



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N°100/016

L'EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE CHU HASSANE II DE FES  
DANS LE CANCER PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES

THESE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/05/2016

PAR

Mme. BENHEDDI MARYAM  
Née le 23 Juillet 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer pulmonaire -Thérapie ciblée - Survie

JURY

M. SMAHI MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique	
M. MELLAS NAWFEL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. ELFATEMI HINDE .....	} JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologie	
Mme. SERRAJ MOUNIA.....	
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	

# PLAN

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	7
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	9
I. Type de l'étude .....	10
II. Critères d'inclusion .....	10
III. Critères d'exclusion.....	10
IV. Recueil des données .....	10
1. Les données démographiques, cliniques et histologiques.....	10
2. Les données radiologiques .....	11
3. Les paramètres biologiques .....	11
4. Les différents traitements reçus .....	11
5. La réponse au traitement .....	11
a. Lésion cible mesurable .....	12
b. Lésion cible non mesurable.....	12
c. Evaluation de la réponse tumorale globale .....	13
d. Analyse statistique .....	14
V. Résultats .....	14
1. Les caractéristiques cliniques et histologiques .....	14
2. Les données radiologiques .....	16
3. Les paramètres biologiques perturbés .....	17
4. Les différents traitements reçus et réponses aux traitements .....	19
5. Survie globale .....	22
6. Survie sans progression .....	23
<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	24
I. Epidémiologie mondiale .....	25
II. Epidémiologie des pays du maghreb .....	29

III. Epidémiologie marocaine .....	32
<b>ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....</b>	<b>37</b>
I. Classification anatomopathologique OMS 2015 .....	39
II. Biologie moléculaire .....	50
a. EGFR .....	51
b. EML4-ALK .....	55
c. Angiogénèse.....	57
d. L'amplification de MET .....	59
e. KRAS .....	59
f. Autres .....	64
<b>BILAN D'EXTENSION ET PRETHERAPEUTIQUE D'UN CANCER BRONCHO-PULMONAIRE</b> .....	<b>66</b>
<b>CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION .....</b>	<b>69</b>
<b>TRAITEMENT .....</b>	<b>73</b>
1. Buts .....	74
2. Moyens thérapeutiques.....	74
a. Chirurgie .....	74
b. La radiothérapie .....	77
c. Traitement médical .....	84
c.1. Chimiothérapie conventionnelle .....	84
c.2. Thérapie ciblée .....	92
c.3. Immunothérapie .....	99
3. Les indications .....	101
<b>RESUMES.....</b>	<b>108</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>115</b>

Listes des figures .....	116
BIBLIOGRAPHIES .....	118

## Abréviations

RCRC	: Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca.
CBNPC	:Cancers bronchopulmonaires non à petites cellules.
BPCO	: Broncho–pneumopathie chronique obstructive.
IHC	: immunohistochimie.
CBPC	: carcinome bronchique à petites cellules.
CNEGC	: carcinome neuroendocrine à grandes cellules.
NE	: neuroendocrine .
SPA/SPB	: surfactant type A et surfactant type B .
EPI	: carcinome épidermoïde.
ADC	: adénocarcinome.
NM	: non mucineux .
M	: mucineux.
PAS	: periodic acid Schiff.
CK7	: cytokeratin.
TTF1	: Thyroid transcription factor 1 .
EGFR	: epidermal growth factor receptor .
KRAS	: V–Ki–ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
PI3K	: Phosphatidylinositol–4,5–bisphosphate 3–kinase.
EML4–ALK	: echinoderm microtubule–associated protein–like 4 anaplastic lymphoma kinase.
CTC	: cellules tumorales circulantes.

<b>OMS</b>	:organisation mondiale de la santé.
<b>IMC</b>	: indice de masse corporelle .
<b>VEMS</b>	: volume expiratoire maximum seconde.
<b>ITK</b>	: inhibiteur de la tyrosine kinase.
<b>SG</b>	: survie globale.
<b>SSP</b>	: survie sans progression.
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie abdominopelvienne.
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positron.
<b>TNEP</b>	: Tumeur neuroendocrine pulmonaire.

# INTRODUCTION

Selon l'OMS, le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes. Il est la cause de 1,3 million de décès par an dans le monde.

Les symptômes les plus fréquents sont la dyspnée, la toux, douleur thoracique, l'hémoptysie et l'altération de l'état général [1].

Les principaux types de cancer du poumon sont le « carcinome à petites cellules » et le « carcinome non à petites cellules ».

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est le tabagisme, y compris au tabagisme passif.

Le cancer du poumon peut être découvert sur les radiographies thoraciques et le scanner. Le diagnostic est confirmé par une biopsie.

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades localisés du cancer bronchique pour le stade I, ou associée à une chimiothérapie adjuvante pour le stade II, la chimiothérapie, seule ou en combinaison avec une radiothérapie, reste le gold-standard du traitement du cancer bronchique aux stades avancés (stades III – IV).

Malgré ces essais thérapeutiques le pronostic reste sombre, et le traitement reste non spécifique, non sélectif et toxique. Par conséquent, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été recherchées.

Le pronostic de la maladie est corrélé à la résecabilité de la tumeur, au stade de la maladie, au type histologique, à la rapidité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, et à l'état général du patient.

# MATERIELS ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de cas atteints d'un cancer bronchopulmonaire traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de fès sur une période de 7ans 2008\_2014 Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de carcinomes pulmonaires .

## **II. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus tout patient ayant >18ans, qui présente un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules et dont le diagnostic histologique a été porté sur des biopsies par endoscopie bronchique ou scanno-guidées.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

## **III. Critères d'exclusion:**

Nous avons exclu dans notre serie les patients chez qui on avait diagnostiqué un cancer pulmonaire à petite cellules.

## **IV. Recueil des données :**

Une base de données Excel a été constituée comportant :

### **1. Les données démographiques, cliniques et histologiques:**

L'âge, le sexe, la date du diagnostic, les antécédents de tabagisme, d'alcoolisme, de canabisme.

d'exposition professionnelle, la notion d'hémoptysie, de douleur thoracique ou dyspnée, le statut de performance, le type histologique.

## **2. Les données radiologiques :**

La classification TNM , l'atteinte métastatique pulmonaire,pleurale, hépatique, osseuse,cérébrale ou autres sites métastatiques et leur nombre de sites métastatiques

## **3. Les paramètres biologiques :**

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophyles et lymphocytes), de plaquettes, le taux de glycémie, d'albuminémie, de calcémie, de LDH, de PAL, la recherche d'EGFR muté.

## **4. Les différents traitements reçus :**

Bithérapies à base de sels de platine (Cisplatine- Etoposide, Cisplatine - Navelbine, Cisplatine - Gemcitabine, Carboplatine - Paclitaxel), monothérapie (Navelbine, Erlotinib), nombre de cures reçues, l'association ou non au Bévacicumab, le traitement par biphosphonates,toxicité aux traitements cités.

## **5. La réponse au traitement :**

La Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie, la survie sans progression, la survie globale et la durée de suivi.

⇒ La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1

## Les critères de réponse RECIST V1.1

### a. Lésion cible mesurable :

Tableau 1 : Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disparition de toutes les lésions cibles</li> <li>Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) &lt; 10 mm</li> </ul>
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$ , en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



### b. Lésion cible non mesurable

Tableau 2 : Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u></li> <li>Petit axe de tous les ganglions &lt; 10 mm, <u>et</u></li> <li>Normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u></li> <li>Absence de normalisation des marqueurs tumoraux</li> </ul>
Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...) )</li> </ul>

c. Evaluation de la réponse tumorale globale :

Tableau 3 : évaluation de la réponse tumorale

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles et des réponses complètes.
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des Réponse partielle + Réponse complète + Stabilité.
- La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date de début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés) par rapport à la date du diagnostic.
- La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.
- La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause ou la date de la dernière nouvelle du patient.

#### **d. Analyse statistique :**

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011

- **Analyse descriptive** : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- **Etude analytique** : tests statistiques de comparaison de fréquences et de moyennes pour comparer les caractéristiques cliniques entre les différents groupes de patients et pour déterminer les facteurs pronostiques indépendants .

### **V. Résultats :**

#### **1. Les caractéristiques cliniques et histologiques :**

Entre Janvier 2007 et Décembre 2014, 280 patients ont été diagnostiqués avec un cancer du poumon au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II Fès.

On a noté un âge médian de 59 ans (31,90) avec une prédominance masculine avec un âge >65 ans dans 25% des cas. Le sexe masculin était prédominant dans 86% des cas (sexe ratio= 6,01). L'indice de masse corporelle (IMC) était < 18,5 kg/ m<sup>2</sup> dans 25% des cas.

La majorité ( 76,1%) des patients étaient tabagiques chroniques (dont 54,6% étaient sevrés). La notion d'alcoolisme a été retrouvée dans 15,36 % des cas dont 65,12% étaient sevrés et le cannabisme dans 6 % des cas dont 69% étaient sevrés.

A noter : 7 patients présentant une exposition professionnelle soit 3% des cas.

La présentation clinique initiale la plus fréquente était la toux (45%), suivie par la dyspnée (31%), les hémoptysies (30%), et la douleur thoracique (24%) .

(Figure 2).

La plupart des patients (62 %) avaient un état général conservé ( $PS \leq 1$ ) dont 6% étaient asymptomatiques.



Figure 1 : répartition des patients selon le score de performance PS

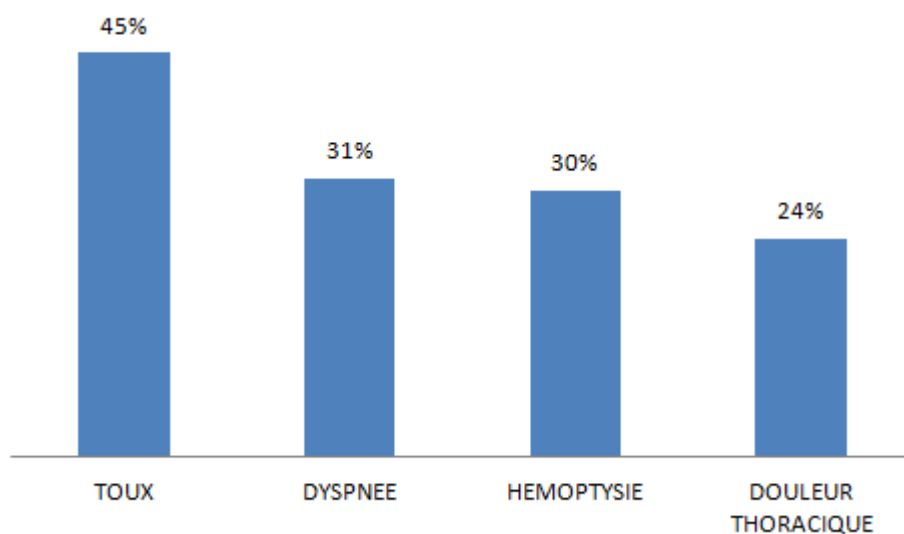


Figure 2 : Signes cliniques révélateurs du cancer du poumon chez nos patients

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (47,1%), suivi de carcinome épidermoïde (26,8%) puis le carcinome peu différencié puis le carcinome neuroendocrine (4,3%).

Il n'y avait aucune différence dans la proportion d'adénocarcinome entre les 2 sexes .

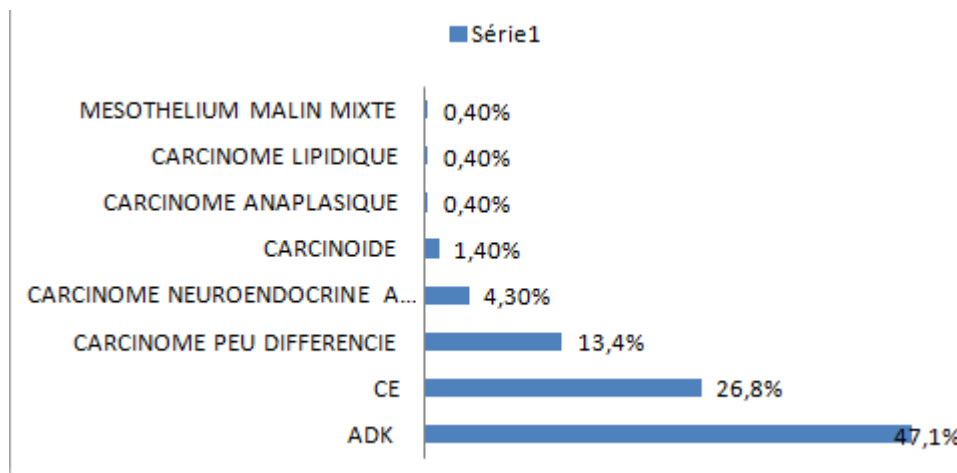


Figure 3 : Répartition des cas selon le type histologique

## 2. Les données radiologiques :

Il a été constaté que, les tumeurs étaient localement avancées dans la majorité des cas. Ainsi, les tumeurs T4 représentaient plus de 60% des cas et l'envahissement ganglionnaire N2 a été retrouvé dans 31,8% des tumeurs , et N3 dans 36,7% des cas.

Tableau 4: Répartition des tumeurs selon les classifications T et N

T	Pourcentage	N	Pourcentage
T1	2%	N1	27,6%
T2	7,5%	N2	31,8%
T3	21%	N3	36,7%
T4	60%	N4	0,36 %

La plupart de nos patients avaient plus d'un site métastatique objectivé lors du bilan d'extension.

Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient celles au niveau du poumon, de la plèvre, de l'os, du cerveau et au niveau du foie et aussi les glandes surrénales. Le nombre de sites métastatiques était  $\geq 2$  dans 47% des cas.

La répartition des différents sites métastatiques est représentée dans la figure suivante.

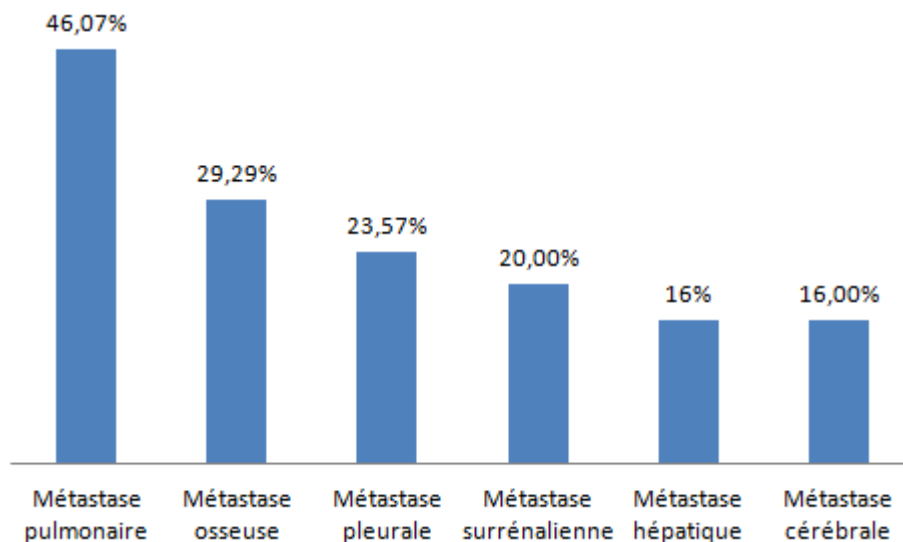


Figure 4 : Répartition des différentes localisations métastatiques

### 3. Les paramètres biologiques perturbés :

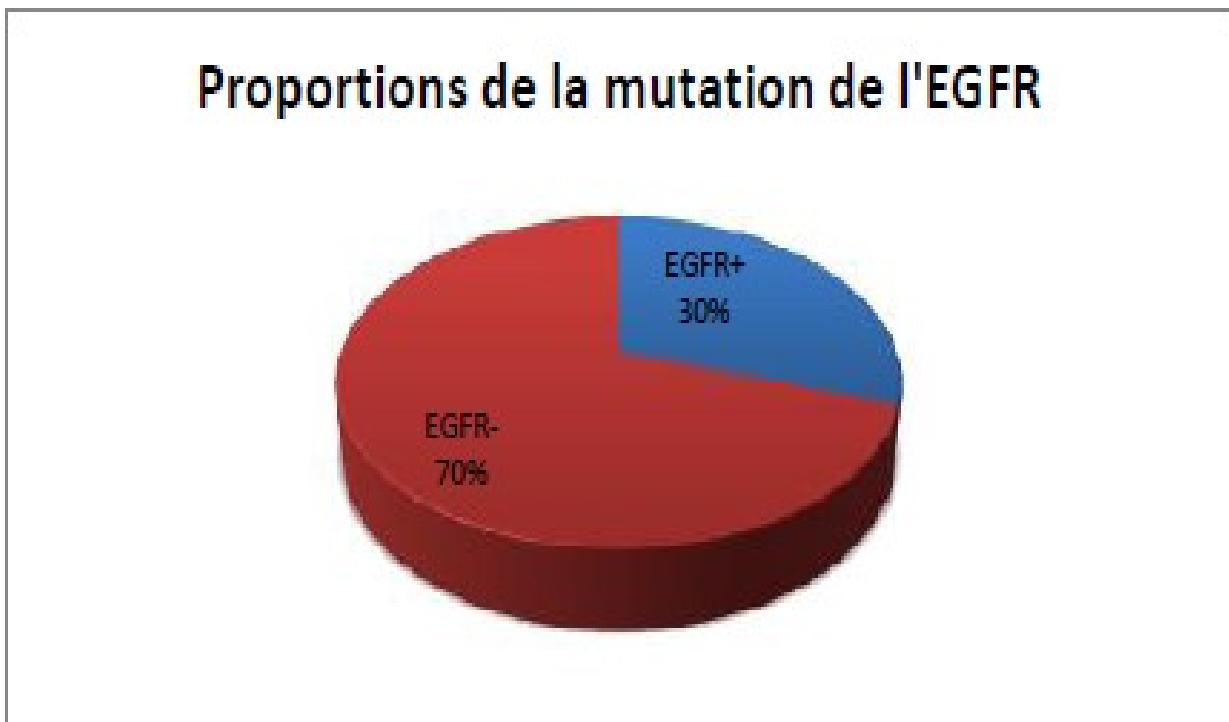
Notre analyse qui a sur les paramètres biologiques perturbés a retrouvé que :

- L'anémie était diagnostiquée chez 55% des patients.
- La lymphopénie a été retrouvée chez 15% des patients.
- La neutropénie a été retrouvée chez 10% des patients.

- Le dosage d'albumine était effectué chez 80 malades ,une hypoalbuminémie était diagnostiquée dans 63% des cas .
- Un taux élevé de LDH a été retrouvé chez 20% des patients.
- Un taux élevé de PAL a été retrouvé dans 57 % des cas.
- L'hypercalcémie a été diagnostiquée dans 15% des cas.

La recherche de la mutation de l'EGFR a abouti aux résultats suivants :

La recherche a été demandé chez 10 patients , 3 cas seulement qui présentaient la mutation et c'étaient toutes de sexe féminin.



**Figure 5** : proportions de la mutation de l'EGFR chez les 10 cas

**Tableau 5: Résultats de la recherche de mutations de l'EGFR selon le cas**

Patients	Mutation
Patient N° 01	Aucune
Patient N° 02	Délétion Exon 19
Patient N° 03	Aucune
Patient N° 04	Aucune
Patient N° 05	Aucune
Patient N° 06	L858 R (Exon 21)
Patient N° 07	Aucune
Patient N° 08	Aucune
Patient N° 09	Aucune
Patient N° 10	Délétion Exon 19

#### **4. Les différents traitements reçus et réponses aux traitements :**

Parmi les patients qui ont eu un traitement spécifique, 184 patients ont eu un doublet à base de sels de platine et 11 ont reçu un traitement par thérapie ciblée (Bévacizumab) en association avec sels de platine.

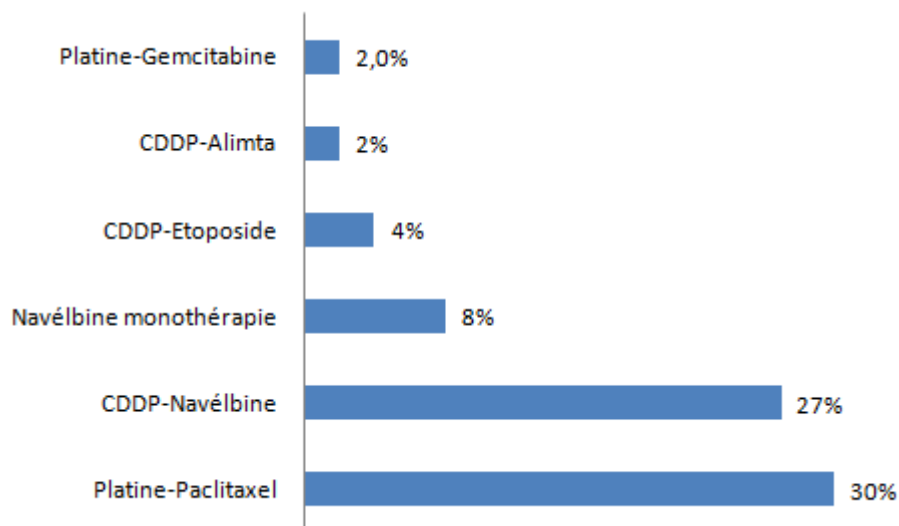
Le nombre moyen des cycles de chimiothérapie cytotoxique reçus était de 2 (1 – 7).

Parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie, 125 patients ont été évalués pour la réponse au traitement, le reste des patients ont été perdu de vue au cours du suivi ou ont abandonné la chimiothérapie en raison de la toxicité des médicaments ou par défaut de moyens.

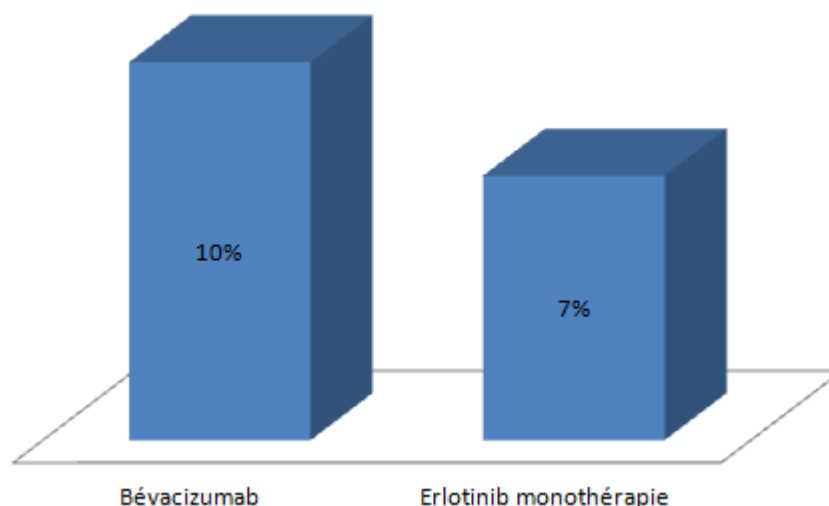
Pour les patients qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation de l'EGFR , et parmi ceux qui ont eu un traitement spécifique (N=9), 06 patients (66.6%) ont

## DANS LE CANCER PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES

reçu un doublet chimiothérapie ,02 patients (22.2%) ont reçu une association thérapie ciblée (Bévacizumab) et chimiothérapie 01 patiente (11.1%) a reçu un traitement par thérapie ciblée (Erlotinib) en première ligne. Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie de première ligne reçus était de 2,9 (1\_5).



**Figure 6 :** Prise en charge thérapeutiques des patients atteints de cancer bronchique : chimiothérapie conventionnelle.



**Figure 7 :** Prise en charge thérapeutiques des patients atteints de cancer bronchique : thérapie ciblée.

Parmi les patients ayant une maladie évaluable (N = 125) on a noté un taux de contrôle de 45% :

2% Réponse complète 4% de réponse partielle, 38% de stabilité , et 56% de progression.

On a noté une réponse partielle chez tous les patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de platine–paclitaxel, et en association avec le Bévacicumab.

Les patients qui ont reçu un traitement de deuxième lignée étaient au nombre de 41 cas.

Le nombre moyen des cycles de chimiothérapie cytotoxique reçus variait entre (1 – 8)cycles.

31 patients étaient mis sous docétaxel ,2 patients sous erlotinib et 2 sous alimta. le reste des patients chacun soit il avait reçu une radiothérapie antalgique ou un geste chirurgical ou perdu de vue.

Parmi les patients ayant reçu une 2<sup>ème</sup> lignée de traitement, 22 patients ont été évalués pour la réponse au traitement, le reste des patients ont été perdu de vue au cours du suivi ou ont abandonné la chimiothérapie en raison de la toxicité des médicaments ou par défaut de moyens.

Parmi les patients ayant une maladie évaluable (N = 22) on a noté :

9% de réponse partielle, 36% de stabilité , et 55% de progression.

Pour les patients qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation de l'EGFR,ceux qui avaient une maladie évaluable (N = 5) on a noté après le traitement de première ligne : une réponse partielle chez 01 cas (20%), une stabilité chez 02 cas (40%), et une progression chez 02 cas (40%), 04 ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne 02 patients ont reçu Docétaxel , et 3 patients étaient sous Alimta .

La survie a été calculée selon Kaplan-Meier. L'étude des facteurs pronostiques en analyse multifactorielle a été faite selon le modèle de Cox.

Après un suivi médian de 48 mois ,la médiane de SG était de 12 mois et de la SSP de 6 mois .

## 5. Survie globale :

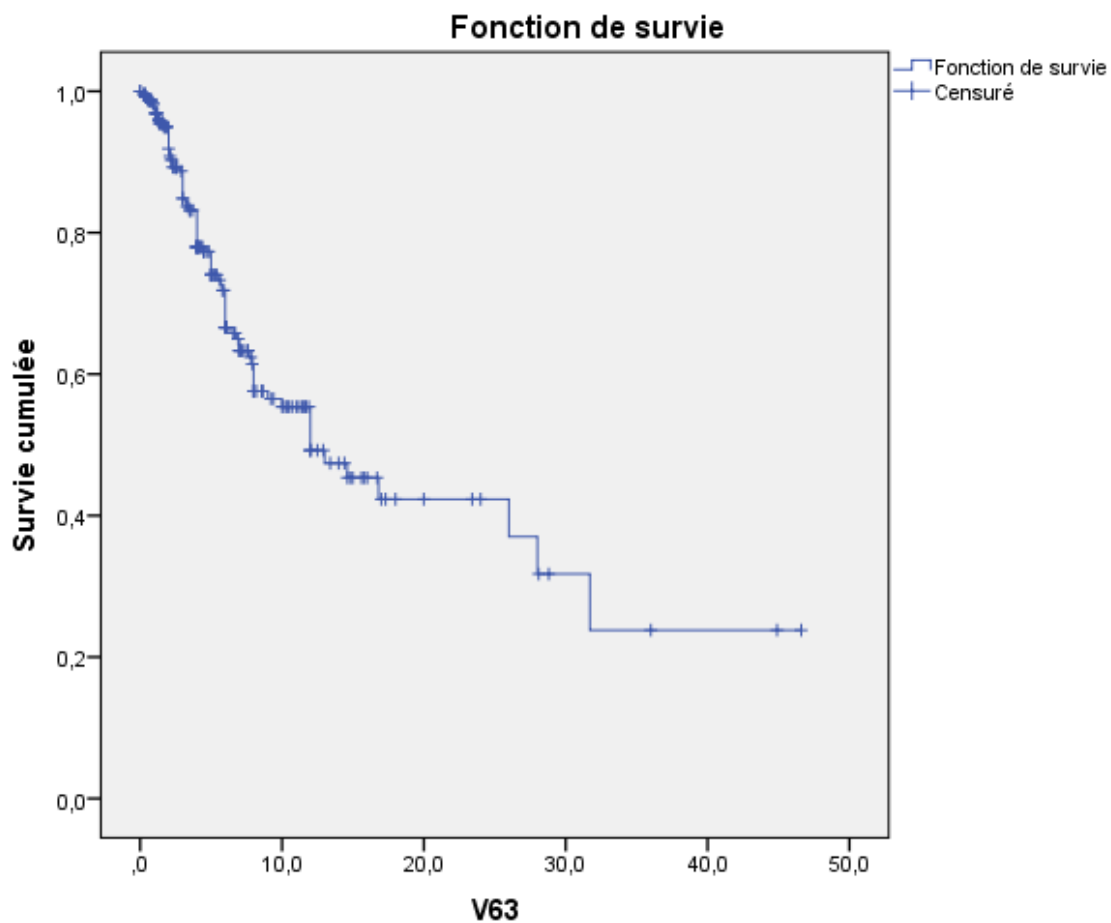
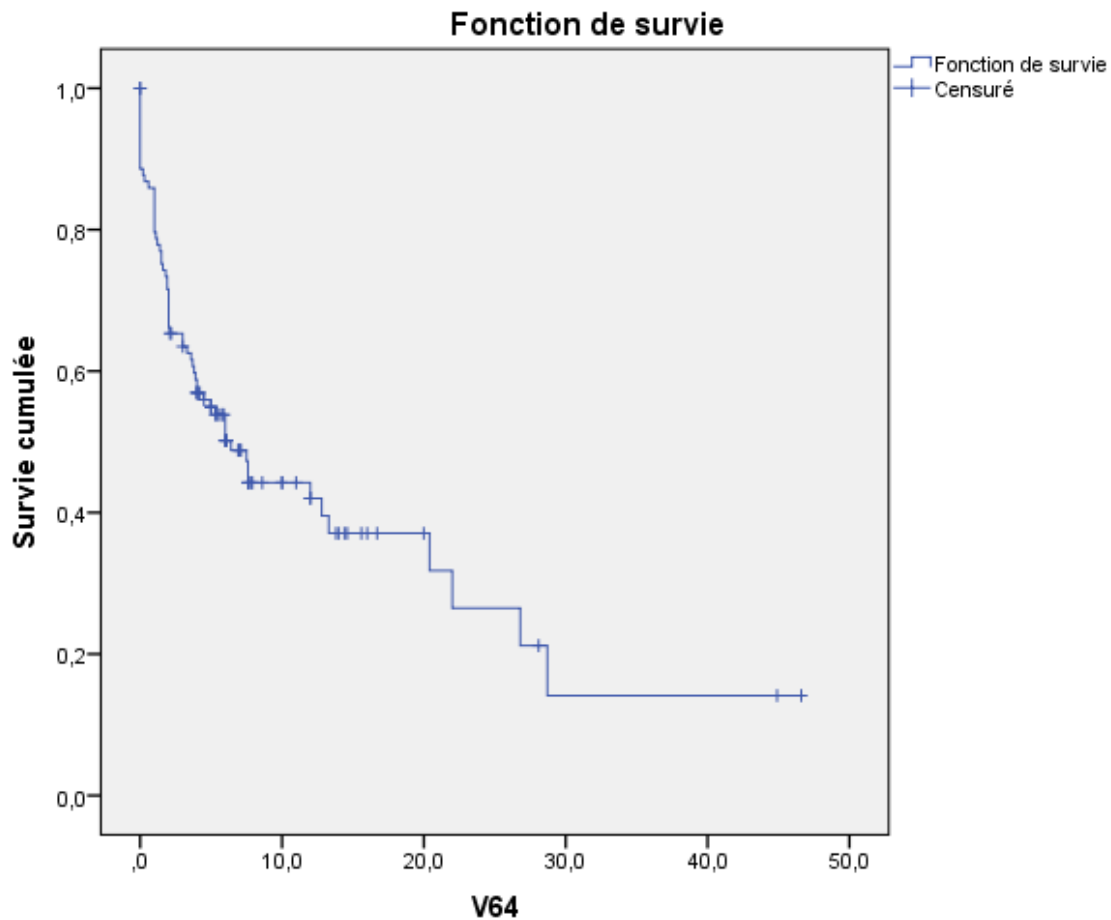


Figure 8 : courbe représentative de la survie globale chez les patients de notre série.

## 6. Survie sans progression :



**Figure 9** : courbe représentative de la survie sans progression chez les patients de notre série.

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques défavorables étaient le statut OMS <2 ( $p=0,023$ ), l'anémie ( $p=0,047$ ) et l'hypo albuminémie ( $p=0,002$ ) .

# EPIDEMIOLOGIE

## **I. Epidémiologie mondiale :**

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

Le cancer du poumon est le premier cancer chez l'homme en termes d'incidence et de mortalité, chez la femme son incidence arrive en 3eme place après le cancer du sein et le cancer colorectal, il arrive en deuxième place apres le cancer du sein en terme de mortalité.

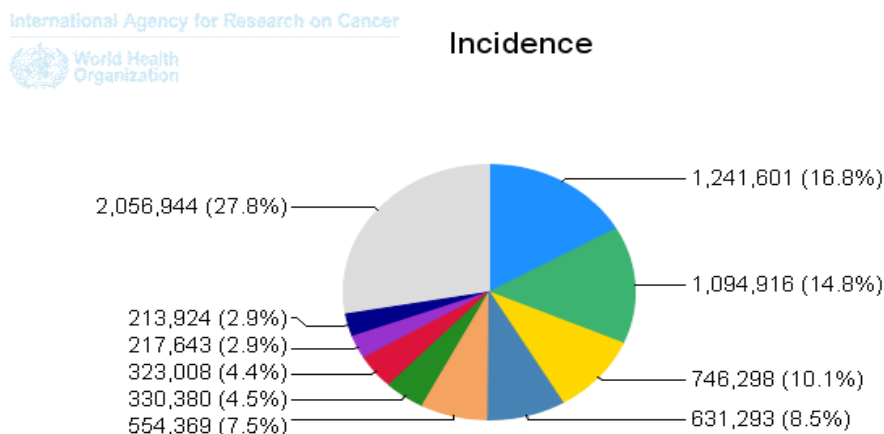
En 2012, le nombre de nouveaux cas a été estimé à 1,82 millions dont 1,24 millions d'hommes et 0 .58 millions de femmes, la mortalité éatit de 1.59 millions de personnes.

Le cancer du poumon représente 13% de l'ensemble de cas de cancer qui ont été diagnostiqués en 2012, et représente un pourcentage de 19,4% de mortalité liée au cancer.

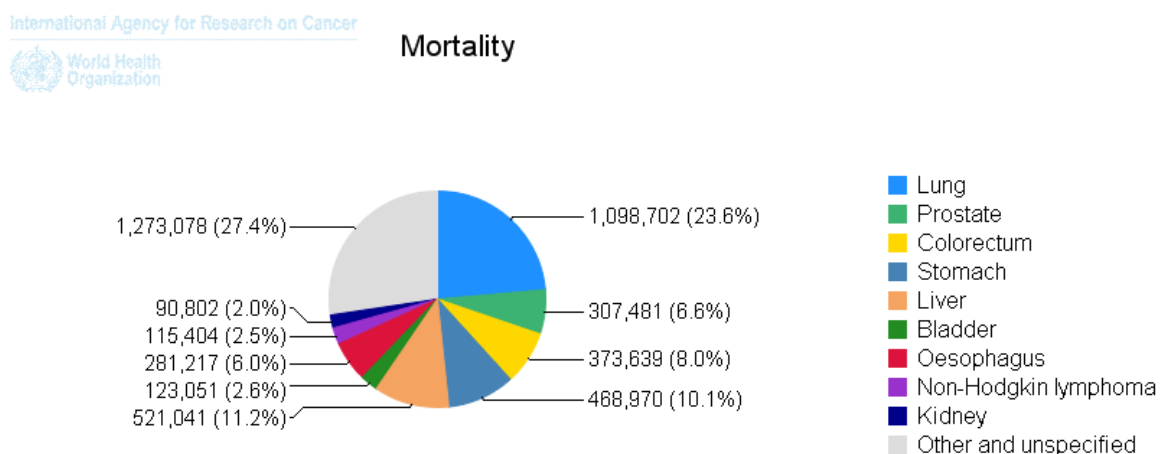
Partout dans le monde, c'est de loin le cancer le plus fréquent chez les hommes avec les taux les plus importants observés en Amérique du Nord et en Europe (en Europe de l'Est en particulier). Des taux modérément haut sont également observés en Australie/Nouvelle-Zélande et dans l'est asiatique (Chine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

**Tableau 6:** Incidence, mortalité et prévalence du cancer du poumon dans le monde en 2012[1].

Estimated numbers (thousands)	Men		Women				Both sexes		
	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5- year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1242	1099	1267	583	491	626	1825	1590	1893
More developed regions	490	417	593	268	210	341	758	627	933
Less developed regions	751	682	674	315	281	286	1066	963	960
WHO Africa region (AFRO)	12	11	10	6	6	5	18	16	15
WHO Americas region (PAHO)	178	149	208	146	113	175	324	262	383
WHO East Mediterranean region (EMRO)	26	23	22	7	6	6	33	29	28
WHO Europe region (EURO)	323	283	343	126	105	133	449	388	476
WHO South-East Asia region (SEARO)	116	104	79	46	42	34	162	146	113
WHO Western Pacific region (WPRO)	588	528	605	251	220	273	839	748	878
IARC membership (24 countries)	514	438	582	279	219	343	794	657	925
United States of America	112	92	140	102	76	128	214	168	269
China	459	422	431	193	175	179	653	597	610
India	54	49	24	17	15	8	70	64	32
European Union (EU- 28)	214	186	234	99	82	106	313	268	340



**Figure 10 :** Nombre total estimé de nouveaux cas et de décès avec des proportions selon les types du cancer, chez les deux sexes confondus, 2012[1].



**Figure 11 :** prévalence estimée de nouveaux cas sur une période de 5 ans selon les types du cancer, chez les deux sexes confondus, 2012[1].

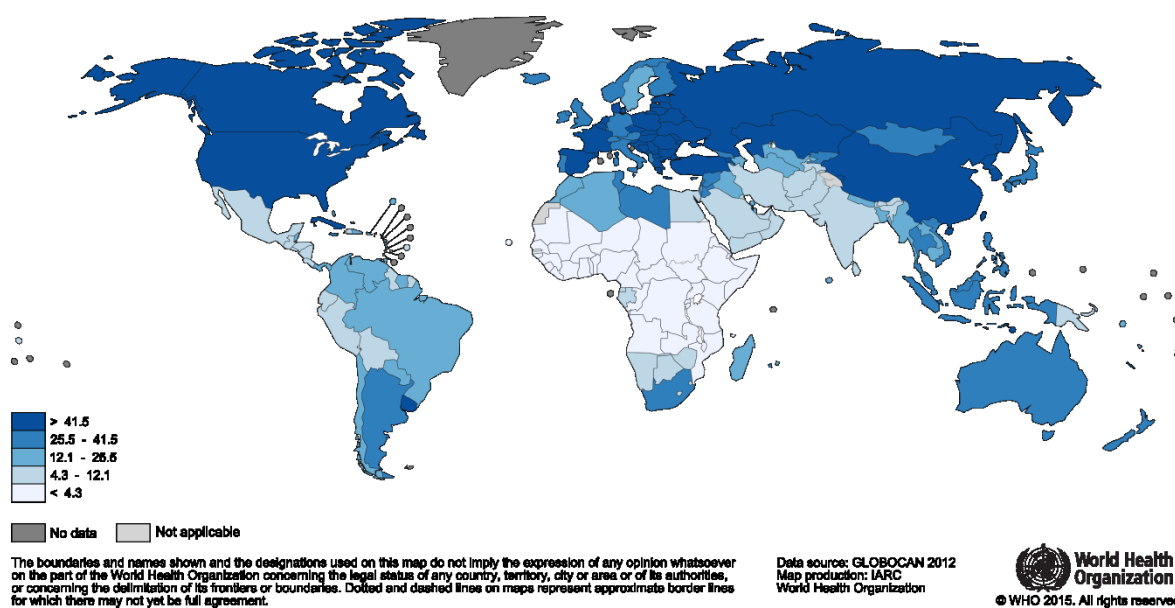


Figure 12 : répartition du nombre total estimé de nouveaux cas dans le monde chez les deux sexes en 2012[1].

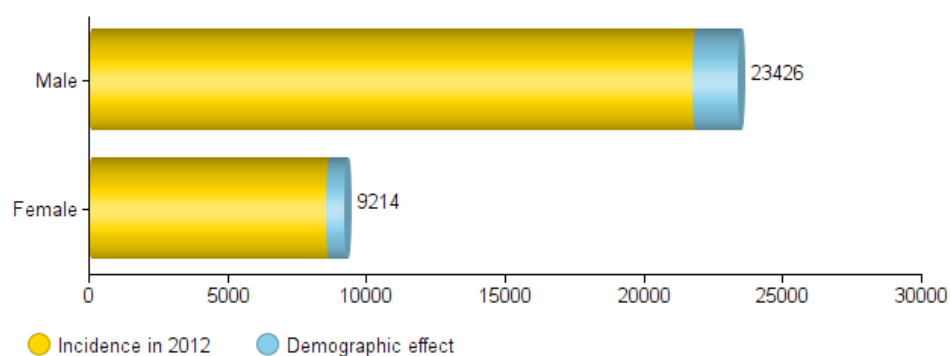
## II. Epidémiologie des pays du maghreb :

Tableau7 : L'incidence du cancer du poumon

Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		21756	8558	30314
	ages < 65	13014	4847	17861
	ages ≥ 65	8742	3711	12453
2015		23426	9214	32640
	ages < 65	14231	5253	19484
	ages ≥ 65	9195	3961	13156
	Demographic change	1670	656	2326
	ages < 65	1217	406	1623
	ages ≥ 65	453	250	703

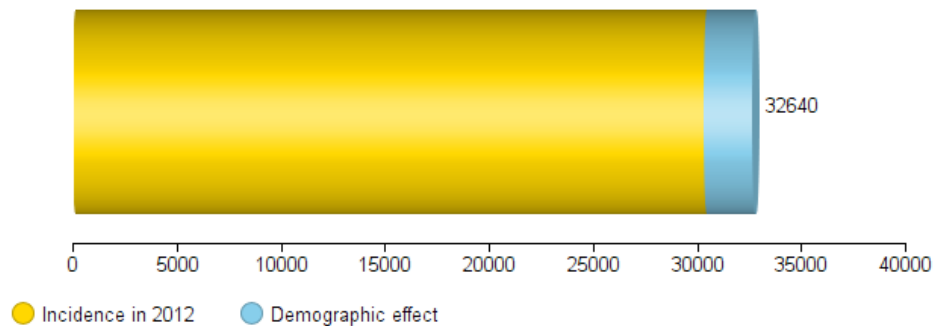
GLOBOCAN 2012 (IARC) - 1.10.2015

International Agency for Research on Cancer  
Africa  
Lung Health  
Number of new cancers in 2015 (all ages)



GLOBOCAN 2012 (IARC) (1.10.2015)

International Agency for Research on Cancer  
 Africa  
 Lung Health  
 Number of new cancers in 2015 (all ages) - Both sexes



GLOBOCAN 2012 (IARC) (1.10.2015)

Figure 13 : L'incidence du cancer du poumon en afrique chez les deux sexes en 2015

### La mortalité :

Tableau 8 : taux de mortalité au niveau de l'afrique par le cancer bronchique chez les deux sexes et selon l'age

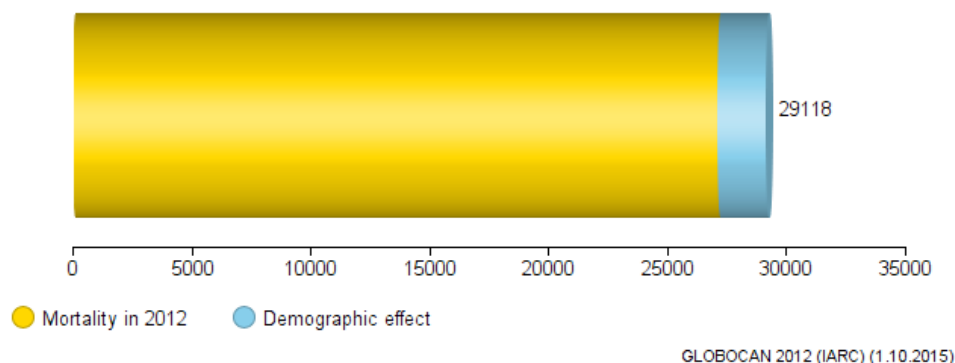
Year	Estimated number of cancer deaths (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		19430	7653	27083
	ages < 65	10983	4127	15110
	ages >= 65	8447	3526	11973
2015		20883	8235	29118
	ages < 65	12009	4473	16482
	ages >= 65	8874	3762	12636
	Demographic change	1453	582	2035
	ages < 65	1026	346	1372
	ages >= 65	427	236	663

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 1.10.2015

International Agency for Research on Cancer



Africa  
Lung Health  
Number of cancer deaths in 2015 (all ages) - Both sexes



International Agency for Research on Cancer



Africa  
Lung Health  
Number of cancer deaths in 2015 (all ages)

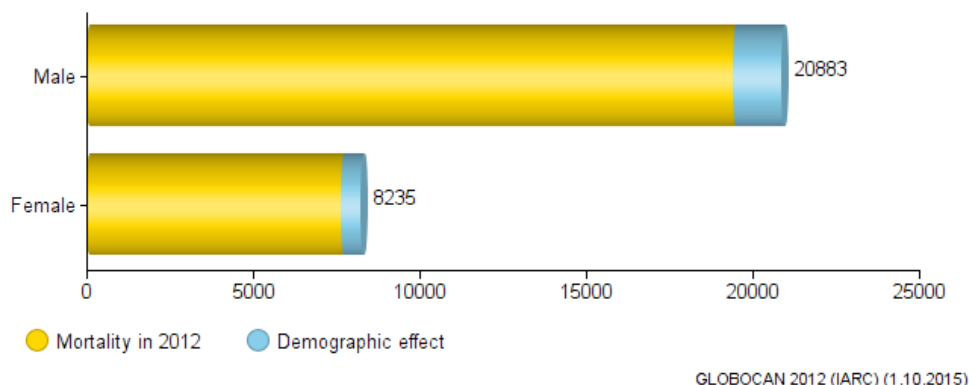


Figure 14 : taux de mortalité par le cancer bronchique en afrique chez les deux sexes pour tout âge

### III. Epidémiologie marocaine :

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. Selon les données du RCRC, le cancer du poumon est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme, il représente 22,1% de l'ensemble des cancers.

**Tableau 9:** Incidence du cancer du poumon chez l'homme, RCRC, 2005 - 2007

	2005	2006	2007	Total
<b>Nombre de cas</b>	373	380	389	1142
Incidence brute	20,7	20,8	21	20,8
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	3,47	3,41	3,47	3,45
Incidence standardisée sur la population marocaine	19,5	19,6	19,5	19,5
Incidence standardisée sur la population mondiale	26	25,9	25,9	25,9
Pourcentage par rapport au total des cancers	22,2	21,3	18,7	20,7
Pourcentage par rapport au total des cancers	23,4	22,7	20,1	22,1

**Tableau 10 : Incidence du cancer du poumon chez la femme, RCRC, 2005 – 2007**

	2005	2006	2007	Total
<b>Nombre de cas</b>	51	46	51	148
Incidence brute	2,7	2,4	2,7	2,6
Incidence cumulée 0–74 ans (%)	0,46	0,29	0,31	0,35
Incidence standardisée sur la population marocaine	2,6	2,2	2,4	2,4
Incidence standardisée sur la population mondiale	3,3	2,7	2,8	2,0
Pourcentage par rapport au total des cancers	2,6	2,2	2,2	2,3
Pourcentage par rapport au total des cancers	2,6	2,3	2,3	2,4

**Selon le Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca Années : 2005–2006–2007 :**

Répartition des cas de cancer du poumon selon l'âge et le sexe :

La moyenne d'âge pour le cancer du poumon chez les hommes a été de 59,5 ans les patients âgés de moins de 50 ans représentent 18,3% des cas.

L'incidence augmente proportionnellement avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme, alors qu'il reste rare chez le sujet jeune avant l'âge de 30 ans.

Il faut signaler la prédominance du carcinome épidermoïde chez l'homme (35,4%) alors que chez la femme on a noté la fréquence de l'adénocarcinome (36,9%)

**Alors que dans notre serie :**

On a noté un âge médian de 59 ans (31,90) avec une prédominance masculine avec un âge >65 ans dans 25% des cas. Le sexe masculin était prédominant dans 86% des cas (sexe ratio= 6,01).

Par contre l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (47,1%), suivi de carcinome épidermoïde (26,8%).

#### **Selon le registre des cancers de la Région de Rabat années 2006–2008 :**

Le poumon est la localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe masculin (19%). Son incidence et son risque cumulé 0–74 ans sont 10 fois plus élevés chez l'homme que chez la femme. L'incidence du cancer du poumon chez l'homme augmente nettement avec l'âge jusqu'à atteindre 165 pour 100 000 après 75 ans.

Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome (42%) ou d'un carcinome épidermoïde (29%). Au moins la moitié des cas sont au stade de métastases au moment du diagnostic.

Au Maroc comme dans les autres pays nord africains, l'incidence du cancer du poumon, en particulier chez les femmes, reste inférieure à celle observée dans d'autres pays en Europe, en Amérique du nord et en Extrême-Orient.

Tableau 11 : incidence du cancer du poumon à rabat [3].

**Incidence du cancer du poumon (Rabat, 2006-2008)**  
 مُعدّل الإصابة بسرطان الرئة (الرباط، 2006-2008)

	Total مجموع	Hommes رجال	Femmes نساء	
Nombre de cas	262	236	26	عدد الحالات
Age médian	58	59	57	السّن الوسيط
Incidence brute*	13,6	25,4	2,6	مُعدّل الإصابة الخام*
Incidence standardisée sur la population mondiale*	13,1	24,8	2,5	مُعدّل الإصابة حسب التوزيع العمري العالمي*
Incidence standardisée sur la population marocaine*	10,8	20,0	2,1	مُعدّل الإصابة حسب التوزيع العمري المغربي*
Risque cumulé 0-74 ans (%)	1,6	3,0	0,3	الإختطار التراكمي 0 - 74 سنة (%)

**Cancer du poumon : Distribution des cas par tranches d'âge et par sexe (Rabat, 2006-2008)**

سرطان الرئة : توزيع الحالات حسب الفئة العمرية والجنس (الرباط، 2006-2008)

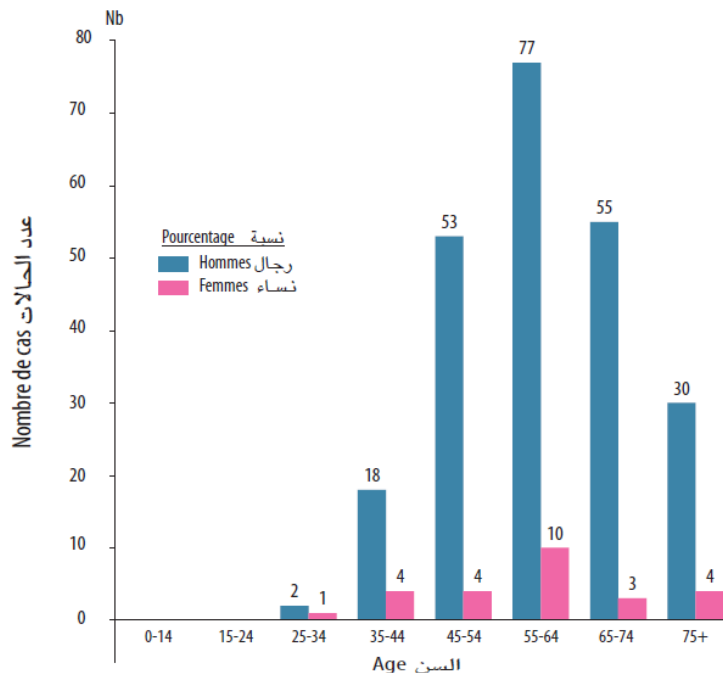


Figure 15: distribution des patients atteint du cancer pulmonaire selon l'âge et le sexe [3].

Distribution et incidence du cancer du poumon par tranches d'âge et par sexe (Rabat, 2006-2008)  
 توزيع ومعدل الإصابة بسرطان الرئة حسب الفئة العمرية والجنس (الرباط، 2006-2008)

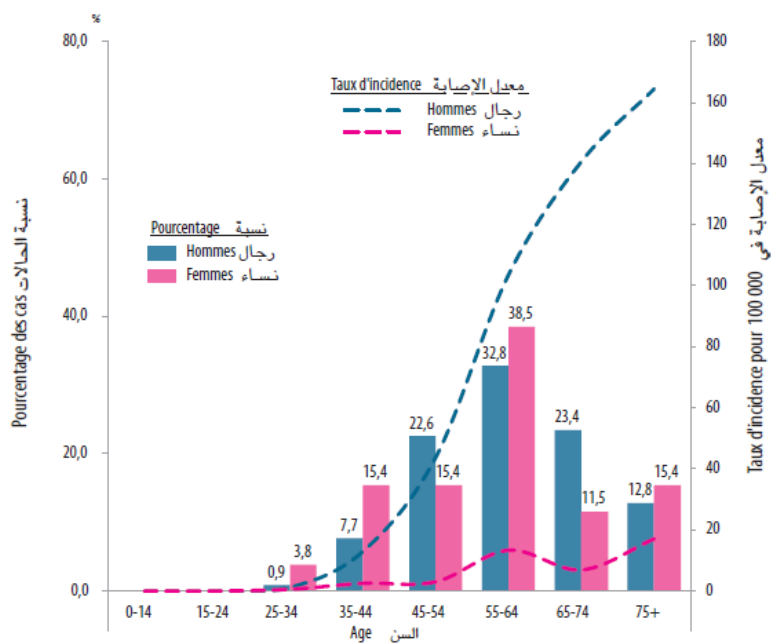


Figure 16: distribution des patients atteint du cancer pulmonaire selon l'âge et le sexe [3].

# ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes dits « non-à petites cellules », qui dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire ils présentent 80% de l'ensemble des tumeurs malignes du poumon, et les carcinomes dits « à petites cellule » qui regroupent plusieurs catégories de cancer présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et ultrastructurales communes.

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

Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons. On distingue le cancer épidermoïde (carcinome épidermoïde) et le cancer non épidermoïde principalement l'adénocarcinome.

Cette distinction a d'importantes implications thérapeutiques.

le cancer du poumon non à petites cellules représente 80 à 85 % de tous les cas de cancers du poumon [4].



architecturale et des anomalies cytonucléaires des cellules malpighiennes. On distingue les **dysplasies légères, moyennes ou sévères**.

La dysplasie sévère peut être considérée comme un **carcinome in situ** (ou intra-épithélial). Dans ce cas, il n'y a pas de rupture de la lame basale et d'infiltration tumorale du chorion.

#### Formes macroscopiques :

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

Classiquement c'est une tumeur centrale ou proximale ( se localise essentiellement au niveau des grosses bronches) mais ce n'est pas toujours le cas.

C'est une tumeur grisâtre, plus ou moins bourgeonnante, ulcérée, infiltrante fréquemment nécrosée (il existe des formes excavées) [6].

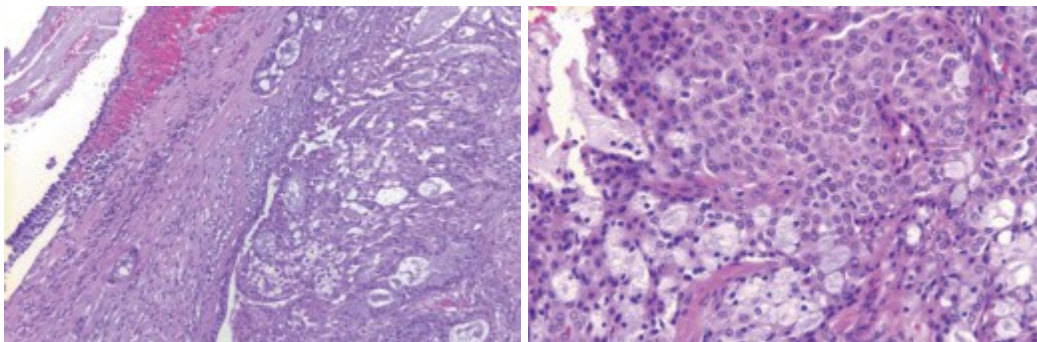


**Figure 18 :** un carcinome epidermoide C'est une tumeur grisâtre, plus ou moins bourgeonnante, ulcérée, infiltrante le parenchyme [6].

### Formes histologiques :

Le carcinome épidermoïde peut être bien, moyennement, peu différencié (réalisant des ponts intercellulaires et/ou kératinisation).

Cette prolifération tumorale réalise des massifs pleins ou excavés par une **nécrose centrale**. Ils sont constitués de cellules de grandes tailles qui ressemblent plus ou moins à des cellules malpighiennes. On retrouve notamment des ponts d'union intercellulaires et une production de kératine par les cellules tumorales sous la forme d'une dyskératose (kératinisation de cellules isolées) ou d'une parakératose (cellule kératinisée à noyau pycnotique). Selon le degré de différenciation, on distingue les tumeurs bien, moyennement et peu différenciées et selon le degré de kératinisation, des formes kératinisantes, non ou peu kératinisantes [7].



**Figure 19 :** coupes histologiques d'un carcinome épidermoïde montrant un contact intime trachéobronchique [7].

### Colorations spéciales :

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

### Diagnostics différentiels :

**Métastases d'un carcinome épidermoïde :** en cas de nodule périphérique, il peut s'agir d'une métastase. Le bilan à la recherche d'une tumeur primitive est facile

car correspondant à des sites d'accès facile : tumeurs ORL buccales, oesophage, col utérin.

**Carcinome à grandes cellules** : c'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant, non kératinisant. Il n'y a pas de pont d'union entre les cellules tumorales [7].

## **2. Adénocarcinome**

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne à différenciation glandulaire avec ou sans sécrétion de mucus.

### **Macroscopie :**

Masse le plus souvent périphérique, lobulée, bien limitée, grisâtre à la coupe, avec un centre fibrosé. Parfois une rétraction de la plèvre en regard de la masse est possible.

L'adénocarcinome peut se développer soit à partir d'une fibrose sous jacente, soit une cicatrice localisée ou une fibrose interstitielle diffuse.



**Figure 20:** différentes coupes macroscopique d'un adénocarcinome à localisation bronchioalvéolaire [8].

### **Histologie :**

L'adénocarcinome est le type le plus courant de cancer du poumon non à petites cellules. Il apparaît habituellement dans les cellules du poumon situées sur la partie externe (périphérie) du poumon.

Il existe plusieurs types d'adénocarcinome. On les regroupe généralement selon l'apparence des cellules tumorales observées au microscope :

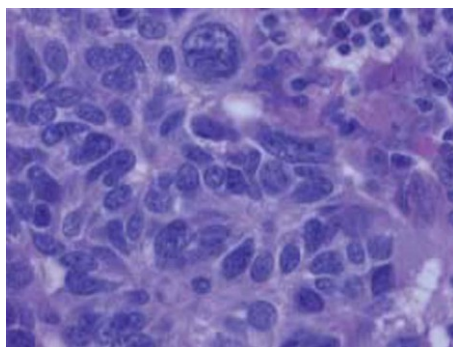
- acineux – les cellules présentent des structures minuscules semblables à des sacs;
- papillaire – les cellules présentent de petites saillies en doigts de gant;
- micropapillaire – il ressemble à l'adénocarcinome papillaire sauf que les saillies sont très petites;
- solide – il possède des structures épaisses en forme de nid.

La plupart des adénocarcinomes présentent plus d'un des aspects précédents et sont appelés adénocarcinomes mixtes [8].

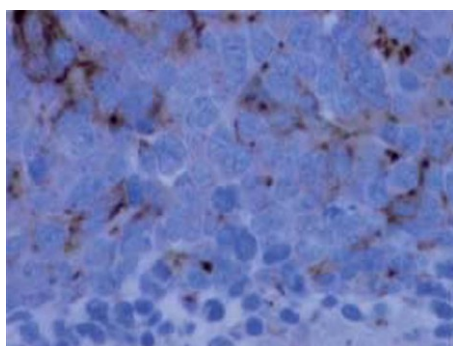
#### Cytologie :

Les cellules de l'adénocarcinomes peuvent être simples ou disposées en trois dimensions formant des morulae, des acini, des pseudopapilles ou des vraies papilles avec des noyaux de cellules fibrovasculaires. Le cytoplasme est relativement abondant peut contenir des granules ou une vacuole dont la taille est variable.

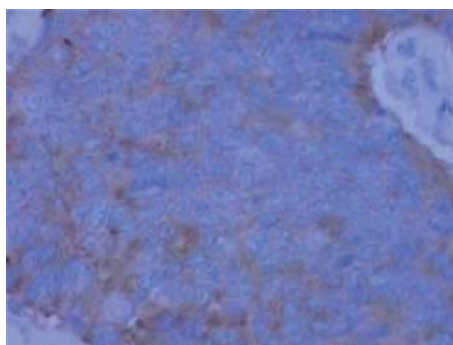
Le noyau est généralement unique, excentrique, rond à ovale aux contours relativement lisses avec des irrégularités nucléaires minimales. La chromatine a tendance à être finement granuleuse et uniformément dispersée dans les tumeurs mieux différenciées, et avec une distribution irrégulière ou hyperchromatique dans les tumeurs peu différenciées [7-8].



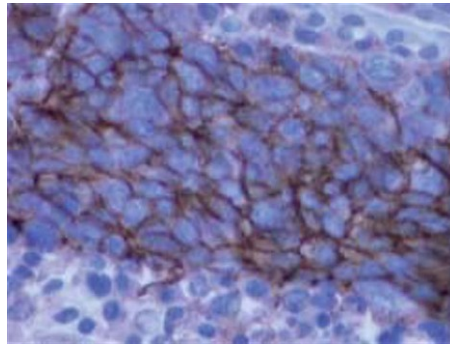
**Figure 21** : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) HESx400 [8].



**Figure 22** : CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la chromogranine. Marquage cytoplasmique en rares grains (x 400)[7].



**Figure 23** : CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la synaptophysine. Marquage cytoplasmique diffus de faible intensité (x 400) [8].



**Figure 24 :** CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la NCAM. Marquage membranaire en cadre précis de toutes les cellules tumorales (x 400) [8].

### **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 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 mieux différenciées. Dans les cas TTF1- positifs, une thyroglobuline négative permet d'exclure un cancer de la thyroïde métastatique<sup>15</sup>.

L'immunohistochimie (IHC) est devenue une technique d'appoint indispensable en anatomie pathologique. Elle ne peut être interprétée qu'en fonction des orientations diagnostiques cliniques et morphologiques.

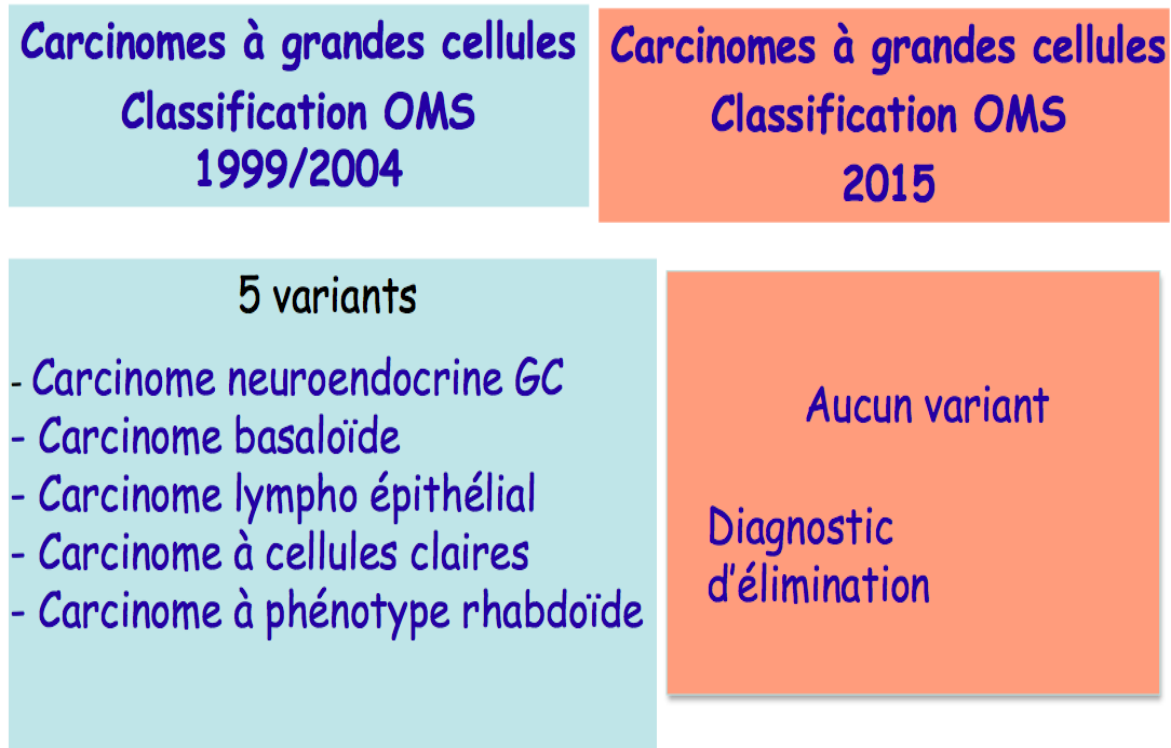
### **2. Carcinomes à grandes cellules :**

Le carcinome à grandes cellules est défini par tout carcinome non à petites cellules indifférencié.

Macroscopiquement, il se présente par une volumineuse masse périphérique rose à la coupe le plus souvent nécrosée.

Sur le plan histologique, c'est une tumeur indifférenciée, avec des cellules de grande taille groupées en travées ou lobules séparés par un stroma d'aspect varié. quelques vacuoles de mucus peuvent être mises en évidence.

Les nucléoles sont proéminents.



**Figure 25** : changement de la classification anatomopathologique en ce qui concerne les carcinomes à grandes cellules [9-12].

### 3. Différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde :

Dans le cadre des CBNPC, le diagnostic carcinome épidermoïde versus adénocarcinome n'a pas de conséquence majeure pour le choix de la chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante dans ces tumeurs de prise en charge chirurgicale. Mais cette distinction aura toutefois son importance dans le raisonnement primitif versus secondaire chez un patient ayant des antécédents tumoraux, ou dans la décision d'une thérapeutique ciblée.

Si différenciation architecturale glandulaire, mucosécrétion (colorations histochimiques PAS-PAS diastase) et kératinisation sont absentes, l'utilisation de cytokératines de bas ou haut poids moléculaires pourront apporter des arguments (tableau I) de même que l'utilisation du TTF1.

Au total, les anticorps utiles dans cette première réflexion sont les marqueurs neuroendocrines, les cytokératines de bas et haut poids moléculaire, éventuellement l'antigène leucocytaire commun et le TTF1 [10].

**Tableau 12 :** Fréquence des altérations génétiques en fonction du type histologique[9,10,11 ,12].

TTF1	P63	P40	CK5/6	Diagnostic (chirurgie)	Diagnostic (biopsie/cytologie)
Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	Négatif	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Positif (focal ou diffus)	Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	<b>Adénocarcinome</b>	
Positif (focal ou diffus)	Positif (focal ou diffus)	Positif focal	Négatif	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Positif (focal ou diffus)	Négatif	Négatif	Positif (focal)	Adénocarcinome	CBNPC, plutôt adénocarcinome
Négatif	Positif diffus pour chacun des anticorps ci-dessus			Carcinome épidermoïde	CBNPC, plutôt carcinome épidermoïde
Négatif	Positif focal pour chacun des anticorps ci-dessus			<b>Carcinome épidermoïde</b>	
Négatif	Négatif	Négatif	Négatif	grandes cellules, néant	autre précision (NOS)
Pas de coloration	Pas de coloration	Pas de coloration	Pas de coloration	Carcinome à grandes cellules sans coloration additionnelle	CBNPC, sans autre précision (NOS) (pas de coloration disponible)

*D'après classification OMS 2015*

#### 4. Tumeurs neuroendocrines pulmonaires :

- Le diagnostic de TNEP repose sur les critères architecturaux et cytologiques de la prolifération et sur la mise en évidence de grains neurosécrétoires dans le cytoplasme des cellules tumorales.
- La mise en évidence des grains neurosécrétoires dans les cellules tumorales a été grandement facilitée par l'immunomarquage, de réalisation rapide et fiable, qui a avantageusement remplacé depuis plusieurs années les colorations histochimiques (coloration de Grimélius) de faible sensibilité.
- La microscopie électronique demeure le gold standard pour la détection des grains neurosécrétoires, mais n'est plus couramment pratiquée du fait de sa mise en œuvre très longue.
- L'immuno-histochimie ne permet pas de distinguer les sous-types histologiques de tumeurs neuro-endocrines. Elle sert à distinguer les TNEP d'autres tumeurs morphologiquement comparables, notamment les carcinomes non neuro-endocrines et les lymphomes.
- Le diagnostic de TNEP requiert la positivité d'au moins l'un des marqueurs neuro-endocrines validés en pratique courante (chromogranine, synaptophysine, CD56/ N CAM). Conjuguée à la négativité des marqueurs de tumeurs non neuro-endocrines, la rentabilité diagnostique de l'immuno-histochimie est excellente[11].

**Tableau 13** : principaux marqueurs immuno-histochimiques utilisés pour la caractérisation des TNEP et leurs diagnostics différentiels [9,10,11,12].

	MNE	CK	TTF-1	CD45
TCT	+ 100 %	+ 80 %	+/-	-
TCA	+		+	-
CNE-PC	+ 60 %	+	+ 85 %	-
CNE-GC	+ 100 %	+	+ 50 %	-
Hyperplasies lymphoïdes et LNH	-	-	-	+
C. épidermoïde	-	+	-	-
C. basaloïde	-	+	-	-

*MNE : marqueurs neuro-endocrines, CK : cytokératines de large spectre.*

Dans la pratique, trois marqueurs neuro-endocrines sont reconnus pour leur sensibilité, leur spécificité et leur application sur coupe en paraffine, permettant l'utilisation en routine :

La **chromogranine**, marqueur associé aux granules de sécrétion, parfois négatif dans les CNE de haut grade.

La **N-CAM** (neural cell adhesion molecule), reconnue par l'anti-CD56, est présente dans la plupart des cellules neuro-endocrines normales ainsi que la plupart des TNE.

La **synaptophysine** est une glycoprotéine présente dans les vésicules pré-synaptiques neuronales et les petites vésicules claires des cellules neuro-endocrines normales et néoplasiques. Son expression est indépendante des deux précédents marqueurs.

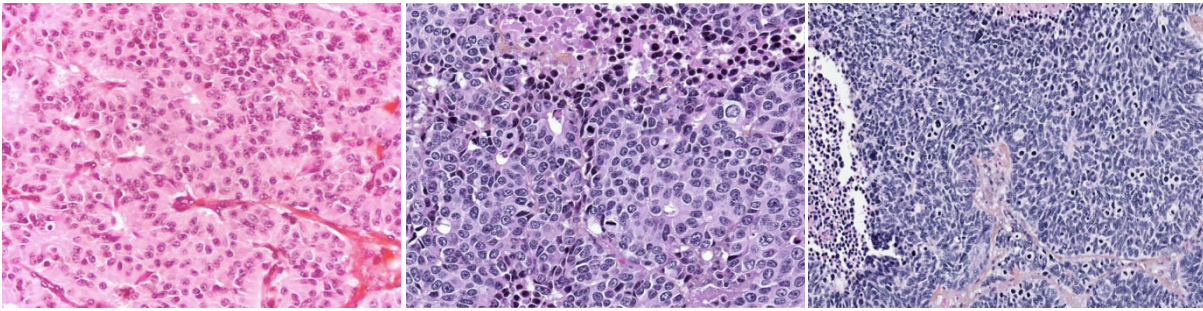


Figure 26: coupes histologiques d'un carcinome neuroendocrine pulmonaire [9–12].

## II. Biologie moléculaire :

Au cours des dernières années, la prise en charge des patients atteints de carcinomes pulmonaires localement avancés ou métastatiques a évolué en prenant en compte non seulement la classification histologique mais aussi moléculaire des lésions.

Le premier sous-groupe moléculaire est ainsi défini par l'existence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) et une réponse majeure aux inhibiteurs du site tyrosine kinase qui ciblent l'EGFR. Depuis, d'autres altérations génétiques, potentiellement cibles directes ou indirectes de médicaments, ont été identifiées (KRAS, HER2, BRAF, PIK3CA, ALK, ROS, RET. . .) et le typage moléculaire des tumeurs pulmonaires est devenu une routine en pratique de soin.

D'autres mutations de gènes intervenant en aval de la voie de signalisation EGFR sont également impliquées dans la cancérogénèse du poumon.

En effet n'importe quelle mutation activatrice intervenant dans la voie EGFR/RAS/RAF peut contribuer à la pathogénèse de certains cancers du poumon. Ceci introduit le fait que la présence d'altérations moléculaires supplémentaires, peut diminuer l'efficacité du traitement par ITK sur des tumeurs avec mutations de l'EGFR. Les altérations les plus fréquentes sont les mutations du gène de KRAS,

celles du gène de HER2, celles de BRAF, celles de PIK3CA, la fusion du gène ALK mais aussi l'amplification de MET et la surexpression de IGFR1.

a. EGFR :

Le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) :

C'est un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale.

L'EGFR, également appelé HER1, est une protéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 7.

C'est un élément clé de la voie de signalisation impliquée dans la formation et le développement de nombreux cancers.

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.

En cas de mutation activatrice, cette protéine entraîne une cascade des signaux favorisant, la prolifération cellulaire, le recrutement de nouveaux vaisseaux et la capacité des cellules à passer dans la circulation.

En bloquant ces récepteurs, on peut entraver la multiplication des cellules tumorales.

La recherche de la mutation de l'EGFR a abouti aux résultats suivants :

La recherche a été demandée chez 10 patients , 3 cas seulement qui présentaient la mutation et c'étaient toutes de sexe féminin.

Dans le cancer du poumon non à petites cellules :

**Une surexpression de l'EGFR :**

Elle est présente dans 40 à 80 % des cas mais plus fréquemment dans les carcinomes de type épidermoïde, 84 % des cas, que dans les adénocarcinomes, 65%

des patients. Elle n'est jamais mise en évidence dans les carcinomes à petites cellules.

Une sur-expression de l'EGFR à la membrane des cellules est retrouvée dans 40 à 80 % des CBNPC et l'augmentation du nombre de copies du gène est plus fréquente dans le sous-type épidermoïde [8].

#### **Les mutations activatrices de l'EGFR :**

Elles provoquent "l'addiction oncogénique", c'est-à-dire la dépendance de la cellule cancéreuse à cette anomalie pour sa croissance et sa survie.

Elles sont plus fréquentes en cas d'adénocarcinomes, 23 % des cas, chez la femme, 26 % des cas, chez les non-fumeurs avec 35 % des cas et chez les patients d'origine asiatique.

Elles sont localisées au niveau de l'exon 2, de l'exon 18, de l'exon 19 et de l'exon 20.

En 2004, l'identification des mutations activatrices de l'EGFR et la mise en évidence d'une association entre la présence de ces mutations et la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR (Iressa® et Tarceva®) a été un événement clé dans la cartographie moléculaire des CBNPC et plus particulièrement des adénocarcinomes [13].

Il est rapidement apparu que la présence d'une mutation de l'EGFR définissait un sous-groupe particulier de patients, plus souvent des femmes, peu ou non exposé au tabac, souvent d'origine asiatique et porteurs d'un adénocarcinome avec une composante bronchiolo-alvéolaire [14].

Par ailleurs, les mutations de l'EGFR sont exclusives d'une autre altération génétique driver (KRAS, ALK, BRAF) dans plus de 99 % des cas [15].

La fréquence des mutations de l'EGFR dans les adénocarcinomes est comprise entre 15 et 20 % dans la population caucasienne[16]. , les données de l'INCa rapportent en 2011 sur plus de 20 750 typages un taux de mutation moyen de 10 % (5,1 %—13,5 %) dans la population française La fréquence est supérieure à 70 % chez les patients non fumeurs d'origine asiatique[17].

Les mutations activatrices de l'EGFR sont localisées au sein du domaine tyrosine kinase entre l'exon 18 et l'exon 21.

Plus de 85 % des altérations sont décrites sur 2 loci : l'exon 19, au sein duquel sont identifiées des délétions en phase emportant 9 à 24 paires de bases soit 3 à 8 acides aminés localisés autour du motif « ELREA », et une mutation faux-sens qui modifie la leucine en position 858 en arginine (p.L858R).

La deuxième classe d'altérations regroupe des événements plus rares (< 5 % des mutants décrits) : des insertions en phase au sein de l'exon 20 (INS20), des mutations faux-sens des codons 719 et 861 (p.G719A ; p.G719C ; p.G719S et p.L861Q) et la mutation p.T790M(13). Ces altérations ont toutes été clairement associées à un gain de fonction du récepteur muté souvent lié à une auto-phosphorylation du site kinase [18,19].

Les autres mutations sont dites très rares et leur impact sur la fonctionnalité du récepteur n'est pas toujours connu [20].

Enfin, si un lien entre une mutation activatrice de l'EGFR et réponse tumorale aux ITK de l'EGFR a clairement été démontré, toutes les mutations n'ont pas le même impact.

### **Les résistances :**

Des clones résistants peuvent émerger au décours d'un traitement par le géfitinib ou le l'erlotinib. Ces clones sont présentent une mutation supplémentaire

de l'EGFR, T790M, qui modifie le site où se loge l'ATP et empêche son accession par l'inhibiteur.

Pour faire face à cette situation, des inhibiteurs capables de contourner ce mécanisme de résistance sont en développement.

**Tableau 5:** Résultats de la recherche de mutations de l'EGFR selon le cas

<b>Patients</b>	<b>Mutation</b>
Patient N° 01	Aucune
Patient N° 02	Délétion Exon 19
Patient N° 03	Aucune
Patient N° 04	Aucune
Patient N° 05	Aucune
Patient N° 06	L858 R (Exon 21)
Patient N° 07	Aucune
Patient N° 08	Aucune
Patient N° 09	Aucune
Patient N° 10	Délétion Exon 19

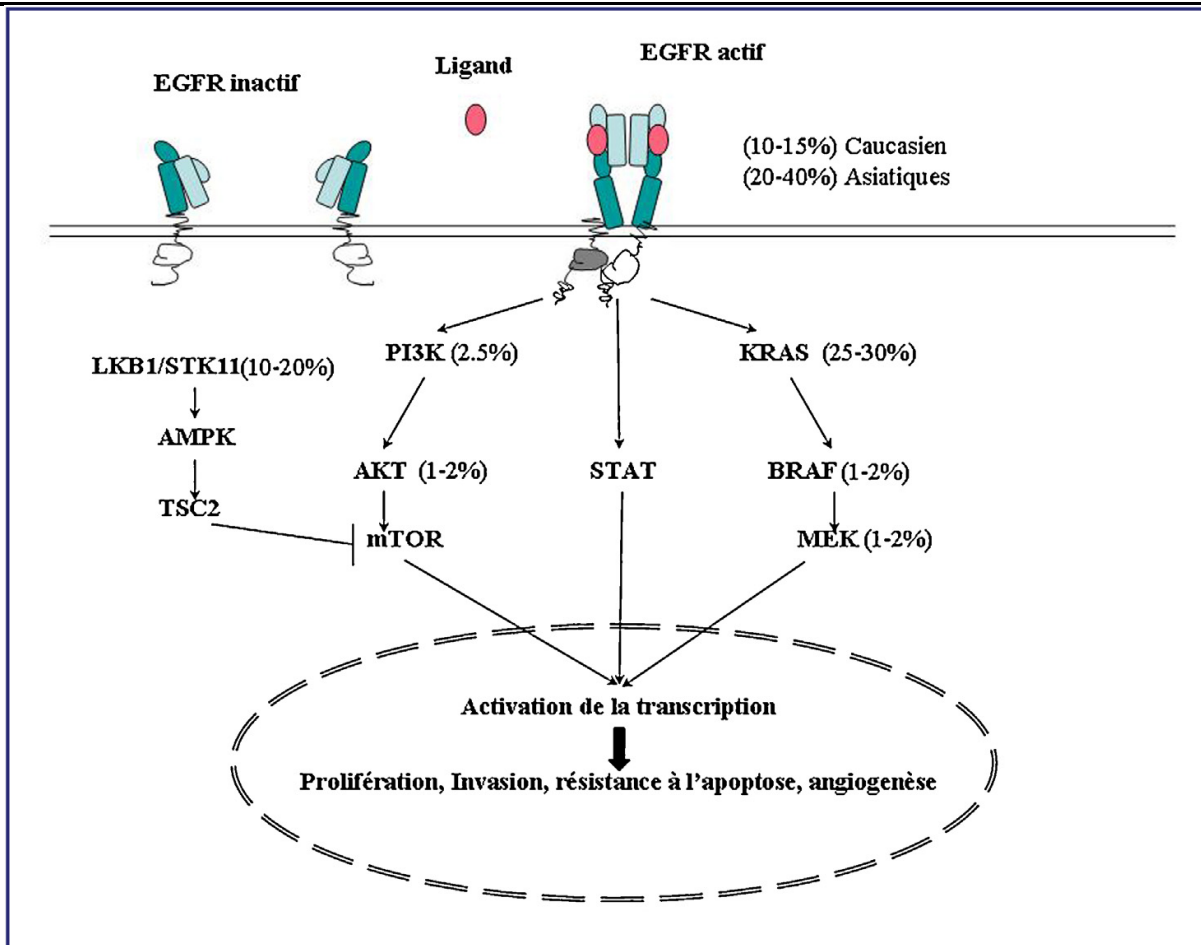


Figure 27 : Schéma simplifié de la voie de transduction du signal via l'epidermal growth factor receptor (EGFR) et fréquence altérations génétiques identifiées dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) [13].

#### b. EML4-ALK :

- La voie de signalisation intracellulaire d'ALK :

Elle joue un rôle majeur dans les voies de prolifération cellulaire, de différenciation et d'anti-apoptose.

La protéine ALK fait partie de la famille des récepteurs de l'insuline. Son expression est normalement restreinte aux cellules du système nerveux central.

En présence de son ligand, le récepteur transmet un signal de prolifération et de différenciation cellulaire, mais en son absence, il transmet un signal de mort cellulaire par apoptose.

C'est une mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire.

- **Le gène de fusion *EML4-ALK* :**

Le gène de fusion *EML4-ALK* a été identifié et décrit la première fois dans certains cancers du poumon par une équipe japonaise en 2007.

Il joue le rôle d'oncogène majeur dans certains cancers du poumon présentant cette translocation qui résulte d'une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 aboutissant à l'expression d'une activité tyrosine kinase chimérique. Le gène muté est à l'origine de la production de la protéine chimérique *EML4-ALK*. Cette dernière possède l'activité tyrosine kinase de la protéine *ALK* et la régulation transcriptionnelle est, en revanche, sous la dépendance de la portion du gène *EML4* insérée.

- **Les conséquences, une addiction oncogénique :**

Le réarrangement *EML4-ALK* rend la tumeur dépendante de cette mutation pour sa survie. C'est ce que l'on désigne par le terme "d'addiction oncogénique". Le blocage de cette activité permet ainsi de traiter très efficacement ce type de cancer du poumon présentant cette mutation et donc de la présence de cette protéine oncogénique.

On estime qu'environ 5 % des patients souffrant d'adénocarcinome du poumon sont porteurs de cette mutation.

L'étude de Soda et coll a permis d'identifier en 2007 un gène résultant de la fusion du gène codant pour « echinoderme microtubule-associated protein like 4 » dans sa portion Nterminale (EML4) et la portion intracellulaire du récepteur tyrosine kinase codée par le gène « anaplastic lymphoma kinase » (ALK) [21].

Cette fusion résulte d'une petite inversion à l'intérieur du chromosome 2p qui relie l'intron 13 d'EML4 et l'intron 19 d'ALK [inv(2)(p21 ;p23)] et aboutissant à un gain de fonction d'une tyrosine kinase chimérique oncogénique [22].

Le transcrit de fusion serait détecté dans environ 5% des cancers non à petites cellules [38].

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, à cellules en bague à chaton ou solide avec une présence de mucus intra ou extra-glandulaire [23].

Ces mutations sont mutuellement exclusives des mutations EGFR, KRAS, HER2 ET BRAF [27,28].

La détection du transcrit EML4-ALK se fait actuellement par immunohistochimie avec un contrôle positif par FISH (hybridation in situ par fluorescence) [24,25,26].

### **c. Angiogénèse:**

Elle est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Elle se distingue de la vasculogénèse dans laquelle des précurseurs hémangioblastiques se différencient pour former des vaisseau.

Les vaisseaux sanguins dérivent de précurseurs endothéliaux et partagent une origine commune avec les cellules hématopoïétiques.

C'est un processus en plusieurs étapes. Il implique, la dégradation de la matrice extracellulaire (tissu entourant les cellules), la migration et la prolifération des cellules endothéliales (cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins) à partir des veinules post-capillaires, aboutissant à la formation de tubes vasculaires [29].

### **Angiogenèse et cancer :**

Le développement d'une tumeur maligne implique le franchissement de barrières anatomiques : invasion du tissu normal adjacent, migration à travers le réseau vasculaire pour coloniser des organes à distance, mais aussi la néovascularisation pour se développer au delà d'un certain volume.

La cancérogenèse, implique donc une production continue et maintenue de facteurs de croissance pro-angiogénique par les cellules tumorales ou stromales. L'angiogenèse tumorale résulte d'une altération de l'équilibre entre les facteurs pro- et antiangiogéniques.

Plus de vingt activateurs, comme le VEGF, le FGF, le TGF $\beta$ , l'IL8 et inhibiteurs, comme l'angiostatine, l'endostatine, la thrombospondine, de ce processus ont été identifiés.

Parmi les facteurs pro-angiogénique impliqués dans la progression tumorale, le VEGF, pour *Vascular Endothelial Growth Factor*, est le plus puissant et le plus spécifique de la cellule endothéliale.

Le VEGF est le ligand du récepteur du VEGF, le VEGFR.

Le rôle de l'angiogenèse est, maintenant bien établi dans la progression des cancers du poumon. De plus, il existe une bonne corrélation entre la densité des microvaisseaux ou l'expression de VEGF et le pronostic de la maladie [29].

#### **d. L'amplification de MET :**

La protéine MET contribue à la résistance primaire et secondaire au traitement par ITK [30].

MET est localisée sur le chromosome 7q21, qui code pour une tyrosine kinase, « hepatocyte growth factor receptor » (HGFR). Son amplification est liée à une résistance acquise grâce à un switch des tyrosine kinases. Elle est retrouvée chez 20 % des patients résistants au traitement. Elle survient dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

L'identification de cette amplification a conduit au développement d'ITK ciblant l'HGFR [31].

Le gène *MET* est localisé sur le chromosome 7 et code pour le récepteur à l'HGF. MET est un récepteur tyrosine kinase qui active les voies PI3K–AKT–mTOR et RAS–RAF–MEK–ERK en aval de l'EGFR, induisant la prolifération des cellules et l'inhibition de l'apoptose. Dans les CBNPC, plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été décrits, essentiellement sur-expression et amplification.

L'amplification de *MET* est impliquée dans la progression tumorale par invasion tissulaire et formation de métastases. Par ailleurs, c'est un mécanisme de résistance secondaire chez les patients ayant une tumeur *EGFR* mutée et traités par ITK de l'EGFR. Elle peut être exclusive ou accompagnée d'une mutation p.T790M [32].

#### **e. KRAS :**

##### **La famille Ras :**

Les gènes Ras codent pour une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire.

Il existe 3 types de gènes Ras, découverts à partir de rétrovirus responsables de sarcomes murins, H-Ras, K-Ras et N-Ras [33].

**Rôle :**

Les gènes Ras codent pour une famille de petites protéines membranaires de 21kDa avec activité GTPasique [34].

Les protéines Ras existent sous deux formes, une forme active avec une molécule de GTP et une forme inactive quand le GTP est hydrolysé en GDP.

Après liaison d'un facteur de croissance au récepteur de surface, des facteurs d'échange de nucléotide guanine sont recrutés au niveau du domaine intracytoplasmique du récepteur membranaire comme Sos1, et vont stimuler la dissociation d'un nucléotide guanine sur Ras. Il en résulte un taux élevé de Ras-GTP.

Quand Ras est sous forme activée, sa fonction GTPasique exerce un rétrocontrôle négatif par l'intermédiaire de protéines activatrices de l'activité GTPasique de Ras, les Ras-GAP, ce qui limite son action sur la croissance cellulaire. Le gène suppresseur de tumeur NF1 code pour une protéine avec activité Ras-GAP [35].

Les altérations du gène Ras consistent en des mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13 [36], détériorent l'activité GTPasique intrinsèque et confèrent une résistance aux GAP annulant le rétrocontrôle négatif. Ras s'accumule sous sa forme activée et maintient l'activation de sa voie de signalisation [37].

L'activité de Ras est dépendante de sa fixation à la face interne de la membrane cytoplasmique grâce à des modifications post-translotionnelles appropriées [97].

Après synthèse, un radical hydrophobe est ajouté sur la partie C-terminale de la protéine par une farnésyl-transférase, lui permettant de s'ancrer sur la membrane cytoplasmique.

Ras active Raf en permanence alors qu'en situation physiologique, Raf est activée par Ras après fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur membranaire. Ras recrute la protéine Raf au niveau de la membrane, la phosphoryle ce qui déclenche à son tour son activité sérine-thréonine kinase . Raf activée phosphoryle MEK1 /MEK2.

ERK1 et ERK2 (MAPKs) sont alors activées et subissent une translocation dans le noyau où elles vont réguler l'activité de plusieurs facteurs de transcription pour l'expression de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire [38].

La protéine Ras activée agit également sur d'autres voies de signalisation, comme la phosphoinositide 3 kinase qui intervient également dans la cancérogénèse par la voie mTOR.

Elle agit également en partenariat avec la p53 aboutissant à l'arrêt de la prolifération cellulaire avec un effet suppresseur de tumeur.

### Les mutations du gène Ras :

Il s'agit de mutations somatiques fréquentes dans le cancer du poumon, décrites pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1984 [39].

Elles surviennent de façon prédominante dans l'adénocarcinome [40], rarement dans le carcinome épidermoïde et jamais dans le cancer du poumon à petites cellules. Le sous-type histologique contient souvent une composante mucineuse [41].

Les mutations surviennent majoritairement dans le codon 12 avec une transversion G > T [42], occasionnellement dans le codon 13 et rarement dans le

codon 61. De rares mutations des gènes HRas et NRas ont été décrites dans le cancer du poumon. Leur incidence est de 30% dans la population caucasienne et de 10% environ dans la population est-asiatique. Le statut K Ras est lié au statut tabagique. En effet une étude japonaise a montré l'augmentation de l'incidence des mutations de KRas en fonction de l'augmentation de l'exposition au tabagisme [43].

Les mutations du gène KRas sont mutuellement exclusives de celles du gène EGFR [44].

#### **Valeur pronostique dans le cancer du poumon :**

En faisant la synthèse de plusieurs études, il en ressort que le statut de K Ras ne semble pas être lié au pronostic dans les cancers de stade précoce mais pourrait avoir une valeur pronostique négative dans les stades avancés [45–46–47].

#### **Valeur prédictive de la réponse à une chimiothérapie :**

##### ▪ Stades précoces :

L'étude de Loriot montre que la chimiothérapie adjuvante ne présente un bénéfice que dans le groupe de patients porteur d'un phénotype sauvage [48].

##### ▪ Stades avancés :

L'étude d'Eberhardt et al a montré que la présence d'une mutation de Ras ne constituait pas un facteur pronostique chez des patients traités par chimiothérapie seule [49].

#### **Valeur prédictive de la réponse aux ITK :**

La méta-analyse de Linardou et celle de Chen retrouvent un lien entre la présence de la mutation de K-Ras et l'absence de réponse aux ITK de l'EGFR [50–51].

Les gènes *Ras* codent une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. La mutation du gène *Ras* stimule la

croissance cellulaire et joue un rôle dans la carcinogénèse. La recherche de mutations de *Ras* est possible par PCR sur biopsie bronchique ou pièce opératoire.

Les mutations concernent principalement *K-Ras* et sont retrouvées dans 15 à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques, dans 30 à 50% des adénocarcinomes chez les caucasiens et seulement 10% chez les asiatiques. L'incidence des mutations augmente avec le tabagisme [52], mais elles sont retrouvées chez 15% de non-fumeurs porteurs d'adénocarcinomes [53].

La protéine KRAS joue un rôle majeur en aval de l'EGFR dans la transduction du signal entre le récepteur et les kinases cytoplasmiques (RAF et PIK3). C'est une GTPase ancrée à la membrane plasmique qui agit comme un commutateur on/off en recrutant et activant des protéines nécessaires à la propagation du signal lorsque le récepteur est activé.

La conversion GTP > GDP conduit à une inactivation de KRAS et est un frein de l'activation en aval.

L'existence de mutations activatrices de *KRAS* est un événement moléculaire fréquent dans les adénocarcinomes du poumon (20–40 %).

Ces mutations sont identifiées dans plus de 97 % des cas sur le codon 12 ou le codon 13.

Chez les patients fumeurs des transversions (G > T ou G > C) de *KRAS* sont caractéristiques de l'exposition au tabac [54].

Les patients porteurs de mutations *KRAS* ne sont pas éligibles à un traitement de première ligne par ITK de l'EGFR ; en effet, la réponse clinique est très faible voire inexistante.

En revanche, la présence d'une mutation de *KRAS* permet d'exclure une mutation de l'EGFR ou une translocation d'ALK et d'orienter le cas échéant le patient vers un essai thérapeutique qui cible la voie de signalisation en aval de KRAS [55].

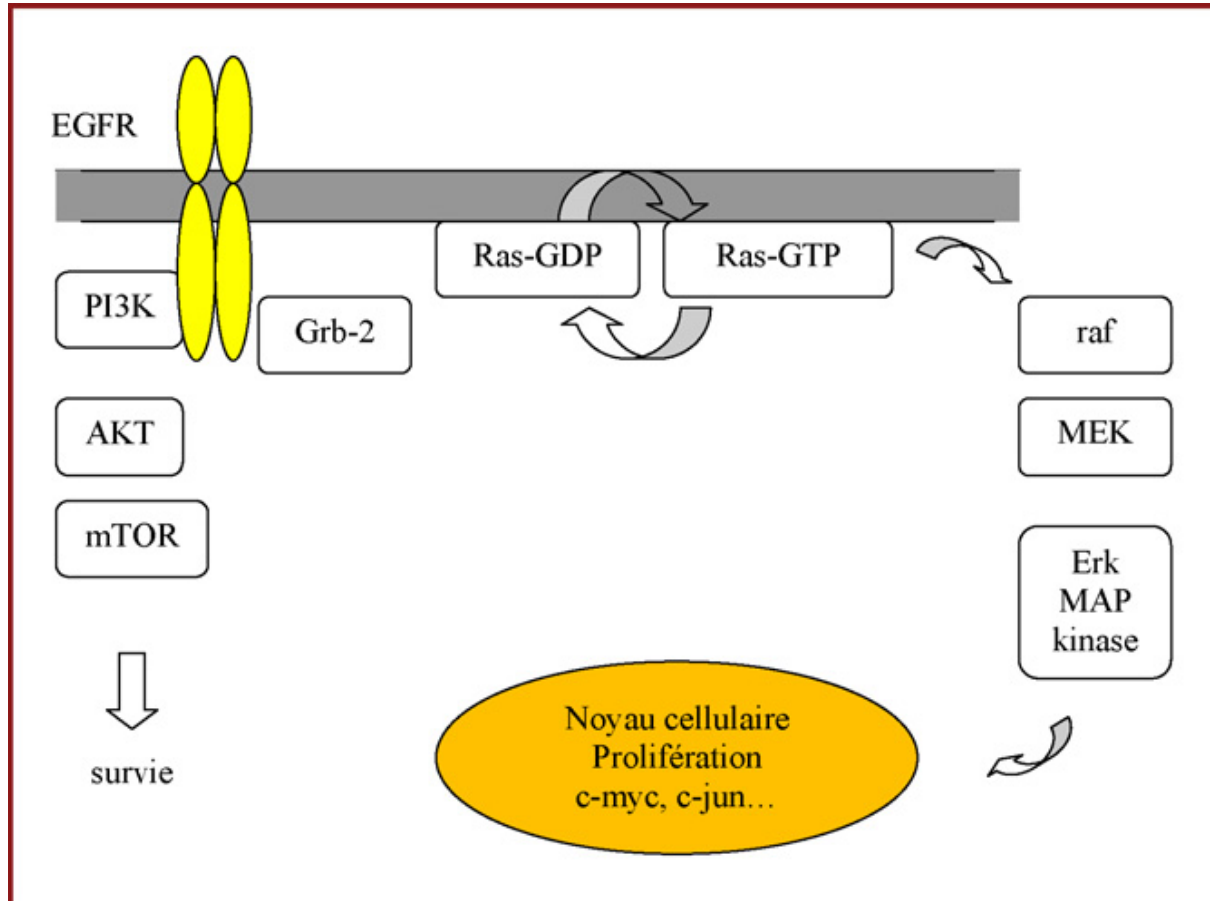


Figure 28: Voies de signalisations cellulaires impliquant RAS [54].

#### f. Autres :

##### HER 2 :

La protéine HER2 ou erbB2 appartient à la famille HER des récepteurs à la tyrosine kinase.[56,57,58,59].

Les mutations touchent la même population cible que celle des mutations EGFR [59]. Mais la population serait plus jeune [60,61,62,63,64].

**BRAF :**

BRAF fait partie de la famille des Raf [65].

Les mutations du gène BRAF interviennent dans environ 1 à 3 % des adénocarcinomes pulmonaires [66,67] et touchent essentiellement le résidu leucine en 596 dans le domaine kinase et le résidu glycine en 468 dans le domaine d'activation.

**PI3K:**

La famille des phosphatidylinositol-3-kinase sont des kinases lipidiques qui activent.

La voie PI3K-Akt joue un rôle primordial dans les cancers du poumon [68,69].

Les mutations de ce gène ont été identifiées dans moins de 2% des cancers bronchiques non à petites cellules[70,71]. Elles sont aussi fréquentes dans les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes et peuvent survenir dans les tumeurs présentant une mutation pour l'EGFR [72].

**ROS1 :**

ROS est localisé sur le bras long du chromosome 6, Des réarrangements ont été décrits dans plusieurs types tumoraux [73].

Dans les CBNPC, ils concerneraient 1,7 % des patients. Les caractéristiques des patients présentant un réarrangement de *ROS1* sont proches de celles des patients présentant un réarrangement d'ALK.

**RET :**

Le gène *RET* est un membre de la superfamille des cadhérines et code pour un récepteur tyrosine kinase, son expression est très faible dans le poumon.

Les réarrangements de *RET* pourraient concerner 1—2 % des patients porteurs d'un CBNPC, les variants sont nombreux et impliquent plusieurs partenaires[72].

**BILAN D'EXTENSION ET**  
**PRETHERAPEUTIQUE D'UN**  
**CANCER BRONCHO-**  
**PULMONAIRE**

Le **bilan d'extension** doit préciser la taille et l'extension locorégionale de la tumeur (T), la présence de métastases ganglionnaires (N) ou de métastases thoraciques ou extra-thoraciques (M).

Le bilan doit apprécier systématiquement l'extension locorégionale de la tumeur sur le scan-ner thoracique et la fibroscopie bronchique [74,75].

En cas de tumeur *a priori* accessible à un traitement locorégional :

- la recherche de lésion cérébrale est systématique pour les CBNPC par scanner injecté ou IRM .
- la recherche de lésion extra-cérébrale viscérale ou ganglionnaire est effectuée par TEP-TDM .
- l'exploration hépatique et surrénalienne est réalisée par TDM abdominale.

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée si une TEP-TDM a été réalisée.

En cas d'image suspecte, une confirmation histologique doit être discutée.

En cas de tumeur métastatique (M+) d'emblée au scanner thoracique ou cérébral, la TEP-TDM n'est pas indiquée [76,77,78].

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options de traitement discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Ce bilan comprend systématiquement :

- une détermination du **score de performance (PS)** du patient .
- une **évaluation nutritionnelle** comprenant le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et la recherche d'un amaigrissement au cours des 3 mois précédents .
- une évaluation du tabagisme et l'encouragement et l'accompagnement au **sevrage tabagique**. Il est recommandé d'informer les patients que le

tabagisme entraîne une augmentation du risque de morbidité après une chirurgie thoracique et une diminution des chances de guérison.

Les comorbidités cardiovasculaires sont systématiquement recherchées un bilan spécialisé pouvant être demandé en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiovasculaire associée.

ECG, échographie cardiaque, épreuve d'effort, doppler artériel des membres inférieurs Et/ou des vaisseaux du cou, voire coronarographie.

La clinique recherche des antécédents de BPCO, d'insuffisance respiratoire, et évalue la classe fonctionnelle de la dyspnée [79,80].

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (au minimum une spirométrie) sont réalisées dans tous les cas où un acte chirurgical paraît possible.

Une chirurgie d'exérèse n'est pas envisageable si le VEMS prédit en post-opératoire est  $< 1$  Litre ou  $< 30\%$  de la théorique ou s'il existe une hypercapnie préopératoire (gaz du sang).

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

Exemple : si on envisage une lobectomie chez un patient dont le VEMS est de 1600 ml, on a un VEMS prédit en post-opératoire de 1600 ml - 400 ml soit 1200 ml ( $> 1$  litre). On peut donc envisager la lobectomie [81,82].

# CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION

- La classification TNM a comme objectif de détermine le stade de la maladie au moment du diagnostic
- TNM signifie :
  - Taille et extension locorégionale de la tumeur (T) .
  - Atteinte ganglionnaire (N).
  - Métastases extra-ganglionnaires (M) [83].

Exploration médiastinale recommandée, même en l'absence d'hyper métabolisme en cas de :

- tumeur centrale,
- doute sur N+ hilair ,
- gg > 16 mm .
- faible métabolisme de la tumeur initiale [84].

**a. TNM : Quels changements concernant la taille tumorale?**

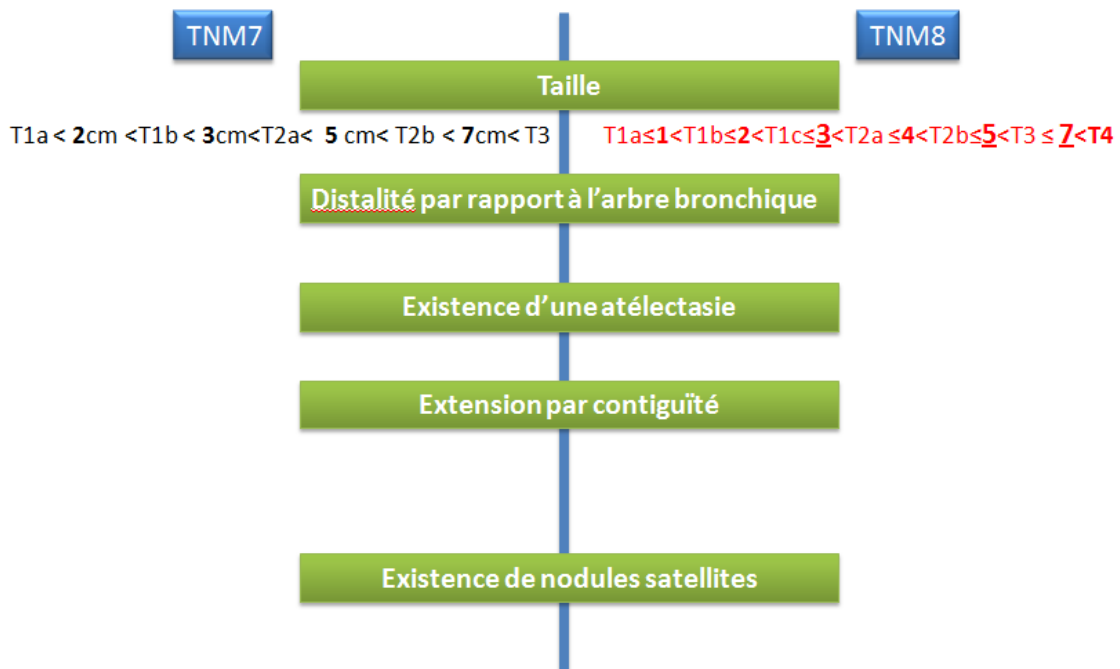


Figure 29 : les changements apportés par la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM[85].

b. Nouvelle cartographie ganglionnaire internationale pour le cancer bronchopulmonaire :

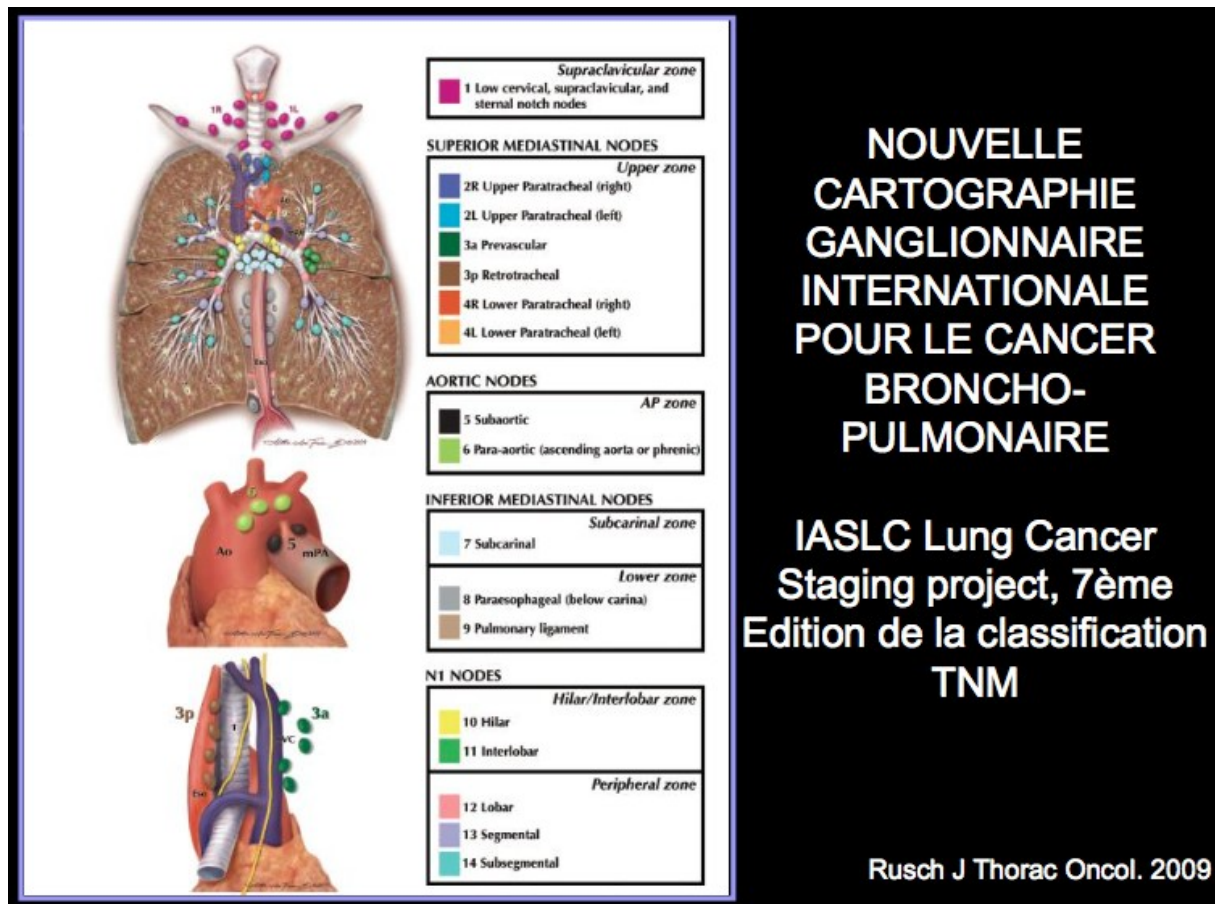


Figure 30 : nouvelle cartographie ganglionnaire internationale pour le cancer bronchopulmonaire[86].

c. Statut M: quels changements?

- M1a intrathoracique .
- TNM7: M1b extrathoracique ==> TNM8 : M1b(1 seule M\* extrathoracique) .
- M1c (plusieurs M\*).

d. Classification TNM 8ème édition :

Tableau 14: classification OMS 8ème édition[87].

Description	7 <sup>e</sup> édition	8 <sup>e</sup> édition (classification recommandée)
<b>Composante T</b>		
≤ 1 cm	T1a	T1a
> 1-2 cm	T1a	T1b
> 2-3 cm	T1b	T1c
> 3-4 cm	T2a	T2a
> 4-5 cm	T2a	T2b
> 5-7 cm	T2b	T3
> 7 cm	T3	T4
Bronchus < 2 cm from carina	T3	T2
Atélectasie totale/pneumopathie	T3	T2
Invasion du diaphragme	T3	T4
Invasion de la plèvre médiastinale	T3	-
<b>Composante N</b>		
Pas d'envahissement/envahissement des ganglions régionaux	N0, N1, N2, N3	N0, N1, N2, N3
<b>Composante M</b>		
Métastases dans la cavité thoracique	M1a	M1a
Métastase extrathoracique unique	M1b	M1b
Métastases extrathoraciques multiples	M1b	M1c

Dans notre série ,il a été constaté que, les tumeurs étaient localement avancées dans la majorité des cas. Ainsi, les tumeurs T4 représentaient plus de 60% des cas et l'envahissement ganglionnaire N2 a été retrouvé dans 31,8% des tumeurs , et N3 dans 36,7% des cas.

# TRAITEMENT

## **1. Buts :**

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie.

Il est également très important :

- d'éviter les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques ;
- de préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage ;
- d'accompagner le patient pour qu'il puisse participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

Ainsi, la prise en charge du cancer est globale et comprend tous les soins et soutiens dont le patient peut avoir besoin dès le diagnostic, pendant et après les traitements : soutien psychologique, accompagnement social, prise en charge de la douleur, etc.

Il existe divers traitements, pour divers types de cancer du poumon. Pour choisir un traitement adéquat, le médecin tiendra compte :

- du type de cancer ;
- de l'âge et de l'état de santé général du patient ;
- du stade du cancer du poumon.

## **2. Moyens thérapeutiques**

### **a. Chirurgie :**

Il existe plusieurs types et techniques de résections chirurgicales.

Le but de la chirurgie est de procéder à la résection complète de la tumeur dont la visée est curative.

Il existe deux grands types d'interventions :

- La lobectomie
- La pneumonectomie

Ces gestes s'accompagnent toujours d'un curage ganglionnaire [103].

La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade I, II. Après discussion en RCP, elle peut être utilisée pour les stades IIIA et exceptionnellement proposée pour le stade IIIB.

La chirurgie est exceptionnelle dans la prise en charge des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) [88].

⇒ **Principe et indication :**

La chirurgie du cancer du poumon ou cancer bronchique a pour objectif d'enlever la tumeur dans son intégralité, y compris, les ganglions correspondants.

La résection chirurgicale doit être discutée pour tout cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a priori opérable, car elle apporte une chance de guérison.

Au moment du diagnostic, deux critères sont vérifiés :

La résécabilité de la tumeur, ce critère dépend des caractéristiques du cancer et du bilan d'extension,

L'opérabilité du patient [89,90].

Les **critères d'opérabilité** sont habituellement les suivants :

- l'âge ,
- l'état général du patient que l'on évalue grâce à l'index de Karnofsky ou au Performance Status de l'OMS ,
- l'indice de masse corporel ,
- le bilan respiratoire avec une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) qui comporte notamment la mesure du volume de gaz rejeté pendant la

- première seconde d'une expiration forcée (VEMS) et la mesure des gaz du sang. Ce bilan permet d'évaluer la fonction respiratoire du patient ;
- le bilan cardio-vasculaire qui comprend un électrocardiogramme (ECG), une échographie cardiaque, éventuellement une scintigraphie cardiaque ou même une coronarographie, mais aussi un doppler des vaisseaux du cou et des membres inférieurs. Le tabagisme favorise en effet l'atteinte des coronaires et des artères périphériques et le bilan exact des lésions induites par le tabagisme doit être fait avant l'intervention ;
  - l'arrêt du tabac. Il a été prouvé que le fait de continuer à fumer alors que l'on doit subir une intervention chirurgicale augmente le risque des complications liées à l'intervention. Le tabagisme augmente également le risque de survenue de complications pendant l'anesthésie. Par contre, un arrêt du tabagisme 6 à 8 semaines avant l'intervention entraîne la réduction de ce risque. Persévérer après l'intervention dans le sevrage tabagique aide à la cicatrisation et favorise les suites opératoires[91,92,93].

Il existe 2 grands types d'interventions chirurgicales : la lobectomie et la pneumonectomie.

⇒ La lobectomie :

Consiste à **enlever le lobe du poumon où siège la tumeur**, ainsi que les ganglions correspondants .

Dans certains cas, deux lobes contigus d'un même poumon sont enlevés : on parle de **bilobectomie** [94,95,96,97].

La lobectomie est habituellement réalisée par thoracotomie.

⇒ **la pneumectomie**

Cette opération chirurgicale consiste à **enlever la totalité du poumon où siège la tumeur**, ainsi que les ganglions correspondants. Il s'agit d'une résection totale du poumon.

Progressivement, dans les semaines suivant l'intervention, la cavité laissée libre par l'exérèse - le retrait - du poumon va se combler[102].

⇒ **le curage ganglionnaire**

Un curage ganglionnaire est un geste chirurgical qui consiste à **enlever les ganglions lymphatiques** situés dans la zone de la tumeur. Il est systématique au cours des résections chirurgicales.

L'exérèse des ganglions permet de limiter le risque de récurrence locale. Par ailleurs, l'analyse des ganglions enlevés permet de préciser l'extension du cancer dans ces ganglions et donc contribue à définir le stade du cancer [98,99,100,101].

**b. La radiothérapie :**

**1. Définition :**

La radiothérapie est l'utilisation de rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Comme la chirurgie, c'est un traitement local car l'irradiation ne peut toucher que les cellules cancéreuses dans la zone traitée. Il existe deux types de radiothérapies, la curiethérapie et la radiothérapie externe [103].

**2. radiothérapie externe :**

De nos jours, ces équipements ont été remplacés par des accélérateurs linéaires plus performants et induisant beaucoup moins d'effets secondaires. Ces méthodes ont évolué par la généralisation de la radiothérapie à deux dimensions, qui associe un scanner ou une IRM.

**a. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :**

La radiothérapie conformationnelle est définie comme étant une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions. Elle permet ainsi de diminuer l'irradiation des organes à risque. Cette technique consiste à faire correspondre le plus précisément possible, c'est-à-dire "conformer", le volume sur lequel les rayons vont être dirigés au volume réel de la tumeur.

Cette technique est largement dans le traitement du cancer du poumon à tous les stades de la maladie soit à titre exclusif, soit en association avec la chimiothérapie ou en post-opératoire. Elle a permis de diminuer le taux de complications et d'améliorer le contrôle local par une augmentation de la dose au volume cible.

**b. La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) :**

C'est une technique multifaisceaux qui utilise les mouvements 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.

**c. La radiothérapie conformationnelle asservie à la respiration (RAR) :**

C'est une technique qui prend en compte les mouvements de la respiration pendant l'irradiation du thorax car ceux-ci modifient la position de la cible à irradier. Pour permettre d'avoir une cible "fixe", plusieurs techniques ont été développées :

- La méthode par blocage respiratoire consiste, après une période de respiration normale, de bloquer volontairement votre respiration de 10 à 20 secondes, au terme d'une inspiration profonde
- La méthode par respiration libre utilise un dispositif piloté par informatique qui permet de choisir la phase respiratoire et selon la localisation de la lésion, de traiter en inspiration ou en expiration afin d'éloigner la tumeur des organes critiques [104].

**d. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques :**

Elle est utilisée pour traiter des petits volumes cibles.

Grâce à un repositionnement très précis du patient et à un grand nombre de faisceaux de petit diamètre, l'irradiation des organes à risque avoisinants ou situés sur le trajet des faisceaux est réduite permettant d'augmenter la dose totale et surtout la dose par séance sans toxicité rédhibitoire.

Dans les cancers du poumon, cette technique est utilisée pour traiter de petites lésions pulmonaires, de stade T1N0 ou T2N0 et de moins de 5 cm, avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables en raison de maladies associées.

**e. L'hadronthérapie :**

L'hadronthérapie consiste en l'utilisation de particules comme les protons et les ions carbonés pour irradier les tumeurs.

L'absence de pénombre latérale et le transfert d'énergie suivant le pic de Bragg permettent de réduire considérablement la dose aux organes à risque. L'utilisation de l'hadronthérapie est limitée du fait de son coût élevé, de la lourdeur des installations et des difficultés dosimétriques dans des milieux très hétérogènes.

Dans le cancer du poumon, cette technique est prometteuse mais encore expérimentale.

Trois grands principes gouvernent le traitement par radiothérapie qui sont :

- D'administrer une dose de rayons nécessaire et suffisante pour obtenir une stérilisation de la tumeur
- De délivrer la dose de rayons de façon uniforme dans tout le volume cible
- De minimiser la dose délivrée externe au volume cible

C'est pourquoi, la précision du repérage, la vérification du contenu anatomique des faisceaux délivrés et leur dosimétrie sont très importantes. Des progrès, tels que la radiothérapie conformationnelle et la modulation d'intensité, qui réduisent l'irradiation des tissus sains, permettent une réduction des effets secondaires.

Le délai optimal pour commencer la radiothérapie est de six à huit semaines après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante.

### **3. Les indications actuelles :**

#### **a. La radiothérapie exclusive :**

C'est l'utilisation de la radiothérapie, seule, pour guérir ou contrôler le cancer.

Cette technique a été proposée pour traiter certains petits cancers de stade I ou pour des patients chez lesquels une chirurgie ne peut être envisagée.

#### **Avec les techniques traditionnelles :**

La dose usuelle est de 60 Gy délivrée en 30 fractions.

#### **L'hyperfractionnement :**

Il consiste à délivrer une irradiation en plusieurs séances quotidiennes, ce qui permet d'une part la réduction de la dose par fraction et donc de réduire

l'agressivité des rayons pour les tissus normaux et la toxicité radique tardive et, d'autre part, autorise l'augmentation de la dose quotidienne délivrée au volume cible.

### **L'hyperfractionnement accéléré :**

Il a pour but de délivrer plusieurs séances d'irradiation par jour tout en diminuant la durée totale du traitement.

Des nouveaux protocoles peuvent être envisagés :

- CHART (*Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy* délivre 1.5 Gy 3 fois par jour sur 12 jours
- SBRT (*Stereotactic Body RadioTherap* ) utilise de fortes doses de rayons en 1 ou deux 2 fractions [104].

Les indications proposées sont les patients non candidats à la chirurgie présentant une tumeur de moins de 5 cm sans atteinte ganglionnaire.

### **b. la radiothérapie adjuvante :**

#### **Le principe :**

L'objectif principal de la radiothérapie, après une résection complète est d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle sur la tranche de section bronchique, dans les extensions extra-pulmonaires de la tumeur ainsi que dans les ganglions hilaires et médiastinaux pour diminuer, le plus possible, le risque de récurrence.

#### **Les indications habituelles :**

Elle est proposée pour traiter les stades IIIA et IIIB de la maladie, quelle que soit la taille de la tumeur, s'il existe des ganglions N2.

Son utilisation, à d'autres stades de la maladie, n'est pas recommandée.

La dose totale administrée habituellement varie de 55 à 65 Gy, délivrés en 30 séances étalées sur six semaines.

Si vous ne suivez pas de chimiothérapie, la radiothérapie commence dès la cicatrisation de la plaie, habituellement dans les huit semaines suivant l'intervention chirurgicale. On recommande de ne pas commencer la radiothérapie plus tard que la 12<sup>ème</sup> semaine après l'intervention chirurgicale, même si rien ne le prouve scientifiquement.

Si vous suivez une chimiothérapie, la plupart des centres recommandent d'attendre la fin de la chimiothérapie pour entreprendre une radiothérapie.

Parfois cependant, les deux types de traitement sont administrés ensemble

#### **c. la radiothérapie néo-adjuvante ou d'induction :**

##### **Le principe :**

Elle est administrée avant la chirurgie, seule ou en association avec la chimiothérapie.

##### **Les indications habituelles :**

Elle est utile pour détruire les cellules cancéreuses et réduire la taille de la tumeur.

Cette approche est proposée dans le cas où la tumeur est importante (T3 ou T4) ou difficile à extirper comme les tumeurs de la partie haute du poumon (tumeur de Pancoast Tobias).

#### **d. la chimio-radiothérapie :**

##### **Le principe :**

La radiothérapie associée à la chimiothérapie est proposée pour le le traitement des tumeurs localement avancées.

En pratique sa durée habituelle est de 5 à 8 semaines à raison d'une séance par jour délivrant 2 Gy, 5 jours par semaine.

**e. la radiothérapie palliative :**

Elle peut être très utile en cas de persistance de symptômes, de rechute locorégionale, ou de saignements (hémoptysies).

Elle peut avoir une visée décompressive en cas de syndrome cave supérieur, ou d'une obstruction de la trachée, par exemple.

Elle très utile, aussi, en cas de métastase(s) osseuse(s).

Un schéma traitement "hypofractionné" d'une à 10 séances peut être proposé. En cas de réponse au traitement initial, une irradiation prophylactique cérébrale est systématiquement proposée [104].

**Tableau 15** : traitement par radiothérapie et différents doses[104].

Type de traitement	Dose totale	Dose par fraction
Néo-adjuvante	45 à 50 Gy	1,8 à 2 Gy
Adjuvante		
Marges négatives	50 Gy	1,8 à 2 Gy
Marges positives	55 à 60 Gy	
Tumeur résiduelle	Jusqu'à 70 Gy	
Exclusive		
Seule	Jusqu'à 77 Gy	<u>2,2 à 15 Gy</u>
Associée à une chimiothérapie	Jusqu'à 74 Gy	<u>2 Gy</u>

Dans notre série un patient a reçu une radiothérapie décompressive

### **c. Traitement médical :**

#### **c.1. Chimiothérapie conventionnelle :**

Depuis plus de 20 ans, les progrès de la chimiothérapie, pour les deux formes de cancers du poumon, sont certes lents mais sont certains. Ces progrès s'accompagnent d'une amélioration nette de la qualité de vie, grâce à des médicaments ayant de moins en moins d'effets indésirables.

La chimiothérapie est administrée en cycles. Chaque période de traitement est suivie d'une période de repos thérapeutique permettant la récupération des lignées cellulaires normales affectées par le ou les médicaments.

La durée totale d'une chimiothérapie est variable selon les schémas thérapeutiques utilisés. La dans le cas du poumon, Traditionnellement, la chimiothérapie comporte 4 à 6 cycles en première ligne. En cas de progression, une seconde ligne est proposée. Plus récemment l'opportunité d'un traitement de maintenance par le permetrexed ou une thérapie ciblée est soulevée par les résultats d'études récentes [105].

#### **- chimiothérapie de première lignée :**

La chimiothérapie est le traitement de base pour contrôler les formes avancées de la maladie et s'il existe des métastases. C'est aussi une arme utilisée pour compléter la chirurgie à l'occasion de traitement néo-adjuvants et adjuvants à partir du stade II, voire, dans certains cas IB.

Grâce aux résultats des études cliniques contrôlées, le bénéfice thérapeutique de plusieurs molécules a été démontré sans ambiguïtés.

Habituellement deux médicaments sont associés (doublet) car les essais thérapeutiques ont montré la supériorité de cette approche, sous réserve qu'elle soit tolérable, par rapport aux monothérapies.

### **1. Pour les cancers de type épidermoïdes :**

Les protocoles de chimiothérapie sont à base de platine soit le cisplatine (Cisplatyl™) soit le carboplatine (Paraplatine™).

Tous les protocoles (doublets) validés à ce jour sont équivalents en termes d'efficacité pour les cancers non à petites cellules mais peuvent avoir des profils de tolérance différenciés.

Pour les traitements adjuvants, le nombre de cycles est limité à quatre. Habituellement sont proposés les doublets suivants :

- Vinorelbine (Navelbine™) 30 mg/m<sup>2</sup>/j à J1, J8, J15 + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 ; un cycle tous les 21 jours – Il plusieurs autres variantes. Cette séquence sera répétée tous les 21 jours. Ces médicaments sont administrés en perfusion intraveineuse d'une durée d'environ 2 heures.
- Gemcitabine (Gemzar™) 100 mg/m<sup>2</sup>/j à J1, J8, J15 + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 ; un cycle tous les 21 jours, plutôt, en cas de cancer de type épidermoïde. Cette séquence sera répétée tous les 21 jours. Ces médicaments sont administrés en perfusion intraveineuse d'une durée d'environ 1 heure 30.
- Docétaxel (Taxotère™) 75 mg/m<sup>2</sup> + cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, à J1 toutes les trois semaines. Ces médicaments sont administrés en perfusion intraveineuse d'une durée d'environ deux heures.

- Paclitaxel (Taxol™) 200 mg/m<sup>2</sup> + carboplatine AUC6, à J1 toutes les trois semaine. Ces médicaments sont administrés en perfusion intraveineuse d'une durée d'environ 4 heures [106].

## **2. Pour les cancers de type non-épidermoïdes :**

**Le protocole pemetrexed (Alimta™) 500 mg/m<sup>2</sup> à J1 de chaque cycle de 21 jours + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>/j à J1**

Il est de plus en plus souvent proposé en raison de sa meilleure tolérance les adénocarcinomes ou les cancers à grandes cellules. en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR : Il y a deux options :

Il n'y a pas de contre indication au bevacizumab (Avastin™), ce médicament est ajouté à la chimiothérapie .

Il y a une contre indication à l'utilisation du bevacizumab (Avastin™) et dans ce cas la chimiothérapie est du même type que celle décrite plus haut (sel de platine + pemetrexed ou gemcitabine ou paclitaxel ou docétaxel

En présence de mutation EGFR ,Il existe deux options :

- Le gefitinib ou l'erlotinib
- Une monothérapie utilisant les nouvelles molécules comme, par exemple, la gemcitabine, ou la vinorelbine[105].

## **3. Les monothérapies**

Les monothérapies avec la vinorelbine (Navelbine™) ou la gemcitabine (Gemzar™) sont utiles pour les formes avancées métastatiques de la maladie. Elles sont indiquées, en première intention chez les patients âgés ou avec un indice de performance altéré (indice d'activité Organisation mondiale de la santé (OMS) > 2).

### – Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> lignée :

La chimiothérapie de deuxième ligne est maintenant proposée aux patients gardant un bon indice de performance (indice d'activité OMS < 2), après échec ou toxicité d'une première ligne de chimiothérapie.

Dans ce cas, il s'agit d'une monothérapie faisant appel au docétaxel (Taxotère™) qui est l'option standard. D'autres monothérapies, avec le permextred (adénocarcinomes) la vinorelbine ou l'ifosfamide sont possibles. Les alternatives possibles une thérapie ciblée par l'erlotinib (Tarceva™) ou le gefitinib (Iressa™).

Dans notre série : Les patients qui ont reçu un traitement de deuxième lignée étaient au nombre de 41 cas.

Le nombre moyen des cycles de chimiothérapie cytotoxique reçus était variait entre [1 – 8].

31 patients étaient mis sous docétaxel ,2 patients sous erlotinib et 2 sous alimta.

Pour les patients qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation de l'EGFR, ceux qui avaient une maladie évaluable (N = 5) on a noté après le traitement de première ligne : une réponse partielle chez 01 cas (20%), une stabilité chez 02 cas (40%), et une progression chez 02 cas (40%), 04 ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne 02 patients ont reçu Docétaxel , et 3 patients étaient sous Alimta .

### – Chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> lignée :

Plusieurs essais thérapeutiques ont démontré la pertinence de cette approche en montrant une amélioration de la survie et de la qualité de vie. La molécule recommandée pour cette ligne de traitement est l'erlotinib qui est une biochimiothérapie ou thérapie ciblée [107].

– Effets secondaires :

- Chimiothérapie : la fréquence et la gravité des effets secondaires de la chimiothérapie varient en fonction du type d'agents ou des associations mises en œuvre. Par conséquent, les patients sont encouragés à discuter de manière approfondie avec leur médecin des principaux effets secondaires liés à la chimiothérapie qui leur a été proposée. De manière générale, les effets secondaires de la chimiothérapie comprennent souvent une perte d'appétit, une fatigue, une perte des cheveux, des nausées ou des vomissements, une sensibilité accrue aux infections et aux hémorragies, une anémie et des diarrhées. En plus de ces effets secondaires, chaque médicament peut également provoquer différents effets indésirables. Les plus courants sont répertoriés ci-dessous, bien que personne ne subisse les mêmes effets secondaires ou ne les rencontre dans la même mesure.
- Le cisplatine peut provoquer une perte auditive et des lésions rénales. La fonction rénale est donc évaluée avant de commencer le traitement. Pour éviter toute lésion, il est très important de boire beaucoup d'eau pendant le traitement avec ce médicament.
- Le paclitaxel peut causer une neuropathie périphérique en fonction de la dose administrée, de la durée de la perfusion et du schéma d'administration. Les symptômes révélateurs incluent un engourdissement, des paresthésies et des sensations de brûlure dans les pieds et les mains. Les symptômes sont souvent symétriques et débutent généralement au niveau des pieds. Les patients signalent souvent l'apparition simultanée de symptômes dans les orteils et les doigts, mais des présentations asymétriques ont aussi été observées. Le visage est moins fréquemment

touché. Même si l'on a observé que les symptômes s'amélioraient ou disparaissaient complètement dans un délai de quelques mois après l'arrêt du traitement, il a été signalé que les symptômes et les déficiences persistaient plus longtemps chez les patients qui avaient développé une neuropathie sévère[108].

- Vinorelbine (Navelbine™) : un antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes. Elle bloque la mitose en phase G2-M et entraîne la mort cellulaire. **La vinorelbine orale (Navelbine®) est indiquée** uniquement en monochimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique.

Effets indésirables très fréquents (>10%)

- Neutropénie .
- Thrombocytopénie rarement sévère.
- Anémie fréquente d'intensité légère à modérée.
- Nausées et vomissements.

Ils peuvent être réduits en absorbant le traitement à la fin d'un repas. Un antiémétique peut être prescrit en prophylaxie (métoclopramide, sétrons). Ne pas répéter la prise de vinorelbine si des vomissements surviennent quelques heures après l'administration des capsules molles

- La constipation d'origine neurologique peut être limitée en privilégiant une bonne hydratation, une alimentation riche en fibres et par de l'exercice physique
- Survenue de diarrhées : Bien s'hydrater (boissons riches en sels minéraux)
- Alopécie en général d'intensité légère, apparition progressive en cas de traitement prolongé

- Abolition des réflexes ostéotendineux chez 12,4 % des patients.
- Fatigue, fièvre, arthralgies notamment au niveau des mâchoires, douleur au niveau de la tumeur, myalgies.
- Élévation transitoire des enzymes hépatiques sans symptômes cliniques[108].
- Gemcitabine (Gemzar) a comme effets secondaires:

**système sanguin et lymphatique :**

Fréquent: neutropénie fébrile.

Très rare: thrombopénie nécessitant une substitution sanguine.

**Système immunitaire :**

Occasionnel: bronchospasme.

Très rare: réactions anaphylactiques, œdème au niveau du visage, œdème angioneurotique.

**Système nerveux :**

Très rare: syndrome d'encéphalopathie postérieure réversibles.

**Troubles vasculaires :**

Très fréquent: œdèmes ou œdèmes périphériques (30%).

Très rare: toxicité vasculaire incluant angéite et gangrène. Syndrome de fuite capillaire.

Quelques cas d'hypotension, d'infarctus du myocarde, de décompensation cardiaque, d'arythmies; toutefois, la preuve manifeste que la gemcitabine exerce une action cardiotoxique n'a pas été établie.

**Organes respiratoires :**

Fréquent: toxicité pulmonaire, dyspnée.

Occasionnel: pneumonie interstitielle (avec infiltrats pulmonaires associés): la gemcitabine devrait dans ces cas être interrompue. Les stéroïdes peuvent améliorer la situation.

Rare: œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), alvéolite. Si de telles manifestations se produisent, il faudra envisager l'arrêt de la gemcitabine. Le recours précoce à des soins de soutien peut améliorer l'état.

**Troubles gastro-intestinaux :**

Très fréquent: nausée et nausée accompagnée de vomissements .

Fréquent: stomatite, diarrhée, constipation.

**Troubles hépto-biliaires :**

Très fréquent: élévation des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) et de la phosphatase alcaline .

Fréquent: élévation de la bilirubine.

Rare: élévation de la gamma-glutamyl-transférase (GGT).

Très rare: toxicité hépatique avec défaillance hépatique et issue fatale.

**Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :**

Très fréquent: éruption cutanée , alopecie .

Fréquent: prurit.

Rare: desquamation, vésiculation, ulcération.

Très rare: réactions cutanées graves, y compris syndrome de Lyell, érythème exsudatif multiforme, syndrome de Stevens-Johnson.

**Troubles rénaux et urinaires :**

Très fréquent: protéinurie et hématurie bénignes .

Rare: syndrome hémolytique et urémique.

Quelques cas de défaillance rénale aiguë.

**Troubles généraux et réactions au site d'application**

Très fréquent: syndrome pseudo-grippal , fatigue [109].

- Docétaxel (Taxotère™) : Les effets indésirables observés sont : la neutropénie , anémie, thrombocytopénie, neutropénie fébrile , neuropathie sensorielle périphérique (lésions des nerfs au niveau des mains et des pieds), neuropathie périphérique motrice (atteinte des nerfs causant des difficultés dans la coordination des mouvements), dysgueusie (altérations du goût), dyspnée , stomatite, diarrhée, nausées , vomissements, alopecie , réactions cutanées, problèmes d'ongles, myalgie , perte d'appétit, infections, rétention des liquides, asthénie , douleur et hypersensibilité (réactions allergiques) [110].

Ces effets indésirables peuvent être accentués lorsque Taxotere est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Taxotere ne doit pas être administré à des patients dont le nombre de neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm<sup>3</sup> ni aux patients présentant de graves problèmes de foie [111].

**c.2. Thérapie ciblée :**

Le terme générique de biochimiothérapies ou thérapies ciblées désigne des médicaments de nouvelle génération dirigés spécifiquement contre des cibles moléculaires : récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires jouant un rôle dans la transformation des cellules en cellules cancéreuses ou dans le développement des tumeurs malignes.

Par opposition aux médicaments de chimiothérapie traditionnelle qui s'opposent, globalement, à la multiplication des cellules, les médicaments de chimiothérapie ciblée visent les mécanismes intimes de la cancérisation des cellules.

Une mutation activatrice de gènes de récepteurs de facteurs de croissance (*EGFR*, *HER2*) et des voies de transduction intracellulaires : *KRAS/BRAF/MEK* et *PIK3CA/AKT/mTOR* .

Une translocations des gènes *ALK*, *ROS1*, et *RET*.

Des amplifications de gènes ou une surexpression de protéines membranaires (*MET*) [112].

### **1. Les Anti- EGFR :**

#### **A. L'ERLOTINIB (TARCEVA™) :**

##### **Son mode d'action :**

C'est une petite molécule, donc active par voie orale, inhibitrice d'une enzyme, la tyrosine kinase impliquée dans la voie de signalisation du récepteur du facteur épidermique de croissance EGFR.

Le Tarceva™ inhibe la croissance des cellules tumorales en bloquant l'activité de la tyrosine kinase de la voie de signalisation de l'EGFR au sein de ces cellules.

##### **Son efficacité :**

La recherche clinique a montré que l'administration de Tarceva™ à des patients présentant une maladie évoluée permettait :

- Un allongement de la survie
- Une diminution des symptômes, tels que toux, dyspnée et douleur
- Une amélioration de la qualité de vie et des capacités physiques.

Ce médicament ciblé est plus actif si la tumeur est un adénocarcinome et qu'elle présente une mutation activatrice du gène *EGFR* .

Il est, en outre, plus efficace chez la femme, les Asiatiques et chez les non-fumeurs. Si vous fumez encore, l'arrêt du tabac peut favoriser l'efficacité de ce médicament

**Ses indications :**

Ce médicament est homologué en monothérapie dans trois types situations de cancers non à petites cellules avancés ou métastatiques.

- En traitement de seconde ou de troisième ligne, c'est-à-dire après l'échec d'une première ou d'une deuxième ligne de chimiothérapie.
- En traitement de première ligne chez les patients présentant une mutation activatrice du gène EGFR.
- En traitement de maintenance chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

**La posologie :**

Elle est d'un comprimé à 150 mg, une fois par jour à distance des repas, en continu.

**Sa tolérance :**

Le traitement est raisonnablement bien toléré.

Comme pour tous les médicaments de cette classe thérapeutique, on peut observer des problèmes dermatologiques, des diarrhées, une perte d'appétit et de la fatigue. Ceux-ci sont bien connus de l'équipe médicale qui vous aidera à y faire face. De plus, leur apparition va, souvent, de paire avec une bonne efficacité thérapeutique[113].

**B. LE GEFITINIB (IRESSA™) :****La molécule :**

Comme l'erlotinib, le géfitinib ou Iressa™ est une petite molécule inhibitrice sélective d'une enzyme, la tyrosine kinase associée au récepteur du facteur de croissance épidermique.

Ce traitement n'est utile que pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR.

Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

**L'indication homologuée :**

Il est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.

**La posologie recommandée :**

Elle est d'un comprimé de 250 mg, une fois par jour en continu

**Sa tolérance :**

Les problèmes dermatologiques et la diarrhée sont habituels et bien connus de l'équipe médicale qui vous aidera à y faire face [112].

**C. LE GIOTRIF™ (AFATINIB) :**

C'est un inhibiteur irréversible des récepteurs tyrosine kinase de la famille de l'EGFR de seconde génération actif par voie orale.

Les résultats des études de Phase 3 ont montré un allongement d'environ d'un an du temps sans progression.

**Son indication :**

Traitement, en monothérapie, des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une ou des

mutations activatrices de l'EGFR et non antérieurement traités par un ITK anti-EGFR (patients naïfs de traitement par Iressa ou Tarceva).

**Sa posologie :**

La dose recommandée est de 40 mg/jour à raison d'une prise orale quotidienne en continu à distance des repas (au moins 3 heures).

L'afatinib est disponible sous forme de comprimés 20, 30, 40 et 50 mg.

**Sa tolérance :**

Les principaux effets indésirables observés sont ceux attendus de cette classe de médicaments : diarrhée (95 %), mucite (72 %), rash cutanés (89 %) et les paronychies (57 %) [114].

**2. Anti-angiogénique :**

**LE BEVACIZUMAB (AVASTIN™) :**

**Son mode d'action :**

C'est un anticorps monoclonal construit pour cibler un facteur naturel de croissance vasculaire, nécessaire à l'angiogenèse, le VEGF.

Le blocage de ce récepteur par le bevacizumab empêche que le VEGF, secrété par les cellules tumorales ne se lie à son récepteur et n'entraîne le développement des cellules (endothéliales) constituant la base de la structure des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance de la tumeur. Ainsi, le blocage de cette « cible » met les cellules tumorales « sous embargo » et est connue sous le nom d'anti-angiogenèse.

Le traitement par ce médicament, en association à la chimiothérapie, se traduit pour les cancers non épidermoïdes, par une amélioration significative du temps sans progression de la survie en globale.

**L'indication :**

Le bevacizumab est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

**La posologie :**

La dose recommandée est de 7,5 ou 15 mg/kg. Elle est administrée, en perfusion intraveineuse, une fois toutes les 3 semaines, Le schéma thérapeutique actuel comporte deux temps :

- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement .
- En monothérapie jusqu'à une éventuelle progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité.

Si une chirurgie est envisagée, le traitement sera arrêté au moins un mois avant l'opération.

**Sa tolérance :**

Elle est généralement acceptable. Les effets secondaires possibles sont anticipés par l'équipe soignante et seront recherchés et traités, si nécessaire. Il peut s'agir :

- D'un retard de cicatrisation, de ce fait, le médicament devra être arrêté, si une intervention chirurgicale est planifiée .
- D'une hypertension artérielle .
- D'une protéinurie (albumine dans les urines).
- D'une augmentation du risque d'embolies.

- Une tendance hémorragique, accrue avec des épistaxis (saignement du nez) presque toujours ou très rarement une hémoptysie (sang dans l'expectoration) [112].

### **3. les anti-ALK :**

#### **A. Le CRIZOTINIB (XALKORI™) :**

##### **Son mode d'action :**

Le Xalkori™, actif par voie orale, est un inhibiteur de la tyrosine kinase de ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), conséquence de la mutation du gène *ALK* ainsi que de *MET* et de *ROS*.

Les résultats des études cliniques chez les malades présentant cette anomalie et ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement auparavant, sont très encourageants avec des taux de réponse de plus de 50 % ; celles-ci étant "durables" jusqu'à 15 mois. De plus, la probabilité d'être sans progression à six mois est de 72%.

##### **Son indication :**

Ce médicament vient de recevoir son homologation pour le traitement des cancers du poumon non à petites cellules ALK-positif et avancés ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Une recherche de la translocation ALK est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par ce médicament. Il faut savoir que les patients dont la tumeur présente la protéine mutée EML4-ALK ne tirent aucun bénéfice des traitements par les inhibiteurs de l'EGFR, Iressa™ ou Tarceva™ (mutations mutuellement exclusives).

##### **Sa posologie :**

La dose initiale est de 500 mg par jour en deux prises qui peut, si nécessaire être adaptée par la suite.

**Sa tolérance :**

Le crizotinib est raisonnablement toléré en dehors de nausées, de diarrhées, de vomissements et de troubles visuels. Ceux-ci se traduisent par un changement lors de l'accommodation entre la lumière et l'obscurité mais sans anomalie à l'examen ophtalmologique. De ce fait, des précautions sont à prendre pour la conduite automobile ou de machines en situation de faible luminosité (tunnel, conduite nocturne).

Des perturbations des fonctions hépatiques sont possibles [112,113].

**B. Le CERITINIB (ZYKADIA™) :****Son mode d'action :**

Il est similaire de celui du crizotinib mais cette molécule, administrée par voie orale, demeure active en cas de résistance à ce médicament.

**Son statut :**

Ce médicament a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de deuxième intention des cancers du poumon non à petites cellules présentant un réarrangement, en cas de résistance au crizotinib [112,113].

**c-3. Immunothérapie :**

Les progrès scientifiques de cette dernière décennie ont permis de démontrer le rôle important du système immunitaire de l'hôte dans la lutte contre les cancers [120].

La découverte des mécanismes du rétrocontrôle négatif faisant suite à l'activation lymphocytaire a incité au développement de nouveaux anticorps ciblant des molécules inhibitrices telles PD1, PDL1 et CTLA-4[121,122,123].

L'inhibition de la voie PD1/PDL1 est une nouvelle piste thérapeutique intéressante dont le but est de restaurer l'efficacité du système immunitaire contre la cellule tumorale [134].

Le PD1 est situé sur les lymphocytes et le PDL1 sur les cellules présentatrices d'antigènes[124].

Le PD1 et le PDL1 sont des molécules de co-inhibition. Leur interaction entraîne une tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales [125,126,127].

Des anticorps anti-PD1 et anti-PDL1 ont donc été développés dans le traitement de cancers solides et notamment du CBNPC. Dans les études de phases II et III , plusieurs molécules (anticorps anti PD1 poPDL1)ont permis d'obtenir un bénéfice en taux de réponse ,survie globale et en survie sans progression en 2ème lignée par rapport à la chimiothérapie conventionnelle[128,129,130].

Ces traitements exposent à des effets indésirables nouveaux notamment d'ordre auto-immun dont la prise en charge n'est pas codifiée. Les questions sur la durée du traitement et les critères d'évaluation ne sont pas résolues. Ces traitements ouvrent la voie de l'immunomodulation dans le CBNPC[131,132,133].

### 3. Les indications :

– Recommandations de l'ESMO :

Topic	Recommendations
Maintenance treatment	<p>PS ≥2 patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapy prolongs survival and possibly improves the QoL in NSCLC patients with PS 2, when compared with BSC [I, B]. Single-agent chemotherapy with gemcitabine, vinorelbine, and taxanes represents an option [I, B].</li> <li>• Carboplatin-based combination chemotherapy should be considered in eligible PS 2 patients [II, A].</li> <li>• Poor PS (3–4) patients should be offered BSC [II, B] in the absence of tumours with activating (sensitising) EGFR mutations.</li> </ul> <p>Elderly patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A survival advantage has been seen for carboplatin-based chemotherapy in eligible patients aged 70–89 years with PS 0–2 with adequate organ function [I, B].</li> <li>• For the other clinically unselected patients with advanced NSCLC, single-agent chemotherapy remains the standard of care for first-line therapy patients [I, B].</li> </ul> <p>Use of TKIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-line treatment with a TKI (erlotinib, gefitinib, or afatinib) is the preferred treatment of patients with tumours bearing an activating (sensitising) EGFR mutation [I, A].</li> <li>• Patients with EGFR mutation and PS 3–4 may also be offered an EGFR TKI [II, A].</li> <li>• In EGFR WT patients, EGFR TKIs are not recommended as first-line therapy, being inferior to chemotherapy [I, A].</li> <li>• Patients with NSCLC harbouring an ALK fusion should be offered treatment with crizotinib during the course of their disease [I, A].</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenance chemotherapy should be offered only to patients with PS of 0–1 after first-line chemotherapy.</li> <li>• In patients with a non-squamous histology and PS 0–1, improvements in PFS and OS were observed with pemetrexed switch maintenance versus placebo following four cycles of platinum-based chemotherapy [I, B].</li> <li>• Switch maintenance with erlotinib versus placebo demonstrated PFS and OS benefit in all histologies, with the greatest benefit in patients with SD after first-line treatment [I, B].</li> <li>• Decisions about maintenance must take into account the histology, response to platinum-doublet chemotherapy, remaining toxicity after first-line chemotherapy, PS, and patient preference [I, B].</li> <li>• Continuing pemetrexed following four cycles of first-line cisplatin plus pemetrexed chemotherapy is recommended in patients with non-squamous histology [I, B].</li> </ul>
Second-line treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients clinically or radiologically progressing after first-line chemotherapy with PS 0–2 should be offered second-line chemotherapy.</li> <li>• Comparable options as the second-line therapy consist of pemetrexed—for a non-squamous histology only—or docetaxel [I, B]. Erlotinib is an additional potential option in patients with unknown EGFR status or EGFR WT patients with PS 0–2 [II, B].</li> <li>• Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI as second-line therapy, if not received previously [I, A].</li> <li>• Any patient with NSCLC harbouring an ALK fusion should receive crizotinib as second-line therapy, if not received previously [I, A].</li> </ul>
Subsequent lines of treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment may be prolonged if the disease is controlled and the toxicity acceptable [II, B].</li> <li>• Erlotinib is indicated for patients with unknown EGFR status or EGFR WT patients who have not yet received EGFR TKIs, with PS 0–3 [II, B].</li> <li>• Any patient with a tumour bearing an activating (sensitising) EGFR mutation should receive an EGFR TKI in any line of therapy, if not received previously [I, A]. Similarly, patients with NSCLC harbouring an ALK fusion should receive treatment with crizotinib, if not received previously [I, A].</li> </ul>
Treatment of oligometastatic NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage IV NSCLC patients with oligometastases in the brain: See recommendations for brain metastases treatment.</li> <li>• Stage IV patients with one to three synchronous metastases may experience long-term disease-free survival (DFS) after systemic therapy and a radical local treatment (high-dose radiotherapy or surgery) [II, B]. Because only one non-randomised phase II trial is available, inclusion in trials is preferred.</li> <li>• Stage IV patients with a few metachronous metastases may be treated with a radical local treatment and experience long-term DFS [III, B]. However, this is based only on retrospective data.</li> <li>• Solitary lesions in the contralateral lung should, in most cases, be considered as synchronous secondary primary tumours and, if possible, treated with radical intent [IV, B].</li> </ul>

Figure 31 : recommandations de la prise en charge thérapeutique de l'ESMO [116].

Topic	Recommendations
Brain metastases treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPA class I patients (&lt;65 years old, KI <math>\geq</math>70%, no other extra-cranial metastases and controlled primary tumour) or class II patients are treated with SRS in case of two to three metastases or with either SRS or resection when a single brain metastasis is diagnosed [II, B]. When more than three brain metastases are diagnosed, WBRT is recommended [I, A].</li> <li>• RPA class III patients (KI &lt;70%) should not be treated in view of the dismal prognosis [I, B].</li> <li>• Asymptomatic brain metastases should not be treated with radiotherapy: Deferred irradiation in case of progression is a valuable option [II, B].</li> <li>• Systemic therapy is a reasonable option for patients with no or relatively minor symptoms from brain metastases with early radiotherapy intervention in the case of the development or progression of symptoms while on treatment [II, B].</li> <li>• For most patients with symptomatic brain metastases and/or significant oedema, a dose of dexamethasone of 4 mg/day or an equivalent dose of another corticosteroid is recommended with early tapering off after radiotherapy [II, A].</li> </ul>
Role of interventional procedures in stage IV NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In case of symptomatic major airway obstruction or post-obstructive infection, endoscopic debulking by laser, cryotherapy, or stent placement may be helpful [III, C].</li> <li>• Endoscopy is useful in the diagnosis and treatment (endobronchial or by guiding endovascular embolisation) of haemoptysis [III, C].</li> <li>• Vascular stenting might be useful in NSCLC-related superior vena cava compression [II, B].</li> </ul>
Role of palliative surgery in stage IV NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recurrent pleural effusions can be managed by pleurodesis.</li> <li>• The preferred sclerosing agent is talc, which is more effective than bleomycin or tetracycline [II, B]; thoroscopic insufflation with talc (poudrage) is more effective than talc slurry sclerosis [II, B].</li> </ul>
Role of radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapy plays a major role in symptom control in the case of bone and brain metastases and is also effective in treating pain related to chest wall, soft tissue, or neural invasion.</li> <li>• Neurological symptoms from spinal compression can be relieved by early radiotherapy.</li> <li>• Radiotherapy is indicated in cases of haemoptysis, symptomatic airway compression or obstruction, and following CNS and, sometimes, bone surgery [II, B].</li> </ul>
Bone metastasis modifying agents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zoledronic acid reduces SRE (pathological fracture, radiation/surgery to bone, or spinal cord compression) and is recommended in stage IV bone metastatic disease [II, B].</li> <li>• Denosumab is not inferior [I, A], and shows a trend toward superiority, to zoledronic acid in lung cancer in terms of SRE prevention [II, B].</li> </ul>

Figure 31 : recommandations de la prise en charge thérapeutique de l'ESMO [116].

### 1. CBNPC résécables et opérables :

Il s'agit de cancers localisés correspondant aux stades I et II (certains stades IIIA chez des patients opérables), et représentant 20% des cancers [118].

La chirurgie reste la meilleure option thérapeutique. La résection carcinologiquement recommandée consiste au minimum en une lobectomie et parfois en une pneumonectomie, en respectant les limites anatomiques et en un curage ganglionnaire médiastinal complet et systématique (au moins 6 à 8 ganglions retirés et 3 chaînes ganglionnaires explorées). La résection est carcinologiquement satisfaisante quand les recoups sont en zone saine.

La mortalité péri-opératoire est très faible en cas de lobectomie (< 1%) et non négligeable en cas de pneumonectomie (moins de 4% à gauche mais jusqu'à 10% à droite).

En ce qui concerne les traitements complémentaires, la chimiothérapie post-opératoire est le standard dans les stades II et IIIA mais n'est pas indiquée dans les stades I, sauf dans les stades IB de plus de 4 cm, où elle est optionnelle. Elle consiste en 4 cures comprenant un sel de platine avec au mieux une association cisplatine-vinorelbine (protocole le mieux validé) ou carboplatine-paclitaxel en cas de contre-indication au cisplatine. Elle améliore de 5 à 10% la survie à 5ans [119].

La radiothérapie post-opératoire est proposée en cas d'atteinte pariétale étendue, en cas de lésion classée N2 (preuve histologique nécessaire), en cas d'envahissement de la plèvre pariétale sur la pièce opératoire ou en cas de recoupe bronchique ou vasculaire en zone tumorale. Elle délivre 50 à 54 Gy sur les sites ganglionnaires envahis et 60 à 66 Gy sur les recoupes envahies (R1 ou R2) [119].

Pour les stades II et IIIA dont la résécabilité est jugée limite en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec le chirurgien et le radiologue, une alternative consiste à proposer une chimiothérapie néo-adjuvante sous forme de 2 à 3 cures, puis une réévaluation suivie éventuellement par une chirurgie d'exérèse en fonction de la réponse tumorale à la chimiothérapie [117].

Deux patient de notre série présentant un carcinome épidermoïde unimétastatique au niveau surrénalien, ont bénéficié d'une pneumectomie gauche.

Un patient présentant un stade III de cancer pulmonaire a bénéficié d'une lobéctomie avec curage ganglionnaire.

## **2. CBPNC non résécables ou patients inopérables :**

Ces cas représentent environ 35% des cas et correspondent aux stades localement avancés non résécables (IIIA ou IIIB).

Il est proposé une association radiothérapie/chimiothérapie, idéalement menée de manière concomitante et en cas d'impossibilité de manière séquentielle [117].

Le protocole à base de cisplatine et étoposide est le plus robustement validé. Les protocoles cisplatine/vinorelbine et carboplatine/taxol, sont des alternatives à ce protocole de référence.

Leur efficacité est moins bien établie.

La gemcitabine et le docetaxel ne doivent pas être utilisés en dehors d'essais thérapeutiques.

La radiothérapie délivre 66 à 70 Gy. Le volume-cible comporte la tumeur et les ganglions de plus de 1cm, adapté en fonction de la morpho-TEP initiale. Les marges sont adaptées à l'histologie, la topographie tumorale et la précision de la technique utilisée [119].

## **3. CBNPC métastatiques :**

Ils correspondent aux stades IV et représentent 45% des cas. La conduite est dépendante du statut mutationnel du gène de l'EGFR [117].

Les patients non mutés (ou recherche de mutation impossible) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie avec un doublet à base de sel de platine. En cas de mutation du gène de l'EGFR ou réarrangement EML4-ALK une thérapie ciblée spécifique est indiquée en première ligne.

Pour les CBNPC, non épidermoïdes, un médicament antiangiogénique comme le bevacizumab peut être proposé dans certaines conditions.

- Le taux de réponse en 1ère ligne est de 30% seulement et la médiane de survie des patients traités par chimiothérapie est de 12 mois.

Dans notre série, parmi les patients qui ont eu un traitement spécifique, 184 patients ont eu un doublet à base de sels de platine et 11 ont reçu un traitement par thérapie ciblée (Bévacizumab) en association avec sels de platine.

Le nombre moyen des cycles de chimiothérapie cytotoxique reçus était de 2 [1 – 7].

Pour les patients qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation de l'EGFR , et parmi ceux qui ont eu un traitement spécifique, 10% des cas atteints d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique ont reçu le bévacizumab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et aussi comme traitement de maintenance.

7% des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique ont reçu l'erlotinib en monothérapie.

# CONCLUSION

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde et le cancer pulmonaire non à petites cellules reste le plus fréquent.

En résumé les résultats obtenus dans notre travail sont comparables aux résultats des études antérieures marocaines surtout par rapport aux résultats du registre des cancers de rabat 2006-2008.

Les progrès thérapeutiques telle que les thérapies ciblées ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires ,et d'avoir une réponse relativement durable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

L'immunothérapie ou la stimulation des défenses de l'organisme par des médicaments stimulant le système immunitaire est une option thérapeutique possible.l'utilisation de cette approche dans le traitement du cancer du poumon fait aussi l'objet d'essais thérapeutiques actuels et d'avenir.

# RESUMES

## RESUME

### **Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, expérience du service d'oncologie médicale CHU Hassane II, Fes**

**(Etude rétrospective à propos de 280 cas)**

#### **Introduction :**

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde, et, depuis bien des années, les chercheurs peinent à enrayer sa progression et améliorer son pronostic.

#### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 280 cas, atteints d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 5 ans [ 2008\_2014 ]. Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel statistique SPSS version 20.0.

#### **Résultats :**

L'âge moyen était  $59 \pm 10$  avec prédominance du sexe masculin dans 86% des cas (sex ratio = 6,01). 76% des malades étaient tabagiques. L'OMS à l'admission était  $\leq 2$  dans 84% des cas. Les signes cliniques révélateurs sont dominés par la toux (45%), la dyspnée (31%) et l'hémoptysie (30%) et la douleur thoracique (24%). Les carcinomes non à petites cellules ont présenté 90% des cas. Au moment du diagnostic, 85% des patients étaient au stade métastatique. Les localisations

secondaires les plus fréquentes étaient le poumon controlatéral (46%) , l'os (29%) , la plèvre(23%), le cerveau (16%) et le foie (15%).

La mutation EGFR était recherchée chez 4% des cas. La prise en charge thérapeutique s'est basée essentiellement sur la chimiothérapie (87,5% des cas) et aussi à base de thérapie ciblée.

Après un suivi médian de 48 mois, les médianes de SSP et de SG sont respectivement de 6,4 mois et 12 mois.

### **Conclusion :**

Les progrès thérapeutiques telle que les thérapies ciblées et l'immunothérapie ont permis d'améliorer le pronostic des cancers broncho-pulmonaires ,et d'avoir une réponse relativement durable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

## **ABSTRACT**

### **Lung cancers non–small cells, experience of the medical oncology department CHU Hassan II, Fes**

**(Retrospective study about 280 cases)**

#### **Introduction:**

Lung cancer are the leading cause of death in men worldwide, and, for many years, researchers are struggling to stop its progression and improve prognosis.

#### **Materials and methods :**

This is a retrospective serie of 280 cases analysis, suffering from lung cancer non–small cells, treated at the medical oncology department of the CHU Hassan II of Fez, over a period of 5 years [2008\_2014].

This descriptive analysis focused on the clinical, pathological, radiological, therapeutic and prognostic characteristics of patients with lung cancer. Statistical analysis was carried out by SPSS Version 20.0 statistics software.

#### **Results:**

The mean age was  $59 \pm 10$  with male predominance in 86% of cases (sex ratio= 6.01). 76% of patients were smoking. Performance status at admission was  $\leq 2$  in 84% of cases. The telltale clinical signs are dominated by cough (45%), dyspnea (31%) hemoptysis (30%) and chest pain (24%). Carcinomas non–small cells showed 90% of cases. At diagnosis, 85% of patients were metastatic. The most frequent secondary locations were the contralateral lung (46%), bone (29%), pleural (23%), brain (16%) and liver (15%). The EGFR mutation was investigated in 4% of cases. The therapeutic management is based mainly on chemotherapy (87.5% of cases) and also based targeted therapy. After a median follow up of 48 months, median PFS and OS were 6.4 months and 12 months respectively.

**Conclusion:**

Therapeutic advances such as targeted therapy and immunotherapy have improved the prognosis of lung cancers, and have a relatively durable response compared to conventional chemotherapy.

## ملخص

### سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة و خبرة مصلحة الانكولوجيا بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس (دراسة استيعادية عن 280 حالات)

#### مقدمة:

السرطانات القصبية الرئوية هي السبب الرئيسي للوفاة بين الرجال في جميع أنحاء العالم، و، لسنوات عديدة، والباحثون يكافحون من أجل وقف تطورها وتحسينه .

#### المواد والطرق:

عملنا عبارة عن دراسة سلسلة بأثر رجعي من تحليل 280 حالة، تعاني من سرطان الرئة، تم علاجها في قسم علم الأورام الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، على مدى 7 سنوات [2008\_2014]. وركز هذا التحليل الوصفي على المعطيات السريرية، التشريحية المرضية، الإشعاعية، والعلاجية للمرضى الذين يعانون من سرطان الرئة.

وتم التحليل الإحصائي استنادا على النسخة البرمجائية SPSS 20.0 للإحصاءات.

#### النتائج:

تضمنت دراستنا 280 حالة مصابة بسرطان الرئة وكان متوسط العمر  $59 \pm 10$  سنة مع غلبة الذكور في 86% من الحالات (نسبة الجنس = 6.01). 76% من هذه العينة لديها تاريخ تدخين مزمن. منظمة الصحة العالمية في القبول و  $\geq 2$  في 84% من الحالات. ويهيمن على العلامات السريرية السعال (45%)، وضيق التنفس (31%)، ونفث الدم (30%)، وألم في الصدر (24%). وكان سرطان الخلايا غير الصغيرة يمثل 90% من الحالات. وكان 85% من المرضى مصابون بغدية من الدرجة الرابعة. وكانت المواقع الثانوية الأكثر شيوعا الرئة المقابلة (46%) والعظام (29%)، الجنبي (23%) والدماغ (16%) والكبد (15%).

تم التحقيق من وجود الطفرة EGFR في 4% من الحالات. واستند العلاج بشكل رئيسي على العلاج الكيميائي (87.5% من الحالات) وأيضا العلاج الموجه.

بعد متوسط متابعة من 48 شهرا، كان متوسط البقاء على قيد الحياة الاجمالي و البقاء على قيد الحياة بدون انتكاسة ل 6.4 أشهر و 12 شهرا على التوالي.

**الاستنتاج:**

التطورات العلاجية مثل العلاج الموجه والعلاج المناعي وتحسين تشخيص سرطان الرئة، له استجابة جيدة نسبيًا بالمقارنة مع العلاج الكيميائي التقليدي.

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible mesurable

**Tableau 2** : Les critères de réponse RECIST V1.1 pour lésion cible non mesurable

**Tableau 3** : évaluation de la réponse tumorale

**Tableau 4**: Répartition des tumeurs selon les classifications T et N

**Tableau 5**: Résultats de la recherche de mutations de l'EGFR selon le cas

**Tableau 6**: Incidence, mortalité et prévalence du cancer du poumon dans le monde en 2012

**Tableau 7**: L'incidence du cancer du poumon

**Tableau 8** : taux de mortalité au niveau de l'Afrique par le cancer bronchique chez les deux sexes et selon l'âge

**Tableau 9**: Incidence du cancer du poumon chez l'homme, RCRC, 2005 -2007

**Tableau 10** : Incidence du cancer du poumon chez la femme, RCRC, 2005 - 2007

**Tableau 11** : incidence du cancer du poumon à Rabat

**Tableau 12** : Fréquence des altérations génétiques en fonction du type histologique

**Tableau 13** : principaux marqueurs immuno-histochimiques utilisés pour la caractérisation des TNPM et leurs diagnostics différentiels

**Tableau 14**: classification OMS 8<sup>ème</sup> édition

**Tableau 15** : traitement par radiothérapie et différents doses

## Listes des figures

**Figure 1** : répartition des patients selon le score de performance PS

**Figure 2** : Signes cliniques révélateurs du cancer du poumon chez nos patients

**Figure 3** : Répartition des cas selon le type histologique

**Figure 4** : Répartition des différentes localisations métastatiques

**Figure 5** : proportions de la mutation de l'EGFR chez les 10 cas

**Figure 6** : Prise en charge thérapeutiques des patients atteints de cancer bronchique : chimiothérapie conventionnelle.

**Figure 7** : Prise en charge thérapeutiques des patients atteints de cancer bronchique : thérapie ciblée.

**Figure 8** : courbe représentative de la survie globale chez les patients de notre série.

**Figure 9** : courbe représentative de la survie sans progression chez les patients de notre série.

**Figure 10** : Nombre total estimé de nouveaux cas et de décès avec des proportions selon les types du cancer, chez les deux sexes confondus, 2012

**Figure 11** : prévalence estimée de nouveaux cas sur une période de 5 ans selon les types du cancer, chez les deux sexes confondus, 2012

**Figure 12** : répartition du nombre total estimé de nouveaux cas dans le monde chez les deux sexes en 2012

**Figure 13** : L'incidence du cancer du poumon en afrique chez les deux sexes en 2015

**Figure 14** : taux de mortalité par le cancer bronchique en afrique chez les deux sexes pour tout âge

**Figure 15**: distribution des patients atteint du cancer pulmonaire selon l'age et le sexe

**Figure 16:** distribution des patients atteints du cancer pulmonaire selon l'âge et le sexe

**Figure 17:** classification anatomopathologique OMS 2015

**Figure 18 :** un carcinome épidermoïde C'est une tumeur grisâtre, plus ou moins bourgeonnante, ulcérée, infiltrante le parenchyme

**Figure 19 :** coupes histologiques d'un carcinome épidermoïde montrant un contact intime trachéobronchique

**Figure 20:** différentes coupes macroscopiques d'un adénocarcinome à localisation bronchioalvéolaire

**Figure 21 :** Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) HESx400

**Figure 22 :** CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la chromogranine. Marquage cytoplasmique en rares grains (x 400)

**Figure 23 :** CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la synaptophysine. Marquage cytoplasmique diffus de faible intensité

**Figure 24 :** CNEGC. Immunohistochimie vis-à-vis de la NCAM. Marquage membranaire en cadre précis de toutes les cellules tumorales (x 400)

**Figure 25 :** changement de la classification anatomopathologique en ce qui concerne les carcinomes à grandes cellules

**Figure 26:** coupes histologiques d'un carcinome neuroendocrine pulmonaire

# BIBLIOGRAPHIES

- [1] Population forecasts were extracted from the United Nations, World Population prospects, the 2012 revision. Numbers are computed using age-specific rates and corresponding populations for 10 age-groups.
- [2] L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).
- [3] Registre des incidences des cancers à rabat années 2006–2008.
- [4] Stewart JG, Mac Mahon H, Vyborny CJ et al. (1987 ) Dystrophic calcification in carcinoma of the lung : demonstration by CT. AJR 148 : 29–30).
- [5] CARS 2015 classification and staging of lung cancer 1.6.
- [6] Faculté de Médecine (Mise ligne 10/04/08 – LIPCOM–RM) Montpellier–Nîmes)
- [7] Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart  
Editors William D. Travis, M.D. Elisabeth Brambilla, M.D. H. Konrad Müller–Hermelink, M.D.Curtis C. Harris, M.D).
- [8] TUMOURS OF THE LUNG, PLEURA, THYMUS AND HEART EDITED BY WILLIAM D. TRAVIS, ELIZABETH BRAMBILLA, H. KONRAD MÜLLER–HERMELINK AND CURTIS C. HARRIS, CHAP 1 TUMORS OF THE LUNG.
- [9] Bégueret H: Anatomie Pathologique des cancers broncho–pulmonaires In: Encyclopédie Médico–Chirurgicale.Pneumologie 2008 ; 6–002–6–20.  
Encyclopédie Médico–Chirurgicale.Pneumologie 2008 ; 6–002–6–20.
- [10] Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN : Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 933–3.
- [11] Travis WD, Brambilla E, Müller–Hermelink HK, Harris CC : WHO classification of tumors, 2004. In: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Ed WD.

- [12] Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD : Small cell lung carcinoma A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimen. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1184–97.
- [13] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39. [6] Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163–7.
- [14] Calvo E, Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2158–63. [11] Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:23–36.
- [15] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:175–80.
- [16] Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:7232–41.
- [17] Wu JY, Yu CJ, Chang YC, Yang CH, Shih JY, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:3812–21.
- [18] Greulich H, Chen TH, Feng W, Janne PA, Alvarez JV, et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med* 2005;2:e313.

- [19] DeClue, J.E., et al., Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*,1992. 69(2): p. 265–73.
- [20] Kancha RK, von Bubnoff N, Peschel C, Duyster J. Functional analysis of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and potential implications for EGFR targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15:460–7.
- [21] Soda, M., et al., Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in nonsmall–cell lung cancer. *Nature*, 2007. 448(7153): p. 561–6.
- [22] Shaw, A.T., et al., Clinical features and outcome of patients with non–small–cell lung cancer who harbor EML4–ALK. *J Clin Oncol*, 2009. 27(26): p. 4247–53.
- [23] Jokoji, R., et al., Combination of morphological feature analysis and immunohistochemistry is useful for screening of EML4–ALK–positive lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2010. 63(12): p. 1066–70.
- [24] Paik, J.H., et al., Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer A proposal of diagnostic algorithm for ALK–rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2011.
- [25] Wong, D.W., et al., The EML4–ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild–type EGFR and KRAS. *Cancer*, 2009.115(8): p. 1723–33.
- [26] Naoki, K., et al., The PCR–invader method (structure–specific 5' nuclease–based method), a sensitive method for detecting EGFR gene mutations in lung cancer specimens; comparison with direct sequencing. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16(4): p. 335–44.

- [27] Rodig, S.J., et al., Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(16): p.5216–23.
- [28] Sasaki, T., et al., The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2010. 46(10): p. 1773–80.
- [29] ASCO American Society of Clinical Oncology. 30 mai–3 juin 2008, Chicago, États-Unis
- [30] Costa, D.B., et al., Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(21): p. 7060–7.
- [31] Eder, J.P., et al., Novel therapeutic inhibitors of the c-Met signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(7): p. 2207–14.
- [32] Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932
- [33] Der, C.J., T.G. Krontiris, and G.M. Cooper, Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the ras genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982. 79(11): p. 3637–40.
- [34] Suda, K., K. Tomizawa, and T. Mitsudomi, Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev*, 2010. 29(1): p. 49–60.
- [35] DeClue, J.E., et al., Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*, 1992. 69(2): p. 265–73.

- [36] Bos, J.L., The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res*, 1988. 195(3): p.255-71.
- [37] Trahey, M. and F. McCormick, A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21,GTPase, but does not affect oncogenic mutants. *Science*, 1987. 238(4826): p. 542-5.
- [38] Bronte, G., et al., Driver mutations and differential sensitivity to targeted therapies: a new approach to the treatment of lung adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36 Suppl 3: p. S21-9.
- [39] Santos, E., et al., Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*, 1984. 223(4637): p. 661-4.
- [40] Rodenhuis, S., et al., Mutational activation of the K-ras oncogene and the effect of chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 285-91.
- [41] Marchetti, A., et al., Bronchioloalveolar lung carcinomas: K-ras mutations are constant events in the mucinous subtype. *J Pathol*, 1996. 179(3): p. 254-9.
- [42] Lee, Y.J., et al., Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer*, 2011. 72(1): p. 9-15.
- [43] Kosaka, T., et al., Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*, 2004. 64(24): p. 8919-23.
- [44] Shigematsu, H., et al., Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(5): p. 339-46.

- [45] Rosell, R., et al., Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(10): p. 958–67.
- [46] Kosaka, T., et al., Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(1): p. 22–9.
- [47] Mascaux, C., et al., The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2005. 92(1): p.131–9.
- [48] Loriot, Y., et al., Are RAS mutations predictive markers of resistance to standard chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2009. 6(9): p. 528–34.
- [49] Eberhard, D.A., et al., Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 5900–9.
- [50] Mao, C., et al., KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer*, 2009. 69(3): p. 272–8.
- [51] Filipits, M. and R. Pirker, Predictive markers in the adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011. 74(3): p. 355–63.
- [52] Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4:22\_9

- [53] Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5731—4
- [54] Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:201—5
- [55] Roberts PJ, Stinchcombe TE. KRAS mutation: should we test for it, and does it matter? *J Clin Oncol* 2013;31:1112—20
- [56] Pao, W. and N. Girard, New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet. Oncol*, 2011. 12(2): p. 175–80.
- [57] Heinmoller, P., et al., HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 2003. 9(14): p. 5238–43.
- [58] Mitsudomi, T. and Y. Yatabe, Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*, 2009. 277(2): p. 301–8.
- [59] Shigematsu, H., et al., Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 2005. 65(5): p. 1642–6.
- [60] Tomizawa, K., et al., Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer*, 2011. 74(1): p. 139–44.
- [61] Han, S.W., et al., Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(8): p. 2538–44.
- [62] Wang, S.E., et al., HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell*, 2006. 10(1): p. 25–38.

- [63] Cappuzzo, F., L. Bemis, and M. Varella-Garcia, HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006. 354(24): p.2619-21.
- [64] Planchard, D. and E. Giroux Leprieur, [Biomarkers and targeted therapies in nonsmall cell lung cancer: present and future treatments]. *Rev Pneumol Clin*, 2011. 67 Suppl 1: p. S36-40.
- [65] Yousem, S.A., M. Nikiforova, and Y. Nikiforov, The histopathology of BRAF-V600Emutated lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(9): p. 1317-21.
- [66] Scagliotti, G., et al., Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(11): p.1835-42.
- [67] Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29:2046—50
- [68] Kang, S., A.G. Bader, and P.K. Vogt, Phosphatidylinositol 3-kinase mutations identified in human cancer are oncogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(3): p.802-7.
- [69] Yamamoto, H., et al., PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res*, 2008. 68(17): p. 6913-21.
- [70] Ludovini, V., et al., Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(4): p. 707-15.

- [71] Courtney, K.D., R.B. Corcoran, and J.A. Engelman, The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1075–83.
- [72] Engelman, J.A., et al., Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med*, 2008. 14(12): p. 1351–6.
- [73] Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4040–50 .
- [74] La situation du cancer en France en 2012. Collection État des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne–Billancourt, décembre 2012.
- [75] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013;24:792–800.
- [76] Cancer du poumon, Bilan initial. Collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne– Billancourt, juin 2011.
- [77] Girard N, Gounant V, Menecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, et al.; Groupe de travail multidisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2014;31:91–103.

- [78] 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.
- [79] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S-65S.
- [80] Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:115-21.)
- [81] INSERM. <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-poumon.2012>.
- [82] INCa, ©Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules, C.R.r. Boulogne-Billancourt, Editor. 2010, Boulogne-Billancourt.
- [83] Pierre Denoix (IGR, 1943- 1952 ) → 1<sup>ère</sup> TNM (UICC) en 1968.
- [84] Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment-utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. Ohno Y Radiology 2008.
- [85] Travis WD et al. ECC 2014 Goldstrow et al. Journal of Thoracic Oncology janvier 2016
- [86] Rusch J Thorac Oncol.2009.
- [87] WCLC 2015-D'après Travis WD et al.abstr.PLEN02.01.actualisé.la lettre du cancérologue .

- [88] Raz D, Zell J, Ou I, Gandara D, Anton-Culver H, Jablons D. Natural history of stage I non-small-cell lung cancer. *Chest* 2007 ; 132 : 193-9.
- [89] Hung J, Jeng W, Hsu W, Huang B, Wu Y. Time trends of overall survival and survival after recurrence in completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 397-405.
- [90] Thomas P, Dahan M, Riquet M, et al. Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon. Recommandations de la SFCTCV. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 1031-6.
- [91] Rami-Porta R, Mateu-Navarro M, Freixinet J, et al. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 ; 28 : 622-8.
- [92] Rusch V, Tsuchiya R, Tsuboi M, Pass H, Grunenwald D, Goldstraw P. Surgery for bronchioloalveolar carcinoma and "very early" adenocarcinoma: an evolving standard of care? *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : S27-31.
- [93] Port J, Andrade R, Levin M, et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small-cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 130 : 1611-5.
- [94] Lee P, Port J, Korst R, Liss Y, Meherally D, Altorki N. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 84 : 177-81.
- [95] Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W. A randomised trial of systematic nodal dissection in respectable non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2006 ; 36 : 1-6.

- [96] Darling G, Allen M, Decker P, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small-cell carcinoma: results of the American college of surgery oncology group Z0030 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 141 : 662-70.
- [97] Mattioli S, Ruffato A, Puma F, Daddi N, Aramini B, D'Ovidio F. Does anatomical segmentectomy allow an adequate lymph node staging for cT1a non-small-cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1537-41.
- [98] Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 615-23.
- [99] Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1033-7.
- [100] Schuchert M, Pettiford B, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 84 : 926-33.
- [101] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lungcancer mortality with low doses computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 395-409.
- [102] Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small-cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins-implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 ; 31 : 522-8.

- [103] <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Traitements>)
- [104] <http://www.arcagy.org/infocancer/index.html> ARCAGY  
Association de Recherche sur les CANcers dont GYnécologiques
- [105] Lababede, O., M. Meziane, and T. Rice, Seventh edition of the cancer staging manual and stage grouping of lung cancer: quick reference chart and diagrams. Chest, 2011. 139(1): p. 183–9.
- [106] Oncolor. Référentiels, cancers bronchiques non à petites cellules. 2009
- [107] Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Haute Autorité de Santé / Service des Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades – INCa /Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Actualisation Septembre 2014.
- [108] Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Laboratoire Pierre Fabre Médicament.
- [109] Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments® Eli Lilly (Suisse) SA.
- [110] [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).
- [111] Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO v.2014.1.

- [112] ARCAGY :Association de Recherche sur les CANcers dont GYNécologiques mise à jour le 21 septembre 2015
- [113] Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO v.2014.1 Page 23 Ce document est fourni par le Fonds Anticancer avec la permission de l'ESMO. Les informations contenues dans ce document ne remplacent pas un avis médical. Il est à usage personnel et ne peut pas être modifié, reproduit ou diffusé d'aucune manière sans l'autorisation écrite de l'ESMO et du Fonds Anticancer.
- [114] Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2013) 5, 419–426
- [115] Cancer du poumon non à petites cellules : un guide pour les patients – Basé sur les recommandations de l'ESMO v.2014.1 Page 3 Ce document est fourni par le Fonds Anticancer avec la permission de l'ESMO. Les informations contenues dans ce document ne remplacent pas un avis médical. Il est à usage personnel et ne peut pas être modifié, reproduit ou diffusé d'aucune manière sans l'autorisation écrite de l'ESMO et du Fonds Anticancer.
- [116] recommandations de la prise en charge thérapeutique de l'ESMO dans le cancer bronchopulmonaire.
- [117] HAS :•Les Parcours de Soins / Juillet 2013 / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades– INCa/Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades

- [118] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-ANSM-HAS-Bon-usage-des-agents-antiplaquettaires-Point-d-information>, [http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc\\_download/4085-comptes-rendus-danatomopathologie--donnees-minimales-a-renseigner-pour-une-tumeur-primitive](http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/4085-comptes-rendus-danatomopathologie--donnees-minimales-a-renseigner-pour-une-tumeur-primitive)
- [119] Moro-Sibilot, D., Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. 2010.
- [120] Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4:336-47.
- [121] Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, Chauvin J-M, Sander C, Janjic B, et al. PD-1 and Tim-3 regulate the expansion of tumor antigen-specific CD8+ T cells induced by melanoma vaccines. *Cancer Res* 2014;74:1045-55.
- [122] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020-30.
- [123] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.
- [124] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
- [125] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma : a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109-17.

- [126] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivo–lumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- [127] Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loria Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti–PD–L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558–62.
- [128] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015.
- [129] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–17.
- [130] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD–1 blockade in non–small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124–8.
- [131] Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD–1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immuneresistance. *Nature* 2014;515:568–71.
- [132] Herbst RS, Soria J–C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti–PD–L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
- [133] Lee DW, Barrett DM, Mackall C, Orentas R, Grupp SA. The future is now: chimeric antigen receptors as new targeted therapies for childhood cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2780–90.

[134]Ho WY, Blattman JN, Dossett ML, Yee C, Greenberg PD. Adoptive immunotherapy: engineering T cell responses as biologic weapons for tumormass destruction. Cancer Cell 2003;3:431-7.