée de façon hebdomadaire et à chaque modification de traitement.

Dosimétrie in vivo : faite en début de traitement pour chaque faisceau puis à chaque modification de traitement.

### **2.8. Délivrance du traitement :**

Une surveillance permanente au cours de la séance assurée par les manipulateurs qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire. De façon hebdomadaire on vérifie le positionnement du patient à l'aide de radiographies réalisées sous appareil de traitement appelées images portales. Cette radiographie est comparée à l'image de référence qui est une reconstruction en trois dimensions, établie à partir du scanner dosimétrique. Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour. Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.

Le traitement a été délivré par des accélérateurs linéaires avec une énergie de 6 à 18 MEV. L'irradiation se déroulait en deux ou trois étapes sans interruption programmée, à raison d'une séance par jour, cinq séances par semaine s'étalant sur sept à huit semaines avec des vérifications techniques hebdomadaires du positionnement par imagerie portale.



Figure 17 : Accélérateur linéaire au service de radiothérapie  
(CHU HASSAN II de FES)



## 2.9. Toxicité au cours de la radiothérapie :

### 2.9.1. Toxicité aigue

La toxicité aiguë a été définie comme les effets secondaires survenant au cours de la radiothérapie ou dans les trois mois qui suivent la radiothérapie. Cette toxicité était gradée selon les critères du RTOG pour la toxicité aiguë [7] ; elle concerne la radioépithélite, l'œsophagite et la pneumopathie radique sub aigue.

La majorité de nos patients ont bien toléré la radiothérapie et aucun traitement n'a été interrompu pour cause de toxicité aiguë.

La radiodermite : la dermite radique était une complication observée chez tous nos patients. Il s'agissait d'une radiodermite aigue grade 1 (érythème souvent accompagné de sensations de coup de soleil) chez la majorité de nos patients.

L'œsophagite : L'œsophagite radique aiguë désigne l'ensemble des manifestations œsophagiennes (odynophagie, dysphagie) survenant dans les 90 jours suivant le début de la radiothérapie [8]. Elle a été observée chez 10 patients, 3 semaines après le début d'irradiation.

### 2.9.2. Toxicité tardive

La pneumopathie radique :Le tableau classique de pneumopathie post-radique aiguë survient habituellement dans un délai d'un à trois mois après l'exposition (mais reste possible jusqu'à un an après l'irradiation) et associe des symptômes respiratoires non spécifiques à type de toux sèche, dyspnée, douleur thoracique, avec une fièvre modérée et des anomalies radiologiques dans le champ d'irradiation.[9]

Dans le contexte spécifique d'irradiation thoracique, il faut évoquer les diagnostics de bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP) post-radique, de résurgence de lésions radiques par effet dit de Recall et également la responsabilité de la tumeur dans la pneumopathie. [10]

Le tableau de pneumopathie radique a été observé chez 5 patients.

## 3. La chimiothérapie

La chimiothérapie d'induction a été administrée chez 15 patients soit 41,6%des cas.

Le délai entre la chimiothérapie d'induction et la radiothérapie concomitanteétait entre 4 et 8 semaines.

Le nombre de cycles variait entre 2 et 6 cycles chez les patients ayant reçu la chimiothérapie d'induction.

Les protocoles de chimiothérapie d'induction utilisés étaient :

Cisplatine /Navelbine chez 10 patients

Carboplatine /Navelbine chez 1 seul patient.

Carboplatine /paclitaxel chez 3 patients.

1 seul patient avait reçu 3 cycles de carboplatine /paclitaxel puis 2 cycles de carboplatine /gemcitabine

**Tableau 12: Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie  
d'induction**

Le protocole	Nombre de patients	Pourcentage
Cisplatine /Navelbine	10	66,6%
Carboplatine /Navelbine	1	6,6%
Carboplatine /Paclitaxel	3	20%
3 cycles de Carboplatine /Paclitaxel puis 2 cycles de Carboplatine /Gemcitabine.	1	6,6%

La chimiothérapie concomitante a été administrée chez 31 patients soit 86,1 %des cas.

Le nombre total de cycles était de 4 cycles ; 2 cyclesavec la radiothérapie et 2 cycles après les fin de traitement par les rayons.

Les protocoles de chimiothérapie concomitante utilisés étaient :

Cisplatine 80mg /m<sup>2</sup> J1 J22 /Navelbine15mg/ m<sup>2</sup>à J1 J8 J22 J29 chez 22 patients.

Carboplatine AUC 2 J1, 8, 15, 22, 29, 36,43 /paclitaxel 45/ m<sup>2</sup> J1, 8, 15, 22, 29, 36,43 chez 5patients.

Cisplatine 50mg/ m<sup>2</sup> J1 ,8 ,29,36 /Etoposide 50mg/ m<sup>2</sup> J1-5 et 29-33 chez 4 patients.

**Tableau 11 : Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie  
concomitante**

Le protocole	Nombre	Pourcentage
Cisplatine /Navelbine	22	70,96%
Cisplatine /Etoposide	4	12,9%
Carboplatine /paclitaxel	5	16,12%

**Tableau 13: Répartition des patients en fonction du type de chimiothérapie reçue**

Type de chimiothérapie	Nombre	Pourcentage
RCC	31	86,1%
Chimiothérapie d'induction	15	41,6%
Non faite	5	13,8%

## **IX. Suivi et résultats thérapeutiques**

### **1. Rythme et but du suivi :**

Le suivi était trimestriel pendant les 2 premières années puis semestriel jusqu'à 5ans puis annuel par la suite. Le but du suivi post-thérapeutique est de guetter la récurrence, prévenir et traiter les complications liées aux différents traitements et de diagnostiquer un second cancer.

### **2. Modalités de suivi :**

Les consultations comportaient un examen clinique tous les 3 mois. Le scanner thoracique était demandé tous les 6 à 12 mois. Les autres examens (scanner cérébral, IRM cérébrale, scintigraphie osseuse...) étaient demandés en fonction du bilan initial (métastatique ou non), ou en cas d'apparition de nouveaux symptômes.

### 3. Résultats thérapeutiques:

Parmi nos patients, l'évolution a été marquée par :

Une stabilité de la maladie chez 14 patients.

Une récurrence loco régionale chez 3 patients.

Une récurrence métastatique chez 9 malades.

9 patients sont perdus de vue.

Un seul patient est décédé au cours du traitement.

Parmi les 9 patients dont l'évolution a été marquée par la survenue de métastases, 3 patients ont présenté des métastases hépatiques, 5 patients des métastases cérébrales et 1 seul patient présentait des métastases cérébrales, hépatiques, spléniques avec début de carcinose péritonéale.

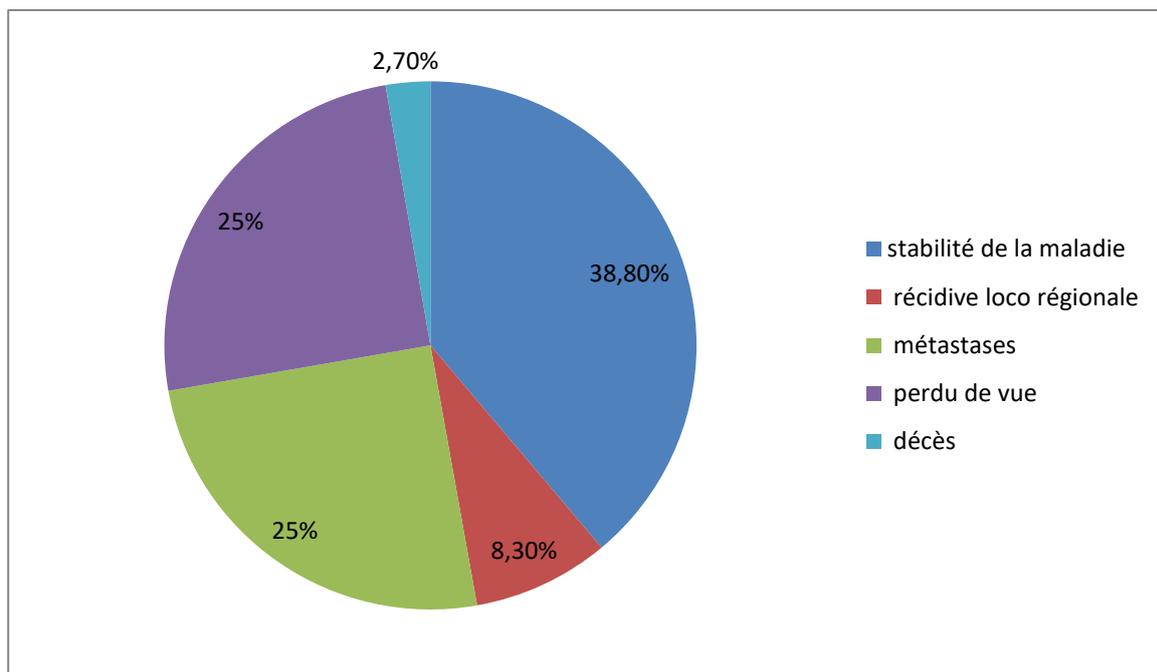


Figure19 : Répartition des patients en fonction de leurs évolutions

#### **4. Etude de la survie :**

Pour analyser et calculer le taux de survie globale et avec rechute on a utilisé la méthode de Kaplan–Meier.

La moyenne de survie globale des patients dans notre étude était de 15 ,92 mois. ( $\pm 2.23$ ), tandis que la moyenne de survie sans progression était de 19 ,51 mois  $\pm (3,5)$

La moyenne de survie chez les patients qui ont progressé était de 11,25 mois  $\pm(2,18)$

Le taux de survie chez les patients qui ont progressé était de 41 ,7%.

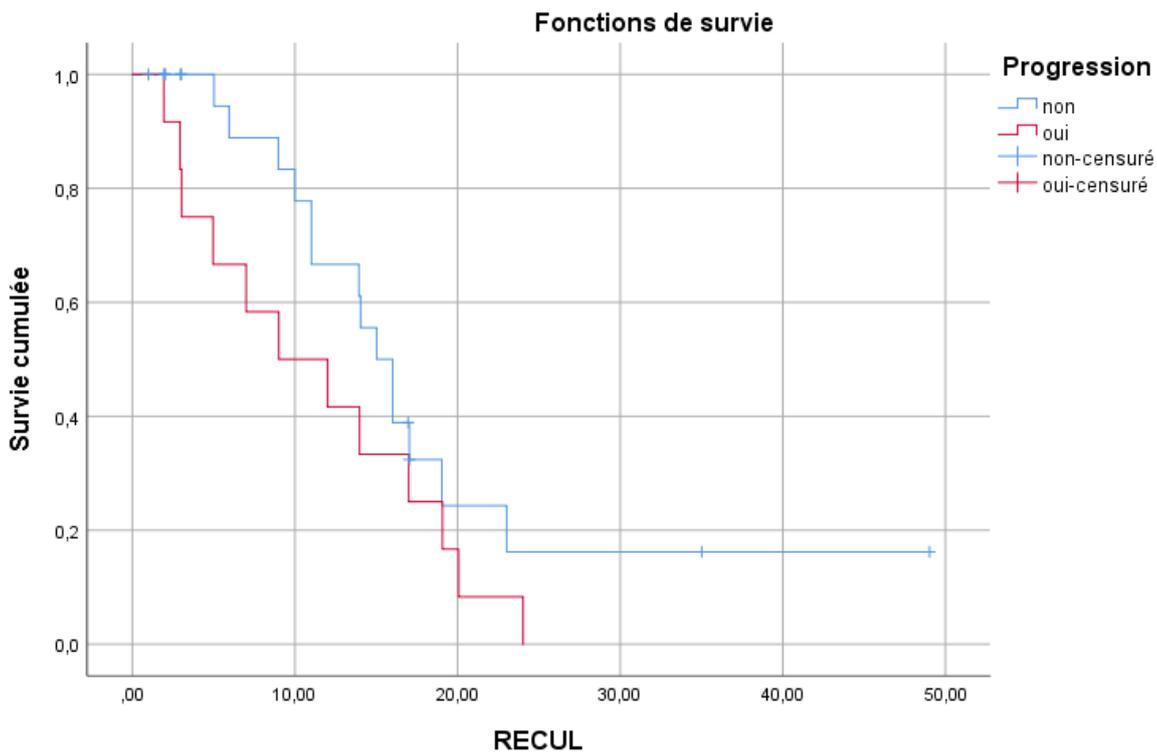


Figure 20 : Courbe de survie selon la progression

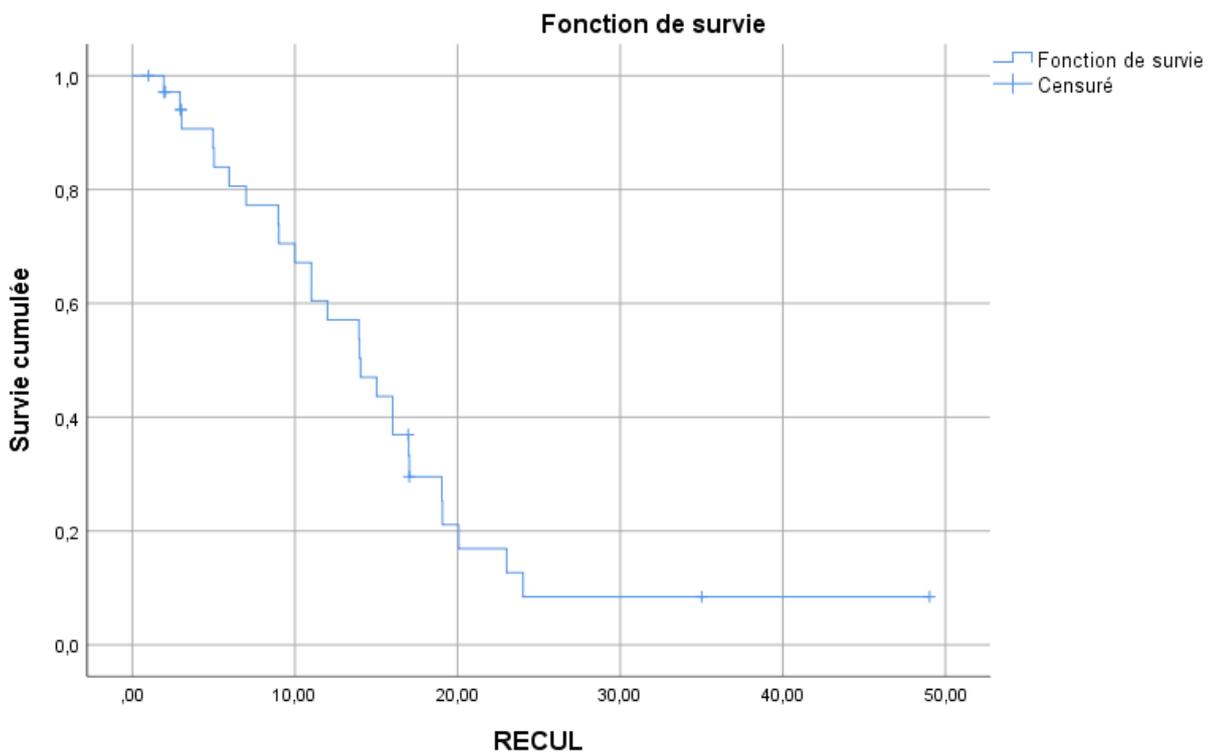


Figure21 : Courbe de survie globale

# DISCUSSION

## I. Données épidémiologiques

### 1. Epidémiologie descriptive

#### Incidence et mortalité du cancer du poumon

##### À l'échelle mondiale :

Le premier cancer mondial en termes d'incidence avec 1,35 millions nouveaux cas par an dans le monde. Aussi c'est la première cause de décès par cancer dans le monde : 1,18 millions de décès par an [1]. Aux états unis les décès par cancer du poumon dépassent les décès par cancer de la prostate+cancer du sein +cancer colorectal.

Aux États-Unis, en 2018 on estime 234.030 nouveaux cas et 154.050 décès

En France, avec plus de 45 000 nouveaux cas par an, le cancer bronchique primitif (CBP) arrive au deuxième rang en termes d'incidence après les cancers de la prostate chez l'homme. Chez la femme, il se situe au 3ème rang. [11]

En Tunisie, selon les données du registre des cancers Nord Tunisie 2004–2006 et avec une moyenne annuelle de 734 nouveaux cas et une incidence standardisée de 32,5 cas/100.000, le cancer du poumon occupe, largement, la première place parmi les tumeurs malignes de l'homme. Chez la femme ce cancer demeure, toujours, très peu fréquent (12ème place). [12]

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, lung, both sexes, all ages

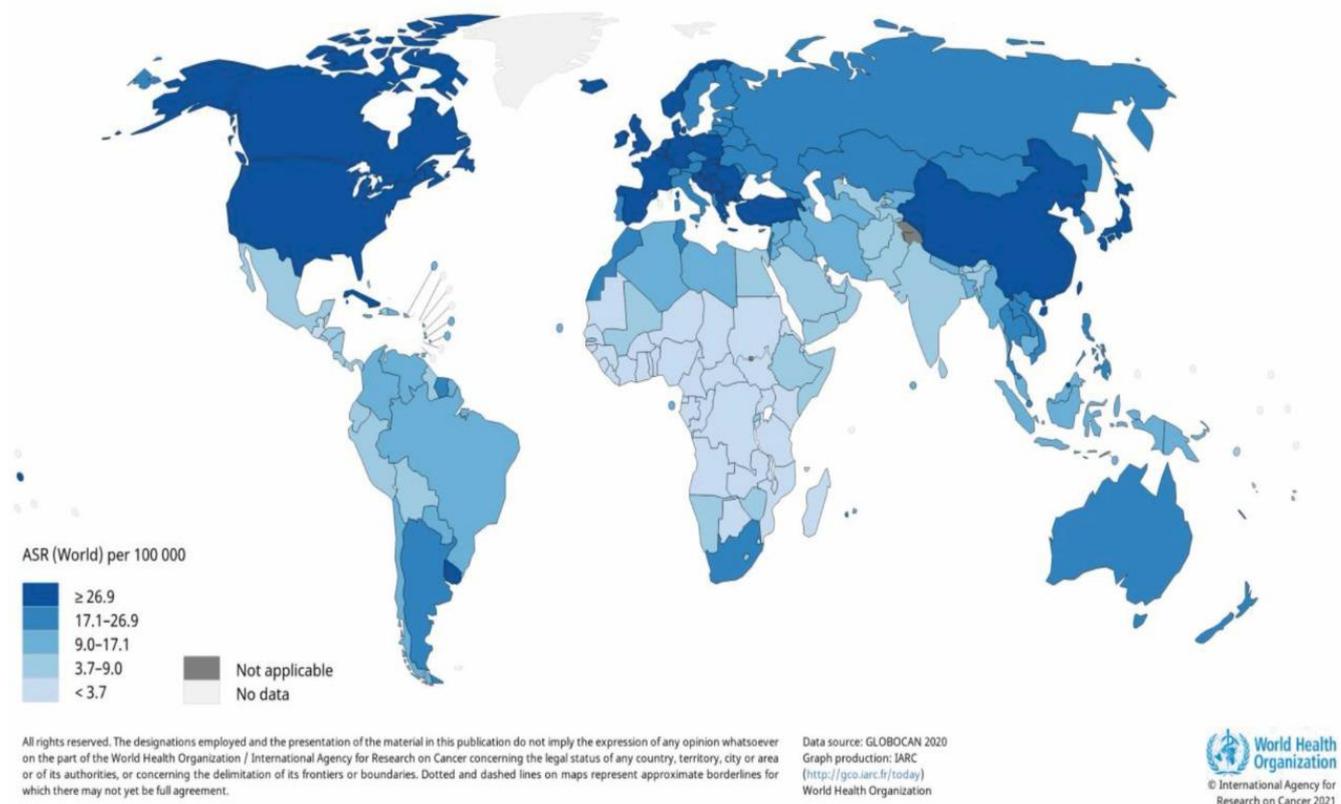


Figure22 : Répartition de l'incidence de cancer du poumon dans le monde[1]

### À l'échelle nationale :

Au Maroc on dispose de 2 registres de cancer

Le registre de cancer de Rabat des années 2006–2008(édition 2012): c'est le premier cancer chez l'homme en termes de fréquence 19,8%cas avec une incidence 7 fois plus élevée que le sexe féminin (8<sup>ème</sup> rang chez la femme).Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome (42%) ou d'un carcinome épidermoïde (29%).Plus de 60% des cas sont diagnostiqués à un stade métastatique. [13]

Le registre de Casablanca des années 2005–2007 (édition 2012): c'est le premier cancer chez l'homme, il représente 22,1%de l'ensemble des cancers. [14]

Durant notre étude, qui s'étale sur 7ans, les 36 cas colligés correspondent à une moyenne annuelle de 5 ,2 cas par an.

### Age

L'âge médian de diagnostic du CBNPC varie selon les pays, et le niveau des soins.

Selon une étude épidémiologique prospective descriptive réalisée en France intitulée KBP 2010 CPHG conduite par le Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG), l'âge moyen du diagnostic carcinome bronchique non à petites cellules chez les hommes était 65ans. [15]

Le cancer du poumon non à petites cellules se distingue dans notre série par un âge moyen de 58 ans avec des extrêmes allant de 39 ans à 78 ans.

### Sexe

Historiquement, le cancer du poumon a été considéré comme une maladie masculine, mais au cours des 50 dernières années, l'incidence du cancer du poumon a connu une augmentation spectaculaire chez les femmes. Dans notre série, Cette prédominance féminine est négligeable par rapport aux résultats des autres séries.

**Tableau 14: Comparaison des séries de la littérature concernant le CBNPC selon le sexe. [20]**

Etude	Année	Nombre de patients	Pourcentage des femmes
Ferguson[16]	1990	772	38%
de Perrot[17]	2000	1037	19%
Radzikowska[18]	2002	20561	14%
Visbal[19]	2004	4618	41%
Notre série	2022	36	0

## 2. Etude analytique

### Facteurs de risque :

#### Tabagisme

Le tabac est le facteur de risque le plus important du cancer du poumon .Les preuves de cette association ont été examinées plusieurs fois par différents groupes et institutions scientifiques. Au début du XXe siècle, quand le tabagisme était une habitude rare, le cancer du poumon était rare. Dans son article publié en 1912, Adler rapporte que moins de 0·5% des patients atteints de cancer ayant subi une autopsie dans des hôpitaux aux États-Unis et en Europe occidentale avaient des cancers du poumon. [21]

La consommation quotidienne, la durée d'exposition, l'inhalation de la fumée, la teneur élevée en goudrons et la précocité du début du Tabagisme sont des facteurs aggravants.

Le tabagisme augmente le risque de tous types histologiques de cancer du poumon, bien que le risque relatif soit plus élevé pour les carcinomes épidermoïdesque pour les adénocarcinomes.En effet Le CE se développe dans plus de 90 % des cas chez des patients fumeurs [22].

Le rôle du cannabis dans la survenue d'un cancer bronchique est l'objet de controverses. Une étude cas-témoin à partir de 79 cas de cancers bronchiques chez des patients âgés de moins de 55 ans et 324 témoins obtenus dans les listes électorales, a permis de montrer une augmentation du risque de cancer bronchique chez les personnes fumant une grande quantité de cannabis (>10,5 joints années). [23]

Dans notre série L'intoxication tabagique était retrouvée chez 29 patients (soit 80 % des cas), avec un cas de cannabis.

### Exposition professionnelle et environnementale

Des études cas-témoins ont estimé, en 1988, que 9 à 15 % des cancers bronchiques sont d'origine professionnelle aux États-Unis. [24]

Dans le registre italien des cancers d'origine professionnelle, le cancer bronchique représente 58 % des cas. [25]

L'amiante est un cancérigène bronchique bien connu. On estime que, de par le monde, 20 à 40 % des travailleurs ont été exposés dans leur vie professionnelle à des fibres d'amiante et que 100 000 personnes meurent chaque année de cancers liés à l'amiante.

L'exposition à l'amiante et le tabagisme sont deux carcinogènes bronchiques synergiques. La fumée de tabac pourrait augmenter la rétention pulmonaire des fibres d'amiante.

La silice est un carcinogène et son association au tabagisme majore le risque (effet entre additif et multiplicatif).

Le nickel, le chrome hexavalent et le cadmium sont des facteurs cancérigènes pulmonaires. Le risque de cancer bronchique augmente de façon linéaire avec l'exposition au radon, indépendamment du tabagisme. [26]

L'exposition aux fumées de bois peut être aussi un facteur de risque de cancer bronchique comme le montre l'étude de Delgado [27].

Dans notre étude 1 seul patient était exposé à la fumée de bois.

### Antécédents familiaux de cancer bronchique :

Il existe un risque augmenté de cancer bronchique chez les individus ayant des antécédents de cancer bronchique familial. Un locus de susceptibilité a été mis en évidence au niveau 6q23-25.[28]

Une étude cohorte japonaise réalisée sur plus de 100000 cas rapporte qu'une histoire familiale de cancer bronchique augmente le risque, surtout pour les carcinomes épidermoïdes, alors qu'aucune augmentation nette du risque n'a été observée dans l'adénocarcinome [29]

Dans notre étude, on avait noté 2 patients ayant un antécédent familial de cancer pulmonaire et dont l'étude histologique avait révélé des carcinomes épidermoïdes

#### **Pathologies respiratoires associées :**

De nombreuses études montrent une association entre le risque de cancer bronchique et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), probablement secondaire à l'effet du tabagisme au niveau respiratoire.

Selon une étude rétrospective, sur des patients pris en charge au service de pneumologie de l'EHU d'Oran, les patients BPCO ont un grand risque de développer un cancer bronchique de type épidermoïde. [30]

D'autres auteurs comme Alavanja ont trouvé un risque plus élevé de cancer bronchique associé avec l'asthme (OR=2.7), les pneumonies (OR=1.5), l'emphysème (OR=2.6) et la tuberculose (OR=2.0) [31].

Les antécédents de tuberculose sont associés à un risque de cancer bronchique. Une étude cas témoins coréenne a montré que le risque de cancer bronchique chez les hommes et les femmes ayant des antécédents de tuberculose était différent selon le type histologique. [32]

Des antécédents de tuberculose étaient associés à un carcinome non à petites cellules (carcinome épidermoïde et adénocarcinome).

L'effet combiné additif entre la tuberculose et le tabagisme variait également selon le type histologique, les fumeurs atteints de tuberculose présentaient un risque significativement accru pour le carcinome épidermoïde et les non-fumeurs atteints de tuberculose présentaient un risque accru pour l'adénocarcinome.

## II. Etude anatomopathologique

La fréquence des différents sous types histologiques du carcinome bronchique non à petites cellules s'est récemment modifiée dans les pays occidentaux : le carcinome épidermoïde autre fois le plus fréquent est maintenant devenu moins fréquent que les adénocarcinomes.

La nouvelle classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires, cardiaques, de la plèvre, et du thymus comporte de nombreux changements en comparaison à celle de 2004. Les plus importants sont: l'intégration de données des analyses génétiques et moléculaires, l'utilisation de l'immunohistochimie préconisée sur des petits prélèvements cytologiques et biopsiques assortie de nouvelles terminologies et recommandations à utiliser, une nouvelle classification des adénocarcinomes et le classement de la catégorie des carcinomes à grandes cellules grâce à l'utilisation de l'immunohistochimie sur des pièces opératoires. [124]

## 1. Les adénocarcinomes

### 1.1 Lésions préinvasives

- Hyperplasie atypique adénomateuse : c'est une lésion localisée mesurant classiquement moins de 0,5 cm, il s'agit d'une prolifération lépидique stricte de cellules peu atypiques, séparées par des espaces (gap).
- Adénocarcinome In Situ (carcinome bronchiolo-alvéolaire dans l'ancienne classification) : Il s'agit d'une tumeur dont la taille est inférieure ou égale à 3 cm, c'est une lésion solitaire, lépидique pure, et les cloisons sont classiquement épaissies mais respectées, et tapissées d'une prolifération de pneumocytes de type II ou de cellules de Clara, présentant des atypies modérées. Il n'existe pas d'invasion stromale vasculaire, pleurale, et pas de dissémination endoalvéolaire.

Une nouvelle entité a été définie, l'adénocarcinome avec invasion minime et les adénocarcinomes infiltrants et sont classés en fonction de leur architecture prédominante avec 3 grades pronostiques. [124]

### 1.2 Les adénocarcinomes de bas grade

Il s'agit de l'adénocarcinome in situ (AIS) et de l'adénocarcinome avec invasion minime (AIM).

Ils correspondent aux verres dépolis (purs) radiologiques et à une prolifération tumorale de cellules pneumocytaires le long des axes alvéolaires sans modification de l'architecture pulmonaire.

L'AIM est une lésion de moins de 3cm d'architecture lépидique avec foyer(s) d'invasion(s) <5 mm. Cette Lésion ne s'accompagne pas d'embols vasculaire et n'inflitre pas la plèvre.

Le diagnostic se pose uniquement sur pièce opératoire

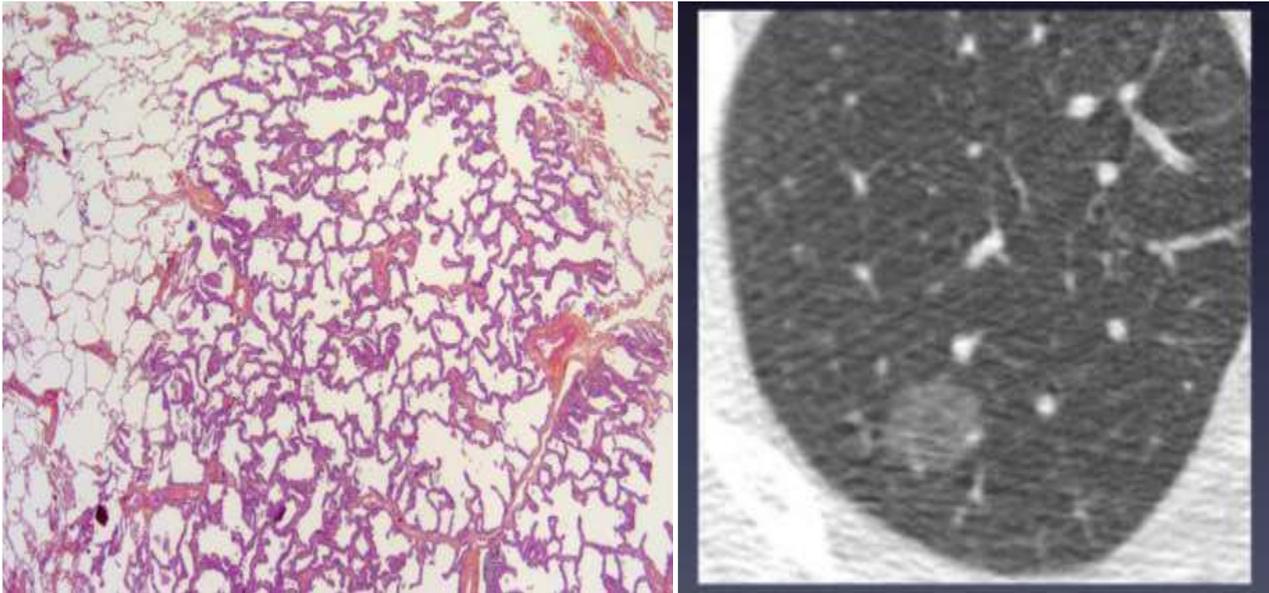


Figure 23: Aspect histologique et radiologique d'un adénocarcinome de bas grade  
[124]

### 1.3 Les adénocarcinomes de grade intermédiaire :

**Adénocarcinome lépidique :** prolifération tumorale de cellules pneumocytaires non mucineuses associée à zone invasive > 5mm et/ou tumeur >3 cm.

**Adénocarcinome tubuleux :** Les cellules tumorales s'organisent autour de lumière glandulaire.

**Adénocarcinome papillaire :** Les cellules tumorales s'organisent autour d'un axe fibroconjonctif.

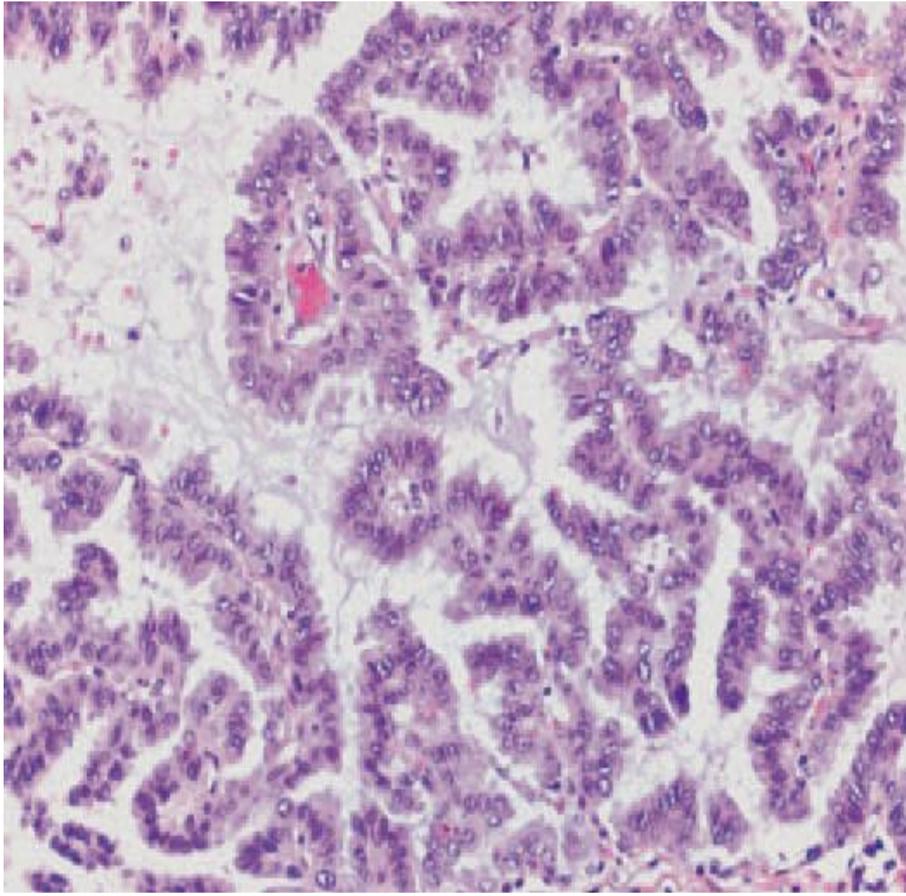


Figure 24 : Aspect histologique d'un adénocarcinome papillaire [33]

#### 1.4 Les adénocarcinomes de haut grade :

**Adénocarcinome solide :** pas d'architecture glandulaire.

**Adénocarcinome mucineux :** cellules tumorales mucosécrétantes, les flaques demucus distendent les alvéoles, le plus souvent invasif, CK20+, TTF1-, donc difficile à différencier des métastases (du pancréas par exemple), souvent multifocal voire bilatéral .

**Adénocarcinome micropapillaire :** amas cellulaire sans axe fibrovasculaire, et avec diffusion endoalvéolaire, associé à un mauvais pronostic.

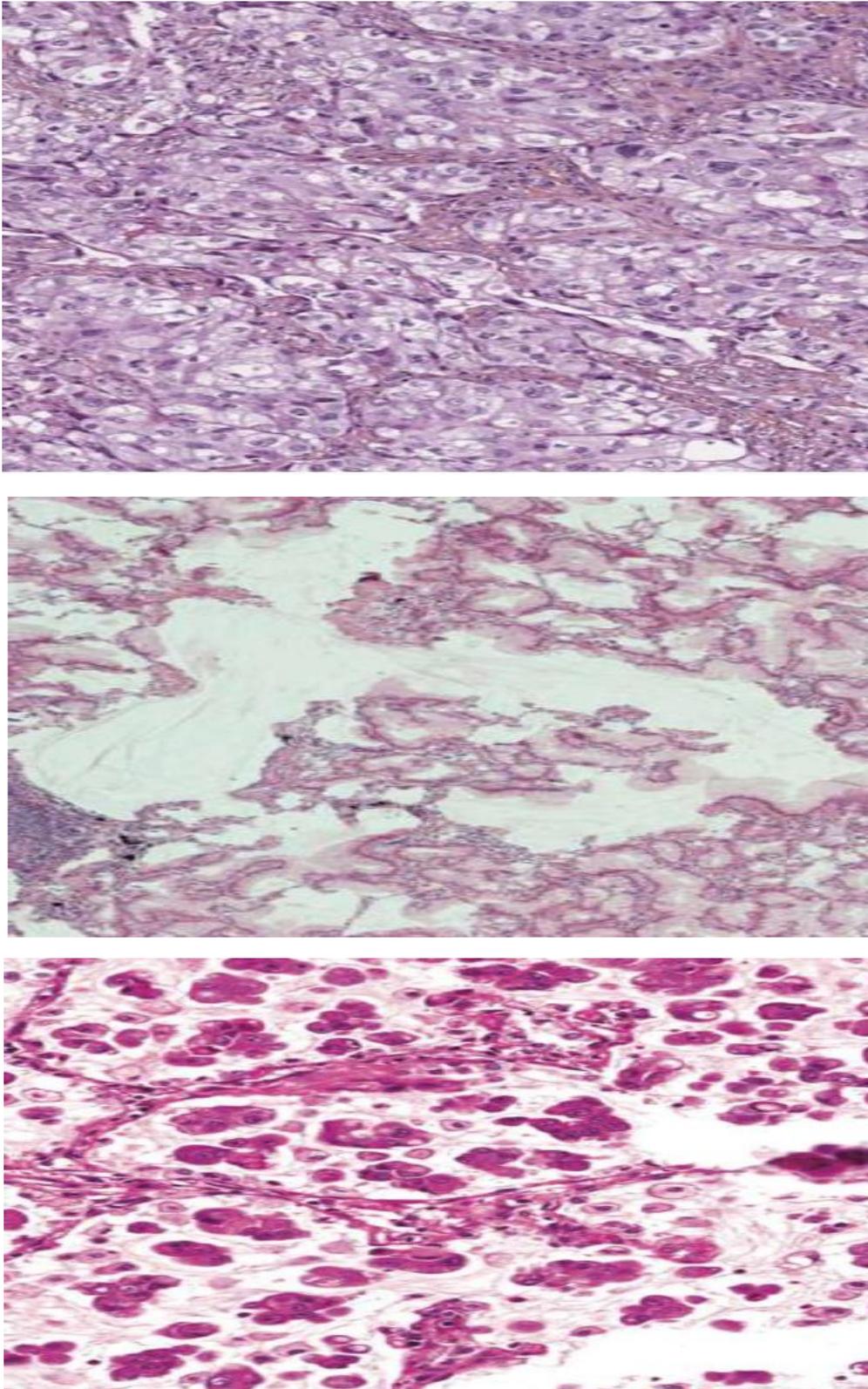


Figure 25: Adénocarcinomes de haut grade

A : Solide B : Mucineux C :Micropapillaire [124]

### 1.5 Immunohistochimie :

Les caractéristiques immunohistochimiques des adénocarcinomes varient légèrement selon le sous-type et le degré de différenciation. L'expression des marqueurs épithéliaux (AE1 / AE3, CAM 5.2, l'antigène de la membrane épithéliale, et l'antigène carcino-embryonnaire) est typique. CK7 est plus fréquemment exprimé que CK20.

TTF1 est habituellement présent, en particulier dans les tumeurs les mieux différenciées. [37]

## 2. Carcinome épidermoïde

Il correspond à un carcinome non à petites cellules, présentant des signes de kératinisation et/ou des ponts d'union intercellulaires.

### 2.1. Macroscopie

Ce carcinome est le plus souvent proximal, souvent mal limité, blanc grisâtre voire anthracosique, souvent friable, voire nécrotique ou même avec une cavitation centrale plus ou moins abcédée.

Son développement souvent à point de départ bronchique explique les fréquentes images de pneumopathie obstructive d'aval dans le territoire de la bronche lésée ou d'atélectasie (segmentaire, lobaire ou pulmonaire).

### 2.2. Cytologie

L'aspect des cellules varie en fonction du degré de différenciation et de maturation du carcinome. Les cellules sont de taille moyenne et grande au noyau hyperchromatique plutôt ovalaire à contours irréguliers. Lorsque le carcinome est kératinisant apparaissent des cellules polygonales ou fusiformes caractérisées par un cytoplasme souvent coloré en bleu azur sur une coloration par MGG ou orangé sur une coloration de Papanicolaou.

### 2.3. Histologie :

Les carcinomes épidermoïdes sont classés en carcinomes épidermoïdes bien différenciés, moyennement et peu différenciés. Le caractère mature repose sur la présence de kératine. Ils sont généralement constitués de massifs ou lobules aux contours plus ou moins réguliers séparés par un stroma souvent inflammatoire dense variable. La cohésion cellulaire est assurée par des ponts intercellulaires plus ou moins nombreux selon la différenciation de la tumeur.

Il existe de nombreuses variantes du CE selon la classification OMS 2015 : le CE kératinisant, non kératinisant et la forme basaloïde dont les noyaux des cellules en périphérie des lobules carcinomateux s'agencent en palissade. Cette variante ressemble au carcinome neuro endocrine à grandes cellules et elle est de plus mauvais pronostic.

### 2.4. Immunohistochimie :

La majorité des carcinomes épidermoïdes expriment principalement une kératine à haut poids moléculaire (34 $\beta$ E12), les CK 6 et 5, et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA).

Beaucoup expriment une kératine à bas poids moléculaire (35 $\beta$ H11) et très peu expriment TTF-1 ou la cytokératine 7 (CK7) qui est positif dans 30 à 60% des carcinomes épidermoïdes, en particulier les carcinomes épidermoïdes périphériques.  
[38]

## 3. Carcinomes à grandes cellules

Ils correspondent à des carcinomes indifférenciés non à petites cellules ne présentant aucun critère cytologique et architectural d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde.

Ces carcinomes sont plus souvent périphériques que proximaux, sans caractère macroscopique spécifique mais souvent nécrotiques.

Microscopiquement, ils se composent de massifs et de travées de cellules de grande taille, cohésives, sans signe de différenciation malpighienne ou glandulaire, au noyau nucléolé, les atypies cytonucléaires étant habituellement marquées.

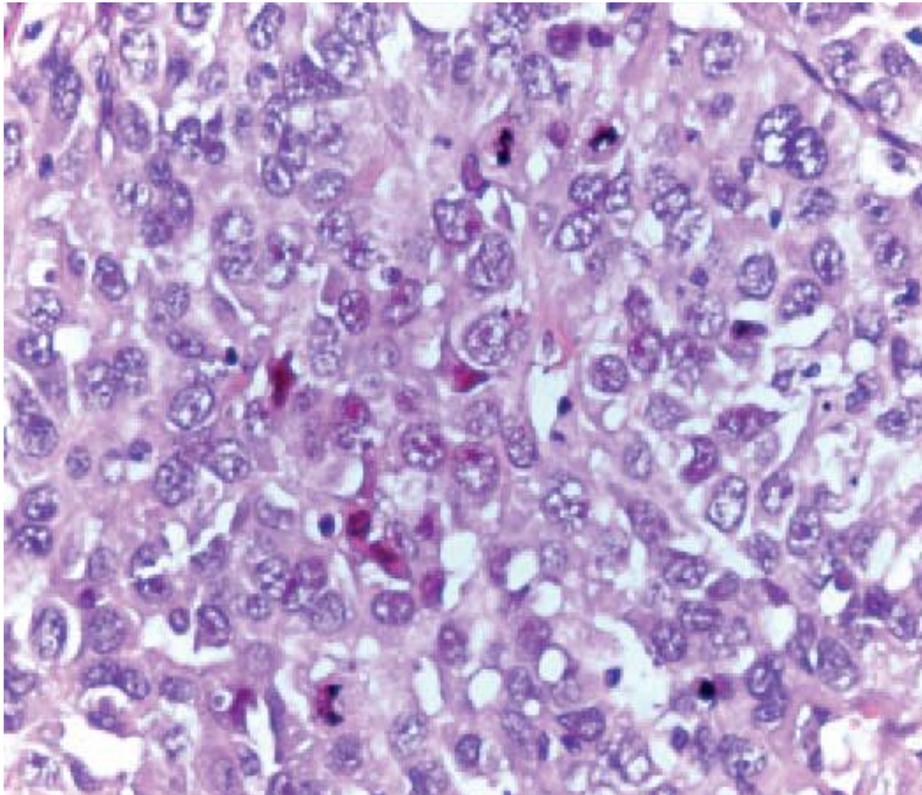


Figure 26. Aspect histologique d'un carcinome à grandes cellules. [33]

## Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est un carcinome qui a une architecture de type neuroendocrine mais une cytologie de type carcinome non à petites cellules, en l'absence de critères architecturaux et cytologiques permettant de les classer en carcinome épidermoïde ou en adénocarcinome c'est la raison pour laquelle il est classé comme une variante des carcinomes à grandes cellules dans la classification de l'OMS.

Au minimum un des trois marqueurs neuroendocrines spécifiques doit être exprimé : chromogranine, synaptophysine, NCAM (CD56) [Tableau 15] .Si un seul de ces trois marqueurs est exprimé, il doit l'être par au moins 50 % de la population tumorale. Environ 50 % des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment l'antigène TTF-1 sans expression des cytokératines de haut poids moléculaire (anticorps 34bE12).[125]

**Tableau 15: Marqueurs des différents sous types histologiques du carcinome non à petites cellules.[125]**

Antigène	Adénocarcinome non mucineux	Adénocarcinome mucineux	Carcinome épidermoïde	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CK7	+ (≈ 95 %)	+ (86-100 %)	-/+ (30 %)	+/-
CK20	-/+ (9 %)	+ (21-90 %)	-	-
CK5/6	-	-	+ (100 %)	-
CK 34bE12	-/+ (30 %)	-/+ (10 %)	+ (100 %)	-
Chromogranine A	-	-	-	+ (70 %)
Synaptophysine	-	-	-	+ (84 %)
TTF-1	+ (85 %)	-/+ (0-30 %)	-	-/+ (40 %)
CD56 (NCAM)	-	-	-	+ (90 %)

#### 4. Autres types histologiques :

##### 4.1. Les carcinomes combinés (adénosquameux)

< 5% des CBNPC

Tumeur le plus souvent périphérique constitué par deux contingents (ADK et CE) chacun >10 % de la surface tumorale.

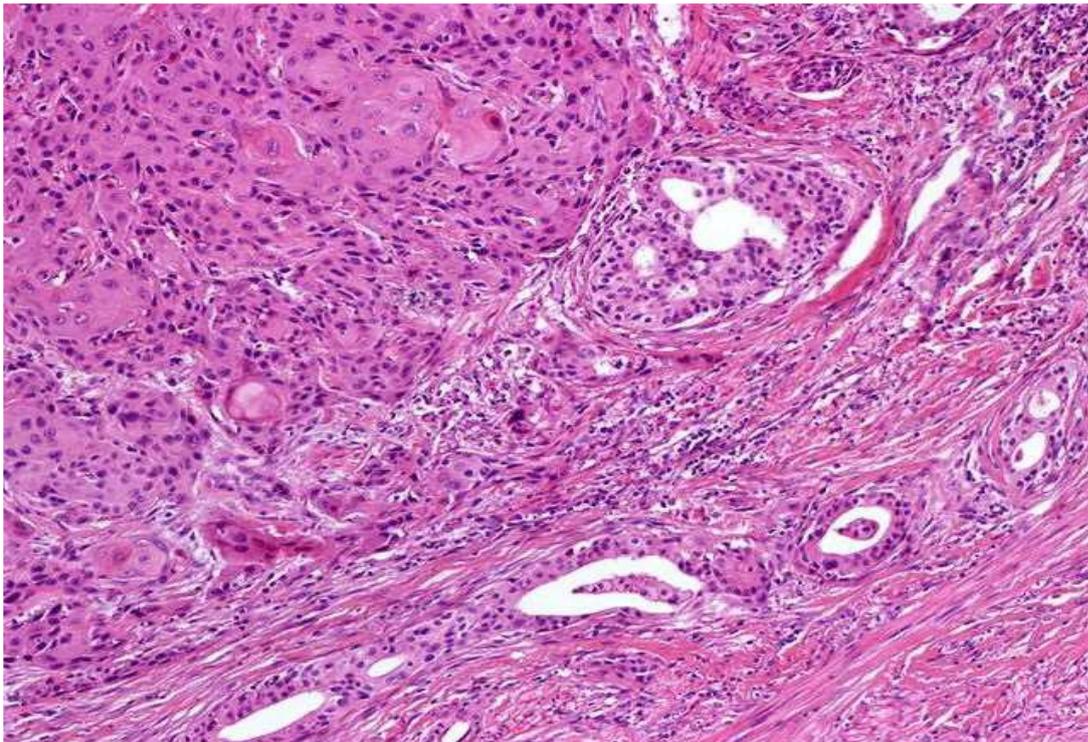


Figure 27 : Carcinome adénosquameux [124]

##### 4.2. Les carcinomes des glandes bronchiques (type glandes salivaires)

Ces tumeurs sont rares (< 1 % des cancers broncho-pulmonaires), développées à partir des glandes bronchiques, essentiellement au niveau de la trachée et des bronches proximales. Elles peuvent avoir un développement endo bronchique responsable de phénomènes obstructifs. S'agissant de glandes séromuqueuses, elles partagent le même spectre lésionnel que les tumeurs malignes des glandes salivaires, avec néanmoins une prédominance de carcinomes adénoïdes kystiques et de carcinomes mucoépidermoïdes. Leur développement ne semble pas être associé au tabagisme.

#### 4.3. Carcinome adénoïde kystique

Il se compose d'une prolifération de cellules cubiques de petite taille, monotones, organisées en travées et tubes avec une architecture typiquement cribriforme, entourées fréquemment d'une assise cellulaire myoépithéliale, le tout étant cerné par un matériel collagénique sclérohyalin de type membrane basale. Cette prolifération tumorale se caractérise par son caractère localement très infiltrant et la fréquence des engainements tumoraux périnerveux, expliquant ainsi la difficulté de résecabilité de cette tumeur et le taux de récurrence locale.

#### 4.4. Carcinome mucoépidermoïde

Cette tumeur survient dans la moitié des cas chez des sujets âgés de moins de 30 ans et parfois chez le jeune enfant. Microscopiquement se distinguent les formes de bas grade, de bon pronostic, et les formes de haut grade plus agressives. Elles associent une composante malpighienne plus ou moins importante et une composante cellulaire mucosécrétante, ces deux contingents étant plus ou moins représentés et plus ou moins atypiques. Il est néanmoins parfois difficile de distinguer un carcinome mucoépidermoïde de haut grade d'un carcinome adénosquameux.

#### 4.5. Carcinomes sarcomatoïdes

Ils sont définis par l'OMS comme un groupe de carcinomes non à petites cellules renfermant une composante à différenciation sarcomateuse ou pseudosarcomateuse.

Ils représentent environ 1 % des cancers bronchiques, et touchant plutôt des hommes fumeurs autour de 60 ans. Ils se présentent souvent comme des tumeurs volumineuses, périphériques, à croissance rapide et, à stade égal, ont un pronostic plus péjoratif que les autres carcinomes [33]

La classification OMS individualise cinq sous groupes : carcinome pléomorphe, carcinome à cellules fusiformes, carcinome à cellules géantes, carcinosarcome, blastome pulmonaire.

#### **4.6. Carcinome pléomorphe**

Il correspond à un carcinome non à petites cellules peu différencié, épidermoïde ou adénocarcinome ou carcinome à grandes cellules, contenant au moins 10 % d'un contingent à cellules fusiformes ou à cellules géantes.

#### **4.7. Carcinome à cellules fusiformes**

Il correspond à une variante de carcinome non à petites cellules exclusivement composé de cellules fusiformes, d'architecture variable

#### **4.8. Carcinome à cellules géantes**

Il correspond à une variante de carcinome non à petites cellules exclusivement composé de cellules géantes, mono ou multi nucléées parfois dites « bizarres » car adoptant une cytologie très anormale. Cette prolifération carcinomateuse est de façon caractéristique associée à une réaction inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles, paraissant parfois être au sein même des cellules carcinomateuses traduisant le phénomène d'empéripolèse. Elles peuvent sécréter des gonadotrophines chorioniques

#### **4.9. Carcinosarcome**

Il correspond à une variante de carcinome non à petites cellules (le plus souvent de type épidermoïde) associée à une composante sarcomateuse présentant une différenciation musculaire striée (rhabdomyosarcome), ou osseuse (ostéosarcome) ou cartilagineuse (chondrosarcome).

#### 4.10. Blastome pulmonaire (pneumoblastome)

Il correspond à une variante de carcinome non à petites cellules associant une composante carcinomateuse ressemblant à l'adénocarcinome de type foetal et une composante mésenchymateuse maligne blastémateuse pouvant présenter des foyers de rhabdomyosarcome ou d'ostéosarcome ou de chondrosarcome.

Les blastomes pulmonaires apparaissent généralement bien délimités et disséminés dans les poumons. Ils ont des caractéristiques kystiques et nécrotiques.

### 5. Recherche de mutations :

L'identification et la caractérisation des changements génétiques qui entraînent le développement et la progression du cancer du poumon peuvent nous fournir une variété de marqueurs moléculaires qui pourraient redéfinir les critères diagnostiques du cancer et fournir de nouveaux outils pour la détection, et pour le développement de nouvelles thérapies ciblées contre le cancer et les lésions pré invasives.

La recherche de ces mutations est faite chez tous les patients présentant un adénocarcinome ou un CE chez les non tabagiques.[160]

#### 5.1. EGFR :

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Sur les cellules tumorales, les récepteurs du facteur épidermique de croissance sont soit surexprimés, soit le nombre de copies du gène est augmenté, soit il existe des mutations.

Il devient un oncogène par acquisition d'une mutation activatrice, située essentiellement dans les exons 19 ou 21 du gène. Il joue un rôle clé dans l'apparition et le développement des adénocarcinomes pulmonaires mutés pour l'EGFR. La présence d'une mutation activatrice de l'exon 19 ou 21 est associée à une sensibilité

accrue aux inhibiteurs de la fonction tyrosine kinase de l'EGFR ou EGFR-TKis, mais est également un facteur de bon pronostic dans le cancer bronchique. La technique de référence pour la détection de ces mutations est le séquençage, mais des techniques plus sensibles sont en cours d'évaluation. Les patients dont la tumeur exprime une mutation de sensibilité de l'EGFR peuvent bénéficier d'un traitement par Gefitinib dès la première ligne de traitement.

L'analyse doit être réalisée avant le début du traitement dans les CBNPC avancés :

En priorité : chez les non/anciens fumeurs, les adénocarcinomes, les femmes et les asiatiques,

Les malades non éligibles pour une chimiothérapie[41]

L'expression protéique est étudiée par la technique d'immunohistochimie.

L'anticorps marqué peut être dirigé contre la protéine EGFR totale ou sa forme phosphorylée active. La surexpression d'EGFR est retrouvée dans environ 60 % des carcinomes épidermoïdes et 40 % des adénocarcinomes et carcinomes indifférenciés à grandes cellules. La valeur pronostique de la simple expression de l'EGFR dans le CBNPC n'est pas clairement démontrée. Le résultat de l'immunohistochimie n'a pas d'impact sur la décision thérapeutique. [42]

## **5.2. Anomalie du gène ALK (gène de fusion EML-ALK)**

En 2007, Soda et al ont identifié l'oncogène de fusion (EML-ALK) dans le cancer bronchique non à petites cellules. [43]

Les tumeurs porteuses de la translocation EML4-ALK touchent plus les hommes, les patients jeunes, les non-fumeurs. Il s'agit de tumeurs de petite taille et présentant un sous-type histologique acineux, ou solide avec une présence de mucus intra ou extra-glandulaire.

La détection du transcrite EML4–ALK se fait actuellement par immunohistochimie avec un contrôle positif par FISH (hybridation in situ par fluorescence)

La détection du cancer du poumon EML4–ALK–positif est nécessaire pour identifier les patients atteints de cancer du poumon pour une thérapie cible moléculaire.

### 5.3. Mutation du KRAS

Les protéines RAS, y compris KRAS, sont des protéines intracellulaires de liaison aux nucléotides guanines (protéines G) qui appartiennent à la famille des petites GTPases.

Les mutations surviennent de façon prédominante dans l'adénocarcinome, rarement dans le carcinome épidermoïde. Le sous-type histologique contient souvent une composante mucineuse. Les mutations surviennent majoritairement dans le codon 12, occasionnellement dans le codon 13 et rarement dans le codon 61.

L'incidence des mutations augmente avec le tabagisme, mais elles sont retrouvées chez 15% de non-fumeurs porteurs d'adénocarcinomes

### III. Diagnostic positif

#### 1. Délai d'évolution avant le diagnostic

Il est important de définir les délais de prise en charge médicale ainsi que les facteurs qui les influencent car ces derniers ont un impact direct sur le traitement et le pronostic de la maladie.

Les patients diagnostiqués à un stade précoce sont ceux qui sont principalement susceptibles de bénéficier de taux de guérison élevés.

Dans notre série le délai de consultation était en moyenne de 6,4 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 24 mois (2ans). Ces résultats concordent avec ceux de la littérature appuyant ainsi la problématique du retard diagnostique du cancer bronchique.

**Tableau 16: Le délai de consultation moyen dans les différentes séries**

Etude	Année	Région	Délai de consultation
H. El Ouazzani[44]	2010	Rabat	3 ,6 mois
A. Alaoui Yazidi[45]	2011	Marrakech	4 ,6 mois
R. Bouchentouf [46]	2016	Marrakech	3 ,2 mois
N. Yassine [47]	2017	Casablanca	5 mois
Notre série	2022	Fès	6 ,4mois

## **2. Circonstances de découverte**

La plupart des patients atteints d'un cancer du poumon présentent des symptômes au moment où ils sont diagnostiqués. Cependant, il n'y a pas de spécifiques premiers symptômes. [48]

Dans la série rapportée en 1970 par Carbone et al[1] sur 678 patients cancéreux du poumon nouvellement diagnostiqués aux États-Unis, seulement 44 patients (6%) étaient asymptomatiques.

Dans une enquête communautaire auprès de patients atteints de cancer du poumon en Suède entre 1997 et 1999, seuls 24 des 364 patients (7%) étaient asymptomatiques.

Le pronostic dans le cancer du poumon a été clairement lié au type de symptômes. Il y avait un meilleur taux de survie rapporté pour les patients asymptomatiques (18%) que pour les patients présentant des symptômes liés la tumeur primaire (12%). Tandis que les patients présentant des symptômes indiquant une maladie métastatique ont été les plus défavorisés, aucun vivant n'a été détecté après 5 ans d'évolution. [49]

### **2.1. Les signes respiratoires en rapport avec la tumeur**

Dans notre série les symptômes respiratoires ayant motivé la consultation étaient majoritairement représentés par la douleur thoracique, l'hémoptysie et la toux présentes respectivement chez 61,1 %, 44,4 % et 38,8% de nos malades.

Ces résultats rejoignent ceux retrouvés dans une étude sur la survie et les facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune dans un centre tunisien. La douleur thoracique était aussi le symptôme le plus fréquent chez 59,3% puis la toux et l'hémoptysie présentes respectivement chez 43,2% et 30,5% des cas. [50]

## **2.2. Les signes d'extension locorégionale :**

Les signes d'extension locorégional sont généralement reliés à l'envahissement par la tumeur des structures vasculaires (péricardite, syndrome cave supérieur), de l'œsophage (dysphagie), ou de la paroi thoracique (douleur, avec une forme particulière, le syndrome de Pancoast-Tobias). Les atteintes neurologiques sont plus rares (compression médullaire, dysphonie, paralysie récurrentielle, hoquet, paralysie phrénique)[51]

## **2.3. Signes en rapport avec l'extension métastatique :**

Le diagnostic du cancer du poumon non à petites cellules se fait souvent à un stade métastatique, Les métastases osseuses sont révélées par des douleurs osseuses invalidantes, rebelles aux antalgiques habituels, par une fracture pathologique et par des tuméfactions inflammatoires. Les métastases cérébrales peuvent être responsables de crises d'épilepsie, d'un déficit moteur, d'un syndrome d'hypertension intracrânienne avec céphalées matinales, ou encore de nausées et d'une photophobie. Les métastases hépatiques sont rarement révélatrices malgré leur fréquence. Elles sont révélées par des douleurs abdominales ou un ictère. Les métastases surrénaliennes sont souvent asymptomatiques. Elles peuvent être à l'origine de douleurs lombaires latéralisées quand elles sont volumineuses.

## **2.4. Signes généraux**

L'altération de l'état général est un argument de mauvais pronostic dans le cancer bronchique non à petites cellules. Dans notre série 20 patients avaient un contexte d'altération de l'état général (asthénie, anorexie amaigrissement) soit 55,5% des patients 3 patients avaient une fièvre associée (soit 8,3%).

**Tableau 17 : Fréquence des signes généraux au moment du diagnostic**

Auteur	Année	Région	Altération de l'état général	Fièvre
Alaoui Y[45]	2011	Marrakech	94 ,3%	15%
R. Bouchentouf[46]	2016	Marrakech	76%	10 ,6%
A. Ouarsani[161]	2016	Fès	34 ,2%	6 ,14%
Notre série	2022	Fès	55,5%	8,3%

### 3. Examen clinique

L'examen général permet d'apprécier la perte de poids, de calculer le score OMS (de 0 à4) ou l'index de Karnofsky (de 0 à100 %) et l'aspect des extrémités à la recherche d'un hippocratisme digital.

En effet l'hippocratisme digital dans le cancer du poumon est une manifestation paranéoplasique et est également le syndrome paranéoplasique le plus courant chez les patients atteints de cancer du poumon [52]. Il est plus fréquent dans le cancer bronchique non à petites cellules. [53]

Il peut être isolé ou faire partie de l'ostéoarthropathie hypertrophiante dans 10 à 20 % des cas qui se caractérise par une hyperostose des os longs et une hypertrophie articulaire douloureuse occasionnelle. L'adénocarcinome est le type histopathologique le plus fréquent de cancer du poumon associé à l'HOA [54].

L'examen pulmonaire permet de rechercher une douleur provoquée, une circulation collatérale thoracique témoignant d'un éventuel syndrome cave supérieur, une matité, une augmentation des vibrations vocales en cas de condensation ou diminution en cas d'épanchement associé, une diminution du murmure vésiculaire.

L'examen clinique extra pulmonaire apprécie les aires ganglionnaires, à la

recherche d'une adénopathie, la taille et la consistance du foie, de la rate, l'état neurologique et des douleurs osseuses provoquées témoignant d'une localisation métastatique ostéo articulaire.



Figure 28: Hippocratisme digital [52]

#### 4. Examens radiologiques

##### 4.1. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique standard (face et profil) est la première exploration paraclinique devant tout symptôme thoracique, mais aussi devant tout symptôme quel qu'il soit chez un sujet fumeur. Elle est anormale dans 95% des cas de cancer bronchique au moment du diagnostic.

Les tumeurs périphériques sont volontiers nodulaires, arrondies ou ovalaires.

La probabilité de malignité augmente avec la taille, les limites irrégulières et spiculées ou lobulées, l'absence de calcifications, et l'évolutivité.

Les tumeurs proximales se révèlent souvent sous forme d'une opacité péri-hilaire polycyclique à limite interne confondue avec le médiastin et à limite externe floue.

Tous ces caractères sont inconstants, d'autres aspects sont possibles tels que l'abcès en amont d'une sténose bronchique, la pleurésie, une excavation centrale par nécrose tumorale à contours irréguliers, et l'atélectasie par trouble de ventilation.

La radiographie peut être normale dans les formes purement endo bronchiques.



Figure29 : A : opacité para-hilaire droite à contours irréguliers  
B : opacité arrondie de plus de 3 cm (masse) sus-hilaire droite [145]

#### 4.2. Le scanner thoracique

Le scanner thoracique ou tomодensitométrie thoracique (Tdm) sera réalisé, si possible avec injection du produit de contraste, des apex pulmonaires aux aires surrénaliennes chez tous les patients suspects de cancer bronchique.

La TDM thoracique apportera 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. Concernant l'invasion des ganglions médiastinaux, la valeur diagnostique du scanner a été étudiée de façon extensive.

La TDM thoracique devra idéalement être faite avant les examens à visée diagnostique dont il améliore la précision diagnostique.

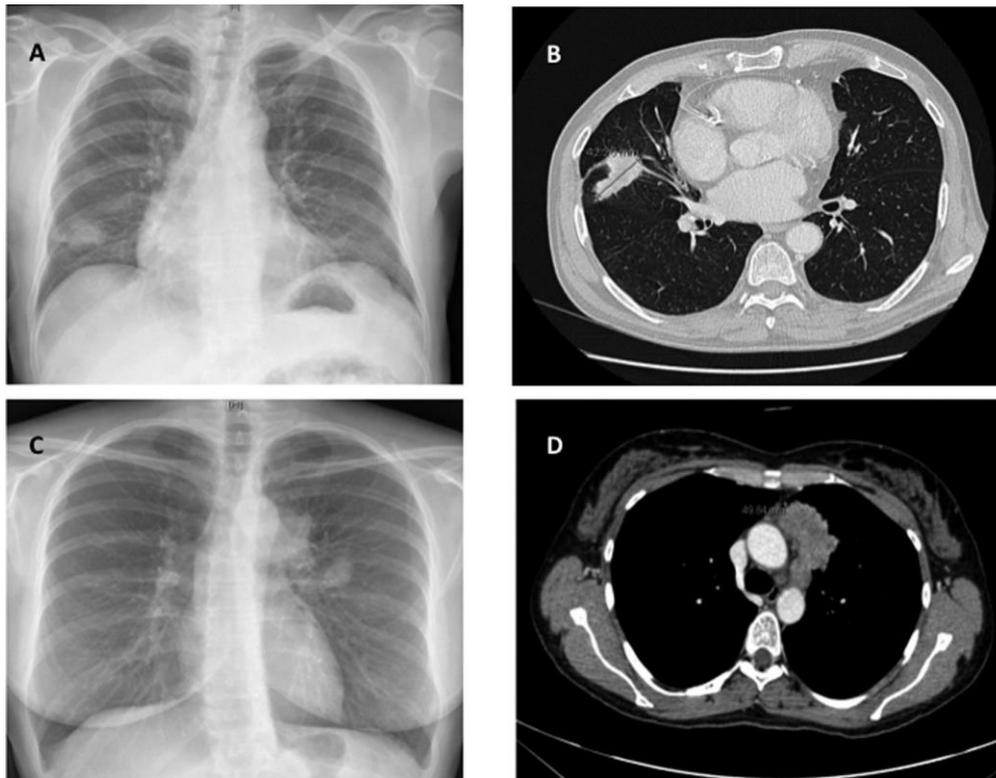


Figure 30. Illustration de la présentation radiologique classique d'un cancer bronchique. Lésion tumorale du lobe moyen en radiographie thoracique standard (A) et tomographie (B). Lésion du lobe supérieur gauche avec envahissement médiastinal en radiographie thoracique standard (C) et tomographie (D), d'après [55]

## 5. Confirmations diagnostique :

Le diagnostic de certitude de cancer bronchique impose une preuve histologique. Celle-ci pourra être obtenue par divers moyens complémentaires, dont la sélection sera faite au mieux de manière multidisciplinaire.

### 5.1. Endoscopie bronchique standard

La fibroscopie bronchique standard est réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Elle visualise l'arbre bronchique jusqu'au niveau sous-segmentaire.

Deux types de lésions peuvent être retrouvés : les anomalies de la muqueuse (épaississement, végétations, ulcérations) et les anomalies pariétales (sténoses par

infiltration ou compression extrinsèque).

Il n'y a pas de lésion endoscopique spécifique de cancer : la confirmation histologique est indispensable et obligatoire

La sensibilité de l'endoscopie bronchique pour le diagnostic de cancer bronchique dépend de la localisation tumorale (88% pour les tumeurs centrales vs 69% pour les lésions périphériques). [56]

### **5.2. Ponction biopsie transpariétale thoracique :**

La ponction transthoracique associe un abord de la tumeur sous repérage tomodensitométrique et son intérêt est élevé, notamment en cas de tumeur périphérique. La sensibilité diagnostique globale est de 90 %. Les risques sont essentiellement le pneumothorax (10 % avec une nécessité de drainage thoracique dans 1 % des cas) et le saignement.

En cas d'échec, l'abord du thorax est également possible par des techniques chirurgicales (thoracotomie, thoracoscopie), vidéo-assistées ou non, avec une sensibilité diagnostique de 100 %.[158]

## **IV. Bilan préthérapeutique**

Le bilan préthérapeutique comprend 2 volets un bilan d'extension locorégionale et à distance qui permet de guider la décision thérapeutique et la classification de la maladie et un bilan fonctionnel du malade.

### **1. Le bilan d'extension**

L'évaluation de l'extension tumorale lors du diagnostic d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une étape fondamentale dans la prise en charge. Elle a un impact pronostique majeur, et conditionne la prise en charge initiale qui diffère fondamentalement entre les stades localisés, accessibles à un traitement à visée curative et les stades avancés. Une stadification précise est indispensable pour une prise en charge optimale et l'inclusion dans d'éventuels essais thérapeutiques.

#### **1.1. Bilan clinique:[159]**

Il doit être complet, et recherchera tous les signes d'appel thoraciques, osseux, neurologiques et abdominaux qui permettront de guider le choix des examens complémentaires.

Deux éléments purement cliniques ont une importance majeure dans le cadre du bilan d'extension d'un cancer bronchique :

La douleur thoracique en regard d'une tumeur pulmonaire proche de la paroi est hautement spécifique de son envahissement concernant au moins la plèvre pariétale(T3).La palpation d'adénopathies sus -claviculaires fait d'emblée classer la maladie N3, et la palpation d'adénopathies cervicales (jugulo-carotidiennes) la fait classer (M1).

## 1.2. Bilan paraclinique [126]

### a. Bilan d'extension locorégional:

Il n'existe pas de recommandation formelle sur la manière chronologique de conduire ce bilan. En pratique clinique les examens sont souvent demandés simultanément afin de raccourcir au mieux le délai de traitement.

#### a.1 Scanner thoracique :

Le scanner (TDM) thoracique est l'examen essentiel. Il sera réalisé en coupes millimétriques jointives, avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication), idéalement à la phase artérielle afin de pouvoir mieux analyser les rapports vasculaires de la tumeur. La TDM thoracique permet sur la fenêtre parenchymateuse de mesurer précisément la taille de la tumeur, dans le plan axial, sagittal ou coronal où elle présente le plus grand diamètre. L'extension pariétale de contiguïté définissant un statut T3 est affirmée en scanner en cas de lyse osseuse ou de prise de contraste extra pleurale. Un simple contact pariétal ne permet pas de conclure, tandis qu'à l'inverse la préservation d'un liseré graisseux exclut l'envahissement.

Concernant l'invasion des ganglions médiastinaux, la valeur diagnostique du scanner a été étudiée de façon extensive. Si on retient le diagnostic d'adénopathie médiastinale scannographique pour une valeur seuil supérieur à 10 mm pour le petit axe des ganglions visibles, la sensibilité et la spécificité du scanner comparé à l'histologie obtenue chirurgicalement sont médiocres, de l'ordre de 60 et 80 respectivement. L'augmentation de la valeur seuil améliore la spécificité mais diminue la sensibilité.[56]

### **a.2. IRM thoracique :**

L'imagerie par résonance magnétique du thorax a très peu d'indications dans l'évaluation pré-thérapeutique des cancers bronchiques. Notamment sa valeur diagnostique n'est pas supérieur à celle du scanner dans l'évaluation des adénopathies médiastinales. L'IRM thoracique peut aider à préciser une suspicion d'envahissement pariétal ou diaphragmatique, ce dernier restant de diagnostic difficile, mais n'est pas supérieure au scanner pour l'extension aux structures cardiovasculaires.

Cependant, L'IRM permet une meilleure appréciation de l'extension rachidienne, notamment dans les tumeurs de l'apex et les tumeurs postérieures à contact rachidien, avec une meilleure analyse de la gouttière costo-vertébrale, des trous de conjugaison, de l'espace péri-dural, et de l'extension vertébrale, vasculaire et nerveuse des tumeurs de l'apex. Enfin compte tenu de sa résolution en contraste, elle permet une meilleure distinction tumeur/atélectasie ce qui aide le contourage dans la planification de radiothérapie. [57]

### **a.3. Fibroscopie bronchique :**

La fibroscopie bronchique participe à l'établissement de l'extension tumorale par la recherche d'une atteinte trachéale, de la carène ou d'une obstruction complète d'une bronche souche. En cas de bourgeon tumoral plus distal, on évalue sa distance par rapport à la carène (supérieure ou inférieure à 2 cm) et l'envahissement potentiel d'éperons de division pouvant influencer une décision chirurgicale. Des biopsies d'éperons sont préconisées pour éliminer tout envahissement et déterminer ainsi la limite de résection. De nouvelles techniques diagnostiques endoscopiques telles que l'échographie endobronchique par mini sondes radiales ou la navigation électromagnétique augmentent le rendement de la fibroscopie bronchique souple

dans l'exploration des nodules périphériques.

#### **a.4. Les explorations chirurgicales :**

La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont 2 méthodes d'explorations chirurgicales qui contribuent à l'évaluation du TNM .Leurs indications dépendent des résultats des autres investigations diagnostiques, et tout particulièrement du scanner et de la TEP.

La thoracoscopie, réalisée le plus souvent sous anesthésie générale avec ventilation à poumons séparés, permet l'exploration du médiastin, de la plèvre, et l'abord éventuel de nodules pulmonaires, notamment en cas de suspicion de métastase pulmonaire homo ou controlatérale à la tumeur.

La médiastinoscopie donne accès par une courte incision sus-sternale, aux chaînes ganglionnaires préet latérorachéales, précarinaires, et, parfois sous carinaires. Elle permet de plus d'évaluer le degré d'envahissement du médiastin supérieur.

#### **a.5.Échographie endobronchique (« EBUS ») ou endo-œsophagienne (« EUS »)**

Une littérature très abondante décrit désormais les sensibilités et spécificités des ponctions de ganglions médiastinaux repérés par échographie transbronchique (EBUS) ou endoœsophagienne (EUS). La disponibilité d'un pathologiste dans la salle d'examen n'est pas indispensable mais constitue un atout majeur pour augmenter de la sensibilité de ces examens. Sous cette réserve, la sensibilité « moyenne » de l'EBUS pour le diagnostic d'adénopathies médiastinales métastatiques est de 78 % [128]. Celle de l'EUS est meilleure (89 %) en raison principalement de la taille de l'endoscope et des aiguilles utilisées qui autorisent de véritables biopsies.

L'EBUS, technique plus récente que l'EUS, est devenue partie intégrante de l'évaluation en routine des patients porteurs ou suspects de cancer bronchique,

notamment lorsqu'une confirmation cyto/histologique de l'envahissement des ganglions médiastinaux (N2 et/ou N3) est jugée nécessaire.

En cela, l'EBUS est devenue une alternative à la médiastinoscopie. La place exacte de cette technique dans la stratégie diagnostique pré-thérapeutique des cancers bronchiques dépend des conséquences de l'identification d'adénopathies médiastinales métastatiques sur la stratégie thérapeutique. [127]

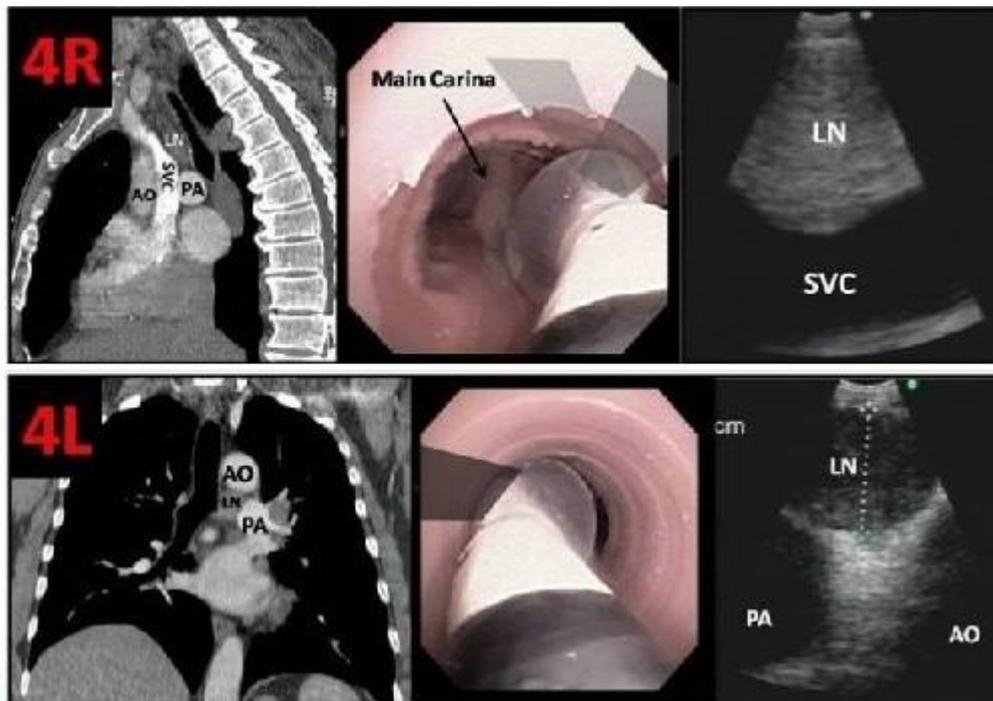


Figure 31: Echographie endobronchique (EBUS) [127]

**b. Bilan d'extension à distance :**

**b.1. Tomographie par émission de positrons (PET scan):**

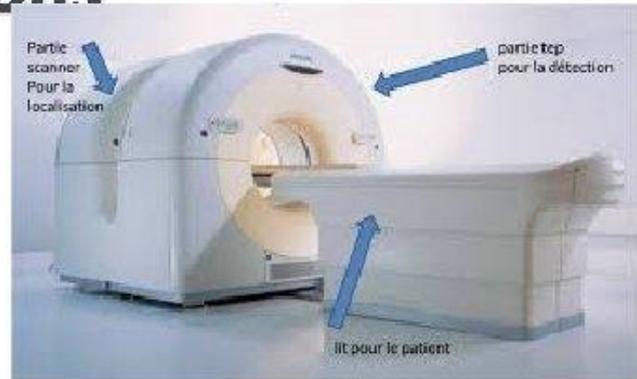
La fréquence et la diversité des sites métastatiques dans le cadre du cancer bronchique imposent la réalisation de plusieurs examens. Grâce à l'utilisation de caméras corps entier, la TEP permet en un examen de faire une véritable cartographie tumorale.

Les séries de la littérature rapportent la découverte chez 10 à 29 des patients explorés par la TEP de lésions métastatiques méconnues par un bilan en imagerie traditionnelle. Cependant, toute fixation unique en 18FDG-TEP impose une confrontation avec la clinique et l'imagerie traditionnelle, voire un contrôle histologique.

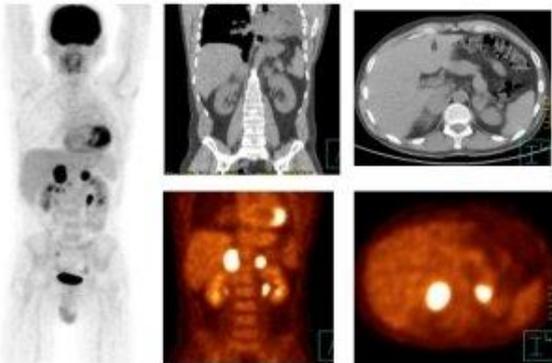
Si on l'analyse site par site, la TEP apparaît la plus instructive au niveau des surrénales et au niveau osseux. L'exploration du cerveau en revanche nécessite une exploration spécifique en raison de la fixation physiologique du glucose dans cet organe.[58]

Dans ces conditions, la société américaine de cancérologie, les standards Options Recommendations français et l'American College of chest physicians recommandent la réalisation d'une TEP dans le bilan initial d'un cancer bronchique à priori opérable.[59]

# TEP-scan = Tomographie par Emission de Positons



## Exemple 4

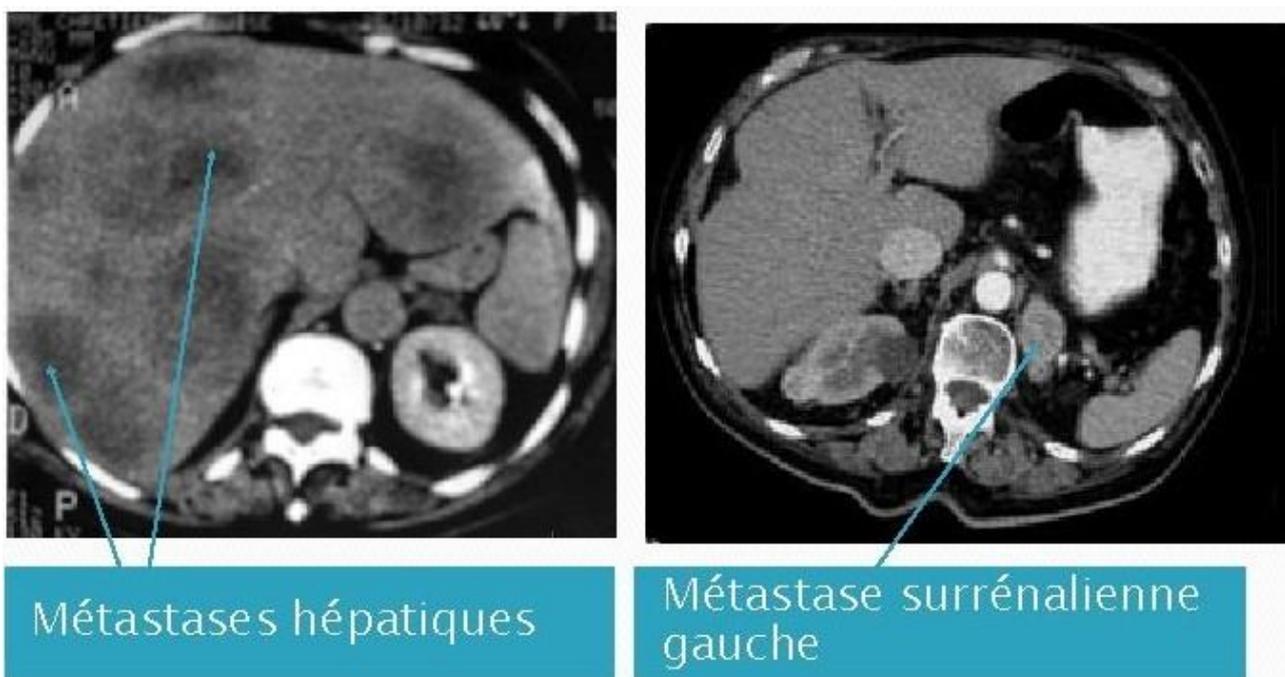


TEP/TDM FDG Octobre 2004  
mettant en évidence des  
métastases  
surréaliennes chez un patient  
opéré 5 mois avant d'un  
cancer du poumon  
et qui se plaignait de  
lombalgies.

Figure 32 : tomographie par émission de positrons

### **b.2.La TDM abdominale :**

La réalisation d'un scanner abdominal incluant le foie et les surrénales est recommandée dans le même temps que le scanner thoracique, idéalement au temps portal à la recherche de lésions hépatiques ou d'un syndrome de masse des surrénales. L'ensemble des coupes doit être analysé en fenêtrage osseux pour rechercher des lésions osseuses ostéolytiques ou ostécondensantes d'allure secondaire.[60]



**Figure 33 : TDM abdominale montrant des métastases hépatiques et surrénaliennes**

### **c.3.La scintigraphie osseuse :**

La recherche de métastases osseuses est effectuée, en cas d'anomalies cliniques, par une scintigraphie osseuse .C 'est un examen facilement accessible mais dont les performances sont dominées par la fréquence des faux positifs qui sont la plupart des cas soit bénignes et expliquées par la clinique, soit non confirmées par le suivi clinique et para-clinique.[61]

La valeur prédictive négative de cet examen en revanche, est bonne, de l'ordre de 90% chez les patients asymptomatiques.

### d.3.Imagerie cérébrale :

Il n'existe pas de consensus international pour la recherche systématique (hors point d'appel clinique) des métastases cérébrales.

En effet, si le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande leur recherche pour tous les CBNPC sauf les stades IA, les recommandations anglaises (British Thoracic Society et NICE) la réservent seulement pour les patients avec une stratégie curative, tandis que l'American College of Chest Physicians (ACCP) ne la propose que pour les CBNPC de stade IIIB et IV avec signes neurologiques.

En Europe, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), recommande la recherche de métastases cérébrales pour les CBNPC de stade IV, et suggère un intérêt potentiel de l'IRM cérébrale systématique pour les stades localisés accessibles à un traitement curatif. L'IRM apparaît comme supérieure au scanner pour la recherche des métastases cérébrales, et doit être privilégiée quand cela est possible (accessibilité, délai).[57]

### “ Métastases cérébrales

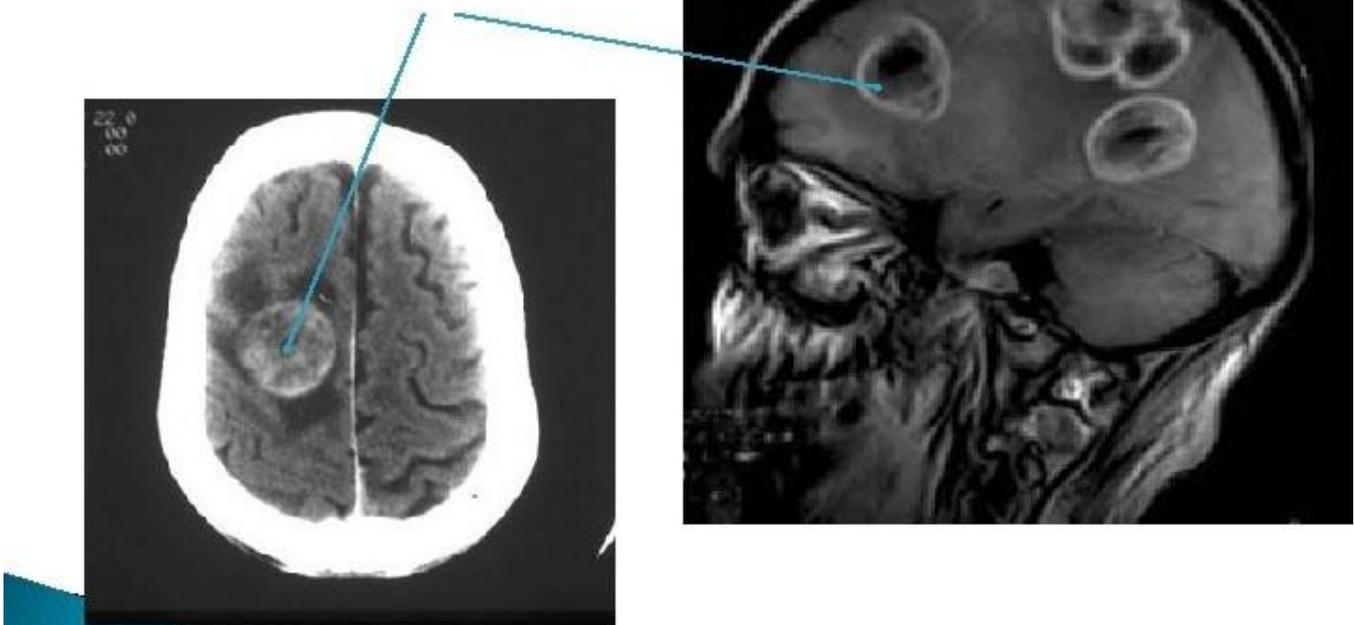


Figure 34 : TDM cérébrale montrant des métastases [57]

## **2. Bilan fonctionnel du malade**

Pour un type d'intervention donné, les principaux risques sont ceux liés au patient lui-même[62]. Entrent essentiellement en compte l'âge, l'état général (indice de performance), le degré d'amaigrissement, et la fonction cardiorespiratoire la plupart des cas affectée par le passé tabagique.

La spirométrie, la pléthysmographie, les gaz du sang artériels, voire la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion déterminent le degré de résection parenchymateuse théoriquement possible (lobectomie, pneumonectomie, à défaut résection atypique). Le volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) prévisible postopératoire doit être supérieur au tiers de la valeur théorique préopératoire.[63]

Un électrocardiogramme, une échocardiographie, un doppler des vaisseaux du cou sont utiles en cas de comorbidité cardiovasculaire associée et chez le sujet âgé.

Une préparation 3 semaines avant l'intervention par kinésithérapie respiratoire, bronchodilatateurs et sevrage tabagique est utile chez le bronchitique chronique obstructif.

L'évaluation de la fonction rénale est particulièrement importante s'il est envisagé d'entreprendre une chimiothérapie

## V. Classification TNM (8 ème édition)

La nouvelle classification TNM, proposée par l'IASCLC en 2016 et entrée en pratique en 2017, a été élaborée à partir de l'analyse de 77 174 dossiers cliniques, issus de la base de données de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASCLC).[57]

### 1. Le statut T (tumeur)

La principale modification dans l'évaluation du T est l'importance accrue de la taille de la tumeur. Chaque centimètre est en effet pris en compte pour la nouvelle stadification. Le détail de la classification du T est présenté dans le tableau

Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome in situ
T1	tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(min)	
T1a	
T1b	
T1c	Adénocarcinome minimalement invasif*
	< 1 cm
	≥ 1 cm et < 2 cm

	$\geq 2$ cm et $< 3$ cm
T2 T2a T2b	<p>Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur</li> <li>- envahissement d'une bronche lobaire quelle que soit la distance à la carène</li> <li>- existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire ou une pneumonie obstructive</li> </ul> <p><math>\geq 3</math> cm mais <math>&lt; 4</math> cm</p> <p><math>\geq 4</math> cm mais <math>&lt; 5</math> cm</p>
T3	<p>Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),</li> <li>- atteinte du nerf phrénique,</li> <li>- extension directe à la plèvre pariétale ou au péricarde,</li> <li>- nodules tumoraux de même histologie dans le même lobe.</li> </ul>
T4	<p>Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médiastin,</li> <li>- cœur ou gros vaisseaux,</li> <li>- trachée,</li> <li>- diaphragme,</li> <li>- nerf récurrent,</li> <li>- œsophage,</li> <li>- corps vertébraux,</li> <li>- carène,</li> <li>- nodules tumoraux dans un lobe différent du même poumon</li> </ul>

## 2. Le statut N (ganglionnaire)

Aucune modification majeure du N n'a été apportée dans la 8e édition. La stadification reste donc basée sur la présence d'un envahissement péri-bronchique et/ou hilare homolatéral (N1), médiastinal homolatéral ou sous-carinaire (N2), et médiastinal ou hilare controlatéral ou sus-claviculaire ou ganglions scaléniques homo et conto latéraux , ou des ganglions sus claviculaires (N3).

## 3. Le statut M (métastase)

La classification des métastases intra-thoraciques ne change pas (nodule pulmonaire controlatéral, carcinose pleurale ou péricardique), faisant classer la tumeur en M1a. On distingue par contre la présence d'une métastase unique extra-thoracique (M1b) de la présence de plusieurs métastases extra thoraciques qu'elles siègent dans un même organe ou dans des organes distincts (M1c), afin de souligner le meilleur pronostic des tumeurs oligo-métastatiques. La classification M est présentée dans le tableau. Cette nouvelle classification permet une meilleure distinction pronostique des différents groupes de malades que dans la 7e édition de la classification.

M0	Pas de métastase à distance
M1	Existence de métastases
M1A	Métastases intrathoraciques : Nodules tumoraux en controlatéral, pleurésie ou péricardite maligne
M1B	1 seule métastase dans un seul organe extra thoracique
M1C	Plusieurs métastases dans un ou plusieurs organes extra thoraciques

Notre étude portait sur le CBNPC localement avancé non métastatique donc les stades retrouvés étaient le stade III chez 31 patients soit 86,2 % des cas, puis le stade IIB chez 5 patients soit 13,8 % des cas.

Les patients stade III étaient répartis comme suit 8 patients stade IIIA (4 patients T2N2M0, 1 seul patient T3N2M0, 3 patients T4N0M0) 22,2% ,21 patients stade IIB (9 patients T3N2M0, 12 patients T4N2M0) 58,3%et 2 patients stade IIIC (T4N3M0)5,5%

## **VI. Stratégie thérapeutique :**

Le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules nécessite une approche thérapeutique multidisciplinaire hautement spécialisée par l'action concertée des équipes de pneumologie, de chirurgie thoracique, de radiothérapie et d'oncologie dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

En effet La radiothérapie a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, localement avancé.

Récemment, pour les cancers de stade localisé surtout, les progrès en robotique et en informatique ont permis d'optimiser la radiothérapie et d'utiliser de nouvelles techniques plus précises, mais toutefois plus complexes, dont les premiers résultats sont prometteurs.[64]

### **1.Chirurgie**

#### **1.1. But de la chirurgie:**

Le traitement chirurgical des CBNPC est à considérer comme le pivot central de toute stratégie thérapeutique à visée curative afin de garantir des chances optimales au patient.

Le but du traitement chirurgical est de contrôler la maladie et d'éviter les récurrences. Il peut être aussi à visée palliative dans certains cas.

#### **1.2. Les voies d'abord :[150]**

##### **1.2.1.La thoracotomie :**

La thoracotomie est une voie permettant d'accéder aux structures intrathoraciques. Elle permet également l'inspection et la palpation du poumon ventilé. L'exploration du médiastin et de la plèvre pariétale amènera à la décision de la faisabilité et du type de résection.

Selon le type d'intervention prévue, différents types de thoracotomie peuvent être réalisés [151].

### **1.2.2.Thoracotomie postéro-latérale:**

C'est la voie d'abord la plus utilisée, elle donne l'accès le plus direct sur le hile pulmonaire et sur la crosse aortique. Toutefois, elle nécessite d'importantes sections musculaires.

### **1.2.3.Thoracotomie latérale sans section musculaire:**

Elle est d'exécution rapide, épargne le muscle grand dorsal, et de ce fait assure des suites opératoires moins douloureuses. Cette voie d'abord donne un résultat important mais rend la chirurgie plus difficile.

### **1.2.4.Thoracotomie antéro-latérale:**

Cette voie d'abord, relativement peu utilisée en chirurgie pulmonaire, présente un intérêt esthétique incontestable, grâce au tracé sous mammaire de l'incision mais donne un résultat insuffisant, ce qui ne permet pas de faire une exérèse pulmonaire complète, surtout pour les lobes inférieurs.

### **1.2.5.Thoracotomie postérieure :**

Cet abord donne accès direct sur la bifurcation trachéale et l'arbre aérien adjacent, elle est réservée à la chirurgie de la bifurcation trachéale, mais on peut également l'utiliser en cas de cancer de l'apex postérieur

### **1.2.6.La cervicotomie antérieure :**

La voie d'abord cervicale antérieure permet d'accéder au cou et à l'apex thoracique à condition de réséquer la clavicule. Cette voie d'abord expose parfaitement les tumeurs de la jonction cervico-thoracique et permet de contrôler facilement les différents éléments vasculaires et nerveux du défilé cervico-thoracique.

### **1.2.7. La vidéothoroscopie [151] :**

Pour diminuer les séquelles liées à la thoracotomie, certaines équipes ont élargi son horizon au domaine carcinologique, en réalisant des lobectomies avec curage ganglionnaire pour des petits cancers, mais ces résections posent le problème de sécurité carcinologique et du cout.

### **1.2.8. La minithoracotomie vidéo-assistée [151] :**

Elle est, comme son nom l'indique, un compromis entre la thoracotomie et la vidéothoroscopie.

### **1.2.9. La sternotomie totale, la sternothoracotomie (voie de Klemchel) :**

Elle garde certaines indications, comme une exérèse pulmonaire associée à un geste diagnostique ou thérapeutique sur le poumon controlatéral.

## **1.3. Type de résection :**

Il est bien établi qu'une résection anatomique (lobectomie ou pneumonectomie) est préférable à une résection limitée de la tumeur pulmonaire car ces dernières ont un taux supérieur de récives locales et une moindre survie à long terme.

Les résections limitées sont réservées aux patients ayant une fonction respiratoire limitée ne pouvant supporter une lobectomie et porteur d'une tumeur périphérique sans ganglion métastatique. Il s'agit de segmentectomies ou de résections atypiques.

Classiquement, chaque fois qu'une lobectomie ne permet pas une résection complète, une bi-lobectomie voire pneumonectomie s'imposait pour les patients qui avaient une réserve respiratoire suffisante pour un tel geste.

Actuellement ces résections parenchymateuses majeures peuvent souvent être évitées par une lobectomie avec bronchoplastie (sleeve resection).

Il s'agit d'une résection complète obtenue au moyen d'une lobectomie élargie

emportant la division bronchique envahie suivie d'une réimplantation du lobe restant sur la bronche souche. La bronchoplastie la plus souvent réalisée est la bronchoplastie du lobe supérieur droit.[65]

#### **1.4. Les exérèses élargies aux structures voisines**

Ce sont des interventions généralement lourdes qui nécessitent des équipes bien entraînées et des centres hyperspécialisés. Il en existe plusieurs types.

##### **Les exérèses élargies à la paroi thoracique**

- Exérèses élargies à la paroi costale
- Exérèse élargie au diaphragme
- Exérèse élargie des cancers apicaux (syndrome de Pancoast Tobias)

##### **Exérèse des tumeurs fixées au corps vertébral**

##### **Exérèses élargies au médiastin**

- Exérèse élargie à la plèvre médiastinale et/ou péricarde
- Exérèse élargie à la trachée
- Exérèse élargie à l'œsophage
- Exérèse élargie à la veine cave supérieure
- Exérèse élargie à l'aorte
- Exérèse élargie aux artères pulmonaire
- Exérèse élargie aux veines pulmonaire et à l'oreillette gauche

### 1.5. Curage ganglionnaire :

Même s'il n'est donc pas formellement prouvé qu'un curage ganglionnaire médiastinal améliore la survie ou le taux de récurrences, il est généralement admis que la résection complète d'un cancer bronchique requiert une résection pulmonaire adéquate et un curage ganglionnaire médiastinal.

Le curage systématique permet sans aucun doute d'obtenir une stadification chirurgicale plus précise et donc une classification plus précise des patients en stades histologiques I, II et IIIA définitifs (pTNM), ce qui devrait se traduire par une amélioration de la survie dans chacun de ces stades. [65]

Depuis une réunion internationale de consensus organisé par l'International Association for the Study of Lung Cancer à Londres en 1996, la façon de procéder est appelée « curage systématique » ou systematic nodal dissection.

Ce geste est réalisé lors de la thoracotomie, dans le but de mieux stadifier la tumeur, et consiste à réséquer et examiner de façon systématique les ganglions médiastinaux, hilaires et lobaires.

La tumeur primitive étant jugée réséquable, on débute par le curage médiastinal avant la résection pulmonaire.

Il est recommandé de disséquer tous les ganglions médiastinaux, au moins trois niveaux doivent être disséqués, et toujours les ganglions sous-carénaux.

Idéalement, pour les ganglions médiastinaux, du côté droit, les niveaux 2R (paratrachéal haut), 4R (trachéo-bronchique), 7 (sous-carénaire), 8 (para-œsophagien) et 9 (ligament pulmonaire inférieur) sont réséqués.

À gauche, les ganglions des niveaux 4L, 5 (fenêtre aorto-pulmonaire), 6 (para-aortique), 7, 8 et 9 sont réséqués. [66]

**Tableau 18 : le taux d'opérabilité du CBNPC dans les différentes séries**

Etude	Année	Taux d'opérabilité en%
Debieurve [15]	2010	18%
Neffati [67]	2014	25%
Radzikowska [18]	2002	23,2%
Notre série	2021	8 ,3 %

Cette différence peut être expliquée par le stade localement avancé inopérable dans notre contexte.

### **1.6. Complications post opératoires [152]**

#### **1.6.1. Complications broncho-pulmonaires**

##### **Atélectasie**

C'est une complication fréquente. Une atélectasie du côté non opéré est liée à l'installation en décubitus latéral sur un billot et à l'encombrement préopératoire. Une atélectasie du côté opéré est due à une mauvaise expansion du poumon en fin d'intervention ou à un encombrement par du sang ou des sécrétions bronchiques.

##### **Broncho-pneumopathie bactérienne**

Elle est favorisée par une bronchite chronique, le tabagisme, l'agression bronchique préopératoire et la gêne postopératoire à l'expectoration. L'aspect purulent de l'expectoration, la fièvre et l'hyperleucocytose sont les premiers signes d'alerte. Les images radiologiques et les altérations de l'hématose traduisent l'évolution vers une pneumopathie dont le traitement doit être précédé d'un prélèvement à visée bactériologique.

### **Fistule broncho–pleurales**

Complications peu fréquentes (2 à 10% des résections pulmonaires), parfois aux conséquences redoutables, les fistules sont classiquement séparées en deux groupes selon leur délai de survenue par rapport à la chirurgie :

- Précoces : elles traduisent un défaut d'étanchéité de la fermeture bronchique.
- Tardives : elles peuvent être secondaires à une récurrence tumorale sur le moignon bronchique.

### **Sténose bronchique (après lobectomie avec résection–anastomose)**

Elles sont moins fréquentes depuis que les sutures sont réalisées avec du matériel résorbable. Les patients présentant une sténose bronchique sont traités par dilatations itératives ou pose d'endo–prothèse.

### **Syndrome post–pneumonectomie droite**

C'est une complication rare. Elle s'exprime par la survenue, longtemps après la réalisation d'une pneumonectomie droite, d'accès dyspnéiques et d'infections pulmonaires itératives du poumon gauche.

## **1.6.2. Complications pleurales**

### **Hémothorax**

Chez un patient porteur de drains pleuraux, le diagnostic est souvent évident : un débit de plus de 100ml/h doit être considéré comme anormal au-delà des premières heures postopératoires.

### **Pyothorax**

Ils sont souvent liés à une infection nosocomiale favorisée par la présence prolongée de drains pleuraux ou par une pneumopathie bactérienne.

### **Chylothorax**

Il s'agit d'une complication exceptionnelle après chirurgie d'exérèse pulmonaire avec curage ganglionnaire. C'est le résultat, le plus souvent, d'une fuite de lymphe après curage ganglionnaire

#### **1.6.3. Autres complications**

##### **Œdème pulmonaire**

La survenue d'un œdème pulmonaire dans les suites immédiates d'une résection de parenchyme pulmonaire peut être iatrogène (excès de remplissage du patient), cardiogénique ou non cardiogénique.

##### **Embolie pulmonaire**

Elle est d'autant plus grave qu'elle survient après une intervention réduisant le lit vasculaire (lobectomie ou surtout pneumonectomie). Son risque de survenue est accru du fait du terrain (cancer, syndrome inflammatoire). Un traitement anticoagulant curatif n'est indiqué que si le diagnostic est certain, compte tenu du risque hémorragique.

##### **Complications nerveuses**

Une paralysie récurrentielle ou phrénique peut compliquer un curage ganglionnaire médiastinal.

##### **Torsion lobaire**

C'est une pathologie rare consistant en la rotation d'un lobe sur son pédicule, compromettant sa vascularisation. Le lobe moyen est le plus souvent concerné, surtout après lobectomie supérieure. La clinique est bruyante (état de choc, sepsis, défaillance respiratoire) sur infarctus pulmonaire.

### 1.7. Les interventions palliatives

- Vidéothoroscopie : talcage lors des pleurésies métastatiques récidivantes.
- Drainage péricardique en cas d'épanchement péricardique.
- Pontage cave dans les syndromes caves supérieurs
- Chirurgie de la douleur dans le syndrome de Pancoast Tobias.
- Laminectomie en cas d'envahissement vertébral avec des problèmes neurologiques.
- Excision musculieuse en cas d'envahissement de l'œsophage avec dysphagie.

## **2. Radiothérapie**

### **2.1. Techniques de la radiothérapie :[69]**

La radiothérapie thoracique est une arme thérapeutique indispensable à la prise en charge des formes localement avancées des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) , qui s'articule avec la chirurgie, les traitements généraux, la chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie, dans une démarche pluridisciplinaire.

Au cours des vingt dernières années, elle a connu des avancées technologiques considérables grâce aux progrès de l'imagerie, de l'informatique et à la modernisation des accélérateurs, passant d'une irradiation en 2D à une technologie 4D en routine.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC-3D) est à l'époque actuelle la technique d'irradiation standard. Pourtant, la radiothérapie, dernièrement, a développé de nouvelles techniques qui ont amélioré l'objectif thérapeutique des cancers bronchiques, leur permettant d'évoluer d'une situation palliative à curative. Ces techniques sont la radiothérapie asservie à la respiration, radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), radiothérapie en conditions stéréotaxiques (pour les tumeurs pulmonaires localisées de stade IA et IB, qui sont inopérables, et pour certaines tumeurs en situation oligométastatique) ?, la radiothérapie adaptative, la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, image-guided radiotherapy), et hadronthérapie.

## 2.2. Préparation du traitement par irradiation

### 2.2.1. Examens utiles pour préparer la radiothérapie [86]

Le dossier du patient comprend habituellement :

L'observation médicale

L'interrogatoire

Les antécédents médicaux et comorbidités.

Habitudes (alcool, tabac....)

Histoire de la maladie et traitements en cours.

Examen clinique complet incluant un examen de la sphère ORL, une vérification de l'état nutritionnel (dont le poids) et un examen dentaire qui sera complété par une mise en état et une fluoration dentaire.

Sur le plan respiratoire, des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes avec étude de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) doivent être réalisées avant la radiothérapie.

Il est déconseillé d'effectuer une irradiation thoracique classique sans technique d'asservissement respiratoire ou stéréotaxique si le volume expiré maximal en une seconde (VEMS) est inférieur à 40 % de la valeur théorique ou si le rapport DLCO/VA (capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire) est inférieur à 60 % de la valeur théorique.

Les comptes rendus des bilans d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension locorégionale ou métastatique. Ces données doivent être récentes.

Bilan biologique récent, notamment pour évaluer si une chimiothérapie concomitante peut être réalisée.

Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti du compte rendu anatomopathologique.

Le stade TNM, avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire, si possible avec un schéma.

Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

### **2.2.2. Prescription**

La prescription de la radiothérapie se fait dans des volumes précis définis par l'oncologue radiothérapeute selon des recommandations. En effet, avant tout traitement, il importe de définir le volume cible et les organes à risque.

Le volume cible comporte selon les situations cliniques : la tumeur, les adénopathies, les aires ganglionnaires atteintes selon la classification de Mountain.

Le volume cible est construit à partir du volume tumoral macroscopique GTV (gross tumor volume) auquel sont ajoutées des marges successives, symétriques ou non, dans les 3 plans de l'espace pour prendre en compte l'extension microscopique (CTV, clinical target volume), les mouvements internes liés principalement à la respiration et aux battements cardiaques (ITV, internal target volume) et enfin les incertitudes de positionnement (PTV, planning target volume) .

En postopératoire, en situation R0, le GTV n'existe pas. En RT 3D, Les principaux organes à risque (OAR) sont les poumons droits et gauche (en dehors de la tumeur), le cœur, l'œsophage, le plexus brachial et la moelle épinière. Les pacemakers et défibrillateurs implantés sont assimilés à des OAR.

### Volume cible tumoral

Une étude histologique de 354 lames a trouvé une extension tumorale microscopique moyenne de 2,69 mm pour les adénocarcinomes et de 1,48 mm pour les carcinomes épidermoïdes.

La marge habituelle de 5 mm permettrait une couverture des extensions microscopiques dans 80% des adénocarcinomes et dans 91% pour le carcinome épidermoïde.

Ainsi pour couvrir 95% de toutes les extensions microscopiques, les auteurs ont recommandé l'utilisation d'une marge de 8 mm pour les adénocarcinomes et de 6 mm pour les carcinomes épidermoïdes. [74]

### Volume cible ganglionnaire

Pendant plusieurs années, l'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires médiastinales a été recommandé, mais la dose délivrée de 40 à 45 Gy est non dénuée de toxicité.

Dans une étude randomisée de Yuan, comparant radiothérapie conformationnelle avec irradiation élective des aires ganglionnaires envahies et une irradiation prophylactique, il apparaît que l'irradiation élective des aires ganglionnaires envahies à haute dose (68–74 Gy) peut être réalisée de façon sûre avec une chimiothérapie concomitante permettant d'obtenir une amélioration significative du contrôle local, de la survie globale, sans augmentation de la toxicité mais sans irradiation prophylactique médiastinale. [75]

Si la tumeur est localisée au niveau des lobes supérieurs, l'aire ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale peut être incluse dans le volume.

### 2.2.3. Simulation

La simulation consiste à effectuer une imagerie en position de traitement.

L'acquisition des données anatomiques thoraciques est effectuée dans la contention par un scanner spécifique dédié à la radiothérapie appelé scanner de dosimétrie.

Le traitement est réalisé en décubitus dorsal, les membres supérieurs relevés au-dessus de la tête, plus volontiers le long du corps pour les tumeurs de l'apex ou en cas d'adénopathies sus-claviculaires.

Pour maintenir l'immobilité du patient de façon confortable et permettre une bonne reproductibilité du positionnement, divers systèmes de contention personnalisés sont utilisés (résine thermoformée, contention en mousse de polyuréthane, matelas sous vide...)



Figure 35 : Systèmes de contention personnalisée en radiothérapie thoracique.

A - en mousse de polyuréthane.

B - en résine thermoformée (tumeurs de l'apex).[69]

L'acquisition des données anatomiques concerne l'ensemble du thorax, en coupes fines (2 mm), si possible avec injection de produit de contraste.

D'autres moyens d'imagerie peuvent être utilisés pour améliorer la délinéation, comme par exemple l'IRM ou le TEP scanner. Ces images sont alors recalées avec le scanner de dosimétrie. Certains scanners permettent une acquisition 4D c'est-à-dire dans les quatre dimensions. La quatrième dimension correspond au mouvement des organes. Il est alors possible de vérifier le mouvement de la tumeur dans un organe qui bouge (poumons, foie). L'oncologue radiothérapeute peut alors proposer des solutions pour un contrôle de ce mouvement principalement ventilatoire : il s'agit de la radiothérapie asservie à la respiration

Ces images scanographiques sont transférées sur un logiciel de dosimétrie, le treatment planning system (TPS) et éventuellement fusionnées avec les images diagnostiques (scanner avant chimiothérapie, TEP scan, IRM...) grâce à des logiciels de recalage d'images.

#### **2.2.4. Délinéation**

L'oncologue radiothérapeute va alors délinéer les OAR ainsi que le GTV tumoral et ganglionnaire puis en déduire le CTV, l'ITV et le PTV, visualisés en 3 dimensions.

Des logiciels de contourage automatique sont en cours de développement mais ne sont pas encore utilisés en routine. À partir de ces volumes la dosimétrie peut être calculée.

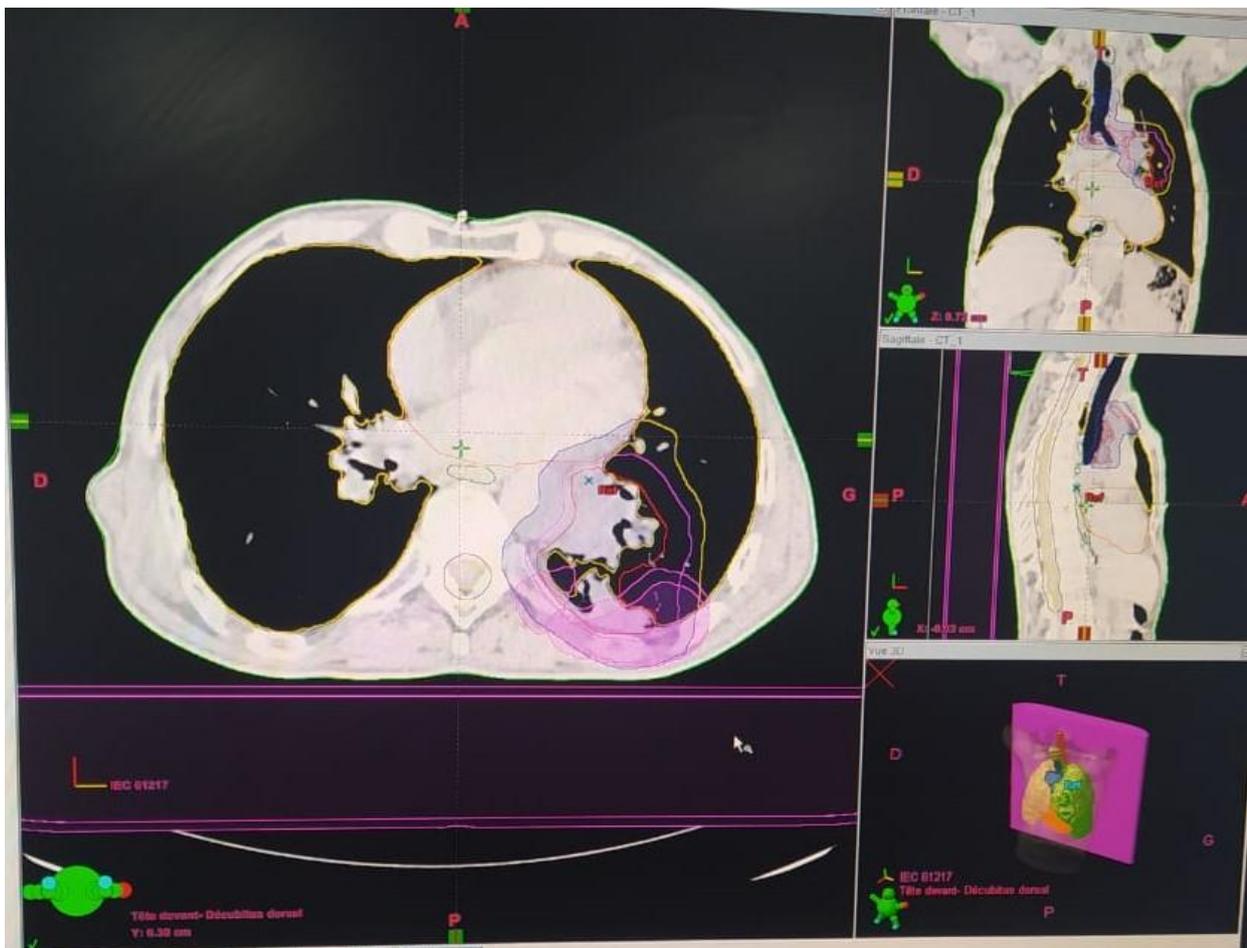


Figure 36 :Détermination des volumes d'intérêt dans le cancer du poumon non à petites cellules (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité (service de radiothérapie du CHU HASSAN II de FES

### 2.2.5. Dosimétrie

La dosimétrie correspond à l'ensemble des manipulations informatiques qui permettent de choisir la technique d'irradiation : radiothérapie conformationnelle 3D, avec ou sans modulation d'intensité, irradiation en conditions stéréotaxiques ou protonthérapie.

La dose délivrée est calculée par le TPS (treatment planning system). Grâce à la projection des doses calculées sur chaque coupe d'imagerie on obtient les isodoses qui sont des lignes qui reçoivent la même dose. Dans le même temps le TPS génère des histogrammes dose-volume (HDV). Ces HDV sont des courbes qui décrivent la dose (axe des abscisses) en fonction du volume de l'organe (axe des ordonnées).

De plus, ces courbes donnent des valeurs de dose par volume pour éviter les complications au niveau des différents organes à risque.

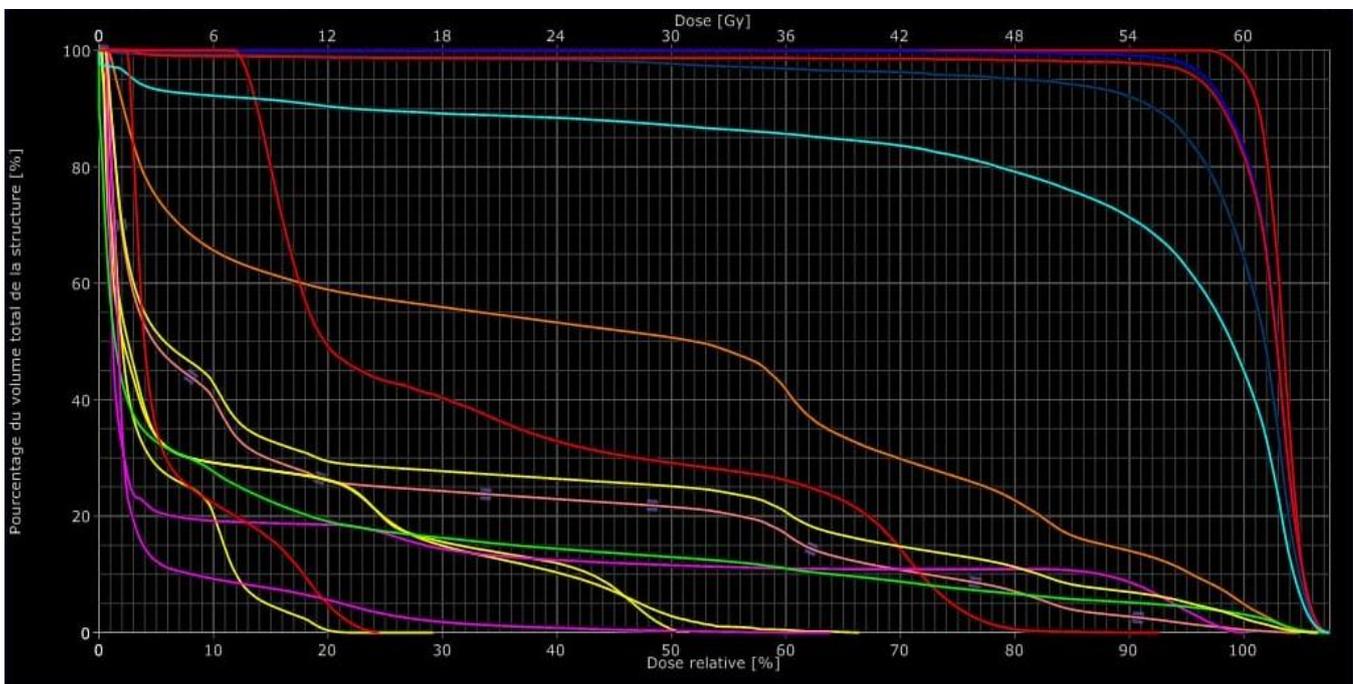


Figure 37: Etape de validation dosimétrique : histogramme dose-volume. (Service de radiothérapie du CHU Hassan II des Fès)

### **2.2.6. Traitement**

La dosimétrie doit être validée par l'oncologue radiothérapeute (pour la dose délivrée) et le physicien médical (pour la capacité de la machine à délivrer la dose). Les machines sont des accélérateurs linéaires ou LINAC. Des électrons sont fournis par l'électricité, envoyés dans une chambre vide et accélérés. Ils sont soit utilisés tels quels, soit le plus souvent freinés par du tungstène, et produisent alors des photons X de freinage. Ces rayonnements sont alors conformés par un collimateur multilames. Le patient est placé sur la table de traitement avec le système de contention choisi lors de la simulation, et les manipulateurs mettent en place les données de chaque faisceau choisi lors de la dosimétrie. Le patient a alors plusieurs contrôles réguliers, de la dose reçue, de l'ouverture des lames du collimateur et de la position du faisceau. Pour cela des radiographies ou des coupes scanners numériques sont obtenues à partir du rayonnement induit par l'accélérateur.

### **2.2.7. Surveillance médicale**

La surveillance médicale au cours du traitement est hebdomadaire faite par l'oncologue radiothérapeute. Après la fin du traitement cette surveillance est le plus souvent trimestrielle pendant les 2 premières années puis semestrielle jusqu'à 5 ans puis annuelle par la suite. Le but de suivi post-thérapeutique est de guetter la récurrence, prévenir et traiter les complications liées aux différents traitements.

### **Consultation de fin de traitement**

La consultation de fin de traitement est faite par l'oncologue radiothérapeute et comprend :

Contrôle de la fiche technique et archivage des éléments permettant de

Reconstituer les doses délivrées au cours du traitement, y compris aux OAR.

Rédaction du compte rendu d'irradiation : les dates de réalisation de l'acte, la

procédure réalisée et l'identification de(s) l'appareil(s), la dose délivrée aux différents volumes cibles (fractionnement-étalement) ainsi qu'aux organes à risque concernés par l'irradiation.

Enregistrement des symptômes et des signes cliniques selon une échelle de toxicité.

Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses.

Prévision des consultations post-thérapeutiques et des examens complémentaires.

Le compte rendu est écrit par l'oncologue radiothérapeute, enregistré dans le dossier médical et transmis au(x) médecin(s) référent(s).

### **2.3. Tolérance à la radiothérapie :[88]**

Les limites auxquelles l'irradiation thoracique est rapidement confrontée sont à la fois des limites inhérentes à la technique elle-même et à ses incertitudes et à la fois des limites inhérentes à la radiosensibilité des tissus irradiés adjacents (poumons, œsophage et moelle épinière).

L'enjeu de la radiothérapie est donc majeur : augmenter la dose délivrée au volume cible pour augmenter le contrôle local et la survie globale en respectant les doses de tolérance des tissus sains adjacents.

Différentes classifications des toxicités aiguës et tardives ont été proposées. La classification SOMA (Subjective-Objective-Management-Analys), LENT (Late Effects Of Normal Tissues) est spécifique de la toxicité tardive.

Elle donne une échelle d'évaluation des toxicités commune à l'Europe et aux États-Unis. Ainsi, toute toxicité peut être classée selon cinq grades : du grade 1, correspondant à des symptômes cliniques légers ne relevant pas d'un traitement médicamenteux, au grade 5, correspondant au décès du patient. Cette classification

est la plus utilisée actuellement dans le monde entier. [87]

### **Toxicité pulmonaire**

La toxicité pulmonaire induite par la radiothérapie thoracique est une des deux toxicités limitantes majeures de l'irradiation thoracique. 10% des patients environ développent une pneumopathie radique et 1,6 % d'entre eux décèdent de détresse respiratoire.

Plusieurs études monocentriques ont montré qu'un certain nombre de patients risque de développer une pneumopathie radique selon la dose moyenne reçue au poumon sain et le pourcentage de volume des poumons sains recevant une dose de 20 Gy et de 30 Gy (la V20 et V30).

Le risque de pneumopathie radique a été estimé à 15% si la V20 était entre 35 et 37%. Dans ces différentes études, le taux de toxicité pulmonaire varie de 10 % à 43% quand la dose moyenne aux poumons sains varie respectivement de 10 Gy à 30 Gy.[89]

### **Toxicité œsophagienne**

La toxicité œsophagienne représente une toxicité limitante importante de l'irradiation thoracique. Très souvent, cette toxicité radique survient au décours du traitement et se manifeste par une dysphagie importante.

Elle correspond le plus souvent à une sténose imposant alors la réalisation de dilatations répétitives. Entre 0,4 et 1 % des patients décèdent de complications œsophagiennes de type perforation ou fistule trachéo-œsophagienne.

Si l'incidence d'œsophagite aiguë de grade 2 ou 3 après une radio chimiothérapie séquentielle est relativement faible (moins de 5 %), elle atteint les 30 % avec des schémas de radio chimiothérapie concomitante. Wu et al ont rapporté la survenue de 60 % de toxicité grade 2 et 3 œsophagienne majoritairement lors de

l'irradiation de tumeurs localement avancées. [90]

L'étude de la relation dose-volume en termes de toxicité œsophagienne est très peu informative. Il semble néanmoins que des doses maximales entre 30 et 50 Gy puissent être retenues comme dose-seuil à partir de laquelle le risque d'œsophagite aiguë et tardive augmente.

D'après plusieurs études, la toxicité grade 2 et le risque d'œsophagite pourraient augmenter de plus de 30 % lorsque le pourcentage de volume recevant au moins 70 Gy (La V70) est supérieur à 20%, la V50 supérieur à 40 % et la V35 supérieure à 50 %. Une dose moyenne œsophagienne de moins de 28 Gy induirait moins de 15 % de risque d'œsophagite grade 3.[91]

### **Toxicité cardiaque**

Les complications cardiaques de la radiothérapie sont multiples et peuvent intéresser le péricarde, le myocarde, les coronaires et les valves. Il peut donc être observé des signes cliniques d'ischémie, d'insuffisance cardiaque ou encore de péricardite.

Dans un très grand nombre de cas, la toxicité cardiaque passe inaperçue, soit en raison d'une évolution rapidement péjorative du cancer, soit d'une évolution à bas bruit de la toxicité induite par l'irradiation.

#### 2.4. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques[69]

Il s'agit d'une technique consistant à délivrer avec une précision millimétrique de fortes doses par séance (> 6 Gy à plus de 30 Gy) sur un mode hypofractionné (de 1 à 10 séances, le plus souvent un jour sur deux) par des photons d'un appareil adapté ou d'un accélérateur conventionnel adapté aux conditions. Cette technique est réservée à des lésions de moins de 5 cm. D'autres OAR différents de ceux décrits pour la RT 3D sont à prendre en compte : la paroi thoracique, les gros vaisseaux, la trachée et les grosses bronches, avec respect des contraintes de dose adaptées à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

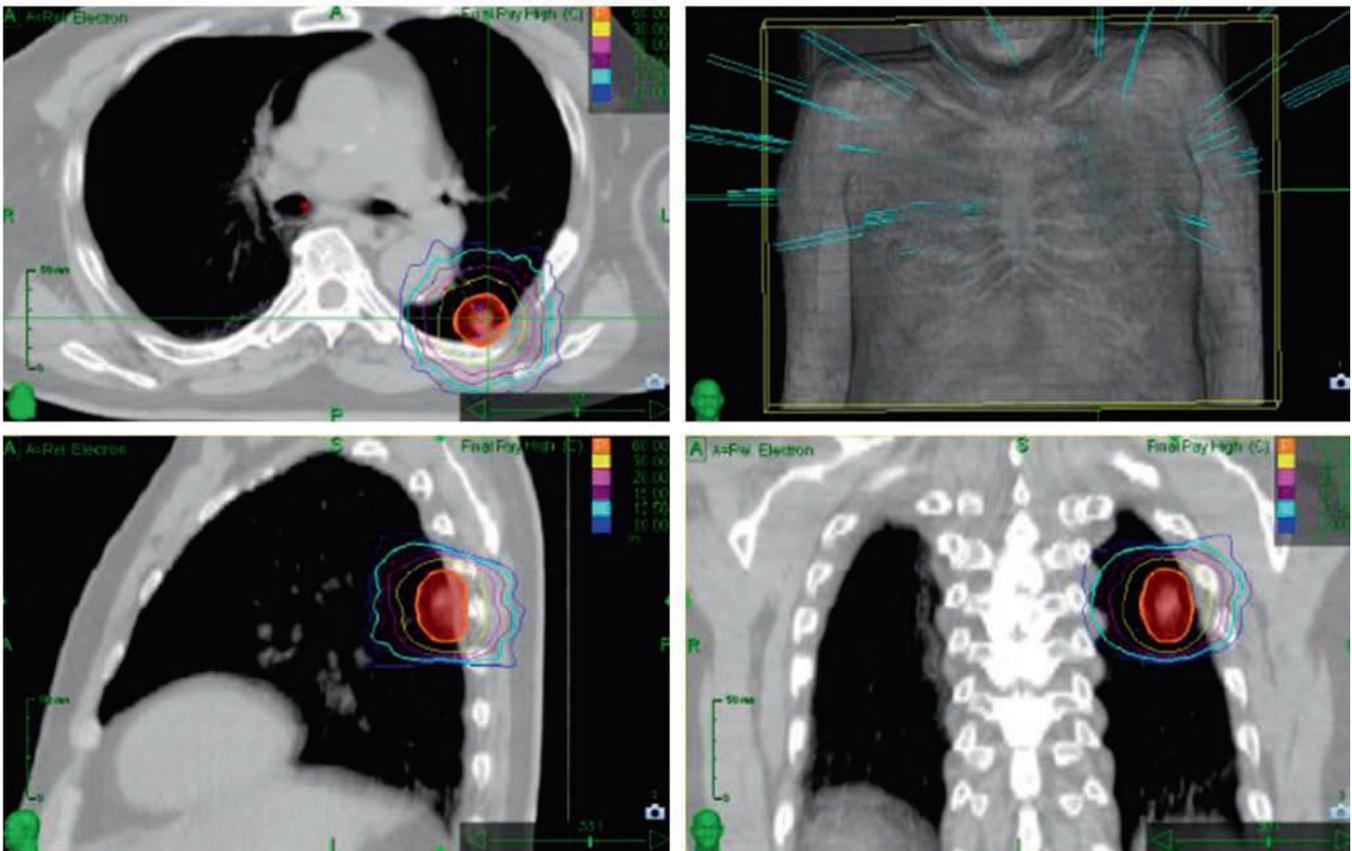


Figure 38 : Radiothérapie en conditions stéréotaxiques par un appareil dédié a la stéréotaxie (Cybernife)

Exemple de dosimétrie en coupes axiale, sagittale et coronale.[69]

### 2.5. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI est une technique multifaisceaux qui utilise des lames du collimateur pour moduler l'intensité des faisceaux pendant l'irradiation. La dosimétrie par planification inverse prend en compte les nombreuses hétérogénéités rencontrées et détermine la fluence de chaque faisceau en fonction des contraintes de dose choisies.

Dans l'étude de Liao et al, la durée médiane de survie était meilleure après RCMI que celle après une radiothérapie 3D (16 ,8 contre 10 ,2 mois). [82]

Dans l'étude de Jiang et al, la durée de survie médiane était de 21 ,6 mois, dans celle de Govaert et al de 29 ,7 mois. Ces résultats sont comparables voire meilleurs que ceux de la radiothérapie 3D rapportés dans la littérature à dose équivalente. [83]

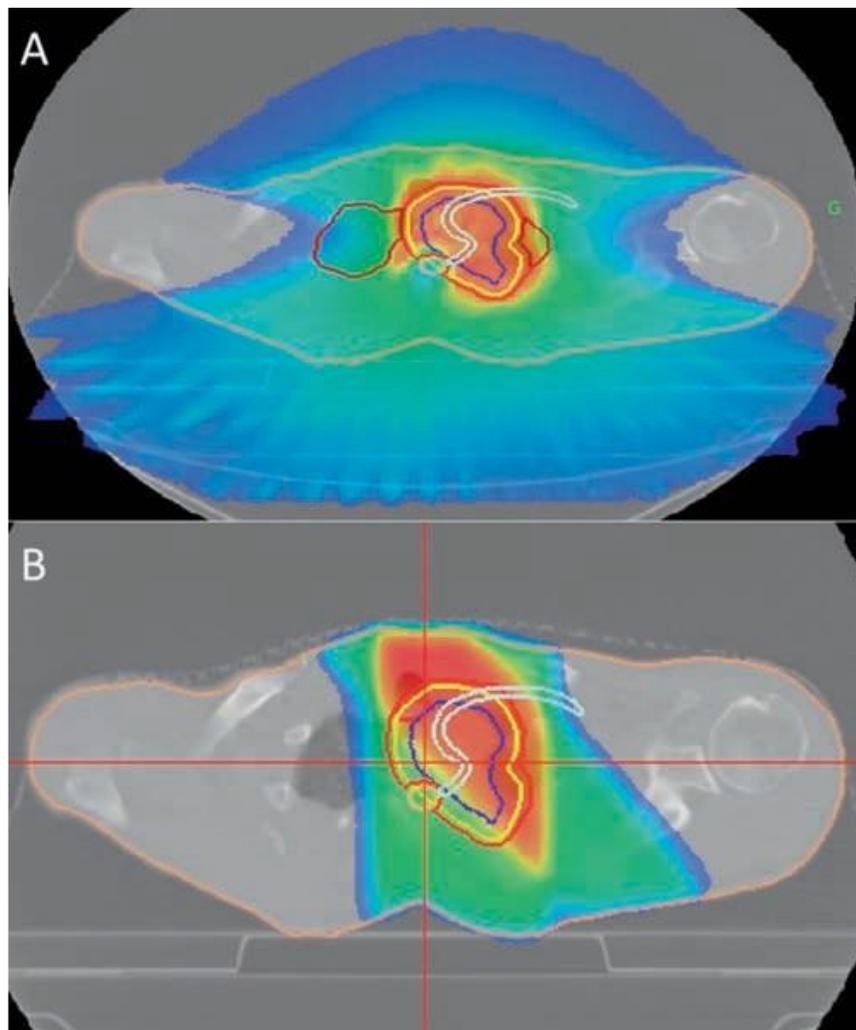


Figure 39: Comparaison d'un plan de traitement pour une tumeur pulmonaire de l'apexgauche par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par Tomotherapy Hi Art (A) et par radiothérapie conformationnelle 3D (B).[69]

## 2.6. Radiothérapie asservie à la respiration

Les déplacements de la tumeur en respiration libre peuvent être très importants, et atteindre 4 cm au niveau des lobes inférieurs, bien visualisés sur le scanner 4D. Ces déplacements induisent la prise en compte de marges importantes (ITV) augmentant le risque de toxicité des OAR, notamment au niveau du poumon sain.

L'asservissement respiratoire permet de prendre en compte ces mouvements. Plusieurs techniques sont utilisées : la respiration superficielle forcée (par compression abdominale), les techniques de Gating et de Tracking.

La technique de Gating la plus aboutie et la plus utilisée est celle du blocage spirométrique volontaire. Elle consiste à traiter le patient en inspiration profonde bloquée, sur un volume inspiratoire prédéfini, chaque faisceau étant délivré lors d'une courte apnée.

Une séance d'apprentissage préalable est généralement nécessaire et bien entendu le scanner dosimétrique doit être réalisé dans les mêmes conditions. Les mouvements résiduels intra-fractions sont très faibles, de l'ordre de 1 à 2 mm, permettant une réduction notable des marges et de la toxicité aigüe et tardive.

Dans une étude prospective comparant une irradiation utilisant le Gating à une irradiation simple, le volume cible était significativement plus petit dans le groupe avec le Gating et les organes à risque recevaient tous une dose plus faible avec le Gating. En terme de toxicité aigüe, seul le taux de toxicité aigüe pulmonaire était différent entre les 2 groupes avec 48% pour le groupe sans Gating contre 36 % avec.

Lorsque cette technique n'est pas possible, des techniques de synchronisation respiratoires ou Tracking peuvent être proposées. Elles consistent à suivre la respiration libre en temps réel et à déclencher l'acquisition du scanner puis de

l'accélérateur linéaire toujours sur la même phase du cycle respiratoire, habituellement en fin d'expiration profonde car la moins mobile. Des mouvements résiduels persistent mais sont de moindre amplitude ( $< 1$  cm).

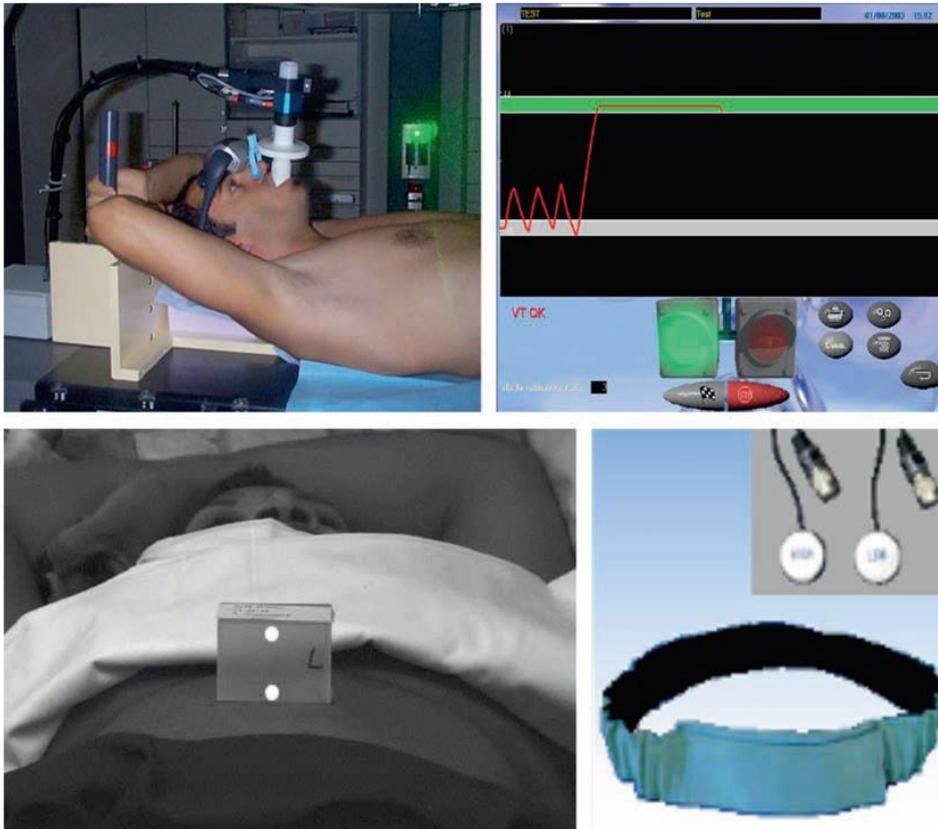


Figure 40 : système de Gating respiratoire : patient allongé avec un spiromètre qui enregistre la Ventilation[69]

## **2.7. Radiothérapie guidée par l'image [134]**

La radiothérapie guidée par l'image (image-guided radiotherapy [IGRT]) vise à prendre en compte les variations anatomiques survenant en cours d'irradiation par visualisation des structures anatomiques sous l'accélérateur. De nouveaux systèmes d'imagerie couplé à l'accélérateur permettent d'acquérir des images scanographiques (Tomothérapie, Cone Beam CT), qui autorisent une localisation très précise de la cible tumorale avant et/ou pendant la séance d'irradiation. Cette technique optimise la qualité du traitement, elle devient un pré requis indispensable pour la majorité des équipes, et suit la modernisation des équipements.

## **2.8. Radiothérapie palliative**

Elle permet de diminuer les symptômes et parfois d'augmenter la survie. Même si la lésion persiste, le malade profite d'une amélioration des symptômes. L'hémoptysie est contrôlée dans 85 % des cas. [135]

Contrairement à la radiothérapie curative, qui s'étale en général sur plusieurs semaines pour délivrer des doses importantes tout en limitant les contraintes au niveau des organes à risque au long cours, la radiothérapie palliative est délivrée sur une courte période. Le syndrome de compression cave supérieure peut être amélioré en 24 à 48 heures par 20 à 30 Gy. [135]

## **2.9. Les associations radio-chimiothérapie**

### **2.9.1. Association avec la chimiothérapie conventionnelle**

À partir des années 1990, il est établi que l'association chimiothérapie-radiothérapie est supérieure en termes de survie à la radiothérapie seule. [92]

Deux méta-analyses récentes, l'une comparant la radio-chimiothérapie séquentielle à la radiothérapie seule et l'autre la radio-chimiothérapie concomitante à la radiothérapie seule, ont confirmé les données de la méta-analyse publiée en 1995

avec un bénéfice en survie globale à 5 ans respectivement de 1,7 et de 2,2 % en faveur de l'association. [93]

L'association de la chimiothérapie avec la radiothérapie peut se faire de différentes manières :

Association séquentielle où en règle générale deux à trois cycles de chimiothérapie sont administrés avant la radiothérapie. Ce schéma est devenu un standard de traitement à la fin des années 1990

Association concomitante où la chimiothérapie est administrée en même temps que la radiothérapie. Il existe alors plusieurs façons d'associer chimiothérapie et radiothérapie.

On peut utiliser la chimiothérapie comme agent radio sensibilisant, c'est-à-dire à faibles doses non cytotoxiques. La radiosensibilisation est alors définie comme une augmentation de la sensibilité des tissus à la radiothérapie par l'administration de substances non cytotoxiques aux doses utilisées.

De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radio sensibilisants : Cisplatine, Carboplatine, Etoposide, Taxanes, Vinorelbine, Gemcitabine, Pemetrexed.

La chimiothérapie peut être utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.

[94]

**Chimio-radiothérapie séquentielle**

Etude	Nombre	Dose de radiothérapie	Survie médiane à 5 ans
Furuse K [95]	158	56	8 ,9
RTOG 94-10[96]	195	63	10
GLOT-GFPC NPC 95-01[97]	101	66	8

**Chimio-radiothérapie concomitante**

Furuse K[95]	156	56	15 ,8
RTOG 94-10 [96]monofractionné	195	63	16
RTOG 94-10 bifractionné[96]	187	69 ,6	13
GLOT-GFPC NPC 95-01[97]	101	66	18 ,5

**Tableau 19 : Résultats des études randomisées de phase III comparant chimio-radiothérapie séquentielle vs chimio-radiothérapie concomitante**

Les résultats de ces trois études ont montré un bénéfice significatif sur la survie globale en faveur du schéma concomitant par rapport au schéma séquentiel.

L'association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie est aujourd'hui le traitement de référence des CBNPC de stade III localement avancés non réséquables, mais elle doit être réservée aux patients en bon état général (PS = 0 ou 1), présentant peu de comorbidités et plutôt d'âge jeune

Le traitement séquentiel classique garde une place chez les autres patients pour lesquels la réalisation d'une radio chimiothérapie concomitante paraît difficile, soit en raison de l'âge, de comorbidités importantes, d'une altération de l'état général ou d'un volume tumoral trop important.[98]

### **2.9.2. Intérêt des thérapies ciblées**

Au début, ce sont les inhibiteurs du récepteur de l'epidermal growth factor (EGF-R), et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi), qui ont été proposés. L'essai

SWOG 0023 [136] avait pour objectif de savoir si un traitement de maintenance par

Gefitinib chez les patients en réponse après radio chimiothérapie permettait d'améliorer la survie par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo. Cet essai est curieusement en défaveur du bras Gefitinib. Des essais de phases I et II associant un anticorps monoclonal dirigé contre l'EGF-R et radiothérapie [137,138] n'ont pas montré de différence significative en termes de réponse objective, de survie sans progression ni de survie globale et dont le dernier essai publié à l'American society of clinical oncology congress ne préconise pas un développement ultérieur en phase III d'une combinaison par radio chimiothérapie utilisant du cisplatine hebdomadaire avec du Cetuximab. De même, avec les antiangiogéniques tels que le Bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le vascular endothelial growth factor (VEGF), utilisé en même temps que la radiothérapie, en association avec la chimiothérapie [139] puis en traitement de maintenance testé dans un essai multicentrique de phase

I/II qui a été interrompu prématurément vu les toxicités élevées chez le groupe de patients à haut risque. La voie m-TOR a été ciblée dans des études in vitro et phase I [140] donnant une suppression de la croissance tumorale avec un profil tolérable en association à la radiothérapie. Le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, a montré in vitro des propriétés radiosensibilisantes, mais les essais phase I et II ont reflété un taux important de toxicité hématologique et de mortalité post opératoire.

Le Celastrol est un inhibiteur de Hsp90 (Heat shock protein 90), il est considéré comme un radio-sensibilisateur efficace dans les cellules tumorales pulmonaires [141].

Autres thérapies ciblées sont en cours d'investigations en association à l'irradiation thoracique avec des résultats précliniques prometteurs : Vorinostat (inhibiteurs de l'histone deacetylase), inhibiteurs de l'aurora kinase, Selumetinib (inhibiteur de

MAPK1/2), Veliparib et olaparib (inhibiteurs PARP).

### **Tumeurs de l'apex :[100]**

L'approche classique bimodale consistant en une radiothérapie préopératoire suivie d'une résection chirurgicale est restée un standard durant les 50 dernières années.

En effet Shaw, et Paulson avaient démontré que la radiothérapie préopératoire facilite la résection chirurgicale et améliore la survie à 5 ans à 30%. [99]

Cependant des essais prospectifs ont montré le bénéfice de la radiochimiothérapie concomitante suivie d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante avec une survie à 5 ans entre 44 et 56%. Cette approche trimodale est actuellement le standard thérapeutique pour les tumeurs de Pancoast ou tumeurs

apicales. [101]

### 2.9.3. Radio chimiothérapie préopératoire (néo adjuvante)

L'essai l'inter groupe 0139 a comparé une chimio radiothérapie préopératoire à une association chimio radiothérapie concomitante avec une dose de radiothérapie thoracique de 61 GY et a objectivé que 96 % des patients dans le bras chirurgie ont eu une thoracotomie et le taux de résecabilité était de 88%, les décès liés au traitement étaient plus importants chez les patients opérés (7% vs 1.3%) principalement en rapport avec un syndrome de détresse respiratoire après pneumonectomie les taux de pièces opératoires stérilisées était de 18% et dans 46% on notait l'absence d'atteinte ganglionnaire, et la survie sans progression était en faveur du bras chirurgie (14 mois vs 11,7 mois) mais la survie à 5 ans était identique dans les 2 bras (27,2% vs 20,3%). [102]

L'essai EORTC 08941, des stades IIIA N2 prouvés, jugés non résecables, ont été inclus de décembre 1994 à décembre 2002. Les critères de non résecabilité ont été curieusement rédigés fin 1999: tout N2 non épidermoïde et les N2 épidermoïdes avec station 2R envahie à droite, 4L envahie à gauche.

Les malades ayant été déclarés répondeurs selon les critères OMS à trois cures de chimiothérapie avec platine ont été randomisés : 165 devaient recevoir une radiothérapie complémentaire à 60 Grays (stratégie séquentielle, moins performante qu'une radiochimiothérapie concomitante). 167 étaient dans le bras chirurgical : 154 ont été opérés (avec 72 pneumonectomies, 58 lobectomies, 21 thoracotomies exploratrices), 50 % des résections étaient jugées incomplètes, probablement en partie du fait d'un ganglion le plus haut situé encore positif mais 40 % des patients ont eu une radiothérapie postopératoire. La survie médiane à cinq ans a été de 17,5 mois et de 14 % pour la radiothérapie, de 16,4 mois et 15,7 % pour la chirurgie.

Il n'y avait pas de différence significative. La mortalité chirurgicale, globalement de 4 %, a concerné surtout les 72 pneumonectomies (mortalité 7,2 %) avec des survies médianes et à cinq ans de 13,4 mois et 12% alors qu'elles étaient de 25,4 mois et 27 % pour les 58 lobectomies qui n'avaient pas de mortalité opératoire. Aucun gain en survie n'est donc noté en cas de traitement chirurgical des cancers IIIA répondant au traitement d'induction, ce qui valorise la place de radiothérapie comme option préférée dans le traitement locorégional de ces stades.

#### **2.9.4. Radiothérapie adjuvante(post opératoire) :**

Les indications de radiothérapie postopératoire sont plus rares et non complètement validées. [103]En cas de résection R1, une dose de 60 à 66 Gy est préconisée dans la zone en exérèse incomplète.

Pour les lésions de stade pT3, notamment celles situées au contact de la paroi thoracique, une dose de 46 à 56 Gy est indiquée. [104]

Pour les patients atteints de cancer de stade pN2, il est habituel de proposer une irradiation médiastinale de 46 à 54 Gy en fractionnement classique. Cependant, la dernière métaanalyse PORT (Postoperative Radiotherapy) a remis en question cette indication.

En effet La méta-analyse PORT a repris les données individuelles de 2128 patients inclus dans 9 essais cliniques randomisés étudiant l'intérêt de la radiothérapie postopératoire après chirurgie d'exérèse complète des CBNPC [149]. A 2 ans, la radiothérapie entraîne une baisse de la survie de 55 à 48%.

L'analyse des sousgroupes démontre que l'effet néfaste de la radiothérapie est plus marqué pour les stades précoces No et N1. L'effet délétère n'a pas été retrouvé pour les N2.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de six à huit semaines

après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante

La radiothérapie postopératoire conserve un intérêt dans les situations où le risque de rechute locale est important, notamment lorsque la résection a été incomplète ou lorsque le curage ganglionnaire retrouve des adénopathies en rupture capsulaire.

#### **2.9.5. Radio chimiothérapie concomitante des stades IIIB :**

Le traitement des CBNPC de stade III non résécables doit répondre à 2 impératifs :

Contrôler la maladie micro-métastatique, ce qui impose d'utiliser une chimiothérapie à des doses efficaces et non pas à faible dose.

Augmenter le contrôle local, ce qui est assuré par la radiothérapie qui doit être optimale en association avec la chimiothérapie.

Une radio chimiothérapie concomitante est indiquée en première intention.

L'irradiation sera effectuée selon une technique conformationnelle, et délivrée selon un étalement et fractionnement conventionnel (1.8 à 2 Gy /séances, 5 séances/semaines).

En fonction des contraintes dosimétriques, une dose de 60 à 65 Gy est recommandée dans le volume tumoral et les adénopathies de voisinage considérées comme envahies. La chimiothérapie comportera un sel de platine, le plus souvent associé à une 2ème drogue radiosensibilisante (Etoposide, Vinorelbine, Taxanes). La

Gemcitabine n'est pas recommandé hors essai clinique. Une adaptation de dose (65 à

75%) des drogues sera systématiquement effectuée par rapport au protocole standard sans radiothérapie. On essaiera, dans la mesure du possible, de réaliser la perfusion de chaque drogue au moment le plus radiosensibilisant par rapport à la

séance de radiothérapie (2 à 3 H avant pour les sels de platine, pendant et juste après pour l'Etoposide...). 2 à 3 cycles de chimiothérapie seront ainsi réalisés en concomitance à l'irradiation.

#### **2.9.6. Chimiothérapie d'induction ou de consolidation**

La chimiothérapie d'induction permet de réduire le volume tumoral et facilite donc la réalisation de la RCC. Elle permet aussi de réduire la toxicité et de diminuer le risque de dévolution métastatique. Cependant il existe un risque de développement de résistance à l'irradiation par cette chimiothérapie initiale.

Un essai de phase III, présenté par Huberet al (Essai GILT) a comparé une chimiothérapie de consolidation par cisplatine-Vinorelbine orale versus soins de support après radio-chimiothérapie concomitante et n'a pas montré de bénéfice en survie.

Un autre essai randomisé de phase III CALGB 39-801 a testé le concept de la chimiothérapie d'induction avant radio-chimiothérapie sans montrer de bénéfice. [142]

Le schéma le plus intéressant en terme de survie est celui avec chimiothérapie de consolidation.

La chimiothérapie de consolidation après radio chimiothérapie concomitante offre l'avantage d'administrer précocement les 2 modalités thérapeutiques, en se fondant sur l'action synergique précoce de la radiothérapie et de chimiothérapie, et sur l'absence possible de résistance croisée entre radiothérapie et chimiothérapie.

L'impact principal est l'augmentation possible du contrôle local, avec recherche d'une réduction de risque de ré-évolution métastatique ultérieure par la chimiothérapie de consolidation.

Dans l'essai SWOG 95-04 [143], la réalisation d'une chimiothérapie de

consolidation par 3 cycles de Docétaxel après radio-chimiothérapie à base de cisplatine-Etoposide apporte un bénéfice indiscutable en termes de survie par rapport au schéma précédent de l'essai SWOG 106 9019. L'essai HUG LUN 01-24/USO023, rapporté à l'ASCO 2008, a comparé une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de Docétaxel après radio-chimiothérapie, c'est-à-dire le schéma de l'essai 95-04, à une radio chimiothérapie exclusive [144]. Les résultats sont décevants, puisque la consolidation par 3 cycles de Docétaxel n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale (médiane= 21,5 mois versus 24,1 mois) et aggrave la toxicité (5,5% de décès toxiques)

### 3. Le traitement médical

#### 3.1. La chimiothérapie conventionnelle

##### 3.1.1. La Chimiothérapie néo–adjuvante :

La chimiothérapie néo–adjuvante a été testée dans de nombreux essais dans les CBNPC résécables d'emblée. En effet l'objectif est double :

Eradiquer les micro métastases non visibles sur le bilan initial

Réduire la masse tumorale initiale afin d'augmenter la résécabilité des T3 voire T4 et des N2.

Parmi les chimiothérapies reconnues efficaces dans le CBNPC, il est recommandé de préférer les schémas dont le profil de toxicité est faible.

Pas de consensus quant au nombre de cycles préopératoires, il peut être de 2 ou 3.

Le tableau regroupe les résultats des principales études récentes randomisées de phase III testant la Chimiothérapie néo–adjuvante dans les CBNPC.

**Tableau 20 les résultats des principales études récentes randomisées de phase III  
testant la Chimiothérapie néo-adjuvante dans les CBNPC**

Essai	Nombre de patients	Protocole	La médiane de survie	Le taux de réponse a la chimiothérapie
ROSELL [105]	(IIIA)	3cures de chimiothérapie première (mitomycine,ifosfamide,cisplatine) Suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée Radiothérapie post opératoire dans les 2 groupes	26 mois versus 8 mois	60 %
ROTH [106]	60(IIIA)	3 cures de chimiothérapie première (cisplatine, etoposide, cyclophosphamide) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée .En cas de réponse à la chimiothérapie ,3 cures supplémentaires administrées en post opératoire	64 mois versus 11 mois	35%
DEPIERRE [107]	375 (IBàIIIA)	2 cures de (mitomycine,ifosfamide,cisplatine) suivi de chirurgie versus chirurgie d'emblée . les répondeurs bénéficiaient de 2 cycles supplémentaires post op et une radiothérapie en cas de résection incomplète et ou si les ganglions de curage étaient envahis	Après 3 ans, la différence de survie en faveur de la chimio- thérapie (51 ,6% vs41,2%)	64%dont 11%de réponses complètes

### 3.1.2. Chimiothérapie adjuvante :

En 1995 une méta analyse portant sur huit essais récents est en faveur d'un gain de survie des chimiothérapies à base de cisplatine sans pouvoir cependant le démontrer.

Plus récemment, une autre méta-analyse (LACE méta analyse : Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) a regroupé les données individuelles de 4584 patients de 5 grands essais randomisés.

Les résultats ont confirmé le bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie pour les stades II et III. Toutes ces études ont utilisé un doublet à base de cisplatine. Il semble que l'association cisplatine-vinorelbine soit la plus efficace.

Le tableau résume les principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces.

**Tableau 21 : les principaux essais de chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces.**

Essai	Nombre de patients	Protocole	Médiane de suivi	Le bénéfice en terme de survie à 5 ans
IALT[153]	1867 (I,II,III)	3ou 4 cycles cisplatine vinca alcaloïde ou étoposide	7 ,5 ans	5%
JBR 10[154]	482(II,III)	4 cycles de platine – vinorelbine	9,3 ans	69%versus 54% dans le bras control
CALGB[155]		4 cycles carboplatine paclitaxel	74 mois	71 %versus 59%dans le bras control
ANITA[156]	799(I,II ,IIIA)	4 cycles de cisplatine vinorelbine	76 mois	51%versus 43%dans le bras control

### **3.2. La thérapie ciblée :**

#### **3.2.1. Les anti EGFR :[108]**

Her 2 ou EGFR est fréquemment surexprimé dans CBNPC (45 à 90%). Dans le CBNPC, les mutations oncogènes sont retrouvées au sein des exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur d'EGFR. Les inhibiteurs Tyrosine kinase anti EGFR qui ont montré une efficacité dans le CBNPC sont l'Erlotinib et le Gefitinib.

L'essai Eurtac est le premier essai de phase III dédié aux CBNPC mutés EGFR comparant l'Erlotinib à une chimiothérapie à base de platine. Les résultats de l'analyse montraient une survie sans progression dans le bras chimiothérapie de 5,2 mois vs 9,7 mois dans le bras Erlotinib. Le taux de réponse était de 10,5% sous chimiothérapie vs 54,5% sous Erlotinib. [109]

En fin 2009, le Gefitinib a obtenu l'AMM en première ligne dans le CBNPC chez les patients avec EGFR muté et ceci depuis la publication de l'essai Ipasss qui a montré la supériorité du Gefitinib par rapport à la chimiothérapie des patients mutés.

#### **3.2.2. Mécanismes de résistances secondaires aux antiEGFR :**

Les résistances secondaires apparaissent après observation d'une réponse clinique initiale, sous traitement par EGFR-TKi. Elles correspondent à la sélection d'un clone tumoral qui a développé un mécanisme de résistance. A ce jour deux mécanismes de résistances principaux ont été identifiés.

Environ 50% des patients sélectionnent un clone tumoral résistant en rapport avec une mutation T790M, située au niveau de l'exon 20 de l'EGFR.

La mutation T790M se caractérise par un remplacement d'une thréonine par une méthionine au niveau du codon 790 et aboutit à un changement de conformation de la protéine, empêchant la fixation des inhibiteurs de 1<sup>ère</sup> génération (erlotinib, gefitinib)

Ainsi d'autres traitements ont été développés dites Les inhibiteurs Tyrosine kinase anti EGFR de 2 ème génération et de 3 ème génération.

### **3.2.3. La voie de signalisation intra cellulaire ALK :[110]**

Découvert en 2007, la protéine de fusion EML4-ALK est un oncogène impliqué dans 2 à 7%des cancers bronchiques de type adénocarcinomes. Cette anomalie se voit surtout chez les non fumeurs, ne présentant pas de mutation EGFR ou Kras .

Le Crizotinib est un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase d'ALK. L'étude de phase I-II a évalué le Crizotinib (250mg par jour) dans les cancers bronchiques avec réarrangement EML-ALK chez des patients lourdement prétraités. Les résultats de l'essai étaient : un taux de réponse globale de 57 %, la survie des patients ALK+traités par Crizotinib était à 1 an de 77%et à 2 ans 64%.

### **3.3. Traitements antiangiogéniques :**

Il existe de nombreuses stratégies pour inhiber l'angiogenèse tumorale.

2 approches thérapeutiques sont particulièrement développées : les anticorpsmonoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre le VEGFR.

#### **3.3.1. Anticorps monoclonaux**

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le VEGF, quiempêche la liaison du VEGF à ses récepteurs.

Une étude randomisée a été menée chez 99 patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique non traité ou en rechute. Les patients recevaient du carboplatine et du paclitaxel toutes les 3 semaines sans ou avec bevacizumab.l'association bevacizumab carboplatine paclitaxel a permis l'obtention d'un taux de réponse de 31 ,4%alors qu'il était de 18 ,8%pour le groupe chimiothérapie seule [111]

### 3.3.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Il existe de nombreux Inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques, qui se distinguent selon leur cible : VEGFR 1 2 3 et parfois autres protéines tyrosine kinase, telles que l'EGFR ou KIT.

Le PTK /ZK (PTk 787, vatalanib) est un inhibiteur de VEGFR 1 2 3. Les études précliniques ont montré qu'il provoque une inhibition de la croissance tumorale, une atténuation des pleurésies néoplasiques et une diminution du nombre de métastases

### 3.4. L'immunothérapie

L'immunothérapie spécifique a pour objectif de rétablir une réponse immunitaire efficace qui permet au système immunitaire de s'attaquer aux éléments anormaux ou étrangers à l'organisme.

# Immunothérapie

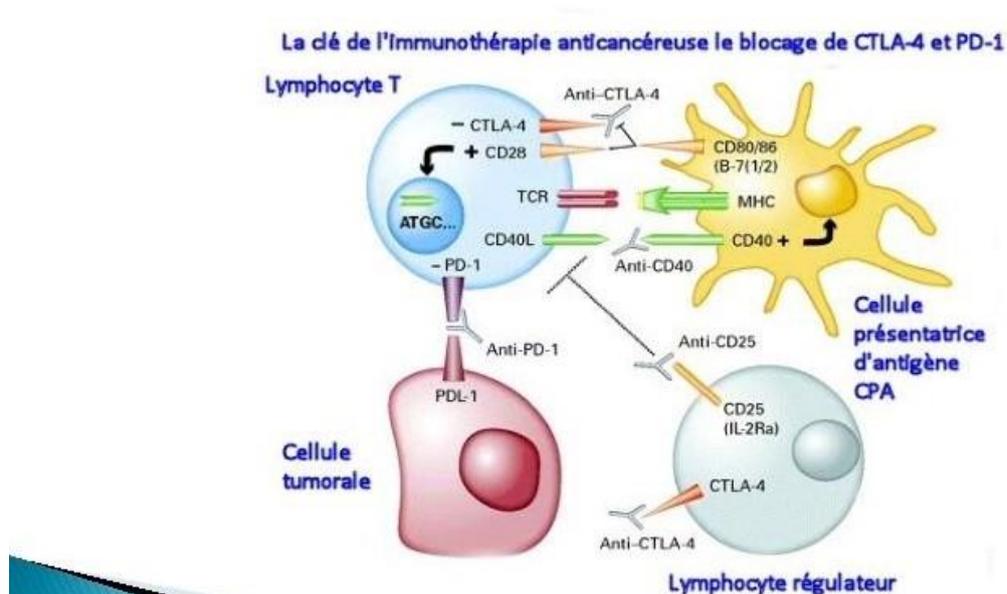


Figure 41 : les check points immunologiques inhibés par l'immunothérapie[133]

### 3.3.3. Les inhibiteurs de check points immunologiques (ICI) [133]

#### Inhibiteur de CTLA-4

CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen-4) est un régulateur négatif de l'activation lymphocytaire dont le rôle physiologique est de maintenir la tolérance, en inhibant les clones T auto-réactifs et les clones T inutiles à la réponse immunitaire en cours.

Le CTLA-4 lie via son domaine extracellulaire les protéines B7.1 et B7.2 avec une plus forte affinité que le CD28. [129]. Les inhibiteurs de CTLA-4 exerceraient leur activité suppressive d'une part en inhibant l'effet immunosuppresseur direct de CTLA-4 à la surface des lymphocytes T effecteurs et d'autre part en inhibant les T régulateurs qui expriment CTLA-4 de façon constitutive.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal anti CTLA-4. Une étude de phase 2 dans le CBNPC de stade IIIB/IV a évalué l'activité de l'ipilimumab en plus de la chimiothérapie (paclitaxel et carboplatine). La survie sans progression était améliorée (5,7 contre 4,6 mois) mais sans effet sur la survie globale. Des combinaisons avec des thérapies ciblées sont actuellement testées dans une étude de phase 1b (NCT01998126) où l'ipilimumab est associé à l'erlotinib (EGFR) ou au crizotinib (ALK) pour le CBNPC de stade IV.

Un deuxième inhibiteur de CTLA-4, le tremelimumab, un anticorps monoclonal humain, est actuellement en cours d'évaluation en association avec MEDI4736 (durvalumab, un inhibiteur de PD-L1) vs MEDI4736 seul pour le CBNPC avancé.

### Les inhibiteurs de PD-1/PD-L1

PD-1 (programmed cell death protein 1) est un modulateur plus distal de l'immunité qui agit au niveau de l'activation du lymphocyte T. Le ligand principal de PD-1, PD-L1, est une protéine de surface cellulaire qui est exprimée de façon constitutive sur les CPA, de façon inductible et dans une grande variété de tissus et de cellules. La surexpression de PD-L1 par les cellules tumorales les rend tolérogènes aux lymphocytes T du microenvironnement tumoral. Le nivolumab et le pembrolizumab, inhibiteurs de PD-1, ainsi que l'atezolizumab, anti-PD-L1, ont été les plus largement étudiés dans le CBNPC.

CHECKMATE 017, un essai randomisé de phase 3 comparant le nivolumab au docétaxel chez 272 patients atteints de carcinomes épidermoïdes prétraités, a rapporté un taux de réponse significativement plus élevé dans le bras nivolumab (20 % contre 9 %)[130].

Une étude de phase III (OAK) montre que l'atezolizumab, un inhibiteur de PD-L1, offre un avantage significatif en terme de survie par rapport à la chimiothérapie, indépendamment du statut PD-L1, dans le CBNPC. Cette étude a montré que la survie médiane des patients sous atezolizumab était de 13,8 mois contre 9,6 mois dans le groupe traité par chimiothérapie de type docétaxel [131]. Cette étude a conduit à l'obtention d'une AMM pour l'atezolizumab aux États-Unis en octobre 2016 et à venir en France en 2017.

KEYNOTE 010 est une étude de phase III comparant le docétaxel vs pembrolizumab, un autre anti PD-1, dans le CBNPC chez des patients précédemment traités et exprimant PD-L1 ( $\geq 1$  %). La survie globale médiane sous pembrolizumab était significativement meilleure (12,7 mois) comparativement au docétaxel (8,5 mois)[132].

## VII. La radiothérapie des cancers pulmonaires non à petites cellules localement avancé non métastatique

Le stade localement avancé représente environ 20 % des cas de CBNPC et relève actuellement de l'association d'une radiothérapie à une chimiothérapie (doublet à base d'un sel de platine) de façon concomitante. Une fois cette séquence achevée, un traitement de maintenance par immunothérapie diminue le risque de récurrence et de mortalité par cancer.[148]

Le standard thérapeutique des patients de stade localement avancé inopérables, repose sur les données du méta analyse d'Auperin et al. [146]. Cette méta-analyse, a inclus 1 205 patients, avec un suivi médian de 6 ans il existait un bénéfice significatif du schéma concomitant sur la survie globale (un bénéfice absolu de 5,7 % à 3 ans et 4,5 % à 5 ans). Il était également mis en évidence une amélioration significative de la survie sans progression et du contrôle locorégional.

Un doublet comportant un sel de platine combiné avec un vinca-alcaloïde ou de l'Etoposide est le schéma le plus fréquemment rapporté dans la littérature [147]. L'association paclitaxel et carboplatine est une alternative acceptable basée sur les résultats d'essais nord-américains [148].

### **Les alternatives à la radio chimiothérapie concomitante en fractionnement classique**

A partir des années 1970, la radiothérapie thoracique à la dose totale de 40 – 45GY est devenue le traitement classique des cancers bronchiques non à petites cellules inopérables.

Par la suite, deux essais randomisés du Radiotherapy Oncology Group pour les stades IA–IIIA et IIIB ont montré une amélioration du contrôle local avec l'augmentation de la dose jusqu'à 60 GY. [77]

Bien qu'il n'ait pas été observé de différence en survie, le schéma thérapeutique délivrant 60 GY à raison d'une séance de 2 GY / jr, 5 jours par semaine, a été adopté comme un standard thérapeutique.

Si la durée globale du traitement par radiothérapie est supérieure à 5 à 6 semaines, le repeuplement des cellules cancéreuses est la principale cause d'un échec local, en dehors des erreurs des limites PTV ou de couverture balistique inadéquate de la cible.

Certaines stratégies ont été mises en place pour éviter le repeuplement comme le fractionnement accéléré (CHART) et l'hypofractionnement.[78]

Un rayonnement très élevé avec le fractionnement standard (1,8 Gy – 2,0 Gy) pour la fraction, (5 fractions/semaine) peuvent être livrés en petits volumes en un temps record.[79]

### **Immunothérapie de consolidation**

L'essai de phase III PACIFIC [148] a institué le Durvalumab en standard pour consolidation après la radiochimiothérapie concomitante dans les CBNPC localement avancé. Après 2 cycles de chimiothérapie au moins à base de platine concomitants à la radiothérapie, les patients étaient randomisés entre un an de consolidation par placebo ou Durvalumab (10 mg/kg/2 semaines pendant un an).

Par ailleurs l'intervalle entre la fin de la radiothérapie et le début de l'immunothérapie était d'au maximum 42 jours. La survie globale à 2 ans était de 66,3 % dans le bras durvalumab contre 55,6 % dans le bras placebo.

## VIII. Les indications thérapeutiques des stades non métastatiques :

### [159]

La discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire est primordiale.

#### Stade IA :

Les tumeurs T1A, B N0 doivent bénéficier d'une chirurgie seule. La radiothérapie adjuvante peut être discutée en cas de résidu tumoral microscopique (R1) ou macroscopique (R2).

#### Stade IB :

Après une chirurgie R0 seule la surveillance est indiquée, les tumeurs à haut risque (taille supérieur à 4 cm) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie qui reste une option thérapeutique .

#### Stades IIA,IIB

Le standard est la chirurgie suivie de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. Doublet comprenant du platine et une drogue de 3 ème génération (de préférence la vinorelbine).

En cas de résidu tumoral, la chirurgie suivie de chimiothérapie ou la RCC d'emblée seront discutés au cas par cas.

Option : chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre d'un essai thérapeutique.

#### Stades IIIA

Tumeurs T3N1

Chirurgie suivie de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante. Doublet comprenant du platine.

Tumeurs N2 tout T :

La chirurgie peut se discuter au cas par cas, après traitement d'induction s'il y a eu downstaging médiastinal (pNO-1) et si le geste envisagé est une lobectomie (et non une pneumonectomie).

Option 1 : chimiothérapie d'induction faite de 3 cures de carboplatine paclitaxel puis évaluation .Si downstaging ganglionnaire et réponse tumorale la chirurgie peut être discutée. Si la chirurgie n'est pas faisable on opte pour une radio-chimiothérapie concomitante.

Option 2 : la RCC néo-adjuvante suivi de chirurgie chez les patients répondeurs.

Option3 : RCC exclusive

### **Stades IIIB**

Le traitement repose sur une radio-chimiothérapie concomitante définitive.

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés avec la radiothérapie :

Paclitaxel 45-50mg /m2 /semaine et carboplatine AUC

Cisplatine 50 mg /m2j1 ;j8 ;j29 ;j36et etoposide 50mg /m2J1-J5 ;J29-J33

Les doses de la radiothérapie comprend 60 à 70 gy par fraction de 2 GY

## **IX. Prise en charge symptomatique [161]**

La prise en charge symptomatique globale (douleur, nutrition, etc.) fait partie intégrante de la prise en charge de ces patients.

### **Symptômes thoraciques**

En cas de symptômes thoraciques (toux, hémoptysie, douleur thoracique et dyspnée) prédominants graves, une radiothérapie thoracique à visée palliative délivrée de façon hypofractionnée peut être proposée.

### **Obstruction bronchique**

Un traitement désobstructif endobronchique est indiqué dans les obstructions proximales graves (trachée et/ou bronches principales, parfois bronches lobaires) par une radiothérapie, technique laser, une thermo coagulation ou une cryothérapie.

Il sera réalisé par un opérateur entraîné qui jugera de l'opportunité de compléter la désobstruction par la mise en place d'une prothèse endoluminale, en particulier en cas de compression extrinsèque majeure de la lumière bronchique.

En cas de réapparition d'une obstruction bronchique après un traitement antérieur par radiothérapie, une curiethérapie peut être discutée.

### **Épanchement pleural symptomatique**

En cas d'épanchement pleural néoplasique libre récidivant sur poumon non trappé, le traitement de référence repose sur un talcage pleural sous thoracoscopie. Lorsque le talcage par thoracoscopie n'est pas réalisable, l'instillation intra pleurale de talc en suspension peut être discutée. Le drainage percutané à demeure est réservé à des situations exceptionnelles.

## X. Pronostic et survie

Malgré les progrès thérapeutiques, le CBNPC reste de mauvais pronostic. La médiane de survie varie de 5,3 à 13 mois selon les auteurs avec une survie à 5 ans inférieure à 18%. Cette variabilité pourrait être expliquée par certaines différences dans les critères d'inclusion et les modalités thérapeutiques.

Dans notre série, la survie globale de notre population à 24 mois était de 11,11%. Cette faible survie est essentiellement en rapport avec le stade localement avancé du cancer dans notre étude.

L'appréciation de l'état général du patient est une étape essentielle dans la prise en charge du CBNPC et conditionne la décision thérapeutique.

En effet, le recours à des moyens thérapeutiques moins agressifs est recommandé devant un PS supérieur ou égal à 2. Le PS est un facteur pronostique reproductible. La survie est inversement proportionnelle au PS initial dans la majorité des études. Dans l'étude de Skarin *et al.* Skarin AT, on a montré que la survie se dégrade significativement avec la sévérité du PS. Ainsi, pour les malades ayant un PS 0 ou 1, la survie était de 1,2 an. Cette survie passe à 0,34 an pour les malades ayant un PS 3 ou 4. [112]

La présence d'une anémie lors du diagnostic du cancer bronchique est fréquente. Son influence sur la survie est variable selon les études.

La thrombocytose est assez fréquente aussi dans le CBNPC. Un taux élevé de plaquettes constitue un facteur de mauvais pronostic puisque les plaquettes favorisent l'angiogenèse tumorale. [113]

Les marqueurs de l'inflammation ont un effet important sur la survie surtout la CRP. La méta-analyse de Jin ayant inclus 8 études a montré qu'une CRP élevée a un impact défavorable sur la survie [114]

En fait, une CRP élevée dans le cadre d'une réponse inflammatoire systémique, en dehors d'un contexte infectieux, reflète un état nutritionnel médiocre, un stade avancé de la maladie et ces patients ont souvent une mauvaise tolérance du traitement et y répondent mal.

Dans la littérature peu d'études ont analysé la survie des patients en fonction du type histologique. L'étude de Skarin a analysé la survie en fonction de différentes formes histologiques du CBNPC. Dans cette étude le type histologique n'a pas influencé la survie des patients porteurs de CBNPC, soit un résultat similaire à celui retrouvé dans notre série. [115]

Le stade du CBNPC était le paramètre le plus fortement corrélé à la survie dans différentes études.

Dans l'étude de Bourke *et al.*, la survie à 5 ans était 5 fois plus élevée si les malades avaient un stade I ou II par rapport à ceux ayant un stade III. [116]

Les marqueurs tumoraux de type ACE ou CYFRA 21-1 semblent pouvoir avoir une valeur pronostique.

Une valeur élevée de Cyfra 21-1 a récemment été montrée comme facteur défavorable indépendant dans une méta-analyse de données individuelles. [117]

## **XI. Prévention et dépistage**

### **1. Les bénéfices du sevrage tabagique**

L'augmentation constante de la prévalence du tabagisme dans le monde et son rôle crucial dans le développement du cancer du poumon et surtout le cancer du poumon non à petites cellules exigent d'instaurer une politique de prévention très précoce afin de remédier à ce problème de santé publique.

Cette prévention est essentiellement représentée par le sevrage tabagique.

Les résultats d'une étude faite au Service pneumo-allergologie, CHU de Béni-Messous en Algérie, démontrent que l'arrêt du tabagisme peut retarder l'âge de l'apparition du cancer du poumon, il ne disparaît jamais totalement pour un ex-fumeur. Cependant le sevrage tabagique est bénéfique mais la meilleure arme reste la prévention. [118]

Par ailleurs, bien que le risque de cancer bronchique diminue significativement après le sevrage tabagique, on note que plus de 90% de risque de cancer du poumon attribuable au tabac est évité si l'arrêt débute à un âge jeune.

Ceci est mis en évidence dans une étude menée en Amérique où le risque cumulé de cancer du poumon à 75 ans chez les fumeurs était de 9,5% contre 5,3% et 2,2% chez des personnes sevrées autour de 60 et 50 ans, respectivement.[119]

Enfin, cesser de fumer au stade précoce du cancer du poumon améliore considérablement les résultats pronostiques et il est même estimé que la survie est supérieure à celle des maladies cardiorespiratoires après sevrage tabagique.[120]

## 2. Le Dépistage

Pour être efficace, le dépistage doit réduire la mortalité du cancer bronchique plutôt que d'améliorer la survie.

Au cours des années 1970, les études de dépistage basées sur la radiographie thoracique et la cytologie des expectorations n'ont pas permis de montrer une réduction de la mortalité liée au cancer du poumon chez les patients bénéficiant de ce dépistage, par rapport aux groupes témoins.

Ces études ont par conséquent conclu à l'absence de bénéfice apporté par le dépistage. [122]

Trente ans plus tard, Henschke et al ont publié la première étude américaine sur le dépistage par scanner faible dose, effectuée chez un groupe de 1000 fumeurs et anciens fumeurs asymptomatiques exposés à un risque de cancer bronchique.

Les auteurs ont indiqué que 96 % des cancers du poumon mis en évidence étaient à un stade guérissable. [123]

En effet, le dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose a prouvé son efficacité, avec une réduction de 20 % de la mortalité spécifique dans l'étude NLST.

Les protocoles d'acquisition tomographiques devraient limiter la dose effective à 1,5 mSv. Les scanners devraient être lus par des radiologues ayant une expertise dédiée.

L'approche fondée sur la volumétrie, telle qu'utilisée dans l'étude NELSON, permet de limiter le nombre de scanners positifs aux alentours de 2 %. Le principal effet négatif du dépistage est le sur diagnostic, qui correspond à la détection de tumeurs indolentes qui n'auraient jamais causé le décès du sujet.

Les recherches en cours sur le développement de biomarqueurs utiles couplés à l'imagerie devraient permettre d'améliorer l'efficacité du dépistage.

# CONCLUSION

Notre travail sur le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique nous a permis de mettre l'accent sur l'ampleur de cette pathologie.

Le cancer broncho-pulmonaire primitif constitue un problème majeur de santé publique. Il représente à l'échelle mondiale la première cause de décès par cancer chez l'homme, et la seconde chez la femme.

Le type non à petites cellules est le type histologique le plus fréquent. Cette augmentation peut être attribuée à plusieurs facteurs: habitudes tabagiques, l'existence d'autres facteurs de risque (nutritionnels, professionnels, environnementaux et génétiques).

Les progrès thérapeutiques dans le domaine de la chirurgie, les techniques de la radiothérapie et les nouveaux traitements systémiques ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires et d'avoir une réponse relativement durable par rapport au traitement classique.

Les avancées techniques de la radiothérapie thoracique lui permettent de prendre une place de plus en plus importante dans la stratégie thérapeutique globale du CBNPC localement avancé : meilleure préservation cardiaque et respiratoire dans les stades III grâce à la RCMI et au Gating.

Elle doit s'inscrire dans une stratégie pluridisciplinaire et multimodale, avec notamment des perspectives de développement aux patients avec un stade localement avancé.

## Annexe[51]

### Score (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 (lit ou fauteuil) moins de la moitié des heures de veille.

**3** : Personne dépendante – levé possible – nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) plus de la moitié des heures de veille.

**4** : Dépendance totale – état quasi grabataire – totalement confiné au lit ou au fauteuil.

**5** : Décédé

# RESUME

## RESUME

**Mots clés :** Cancer bronchique – Cancer bronchique non à petites cellules  
Radiothérapie – Traitement.

Notre étude est une analyse rétrospective portant sur 36 cas pris en charge pour cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique au service de radiothérapie du CHU Hassan II sur une période de 7 ans comprise entre Janvier 2012 et Décembre 2018.

La fréquence annuelle était de 5 ,2 nouveaux cas par an. L'âge moyen était de 58 ans, avec des extrêmes allant de 39 à 78 ans. Le tabagisme était présent chez 80 % des cas.

La plupart de nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic, ces derniers étaient dominés par la douleur thoracique chez 61,1% des cas et l'hémoptysie chez 44 ,4% des cas. Les signes physiques notés étaient: un syndrome de condensation pulmonaire chez 10 patients, des adénopathies périphériques supraclaviculaires chez 2 cas et un syndrome d'épanchement liquidien chez 2 patients.

Les opacités intra parenchymateuses constituaient l'aspect radiologique le plus fréquent chez 8 cas. La tomодensitométrie thoracique, pratiquée chez tous les patients, montrait une masse intra parenchymateuse chez 75% des cas, un foyer de condensation chez 3 patients et une atélectasie chez 2 cas.

L'endoscopie bronchique était réalisée chez 55 ,5 % de nos patients. Dans les autres cas, le diagnostic positif était porté par la biopsie transpariétale scannoguidée chez 33 ,3 % des cas, la biopsie d'un nodule pulmonaire chez 5,5% des cas et la médiastinoscopie chez 5,5 % des patients. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (50%), suivi du carcinome épidermoïde (41,6%).

Sur le plan thérapeutique, 8,3% de nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 86,1% des patients d'une RCC, 8,3% des cas d'une radiothérapie adjuvante et 5,5% des cas d'une radiothérapie exclusive.

Parmi nos patients, l'évolution a été marquée par une stabilité de la maladie chez 14 patients, une récurrence loco régionale chez 3 patients, une récurrence métastatique chez 9 malades. 9 patients sont perdus de vue et un seul patient est décédé au cours du traitement.

Il ressort de cette étude que la radiothérapie occupe une place cruciale à côté de la chimiothérapie dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non métastatique.

## Summary

Our study is a retrospective analysis of 36 cases managed for locally advanced non-metastatic bronchial cancer at the radiotherapy department of Hassan II University Hospital over a 7-year period between January 2012 and December 2018.

The annual incidence was 5.2 new cases per year. The mean age was 58 years, with extremes ranging from 39 to 78 years. Smoking was present in 80% of cases.

Most of our patients had presented respiratory signs at the time of diagnosis, these were dominated by chest pain in 61.1% of cases and hemoptysis in 44.4% of cases.

The physical signs noted were: pulmonary condensation syndrome in 10 patients, peripheral supra clavicular adenopathy in 2 cases and fluid effusion syndrome in 2 patients.

Bronchial endoscopy was performed in 55.5% of our patients. In the other cases, the positive diagnosis was made by scan-guided transparietal biopsy in 33.3% of cases, biopsy of a pulmonary nodule in 5.5% of cases and mediastinoscopy in 5.5% of patients. The most frequent histological type was adenocarcinoma (50%), followed by squamous cell carcinoma (41.6%).

Therapeutically, 8.3% of our patients received surgical treatment, 86.1% of cases received CCR, 8.3% of cases received adjuvant radiotherapy, and 5.5% of cases received exclusive radiotherapy.

Among our patients, the evolution was marked by a stability of the disease in 14 patients, a loco-regional recurrence in 3 patients, a metastatic recurrence in 9 patients. 9 patients were lost to follow-up. Only one patient died during the treatment.

This study shows that radiotherapy has a crucial place alongside chemotherapy in the management of non-metastatic non-small cell lung cancer.

## ملخص

دراستنا عبارة عن تحليل لـ 36 حالة تم علاجها من سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة المتقدم محليًا الغير منتشر في قسم العلاج الإشعاعي بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس على مدى 7 سنوات بين يناير 2012 وديسمبر 2018

بلغ المعدل السنوي 5.2 حالة جديدة كل عام. كان متوسط العمر 58 عامًا ، وتتراوح الأعمار بين 39 و 78 عامًا والتدخين كان موجودًا في 80% من الحالات \_

كان معظم مرضانا قد أظهروا علامات تنفسية في وقت التشخيص، وغلب عليها ألم الصدر في 61.1% من الحالات ونفث الدم في 44.4% من الحالات. العلامات الجسدية التي لوحظت هي: متلازمة التكثف الرئوي في 10 مرضى و تضخم العقد اللمفاوية في حالتين ومتلازمة تجمع الماء في 2 مرضى

كان التعقيم الرئوي هو المظهر الإشعاعي الأكثر شيوعًا في 8 حالات. كما أظهر التصوير المقطعي الصدري ، الذي تم إجراؤه على جميع المرضى ، وجود كتلة رئوية في 75% من الحالات ، وتركيز التكاثف في 3 مرضى وانخفاض في حالتين

تم إجراء تنظيف القصبات الهوائية في 55.5% من مرضانا. في الحالات الأخرى ، تم التشخيص الإيجابي عن طريق الخزعة عبر الجدارية في 33.3% من الحالات ، وخزعة العقدة الرئوية في 5.5% من الحالات وتنظير المنصف في 5.5% من المرضى. كان النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو السرطان الرئوي الغدي (50%) ، يليه سرطان الخلايا الحرشفية (41.6%).

على المستوى العلاجي ، تلقى 8.3% من مرضانا العلاج الجراحي ، و 86.1% من المرضى تلقوا علاجًا يجمع بين ما هو إشعاعي وكيميائي ، 8.3% من الحالات العلاج الإشعاعي المساعد و 5.5% من الحالات العلاج الإشعاعي الحصري من بين مرضانا ، تميزت تطور المرض باستقرار الحالة عند 14 مريض ، التطور الموضعي في 3 مرضى ، بينما لوحظ الانتكاس المنتشر في 9 مرضى وتوفي مريض واحد فقط أثناء العلاج

يتضح من هذه الدراسة أن العلاج الإشعاعي يحتل مكانة حاسمة إلى جانب العلاج الكيميائي في علاج سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة الغير المنتشر المتقدم محليا .

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. GLOBOCAN 2012 : Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2012.2015. Disponible sur: [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
- [2]. Cancer bronchique non à petites cellules Non small cell lung cancer D. Leignel Argoa, P. Giraudb
- [3]. Rouquette I. La classification anatomopathologique des cancers broncho-pulmonaires. Rev Mal Respir 2009;1:280–291
- [4]. Anatomie du poumon humain. M. Riquet
- [5]. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997;111:1718–23
- [6]. Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires, MIB Cancérologie : Item 141 Radiothérapie R Montpellier
- [7]. Overgaard J, Bartelink H. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC.Radiother Onco
- [8]. Esophageal toxicity of radiation therapy: Clinical risk factors and management T. Challanda,\*, S. Thureaua, B. Dubraya, P. Giraudb
- [9]. Ghafoori P, Marks LB, Vujaskovic Z, Kelsey CR. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention. Oncology 2008;22:37–47.
- [10]. Nambu A, Araki T, Ozawa K, Kanazawa M, Ohki Z, Miyata K. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis. Radiat Med 2002;20:151–4
- [11]. Institut national du cancer. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015. Disponible sur : [e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)
- [12]. Abid A. Registre des cancers Nord Tunisie. Données 2004–2006. Disponible sur : [www.insp.rns.tn](http://www.insp.rns.tn).
- [13]. « Registre\_Cancer\_Rabat\_2006–2008.pdf ». Consulté le: août 10, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.irc.ma/images/Registre\\_Cancer\\_Rabat\\_2006–2008.pdf](https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2006–2008.pdf)
- [14]. Enider A, Bennani M, Katomi M, Quessar A, Sahraoui S. Registre des cancers de la région grand Casablanca. Année 2004 (édition 2007). Disponible sur : [www.contrelecancer.ma](http://www.contrelecancer.ma).

- [15]. D. Debieuvre *et al.*, « Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 31, n° 9, p. 805-816, nov. 2014,
- [16]. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, et al: Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 8:1402-1407, 1990
- [17]. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, et al: Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:21- 26, 2000
- [18]. Radzikowska E, Głaz P, Roszkowski K: Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival—Population-based study of 20,561 cases. *Ann Oncol* 13:1087-1093, 2002
- [19]. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC 3rd, et al: Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: An analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 78:209-215, 2004, discussion 215
- [20]. Sex and Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer Jessica S. Donington, MD, MSCr,\* and Yolonda L. Colson, MD, PhD†
- [21]. Adler I. Primary malignant growths of the lungs and bronchi; a pathological and clinical study. London: Longmans, Green, 1912
- [22]. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking: IARC Monographs; 2003
- [23]. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium Li Rita Zhang<sup>1</sup> , Hal Morgenstern<sup>2</sup> , Sander Greenland<sup>3</sup> , Shen-Chih Chang<sup>3</sup> , Philip Lazarus<sup>4</sup> , M. Dawn Teare<sup>5</sup> , Penella J. Woll<sup>5</sup> , Irene Orlow<sup>6</sup> , Brian Cox<sup>7</sup> on behalf of the Cannabis and Respiratory Disease Research Group of New Zealand, Yonathan Brhane<sup>1</sup> , Geoffrey Liu<sup>8</sup> , Rayjean J. Hung

- [24]. P. Vineis *et al.*, « Proportion of lung cancers in males, due to occupation, in different areas of the USA », *Int. J. Cancer*, vol. 42, n° 6, p. 851-856, déc. 1988,
- [25]. Scarselli A, Massari S, Binazzi A, et al. Italian national register of occupational cancers: data system and findings. *J Occup Environ Med* 2010;52:346—53
- [26]. E. Quoix et E. Lemarié, « Épidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 28, n° 8, p. 1048-1058, oct. 2011
- [27]. Delgado J, Martinez LM. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. *Chest* 2005;128:124–131
- [28]. Bailey–Wilson JE, Amos CI. Major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *Am J Hum Genet* 2004; 75:460–474.
- [29]. Jun–Ichi Nitadori et al. Association between Lung Cancer Incidence and Family History of Lung Cancer: Data from a Large–Scale Population–Based Cohort Study, the JPHC Study, 2006; *Chest* 130(4):968–75.
- [30]. D. Terfani et al. BPCO et cancer bronchique : à propos d'une série de cas , *Revue des Maladies Respiratoires*, 21e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 2017; 34:A152–53.
- [31]. Alavanja MC, Brownson RC. Preexisting lung disease and lung cancer among non smoking women. *Am J Epidemiol* 1992;136:623–632.
- [32]. «Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case–control study. *Lung cancer* 2010;68 :20–26.

- [33]. Bégueret, H. (2008). *Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires. EMC – Pneumologie, 5(2), 1-22 :*
- [34]. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol* 2001;54: 257–71
- [35]. Zell JA, Ou SH, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol* 2005;23: 8396–405
- [36]. Terasaki H, Niki T, Matsuno Y, Yamada T, Maeshima A, Asamura H, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchioloalveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol* 2003;27:937–51
- [37]. Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2009;41:20–25
- [38]. Saijo T, Ishii G, Nagai K, et al. Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral-type squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2006;52:37–45
- [39]. Brambilla E, Moro D, Veale D, Brichon PY, Stoebner P, Paramelle B, et al. Basal cell (basaloid) carcinoma of the lung: a new morphologic and phenotypic entity with separate prognostic significance. *Hum Pathol* 1992;23:993–1003
- [40]. Li, C., & Lu, H. (2018). *Adenosquamous carcinoma of the lung. OncoTargets and Therapy, Volume 11, 4829-4835.*

- [41]. Ruppert, A.-M., Wislez, M., Poulot, V., Lacave, R., Antoine, M., & Cadranel, J. (2011). *Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Revue Des Maladies Respiratoires, 28(4), 565-57*
- [42]. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:140—5.
- [43]. Jokoji, R., Yamasaki, T., Minami, S., Komuta, K., Sakamaki, Y., Takeuchi, K., & Tsujimoto, M. (2010). *Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4-ALK-positive lung adenocarcinoma. Journal of Clinical Pathology, 63(12), 1066-1070*
- [44]. El Ouazzani et al. Retard diagnostique du cancer bronchique primitif. Étude réalisée dans le service de pneumologie du CHU Ibn Sina de Rabat (Maroc), *Revue de Pneumologie Clinique*, 2010; 66(6):335-41.
- [45]. Alaoui-Yazidi, L. Amro, et H. Sajjai Profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique du cancer bronchique au Maroc (expérience Marrakech) , *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer* , 2013; 5(2):88-93.
- [46]. R. Bouchentouf, Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015 , Thèse pour obtention de doctorat en médecine , Marrakech, 2016, N°182.
- [47]. N. Zaghba, H. Benjelloun, et N. Yassine, Syndrome de Pancoast-Tobias malin , *Revue des Maladies Respiratoires*, 2017; 34:A81
- [48]. Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment Hammerschmidt, S., & Wirtz, H. (2009). *Lung Cancer. Deutsches Aerzteblatt Online*. doi:10.3238/arztebl.2009.0809

- [49]. Spiro, S. G., Gould, M. K., & Colice, G. L. (2007). *Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes*. *Chest*, 132(3), 149S-160S.
- [50]. la survie et facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune dans un centre tunisien Samah Joobeur,<sup>1</sup> Ahmed Ben Saad,<sup>1,&</sup> Asma Migaou,<sup>1</sup> Nesrine Fahem,<sup>1</sup> Saousen Cheikh Mhamed,<sup>1</sup> et Naceur Rouatbi<sup>1</sup>
- [51]. Barlesi, F., Tomasini, P., Fournier, C., & Greillier, L. (2014). *Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique*. *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4), 341-345\*
- [52]. Macedo AG, Fusari VC, Almeida JR. Digital clubbing as the initial diagnosis of bronchogenic cancer. *An bras Dermatol*. 2004;79:457-62 .
- [53]. Erkan ML, Findik S, Kandemir B, Atici AG, Talisöz H. The prevalence of clubbing in different types of lung cancer. *Ann Saudi Med*. 2002;22:295-6.
- [54]. Michalakis K, Moutzouris DA. Hypertrophic osteoarthropathy and digital clubbing in lung adenocarcinoma. *Foot Ankle*. 2009;2:1-3
- [55]. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e121S-41S
- [56]. Silvestri ,ACCP GUIDELINES *Chest* 2007,132 :178S-201S

- [57]. Giroux Leprieur, E., & Revel, M.-P. (2018). *Bilan d'extension et classification TNM actualisée du cancer bronchique non à petites cellules. Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 10(3), 248-254.*
- [58]. Lardinois et al J Clin Oncol 2005 23 :6846-6853
- [59]. Silvestri, ACCP guidelines CHest 2007 132 :178S-201S
- [60]. Chassagnon, G., Bennani, S., & Revel, M. P. (2016). *Imagerie par tomодensitométrie du cancer bronchique non à petites cellules. Cancer/Radiothérapie, 20(6-7), 694-698.*
- [61]. Aflalo V, Gutman F, et al. TEP au FDG-(18F) et scintigraphie du squelette dans la recherche de métastases osseuses du cancer bronchopulmonaire. Revu Pneumol Clin 2006; 62:164-169
- [62]. Decker, G., & De Leyn, P. (2005). *Le bilan préopératoire du cancer bronchique. Revue Des Maladies Respiratoires, 22(4), 635-650.*
- [63]. Bizieux-Thaminy, A., Hureaux, J., & Urban, T. (2004). *Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. EMC - Médecine, 1(1), 8-17*
- [64]. Stahel R, Peters S, Baas P, Brambilla E, Cappuzzo F, De Ruyscher D, et al. Strategies for improving outcomes in NSCLC: a look to the future. Lung Cancer 2013;82:375-82
- [65]. De Leyn, P., & Decker, G. (2004). *Le traitement chirurgical du cancer bronchique non à petites cellules. Revue Des Maladies Respiratoires, 21(5), 971-982*
- [66]. Graham ANJ, Chan K, Pastorino U, Goldstraw P : Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999 ; 117 : 246-51

- [67]. Neffati O, Fekih L, Ben Hamad W. Le cancer bronchique chez la femme. *Rev Mal Respir* 2015;32:A125.
- [68]. Sause, W. T. (1999). *The Role of Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Chest, 116, 504S-508S.*
- [69]. Durdux, C., Bibault, J.-E., & Jaffré, F. (2018). *Principes et techniques de la radiothérapie thoracique des carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 10(3), 303-313*
- [70]. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol* 2003;67:275-83
- [71]. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for nonsmall cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672-82.
- [72]. Giraud P, Cosset JM. Toxicité cardiaque de la radiothérapie: physiopathologie, données cliniques. *Bull cancer* 2004;91:S147-53.
- [73]. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo III J, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:995-1002.
- [74]. Giraud, P., Antoine, M., Larrouy, A., Milleron, B., Callard, P., De Rycke, Y., ... Touboul, E. (2000). *Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics,*

*48(4), 1015-1024*

- [75]. Yuan, S., Sun, X., Li, M., Yu, J., Ren, R., Yu, Y., ... Yin, Y. (2007). *A Randomized Study of Involved-Field Irradiation Versus Elective Nodal Irradiation in Combination With Concurrent Chemotherapy for Inoperable Stage III Nonsmall Cell Lung Cancer. American Journal of Clinical Oncology, 30(3), 239-244.*
- [76]. Qiao, X., Tullgren, O., Lax, I., Sirzén, F., & Lewensohn, R. (2003). *The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 41(1), 1-11.*
- [77]. Perez, C. A., Pajak, T. F., Rubin, P., Simpson, J. R., Mohiuddin, M., Brady, L. W., ... Rotman, M. (1987). *Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy report by the radiation therapy oncology group. Cancer, 59(11), 1874-1881*
- [78]. New radiation techniques for treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) G. Silvano Oncological Department, Radiation Therapy Unit of Taranto Hospital, Italy
- [79]. Lester JF et al. CT-planned accelerated hypofractionated radiotherapy in the radical treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45(2): 237-242.
- [80]. Kagami Y et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated radiotherapy with conventional radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Nippon Igaku Hoshasen Zasshi* 1992; 52(10): 1452-1455.
- [81]. Cheung PC et al. Accelerated hypofractionation for early-stage non-small-cell cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(4): 1014-1023.

- [82]. Liao, Z. X., Komaki, R. R., Thames, H. D., Liu, H. H., Tucker, S. L., Mohan, R., ... Cox, J. D. (2010). *Influence of Technologic Advances on Outcomes in Patients With Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Concomitant Chemoradiotherapy. International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics, 76(3), 775-781.*
- [83]. [ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-150](http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-7-150)
- [84]. Thariat J, Habrand JL, Lesueur P, Chaikh A, Kammerer E, Lecomte D, Batalla A, et al. Why proton therapy? And how? Bull Cancer 2018;105:315-26
- [85]. Schild SE, Rule WG, Ashman JB, Vora SA, Keole S, Anand A, Liu W, et al. Proton beam therapy for locally advanced lung cancer: A review. World J Clin Oncol 2014;10:568-75.
- [86]. GUIDE DES PROCEDURES DE RADIOTHERAPIE EXTERNE 2007 Société Française de Radiothérapie Oncologique
- [87]. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M. Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale. Cancer Radiother 1997;1:622-7
- [88]. Padovani, L. (2011). *La radiothérapie conformationnelle thoracique dans ses limites. Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 3(4), 360-364*
- [89]. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, Perez CA. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-9.
- [90]. Zhao KL, Ma JB, Liu G, Wu KL, Shi XH, Jiang GL. Three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung cancer: a phase I/II dose escalation clinical trial. Int J Radiat Oncol

- [91]. Werner–Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose–volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol*
- [92]. Non–small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non–small cell lung cancer: a meta–analysis updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899–908
- [93]. Rolland E, Le Chevalier T, Aupérin A, Burdett S, Pignon JP on behalf of the NSCLC collaborative group. Sequential radio–chemotherapy (RT–CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT–CT versus RT alone in locally advanced non–small cell lung cancer (NSCLC): two meta–analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007;2:S309–10.
- [94]. Locally advanced non–small cell lung cancer: When and how to integrate chemotherapy and radiotherapy? P. Fournel<sup>1,\*</sup>, A. Swalduz<sup>1</sup>, B. Mery<sup>1</sup>, R. Rivoirard<sup>2</sup>, G. Moriceau<sup>1</sup>, N. Magne<sup>2</sup>
- [95]. Furuse K, Fukuoka KM, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non–small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 1999;17:2692–9.
- [96]. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non–small cell lung cancer: Randomised phase III trial RTOG 94–10. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1–9.
- [97]. Fournel P, Bozonnat MC, Robinet G, Grivaux M, Souquet PJ, Lena H, et al. Long–term benefit is observed in a randomized phase III trial of sequential chemo–radiotherapy versus concurrent chemo–radiotherapy in locally advanced non–small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT–GFPC NPC 95–01

study). J Thorac Oncol 2008;3:S63

- [98]. Locally advanced non-small cell lung cancer: When and how to integrate chemotherapy and radiotherapy? P. Fournel<sup>1,\*</sup>, A. Swalduz<sup>1</sup>, B. Mery<sup>1</sup>, R. Rivoirard<sup>2</sup>, G. Moriceau<sup>1</sup>, N. Magne<sup>2</sup>
- [99]. Shaw RR , Paulson DL , Kee JL . Treatment of superior sulcus tumor by irradiation followed by resection . Ann Surg . 1961 ; 154 ( 1 ): 29 – 40 .
- [100]. Paulson DL . Carcinomas in the superior pulmonary sulcus . J Thorac Cardiovasc Surg . 1975 ; 70 ( 6 ): 1095 – 1104 .
- [101]. Benjamin D. Kozower , MD , MPH , FCCP ; James M. Larner , MD ; Frank C. Detterbeck , MD , FCCP ; and David R. Jones , MD , FCCP Special Treatment Issues in Non-small Cell Lung Cancer
- [102]. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial Kathy S Albain, R Suzanne Swann, Valerie W Rusch, Andrew T Turrisi III, Frances A Shepherd, Colum Smith, Yuhchyan Chen, Robert B Livingston, Richard H Feins, David R Gandara, Willard A Fry, Gail Darling, David H Johnson, Mark R Green, Robert C Miller, Joanne Ley, William T Sause, James D Cox
- [103]. PORT Meta-analysis Trialists Group. Post operative radiotherapy for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998;352:257-63
- [104]. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007. Cancer Radiother 2008;12:143-313.
- [105]. R Rosell <sup>1</sup>, J Gómez-Codina, C Camps, J Javier Sánchez, J Maestre, J Padilla, A Cantó, A Abad, J Roig

- [106]. J A Roth<sup>1</sup>, F Fossella, R Komaki, M B Ryan, J B Putnam Jr, J S Lee, H Dhingra, L De Caro, M Chasen, M McGavran, et al.
- [107]. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer Alain Depierre<sup>1</sup>
- [108]. Lee CK, Rrown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:595-606
- [109]. Rosell R et al ASCO 2011
- [110]. Camnidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-9.
- [111]. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, et al Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone
- [112]. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung cancer*. 2001;32(3):255-64
- [113]. Ni XF, Wu P, Wu CP, Ji M, Wu J, Gu XF, et al. Elevated serum C-reactive protein, carcinoembryonic antigen and N2 disease are poor prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015 Dec;11(4):e22-30. Epub 2014 May 30
- [114]. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(Suppl):C160-6..

- [115]. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung cancer*. 2001;32(3):255–64
- [116]. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest*. 1992;102(6):1723–9
- [117]. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. CYFRA 21–1 is a prognostic determinant in non–small cell lung cancer: results of a metaanalysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097–105.
- [118]. Cancer du poumon chez les anciens fumeurs : expérience d’un service de pneumologie R. Yahiaoui \*, R. Hitachi , M. Lemdani , A. Zouzou , A. Achour , M. Rahli , I. Damou , D. Mekideche Service pneumo–allergologie, CHU de Béni–Messous, Alger, Algérie
- [119]. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort . *J Clin Oncol* 2003;21:921–926.
- [120]. Parsonss A, Daley A, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta–analysis.
- [121]. Sharma D, Newman TG, Aronow WS. Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions. *Arch Med Sci* 2015;11:1033–43.
- [122]. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99–105.
- [123]. Dépistage du cancer du poumon : état des lieux et perspectives G. Chassagnon , M.P. Revel \* Service de radiologie, hôpital Cochin, université Paris Descartes, 75014 Paris, France

- [124]. Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia Sylvie Lantuejoul a,\*,b, Isabelle Rouquettec , Elisabeth Brambilla b,d, William D. Travis
- [125]. Lyda MH, Weiss LM. Immunoreactivity for epithelial and neuroendocrine antibodies are useful in the differential diagnosis of lung carcinomas. *Hum Pathol* 2000;31:980–7.
- [126]. P. Girarda, R. Caliandroa, J.–B. Sterna, D. Natalia, S. Lenoirb, P. Validirec, D. Gossota Démarche diagnostique dans le cancer bronchique : diagnostic positif et bilan d'extension Diagnostic methods: positive diagnosis and staging
- [127]. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy–real–time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008;3:577–82.
- [128]. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245–52.
- [129]. Van der Merwe PA, Bodian DL, Daenke S, Linsley P, Davis SJ. CD80 (B7–1) binds both CD28 and CTLA–4 with a low affinity and very fast kinetics. *J Exp Med* 1997;393–403.
- [130]. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous–Cell Non–Small–Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.

- [131]. Une étude de phase III montre que TECENTRIQ (atezolizumab), médicament de Roche, offre un avantage significatif en termes de survie par rapport à la chimiothérapie, indépendamment du statut PD-L1, dans une forme spécifique de cancer du poumon – med-cor-2016-10-09-f.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.roche.com/dam/jcr:2b3892d0-bb11-490c-836c-f091cde723d5/en/med-cor2016-10-09-f.pdf>
- [132]. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016;387:1540-50
- [133]. Guibert, N., Delaunay, M., & Mazières, J. (2017). Immunothérapie et cancer du poumon: où en sommes-nous? *Revue Des Maladies Respiratoires Actualités*, 9(2), 315-324.
- [134]. Louvel, G., Cazoulat, G., Chajon, E., Le Maître, A., Simon, A., Henry, O., ... de Crevoisier, R. (2012). Radiothérapie guidée par l'image et adaptative. *Cancer/Radiothérapie*, 16(5-6), 423-429.
- [135]. Lemarié, É., & Quoix, É. (2011). Traitement symptomatique et palliatif des cancers bronchopulmonaires. *EMC - Pneumologie*, 8(2), 1-11.
- [136]. Karen Kelly, Kari Chansky, Laurie E. Gaspar, et al. Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG So023. *J clin Oncol*; 26: 2450-6.

- [137]. G. Blumenschein, J. Moughan, w. Curran, et al. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with Stage III A/B non-small cell lung cancer (NSCLC): An interim report of the RTOG 0324 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; 25
- [138]. Michel M van den Heuvel, Andrew D. Vincent, et al. A randomized, multicenter phase II study investigating additional weekly cetuximab to concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung carcinoma: Reporting on the efficacy. Proc Am Soc Clin Oncol 2012;
- [139]. M. A. Socinski, T. E. Stinchcombe, J. S. Halle et al. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (Ind) and concurrent (Conc) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non-small cel lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2009;
- [140]. Sarkaria JN, Schwingler P, Schild SE, et al. Phase I trial of sirolimus combined with radiation and cisplatin in nonsmall cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:751-7
- [141]. Lee JH, Choi KJ, Seo WD, et al. Enhancement of radiation sensitivity in lung cancer cells by celastrol is mediated by inhibition of Hspgo. Int J Mol Med 2011;27:441-6.
- [142]. Everett E. Vokes, James E. Herndon II, Michael J. Kelley, et al. Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukem Group B. I Clin Oncol 2007; 25: 1698-705.

- [143]. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2004-10.
- [144]. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage II non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U. S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5755-60.
- [145]. Collège des Enseignants de Pneumologie – 2021 Item 309 (ex-item 306)  
Tumeurs du poumon, primitives et secondaires
- [146]. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
- [147]. Giraud<sup>1</sup>, C. Faivre-Finn<sup>2,\*</sup>, P. Gustin<sup>3</sup>, C. Le Pechoux<sup>1</sup> Stage III Non-Small Cell Lung cancer: Role of the radiation oncologist<sup>P</sup>
- [148]. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-50

- [149]. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Metaanalysis Trialists Group. Lancet. 1998 Jul 25;352(91)
- [150]. Jougon J, Thumerel M, et al. Voies d'abord chirurgicales antérieures du thorax et cervico-thoraciques Techniques chirurgicales 2004;2 :42-210
- [151]. Giudicelli R., Thomas P, et al. Major pulmonary resection by video-assisted minithoracotomy. J Cardiothorac Surg 1994; 8:254-258
- [152]. A. Seguin-Givelet , P. Girard , R. Caliandro , D. Gossot , J.-B. Stern Suites opératoires en chirurgie thoracique
- [153]. Rodrigo Arriagada<sup>1</sup>, Bengt Bergman, Ariane Dunant, Thierry Le Chevalier, Jean-Pierre Pignon, Johan Vansteenkiste, Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer
- [154]. Timothy Winton<sup>1</sup>, Robert Livingston, David Johnson Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer
- [155]. Gary M Strauss Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances
- [156]. Jean-Yves Douillard<sup>1</sup>, Rafael Rosell, Mario De Lena adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial
- [157]. Westeel V, Verdoni L. Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon. Rev Mal Respir 2012;4:474-478
- [158]. Manuel de cancérologie (Société Marocaine de Cancérologie) Janvier 2017

- [159]. Cancer bronchique non à petites cellules Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique Mise à jour 2021 17<sup>ème</sup> édition
- [160]. Paulina F, Nowicki A. Palliative care in patients with lung cancer Contemp Oncol 2013;17:238-245.
- [161]. A.Ouarssani le cancer bronchique primitif :à propos de de 228 cas ,Expérience du service de pneumologie , thèse pour obtention du doctorat en médecine,Fès ,2016 ,n 135 /16



أطروحة رقم 22/020

سنة 2022

## مكانة العلاج الإشعاعي في علاج سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة المتقدم محليا الغير منتشر (بصدد 36 حالة)

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/01/18

من طرف

الآنسة غيثة بنحربيط علمي  
المزداة في 06 مارس 1997 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات المفتاحية

سرطان الرئة - سرطان الرئة ذو الخلايا الغير الصغيرة - علاج - علاج إشعاعي

### اللجنة

- الرئيس ..... السيدة اعمارة بشرى .....  
أستاذة في علم أمراض الرئة والسل
- المشرف ..... السيدة بحافة ثريا .....  
أستاذة في الطب الإشعاعي
- أعضاء { ..... السيدة الفاطمي هند .....  
أستاذة في علم التشريح المرضي
- ..... السيد الوادوني ياسين .....  
أستاذ في الجراحة الصدرية
- ..... السيد بدر الدين العلمي .....  
أستاذ مبرز في الفيزياء الحيوية
- مساعد-المشرف ..... السيدة زينب العلمي .....  
أستاذة مساعدة في الطب الإشعاعي