

Année : 2023

Thèse N°: 139

TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES OLIGOMETASTATIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Sanaa MOUDDEN

Née le 17 Avril 1997 à Afourer

*Médecin Interne du CHU Mohammed VI – Hôpital Militaire Avicenne Marrakech
DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT*

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Oligométastase; Cancer bronchique non à petites cellules;
Traitement local; Traitement systémique

Membres du Jury :

Monsieur Khalid HADADI

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Khalid ANDALOUSSI SAGHIR

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Mohamed Reda KHMAMOUCHE

Professeur d'Oncologie Médicale

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Tayeb KEBDANI

Professeur de Radiothérapie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADN AOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine

Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Généco-logie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



À FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

*À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIÉR
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde

*À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège



*A Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V – Rabat*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A Monsieur le Médecin Colonel Major
Karim FILALI
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM

En témoignage de mon grand respect

Et ma profonde considération

*Monsieur le Commandant de groupement
élèves officiers ERSSM Mohamed BOUHAROU*

*À Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL :
CHEF SECRETARIAT GROUPEMENT
ELEVES OFFICIERS DE L'ERSSM*

*En reconnaissance de sa disponibilité et de sa générosité
à l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.*

*Pour cela, je lui adresse mes vifs remerciements, pour sa
Contribution à la réussite de ce travail.*

*A mes très chers affectueux parents
Hayat et Hamadi*

*Aux deux êtres qui m'ont prodiguée tant d'amour, d'affection et de bonheur,
qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation et mes études, qui m'ont comblée
par leur soutien durant toute mon existence et qui continuent toujours
à m'entourer de leur ample affection.*

*Puisse dieu, tout puissant, vous garder, mes chers parents,
et vous procurer santé et bonheur. Chère maman, Cher papa,
tous les mots ne sauraient exprimer ma profonde reconnaissance, ma gratitude,
mon respect et mon grand amour.*

A la mémoire de ma grand-mère Chettou

*Les mots ne peuvent et ne pourront jamais décrire ce que
tu représentes pour moi, tu me manques tellement et j'aurais
tant aimé que tu sois aujourd'hui parmi nous.
Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.*

*A mes très chers frère et sœurs :
Malika, Salah eddine et Fadwa*

*Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.
Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.
Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous tous.
Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour
inconditionnel et mes souhaits les plus sincères de réussite et de bonheur.*

*A mon compagnon de vie
Ismail*

*A celui qui m'a toujours comblée de tendresse et d'affection.
Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient
exprimer ma gratitude,
mon amour et mon attachement.
Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A toute la famille MOUDDEN
et la famille OUKHOULA, avec toute mon affection*

*Trouvez dans ce travail, l'expression sincère de mon amour et respect.
J'espère être à la hauteur de vos espérances.
Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.*

*A ma confidente, mon amie de cœur
Khiaoula Lassri*

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toi pour ton soutien inestimable tout au long de ma recherche. Tu as été là pour moi dans les moments difficiles, m'offrant des encouragements, des conseils et une oreille attentive lorsque j'avais besoin de parler. Tu m'as aidée à garder le cap en me rappelant mon objectif et en me motivant à persévérer. Je ne pourrais jamais assez te remercier pour ton soutien sans faille, ta compréhension et ta générosité. Tu es bien plus qu'une amie pour moi, tu es ma confidente, ma source d'inspiration et mon rayon de soleil.

*A mes chers amis
Mohamed ZOUHRI, Fouad OUSSOUQ,
Sara JEBBOURI,
Sabah EL HARTI, Merieme BAKOUR, Maria HAIDA,
Oumaima OUTMANI*

*Je vous remercie pour tous les agréables moments partagés au cours de ces années, merci pour votre aide et générosité, merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce parcours.
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères
et sœurs et des amis sur qui je peux compter.
En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail*



Remerciements



A Notre Président de Thèse

Monsieur Khaled HADADI

Professeur agrégé de radiothérapie de l'HMIMV à Rabat

*Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.
Nous nous permettons de vous exprimer nos sentiments d'estime
et de respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux
et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher président, à travers ce modeste travail, l'expression de
notre plus haute considération.*

A Notre Maître et rapporteur de Thèse

Monsieur Khaled ANDALOUSSI-SAGHIR

Professeur agrégé de radiothérapie de l'HMIMV de Rabat

*Vous nous avez toujours accueilli avec amabilité et sympathie,
malgré vos nombreuses occupations professionnelles.*

*Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils
nous ont facilité l'élaboration de ce travail.*

*Vous nous avez aidé minutieusement avec compétence,
modestie et patience.*

*En adhérant à ce travail, vous nous avez imprégné et témoigné
de votre confiance, nous vous en remercions.*

*Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre profond respect et notre
reconnaissance.*

*Nous vous sommes redevables de la pertinence de vos connaissances ainsi que la
qualité de votre encadrement.*

*A travers ce travail, nous espérons vous offrir la concrétisation
de vos considérables efforts.*

Cher maître, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

A Notre Maître et juge de Thèse

Monsieur Mohamed Reda KHMAMOUCHE

Professeur agrégé en Oncologie Médicale de l'HMIMV à Rabat

*Je vous remercie, monsieur le professeur, de m'avoir accordé
cet honneur en acceptant de faire partie du jury de la présente thèse.*

*Je vous prie d'agréer, monsieur le professeur, l'expression
de toute ma reconnaissance et respect.*

A Notre Maître et juge de Thèse

Monsieur Tayeb KEBDANI

Professeur agrégé de Radiothérapie à l'INO de Rabat

*Je vous remercie, monsieur le professeur, de m'avoir accordé
cet honneur en acceptant de faire partie du jury de la présente thèse.*

*Je vous prie d'agréer, monsieur le professeur, l'expression
de toute ma reconnaissance et respect.*

A Notre Maître et juge de Thèse

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur agrégé et chef de service d'Anatomie-pathologique de l'HMIMV à Rabat

*Je vous remercie, monsieur le professeur, de m'avoir accordé
cet honneur en acceptant de faire partie du jury de la présente thèse.*

*Je vous prie d'agréer, monsieur le professeur, l'expression
de toute ma reconnaissance et respect.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

18FDG	: 18Fluoro-désoxy-glucose
ACS	: American Center Society
ADK	: Adénocarcinome
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
ARF	: Ablation par radiofréquence
BCL-2	: B-cell Lymphoma 2
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBNPC	: Cancer bronchique non à petites cellules
CBP	: Cancer broncho-pulmonaire
CBPC	: Cancer bronchique à petites cellules
CE	: Carcinome épidermoïde
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
CMT	: Chimiothérapie
DDR	: Digitally reconstructed radiographs
DLCO	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EFR	: Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EGFR	: récepteur du facteur de croissance épidermique
H/F	: Homme/Femme
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
ITK	: Inhibiteurs de tyrosine-kinase
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
NFS	: Numération de la formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PA	: Paquet année
PD	: Poumon droit
RATS	: Chirurgie thoracique assistée par robot

RC3D	: Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
RCGC	: Registre régional du cancer du Grand Casablanca
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RCR	: Registre du cancer de Rabat
RR	: Risque relatif
RTH	: Radiothérapie
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	: Radiothérapie stéréotaxique
SG	: Survie globale
SNC	: Système nerveux central
SRS	: Stereotactic radiosurgery
SSP	: Survie sans progression
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM FD	: Tomodensitométrie forte-dose
TEP/PET-scan	: Tomographie par émission de positrons
TP	: Temps de prothrombine
TPL	: Thoracotomie postéro-latérale
TPS	: Treatment planning system
TTF1	: Facteur de transcription thyroïdien 1
VATS	: Chirurgie thoracique vidéo-assistée
VEMS	: Volume expiratoire maximal en une seconde
WBRT	: Whole brain radiation therapy



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Anatomie du poumon en coupe frontale.....	4
Figure 2 : Scissures et lobes pulmonaires gauches et droites.....	5
Figure 3 : La segmentation du poumon gauche et droit.....	8
Figure 4 : Ganglions lymphatiques impliqués dans le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dasler	10
Figure 5:Nombre des nouveaux cas et des décès en 2018 des deux sexes quel que soit l'âge.[8]	11
Figure 6 : incidence et mortalité du cancer pulmonaire chez les hommes	17
Figure 7 : Opacité para-hilaire droite à contours irréguliers	27
Figure 8 : Atélectasie du poumon droite sur tumeur de la bronche souche droite.....	27
Figure 9 : opacité arrondie de plus de 3 cm (masse) sus hilaire droite.	27
Figure 10 : carcinome épidermoïde.....	28
Figure 11 : Masse hilaire droite à gauche et masse excavée à contours irréguliers et spéculés à droite	28
Figure 12 : La fibroscopie visualisant l'arbre bronchique.	29
Figure 13 : LBA réalisé dans le territoire concerné par le comblement alvéolaire (carcinome bronchiolo-alvéolaire).	30
Figure 14:Algorithme pour l'évaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians)(adapté de Colice GL, 2007).....	43
Figure 15: schéma de l'installation pendant la TPL et cicatrice un mois après l'intervention.	45
Figure 16: Les étapes successives de la radiothérapie conformationnelle du poumon.....	53
Figure 17: Survie globale et contrôle local de la tumeur après une RT hyperfractionnée accélérée.	56
Figure 19: Exemple d'une régression tumorale et d'une diminution de fixation du traceur [(18F)-fluorodésoxyglucose] chez un patient en cours de radiothérapie pour un carcinome bronchique non à petites cellules.	60

Figure 20: Exemple d'un système de RAR avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo	62
Figure 21: Schématisation de la courbe respiratoire visualisée par le patient dans les lunettes vidéo et le manipulateur avec le dispositif SDX.	62
Figure 22: Exemple d'un système de synchronisation respiratoire par a) une camera CCD et b) un boîtier réfléchissant posé sur le thorax du patient (RPM, Varian Medical System, Palo Alto, États-Unis).....	63
Figure 23: place et timing du traitement systémique (D'après O.Molinier).	87
Figure 25: Distribution des doses de la SBRT pour une seule métastase cérébrale d'un CBNPC.....	95
Figure 26: Exemple de plan de SBRT pour métastase de glande surrénale d'un CBNPC.	97
Figure 27: Recommandations du NCCN 2023.	101
Figure 24: Étapes de prise en charge de patients atteints de CBNPC oligométastatiques	102
Figure 28: Organigramme de l'approche initiale suggérée chez les patients présentant des métastases.....	103
Figure 29: Bilan d'extension du CBNPC oligométastatique.	104
Figure 30: PEC en cas de 1 à 5 métastases cérébrales.	104
Figure 31: Prise en charge de métastase pulmonaire.	105
Figure 32: PEC des métastases surrénaliennes.	105
Figure 33: Autres localisations métastatiques.....	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition (%) des cas de cancer du poumon selon sexe dans le monde en 2020.	12
Tableau 2: Risque relatif (RR) de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, comparés aux non-fumeurs, en fonction de la consommation de cigarettes et de la durée de l'arrêt de la consommation.	14
Tableau 3: Risque relatif de décès par cancer bronchique chez les femmes et les hommes	15
Tableau 4: Classification anatomopathologique 2021	20
Tableau 5 : les sites de métastases corrélés au type histologique du cancer pulmonaire .[31].....	23
Tableau 6 : Accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux en fonction des voies d'abord.	32
Tableau 7 : Classification du T dans la 8 ^e édition TNM	35
Tableau 8 : Classification du N dans la 8 ^e édition TNM.....	35
Tableau 9 : Classification du M dans la 8 ^e édition TNM	36
Tableau 10: Classification par stade du cancer du poumon	36
Tableau 11: Indice de Performance Statu selon l'ECOG et l'OMS.....	39
Tableau 12: principales contraintes de dose aux organes à risque en RC3D avec fractionnement classique.	57
Tableau 13: Doses couramment utilisées pour la SABR.....	66
Tableau 14: Prescription de doses pour les sites oligométastatiques recommandée par le RCR.....	66
Tableau 15: Chimiothérapie concomitante exclusive, essais randomisés de phase III 1990.	68
Tableau 16: Principaux schémas thérapeutiques utilisés pour la chimiothérapie des CBNPC.	69
Tableau 17: Essais thérapeutiques randomisés de phase III publiés dans les cancers bronchiques non à petites cellules, ayant comparé un anticorps anti-PD-1/PD-L1 et un bras contrôle de chimiothérapie standard.	78
Tableau 18: Immunothérapie pour CBNPC oligométastatique: cas cliniques et efficacité.....	78
Tableau 19: Essais cliniques en cours chez les patients atteints de CBNPC oligométastatique.	107

Table des matières



Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
GENERALITES.....	3
I. RAPPEL ANATOMIQUE.....	4
1. Configuration.....	4
2. Segmentation pulmonaire	5
3. Vascularisation pulmonaire	8
4. Drainage lymphatique	9
II. EPIDEMIOLOGIE	11
1. Échelle mondiale	11
2. Échelle nationale	12
3. Répartition du cancer bronchique selon le sexe 51011.....	12
4. Répartition du CBP selon l'Age	13
5. Incidence du stade oligométastatique	13
6. Facteurs de risque	14
7. Dépistage.....	16
III. ANATOMOPATHOLOGIE (OMS 2015)	18
1. Types histologies des cancers broncho-pulmonaires.....	18
2. L'oncogenèse.....	21
IV. HISTOIRE NATURELLE	23
V. DIAGNOSTIC POSITIF 32	24
1. Diagnostic clinique.....	24
2. Diagnostic paraclinique	26
VI. BILAN D'EXTENSION	31
1. Bilan d'extension locorégionale	31
2. Bilan d'extension à distance	33
a. La TDM abdominale	33
b. La scintigraphie osseuse	33
c. TEP	33
d. L'IRM cérébrale	33
VII. CLASSIFICATION TNM	34
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES	37
1. Stade TNM	37
2. Type histologique	38

3. Résécabilité	38
4. L'indice de performance status (PS).....	38
5. Age > 70 ans : Dans les cas de cancer broncho-pulmonaire à des stades avancés ou métastatiques, l'âge est considéré comme un facteur de mauvais pronostic.	39
6. Le sexe.....	39
7. Sites métastatiques.....	39
8. Les facteurs histo-pronostiques et biologiques tumoraux.....	39
TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES OLIGOMETASTATIQUE...	41
I. BUTS DE TRAITEMENT	42
II. MOYENS	42
1. Chirurgie.....	42
2. Radiothérapie	51
1. Traitement systémique.....	67
III.CONCEPT D'OLIGOMETASTASE	80
IV.DEFINITION DE LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE	81
V. PRISE EN CHARGE DU CBNPC OLIGOMETASTATIQUE.....	83
1. Caractéristiques pronostiques	83
2. Sélection des patients oligométastatiques pour un traitement local.....	84
3. Incorporation de la thérapie systémique aux thérapie locales	85
4. Le traitement local de la maladie oligométastatique.....	88
CONCLUSION	108
RESUMES	110
BIBLIOGRAPHIE.....	114



Introduction générale



Le cancer du poumon se place le premier dans les pays industrialisés et constitue un

problème de santé publique dans le monde . Il s'agit de la principale cause de mortalité par cancer . Le principal facteur de risque est le tabac, on estime qu'il est responsable d'environ 90% des cancers bronchiques. Toutefois, d'autres facteurs environnementaux peuvent également contribuer à la carcinogénèse, souvent en agissant de manière synergique avec le tabac.

Le diagnostic se fait dans plus de 70% des cas aux stades localement avancés ou métastatiques, avec une survie sombre (6% à 5 ans). La grande majorité des cancers bronchiques correspondent au cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC : environ 85% des cas), le reste étant constitué des cancers bronchiques à petites cellules (15%). Vingt-cinq pour cent des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont asymptomatiques au moment du diagnostic.

Le traitement du cancer broncho-pulmonaire est multidisciplinaire et dépend du stade de la maladie défini par la classification. Classiquement, la chirurgie et la radiothérapie constituent la base du traitement curatif, les avancées thérapeutiques réalisées à cet égard ont participé à l'émergence du concept d'oligométastase et à sa prise en charge. L'enjeu thérapeutique est donc, d'une part, de sélectionner les patients qui sont susceptibles d'être atteints d'une maladie oligo- métastatique et d'autre part de disposer d'une thérapie locorégionale adaptée, efficace et peu toxique. Les critères couramment utilisés sont le nombre total de métastases et de sites d'atteinte et le délai entre la progression métastatique et le traitement de la tumeur primitive. D'autres facteurs liés au patient, tels que l'âge, l'histologie, les maladies associées, etc., doivent également être pris en compte.

Ce travail se propose donc de faire le point sur le traitement du cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique.



Généralités



I. RAPPEL ANATOMIQUE

1. Configuration

Le poumon est un organe pair et asymétrique d'aspect spongieux qui assure les échanges gazeux, occupant les deux côtés latéraux du thorax par le poumon droit et gauche qui délimitent entre eux le médiastin auquel ils sont reliés par le pédicule . Et est maintenu à la paroi interne du thorax par les plèvres .

Les deux poumons reposent en bas sur les coupes diaphragmatiques et débordent, par leur sommet, l'orifice du thorax .

Le poumon mesure au total 20cm environ de hauteur / 20 cm environ d'épaisseur dans le sens ventro-dorsal et 10 cm dans le sens transversal . Sa capacité globale est de 5 litres d'air .

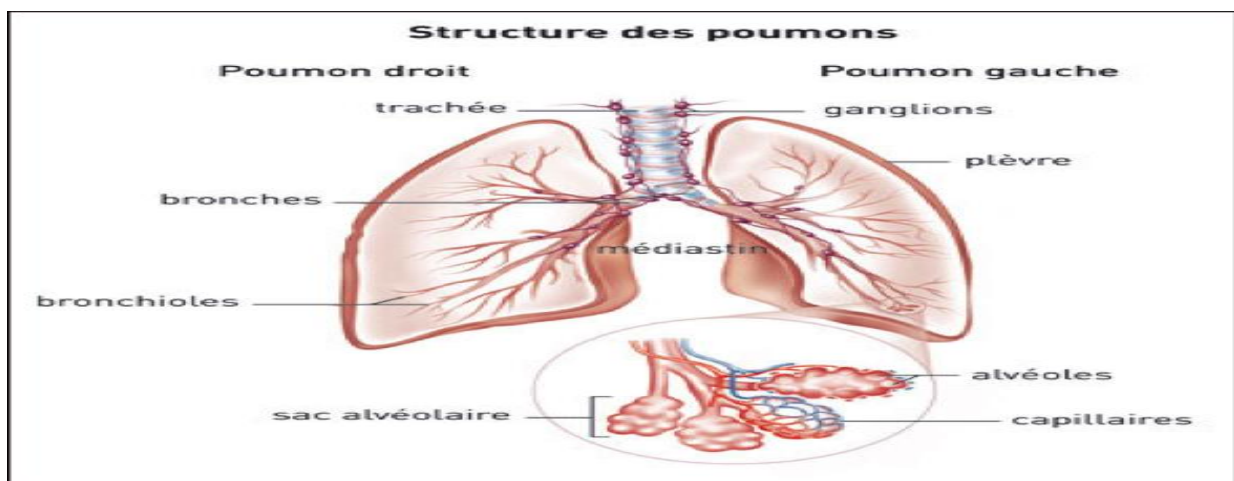


Figure 1: Anatomie du poumon en coupe frontale. ¹

Chaque poumon comporte une base très concave reposant sur le diaphragme, une face latérale convexe pariétale répondant au grill costal en avant, latéralement et en arrière, une face médiale médiastinale contenant dans sa partie médiane le hile pulmonaire et finalement un sommet ou apex qui est le segment du poumon situé au-dessus de la première côte et qui contribue à la formation du dôme pleural.

Le poumon droit est divisé par 2 scissures : la grande et la petite formant 3 lobes : supérieur, moyen et inférieur . Tandis que le poumon gauche est divisé en deux lobes par une seule scissure oblique, symétrique à la grande scissure droite formant un lobe supérieur et un lobe inférieur ; à l'intérieur de chaque lobe se divisent les bronches pour former des segments pulmonaires qui possèdent chacun une bronche, une artère et 2 veines.

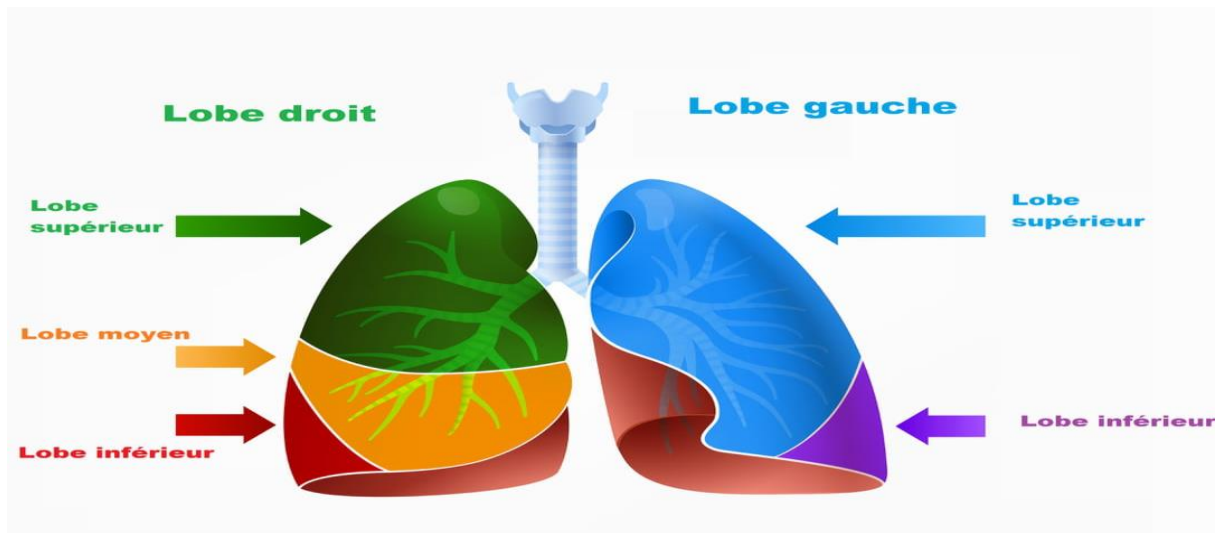


Figure 2 : Scissures et lobes pulmonaires gauches et droites. 2

2. Segmentation pulmonaire

Sa segmentation est basée sur la segmentation bronchique .

LE POUMON DROIT : Deux scissures le divisent en trois lobes ; supérieur, moyen et inférieur :

- Grande scissure : oblique en bas et en avant, sépare le lobe inférieur (le plus volumineux) du lobe moyen et supérieur .
- Petite scissure : horizontale, en avant de la grande scissure, sépare le lobe moyen du lobe supérieur.

➤ Lobe supérieur droit :

- Situé au-dessus de la grande et petite scissure .
- Subdivisé en 3 segments :
 - Apical, 1
 - Dorsal, 2.
 - Ventral, 3.
 - Lobe moyen droit :
- Situé entre la grande et la petite scissure.
- Subdivisé en 2 segments :
 - Latéral, 4.
 - Médial, 5.
 - Lobe inférieur droit :
- Situé au-dessous de la grande scissure.
- Subdivisé en 5 segments répartis en 2 groupes :
 - Groupe supérieur formé d'un seul segment : Le segment Apical, 6.
 - Groupe inférieur nommé la pyramide basale formé de 4 segments :
 - Médio-basal, 7.
 - Ventro-basal, 8.
 - Latéro-basal, 9.
 - Dorso-basal, 10.

LE POUMON GAUCHE : Une seule scissure oblique en bas et en avant, globalement symétrique à la grande scissure du PD, le divise en 2 lobes :

- Lobe supérieur gauche :
 - Situé au-dessus de la scissure gauche.
 - Subdivisé en 5 segments répartis en 2 groupes :
 - Groupe supérieur = CULMEN, formé de 3 segments :
 - Apical, 1.
 - Dorsal, 2.
 - Ventral, 3.
 - Groupe inférieur = LINGULA, formé de 2 segments :
 - Crânial, 4.
 - Caudal, 5.
- Lobe inférieur gauche :
 - Situé au-dessous de la scissure gauche.
 - Il est analogue au lobe inférieur droit : Subdivisé en 5 segments répartis en 2 groupes :
 - Groupe supérieur formé d'un seul segment : Le segment Apical, 6.
 - Groupe inférieur nommé la pyramide basale formé de 4 segments :
 - Médio-basal, 7.
 - Ventro-basal, 8.
 - Latéro-basal, 9.
 - Dorso-basal, 10.

SEGMENTATION PULMONAIRE

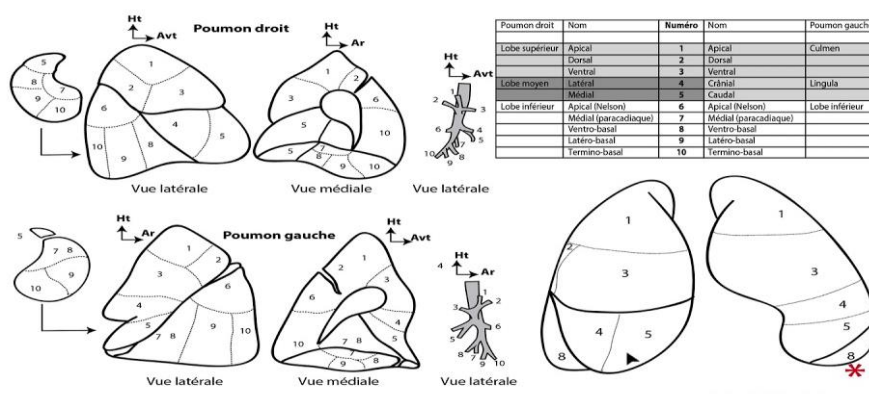


Figure 3 : La segmentation du poumon gauche et droit.³

3. Vascularisation pulmonaire

La vascularisation pulmonaire est le système de circulation sanguine des poumons. Il comprend deux types de vaisseaux sanguins : les vaisseaux pulmonaires, qui assurent la circulation fonctionnelle, et les vaisseaux bronchiques, qui assurent la circulation nourricière.

Les vaisseaux pulmonaires comprennent le tronc de l'artère pulmonaire, qui transporte le sang désoxygéné du ventricule droit aux poumons en se divisant en deux branches droite et gauche, chacune destinée à un des deux hiles pulmonaires ; les veines pulmonaires transportant le sang oxygéné et 4 veines pulmonaires qui sortent du hile et se jettent dans l'oreillette gauche: supérieure droite, inférieure droite, supérieure gauche, inférieure gauche.

Les vaisseaux bronchiques comprennent les artères bronchiques et les veines bronchiques. Les artères bronchiques, au nombre de deux ou trois à droite et une ou deux à gauche, proviennent de l'aorte ascendante. Les veines bronchiques sont satellites des artères et se jettent à droite dans la grande veine azygos et à gauche dans la veine hémi-azygos supérieure.

4. Drainage lymphatique

Le cancer bronchique est très lymphophile . Les métastases se propagent alors le long des ganglions situés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, appelés stations, constituant un facteur pronostique péjoratif majeur .

Trois collecteurs principaux de chaque côté :

- Les ganglions médiastinaux antérieurs droits et latérotachéaux droits pour le poumon droit.
- Les ganglions lymphatiques médiastinaux antérieurs gauches et latérotachéaux gauches pour le poumon gauche.
- Les ganglions trachéobronchiques inférieurs qui sont un groupe commun aux deux poumons, drainés par les ganglions latérotachéaux droits (concept important en chirurgie carcinologique).

Deux collecteurs accessoires de chaque côté : médiastinal postérieur et ligament triangulaire.

Les vaisseaux lymphatiques sont valvulés, pulsatiles et participent aux confluences veineuses de la base du cou où ils déchargent la lymphe pulmonaire : ils peuvent ne pas traverser les nœuds lymphatiques sur une partie de leur trajet, ou sur tout le trajet, s'anastomoser de part et d'autre de la trachée et surtout rejoindre le canal thoracique au niveau du médiastin.

Les ganglions lymphatiques supposés être impliqués dans le cancer bronchique sont actuellement cartographiés comme une référence internationale :

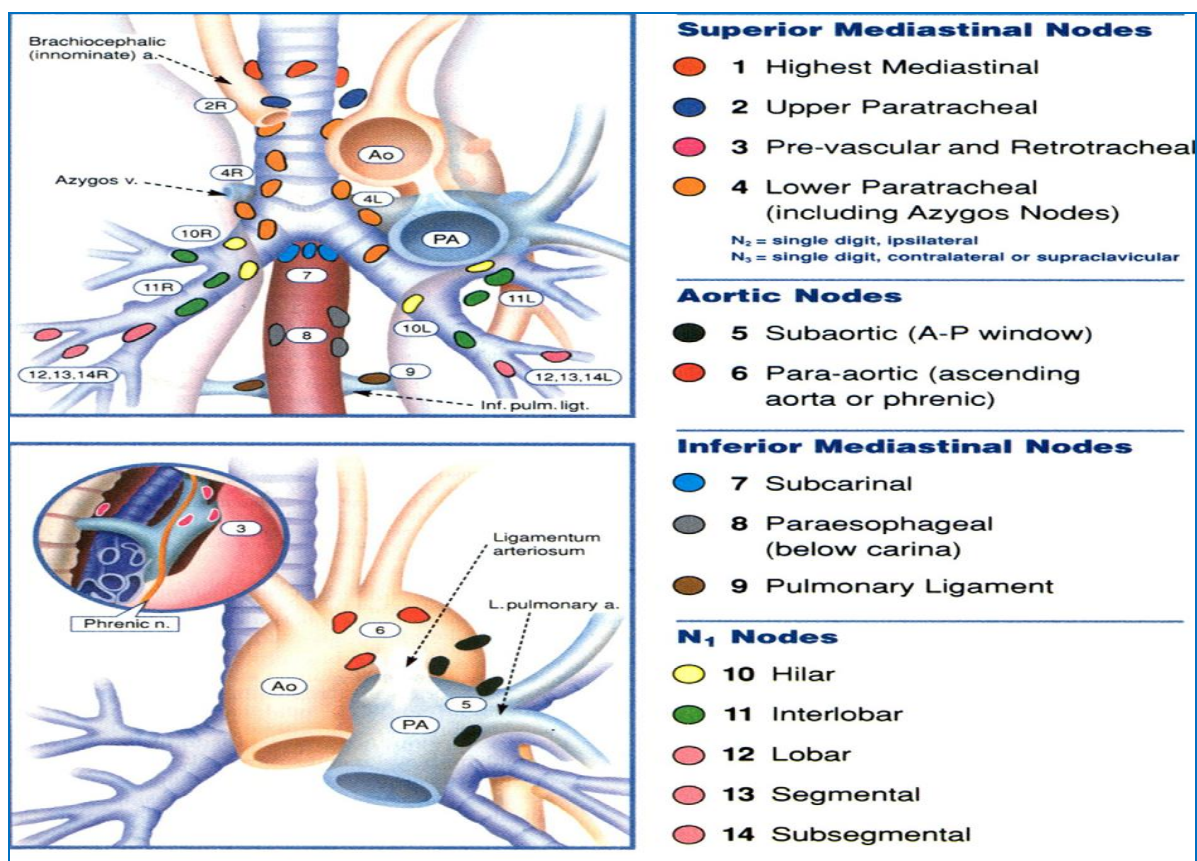


Figure 4 : Ganglions lymphatiques impliqués dans le cancer bronchique selon la classification internationale de Mountain et Dasler. 4

II. EPIDEMIOLOGIE

1. Échelle mondiale

Le cancer du poumon est indubitablement le premier cancer en termes d'incidence et de mortalité et consiste la première cause de décès par cancer chez les hommes et la 2^{ème} après le cancer du sein chez les femmes avec un sexe ratio de 3,5-4 H/F. Les estimations pour l'année 2020 sont inquiétantes, les données montrent environ 1,8 million de décès par cancer pulmonaire (18 %), suivi du cancer colorectal (9,4 %), du foie (8,3 %), de l'estomac (7,7 %) et du sein féminin (6,9 %) selon le rapport «Global Cancer Statistics 2020» de l'Américain Cancer Society (ACS) ⁵ et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Il est possible de réduire cette mortalité car le cancer du poumon est largement évitable : dans près de 9 cas sur 10, cet objectif peut être atteint en arrêtant de fumer grâce à des politiques et des réglementations efficaces de lutte contre le tabagisme.

Les fumeurs ont jusqu'à 22 fois plus de risques de développer un cancer du poumon au cours de leur vie que les non-fumeurs ⁶. Les avantages de sevrage tabagique sont presque immédiats. Après seulement 20 minutes, la fréquence cardiaque chute. Entre deux et douze semaines, la circulation et la fonction pulmonaire s'améliorent. La toux et l'essoufflement diminuent entre un à neuf mois . 10 ans après avoir arrêté de fumer, le risque de cancer du poumon tombe à environ la moitié de celui des fumeurs ⁷.

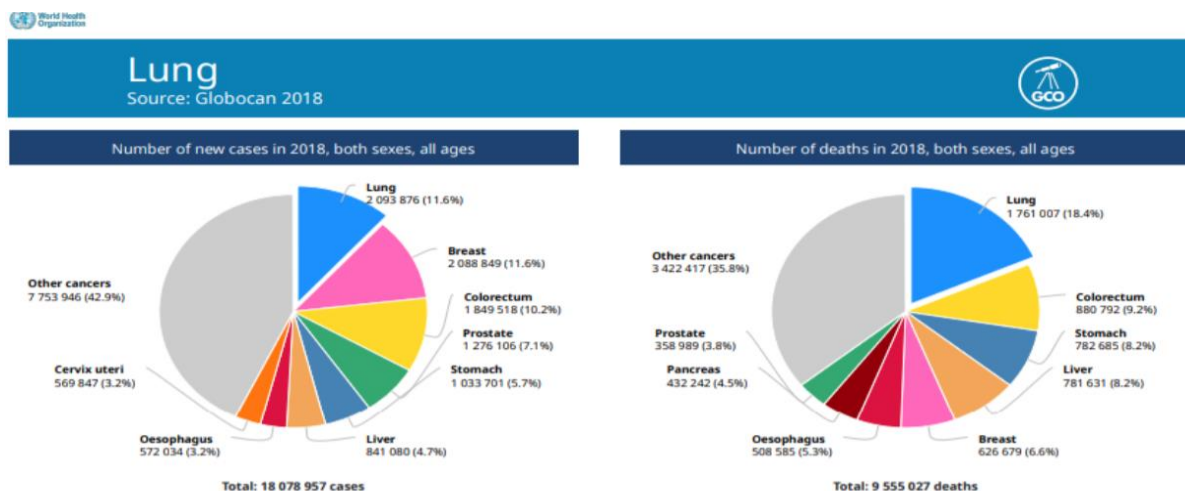


Figure 5: Nombre des nouveaux cas et des décès en 2018 des deux sexes quel que soit l'âge.8

2. Échelle nationale

Au Maroc comme dans le monde, le cancer du poumon reste de loin le premier cancer en termes d'incidence représentant 19% des cancers ⁹. Il est responsable de 6551 décès, soit 18,6% du total des décès par cancer, ce qui le place au premier rang en termes de mortalité par cancer [5].

Le Registre régional du cancer (RCGC) du Grand Casablanca pour les années 2008-2012 (édition 2016) a noté 2762 nouveaux cas de cancer bronchique, soit 11,4% du total des cancers. Celui des années 2005-2007 (édition 2012) a relevé 1290 nouveaux cas de cancer bronchique, soit 12,3 % de l'ensemble des cancers. Le Registre du cancer de Rabat (RCR) 2009-2012 a enregistré 389 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire.

3. Répartition du cancer bronchique selon le sexe 51011

Selon les données de Globocan 2020 : Le cancer bronchique est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes, alors qu'il est le premier cancer en termes d'incidence et de mortalité chez les hommes. Il convient toutefois de noter que dans la plupart des pays européens (comme la France) et aux États-Unis, l'incidence et la mortalité continuent à augmenter chez les femmes.

Tableau 1 : Répartition (%) des cas de cancer du poumon selon sexe dans le monde en 2020.

Région	Hommes (en %)	Femmes (en %)	Sex-ratio
USA	51,05	48.95	1.01
France	68,31	31,69	2,15
Chine	66.11	33.89	1,95
Inde	71,26	28,74	2,48
Tunisie	87.12	12,88	6.76
Algérie	87,11	12.89	6.76
Maroc	89,4	10,6	7.64

Selon le Registre régional de Rabat pour les années 2009-2012 : le cancer bronchique est sept fois plus fréquent chez les hommes et constitue la première cause de cancer avec une incidence de 19,8%.

Selon le Registre du cancer de la région du Grand Casablanca (RCGC) : il est la première cause de cancer chez l'homme, avec une incidence estimée à 22,1%.

4. Répartition du CBP selon l'Age

Selon le RCGC des années 2008-2012 (édition 2016) : La tranche d'âge présentant le plus grand nombre de cas chez les hommes est entre 55 et 59 ans, suivie par celle entre 60 et 64 ans. Le taux d'incidence a augmenté proportionnellement avec l'âge chez les hommes et les femmes, alors qu'il était rare chez les sujets jeunes avant l'âge de 30 ans.

5. Incidence du stade oligométastatique

L'oligométastase est assez fréquente dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), même si son incidence précise n'est pas claire. Des progrès dans les techniques d'imagerie diagnostique peuvent permettre de détecter des métastases chez des patients qui étaient autrement considérés comme exempts de métastases, ou peuvent détecter des métastases étendues chez des patients soupçonnés d'avoir une maladie oligométastatique.

Par exemple, dans une étude japonaise sur des patients atteints de CBNPC ayant subi une résection (principalement des adénocarcinomes), parmi ceux qui ont développé des récurrences à distance sans récurrence locorégionale, 55% avaient une maladie limitée (une à trois métastases) ¹². De même, dans une étude à long terme aux États-Unis sur le CBNPC à un stade précoce, géré chirurgicalement, il a été constaté que plus de 50% des patients qui ont finalement développé des métastases l'ont fait dans trois endroits ou moins ¹³, même si des taux inférieurs d'oligométastases (26%) ont également été signalés.

Ces données proviennent d'une époque où la thérapie ciblée n'était pas systématiquement utilisée chez les patients atteints de CBNPC induit par un oncogène, il est donc inconnu si l'état d'oligométastase est plus ou moins fréquent dans cette forme de cancer ¹⁴.

Bien que des données plus anciennes soient également disponibles, elles datent principalement d'avant l'utilisation de nouvelles modalités d'imagerie ¹⁵¹⁶. Dans les études anciennes, la fréquence des métastases uniques est de 7%. Cependant, si les métastases sont confirmées par un PET-Scan, la fréquence est estimée entre 0,66% et 1%. En raison de cette rareté, la plupart des études sur le sujet sont rétrospectives ¹⁷. Certaines études plus récentes, cependant, ont trouvé une incidence plus élevée de patients atteints de métastases oligométastatiques (Tjong, 2021 ¹⁸ ; Parikh, 2014 ¹⁹; Torok, 2017 ¹³).

6. Facteurs de risque

a. Le tabac

Le tabagisme reste de loin le facteur de risque le plus évident avec un risque relatif entre 15-20 surtout chez les hommes où le tabagisme représente 95%. Son RR est lié à la durée d'exposition au tabac, à l'âge du début de l'intoxication et à la quantité de tabac consommé (Doll 1994) (risque relatif : 20 si l'intoxication survient avant 16 ans. risque relatif : 14 si l'intoxication survient après 25 ans).

Tableau 2: Risque relatif (RR) de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, comparés aux non-fumeurs, en fonction de la consommation de cigarettes et de la durée de l'arrêt de la consommation. 20

Cigarettes/jour	Risques relatifs de KP	
	Homme	Femme
Non-fumeurs	1.0	1.0
1-9	4.6	1.3
10-19	8.6	2.4
20-30	14.7	4.9
> 30	18.7	7.9

A tabagisme égal, les femmes présente un RR 3 à 4 fois moins élevé. Du même, le tabagisme passif est responsable de 25% des cancers pulmonaires des non-fumeurs et présente un RR de 1 avec une relation dose-effet .

Tableau 3: Risque relatif de décès par cancer bronchique chez les femmes et les hommes 21

Kc du poumon en 2000	Nombre total des décès	Fraction attribuable au tabac	Décès attribuable au tabac
Hommes	20 600	90%	18 600
Femmes	4250	42%	1800

b. L'amiante

L'exposition à la poussière d'amiante expose à un risque relatif de cancer bronchique de 5 (Boffetta 2004). Il existe simultanément un effet synergique du tabac et de l'amiante : en cas d'exposition à l'amiante chez un fumeur, le risque relatif de cancer bronchique est de 50 (Boffetta 2004). Il s'agit principalement d'exposition professionnelle, surtout dans les métiers du bâtiment (soudeurs, ajusteurs, carrossiers, plombiers, charpentiers, électriciens...). Il existe également des cas d'exposition environnementale où certaines roches peuvent contenir des fibres d'amiante.

c. Autres facteurs de risque

Nombreux ceux qui sont atteints du cancer bronchique mais qui sont non-fumeurs, cela suggère qu'il y'a probablement d'autres facteurs du risque du cancer bronchique . Dans ces conditions, maintes études ont été faites impliquant des facteurs comme l'exposition professionnelle à certains toxiques : les radiations ionisantes, l'arsenic, le nickel, l'acide chromique et certains chromates, le cadmium, les fumées de Diesel, des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux ... ²²

7. Dépistage

Le but du dépistage précoce des cancers est de révéler les personnes qui, dans une population dite en bonne santé, présentent un risque majeur de développer une maladie ou un problème de santé, afin qu'un traitement ou une intervention puisse être plus efficace pour obtenir de meilleurs résultats . Si une anomalie est repérée, des examens complémentaires peuvent être proposés pour poser le diagnostic ou démarrer un suivi.

Dans le cas du cancer pulmonaire, l'examen de dépistage de référence est un scanner thoracique à faible dose sans injection, technique d'imagerie qui se fait annuellement en concordance avec la radio thoracique et la cytologie d'expectoration (aucun effet significatif n'a été détecté sur la mortalité spécifique) .

Ces techniques d'imagerie ont permis de détecter plus de 53 450 sujets entre l'âge de 55 ans et 74 ans ayant des antécédents du tabagisme d'au moins 30 PA ou sont des fumeurs non sevrés ou sevrage < 15 ans sans comorbidités ou contre- indication au traitement curatif. Ce qui a rendu possible la diminution de la mortalité de 20% en 2011. Dès 2012 aux États-Unis, un dépistage annuel par une TDM FD chez les sujets à haut risque de cancer pulmonaire a été recommandé ²³²⁴.

Néanmoins, plusieurs études ont été menées en Europe (nombre plus limité de sujets) ne retrouvaient pas de réduction à cinq ans de la mortalité par cancer pulmonaire dans le groupe dépistage (négatives). Prenant l'étude randomisées de NELSON, étude Belge et Néerlandaise. Sur les 15 792 cas de cette étude, il y avait presque dix fois plus d'hommes (84 %) que de femmes (16 %) divisés entre ceux dépistés par scanner faible-dose et ceux non dépistés . Après un suivi de 10 ans, la mortalité a diminuée de 24% chez les hommes et de 33 % chez les femmes du groupe de dépistage avec un intervalle de temps croissant entre chaque dépistage (un an, deux ans, deux ans et demi) ce qui diffère de l'intervalle annuel.

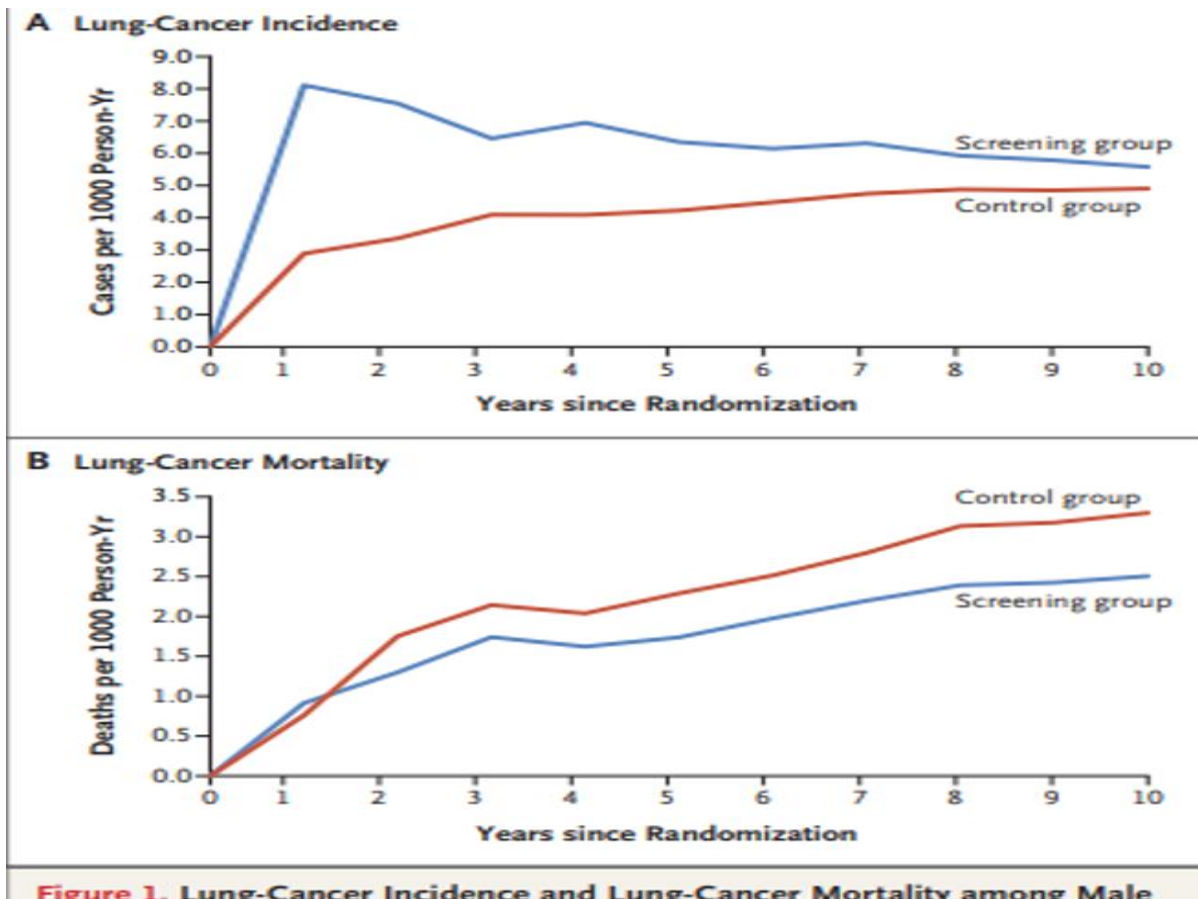


Figure 1. Lung-Cancer Incidence and Lung-Cancer Mortality among Male

Figure 6 : incidence et mortalité du cancer pulmonaire chez les hommes .25

III. ANATOMOPATHOLOGIE (OMS 2015)

1. Types histologies des cancers broncho-pulmonaires

On distingue 2 grands types histologiques :

Les cancers bronchiques « non à petites cellules » (CBNPC) : > 80% des cas, séparés en 3 sous-types histologiques :

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

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

a. Les cancers bronchiques « à petites cellules » (CBPC) 26

Les cancers bronchiques à petites cellules sont des cancers qui surviennent chez les fumeurs, aussi bien chez les personnes âgées que chez les jeunes. Il se caractérise par des cellules de petite taille (comme son nom l'indique) avec un haut rapport nucléocytoplasmique. Ils sont le plus souvent de localisation hilare ou médiastino-pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se présenter comme une tumeur périphérique isolée (moins de 10% des cas). Deux formes sont distinguées, une intrathoracique pure et une extra thoracique. Leur évolution est très rapide localement et à distance : elles s'accompagnent souvent d'un syndrome paranéoplasique endocrinien. Le décès survient en quelques mois, le temps de doublement étant de 30 à 40 jours.

Le CBPC diffère des autres cancers bronchiques à plusieurs égards :

- Tumeur d'origine neuroendocrine.
- Un temps de doublement extrêmement rapide d'environ 30 jours.
- Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine, rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale.
- Une très grande sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.
- Une forte probabilité de rechute.

b. Les cancers bronchiques « non à petites cellules » (CBNPC)

Les cancers du poumon non à petites cellules sont qualifiés de « non à petites cellules » car les cellules observées dans la tumeur n'apparaissent pas petites au microscope, Contrairement au cancer du poumon à petites cellules qui est caractérisé par la petite taille des cellules qui le composent. Le CBNPC peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons. On distingue le cancer épidermoïde (carcinome épidermoïde) du cancer non épidermoïde (principalement l'adénocarcinome) sur la base de caractéristiques pathologiques spécifiques. Cette distinction a des implications thérapeutiques importantes.

❖ *Carcinome de type épidermoïde* ²⁶²⁷

Il représente environ 30 à 35 % des cancers non à petites cellules. Il est fortement lié au tabagisme. C'est un cancer bien différencié provenant généralement de la partie proximale du poumon ou d'un épithélium pavimenteux bronchique métaplasique. Il est sensible à l'immunomarquage p40 (ou p63) et se caractérise par la production de kératine par les cellules cancéreuses et la formation de ponts intercellulaires.

❖ *Adénocarcinome*

Ils représentent environ 45 % des cancers non à petites cellules.. Ils peuvent être liés au tabagisme, mais aussi être observés chez les non-fumeurs et chez les femmes. Ce sont des tumeurs glandulaires qui se développent dans les parties distales du poumon et produisent du mucus intracytoplasmique. Elles sont sensibles à l'immunomarquage du facteur de transcription thyroïdien 1 (TTF1).

❖ *Carcinomes à grandes cellules*

Il représente environ 5 à 10% des carcinomes non à petites cellules. Il inclut les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et les carcinomes à grandes cellules indifférenciées. C'est un type de carcinome très agressif, souvent de pronostic sombre, qui est le plus souvent lié au tabagisme (dans environ 90% des cas). La croissance tumorale de ce type de carcinome est également beaucoup plus rapide que pour les autres types de carcinomes non à petites cellules.

Tableau 4: Classification anatomopathologique 2021 28 .

Types et sous-types histologiques	Code ICD-O
TUMEURS EPITHELIALES	
[...]	
Lésions glandulaires pré-invasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0
Adénocarcinome <i>in situ</i>	
Non mucineux	8250/2
Mucineux	8253/2
Adénocarcinome	
Adénocarcinome minimallement invasif	
Non-mucineux	8256/3
Mucineux	8257/3
Adénocarcinome invasif non-mucineux	
Adénocarcinome lépidique	8250/3
Adénocarcinome acinaire	8551/3
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micro papillaire	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome Invasif mucineux	8253/3
Adénocarcinome invasif mixte mucineux et non-mucineux	8254/3
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome entérique	8144/3
Adénocarcinome NOS	8140/3
Lésions épidermoïdes pré-invasives	
Carcinome épidermoïde <i>in situ</i>	8070/2
Dysplasie malpighienne légère	8077/0
Dysplasie malpighienne modérée	8077/2
Dysplasie malpighienne sévère	8077/2
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	
Carcinome malpighien NOS	8070/3
Carcinome malpighien kératinisant	8071/3
Carcinome malpighien non kératinisant	8072/3
Carcinome malpighien basaloïde	8083/3
Carcinome lymphoépithélial	8082/3
Carcinome à grandes cellules	
Carcinome à grandes Cellules	8012/3
Carcinomes adénoquameux	
Carcinome adénoquameux	8560/3
Carcinomes sarcomatoïdes	
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Carcinosarcome	8980/3
Autres tumeurs épithéliales	
Carcinome NUT	8023/3
Tumeur thoracique indifférenciée SMARCA4 déficiente	8044/3
Tumeurs de type glandes salivaires	
Adénome pléomorphe	8940/0
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Carcinome mucoépidermoïde	8430/3
Carcinome à cellules claires hyalinisant	8310/3
Myoépithéliome	8982/0
Carcinome mucoépithélial	8982/3

TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES

Lésions pré-invasives

Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines 8040/0

Tumeurs neuroendocrines

Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS 8240/3

Tumeur carcinoïde typique / tumeur neuroendocrine de grade 1 8240/3

Tumeur carcinoïde atypique / tumeur neuroendocrine de grade 2 8249/3

Carcinomes neuroendocrines

Carcinome à petites cellules 8041/3

Carcinome à petites cellules composite 8045/3

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

8013/3

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite

8013/3

TUMEURS MESENCHYMATEUSES SPECIFIQUES AU POU MON

Hamartome pulmonaire 8992/0

Chondrome 9220/0

Lymphangiomatose diffuse pulmonaire 9170/3

Blastome pleuropulmonaire 8973/3

Sarcome intimal 9137/3

Tumeur myofibroblastique congénitale péri bronchique 8827/1

Sarcome myxoïde pulmonaire avec fusion EWSR1-CREB1 8842/3

PECome

Lymphangioléiomyomatose 9174/1

PECome bénin 8714/0

PECome malin 8714/3

[...]

2.L'oncogenèse

La cancérogenèse évolue en plusieurs étapes, impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes et/ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, aboutissant à l'acquisition des propriétés fondamentales de la cellule cancéreuse.

Dans le cancer bronchique, le processus "en plusieurs étapes" est suggéré par la présence de nombreuses mutations et par l'exposition à un agent tel que le tabac. L'ordre dans lequel les altérations se produisent n'est pas entièrement élucidé.

Dans certains cas, les cancers bronchiques sont dépendants d'une seule mutation d'un oncogène : on parle alors de "dépendance oncogénique". C'est le cas des cancers présentant une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou un réarrangement de l'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

Les mutations d'EGFR sont principalement détectées :

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

Elles sont prédictives de la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI : gefitinib et erlotinib), ce qui justifie leur test systématique dans les adénocarcinomes soumis à une chimiothérapie ²⁹.

IV. HISTOIRE NATURELLE

L'évolution est conventionnelle, d'abord locale, en région lymphatique puis à distance :

❖ Extension locale

Elle se fait en endo et en extra bronchique et s'étend au parenchyme adjacent : à la plèvre, à la paroi thoracique, aux côtes et aux vertèbres, aux éléments du hile et du médiastin : (gros vaisseaux, nerfs, bronches, péricarde).

❖ Extension régionale lymphatique

Englobant les ganglions péri bronchiques, hilaires (60% de N+ pour lobes supérieurs et moyens ; 75% de N+ pour lobes inférieurs),médiastinaux (40 à 50%) et sus claviculaires (2 à 37%).

Les tumeurs périphériques se drainent dans les ganglions inter segmentaires puis lobaires avec des skips métastatiques peu fréquentes, le drainage se fait d'abord vers le hile pulmonaire.

La probabilité d'envahissement ganglionnaire est directement liée à la taille tumorale (T < 2 cm : 24% N+ ; T> 5cm : 40% N+). Un ADK périphérique de 1 à 2 cm pourrait envahir les ganglions hilaires et médiastinaux dans 17% des cas.

❖ Extension métastatique 30

Les métastases sont précoces et fréquentes : 40% des CBNPC et privilégient d'abord le foie, le cerveau, les surrénales et enfin l'os.

Tableau 5 : les sites de métastases corrélés au type histologique du cancer pulmonaire .31

TABLE 51.1 SITE OF METASTASIS CORRELATED WITH HISTOLOGIC SUBTYPE IN LUNG CANCER: NECROPSY FINDINGS IN CARCINOMA OF THE BRONCHUS IN 255 PATIENTS WITH METASTASES TO 431 SITES				
Site of Metastasis	Squamous	Small Cell	Anaplastic	Adenocarcinoma
Lymph nodes	137 (54%)	163 (85%)	135 (76%)	42 (75%)
Liver	58 (23%)	122 (64%)	67 (38%)	26 (47%)
Adrenals	54 (21%)	84 (44%)	69 (39%)	17 (30%)
Bones	59 (23%)	75 (39%)	53 (30%)	23 (41%)
Brain	26 (17%)	45 (42%)	30 (24%)	13 (39%)
Kidney	39 (15%)	28 (15%)	24 (14%)	11 (20%)
Pancreas	9 (4%)	46 (24%)	25 (14%)	3 (5%)
Lung	31 (2%)	13 (7%)	15 (8%)	8 (14%)
Pleura	18 (7%)	21 (11%)	9 (5%)	3 (5%)
Total	255	191	179	56

V.DIAGNOSTIC POSITIF 32

1. Diagnostic clinique

Plus de 75% des malades sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique car :

- Le malade est souvent asymptomatique.
- Les symptômes sont présents dans 60% des cas.
- Les symptômes apparaissent lorsque les organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi) sont touchés, ou lorsqu'il y a des métastases.
- Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques.

Tout fumeur de plus de 40 ans avec des symptômes respiratoires, quels que soit leur nature ou gravité, doit faire l'objet d'un examen minutieux.

a. Symptômes respiratoires

⊞ LA TOUX : C'est un symptôme fréquent qui peut révéler un problème de santé. Elle peut être chronique et persistante, et peut s'aggraver ou avoir récemment changé d'intensité. Si elle ne répond pas aux traitements habituels, cela peut être un signe d'alerte.

⊞ EXPECTORATION HEMOPTOÏQUE :

- Est observé dans moins de 10% des cas
- Même si elle est minime, est toujours une alerte car elle inquiète le patient et l'oblige à consulter un médecin (la prise d'anticoagulants ou d'inhibiteurs plaquettaires pour une maladie cardiovasculaire associée peut favoriser les saignements).

⊞ BRONCHORRHEE :

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

⊞ LA DYSPNEE : est un symptôme fréquent qui peut être la cause d'une consultation aux urgences. Si elle est accompagnée de sifflements (wheezing), cela peut indiquer une atteinte proximale des voies respiratoires. La présence de dyspnée peut révéler une maladie grave et est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, car elle témoigne de l'évolution de la maladie ³³.

⊞ PNEUMONIE OU BRONCHITE :

- Résiste souvent aux antibiotiques ou récidivant dans la même zone : doit alerter +++.
- Observée dans environ 25% des cas

⊞ DOULEUR THORACIQUE : Peut-être un signe révélateur de la présence d'une maladie. Elle peut indiquer une extension de la tumeur aux parois thoraciques ou à la plèvre, ou la présence d'un épanchement pleural associé à la tumeur.

b. Symptômes en rapport avec l'extension locorégionale : Syndromes médiastinales

Il existe plusieurs signes et symptômes qui peuvent être associés au cancer broncho-pulmonaire. Certains d'entre eux sont liés à l'atteinte des vaisseaux sanguins ou nerveux, tandis que d'autres sont liés à l'extension de la tumeur à d'autres parties du corps.

Le syndrome cave supérieur, causé par une compression ou une extension de la tumeur aux veines de la poitrine.

La dysphonie, causée par une compression du nerf récurrent gauche par la tumeur.

Le syndrome de Pancoast Tobias, lié à la présence de la tumeur à l'apex du poumon et se manifeste par des névralgies cervico-brachiales et un syndrome de Claude Bernard-Horner ³⁴.

Le syndrome de Claude Bernard-Horner, peut être causé par une compression ou une extension de la tumeur aux vaisseaux sanguins ou nerveux du cou et du visage.

Le hoquet, peut être causé par une atteinte du nerf phrénique.

La dysphagie, peut être causée par une compression ou une extension de la tumeur à l'œsophage.

L'épanchement péricardique et les troubles du rythme cardiaque, peuvent être causés par une extension de la tumeur au péricarde ³⁵.

L'épanchement pleural, est causé par la accumulation de liquide dans la cavité pleurale.

Les adénopathies périphériques sont des ganglions lymphatiques agrandis et durs qui peuvent être causés par la présence d'une tumeur.

c. Symptômes extra-thoraciques

Les symptômes extra-thoraciques du cancer bronchique peuvent inclure une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), des pathologies thromboemboliques (phlébite et/ou embolie pulmonaire) qui sont souvent inexplicables et répétées, des métastases touchant le foie (hépatomégalie), les os (douleur, fracture spontanée, hypercalcémie), les surrénales (rarement symptomatiques) et le système nerveux central (trouble neurologique, crises épileptiques, convulsions). Dans certains cas, des syndromes paranéoplasiques peuvent également se développer ³⁶³⁷, incluant des manifestations ostéoarticulaires (hippocratisme digital, ostéoarthropathie hypertrophique pneumique de Pierre-Marie), endocriniennes (syndrome de Schwartz-Bartter, syndrome de Cushing, hypercalcémie) et neurologiques (syndrome de Lambert-Eaton, polyencéphalites subaiguës). Ces syndromes sont observés dans environ 2% des cancers bronchiques.

2. Diagnostic paraclinique

a. La radiographie thoracique

La radio thorax est le premier examen à demander et est anormale dans 95% des cas. On observe fréquemment des images indirectes liées à des obstructions bronchiques, ainsi que des opacités hilaires ou juxta-hilaires typiques : des opacités avec une limite externe irrégulière, des opacités rétractiles qui indiquent une perturbation de la ventilation due à une sténose (atélectasie), des opacités arrondies intra-parenchymateuses et, plus rarement, des images cavitaires néoplasiques pouvant ressembler à un abcès.



Figure 7 : Opacité para-hilaire droite à contours irréguliers .³⁸



Figure 8 : Atélectasie du poumon droite sur tumeur de la bronche souche droite .³⁸



Figure 9 : opacité arrondie de plus de 3 cm (masse) sus hilaire droite.

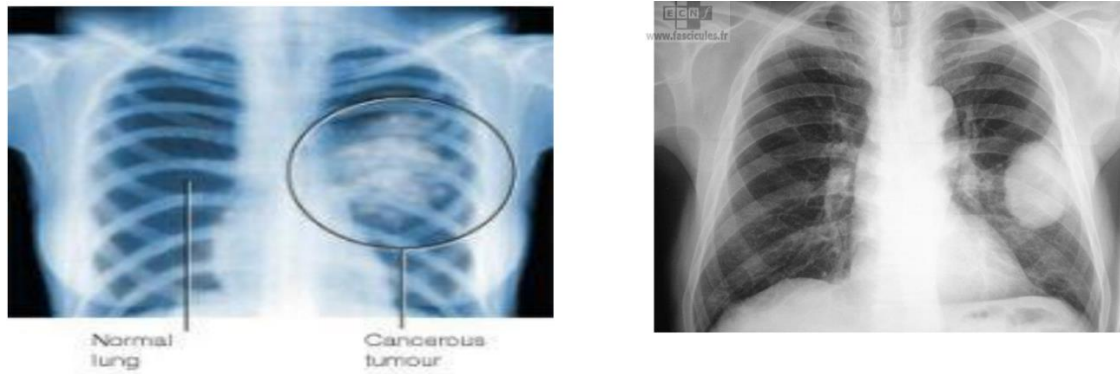
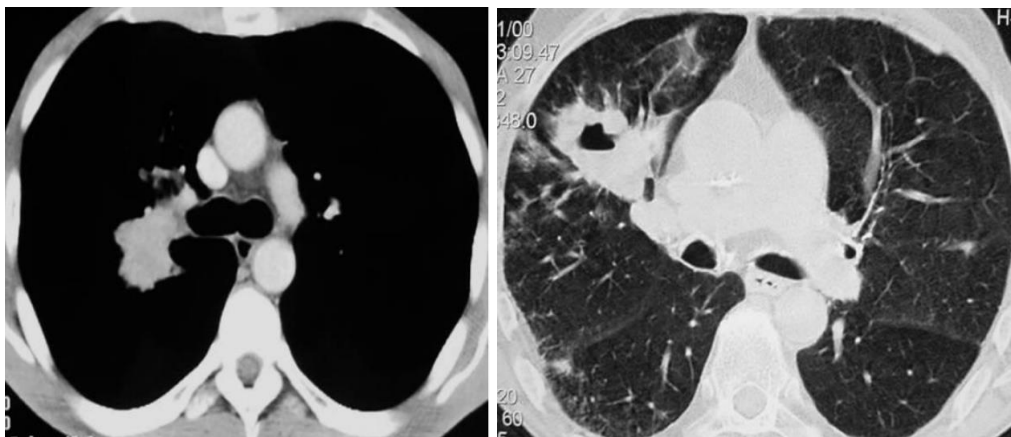


Figure 10 : carcinome épidermoïde .³⁸

Une radio thorax normale n'élimine pas le diagnostic du CB.

b. La tomodensitométrie thoracique avec injection (scanner)

La TDM thoracique permet de déterminer précisément la topographie de la tumeur primitive, sa localisation centrale ou périphérique, rétractile ou non, de stadifier la tumeur T et N, d'évaluer son extension régionale ou à distance et sa relation avec les structures environnantes, telles que la paroi thoracique, la plèvre ou le médiastin. Il est recommandé de la réaliser avant la bronchoscopie.



*Figure 11 : Masse hilare droite à gauche et masse excavée
à contours irréguliers et spéculés à droite .³⁸*

c. Diagnostic histologique

Bronchoscopie souple (fibroscopie bronchique)

Examen clé qui permet de suspecter le diagnostic du cancer bronchique par la mise en évidence d'anomalies endoscopiques.

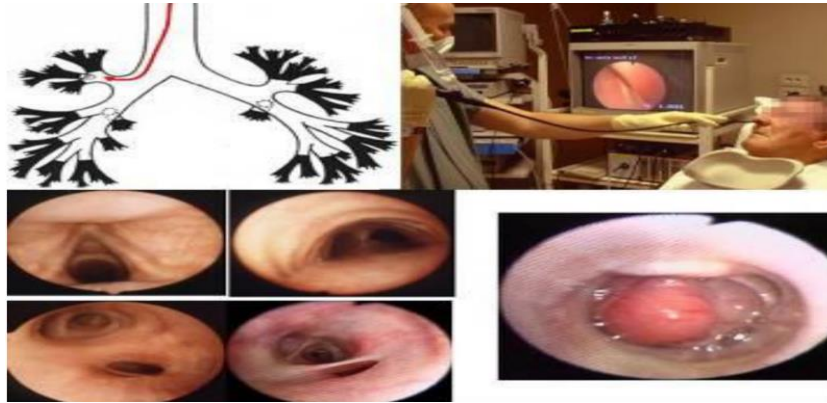
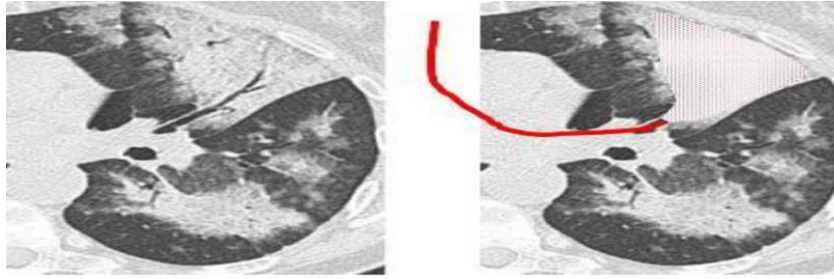


Figure 12 : La fibroscopie visualisant l'arbre bronchique.

La bronchoscopie peut être réalisée sous anesthésie locale ou sédation. Des biopsies sont pratiquées sur les anomalies observées (bourgeon tumoral, infiltration, compression) et les éperons situés au-dessus. Il est recommandé de réaliser plusieurs biopsies (au moins 3). Dans les formes centrales, la tumeur n'est pas visible par endoscopie. Dans ce cas, il est possible de procéder à des biopsies des lésions périphériques, avec ou sans guidage radiologique (appelées à tort biopsies trans-bronchique), ou de réaliser un lavage broncho-alvéolaire (LBA).

Une fibroscopie bronchique normale n'élimine pas le diagnostic de cancer pulmonaire.

Refaire une fibroscopie si la biopsie est négative ou les résultats sont incertains.



*Figure 13 : LBA réalisé dans le territoire concerné
par le comblement alvéolaire (carcinome bronchiolo-alvéolaire).*

Ponction-biopsie transpariétale à l'aiguille

Elle est réalisée sous anesthésie locale guidée par la TDM et est indiquée si nodules et masses périphériques. Elle se complique dans environ 44 % des cas d'un pneumothorax, souvent minime et bien toléré.

Ponction et biopsie pleurale

En cas de pleurésie facilement explorée, il est recommandé de réaliser une ponction pleurale à l'aide d'un écho guidage échographique, qui présente une sensibilité comprise entre 65% et 92% selon les études. Toutefois, si les résultats de deux ponctions pleurales sont négatifs, il peut être judicieux d'envisager une thoracoscopie pour prélever des biopsies pleurales.

Biopsie des métastases

Lorsque la biopsie des métastases est possible, elle permet de confirmer le diagnostic.

Marqueurs tumoraux

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

VI. BILAN D'EXTENSION

1. Bilan d'extension locorégionale

1. **La radiographie pulmonaire standard** : Elle constitue l'examen de première intention devant tout symptôme respiratoire .
2. **TDM thoracique avec coupes abdominales hautes** : C'est un examen irremplaçable en imagerie du thorax permettant de visualiser les extensions ganglionnaires et à distance.
3. **Tomographie par émission de positrons** : Diminue de 51% le risque de thoracotomies abusives.
4. **IRM thoracique** : Il n'est pas systématique, ses indications sont limitées :
 - Évaluation des tumeurs de l'apex pour apprécier l'envahissement du plexus brachial ou l'envahissement vertébral.
 - Tumeurs envahissant les gros vaisseaux.
 - Extension costo-pariétale.
 - Tumeurs au contact des vertèbres (meilleure description des extensions).
5. **Médiastinoscopie** : Sensibilité de l'ordre de 87 à 89% . Elle permet d'explorer la région péri-trachéale et la réalisation de biopsies des sites ganglionnaires.
6. **Vidéo thoracoscopie** : Elle permet d'explorer complètement la cavité pleurale et d'accéder à des sites ganglionnaires non accessibles par vidéo médiastinoscopie.

Tableau 6 : Accessibilité des différents sites ganglionnaires médiastinaux en fonction des voies d'abord.

Site	Ganglion	Echo-endoscopie bronchique	Echo-endoscopie oesophagienne	Mediastinoscopie	Thoracoscopie gauche
2R-4R	Chaîne para trachéale droite		4R		
2L-4L	Chaîne para trachéale gauche		4L		
5	Ganglions sous-aortiques				
6	Ganglions para-aortiques				
7	Ganglions inter-trachéobronchiques (sous carénaire)				
8	Ganglions latéro-œsophagiens				
9	Ganglions du ligament triangulaire				
10-11	Ganglions intra pulmonaires et extra-lobaires			Hilaire droit (10R)	Hilaire gauche (10L)
12-14	Ganglions intra-lobaires				

Site accessible
 Accès inconstant
 Non accessible

2. Bilan d'extension à distance

- a. La TDM abdominale : Détecte des métastases au niveau du foie (3 à 19%) et des surrénales (5 à 10%) au moment du diagnostic .
- b. La scintigraphie osseuse : Sensible mais peu spécifique . Ses résultats sont à confronter aux données cliniques et biologiques .
- c. TEP : La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de repérer les zones de l'organisme où se produit une surconsommation de glucose (hypermétabolisme). Elle est principalement utilisée dans les formes localisées ou localement avancées nécessitant une intégration dans une approche multidisciplinaire, en combinaison avec les données cliniques et les examens d'imagerie radiologique conventionnels. Elle est souvent associée à une tomodensitométrie. Son intérêt principal au niveau médiastinal réside dans sa grande valeur prédictive négative. Si les adénopathies médiastinales ne fixent pas le 18-FDG, il y a de fortes chances que la tumeur soit négative pour la présence de cellules cancéreuses. En revanche, si les adénopathies médiastinales fixent le 18-FDG, il est important de confirmer l'atteinte des ganglions lymphatiques par une biopsie histologique via médiastinoscopie avant de prendre une décision thérapeutique, car il y a un risque de faux positif dû à une inflammation dans 10% des cas. Cependant, il faut être conscient que dans certains types de tumeurs, comme le carcinome bronchioloalvéolaire, la captation de 18-FDG est plus faible et plus tardive, ce qui peut entraîner des résultats faussement négatifs.
- d. L'IRM cérébrale : Systématique en cas d'un adénocarcinome ou d'un cancer à petites cellules et indiqué en cas d'un carcinome épidermoïde associé à des manifestations neurologiques ou localement avancé.

VII. CLASSIFICATION TNM

Les cancers du poumon sont classés selon leur stade TNM permettant une meilleure évaluation et une adaptation adéquate de la stratégie thérapeutique initiale .Cette classification TNM a un double intérêt pronostique ET thérapeutique . Elle repose actuellement sur la 8^o édition de 2017 .

Le descripteur T se base sur la taille de la tumeur (moins de 2 cm, entre 2 et 3 cm, entre 3 et 7 cm, plus de 7 cm), sur l’envahissement des structures voisines et sur la présence de nodule dans un même lobe ou dans un lobe homolatéral.

Le descripteur N se base sur la présence ou non d’adénopathies tumorales hilaires ou médiastinales, homo ou controlatérales.

Le descripteur M quant à lui se base sur la présence ou non de métastases pleuropulmonaires ou à distance.

Tableau 7 : Classification du T dans la 8^e édition TNM .39

Tableau 1. Classification du T dans la 8 ^e édition TNM. D'après [1]	
Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
T1a(min)	Adénocarcinome minimalement invasif*
T1a	< 1 cm
T1b	≥ 1 cm et < 2 cm
T1c	≥ 2 cm et < 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm, avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : - envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur - envahissement d'une bronche lobaire quelle que soit la distance à la carène - existence d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire - de plus grand diamètre T2a ≥ 3 cm mais < 4 cm T2b ≥ 4 cm mais < 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : - extension directe à la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - atteinte du nerf phrénique, - extension directe à la plèvre pariétale ou au péricarde, - nodules tumoraux de même histologie dans le même lobe.
T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : - médiastin, - cœur ou gros vaisseaux, - trachée, - diaphragme, - nerf récurrent, - œsophage, - corps vertébraux, - carène, - nodules tumoraux dans un lobe différent du même poumon

* adénocarcinome solitaire, de moins de 3 cm, à composante lépidique prédominante et marges d'invasion de moins de 5 mm dans n'importe quel plan.

Tableau 8 : Classification du N dans la 8^e édition TNM .39

Tableau 2. Classification du N dans la 8^e édition TNM. D'après [1]

Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo-ou contro-latérales.

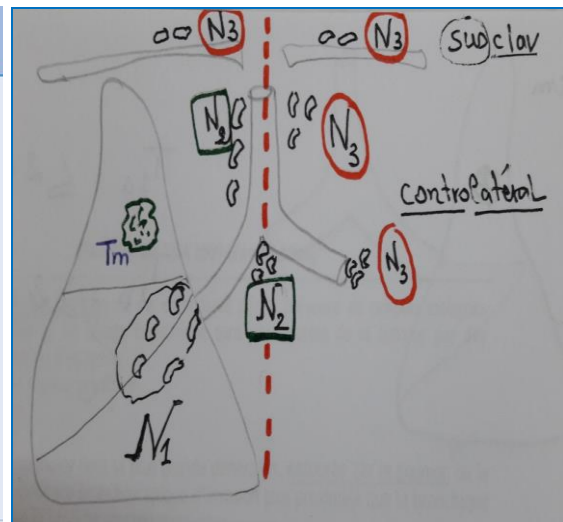


Tableau 9 : Classification du M dans la 8^e édition TNM 39

Tableau 3. Classification du M dans la 8 ^e édition TNM. D'après [1]	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases
M1a	Métastases intrathoraciques : Nodules tumoraux en controlatéral, pleurésie ou péricardite maligne
M1b	1 seule métastase dans un seul organe extra thoracique
M1c	Plusieurs métastases dans un ou plusieurs organes extra thoraciques

Tableau 10: Classification par stade du cancer du poumon

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES

1. Stade TNM

La stadification du CBNPC est le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible ⁴⁰⁴¹. Elle prend en compte les éléments de la classification TNM : la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire locale (N) et la présence de métastases (M). La classification TNM clinique (cTNM) est évaluée par des techniques radiologiques et de médecine nucléaire pré-chirurgicales, tandis que la classification TNM pathologique (pTNM) est basée sur l'histologie de la pièce de résection. Ces deux classifications donnent lieu à des pronostics différents, la classification pTNM étant la plus fiable.

Tableau 11 : Regroupement par stades TNM et corrélation au pronostic .39

Stade	T	N	M	Survie à 5 ans cTNM	Survie à 5 ans pTNM
IA	T1a, b	N0	M0	50 %	73 %
IB	T2a	N0	M0	43 %	58 %
IIA	T1a, b	N1	M0	36 %	46 %
	T2a	N1	M0		
	T2b	N0	M0		
IIB	T2b	N1	M0	25 %	36 %
	T3	N0	M0		
IIIA	T1, T2	N2	M0	19 %	24 %
	T3	N1, N2	M0		
	T4	N0, N1	M0		
IIIB	T4	N2	M	7 %	9 %
	Tout T	N3	M0	3 %	
IV	Tout T	Tout N	M1	2 %	

cTNM : classification TNM clinico-radiologique ; pTNM : classification TNM basée sur l'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire

2. Type histologique

Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant, sans être parfaitement reproductible ⁴⁰.

- L'adénocarcinome de stade précoce réséqué chirurgicalement est considéré de meilleur pronostic par rapport au cancer épidermoïde du fait de son avantage de sélectionner les patients ayant un mauvais pronostic et les orienter vers une thérapie adjuvante ⁴²⁴³⁴⁴.
- Le cancer bronchioloalvéolaire est estimé à 100% de survie globale à 5 ans si invasion < 5cm, si > 5 cm : même pronostic que l'ADK .
- Le cancer basaloïde est de mauvais pronostic par rapport au CE.

3. Résécabilité

4. L'indice de performance status (PS)

L'indice de performance status est un outil d'évaluation clinique qui permet de mesurer l'aptitude d'un patient à réaliser ses activités quotidiennes. Il est considéré comme le deuxième facteur le plus reproductible et est utilisé à l'aide de trois échelles : l'échelle de Karnofsky, l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et l'échelle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces échelles permettent de donner une estimation de la capacité du patient à réaliser ses activités et sont utilisées pour évaluer la performance et l'aptitude à recevoir un traitement médical.

Tableau 11: Indice de Performance Statu selon l'ECOG et l'OMS

PS	ECOG*/WHO
0	Pleinement actif. Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique fatigante restreinte, mais ambulatoire et capable d'exécuter un travail léger (par ex. ménage, bureau).
2	Ambulatoire et capable de satisfaire à ses propres besoins, mais incapable d'exécuter un travail. Debout plus de 50 % du temps.
3	Capable uniquement de satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit plus de 50 % du temps.
4	Complètement invalide, ne pouvant plus satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit ou sur une chaise toute la journée.
5*	Sujet décédé

5. **Age > 70 ans** : Dans les cas de cancer broncho-pulmonaire à des stades avancés ou métastatiques, l'âge est considéré comme un facteur de mauvais pronostic.

6. Le sexe

Les femmes atteintes de CBNPC ont une meilleure survie globale que les hommes : le sexe est donc considéré comme un facteur pronostique assez fiable ⁴⁰⁴¹⁴⁵. Bien que cette notion reste controversée dans la littérature pour les stades accessibles chirurgicalement, certains auteurs considèrent le sexe féminin comme un facteur indépendant de bon pronostic, quel que soit le stade ⁴⁶⁴⁷.

7. Sites métastatiques

Plus le nombre de sites métastatiques (os, peau, SNC) est élevé, plus le pronostic est défavorable.

8. Les facteurs histo-pronostiques et biologiques tumoraux

Ils sont particulièrement importants pour les cas de cancer bronchique à des stades précoces (opérables). Ces facteurs comprennent :

- Les types, les sous-types histologiques et le degré de différenciation de la tumeur.
- L'invasion pleurale et lympho-vasculaire.

- Les altérations moléculaires, telles que le réarrangement ALK, le statut P53, les mutations de KRAS et de l'EGFR et leur impact sur le pronostic de la maladie. Une surexpression de BCL-2 est considérée comme un facteur de bon pronostic.

Il est important de noter que cette liste n'est pas exhaustive et que d'autres facteurs peuvent également être pris en compte dans l'évaluation du pronostic d'un cancer broncho-pulmonaire.



*Traitement du cancer bronchique
non à petites cellules
oligométastatique*



I. BUTS DE TRAITEMENT

Le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) vise à maintenir le contrôle de la maladie, à prolonger la durée de vie du patient, à soulager les symptômes, à réduire les complications et à améliorer la qualité de vie du patient. Il peut inclure une combinaison de chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et thérapies ciblées. Le choix des traitements dépendra de facteurs tels que la localisation et la progression de la tumeur, le stade de la maladie et l'état général de santé du patient. L'objectif principal est de guérir le patient avec le minimum de séquelles possibles.

II. MOYENS

Le traitement du cancer bronchique est multidisciplinaire, il existe en conséquence trois principaux moyens de traitement : la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique y compris la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

1. Chirurgie

La chirurgie thoracique a bénéficié de nombreuses innovations techniques au cours des dernières décennies ⁴⁸. Ainsi, les pratiques chirurgicales ont évolué avec la généralisation des approches mini-invasives avec l'avènement de la VATS (chirurgie thoracique vidéo-assistée) et de la RATS (chirurgie thoracique assistée par robot).

a. Bilan préopératoire

Avant un geste chirurgical ou anesthésique, un bilan préopératoire est préconisé afin de détecter une maladie à risque hémorragique méconnue, d'éviter une éventuelle complication pendant ou après une chirurgie ou anesthésie et de suivre l'évolution après l'intervention.

Examen clinique

L'examen clinique constitue le premier examen avant toute intervention médicale ou chirurgicale de sorte qu'il soit nécessairement minutieux et complet afin d'évaluer les comorbidités et l'état général du patient .

Biologie

L'examen biologique standard recherche principalement des anomalies de l'hémostase avec un risque hémorragique. Il consiste à prescrire le TP, le TCA et la numération des plaquettes . D'autres analyses peuvent être prescrites : Une NFS, un groupage sanguin, un ionogramme, glycémie, créatinine, bilan hépatique..

Bilan cardiaque

L'examen cardiaque préopératoire a pour but de rechercher trois marqueurs majeurs de risque cardiaque : l'ischémie myocardique, la dysfonction systolique ventriculaire gauche et la valvulopathie. Ils correspondent à des prescriptions d'électrocardiogrammes, d'échographies cardiaques ou encore d'épreuves d'effort.

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) = Spirométrie

La spirométrie est le test de mesure de la respiration le plus courant et implique la surveillance de la fonction pulmonaire. Il consiste en une série de tests de la fonction respiratoire basés sur des paramètres précises et des conditions spécifiques.

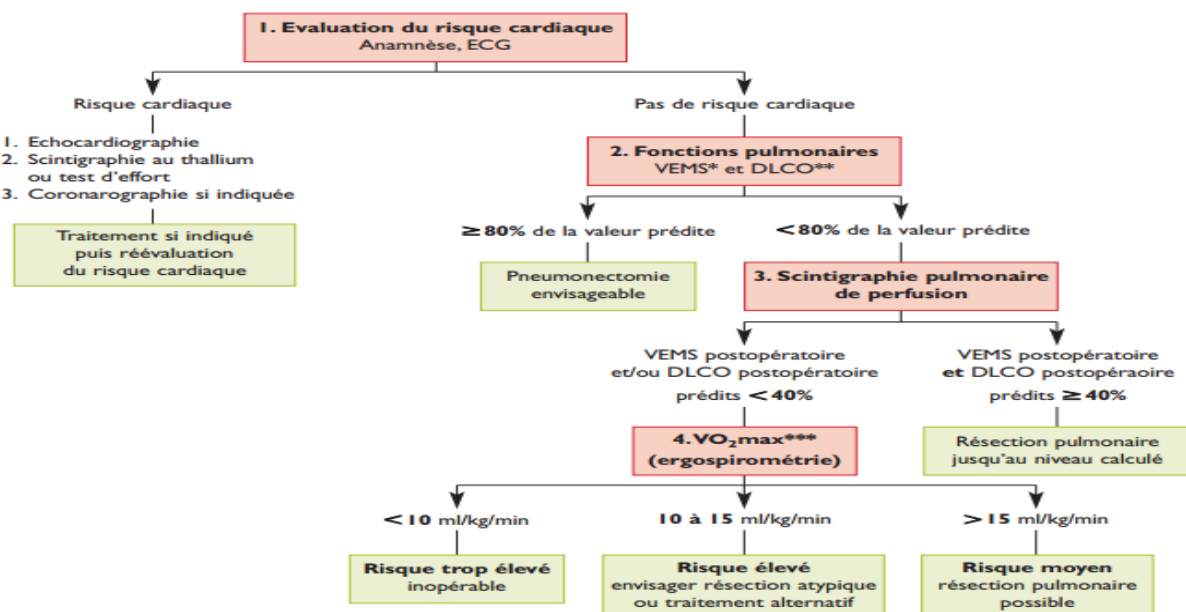


Figure 14: Algorithme pour l'évaluation préopératoire de la fonction respiratoire selon les recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians) (adapté de Colice GL, 2007) ⁴⁹

VO2max : consommation maximale d'oxygène en ml/kg/min.

b. Principes du traitement chirurgical

Afin de garantir le meilleur résultat chirurgical pour le patient, les règles suivantes doivent être suivies :

- Résection complète de la tumeur, soit par résection limitée (lobectomie+++), soit par résection complète du poumon malade.
- Respecter l'intégrité de la tumeur lors de la résection pour éviter la propagation des cellules cancéreuses.
- La résection en bloc des structures affectées adjacentes est préférable à la résection intermittente.
- L'étendue de la résection doit être vérifiée par une histologie provisoire. Si ces limites sont susceptibles d'être dépassées, il est préférable de subir une autre intervention chirurgicale.
- Tous les ganglions lymphatiques médiastinaux accessibles doivent être réséqués pour vérification histologique (staging ganglionnaire).

c. Voies d'abord

Deux méthodes sont disponibles pour la chirurgie du cancer du poumon : la thoracotomie et la chirurgie thoracique vidéo-assistée.

Pendant la thoracotomie, le chirurgien ouvre la cavité thoracique pour regarder directement à l'intérieur de la cavité. Dans la plupart des cas, une **thoracotomie postérolatérale TPL** est réalisée. Les incisions sont faites sur le dos et les côtés, juste en dessous des omoplates et entre les deux côtes. Elle mesure généralement 10 à 15 cm, mais peut être plus grande si nécessaire.

Selon la localisation de la tumeur, l'état de santé du patient et les discussions entre professionnels, des incisions peuvent être réalisées ailleurs dans le thorax : **thoracotomie axillaire** ou **thoracotomie médiane antérieure ou sternotomie**.

La chirurgie thoracique vidéo-assistée (VATS), également appelée chirurgie vidéo - thoroscopique, est une méthode alternative moins invasive de plus en plus utilisée pour le stade local du cancer bronchique non à petites cellules réalisée soit avec une minuscule caméra soit assistée par robot. Elle peut être appliquée sur de petites tumeurs (généralement inférieures à 5 cm) sans s'étendre aux ganglions lymphatiques.

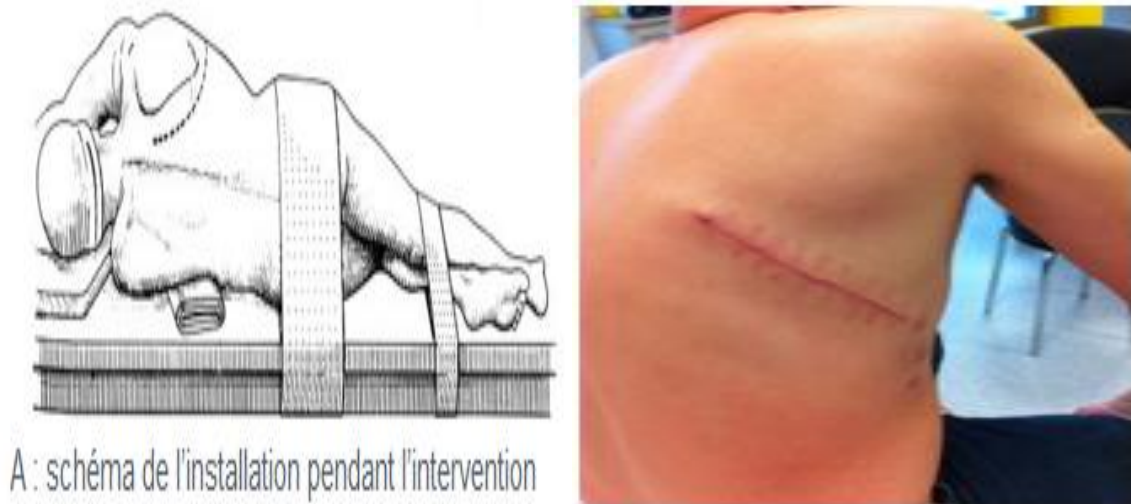


Figure 15: schéma de l'installation pendant la TPL et cicatrice un mois après l'intervention.

d. Gestes réalisés

Exérèses réglées ou anatomiques

- La lobectomie (ou bi-lobectomie) : Elle reste la résection la plus courante (60%) et la plus tolérée même chez les patients âgés . Sa mortalité dans les centres spécialisés est de 3%. Elle existe 2 types de bi-lobectomie :
 - **La bi-lobectomie supérieure et moyenne**, indiquée en cas de dépassement à travers la petite scissure.
 - **La bi-lobectomie inférieure et moyenne**, en cas de dépassement ou d'envahissement à la partie antérieure de la grande scissure.

- **La pneumectomie** : Il s'agit de la résection la plus radicale nécessitant un poumon controlatéral fonctionnel et est pratiquée quand la lobectomie est impossible pour des raisons vasculaires, bronchiques ou lors d'un envahissement scissural ou bien insuffisante pour enlever la tumeur et ses métastases homolatérales.

Exérèses limitées

- Les segmentectomies : unique ou multiples, consistent à l'ablation d'un segment anatomique pulmonaire qu'on propose à priori aux patients à la fonction ventilatoire limite.
- Les exérèses atypiques ou en coin (cunéiformes) de Wedge : Tumorectomie passant à au moins 1 cm des lésions sur un poumon ventilé.

Les exérèses limitées peuvent être réservées aux petites tumeurs cN0 chez les patients à fonction respiratoire limitée ou chez le sujet âgé.

Les données relatives à l'efficacité de la résection limitée par rapport à la lobectomie sont limitées.

Exérèses élargies aux structures voisines

Nécessite souvent une équipe bien formée et une intervention lourde d'un centre hyperspécialisé. Il existe plusieurs types :

- Résection étendue de la paroi thoracique (paroi costale, diaphragme).
- Ablation des tumeurs attachées au corps vertébral.
- Résection étendue du médiastin et de ses structures (plèvre et/ou péricarde médiastinaux, trachée, œsophage, veine cave supérieure, aorte, artère pulmonaire, oreillette gauche).

Curage ganglionnaire : Intérêt pronostique

Curage médiastinal : est recommandée chez les patients à risque chirurgical standard (Grade A). Par rapport à l'échantillonnage systématique, il peut évaluer plus précisément l'état des ganglions lymphatiques, améliorer la survie globale et réduire le risque de récurrence, en

particulier chez les patients atteints d'un cancer de stade pI-IIIa complètement réséqué (R0), sans risque chirurgical accru chez les patients à risque de chirurgie standard . Pour les sujets à risque chirurgical accru du fait de leur âge avancé et/ou de la présence de comorbidités sévères, l'échantillonnage ou sampling ganglionnaire systématique et la dissection sélective « lobaire spécifique » sont des options alternatives au curage systématique (accord d'experts) ⁵⁰.

Curage intra et broncho-pulmonaire : réalisé lors d'une pneumonectomie (sites 10,11, 12, 13,14) doit porter sur les ganglions tributaires du lobe réséqué et sur les ganglions accessibles des lobes résiduels (sites 10, 11) en cas de lobectomie.

e. Complications post-opératoires

A court terme

Les *complications à court terme* peuvent apparaître immédiatement après l'intervention ou quelques semaines plus tard. En général, ils sont temporaires. Certaines sont communes à toutes les interventions chirurgicales et d'autres sont spécifiques à la chirurgie thoracique.

Complications nerveuses

Lésions nerveuses périphériques : Il s'agit principalement de lésions d'étirement lors de l'installation du patient. Il est donc essentiel de faire attention, principalement en position axillaire ou latérale de thoracotomie (le bras du côté opéré est positionné en position verticale), pour éviter toute abduction qui entraîne un étirement du plexus brachial ⁵¹. Il est également nécessaire d'éviter tout pont de compression du nerf brachial.

Paralysie récurrentielle : Elle est surtout associée à un curage ganglionnaire et principalement à gauche en raison du trajet intra thoracique sous la crosse aortique du nerf récurrent. A droite, son trajet thoracique est limité à la face inférieure de l'artère sous-clavière, ce qui borne son atteinte à la chirurgie de l'apex principalement. L'atteinte involontaire du nerf récurrent lors du curage ganglionnaire ou volontaire pour des raisons carcinologiques, doit être détectée précocement. La principale manifestation est la modification de la voix associée ou non à des manifestations infectieuses ou des fausses routes lors de la déglutition.

Complications mécaniques

La torsion pulmonaire : Il s'agit d'une complication extrêmement rare. Les manifestations cliniques sont totalement aspécifiques : dyspnée, fièvre et douleur thoracique⁵². L'évolution se fait vers un choc septique. Le diagnostic positif est porté sur l'imagerie : atélectasie à la radiographie, parenchyme pulmonaire consolidé et arrêt brutal de la vascularisation artérielle au scanner

L'ischémie veineuse (infarctissement veineux) : C'est la conséquence d'une mauvaise dissection du hile pulmonaire avant ligature associée à des variations anatomiques. Le diagnostic est parfois évoqué devant la présence d'expectorations hémoptoïques et repose sur un angioscanner d'urgence.

Saignements post-opératoires

Ils surviennent généralement dans les 12 premières heures suivant l'opération. Leur fréquence varie entre 10 et 44% selon les séries⁵³. Il s'agit rarement d'un problème sur un gros vaisseau (éléments hilaires) mais plus fréquemment d'un saignement lié à une artère bronchique, un vaisseau pariétal ou un ganglion lymphatique.

Emphysème sous-cutané

L'apparition d'un emphysème sous-cutané minime en regard de la cicatrice postopératoire n'est pas préoccupante. Son augmentation dans les premières heures doit faire penser avant tout à un défaut de drainage et il faut absolument en rechercher la cause⁵⁴.

Atélectasies

En dehors de la forme classique due à l'alitement et prédominant dans les segments postéroinférieurs, la chirurgie de résection pulmonaire est source d'atélectasie, principalement du côté opéré.⁵⁵⁵⁶

Détresse respiratoire aigue

Il s'agit de la complication la plus grave de la chirurgie thoracique, associée à un taux de mortalité extrêmement élevé. Les facteurs prédictifs sont la présence d'une altération de la fonction respiratoire (principalement BPCO mais aussi une oxygénodépendance, une fibrose pulmonaire), d'une obésité et d'une insuffisance cardiaque gauche.

Hernie cardiaque

Elle ne peut se produire qu'au cours d'une intervention chirurgicale prolongée avec résection du péricarde ou ouverture large de celui-ci ⁵⁷. C'est un diagnostic grave car l'issue est souvent fatale fait d'un tableau clinique bruyant avec au premier plan des signes de défaillance cardio-respiratoire (hypotension, tachycardie, cyanose).

Complications lors de l'hospitalisation et lors des 90 premiers jours

Pneumopathies infectieuses

Elles sont relativement fréquentes entre 5% et 25% selon les séries ^{56,58} et sont le plus souvent la conséquence de facteurs locaux (atélectasie, hypersécrétions) et généraux.⁵⁸.

Complications bronchiques

La plus fréquente et la plus grave est la fistule bronchique. Il s'agit par définition d'une perte d'étanchéité de la suture bronchique mettant l'arbre trachéobronchique en communication avec la cavité pleurale et le médiastin. Les fistules après résection lobaire sont rares (1%). Elles se manifestent le plus souvent par un syndrome septique et surviennent surtout dans les lobectomies inférieures chez les patients diabétiques ⁵⁹. La réduction de l'aspiration et la mobilisation des drains permet de ne pas maintenir les fuites alvéolaires en regard des orifices de drains⁶⁰.

Complications pleurales

Fuites aériques prolongées et épanchements aériques persistants : On parle de fuites d'air persistantes après 7 jours de drainage bien conduit.

Épanchement liquidien résiduel : Dans le cadre d'une prise en charge plus dynamique et rapide des patients (" fast track surgery "), une surveillance accrue de la production et une volonté de retirer précocement les drains a conduit à leur ablation dès que la production journalière était inférieure à 500cc (objectif normal 150 à 200ml/j) (taux de redrainage de 2%) ⁶¹.

Chylothorax

Il s'agit d'une complication rare (moins de 1%), survenant dans les suites d'une plaie d'un afférent lymphatique lors d'un curage ganglionnaire associé à une insuffisance valvulaire⁶²⁶³.

Complications nerveuses

Paralysie phrénique : Elle résulte d'une lésion peropératoire soit volontaire pour des raisons carcinologiques, soit involontaire. Elle apparaît en quelques jours avec une augmentation progressive de la hauteur de la coupole diaphragmatique sur les clichés thoraciques.

Infections sur site opératoire

Elles représentent une faible part des complications postopératoires (entre 0,2 et 0,6% selon la dernière analyse de la base de données européenne incluant 5000 patients)⁶⁴. Face à tout syndrome inflammatoire inexpliqué, le premier réflexe est de vérifier les plaies chirurgicales afin d'éliminer une infection du site opératoire.

Complications systémiques

Cardiovasculaire : Le syndrome coronarien aigu et la décompensation cardiaque ne sont pas spécifiques de la chirurgie thoracique. Une échographie cardiaque de dépistage doit être réalisée chez les patients présentant des facteurs de risque (chirurgie à haut risque, antécédents de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'accident vasculaire cérébral, diabète et insuffisance rénale). Nous pouvons utiliser des scores prédictifs tels que le score LEE⁶⁵⁶⁶.

Embolie pulmonaire : Son incidence reste difficile à établir. Outre les facteurs de risque habituels (thrombose veineuse profonde, alitement prolongé), la chirurgie oncologique reste une source majeure d'embolie pulmonaire, dont la gravité est augmentée par la fragilité cardiorespiratoire postopératoire. Une anticoagulation préventive doit être instaurée immédiatement après la chirurgie et maintenue pendant une période d'au moins 3 semaines⁶⁷⁶⁸.

Complications digestives

Les ulcères gastriques postopératoires doivent être systématiquement prévenus par l'instauration d'un inhibiteur de la pompe à protons ⁶⁹.

A long terme

Douleurs chroniques

Elles sont le plus souvent dues à la compression du nerf intercostal lors de la rétraction par l'écarteur orthostatique. Les fractures des côtes sont un facteur associé. La douleur postopératoire est estimée à 60% après thoracotomie avec une gêne quotidienne chez 5% des patients [69]⁷¹. Les approches mini-invasives ont permis de diminuer cette incidence, qui peut toutefois être évaluée entre 23% et 29% selon les dernières grandes séries ⁷².

Qualité de vie à long terme

La qualité de vie après une chirurgie du cancer du poumon a été peu étudiée. Des études ont rapporté une détérioration de la qualité de vie postopératoire ⁷³ avec un taux de 50 % de syndrome de stress post-traumatique ⁷⁴ d'où l'importance de mettre en place un dépistage et un accompagnement psychologique pour les patients atteints de cancer.

Corps étrangers oubliés

Il s'agit principalement des textilomes intra-pleuraux. Leur spécificité réside dans leur caractère hypermétabolique sur PET-scan qui peut conduire à des thérapies inappropriées (chirurgie de résection, chimiothérapie...) ⁷⁵.

Hernie pulmonaire

Elle n'est pas très fréquente. La plainte principale est une douleur et l'apparition d'une voussure lors des hyperpressions thoraciques, principalement la toux.

2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local du cancer, elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses en les empêchant de se multiplier. Ces rayonnements (également appelés rayons ou radiations) sont dirigés avec précision, sous

forme de faisceaux, sur la zone à traiter. Le rayonnement est dirigé à travers la peau soit vers la tumeur et les ganglions lymphatiques voisins, soit vers le lit de la tumeur (la zone où la tumeur était située avant la chirurgie) ou les métastases. L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant autant que possible les tissus sains et les organes voisins, dits organes à risque (cœur, œsophage, moelle épinière, etc.).

a. Principes généraux de la radiothérapie

La RTH a un rôle potentiel dans tous les stades de CBNPC, que ce soit pour un traitement définitif ou pour un traitement palliatif ⁷⁶, cependant cette irradiation rencontre certaines difficultés :

- Difficulté balistique : mouvements respiratoires, nombre et faible tolérance des organes sains voisins.
- Difficulté dosimétrique : hétérogénéité des tissus traversés.

Avant de commencer une radiothérapie, il est important de réaliser une évaluation complète de la fonction respiratoire, qui inclut notamment une analyse de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Si le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) est inférieur à 40% ou le rapport DLCO/VA est inférieur à 60% de la valeur théorique, Il est déconseillé d'utiliser une irradiation thoracique classique, à moins qu'une technique spécifique comme l'asservissement respiratoire ou la radiothérapie stéréotaxique ne soit utilisée.

Les techniques utilisées incluent la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D), la RCMI et la RTH stéréotaxique.

b. Radiothérapie conformationnelle en 3D

La technique de radiothérapie externe la plus couramment utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformationnelle 3D (tridimensionnelle). Elle utilise des images 3D de la tumeur et des organes environnants obtenues à partir d'un scanner, parfois en combinaison avec d'autres examens d'imagerie (IRM, TEP, etc.). Cette technique aligne le plus précisément possible le volume traité avec le volume cible. Le logiciel peut simuler virtuellement (toujours en 3D) la forme et la distribution de dose du faisceau d'irradiation.

Cela permet non seulement une délivrance des doses efficaces de rayonnement tout en limitant l'exposition aux tissus sains mais une planification directe avec des procédures de vérification et d'assurance qualité rigoureuses.

La RC3D peut contribuer à améliorer les résultats de l'irradiation à visée curative des CBNPC en améliorant la distribution de la dose dans le volume tumoral, en protégeant mieux les organes sains et en autorisant une augmentation de la dose sans augmentation de la toxicité.

Techniques et modalités d'irradiation

Cette technique se déroule en trois étapes:

- L'acquisition de données,
- Planification du traitement,
- Exécution du traitement.

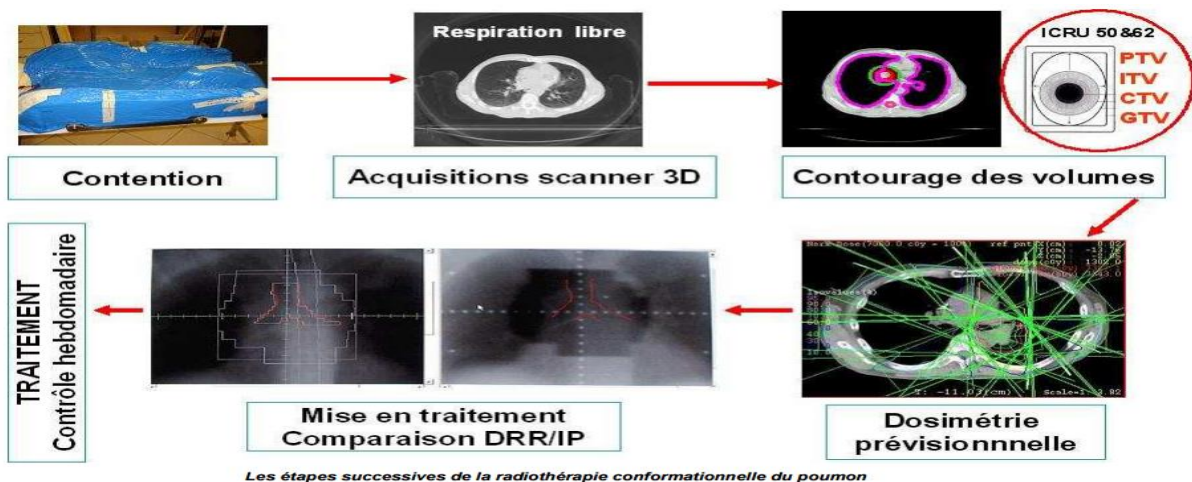


Figure 16: Les étapes successives de la radiothérapie conformationnelle du poumon

➤ **L'acquisition de données**

L'objectif est d'atteindre des volumes cibles ainsi qu'une définition et une localisation précises des organes sains. La position de traitement doit être définie avant l'acquisition des données et s'accompagne de la matérialisation d'un système référentiel. Certaines équipes réalisent alors une contention adaptée dont le but est d'assurer une meilleure reproductibilité de toutes les étapes de la procédure. Actuellement, nous n'utilisons pas de système de contention personnalisé pour l'irradiation thoracique, mais nous utilisons le système Posirest pour repositionner le patient.

Elle est réalisée par la technique d'imagerie disponible (tomodensitométrie avec mesure de densité électronique utilisable pour la dosimétrie par ordinateur, IRM, technologies de médecine nucléaire, etc.). Suite au transfert de données numériques, les volumes cibles et les contours des organes sains sont ensuite dessinés manuellement ou (semi-)automatiquement.

➤ **La planification du traitement**

Elle utilise la représentation virtuelle du patient pour établir la modalité d'irradiation : détermination des faisceaux (nombre, incidences, caches personnalisés, compensateurs, filtres) et des contributions relatives de chacun. La dosimétrie prévisionnelle est réalisée par ordinateur, en tenant compte des marges de sécurité et de l'hétérogénéité des tissus traversés.

L'approche habituelle consiste en une adaptation étape par étape à partir d'un plan de traitement "standard". A l'issue de cette étape, une simulation virtuelle est établie (beam eye views ou BEV, radiographies reconstruites numériquement ou DRR) qui sera utilisée pour une vérification clinique soit sur un simulateur classique soit directement pendant le traitement à partir des images de contrôle.

➤ **Exécution du traitement**

Pendant la phase d'exécution, la mise en place du traitement, sa concordance avec la simulation virtuelle et sa reproductibilité sont ensuite régulièrement vérifiés sous la machine de traitement. Les positions de l'isocentre et des différents faisceaux sont visualisées par gammagraphie traditionnelle ou par imagerie des faisceaux. L'assurance qualité nécessite un contrôle parallèle des différents équipements et de leur calibration.

➤ Dose- Fractionnement-Étalement

Depuis le début des années 1970 selon les travaux de Fletcher, la dose minimale à délivrer pour stériliser un volume tumoral de 3 cm de diamètre est de 70 Gy ⁷⁷. Cependant, pendant des années, les doses délivrées dans le CBNPC étaient inférieures à 60 Gy, quel que soit le volume tumoral. Il a fallu attendre les travaux du Radiation Therapy Oncology Group rapportés par Perez et al. ⁷⁸ pour définir une nouvelle norme de dose, utilisée jusqu'au début des années 1990. Par la suite, une escalade de dose est devenue possible grâce à l'avènement de la RC3D.

Radiothérapie exclusive

- La dose totale à délivrer en fractionnement classique de 2Gy/fraction, varie entre 60 et 70Gy ⁷⁹.
- Elle est à moduler en fonction des HDV, des EFR, mais jamais < à 60Gy ⁸⁰.
- Une dose plus élevée de 74Gy est non recommandée en routine (RTOG 0617) : n'améliore pas la SG avec plus d'œsophagite sévère par rapport à 60Gy.

Radiothérapie postopératoire (PORT)

- Les limites de dose doivent être davantage conservatrices car la tolérance pulmonaire semble être réduite après la chirurgie.
- La dose standard après résection complète est de 50 à 54 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy, ± BOOST aux régions à risque élevé (extension ganglionnaire extra capsulaire ou marges positives).

Radiothérapie hyper fractionnée accélérée

- Essai CHART 1999 : 54Gy en 1,5Gy, 3x/jour sur 12 jours consécutifs vs un schéma classique de 60Gy → meilleur CL et SG ⁸¹.

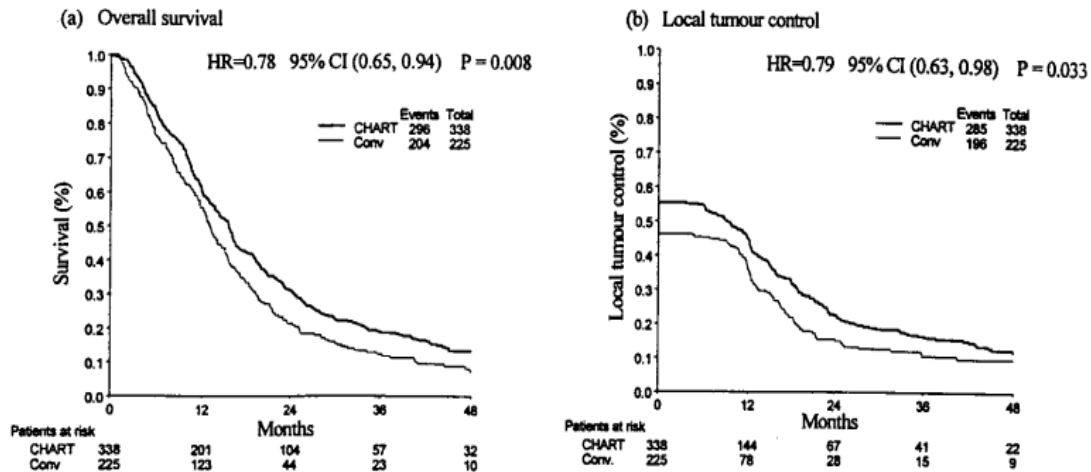


Figure 17: Survie globale et contrôle local de la tumeur après une RT hyperfractionnée accélérée.

- bénéfique (S) en SG à 5ans de 2,5% (10.8 vs 8.3%) sans bénéfice en SSP avec plus d'œsophagites aiguës sévères⁸².

➤ Contraintes de doses aux organes à risque

Il est important de prendre en compte les organes à risque lors de l'irradiation thoracique, tels que les deux poumons, le cœur, l'œsophage, le plexus, les vertèbres et la moelle épinière, et de respecter les limites de doses pour ces organes pour éviter les effets secondaires à long terme. Les niveaux de dose peuvent être dépassés si cela est justifié par les besoins cliniques et après avoir informé et obtenu le consentement du patient. Il est important de prendre en compte les maladies et traitements associés du patient.

**Tableau 12: principales contraintes de dose aux organes
à risque en RC3D avec fractionnement classique.**

Organes	Rapport dose–volume	Dose moyenne	Dose maximale
Poumon ^b	$V_5 \leq 42\%$ ^a $V_{13} \leq 40\%$ $V_{20} \leq 30\%$ $V_{30} \leq 20\%$	15–20 Gy	
Cœur	$V_{40} \leq 30\%$ $D_{100} \leq 30\text{ Gy}$		
Œsophage	$V_{50} \leq 35\%$		
Moelle			45 Gy

V_x : volume recevant x Gy ; $V_x \leq y\%$: le volume de l'organe recevant la dose x doit être inférieur ou égal à y % de cet organe.

^a Ou le plus faible possible.

^b Volume des deux poumons (*quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic*)

Dans le cas d'une radiothérapie hypo fractionnée en conditions stéréotaxiques, les objectifs de dose doivent être adaptés et interprétés avec prudence.

➤ Définition des volumes, GTV, CTV, PTV

Les modalités de détermination de ces volumes cibles en radiothérapie ont été définies dans les rapports ICRU 50 et ICRU 62⁸³⁸⁴.

Le **GTV** (Gross Tumor Volume) désigne le volume tumoral macroscopique, qui peut être détecté par des examens cliniques et radiologiques en utilisant divers moyens d'imagerie. Il existe un GTV T qui désigne la tumeur elle-même et un GTV N qui désigne les adénopathies associées. Actuellement, Le meilleur examen pour déterminer le GTV reste le scanner dans le contexte des tumeurs thoraciques. La détermination des volumes cibles sera basée sur un scanner dosimétrique, ainsi que sur toutes les études d'imagerie disponibles. L'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) recommande une injection intraveineuse de contraste iodé pour le scanner dosimétrique, en l'absence de scanner injecté. Il est donc recommandé d'utiliser une fenêtre de -600/1600 unités Hounsfield (HU) pour délimiter les volumes du parenchyme pulmonaire. Pour les volumes médiastinaux, une fenêtre de +20/400 UH est considérée plus appropriée⁸⁵. La TEP au FDG a un impact reconnu sur la détermination des volumes de référence en radiothérapie. Elle peut exclure du champ d'irradiation une simple atélectasie en aval de la tumeur ou inclure des ganglions lymphatiques envahis qui n'ont pas été détectés par le scanner.

Le **CTV** (Clinical target volume) est le volume cible anatomoclinique. Il comprend le volume tumoral macroscopique lorsqu'il existe et le volume tumoral microscopique, qu'il soit histologiquement prouvé ou déduit de l'histoire naturelle de la tumeur. Il peut y avoir un CTV T et un CTV N pour la tumeur et les adénopathies, respectivement.

Le contour de ces volumes (GTV et CTV) est basé sur des données cliniques anatomiques et oncologiques, indépendamment de toute considération thérapeutique :

CTV-T = GTV T + une marge qui doit tenir compte de l'envahissement tumoral microscopique non visible à l'imagerie. Cet envahissement varie en fonction de l'histologie :

- 8 mm pour un adénocarcinome,
- 6 mm pour un cancer épidermoïde,
- 5 mm pour les autres types histologiques.

CTV-N : autour des ganglions envahis, il est recommandé un CTV-N de 3mm si le plus petit diamètre du ganglion est < à 2cm et 8mm au-delà.

Le **PTV** (Planning target volume) est le volume cible projeté. Il correspond au volume cible anatomoclinique (CTV) augmenté d'une marge de sécurité qui prend en compte deux types d'incertitudes : les incertitudes internes ou IM (Internal Margin) et les incertitudes externes ou SM (set-up margin).

Les marges internes (IM) sont destinées à prendre en compte les mouvements physiologiques et les variations de taille, de forme et de position du CTV pendant le traitement par rapport à un point de référence (point de référence interne). Le plus souvent, le IM est asymétrique autour du CTV. Le VTI (internal target volume) représente le volume comprenant le CTV et le IM

Les incertitudes externes que sont les SM prennent essentiellement en compte les incertitudes de reproductibilité du positionnement du patient entre le simulateur (ou scanner) et le début du traitement, ainsi qu'entre chaque séance d'irradiation, et enfin les incertitudes mécaniques du dispositif de traitement. Un système de contention est souvent utilisé pour réduire ces incertitudes. De même, des programmes d'assurance qualité aux différentes étapes du traitement sont essentiels pour les réduire.

➤ **Volumes à irradier en situation postopératoire**

Il doit inclure les aires ganglionnaires envahies d'après le compte-rendu opératoire et l'imagerie. Les recommandations de l'ATS ⁸⁶ nous semblent conservatrices : la totalité de l'aire ganglionnaire telle que définie par l'ATS doit être irradiée s'il y a plusieurs ganglions de 1 cm ou 1 ganglion de plus de 1 cm dans la zone considérée.

Si une résection R1 est effectuée, il est recommandé d'administrer une dose de 60 à 66 Gy dans la zone où l'exérèse n'a pas été complète. Pour les lésions de stade pT3R0, en particulier celles qui sont en contact avec la paroi thoracique et difficiles à exciser, une dose de 50 à 56 Gy peut être envisagée lors d'une réunion en RCP . Pour les cancers de stade pN2, si l'indication est validée en RCP, une irradiation médiastinale à la dose de 46 à 54 Gy en fractionnement classique est proposée. Le délai optimal pour débiter la radiothérapie est de 6 à 8 semaines après la chirurgie et d'un mois après une chimiothérapie adjuvante ⁸⁷.

➤ **Étude balistique avec mise en place des faisceaux d'irradiation**

Pour une meilleure distribution de dose, il est recommandé de réaliser une balistique avec 3 à 5 faisceaux d'emblée en utilisant la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS avec protection des OAR par le collimateur multilame avec une optimisation de la balistique et des pondérations en fonction de la taille, de la localisation tumorale, en considérant la dose prescrite au volume à irradier et les contraintes de dose aux OAR. Des réductions successives peuvent être proposées au cours du traitement en fonction des modifications anatomiques (par exemple la levée d'une atélectasie) ou de la réponse tumorale. L'utilisation de la TEP-FDG pour ajuster la planification dosimétrique en cours d'irradiation (painting-dose) est prometteuse car elle permet d'augmenter les doses d'irradiation sans compromettre la protection des OAR et diminue le risque des complications au niveau des tissus sains.

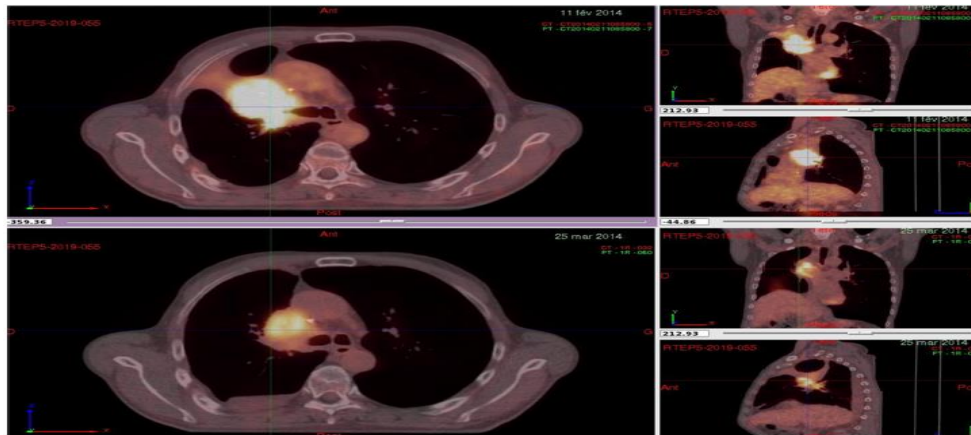


Figure 18: Exemple d'une régression tumorale et d'une diminution de fixation du traceur [(18F)-fluorodésoxyglucose] chez un patient en cours de radiothérapie pour un carcinome bronchique non à petites cellules.

Effets secondaires de la radiothérapie

Les effets aigus surviennent jusqu'à 3 mois après la fin de la RTH. Ils sont fréquents mais généralement mineurs. Tandis que les effets tardifs apparaissent après 3 mois après la fin de la RTH .

- **Pneumopathie radique aiguë** : la plus crainte, se manifeste par une dyspnée et une toux améliorée par la corticothérapie. Un tableau de détresse respiratoire aiguë est exceptionnel.
- **Toxicité cardiaque** : généralement insidieuse, peut entraîner une insuffisance cardiaque, péricardite ou ischémie myocardique.
- **Œsophagite radique aiguë** : sa fréquence augmente depuis l'apparition de la CMT concomitante, elle se manifeste essentiellement par une dysphagie et des douleurs thoraciques.

c. Stratégies de réduction des mouvements respiratoires en radiothérapie: «irradiation par asservissement respiratoire »

L'objectif de la radiothérapie est de délivrer une dose tumoricide au volume cible tout en épargnant autant que possible les organes sains environnants. En radiothérapie thoracique, cet objectif (notamment en ce qui concerne l'épargne de la fonction pulmonaire) est limité par la mobilité des organes due à la respiration. Depuis plusieurs années, des tentatives ont été faites pour rendre la radiothérapie dépendante de la respiration. Il existe de nombreuses techniques différentes pour délivrer la radiothérapie à une phase spécifique de la respiration : le gating respiratoire, radiothérapie avec inspiration bloquée, contrôle actif de la respiration, synchronisation de la machine à la respiration du patient, tracking, etc. Quelle que soit la technique utilisée, l'acquisition scannographique des données nécessaires au plan de traitement doit se faire dans les mêmes conditions que le traitement. Toutes ces techniques reposent sur l'hypothèse que la position des organes est reproductible à une phase donnée du cycle respiratoire.

Bloquer la respiration

Historiquement, c'est le premier système utilisé en routine. La respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition de l'imagerie pré-thérapeutique (le scanner de simulation) et l'irradiation, le plus souvent en inspiration, soit par occlusion d'une valve (Active Breathing Control ou "ABC"), soit par apnée volontaire (Deep Inspiration Breath Hold Technique ou "DIBH"). Elle nécessite une participation importante du personnel (surveillance) et des patients (efforts respiratoires parfois difficiles).

- **Blocage actif de la respiration** : La technique la plus populaire est la technique ABC (Active Breathing Control), qui consiste en un spiromètre muni d'une valve capable de bloquer la respiration à un certain moment du cycle respiratoire, empêchant le patient de respirer pendant une période de temps décidée par l'opérateur. Le patient dispose d'un interrupteur dans sa main pour arrêter le blocage si nécessaire ⁸⁸.

- **Blocage volontaire de la respiration (Deep Inspiration Breath Hold Technique ou « DIBH »)** : il est généralement inspiratoire et a été davantage étudié que le blocage actif. La technique la plus utilisée est l'utilisation d'un spiromètre couplé à un écran ou à des lunettes équipées de récepteurs vidéo qui retransmettent en temps réel, pour le patient lui-même et/ou les techniciens, le niveau respiratoire souhaité et celui réellement atteint ⁸⁹.



Figure 20: Exemple d'un système de RAR avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo

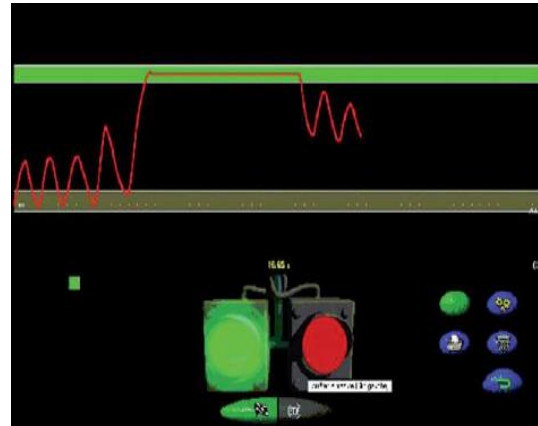


Figure 19: Schématisation de la courbe respiratoire visualisée par le patient dans les lunettes vidéo et le manipulateur avec le dispositif SDX.

Synchroniser la machine à la respiration du patient

Cela consiste à suivre en temps réel le rythme ventilatoire spontané et à déclencher le scanner ou l'accélérateur linéaire à un niveau, toujours identique, du cycle respiratoire. En s'adaptant au cycle respiratoire propre à chaque personne, il est généralement plus facile pour le patient dont le rythme respiratoire est surveillé par différents types de capteurs mécaniques, lumineux ou spirométriques. Le "Real-Time Position Management" (RPM) de la société Varian consiste en un bloc de plastique placé sur la partie supérieure de l'abdomen sur lequel sont collés deux réflecteurs qui renvoient la lumière d'un illuminateur infrarouge sur une caméra reliée à un ordinateur, dont le mouvement pendant la respiration est analysé par un logiciel qui commande le déclenchement du scanner ou de l'accélérateur selon des critères prédéfinis ⁹⁰.



Figure 21: Exemple d'un système de synchronisation respiratoire par a) une camera CCD et b) un boîtier réfléchissant posé sur le thorax du patient (RPM, Varian Medical System, Palo Alto, États-Unis).

Compensation robotique du mouvement ou TRACKING

C'est l'approche la plus ambitieuse et la plus complexe. Il s'agit de traiter la tumeur en la suivant en temps réel pendant que le patient respire librement, sans interrompre le faisceau. Le faisceau doit donc se déplacer en même temps que la tumeur, pour cela il est nécessaire d'implanter plusieurs marqueurs radio-opaques dans la tumeur. Ces marqueurs sont repérés en temps réel par fluoroscopie, et la cible est suivie par le faisceau soit par mouvement du bras de l'accélérateur ou de la table, soit en utilisant un collimateur multi-lame dynamique (DMLC). Le système le plus avancé actuellement est le cyberknife, qui utilise des marqueurs internes implantés dans la tumeur repérés par deux systèmes de fluoroscopie orthogonaux, et des marqueurs externes suivis par une caméra infrarouge pour établir un modèle de prédiction du mouvement tumoral.

d. Nouvelles techniques de radiothérapie

Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

La RCMI est une technique de radiothérapie conformationnelle multifaisceaux qui utilise les mouvements des lames du collimateur pour moduler l'intensité (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux pendant l'irradiation. Le plan de traitement est conçu par

planification inverse, qui prend en compte les nombreuses hétérogénéités rencontrées et détermine la fluence de chaque faisceau en fonction des contraintes de dose choisies. L'objectif est d'augmenter la dose aux volumes cibles tout en épargnant mieux les organes à risque. Elle est soit classique utilisant des faisceaux fixes, soit rotationnelle permettant une rotation continue avec déplacement des lames du collimateur à vitesse variable pendant l'irradiation, cette technique est appelée arc thérapie volumétrique modulée (VMAT).

Aucune étude prospective randomisée comparant la RCMI à la RC3D dans le cancer du poumon n'a été publiée (en cours) . En revanche, des études rétrospectives indiquent que la RCMI pourrait être aussi efficace que la RC3D (radiothérapie 3D conventionnelle) en termes d'efficacité et de toxicité. Les avantages théoriques de la RCMI en matière de dosage ont incité de nombreux centres de traitement à l'utiliser pour les tumeurs localement avancées qui ne peuvent être traitées par chirurgie..

Sur le plan dosimétrique, elle réduit le volume de tissu sain irradié à haute dose (réduction du V20 et de la dose moyenne dans le poumon sain, réduction du V50 dans l'œsophage), améliore la couverture des volumes cibles et réduit le temps de traitement et le nombre de MU pour le VMAT. Cependant, un grand volume de tissu sain est irradié à faible dose (moins de 15 Gy).

En termes d'efficacité, le bénéfice de survie globale est en faveur de l'IMRT par rapport à la 3D-CRT : 2,1 pour l'IMRT et 1,3 pour la 3D-CRT selon une étude rétrospective réalisée sur 496 patients en 2010 [75]. De plus, l'escalade de dose n'est pas systématiquement recommandée : une dose plus élevée de 74Gy n'améliore pas la SG mais entraîne des œsophagites plus sévère par rapport à 60Gy⁹¹.

En termes de toxicité, l'analyse des données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en 2013 n'a pas trouvé de différence significative en termes de toxicité aiguë pulmonaire et œsophagienne entre la RCMI et la RC3D. Il est possible que cette irradiation importante des tissus pulmonaires sains (entre 5 et 13 Gy) puisse entraîner une augmentation des pneumopathies interstitielles et, en théorie, des cancers secondaires.

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

Également connue sous le nom de radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT). Il s'agit d'une modalité de radiothérapie externe hypo fractionnée, hautement conformée et précise, guidée par l'image, qui consiste à irradier une cible extra crânienne en une seule séance ou en un petit nombre de fractions, en utilisant une dose radicale au moins biologiquement équivalente à celle d'un schéma de radiothérapie conventionnelle. L'administration de doses élevées par fraction permet d'obtenir un effet ablatif. Elle est réalisée à l'aide de plusieurs faisceaux qui convergent sur la cible et sont disposés de manière à diminuer brusquement l'intensité du rayonnement en dehors du volume cible. Une technique rigoureuse de ciblage de la tumeur est donc essentielle.

La SBRT peut être réalisée par deux principaux équipements :

- Un accélérateur linéaire classique, équipé d'un système de repositionnement précis (IGRT), mais non dédié exclusivement à la RTH stériotaxique.
- Un Cyberknife®, société Accuray: appareil dédié exclusivement à la SBRT.

Elle s'adresse généralement aux petites lésions pulmonaires de stade T1N0 ou T2N0 ≤ 5cm avec un objectif curatif chez des patients le plus souvent inopérables ou ne souhaitant pas subir de chirurgie. Elle constitue également une option appropriée pour les patients présentant un risque chirurgical élevé (âge ≥ 75 ans, faible fonction pulmonaire) . La SBRT a permis d'obtenir des taux de contrôle tumoral primaire et une survie globale comparables à la lobectomie et supérieurs à la RC3D dans des comparaisons non randomisées, avec une toxicité minimale (pneumopathie radique < 10%). Joe Y Chang et al. ⁹² ont récemment rapporté une analyse groupée de deux essais randomisés comparant les résultats de la SBRT à ceux de la lobectomie. 58 patients ont été recrutés et assignés au hasard (31 à la SABR et 27 à la chirurgie). Les auteurs ont observé des résultats significativement meilleurs en faveur de la SBRT, avec des survies globales et sans récidence à 3 ans de 95% contre 79%,respectivement.

Les protocoles intensifs de BED (biologically Effective Dose) ≥ 100 Gy sont associés à un bien meilleur contrôle local et à une bien meilleure survie par rapport aux traitements moins intensifs. Les schémas de fractionnement sont adaptés à la localisation et à la taille de la tumeur : Grandes doses par fraction pour les tumeurs les plus périphériques et faibles doses par fraction pour les tumeurs situées à proximité d'OAR ⁹³.

Tableau 13: Doses couramment utilisées pour la SABR ⁹⁴.

Dose totale	nombre de fractions	Exemple d'indications
25–34 Gy	1	Tumeurs périphériques et petites (< 2 cm), en particulier > 1 cm de la paroi thoracique
45–60 Gy	3	Tumeurs périphériques et > 1 cm de la paroi thoracique
48–50 Gy	4	Tumeurs centrales ou périphériques < 4–5 cm, en particulier < 1 cm de la paroi thoracique
50–55 Gy	5	Tumeurs centrales ou périphériques, en particulier < 1 cm de la paroi thoracique
60–70 Gy	8–10	Tumeurs centrales

La SBRT s'adresse aussi aux sites oligométastatiques dont la taille est < 5 cm et pour lesquels on peut respecter les contraintes de dose aux organes critiques avoisinants.

Tableau 14: Prescription de doses pour les sites oligométastatiques recommandée par le RCR

Table 1. Dose prescriptions for oligometastatic sites recommended by the Royal College of Radiologists (RCR)	
Oligometastatic site	Dose options
Bone (including spine)	18–24 Gy in 1 fraction 30–45 Gy in 3 fractions
Lymph nodes	18–24 Gy in 1 fraction 30–45 Gy in 3 fractions
Lung (peripheral away from chest wall)	48–54 Gy in 3 fractions
Lung (near chest wall)	55–60 Gy in 5 fractions
Lung (central or mediastinum)	60 Gy in 8 fractions
Liver	45–50 Gy in 3 fractions
Adrenal	30–36 Gy in 3 fractions

1. Traitement systémique

a. Chimiothérapie

Les résultats modestes de la radiothérapie dans le CBNPC avancé s'expliquent par un contrôle local insuffisant (environ 20%) ⁹⁵ mais aussi par une dissémination métastatique précoce et fréquente (environ 50%). L'association précoce de la chimiothérapie est un des moyens d'améliorer ces résultats et d'améliorer de façon significative la survie (surtout à base de platine) dans les stades précoces opérables, elle est utilisée à doses cytotoxiques en même temps de la RTH. La chimio radiothérapie, est supérieure à la radiothérapie exclusive selon les résultats d'une méta-analyse avec une supériorité de la poly-CMT sur la mono-CMT en terme de réponse et survie ⁹⁶.

Bénéfices de la chimiothérapie

Une douzaine d'études ont été menées pour démontrer le bénéfice de la chimiothérapie. La plus récente combine les données individuelles de 15 essais randomisés. Le bénéfice de la CT est de 8%, augmentant la survie à 12 mois de 20 à 28 ($p < 0,000001$). La chimiothérapie chez les patients en bon état général et avec une SSP < 2 prolonge significativement la survie et améliore la qualité de vie.

Les progrès en termes de survie au cours des 20 dernières années sont indéniables. Les taux de survie à 1 an avec un doublet à base de platine et une drogue de troisième génération sont supérieurs à 40% avec une survie à 2 ans pouvant atteindre 20%, cette tendance est renforcée par la disponibilité d'une chimiothérapie mono-agent de deuxième et troisième ligne et par le développement de la chimiothérapie d'entretien.

Doublet à base de cisplatine

Les taux de réponse et de survie obtenus avec les associations à base de cisplatine sont supérieurs à ceux obtenus avec les monothérapies. Si les associations avec des drogues de 3ème génération (vinorelbine, paclitaxel, docétaxel et gemcitabine) sont supérieures aux anciens régimes avec un gain de survie dans 4 essais randomisés de phase III, ces doublets de 3ème génération diffèrent plus par leur profil de toxicité que par leur efficacité avec des différences modestes d'efficacité puisqu'un temps supérieur jusqu'à progression est obtenu

avec l'association platine-gemcitabine, ce qui a été confirmé dans une méta-analyse de 13 essais. De même, une méta-analyse de 7 essais randomisés a montré un avantage modeste en termes de survie globale (HR=0,89, p=0,004) et une toxicité moindre (OR=0,59, p=0,013) pour le doublet docétaxel-cisplatine par rapport au doublet alcaloïde de Vinca.

Chimiothérapie sans cisplatine

La néphro- et neurotoxicité du cisplatine ainsi que l'hyperhydratation nécessaire à son administration ont conduit plusieurs équipes à rechercher une alternative à son utilisation.

Le carboplatine a été évalué dans une étude de phase II en tant que radiosensibilisant : 40 patients atteints de CBNPC de stade IIIB traités par une chimiothérapie d'induction comportant en deux cycles de 350 mg/m² de carboplatine à J1 et 100 mg/m² d'étoposide de J1 à J3, suivis d'une irradiation conventionnelle de 60 Gy sur 6 semaines, avec 15 mg/m² de carboplatine par jour. Le taux de réponse a été faible, 11%, avec une durée médiane de survie de 10 mois et un taux de survie à 2 ans de 15% ⁹⁷.

D'autres molécules, comme les taxanes, ont des capacités de radiosensibilisation en laboratoire. Leur efficacité potentielle commence à être étudiée dans des essais de phase I-II, mais les résultats sont préliminaires ⁹⁸.

Tableau 15: Chimiothérapie concomitante exclusive, essais randomisés de phase III 1990.

Auteurs	Traitement	n.	Durée médiane de survie	Taux de survie à 2 ans
EORTC*[164]	CDDP (6mg/m ² /j) et RT (55 Gy, split)	102	12	26%
	CDDP (30 mg/m ² /sem) et RT (55 Gy, split)	108	12	19%
	RT (55 Gy, split)	108	12	13%
Jeremic et al.*[169, 183]	CBDCA (50 mg/j), VP16 (50 mg/j), RT (69,6 Gy)	65	22	43%
	RT (69,6 Gy, bifractionnée)	65	14	26%
NTCCTG[184]	CDDP (30 mg/m ²), VP16 (100 mg/m ²), J1-J3 et RT (bifractionnée)	32	11,6	25%
	RT (60 Gy, monofractionnée, split)	34	8,6	18%
	RT (60 Gy, bifractionnée, split)	33	11,6	25%
	RT (60 Gy/3 sem :accélérée bifractionnée)	26		
Ball et al.[185]	CBDCA (350 mg/m ² /sem 1 et 5), RT (60 Gy)	24	17**	33%**
	RT (60 Gy/6sem)	23		
	CBDCA (350 mg/m ² /sem 1), RT (60 Gy accélérée)	23		
	RT (60 Gy/3 sem :accélérée bifractionnée)	26		
Furuse et al.[182]	MVP puis RT (56 Gy)	145	13,3	27,4%
	MVP et RT (56 Gy)	148	16,5	34,6%

* Taux de survie : différence significative ; ** chiffres concernant la totalité du groupe de 96 patients.

RT : radiothérapie ; CDDP : cisplatine ; MVP : mitomycine-vindésine-cisplatine ; CBDCA : carboplatine.

Protocoles de chimiothérapie

- Injection de 50 mg/m² de cisplatine en J1, en J8, en J29 et en J36 avec 50 mg/m² d'étoposide de J1 à J5 et de J29 à J33 (SWOG) ⁹⁹: Il s'agit d'une chimiothérapie à forte dose mais elle est non optimale sur les stades IV. L'administration à pleine dose de cisplatine/étoposide est associée à une toxicité œsophagienne importante, mais celle-ci peut être réduite en optimisant la radiothérapie.

- Injection de 80 mg/m² de cisplatine en J1 et en J22 avec 15 mg/m² de vinorelbine en J1, J8, J22 et en J29 : Cette association offre un meilleur rapport efficacité/tolérance avec un taux d'œsophagite grade 3-4 modéré ¹⁰⁰.

- Parmi les nouveaux médicaments de chimiothérapie, le Paclitaxel a été le plus étudié en association avec la radiothérapie, généralement à une dose de 45-50 mg/m²/semaine, soit seul, soit en association avec le Carboplatine (AUC) ¹⁰¹: Injection de la carboplatine AUC 2 fois par semaine et de 45 mg/m² de paclitaxel chaque semaine : L'association Carboplatine-Paclitaxel-radiothérapie entraîne un taux significatif d'œsophagite de grade 3 ou plus, de l'ordre de 30 %, et ne semble pas offrir une survie aussi bonne que l'association Cisplatine-Étoposide ¹⁰². De plus, ce schéma hebdomadaire est non optimal sur stades IV ¹⁰³.

Tableau 16: Principaux schémas thérapeutiques utilisés pour la chimiothérapie des CBNPC.

Principaux schémas thérapeutiques utilisés pour la chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules.	
Schémas thérapeutiques utilisés en situation métastatique	Cisplatine-vinorelbine : – cisplatine 80 mg/m ² j1-22 – vinorelbine 30 mg/m ² j1 et 8 dans le Schéma 21 jours Cisplatine-gemcitabine : – cisplatine 80 mg/m ² j1-22 – gemcitabine 1 250 mg/m ² j1, j8 tous les 21 jours Carboplatine-paclitaxel : – carboplatine AUC 6 j1-22 (en utilisant la formule de Calvert; la plupart des équipes plafonnent la dose totale de carboplatine à 400 mg/m ²) – paclitaxel 200 mg/m ² en 3 heures Cisplatine-docétaxel : – cisplatine 75 mg/m ² j1 – docétaxel 75 mg/m ² j1 tous les 21 jours Cisplatine-pémétrexed (cancers non épidermoïdes uniquement) : – cisplatine 75 mg/m ² j1 – pémétrexed 500 mg/m ² j1 tous les 21 jours (sous couvert d'une supplémentation vitaminique par acide folique 0,4 à 1 mg/j et vitamine B ₁₂ 1 000 µg par voie intramusculaire toutes les 9 semaines, à débiter une semaine avant la chimiothérapie) Carboplatine-paclitaxel hebdomadaire (sujets fragilisés ou âgés) : – carboplatine AUC 5 ou 6 (j1-29) – paclitaxel 80 à 90 mg/m ² à j1, j8 et j15
Schémas utilisés en association concomitante avec la radiothérapie thoracique	Cisplatine 80 mg/m ² j1, 22 et vinorelbine 15 mg/m ² j1, 8, 22, 29 Cisplatine 50 mg/m ² , j1, 8, 29, 36 et étoposide 50 mg/m ² , j1-5 et 29-33 Carboplatine AUC 2, j1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 et paclitaxel 45 mg/m ² j1, 8, 15, 22, 29, 36, 43
Schémas thérapeutiques utilisés en situation adjuvante	Cisplatine-vinorelbine : – cisplatine 80 mg/m ² j1-22 – vinorelbine 30 mg/m ² j1 et 8 dans le Schéma 21 jours

Évaluation de la réponse

L'évaluation de la réponse après 2 ou 3 cures de CT est essentielle car elle conditionne le pronostic partiel et la durée de la CT. L'évaluation se fera essentiellement sur des critères morphologiques scannographiques selon des règles communes à toutes les tumeurs solides établies par l'OMS. Les lésions cibles sont mesurées avant et après traitement. La mesure est réalisée de manière unidimensionnelle (critères basés sur les critères d'évaluation des tumeurs solides " RECIST " ou de manière bidimensionnelle (critères OMS).

Selon les résultats de l'évaluation, le patient sera dit en réponse complète (disparition complète de toutes les cibles), en réponse partielle (diminution de plus de 50 %), stable (diminution de moins de 50 % ou augmentation de moins de 25 %) ou en progression (augmentation de plus de 25 %).

Durée de la chimiothérapie

- Pour la chimiothérapie (sauf en association avec l'immunothérapie), il est recommandé de réaliser 4 à 6 cycles, moins en cas de progression ou d'intolérance. Arrêter à 4 cycles en cas de stabilité, sans dépasser 6 cycles en cas de réponse.
- Le bevacizumab, s'il est utilisé, peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.
- La décision de poursuivre le traitement de maintenance après 4 cycles doit être basée sur la progression tumorale sous traitement, l'état général du patient, les toxicités observées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et la stratégie thérapeutique ultérieure. Ce traitement de maintenance est poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.

Chimiothérapie de maintenance

La maintenance de continuation

Elle consiste à poursuivre l'un des médicaments utilisés en première ligne. Cette poursuite du maintien doit être réservée aux patients répondeurs ou stables après 4 cycles de chimiothérapie double à base de platine :

- Bevacizumab : poursuite si cette molécule était administrée à l'inclusion.
- Pemetrexed : amélioration démontrée de la survie sans progression lorsqu'il est utilisé en traitement d'entretien toutes les 3 semaines dans les cancers non squameux de stade IV non progressifs après 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine et de pemetrexed 104.
- Le double traitement d'entretien par pemetrexed et bevacizumab est associé à une survie sans progression prolongée par rapport au traitement d'entretien par bevacizumab seul (0,57, IC95% [0,44-0,75] ; $p < 0,0001$) mais sans amélioration significative de la survie globale (HR 0,87 [0,63-1,21] ; $p = 0,29$) 105.
- Pemetrexed - pembrolizumab : après 4 cycles de pemetrexed - sels de platine - pembrolizumab pendant 35 cycles (2 ans), ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable pour les carcinomes non squameux.
- Pembrolizumab : après 4 cycles de paclitaxel - carboplatine - pembrolizumab, à la dose de 200mg/3semaines ou 400mg/6semaines, pendant 2 ans maximum ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable pour les carcinomes épidermoïdes.

Switch maintenance

Elle consiste à utiliser une autre molécule de chimiothérapie que celles utilisées lors des 4 premiers cycles :

- Pemetrexed en "switch maintenance" chez les patients stables ou répondeurs après 4 cycles de chimiothérapie avec un doublet de sels de platine. Ce switch maintenance augmente la survie sans progression et la survie globale 106.
- L'essai IFCT MODEL rapporté à l'ESMO 2018 démontre que le switch maintenance avec le pemetrexed pour le carcinome non squameux ou la gemcitabine pour le carcinome spinocellulaire chez les patients de plus de 70 ans qui n'ont pas progressé après 4 cycles d'induction hebdomadaire de carboplatine-paclitaxel n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Une augmentation de la toxicité a été constatée dans le bras de maintien ainsi qu'une réduction de l'accès au traitement de seconde ligne par rapport au bras de contrôle ¹⁰⁷.

Toxicité de la chimiothérapie

Au cours d'un traitement par chimiothérapie, des effets secondaires peuvent apparaître. Comme tout traitement, ces effets varient d'un individu à l'autre et sont soulagés soit par des mesures de prévention soit par une médication adéquate.

Toxicité hématologique : Elle est la plus fréquente et peut nécessiter une réduction de la dose d'un ou de plusieurs médicaments cytotoxiques et/ou un délai plus long entre les cures de chimiothérapie.

- La leucopénie et neutropénie augmentent le risque d'infections.
- L'anémie augmente l'asthénie et la fatigue.
- La thrombocytopénie augmente le risque d'hémorragie.

Toxicité digestive : Elle peut être de plusieurs natures :

- Nausées et vomissements, qui peuvent être prévenus par des molécules de plus en plus efficaces.
- Les mucosites correspondant à une inflammation de la muqueuse buccale qui peut être surinfectée soit par des champignons, soit par des bactéries, prévenues par une hygiène locale associée à un bain de bouche en prophylaxie.
- La diarrhée peut être prévenue par une hygiène alimentaire adaptée et soulagée par des traitements simples comme le lopéramide.
- La constipation peut être prévenue par une hygiène alimentaire adaptée et soulagée par des laxatifs.

Toxicité sur le système urinaire

- La toxicité rénale : Les principales molécules responsables sont le cisplatine et le méthotrexate. Sa prévention consiste à établir une diurèse alcaline et à utiliser des molécules appartenant à la famille des thiols.
- La toxicité vésicale : L'inflammation de la vessie se rencontre principalement avec le cyclophosphamide et l'ifosfamide. Cette toxicité est prévenue en utilisant le Mesna.

Toxicité cutanée

- L'alopecie : Elle est très fréquente. Sa prévention repose sur la mise en place de casque réfrigérant avant et au cours de la chimiothérapie, ainsi que par certaines mesures simples de soin des cheveux.
- Le syndrome main-pied : C'est une irritation voire une desquamation plus ou moins importante au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il peut être prévenu par des mesures d'hygiène locale avec une hydratation adéquate de la peau. La capécitabine et les doxorubicines liposomales en sont majoritairement responsables.
- L'onycholyse : Il s'agit de l'altération des ongles dont le docétaxel est la principale molécule impliquée. L'utilisation d'un vernis à ongle au silicium est fortement recommandée pour l'éviter.

Réactions allergiques et inflammatoires

Les réactions allergiques sont souvent imprévisibles et doivent être signalées immédiatement. Elles sont provoquées par certaines molécules comme le paclitaxel et peuvent être prévenues par les antihistaminiques classiques.

La rétention hydrosodée est observée principalement avec le docétaxel qu'on traite par corticoïdes après chaque cure.

Toxicité neurologique

- Neuropathies périphériques : Les principales molécules responsables sont l'oxaliplatine, le paclitaxel et le docétaxel.
- L'ototoxicité : Elle est retrouvée avec le cisplatine.

Toxicité tardive

Les toxicités tardives apparaissent plusieurs mois ou année après la chimiothérapie :

- La toxicité cardiaque à type d'insuffisance cardiaque congestive observée après anthracyclines. Elle peut être prévenue par l'utilisation du dezrazoxane.

- La fibrose pulmonaire après bléomycine.
- L'hypofertilité: Secondaire à une atteinte directe du système de reproduction aussi bien masculin que féminin.
- Les leucémies et myélodysplasies secondaires au cyclophosphamide et aux anthracyclines sont relativement rares. Aucun moyen de les prévenir ou de prédire quel patient serait le plus susceptible n'est disponible pour le moment actuel.

b. Thérapies ciblées

L'avènement des thérapies ciblées a révolutionné le pronostic et la stratégie thérapeutique pour des sous-groupes de patients atteints de CBNPC. Ils imposent désormais la recherche d'altérations moléculaires (au moins les gènes EGFR, ALK, ROS1) portées par la tumeur avant tout choix thérapeutique. En effet, l'utilisation de thérapies ciblées, associée à la prise en compte de facteurs pronostiques, a permis d'améliorer de plusieurs mois la médiane de survie de ces cancers ¹⁰⁸.

Plusieurs classes de thérapies ciblées sont aujourd'hui disponibles sur le marché (AMM) et de nombreuses molécules sont en cours d'essais cliniques. En effet, les inhibiteurs de première génération, souvent associés au développement de résistances chez les patients, ont été rapidement suivis par des thérapies de deuxième et troisième génération. Dans un premier temps, les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) de première génération (erlotinib (Tarceva®) et gefitinib (Iressa®)), puis de deuxième génération (afatinib (Gilotrif®)) et de troisième génération (osimertinib (Tagrisso®)) ont été développés pour cibler les mutations de l'EGFR, présentes dans environ 10% des cas de CBNPC [106]. Ajoutant à cela que l'osimertinib traverse la barrière hémato-encéphalique plus facilement que les EGFR-TKI de premières et deuxièmes générations, ce qui permet une certaine action sur les métastases cérébrales.

En ce qui concerne les autres membres de la famille des récepteurs de l'EGF, les thérapies ciblées anti-HER2, largement utilisées dans le traitement des cancers du sein et de l'estomac HER2+, ont été testées chez des patients atteints de CBNPC présentant des mutations activatrices dans l'exon 20 de HER2 ¹¹⁰. En outre, des inhibiteurs de la tyrosine

kinase de l'ALK (ALK-TKI) ciblant les réarrangements de l'ALK, présents dans 3 à 7 % des cas de CBNPC, ont été développés. Face à l'émergence de résistances aux ALK-TKI de première génération (crizotinib (Xalkori®)), d'autres molécules ont été développées (deuxième et troisième génération) comme le céritinib (Zykadia®) ¹¹¹.

En outre, une autre altération moléculaire connue concerne le gène ROS1, il s'agit d'une translocation du gène que l'on retrouve dans 1 à 2 % des cas de CBNPC. Récemment, le crizotinib, auparavant prescrit aux patients présentant un réarrangement de l'ALK, a été étendu aux patients atteints de CBNPC avec translocation ROS1 ¹¹². L'oncogène KRAS est muté dans 25-30% des cancers broncho-pulmonaires, principalement des adénocarcinomes. Bien que ces mutations soient les plus fréquemment retrouvées, il n'existe à ce jour aucune thérapie ciblée, faisant de ce gène un marqueur de mauvais pronostic. En effet, la mutation de KRAS est également associée à une résistance aux thérapies anti-EGFR. Malgré les avancées cliniques, ces thérapies ciblées basées sur des biomarqueurs moléculaires ne concernent qu'une petite fraction des patients atteints de CBNPC.

c. Immunothérapie

Après l'arrivée de l'immunothérapie en tant que traitement de deuxième ligne pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), et dans certains cas particuliers en première ligne, des combinaisons de chimiothérapie et d'immunothérapie, ainsi que des thérapies double immunothérapie, ont été évaluées et sont prometteuses en termes d'efficacité.

PD-1 est une molécule exprimée par les lymphocytes T activés qui joue un rôle de co-stimulation. Lorsqu'elle se lie à son ligand, PD-L1 (également connu sous le nom de CD274 ou B7-H1), elle envoie un signal qui inhibe temporairement ou définitivement les capacités cytotoxiques des lymphocytes T CD8+. Cette interaction entre PD-1 et PD-L1 est normalement un mécanisme physiologique qui vise à réduire l'auto-immunité, mais lorsque PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales, cette interaction leur permet de se soustraire à la surveillance immunitaire en inhibant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. C'est dans ce contexte que les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (ICI) sont actuellement développés pour traiter les cancers thoraciques. Le ciblage de PD-1/PD-L1 repose sur l'utilisation de molécules qui levient l'interaction entre PD-1/PD-L1 et réactivent la réponse immunitaire anti-tumorale

préexistante. Ces anticorps peuvent être dirigés contre PD-1, comme le nivolumab et le pembrolizumab, ou contre PD-L1, comme l'atezolizumab, le durvalumab et l'avelumab. La prescription de certains de ces ICI dépend de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, qui est évaluée par immunohistochimie (IHC). Même si un grand nombre de lymphocytes T PD-1+ CD8+ et de T regs PD-L1+ CD4+ CD25+ dans le stroma tumoral serait un facteur de meilleure réponse aux ICI, l'utilisation en pratique de doubles marquages anti-PD-L1/CD8+ n'a pas été validée cliniquement.

Indications du test PD-L1 dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC)

Le pembrolizumab (KEYTRUDA®, Merck & Co) est l'unique inhibiteur de PD1/PD-L1 pour lequel l'utilisation est restreinte en fonction de l'expression de PD-L1. Il nécessite un seuil minimal d'expression de 50% par les cellules tumorales pour une prescription en première ligne, et de 1% pour une prescription en deuxième ligne et au-delà. Le pembrolizumab a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et est en prescription libre depuis fin 2017. En dehors de ces indications, le clinicien peut demander une recherche d'expression de PD-L1 pour évaluer la probabilité de réponse du patient à un anti-PD1/PD-L1. Les autres inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) utilisés en deuxième ligne et au-delà n'ont pas de restriction d'utilisation selon le niveau d'expression de PD-L1. Cependant, sauf pour le nivolumab utilisé en deuxième ligne pour les carcinomes épidermoïdes, les résultats thérapeutiques des essais randomisés montrent que les réponses aux ICI sont plus importantes lorsque le niveau d'expression de PD-L1 est élevé dans les cellules tumorales et/ou immunitaires.

Combinaisons d'immunothérapie

Les combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont jusqu'à présent porté principalement sur l'association d'un inhibiteur de l'axe PD-1/PD-L1 et d'un anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 (CTLA4). Il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ni de remboursement pour ces associations en France. Aux États-Unis, l'association NIVOLUMAB-IPILIMUMAB a été approuvée par la Food and Drug

Administration (FDA). Les régimes de combinaison qui ont été les plus testés en 1re ligne métastatique sont :

- NIVOLUMAB (anti-PD1)-IPILIMUMAB (anti-CTLA4) dans l'essai clinique de phase 3 CheckMate 227.
- DURVALUMAB (anti-PD-L1)-TREMELIMUMAB (anti-CTLA4) dans l'essai clinique de phase 3 MYSTIC.

Combinaisons chimio-immunothérapie

L'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie a récemment montré une supériorité en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule, quel que soit le type histologique de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le niveau d'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales. Les régimes de combinaison validés comprennent :

- CARBOPLATINE/(NAB)PACLITAXEL/ATEZOLIZUMAB +/ BEVACIZUMAB (essais Impower 130 et 150), non encore remboursés en France, pour les CBNPC non épidermoïdes.
- SEL DE PLATINE/PEMETREXED/PEMBROLIZUMAB pour les CBNPC non épidermoïdes (essai KEYNOTE-189), récemment remboursés en France.
- CARBOPLATINE/(NAB)PACLITAXEL/PEMBROLIZUMAB pour les CBNPC épidermoïdes (essai KEYNOTE-408), également récemment remboursés en France.

**Tableau 17: Essais thérapeutiques randomisés de phase III publiés
dans les cancers bronchiques non à petites cellules, ayant comparé un anticorps anti-PD-1/PD-L1
et un bras contrôle de chimiothérapie standard.**

Études		Histologie	Objectif principal	Ligne de traitement, critères d'inclusion et statut PD-L1	Bras de traitement	Taux de réponse objective (%)	Durée de réponse médiane (médiane, mois)	Survie sans progression (médiane, mois)	Survie globale (médiane, mois)	Taux de survie à 1 an (%)
Brahmer et al. [7] CHECKMATE 017	Phase III	Epidermoïde	Survie globale	Deuxième ligne PS 0 ou 1 MC traitées et stables Pas de sélection sur PD-L1	Nivolumab (n = 135)	20	Non atteinte	3,5 HR 0,62 IC 95 % [0,47–0,81] p < 0,001	9,2 HR 0,59 IC 95 % [0,44–0,79] p < 0,001	42
					Docetaxel (n = 137)	9	8,4	2,8	6,0	24
Borghaei et al. [8] CHECKMATE 057	Phase III	Non-épidermoïdes	Survie globale	Deuxième ligne PS 0 ou 1 MC traitées et stables EGFR/ALK positifs incluables si pré-traités par ITK Pas de sélection sur PD-L1	Nivolumab (n = 292)	19	17,2	2,3	12,2 HR 0,73 IC 95 % [0,59–0,89] p ≡ 0,002	51
					Docetaxel (n = 290)	12	5,6	4,2	9,4	39
Herbst et al. [10] KEYNOTE-010	Phase III	CBNPC	Survie globale Survie sans progression	Échec d'une première ligne PS 0 ou 1 MC traitées et stables EGFR/ALK positifs incluables si pré-traités par ITK PD-L1 ≥ 1 %	Pembrolizumab 2 mg/kg (n = 345)	18	Non atteinte	3,9 HR 0,88 IC 95 % [0,74–1,05] p ≡ 0,07	10,4 HR 0,71 IC 95 % [0,58–0,88] p ≡ 0,0008	43
					Pembrolizumab 10 mg/kg (n = 346)	18	Non atteinte	4,0 HR 0,79 IC 95 %, 0,66 à 0,94; p ≡ 0,004	12,7 HR 0,61 IC 95 %, [0,49–0,75] p < 0,0001	52

Tableau 18: Immunothérapie pour CBNPC oligométastatique: cas cliniques et efficacité 113.

Tableau 2. Immunothérapie pour CBNPC oligométastatiques : cas cliniques et efficacité.				
Référence	Réponse locale	SSP	Toxicité	Remarque
Tobita [36]	NS	28 semaines post SBRT 18 mois post chirurgie		
Britschgi [37]	Complète (y compris 3 ^e site non irradié)	124 semaines	Pancréatite grade 3	Effet abscopal
Rashid [38]	Partielle	5 mois		
Immunothérapie après traitement définitif local				
Griswold [40]	–	15 mois	–	Oligoprogression post SBRT. Contrôle tumoral par IO malgré oligoprogression intercurrente sous IO
Lazzari [39]	Complète	24 mois	–	Oligorécidive post RT-CT. Réponse complète sous IO

SSP : survie sans progression ; NS : non spécifié ; IO : immunothérapie

effets indésirables liés à l'immunothérapie

Dysthyroïdies : Les dysthyroïdies sont fréquentes sous immunothérapie, mais rarement sévères. L'adjonction de la chimiothérapie à l'immunothérapie augmente la fréquence de ces troubles, notamment l'hypothyroïdie.

Pneumopathies : Les pneumopathies sont l'une des toxicités potentiellement graves de l'immunothérapie. L'association de la chimiothérapie à l'immunothérapie n'augmente ni la gravité, ni la fréquence de ces effets indésirables.

Colites : Les colites sont un peu plus courantes avec la combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. Cependant, leur fréquence globale (y compris les formes légères et sévères) ne semble pas plus élevée avec cette combinaison qu'avec une monothérapie par PEMBROLIZUMAB (environ 3 %, avec 2 % de formes sévères).

Autres effets indésirables immuno-induits : Les autres effets indésirables fréquents de l'immunothérapie, tels que les douleurs articulaires et les effets indésirables cutanés, ne semblent pas augmenter avec l'association à une chimiothérapie, à l'exception des éruptions cutanées de faible gravité, qui sont presque deux fois plus fréquentes dans les bras de chimiothérapie-immunothérapie.

III.CONCEPT D'OLIGOMETASTASE

Le concept de maladie oligométastatique, introduit en 1995 par Hellman et Weichselbaum, a réconcilié deux théories contradictoires de l'évolution carcinologique consistant soit en une progression linéaire de la pathologie tumorale (théorie graduelle de Halsted), soit en une maladie micrométastatique initiale évoluant vers le stade polymétastatique (théorie de Fisher) ¹¹⁴.

Il existe un spectre évolutif comprenant ces deux théories de base opposées, ainsi qu'un état intermédiaire appelé oligométastatique, qui correspond à une phase de dissémination métastatique intermédiaire entre la maladie purement locale et la maladie métastatique diffuse où la taille et le grade histologique sont la base du stade tumoral, rendant les maladies oligométastatiques un enjeu thérapeutique avec une attitude agressive visant à contrôler les différents sites de dissémination.

Le nouveau paradigme a été étayé par l'existence de patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques qui ont survécu pendant de longues périodes, avec une récurrence principalement aux sites qui avaient été touchés initialement après un intervalle de temps prolongé ¹⁵. Cela a également été confirmé par la reconnaissance, dans la dernière classification TNM, d'un groupe de patients métastatiques ne présentant qu'une seule métastase extrathoracique (stade M1b) en parallèle avec des patients polymétastatiques (stade M1c), pour lesquels les taux de survie à long terme étaient respectivement de 11,5 mois et 6 mois ¹¹⁵.

L'identification pronostique de ce groupe de patients a entraîné l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques pour les patients métastatiques, combinant le traitement systémique traditionnel avec des traitements locaux visant à stériliser les sites métastatiques voire le site primaire. En outre, l'évolution rapide des approches thérapeutiques systémiques, notamment avec l'arrivée de l'immunothérapie, conjointement à ces nouvelles stratégies de traitement local, a tendance à bouleverser les algorithmes de prise en charge de ces patients, ajoutant un niveau de complexité supplémentaire à la réflexion.

IV. DEFINITION DE LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE

La définition de la maladie oligométastatique était historiquement basée sur un nombre limité de métastases, moins de 3 à 5 lésions, mais la prise en compte de données biologiques, temporelles (intervalle libre entre le diagnostic de la tumeur et la survenue de métastases) et les possibilités de traitements radicaux des oligométastases ont changé les approches conceptuelles et thérapeutiques. On distingue désormais les contextes suivants :

- La maladie oligométastatique qui est synchrone au moment du diagnostic ; « **oligométastases de novo** » ou « **oligométastases synchrones** » ¹¹⁶. A ce stade, il est impossible de tenir compte de l'évolution de la pathologie et le caractère oligométastatique ne peut être évalué qu'en se basant sur une image de la pathologie à un moment donné.
- Les patients atteints de métastases multiples qui sont devenu oligométastatiques suite à une réponse efficace à un traitement systémique qui a "éliminé" la plupart des métastases mais qui n'a pas réussi à éradiquer un ou un nombre limité de foyers tumoraux résistants au traitement, connus sous le nom d'"**oligométastases induites**".
- **L'oligorécidive** (ou **oligométastases métachrones**) se produit chez des patients qui ont reçu un traitement visant à guérir une maladie locorégionale qui reste sous contrôle, mais qui développent une nouvelle maladie métastatique.¹¹⁷.
- Quant à la **maladie oligoprogressive**, elle désigne une maladie qui était oligo ou polymétastatique au moment du diagnostic, qui a temporairement réagi au traitement systémique, mais qui a ensuite présenté une progression limitée de lésions. Cet état a été récemment décrit principalement dans le contexte de tumeurs qui ont une dépendance à certains gènes oncogènes et qui ont développé une résistance acquise aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) alors que d'autres sites sont contrôlés par le traitement.

Dans le but de clarifier le concept de la maladie oligométastatique, un groupe de travail de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) a proposé une définition de la maladie oligométastatique synchrone, qui n'est actuellement disponible que sous forme d'abstract ¹¹⁸. Les points suivants sont retenus :

- Un nombre maximum de 5 métastases et 3 organes atteints (les ganglions médiastinaux ne sont pas considérés comme un site métastatique).
- Tous les sites tumoraux, y compris le site primaire, peuvent être traités par des thérapies radicales au prix d'une toxicité dite acceptable.
- Le statut N ne compte pas comme un site métastatique et la documentation histologique N est recommandée.
- La documentation histologique d'une seule métastase est recommandée si le rapport bénéfice/risque de la procédure interventionnelle semble raisonnable.
- Le bilan d'extension doit être optimisé par une TEP au 18FDG et une imagerie cérébrale systématique (IRM recommandée). En cas de lésion hépatique isolée, une IRM hépatique est recommandée. En cas de nodule pleural isolé, une thoracoscopie pour des biopsies est appropriée.
- Les métastases méningées, pleurales, péricardiques, mésentériques et médullaires sont exclues de la définition car elles ne peuvent pas être traitées par des thérapies radicales.

V. PRISE EN CHARGE DU CBNPC OLIGOMETASTATIQUE

1. Caractéristiques pronostiques

a. Le nombre de métastases

Selon des études rétrospectives, la survie des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) oligométastatique est plus favorable que celle de ceux atteints de métastases plus nombreuses (supérieures à 5). Toutefois, ce pronostic plus favorable ne semble pas être lié à un traitement local visant spécifiquement les métastases ¹⁴. Ces observations peuvent introduire une distorsion de sélection dans les études rétrospectives. Pour cette raison, il est important de mener une étude prospective pour évaluer l'efficacité de la thérapie locale.

En analysant 423 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade IV entre 2009 et 2012, on a constaté que la survie médiane était plus longue pour les patients présentant un CBNPC oligométastatique (5 métastases à distance) par rapport à ceux atteints d'une maladie plus étendue (17 mois contre 14 mois ; rapport de risque [HR] 0,73, IC à 95 % 0,53-1,01).

b. Autres facteurs de mauvais pronostic

Selon les preuves observationnelles, les caractéristiques suivantes sont considérées comme étant de mauvais pronostic :

- Lésions synchrones plutôt que métachrones.
- Age avancé.
- Atteinte ganglionnaire plus étendue.
- Présence de métastases cérébrales.
- Histologie de cellules squameuses.
- État de performance dégradé.
- Signatures microARN spécifiques.

- Absence de mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).
- Métastases à plus d'un organe.
- Intervalle plus court entre le diagnostic initial et le développement métastatique.
- Métastases extra pulmonaires.
- Volume tumoral métabolique et glycolyse totale de la lésion, mesurés par TEP.

L'apport de la thérapie locale radicale (parfois appelée ablative) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) oligométastatique a fait l'objet de plusieurs études rétrospectives et/ou à petite échelle permettant la collecte des données supplémentaires en situation d'oligoprogression et d'oligométastases synchrones ou métachrones .

2. Sélection des patients oligométastatiques pour un traitement local

En raison du faible nombre d'essais prospectifs évaluant les traitements locaux pour les patients oligométastatiques, il est encore difficile d'identifier formellement les sous-groupes de patients qui bénéficient de cette approche, et donc de détailler les critères pour les sélectionner. Cependant, des données rétrospectives sont disponibles à cet égard. Par exemple, Ashworth et al. ont identifié, parmi 757 patients atteints de CBNPC oligométastatique traité par voie ablative sur l'ensemble des sites, 3 groupes pronostiques ¹¹⁹:

- Faible risque (maladie oligométastatique métachrone), la probabilité de SG à 5 ans était de 47,8%.
- Risque intermédiaire (maladie synchrone et ganglions N0), la probabilité de SG à 5 ans était de 36,2%.
- Risque élevé (maladie synchrone et ganglions N1 ou N2), la probabilité de SG à 5 ans était de 13,8 %.

L'approche locale semble donc devoir être réservée aux patients du groupe faible ou intermédiaire, afin d'éviter d'exposer les patients au pronostic défavorable à des toxicités qui pourraient altérer leur qualité de vie sans bénéfice sur leur survie.

Une approche pragmatique consiste également à sélectionner les patients qui sont sensibles au traitement systémique avant de proposer un traitement ablatif local ; cette approche est utilisée dans les essais de Gomez et d'Iyengar, entre autres, et permet d'éviter un traitement local inutile chez les patients qui progressent sous traitement systémique.

En parallèle, les signatures génomiques tentent également d'identifier, parmi les patients oligométastatiques, ceux qui bénéficieraient préférentiellement de traitements ablatifs locaux ¹²⁰.

Il semble y avoir un lien entre l'augmentation du nombre de métastases et la réduction de l'efficacité de la thérapie ciblant ces métastases. En ce qui concerne la radiothérapie ablatrice (RT), de nombreuses études utilisent un seuil de moins de cinq lésions, car la RT sur un nombre plus important de lésions pourrait augmenter les risques de toxicité. Cependant, chez un patient présentant plus de cinq lésions et une maladie de faible volume, la RT ablatrice pourrait être possible, ce qui est maintenant souvent pratiqué chez les patients ayant des métastases cérébrales.

Il est possible que certaines personnes atteintes de plus de cinq lésions puissent être candidates pour une chirurgie, comme une lobectomie hépatique. Cependant, les résultats de tels cas peuvent être moins bons que ceux avec un nombre plus faible de métastases.

3. Incorporation de la thérapie systémique aux thérapies locales

Le traitement systémique est le traitement standard pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) qui ont initialement une maladie métastatique ou qui ont une rechute à distance. Il n'est pas clair si le traitement systémique est bénéfique pour les patients atteints de CBNPC avec des oligométastases qui peuvent être retirées chirurgicalement ou traitées de manière ablatrice. Cependant, en prenant en compte les bénéfices du traitement systémique pour les CBNPC localement avancés et métastatiques, Ce dernier est généralement proposé aux patients atteints de CBNPC oligométastatique. Pour les patients qui ne sont pas éligibles pour le traitement systémique ou qui le refusent, la thérapie ablatrice non invasive peut être une option pour contrôler les sites traités.

Le choix du traitement systémique est influencé par les études moléculaires et devrait être le même que les soins standards pour la maladie de stade IV. Pour ceux qui n'ont pas de "mutation driver", l'immunothérapie seule ou en combinaison avec la chimiothérapie est plus efficace que les traitements plus anciens. Pour les patients qui progressent après une chimiothérapie de première ligne, les agents de chimiothérapie supplémentaires ont une efficacité limitée, avec des taux de réponse d'environ 10 % et des survies médianes de sept à huit mois ¹²¹.

Les patients atteints de mutations activatrices du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), de réarrangements du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK) ou de l'oncogène c-ROS1 (ROS1) et d'autres sont généralement traités en premier lieu avec des inhibiteurs spécifiques, et d'autres cibles potentielles sont actuellement en cours d'identification. L'ablation de métastases en progression limitées entraîne généralement une durée plus longue des thérapies systémiques ciblées., ce qui, selon certaines études, est associé à une amélioration de la survie ¹²²[121]. Cela est souvent suivi d'une progression très limitée dans un seul site de maladie (intracrânien ou extracrânien).

Pour les patients présentant une récurrence ou une progression oligométastatique pendant un traitement ciblé, il est recommandé de réinitier le traitement ciblé à la fin du traitement local. Cependant, l'arrêt temporaire d'un traitement systémique pendant la période péri opératoire ou pendant la radiothérapie peut réduire les effets secondaires. Un agent de deuxième intention est généralement choisi après un traitement local, mais si le site de la maladie oligométastatique traitée était uniquement intracrânien, il serait approprié de poursuivre l'agent ciblé d'origine.

Le moment optimal du traitement ablatif avec une thérapie systémique n'est pas connu, étant donné que l'apparition initiale d'une maladie oligométastatique ou d'une oligoprogression peut simplement être un signe avant-coureur d'une maladie métastatique diffuse ultérieure, il est plus probable d'obtenir des résultats favorables avec un traitement local pour la maladie métastatique si la maladie métastatique limitée reste oligométastatique au fil du temps. Dans ce contexte, on donne généralement la thérapie systémique pendant au moins trois mois avant les thérapies locales, bien que nous reconnaissons que les pratiques à

cet égard varient. L'avantage de la thérapie systémique initiale c'est qu'elle peut permettre à la maladie métastatique de "se déclarer" comme véritablement oligométastatique par rapport à une maladie plus largement métastatique, pour laquelle les thérapies locales ne seraient probablement pas bénéfiques. Alternativement, un traitement ablatif initial tout en différant le traitement systémique jusqu'à ce que les patients développent une progression métastatique étendue radiographiquement évidente peut être envisagé, en particulier dans le cas d'une oligorécidive ou d'une oligoprogression. Une étude de 25 patients atteints de CBNPC oligométastatique traités pour toutes les métastases a montré qu'un traitement systémique antérieur était associé à de moins bons résultats ¹²⁴. Cependant, avec un traitement ablatif initial, la réponse au traitement systémique ne peut pas être évaluée avec précision chez les patients dont la maladie reste contrôlée (c'est-à-dire que la maladie peut avoir été contrôlée par une thérapie ablative, une thérapie systémique ou les deux)

Pour le moment, il n'y a pas de données précises sur la durée de traitement systémique à suivre après un traitement local. La durée de ce traitement doit être adaptée à chaque patient en fonction de sa tolérance au traitement et du risque de rechute estimé (en fonction de l'étendue et de la vitesse à laquelle la maladie métastatique s'est propagée avant le traitement local).

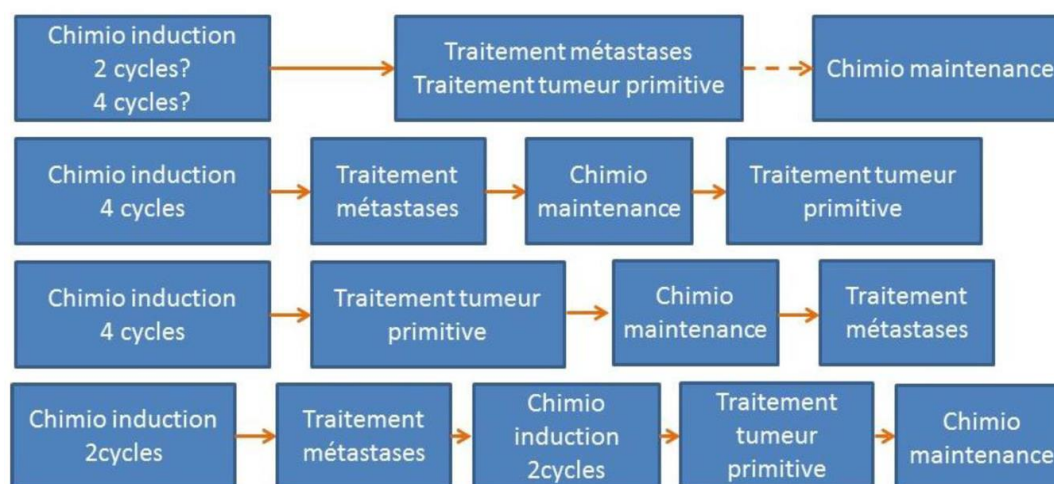


Figure 22: place et timing du traitement systémique (D'après O.Molinier).

4. Le traitement local de la maladie oligométastatique

a. Traitement du primitif

Le choix du traitement du primitif se pose dans le cadre d'une maladie oligométastatique synchrone. La question du choix du type de traitement, basée sur la chirurgie ou la radiothérapie éventuellement chimiopotentialisée, est généralement la même pour la maladie non métastatique. Ainsi, la chirurgie peut être proposée chez un patient en bon état général si l'état fonctionnel cardio-respiratoire le permet, et si une résection complète est possible sans recourir à une pneumonectomie, dont la mortalité et la morbidité, ne semblent pas acceptables dans le contexte métastatique. Alternativement, chez les patients non éligibles à la chirurgie, une radiothérapie peut être proposée, soit en technique stéréotaxique pour un patient présentant une tumeur T1T2-N0, soit par radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle pour les tumeurs localement avancées. Dans une étude, 78 patients atteints d'un CBNPC oligométastatique ont reçu une radiothérapie définitive aux cinq sites métastatiques et au site primaire. La survie globale à un an et à trois ans était respectivement de 62% et 25% pour tous les patients. Cette amélioration de la survie globale a été associée à un volume tumoral plus petit, une meilleure performance et une dose de radiothérapie de 63 Gy au site primaire. Les sites de métastases n'ont pas été prédictifs. En outre, la radiochimiothérapie devrait être préférée dans la prise en charge en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale N2 où le caractère N2 a été identifié comme un facteur pronostique péjoratif de la survie globale chez des patients traités par thérapie ablative sur le primitif et les métastases (HR= 1,72 <0,001)

¹¹⁹.

En effet, chez les patients atteints d'une maladie oligométastatique considérés comme « à haut risque », la chirurgie ne semble pas être justifiée en raison de la morbi-mortalité. Par exemple, dans la série de Gomez, seuls 3 des 25 patients du groupe de consolidation locale ont subi un traitement chirurgical des lésions pulmonaires ¹²⁵, alors que dans l'essai d'Iyengar, tous les patients ont reçu une radiothérapie sur le primitif ¹²⁶.

b. Traitement des oligométastases

Aperçu des thérapeutiques locales

Pour traiter de manière définitive les oligométastases, les principales options de traitement sont la chirurgie et/ou la radiothérapie. Selon une analyse des résultats de patients présentant des métastases pulmonaires dans un établissement, la chirurgie et les techniques de RTH modernes semblent efficaces pour contrôler les métastases lorsqu'elles sont utilisées par des professionnels de santé expérimentés ¹²⁷.

La chirurgie

Le principal avantage de la chirurgie est qu'elle permet le prélèvement de tissus et donc l'analyse génomique, des marqueurs moléculaires ou des mécanismes de résistance tumorale, avec la possibilité d'adapter le traitement systémique. D'ailleurs, les cas où la chirurgie serait préférable comprennent :

- Les métastases causant des symptômes d'effet de masse.
- Les métastases osseuses à risque de fracture imminente.
- Les métastases nécessitant une biopsie pour le diagnostic et/ou des tests moléculaires, lorsque la résection aurait des risques similaires à ceux d'une biopsie (par exemple, une tumeur maligne intracrânienne).
- Les situations où des doses définitives de radiothérapie pourraient avoir une toxicité inacceptable (par exemple, métastases abdominales comprimant l'intestin grêle).

Historiquement, la métastasectomie pulmonaire chirurgicale est la technique la plus ancienne pour l'ablation des métastases (décrite pour la première fois en 1944 par Blalock). Cependant, la façon dont elle est réalisée a considérablement évolué ces dernières années, avec des améliorations telles que les systèmes vidéo, les dispositifs d'agrafage spécialisés, les instruments thoracoscopiques et les procédures anesthésiques standardisées, permettant de réaliser des procédures thoracoscopiques vidéo-assistées ou robotisées, ce qui entraîne une morbidité plus faible et un séjour hospitalier plus court. Pastorino et al. ont rapporté les résultats d'un registre rétrospectif incluant 5 206 patients présentant des métastases

pulmonaires de différentes origines dont le primitif était contrôlé. Au total, 4 572 patients ont subi une résection complète, 1 984 avaient des tumeurs épithéliales et 1 217 des sarcomes. Les taux de survie à 5 et 10 ans étaient respectivement de 36 % et 26 %. Le nombre de métastases et un intervalle libre de moins de 36 mois étaient des facteurs de mauvais pronostic, de même que la résection incomplète, un facteur retrouvé dans toutes les séries ¹²⁸. Cependant, l'abord chirurgical est bien entendu tributaire de la possibilité de résécabilité et il est préférable de le réserver au cas de métastases uniques en terrain opérable, compte tenu de la morbidité non négligeable en cas de métastases multiples ¹²⁸.

La radiothérapie

La radiothérapie serait préférée chez les patients pour qui la résection serait potentiellement trop risquée ou qui ne sont pas candidats à la chirurgie en raison de comorbidités, même si nous reconnaissons que la radiothérapie est également associée à un risque de morbidité et de mortalité ¹²⁹. De plus, les patients présentant plusieurs lésions dans un même organe sont mieux traités par radiothérapie car une intervention chirurgicale est susceptible de compromettre la fonction. Pour certains patients, une combinaison de chirurgie sur certains sites et de radiothérapie sur d'autres peut également être proposée.

Les contre-indications de la radiothérapie (relatives ou absolues) comprennent une radiothérapie antérieure, une maladie vasculaire active du collagène et certaines conditions telles que l'ataxie-télangiectasie et la neurofibromatose.

Plusieurs études ont examiné l'utilisation de la radiothérapie seule ou en combinaison avec une chimiothérapie pour traiter le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) oligométastatique comme une option non invasive pour éliminer la tumeur ¹³⁰. La plupart de ces études ont inclus différents schémas de posologie de radiothérapie, y compris la radiothérapie fractionnée de manière conventionnelle et les techniques stéréotaxiques pour les métastases intracrâniennes et extracrâniennes.

La radiothérapie stéréotaxique consiste à délivrer de très fortes doses de rayonnement en petites fractions (1 à 10) dans un volume lésionnel généralement petit et bien circonscrit après avoir défini très précisément la cible et immobilisé rigidelement le patient. Ceci conduit à des mécanismes radiobiologiques différents de ceux mis en jeu dans les rayonnements dits conventionnels, et donc à des doses biologiques efficaces bien supérieures à celles classiquement délivrées, ce qui explique le terme de rayonnement « ablatif ».

La radiothérapie stéréotaxique est néanmoins destinée aux lésions dont la taille est généralement inférieure à 4 à 5 cm, sans infiltration diffuse des tissus mous, et pour lesquelles il est possible de respecter les contraintes de dose aux organes critiques avoisinants .

En l'absence de bénéfice prouvé de la chirurgie sur la radiothérapie stéréotaxique, cette dernière technique est souvent préférée dans la prise en charge des oligométastases, en raison de son caractère non invasif, elle permet des traitements multi-sites, avec parfois la possibilité de retraitement sur le même site. Milano et al. ont rapporté les résultats d'une étude prospective portant sur 121 patients présentant diverses lésions primaires et traités par radiothérapie stéréotaxique sur 1 à 5 lésions oligométastatiques, dont 32 ont été traités au moins deux fois en raison d'une récurrence tumorale (le plus souvent sur un nouveau site) ¹³¹. Pour ces 32 patients, la survie sans progression et la survie globale à 2 ans étaient respectivement de 54 % et 65 %.

Autres modalités

La chirurgie ou la radiothérapie peuvent également être associées à un traitement systémique.

D'autres modalités ablatives guidées par l'imagerie n'ont pas de rôle établi dans le traitement des oligométastases mais peuvent être utiles dans certains cas.

Cryoablation : La cryoablation est une technique médicale qui utilise de l'azote liquide ou de l'azote gazeux à très basse température (-196°C) pour détruire les cellules anormales ou le tissu en formant des glace cristalline autour de la zone à traiter. Elle peut être effectuée par voie endoscopique, percutanée ou chirurgicale et est souvent utilisée en conjonction avec la radiothérapie ou la chimiothérapie. La cryoablation est généralement considérée comme une

option de traitement moins invasive que la chirurgie, avec des taux de complications et de récurrence inférieurs. Une série de patients traités par cryoablation multisite pour un CBNPC oligométastatique a été rapportée avec des taux élevés de contrôle de la tumeur traitée et une survie prometteuse ¹³².

Ablation par radiofréquence : L'ablation par radiofréquence (ARF) est une technique d'ablation qui délivre des micro-ondes à haute fréquence par l'intermédiaire d'une sonde insérée dans la tumeur pour détruire thermiquement les tissus. L'ARF a été utilisée pour les cancers primaires du poumon et les métastases pulmonaires [131].

Approches combinées : Pour les patients atteints d'un CBNPC étendu ou plus limité, l'association de l'immunothérapie à la SBRT pour potentialiser la réponse immunitaire est un domaine de recherche actif qui a donné des résultats prometteurs dans les études préliminaires ¹³⁴¹³⁵.

Cette combinaison a montré un effet synergique en laboratoire sur la stimulation de la réponse immunitaire naturelle, justifiant l'évaluation de l'effet abscopal de la RTH dans le contexte des immunothérapies.

L'effet abscopal a été défini par Mole en 1953 comme un événement tumoral se produisant "à distance du volume irradié mais dans le même organisme" ¹³⁶. L'étymologie du mot est latine, le préfixe "ab" désignant une "position éloignée de" et "scopus" une cible à viser. Dans ce contexte, Mole posait des questions fondamentales telles que "Quelle est l'ampleur de cet effet abscopal et comment est-il produit ? Plus de 50 ans plus tard, les réponses à ces questions n'ont toujours pas été élucidées. Une définition plus large du terme abscopal a été donnée par JR Andrews : "...irradiation locale d'un tissu impliqué dans une réponse dans un autre tissu ou un tissu similaire éloigné du site irradié" ¹³⁷.

Chez un patient qui présentait des cancers primitifs du poumon synchrones, une régression abscopale des métastases a été observée ¹³⁸. Le patient avait reçu une chimio radiothérapie pour l'adénocarcinome pulmonaire primaire gauche volumineux, environ 5 mois avant l'administration de la SBRT au cancer pulmonaire droit. Deux semaines après l'administration de la SBRT, une progression métastatique qui n'avait pas été détectée auparavant a été découverte. Environ 5 mois après, une réponse abscopale a été observée avec

une régression de la maladie dans les sites métastatiques surrenaliens et huméraux. Cette observation a été bien documentée par des examens TEP en série et donne des indications sur le retard probable des réponses abscopales à la radiothérapie.

L'administration conjointe de la SBRT cérébrale et de l'immunothérapie semble améliorer le contrôle local. Néanmoins, la toxicité cérébrale doit être prise en compte, certains auteurs montrant un risque de 17% de toxicité aiguë de grade 3 ou plus, ou de nécrose tardive¹³⁹. En revanche, les données sont moins concluantes en ce qui concerne la maladie oligométastatique extracérébrale.

c. Approche thérapeutique selon le site métastatique

Parmi les trois stratégies thérapeutiques locales, aucune ne peut être formellement indiquée pour un site donné, le choix du traitement tiendra donc compte des éléments discutés précédemment (état du patient, nombre de lésions, taille des lésions, morbidité de l'intervention, résécabilité, capacités fonctionnelles respiratoires, possibilité de respecter les contraintes de doses de radiothérapie, accessibilité au traitement percutané, choix du patient). Certaines spécificités des sites tumoraux peuvent néanmoins être identifiées.

oligométastases cérébrales

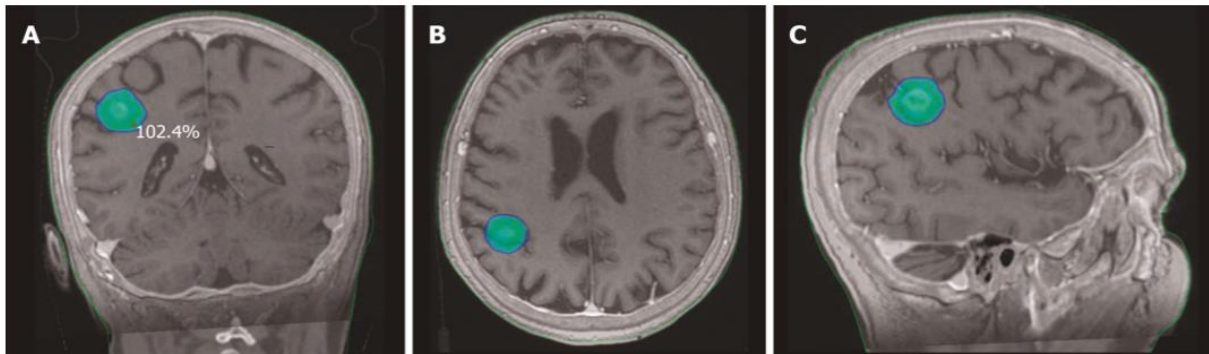
Le cancer du poumon est la principale source de métastases cérébrales (25 à 30 %). Les données provenant de séries rétrospectives montrent que les patients atteints de CBNPC avec une seule métastase cérébrale synchrone subissant un traitement radical de la tumeur primaire et de la métastase cérébrale ont une meilleure SG (7 %-24 % à 5 ans)¹⁴⁰¹⁴¹. L'une des premières et des plus importantes études a été menée par Patchell et al¹⁴², qui ont réalisé un essai prospectif randomisé portant sur 77% patients atteints de CBNPC présentant une seule métastase cérébrale et traités par chirurgie ou par chirurgie-radiothérapie du cerveau entier (WBRT). Le bras chirurgie-WBRT présentait une meilleure SG avec un taux de récurrence plus faible (18% vs 70%).

La radiochirurgie stéréotaxique SRS est une autre option de traitement. Dans un récent essai de phase III, Mahajan et al ¹⁴³ ont randomisé 128 patients ayant subi une résection complète d'une à trois métastases cérébrales entre l'observation et la SRS. Ces auteurs n'ont observé aucune récurrence locale dans 72 % du groupe SRS contre 43 % du groupe d'observation. Ce résultat soutient l'utilisation du SRS comme alternative à la WBRT postopératoire dans ce profil de patients.

Une considération importante dans le traitement des oligométastases cérébrales est la nécessité d'éviter la morbidité neurocognitive associée à la WBRT. La récente méta-analyse de Tsao et al ¹⁴⁴ a comparé la WBRT à la WBRT-SRS et le SRS à la WBRT-SRS, concluant que le traitement combiné n'offre aucun avantage en termes de survie globale par rapport au SRS seul. Bien que la WBRT ait amélioré le contrôle local, la toxicité du SRS était beaucoup plus faible. Le volume total traité était un meilleur prédicteur de survie que le nombre de métastases, un résultat qui soulève la possibilité que le concept d'oligométastase cérébrale soit plus étroitement associé au volume tumoral qu'au nombre de lésions.

Une certaine controverse entoure la prise en charge optimale des patients atteints de CBNPC présentant des métastases cérébrales et présentant une mutation 'driver' oncogène exploitable (par exemple, EGFR ou ALK). Différents essais de phase III avec des TKI anti-EGFR/ALK de troisième génération, ayant la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, ont montré des taux de réponse du SNC (système nerveux central) allant jusqu'à 80 % et une augmentation de la SG ^{145,146}. La plus grande efficacité pour traiter les maladies du SNC soulève l'option de traiter ces patients avec les TKI seuls, permettant ainsi de retarder la radiothérapie jusqu'à ce qu'une progression soit détectée. Cependant, il n'existe pas encore d'études randomisées comparant directement et prospectivement ces stratégies. D'autre part, Magnuson et al ¹⁴⁷ ont rapporté les résultats d'une analyse multi-institutionnelle de 351 patients traités par SRS suivi par EGFR-TKI ou WBRT suivi par EGFR-TKI, ou EGFR-TKI suivi par SRS ou WBRT lors de la progression intracrânienne. Il y a eu des différences significatives entre les trois groupes en ce qui concerne la durée médiane de la vie : 46, 30 et 25 mois, respectivement, ce qui montre de meilleurs résultats avec le traitement local précoce.

Figure 23: Distribution des doses de la SBRT pour une seule métastase cérébrale d'un CBNPC.



Tomographie informatisée de planification fusionnée avec des images de résonance magnétique.

A : Vue coronale ; B : Vue axiale ; C : Vue sagittale.

oligométastases pulmonaires

Dans ce cas-là, une discussion est ouverte pour essayer de distinguer entre un 2^{ème} primitif controlatéral et un nodule controlatéral métastatique.

Les métastases pulmonaires secondaires au cancer du poumon sont l'une des localisations métastatiques les plus courantes. Cependant, seule une minorité de patients est candidate à la chirurgie. Les taux de contrôle local varient de 85% à 95% après lobectomie et de 50% à 70% après résections cunéiformes¹⁴⁸¹⁴⁹. Diverses séries ont montré que les taux de survie obtenus par lobectomie ou pneumonectomie sont comparables à ceux de la résection sublobaire, mais avec une morbidité plus importante¹⁵⁰¹⁵¹. En somme, au cours des dernières années, la SBRT est devenue une excellente alternative à la chirurgie pour cette indication.

Outre, les techniques ainsi que les doses et le fractionnement utilisés sont similaires à ceux utilisés pour les lésions primitives ; les résultats en termes de contrôle local sont également similaires à ceux trouvés dans le contexte d'une lésion primitive (85 à 90 % de contrôle local), et sont également similaires à ceux observés après métastasectomie¹⁵²¹⁵³.

Oligométastase hépatique

L'approche chirurgicale a été bien documentée dans le contexte du cancer colorectal, et constitue même un standard thérapeutique dans cette indication. Sur la base de ce constat, la radiothérapie stéréotaxique des métastases hépatiques s'est développée dans les années 1990,

initialement pour les patients inopérables ou dont l'atteinte n'était pas résécable, puis pour les autres patients, permettant un excellent taux de contrôle local ¹⁵⁴. Dans cette indication, les techniques ont également montré d'excellents résultats en termes de contrôle local ¹⁵⁵.

métastases surrénaliennes

L'incidence de ces lésions a augmenté ces dernières années en raison de l'utilisation croissante de la TEP-TDM et de l'IRM. L'atteinte unilatérale est plus fréquente lorsqu'aucune autre métastase n'est présente (50% des cas); Cependant, si une atteinte métastatique est présente dans d'autres sites, l'atteinte unilatérale des surrénales n'est observée que dans 25% des cas ¹⁵⁶. Traditionnellement, la surrénalectomie est le traitement de choix chez des patients sélectionnés ¹⁵⁷. Les résultats de la chirurgie laparoscopique sont équivalents à ceux de la chirurgie ouverte, avec une morbidité moindre ¹⁵⁸. Récemment, la SBRT est devenue une excellente alternative à la chirurgie pour le traitement des oligométastases surrénaliennes ¹⁵⁹. À ce jour, une série de schémas de fractionnement et de doses différentes ont été utilisés pour traiter les métastases de la glande surrénale. Certains auteurs, comme Li et al ¹⁶⁰, ont proposé une dose biologiquement efficace (DBE) > 100 Gy (comme dans d'autres sites métastatiques), suggérant que cette DBE permet un meilleur contrôle local.

Le candidat idéal pour un traitement local d'intention radical de la métastase surrénalienne reste à définir. De même, il reste à définir le traitement optimal, soit la chirurgie, soit la SBRT. Compte tenu du manque d'études comparatives, les données actuelles suggèrent que la SBRT permet d'obtenir des taux de contrôle local comparables à ceux de la chirurgie, avec des taux de morbidité et de mortalité moindres. De plus, la SBRT est plus facile à combiner avec un traitement systémique.

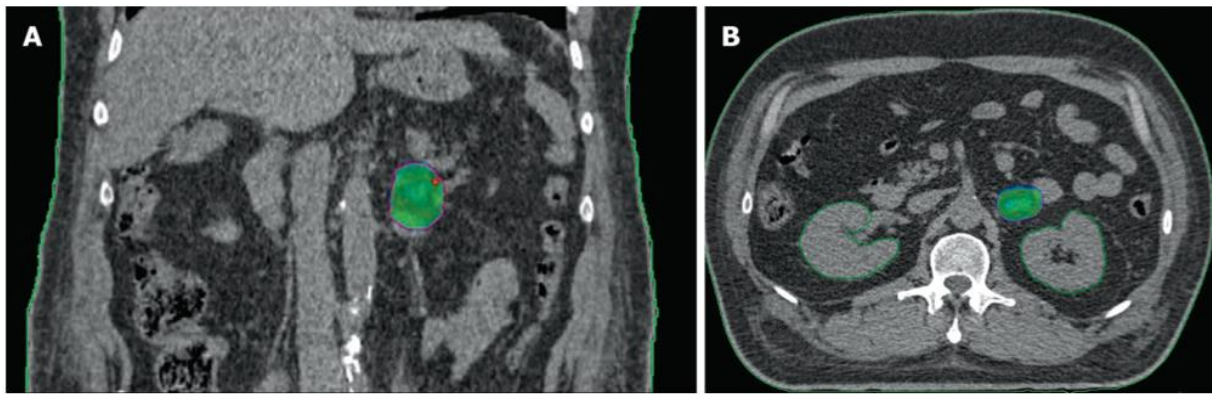


Figure 24: Exemple de plan de SBRT pour métastase de glande surrénale d'un CBNPC.

Autres sites métastatiques

Dans une revue systématique des patients atteints de CBNPC subissant un traitement définitif pour le cancer pulmonaire primitif et la résection de métastases solitaires vers des sites autres que le cerveau et les surrénales, 62 patients ont été identifiés et analysés ¹⁶¹. Les sites les plus courants étaient les os (21 %), le foie (15 %), les reins (11 %) et la rate (10 %). Il n'y a que des données extrêmement limitées pour la résection des métastases osseuses ¹⁶² ou cutanées ¹⁶³.

d. Résultats

Bien que de nombreux patients atteints de CBNPC développent des métastases limitées, seulement une faible proportion (environ 15 à 25%) connaît de longues périodes de rémission après un traitement ablatif de toutes les métastases connues. Il n'est pas clair si les périodes de rémission prolongées et la survie observées chez certains patients atteints d'oligométastases sont le résultat du traitement de toutes les métastases ou si elles sont liées à une biologie moins agressive.

Il semble que la thérapie de consolidation locale ait montré une amélioration des résultats chez les patients atteints de métastases synchrones et métachrones, avec différents sites de métastases traités avec diverses modalités, telles que la chirurgie, la radiothérapie conventionnelle et la SBRT. Selon une série de données rétrospectives, les taux de survie sans

progression (SSP) et de survie globale (SG) à deux ans étaient de 8% et 38% respectivement, chez un groupe de 61 patients atteints de 1 à 3 métastases synchrones (intracrâniennes et extracrâniennes) du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ¹⁶⁴.

Résultats chez les personnes atteintes d'un CBNPC induit par un oncogène

Dans l'essai SINDAS (essai randomisé phase III publié en 2022), 133 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) muté par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui n'avaient jamais été traités et qui présentaient de une à cinq oligométastases mais aucune métastase cérébrale ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie initiale de la tumeur primaire, des ganglions lymphatiques régionaux et des oligométastases, suivie d'un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) ou un TKI seul. La radiothérapie initiale a entraîné une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) médiane (20 mois contre 13 mois) et de la survie globale (SG) médiane (26 mois contre 17 mois) ($p < 0,001$)¹⁶⁵.

Dans une étude menée en Chine auprès de 145 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) muté par le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) de stade IV (présentant de un à cinq sites de métastases), la survie globale (SG) médiane était de 40,9 mois chez les patients ayant reçu un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) pour tous les sites de la maladie, contre 34,1 mois chez ceux ayant reçu un traitement local à certains sites et 30,8 mois chez ceux n'ayant pas reçu de radiothérapie ¹⁶⁶.

Résultat chez les personnes atteintes d'une maladie intracrânienne

Les métastases intracrâniennes, même en petit nombre et traitées avec des thérapies ablatives, sont associées à une survie sans progression moins bonne ¹¹⁹.

e. Recommandations des sociétés savantes

L'état oligométastatique repose sur le concept de contrôle de la maladie à long terme qui est obtenu par un traitement local agressif. Pour cette raison, les protocoles de traitement incluent de plus en plus des techniques de traitement local comme la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pour cibler ces métastases.

Spanish Society of Medical Oncology

La Société espagnole d'oncologie médicale recommande un traitement local (SBRT ou chirurgie) chez les patients oligométastatiques présentant jusqu'à cinq métastases, à condition que toutes les lésions soient susceptibles d'être traitées de manière radicale ¹⁶⁷. Il existe quatre scénarios cliniques différents qui sont éligibles pour un traitement local :

- Des métastases limitées en nombre peu disséminées au moment du diagnostic, qui sont sensibles au traitement local ;
- Un nombre limité de métastases après le traitement primaire, qui peuvent être traitées de manière radicale ;
- Un nombre limité de métastases qui progressent après un traitement systémique, avec une tumeur primaire et d'autres métastases restant sous contrôle;
- Une oligo-récidive chez les patients ayant reçu un traitement radical, avec une à cinq métastases métachrones pouvant être traitées de manière radicale.

Elle recommande également que les patients présentant une maladie oligométastatique au moment du diagnostic reçoivent un traitement radical avec une thérapie systémique plus un traitement local de la tumeur primaire et des métastases. Cette recommandation est fondée sur deux études de phase II montrant que le traitement local après le traitement systémique améliore la SSP.

Ces guides notent que les patients atteints de CBNPC qui reçoivent une thérapie ciblée et qui présentent une progression peuvent être traités par SBRT afin de continuer à recevoir le traitement ciblé. Chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques susceptibles d'être traitées par des TKI, les guides recommandent de commencer par un traitement par TKI et de reporter le traitement local (chirurgie ou radiochirurgie).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Le traitement local (SBRT ou chirurgie) des métastases est inclus dans les recommandations du National Comprehensive Cancer Network pour les patients bien sélectionnés ayant un bon statut de performance ECOG et ayant subi un traitement radical de la maladie intrathoracique ¹⁶⁸.

Chez les patients présentant des métastases cérébrales limitées, un traitement local de ces lésions est recommandé (par chirurgie ou radiochirurgie). Chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques avec mutations, il est acceptable de poursuivre le traitement par TKI, en n'administrant un traitement local que si les lésions deviennent symptomatiques.

La SBRT ou la chirurgie des lésions oligométastatiques (une à cinq métastases) est recommandée à condition que tous les sites puissent être traités en toute sécurité. Chez les patients qui développent une progression de la maladie dans un nombre limité de sites après un traitement systémique, l'utilisation de la SBRT peut prolonger la durée du bénéfice de cette ligne de traitement systémique. Ces recommandations s'appliquent également aux patients présentant des mutations 'driver' sous une thérapie ciblée dans certains sites. Dans ces cas, la SBRT peut être appliquée pour permettre au patient de continuer avec le même traitement. Si la SBRT n'est pas réalisable dans les sites d'oligoprogression, il est recommandé d'utiliser d'autres traitements hypo fractionnés.

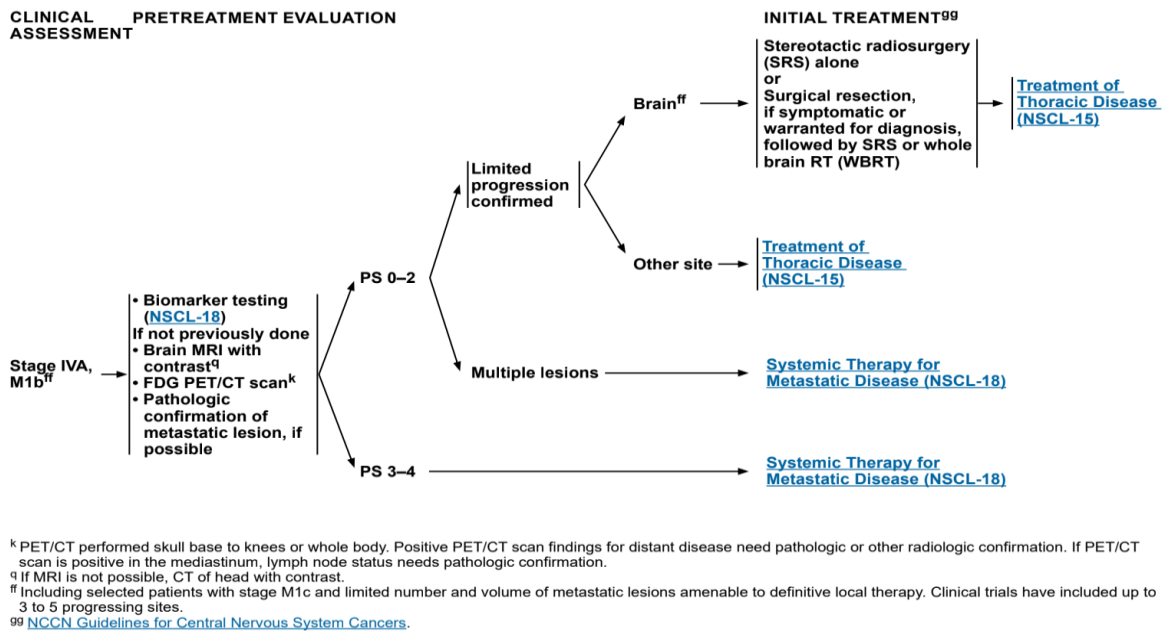


Figure 25: Recommendations du NCCN 2023.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

La Société européenne d'oncologie médicale ¹⁶⁹ recommande un traitement local par SBRT ou chirurgie dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant des mutations (EGFR, ALK, etc.) et des métastases cérébrales asymptomatiques, on peut commencer un TKI et retarder la radio chirurgie;
- Chez les patients atteints de mutations qui développent une oligoprogression. La SBRT ou la chirurgie doivent être envisagées pour prolonger la SSP et poursuivre le traitement systémique;
- Chez les patients de stade IV présentant une à trois métastases synchrones avec des oligométastases extracrâniennes. Dans ce cas, la SSP peut s'améliorer si le traitement systémique est associé à un traitement local de consolidation TLC (SBRT). Il est recommandé de présenter ces cas en RCP en raison du manque actuel de preuves; Il n'y a pas de données publiées sur l'impact du TLC sur la SG et la toxicité à long terme.

- Les patients de stade IV avec des métastases métachrones limitées peuvent bénéficier d'une survie à long terme avec un traitement local, bien que cela soit basé principalement sur des données rétrospectives.
- Dans le cas des lésions pulmonaires controlatérales uniques qui seraient considérées comme une seconde tumeur synchrone et seraient traitées par une thérapie radicale.
- En raison du peu de données disponibles, l'inclusion dans des essais cliniques est la stratégie à privilégier pour les patients présentant des métastases synchrones, métachrones et oligoproggressives.

f. Arbres décisionnels

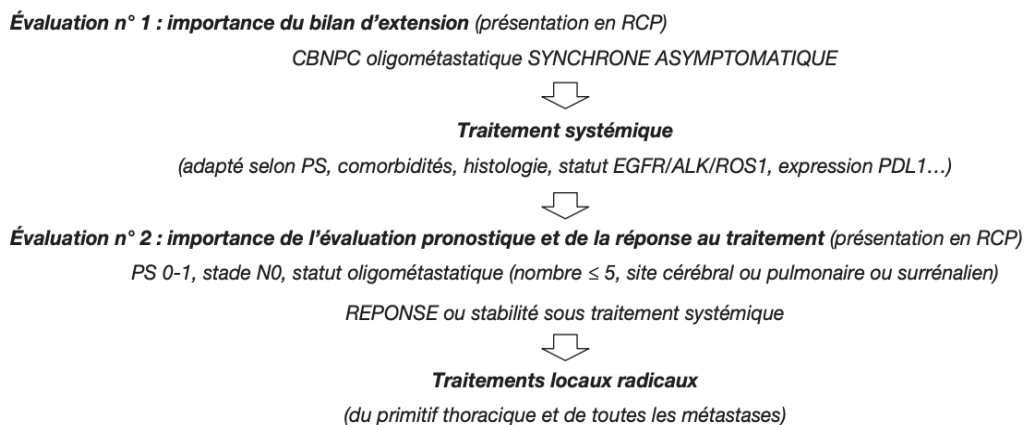
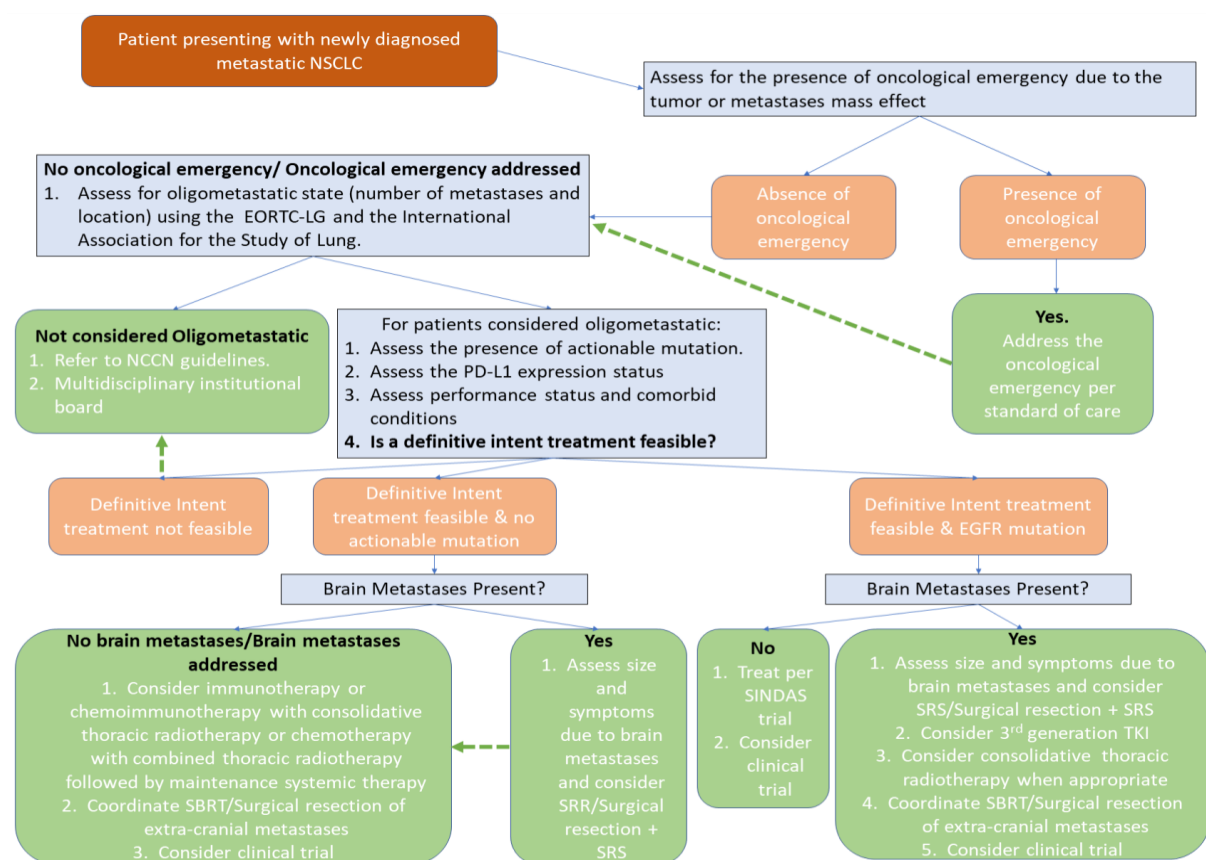


Figure 26: Étapes de prise en charge de patients atteints de CBNPC oligométastatiques ¹⁷⁰.



EORTC-LG: the European Organization Research and Treatment of Cancer:Lung Cancer Group; NSCLC: non-small cell lung cancer; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PD-L1: programmed death-ligand; EGFR: epidermal growth factor receptor.

Figure 27: Organigramme de l'approche initiale suggérée chez les patients présentant des métastases 171.

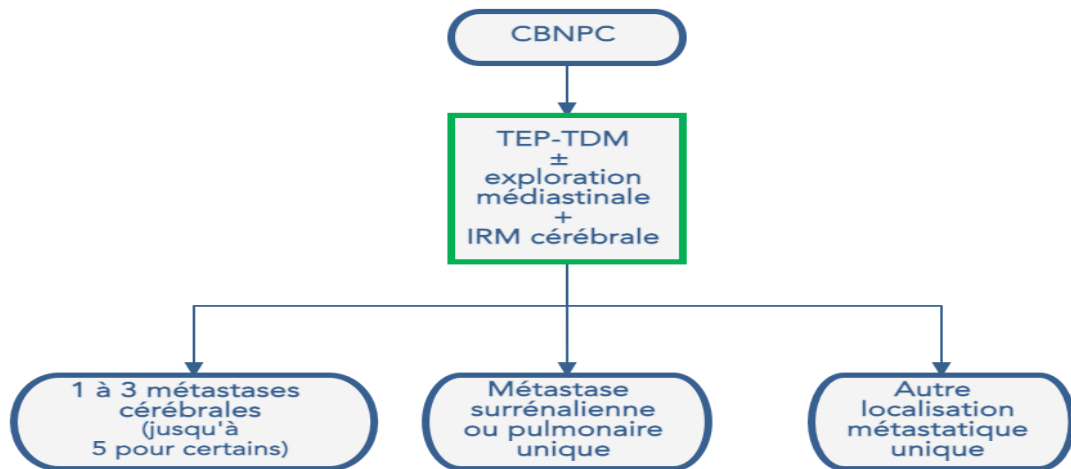


Figure 28: Bilan d'extension du CBNPC oligométastatique.

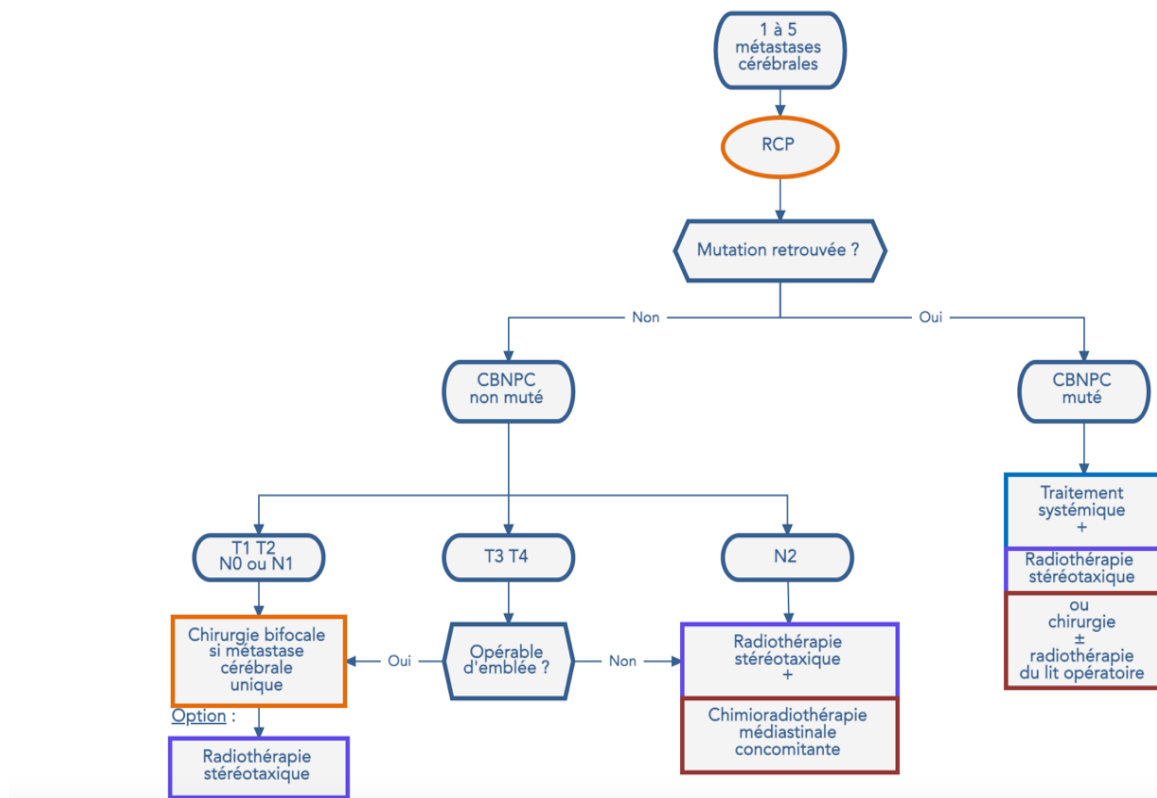


Figure 29: PEC en cas de 1 à 5 métastases cérébrales.

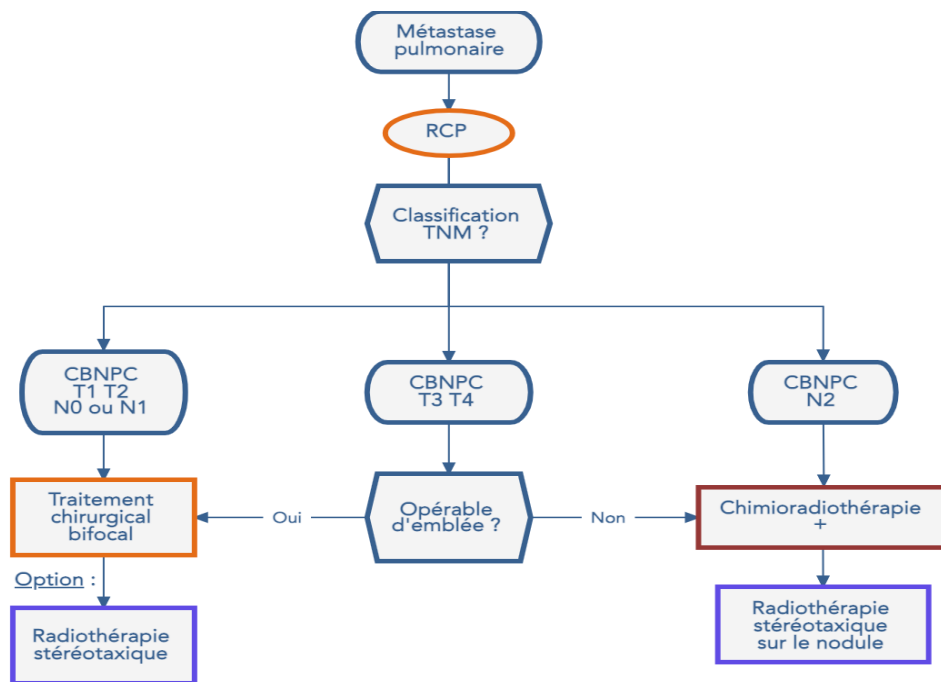


Figure 30: Prise en charge de métastase pulmonaire.

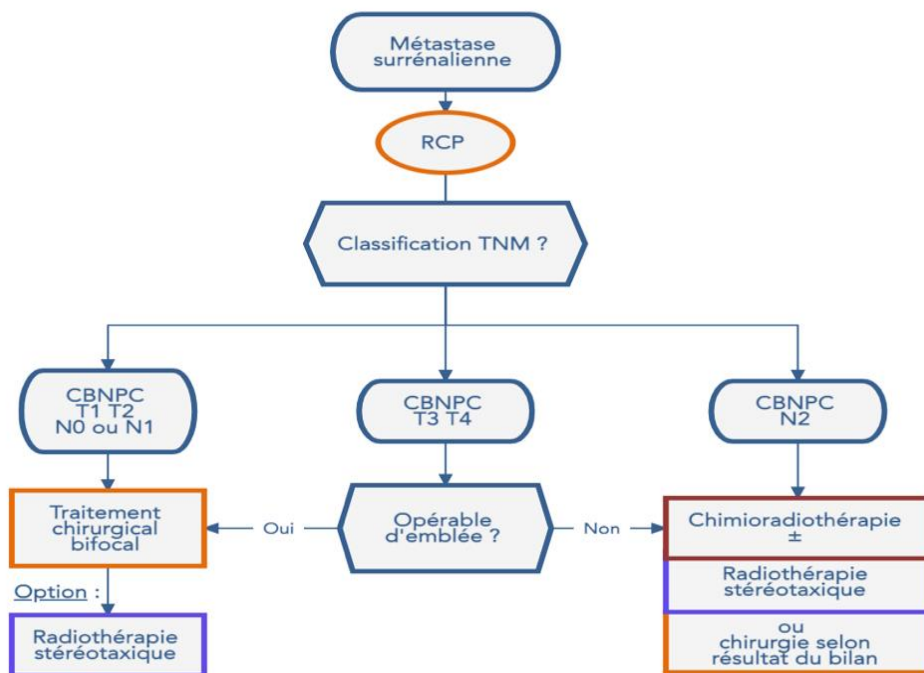


Figure 31: PEC des métastases surrénaliennes.

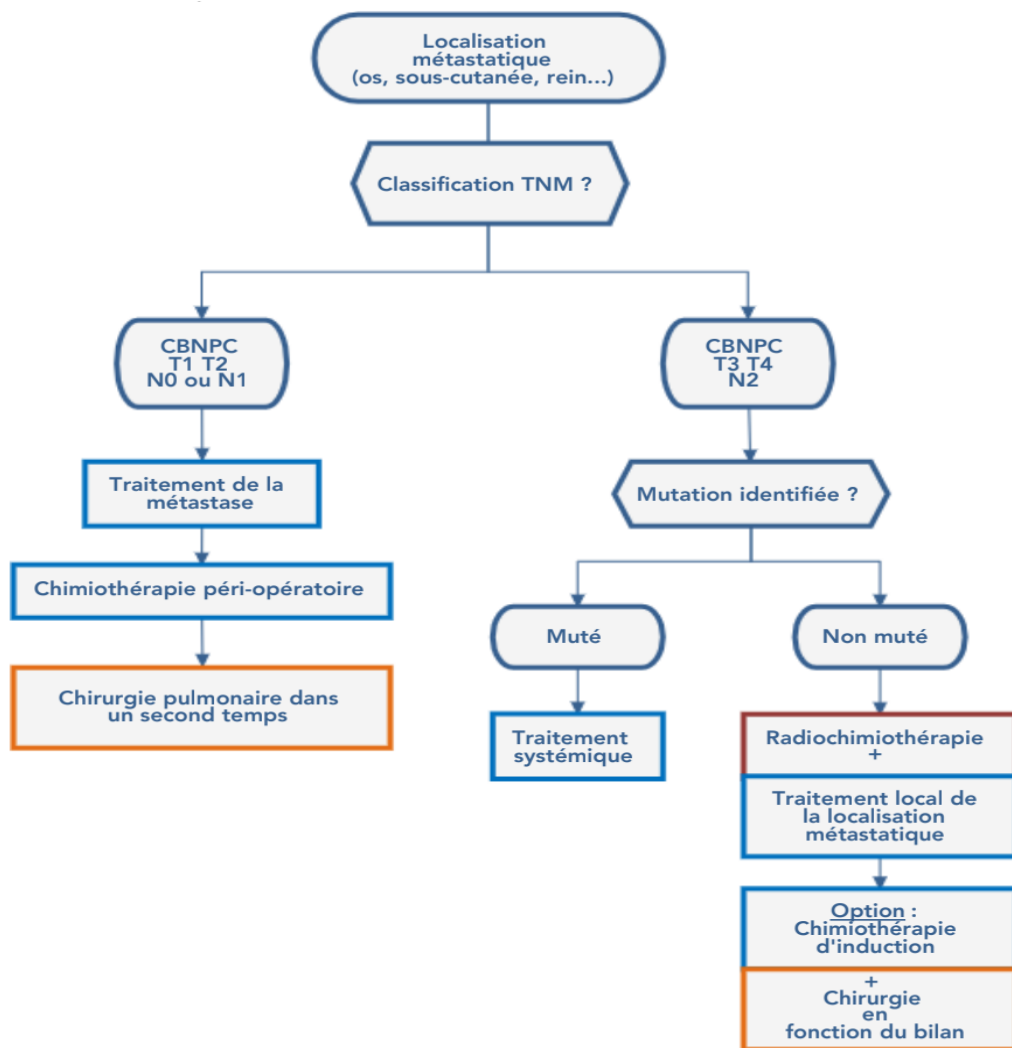


Figure 32: Autres localisations métastatiques.

g. perspectives d'avenir avec essais en cours

D'après les données actuelles, le traitement local - soit la chirurgie, soit la SBRT - des patients atteints de CBNPC oligométastatique est associé à de bons taux de survie avec une toxicité acceptable¹²⁵¹⁷². De nombreuses études prospectives sont actuellement en cours pour corroborer ces résultats.

Tableau 19: Essais cliniques en cours chez les patients atteints de CBNPC oligométastatique.

Clinical trial identifier	Title	Objective
NCT01185639	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	To evaluate the efficacy of SBRT in oligometastatic NSCLC patients who achieve partial response or stable disease after 4 cycles of ChT. The hypothesis is that SBRT after 4 cycles of ChT is feasible, safe, with good local control, and improves time to progression
NCT 02314364	A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC	To evaluate SBRT in patients with stage 4 NSCLC and EGFR, ALK, or ROS1 mutations who have been treated with erlotinib, gefitinib, or other targeted drugs
NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition	To evaluate the safety and tolerability of SBRT combined with durvalumab and tremelimumab for oligometastatic NSCLC
NCT02975609	Phase II Trial of SBRT Compared With Conventional Radiotherapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer	To compare the efficacy and safety of SBRT <i>vs</i> conventional radiotherapy after response to 4-6 cycles of chemotherapy. Outcome measures for both groups include PFS, OS, and adverse effects
NCT03808337	Investigating the Effectiveness of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Addition to Standard of Care Treatment for Cancer That Has Spread Beyond the Original Site of Disease	To determine if SBRT to all oligometastatic lesions can extend time to progression
NCT02417662	Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (SARON)	Phase III study of efficacy and safety in oligometastatic NSCLC patients comparing conventional ChT alone to ChT plus conventional radiotherapy to the primary tumor and SBRT to the metastases

SBRT: Stereotactic body radiation therapy; NSCLC: Non-small cell lung cancer; ChT: Chemotherapy; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival.



Conclusion



Le cancer du poumon est une maladie fréquente grevée d'une lourde morbidité et mortalité malgré les progrès thérapeutiques avec un taux de SG à 5ans inférieur à 15% tous stades confondus. L'une des principales raisons en est que le moment de la découverte de cette maladie est trop souvent tardif. La cause la plus fréquente du cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris le tabagisme passif.

Le CBNPC oligométastatique est une maladie hétérogène. La plupart des études réalisées à ce jour ont limité le nombre de métastases à cinq lésions au maximum, ce qui limite notre capacité à extrapoler les résultats de ces études aux patients présentant une maladie plus largement disséminée. Ces dernières années, de nombreuses études, dont deux essais randomisés de phase II, ont démontré que le traitement local, par radiothérapie ou chirurgie, de la tumeur primitive et des métastases améliore la survie sans maladie et la survie globale chez les patients qui présentent un CBNPC oligométastatique au moment du diagnostic et chez ceux qui répondent au traitement systémique initial.

Alors que nous attendons les résultats des essais randomisés de phase III en cours, les principales directives cliniques internationales recommandent une stratégie multimodale pour prendre en charge ce sous-groupe de patients oligométastatiques. Les recommandations actuelles préconisent un traitement systémique associé à un traitement local des métastases et, le cas échéant, de la tumeur primaire. Cependant, l'approche thérapeutique optimale pour le type spécifique de maladie oligométastatique (intracrânienne ou extracrânienne, synchrone ou métachrone) reste à définir. Étant donné qu'aucune étude n'a été réalisée pour comparer la radiothérapie à la chirurgie dans ce contexte, la sélection du traitement (chirurgie vs radiothérapie, avec ou sans traitement systémique) doit être basée sur des facteurs pronostiques individualisés, qui nous permettent de classer les patients afin de sélectionner la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour ce patient particulier. À l'avenir, la disponibilité de profils moléculaires ou de microARN devrait améliorer la sélection des patients.



Résumés



RESUME

Titre : Traitement du cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique.

Auteur: Sanaa Moudden

Directeur de thèse : Professeur Andaloussi-Saghir Khalid

Mots clé : cancer bronchique non à petite cellules, oligométastase, traitement systémique, traitement local.

La prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) oligométastatique reste un défi sur plusieurs fronts: définition, évaluation de l'étendue de la maladie, sélection des patients, évaluation pronostique, et décision thérapeutique. Il est important de trouver un équilibre entre les traitements systémiques et les traitements locaux radicaux pour éliminer les tumeurs primitives et métastatiques tout en réduisant les effets secondaires pour les patients qui restent métastatiques. La radiothérapie stéréotaxique et les autres techniques locales ablatives peuvent être de bonnes options de traitement pour les patients oligométastatiques synchrones ou métachrones. Leur association avec l'immunothérapie ou les thérapies ciblées font l'objet d'essais cliniques qui pourraient renforcer les preuves en faveur de ces approches multimodales. L'inclusion de ces patients dans les essais cliniques et la discussion en groupe sont essentielles pour optimiser les séquences thérapeutiques sans ajouter des effets secondaires inutiles.

ABSTRACT

Title: Treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer

Author: Sanaa Moudden

Thesis director : Professor Andaloussi-Saghir Khalid

Key words: non-small cell lung cancer, oligometastasis, systemic treatment, local treatment.

The management of patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) remains a challenge on several fronts: definition, assessment of disease extent, patient selection, prognostic evaluation, and therapeutic decision. It is important to strike a balance between systemic and radical local therapies to eliminate primary and metastatic tumors while reducing side effects for patients who remain metastatic. Stereotactic radiotherapy and other local ablative techniques may be good treatment options for synchronous or metachronous oligometastatic patients. Their combination with immunotherapy or targeted therapies are the subject of clinical trials that may strengthen the evidence for these multimodal approaches. Inclusion of these patients in clinical trials and group discussion are essential to optimize therapeutic sequences without adding unnecessary side effects.

ملخص

علاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة قليلة الإنتشار : العنوان

المؤلف: سناء مدن

الاستاذ الأندلوسي الصغير خالد مدير الأطروحة :

الكلمات الرئيسية: سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة ، ورم قليل الإنتشار ، العلاج الجهازي ، العلاج الموضعي

لا تزال رعاية المرضى المصابين بسرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة قليلة الإنتشار تمثل تحديًا على عدة جبهات التعريف ، تقييم مدى المرض ، اختيار المريض ، تقييم النذير ، والقرار العلاجي من المهم تحقيق توازن بين العلاجات الموضعية النظامية والجذرية للتخلص من الأورام الأولية والنقيلة مع تقليل الآثار الجانبية للمرضى الذين لا يزالون منتشرين. قد يكون العلاج الإشعاعي التجسيمي وتقنيات الاستئصال الموضعية خيارات علاجية جيدة للمرضى المتزامنين و المتقطعين. إن مزيجها مع العلاج المناعي أو العلاجات المستهدفة هي موضوع التجارب السريرية التي قد تعزز الأدلة على هذه الأساليب متعددة الوسائط. يعتبر إدراج هؤلاء المرضى في التجارب السريرية والمناقشة الجماعية أمرًا ضروريًا لتحسين التسلسل العلاجي دون إضافة آثار جانبية غير ضرورية



Bibliographie



- [1] Anatomie pulmonaire. *medecine* <https://medecine.savoir.fr/anatomie-pulmonaire/> (2011).
- [2] Lobule pulmonaire : définition, rôle, nombre, schéma. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2814293-lobule->

pulmonaire-definition-role-nombre-schema/.

- [3] La segmentation pulmonaire : anatomie et son intérêt en pathologie. <https://medytour.com/post/anatomie-la-segmentation-pulmonaire>.
- [4] Riquet, M. *et al.* Extension lymphatique du cancer du poumon : une anatomie enchaînée dans des zones. *Rev. Pneumol. Clin.* **70**, 16–25 (2014).
- [5] Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
- [6] World Cancer Day: know the facts – tobacco and alcohol both cause cancer. <https://www.who.int/europe/news/item/03-02-2021-world-cancer-day-know-the-facts-tobacco-and-alcohol-both-cause-cancer>.
- [7] Tabac : les bienfaits pour la santé du sevrage tabagique. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-health-benefits-of-smoking-cessation>.
- [8] Statistiques mondiales 2020 : le cancer du poumon toujours le plus mortel. *Génération sans tabac* <https://www.generationsanstabac.org/actualites/statistiques-mondiales-du-cancer-2020-le-cancer-du-poumon-toujours-le-plus-mortel/>.
- [9] Elidrissi Errahhali, M., Elidrissi Errahhali, M., Ouarzane, M., Boulouiz, R. & Bellaoui, M. Cancer incidence in eastern Morocco: cancer patterns and incidence trends, 2005-2012. *BMC Cancer* **17**, 587 (2017).
- [10] Bade, B. C. & Dela Cruz, C. S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin. Chest Med.* **41**, 1–24 (2020).
- [11] Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCNAT2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>.

- [12] Yano, T. *et al.* Local treatment of oligometastatic recurrence in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **82**, 431–435 (2013).
- [13] Torok, J. A. *et al.* Patterns of Distant Metastases After Surgical Management of Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* **18**, e57–e70 (2017).
- [14] Parikh, R. B. *et al.* Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **89**, 880–887 (2014).
- [15] Mehta, N. *et al.* Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment. *Int. J. Oncol.* **25**, 1677–1683 (2004).
- [16] Rusthoven, K. E. *et al.* Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* **48**, 578–583 (2009).
- [17] Ashworth, A., Rodrigues, G., Boldt, G. & Palma, D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer Amst. Neth.* **82**, 197–203 (2013).
- [18] Tjong, M. C. *et al.* Local ablative therapies in oligometastatic NSCLC-upfront or outback?-a narrative review. *Transl. Lung Cancer Res.* **10**, 3446–3456 (2021).
- [19] Parikh, R. B. *et al.* Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **89**, 880–887 (2014).

- [20] Cancer du poumon : portrait 2004. *Revue Medicale Suisse* <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2477/cancer-du-poumon-portrait-2004>.
- [21] Mairovitz, A. *et al.* Epidémiologie du cancer bronchique. *Médecine Thérapeutique* **7**, 499–505 (2001).
- [22] Pallis, A. G. & Syrigos, K. N. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **88**, 494–503 (2013).
- [23] Dépistage du cancer du poumon : la HAS recommande l’engagement d’un programme pilote. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312901/fr/depistage-du-cancer-du-poumon-la-has-recommande-l-engagement-d-un-programme-pilote.
- [24] Agnès, D. Haute Autorité de santé. 39.
- [25] de Koning HJ, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial | NEJM.
- [26] Themes, U. F. O. 23. Item 306 (item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires | Medicine Key. <https://clemedicine.com/23-item-306-item-157-tumeurs-du-poumon-primitives-et-secondaires/>.
- [27] Travis, W. D. *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 1243–1260 (2015).
- [28] Nicholson, A. G. *et al.* The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **17**, 362–387 (2022).
- [29] Samet, J. M. Carcinogenesis and lung cancer: 70 years of progress and more to come. *Carcinogenesis* **41**, 1309–1317 (2020).

- [30] Riihimäki, M. *et al.* Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* **86**, 78–84 (2014).
- [31] Lantuéjoul, S., Salameire, D. & Brambilla, E. Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **3**, 295–301 (2011).
- [32] Collins, L. G., Haines, C., Perkel, R. & Enck, R. E. Lung cancer: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* **75**, 56–63 (2007).
- [33] Masson, E. La dyspnée dans le cancer du poumon. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/176106/la-dyspnee-dans-le-cancer-du-poumon>.
- [34] Masson, E. Syndrome de Pancoast-Tobias. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/946943/syndrome-de-pancoast-tobias>.
- [35] Rousseau-Bussac, G., Crequit, P., Alifano, M. & Chouaid, C. Prise en charge des péricardites secondaires à un cancer broncho-pulmonaire. *Rev. Mal. Respir.* **31**, 746–753 (2014).
- [36] Khalouf, F., Mahieddine, F. Z., Menad, S. A. & Terfani, D. Quand le syndrome paranéoplasique est le seul signe révélateur d'un cancer du poumon : à propos de 8 cas. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **12**, 119–120 (2020).
- [37] Syndromes paranéoplasiques : multiples facettes. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-607/syndromes-paraneoplasiques-multiples-facettes>.
- [38] Barlesi, F., Tomasini, P., Fournier, C. & Greillier, L. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **6**, 341–345 (2014).
- [39] Goldstraw, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **11**, 39–51 (2016).
- [40] Marijon, H., Bouyon, A., Vignot, S. & Besse, B. [Prognostic and predictive factors in lung cancer]. *Bull. Cancer (Paris)* **96**, 391–404 (2009).

- [41] Sculier, J.-P. *et al.* The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **3**, 457–466 (2008).
- [42] Paesmans, M. *et al.* Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**, 1221–1230 (1995).
- [43] Travis, W. D. *et al.* Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **137**, 685–705 (2013).
- [44] Yoshizawa, A. *et al.* Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **24**, 653–664 (2011).
- [45] Nakamura, H. *et al.* Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. Off. J. Assoc. Thorac. Cardiovasc. Surg. Asia* **17**, 469–480 (2011).
- [46] Alexiou, C. *et al.* Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **21**, 319–325 (2002).
- [47] Sterlacci, W. *et al.* The prognostic impact of sex on surgically resected non-small cell lung cancer depends on clinicopathologic characteristics. *Am. J. Clin. Pathol.* **135**, 611–618 (2011).

- [48] Masson, E. Stratégie chirurgicale : quelles nouvelles techniques ? La chirurgie minimalement invasive (RATS/VATS). Les exérèses d'épargne parenchymateuse. Les parcours de soin accélérés. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1174245/strategie-chirurgicale-queelles-nouvelles-technique>.
- [49] Charloux, A. L'évaluation fonctionnelle avant traitement du cancer bronchique. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **3**, 289–294 (2011).
- [50] Pompili, C. *et al.* European Society of Thoracic Surgeons electronic quality of life application after lung resection: field testing in a clinical setting. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **32**, 911–920 (2021).
- [51] De Rougemont, J. & Mayer, L. [Paralysis caused by thoracotomy]. *Lyon Chir.* **47**, 459–460 (1952).
- [52] Dai, J. *et al.* Predictors of survival in lung torsion: A systematic review and pooled analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **152**, 737-745.e3 (2016).
- [53] Péterffy, A. & Henze, A. Haemorrhagic complications during pulmonary resection. A retrospective review of 1428 resections with 113 haemorrhagic episodes. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **17**, 283–287 (1983).
- [54] Aghajanzadeh, M. *et al.* Classification and Management of Subcutaneous Emphysema: a 10-Year Experience. *Indian J. Surg.* **77**, 673–677 (2015).
- [55] Deslauriers, J., Ginsberg, R. J., Piantadosi, S. & Fournier, B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* **106**, 329S-330S (1994).
- [56] Sachdev, G. & Napolitano, L. M. Postoperative pulmonary complications: pneumonia and acute respiratory failure. *Surg. Clin. North Am.* **92**, 321–344, ix (2012).
- [57] Maury, J.-M., Pasquer, A., Koffel, C. & Tronc, F. Cardiac luxation in ICU after coughing effort following right pneumonectomy. *Intensive Care Med.* **42**, 1071–1072 (2016).

- [58] Yildizeli, B. *et al.* Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **31**, 95–102 (2007).
- [59] Sirbu, H. *et al.* Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. Off. J. Assoc. Thorac. Cardiovasc. Surg. Asia* **7**, 330–336 (2001).
- [60] Rivera, C. *et al.* Characterization and prediction of prolonged air leak after pulmonary resection: a nationwide study setting up the index of prolonged air leak. *Ann. Thorac. Surg.* **92**, 1062–1068; discussion 1068 (2011).
- [61] Bjerregaard, L. S., Jensen, K., Petersen, R. H. & Hansen, H. J. Early chest tube removal after video-assisted thoracic surgery lobectomy with serous fluid production up to 500 ml/day. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **45**, 241–246 (2014).
- [62] Bryant, A. S., Minnich, D. J., Wei, B. & Cerfolio, R. J. The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *Ann. Thorac. Surg.* **98**, 232–235; discussion 235–237 (2014).
- [63] Zhang, K., Li, C., Zhang, M. & Li, Y. Treatment of Chylothorax complicating pulmonary resection with hypertonic glucose Pleurodesis. *J. Cardiothorac. Surg.* **16**, 149 (2021).
- [64] Falcoz, P.-E. *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **49**, 602–609 (2016).

- [65]** Poldermans, D. *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* **27**, 92–137 (2010).
- [66]** Fleisher, L. A. *et al.* 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American College of Surgeons, American Society of Anesthesiologists, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Vascular Medicine Endorsed by the Society of Hospital Medicine. *J. Nucl. Cardiol. Off. Publ. Am. Soc. Nucl. Cardiol.* **22**, 162–215 (2015).
- [67]** Ziomek, S. *et al.* Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* **56**, 223–226; discussion 227 (1993).
- [68]** Yoshida, J., Inoue, M., Furugaki, K., Oyama, M. & Oozono, K. Pulmonary thromboembolism in lung surgery: use of unfractionated heparin. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* **22**, 46–48 (2014).
- [69]** Mitchell, K. & Hazelrigg, S. R. Gastrointestinal-related complications after major lung surgery. *Thorac. Surg. Clin.* **16**, 299–302 (2006).
- [70]** Humble, S. R., Dalton, A. J. & Li, L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* **19**, 451–465 (2015).

- [71] Bottiger, B. A., Esper, S. A. & Stafford-Smith, M. Pain management strategies for thoracotomy and thoracic pain syndromes. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **18**, 45–56 (2014).
- [72] Bendixen, M., Jørgensen, O. D., Kronborg, C., Andersen, C. & Licht, P. B. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **17**, 836–844 (2016).
- [73] Ilonen, I. K. *et al.* Quality of life following lobectomy or bilobectomy for non-small cell lung cancer, a two-year prospective follow-up study. *Lung Cancer Amst. Neth.* **70**, 347–351 (2010).
- [74] Jeantieu, M. *et al.* Postoperative pain and subsequent PTSD-related symptoms in patients undergoing lung resection for suspected cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **9**, 362–369 (2014).
- [75] Machado, D. M. *et al.* Thoracic textilomas: CT findings. *J. Bras. Pneumol. Publicacao Of. Soc. Bras. Pneumol. E Tisiologia* **40**, 535–542 (2014).
- [76] Levy, A. *et al.* [Radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer patients]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **25**, 517–522 (2021).
- [77] Fletcher, G. H. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br. J. Radiol.* **46**, 1–12 (1973).
- [78] Perez, C. A. *et al.* Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* **50**, 1091–1099 (1982).
- [79] Ettinger, D. S. *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* **16**, 807–821 (2018).

- [80] Dağoğlu, N., Karaman, Ş., Arifoğlu, A., Küçüçük, S. & Oral, E. N. Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Dose and Fractionation. *Balk. Med. J.* **31**, 278–285 (2014).
- [81] Saunders, M. *et al.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **52**, 137–148 (1999).
- [82] Zhang, W., Liu, Q., Dong, X. & Lei, P. A meta-analysis comparing hyperfractionated vs. conventional fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.* **7**, 478–485 (2015).
- [83] Wilke, L. *et al.* ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al* **195**, 193–198 (2019).
- [84] Hodapp, N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al* **188**, 97–99 (2012).
- [85] De Ruyscher, D. *et al.* Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **20**, 98–102 (2009).
- [86] Armstrong, J. G. Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br. J. Radiol.* **71**, 587–594 (1998).
- [87] Machtay, M., Lee, J. H., Shrager, J. B., Kaiser, L. R. & Glatstein, E. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19**, 3912–3917 (2001).

- [88]** Wong, J. W. *et al.* The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44**, 911–919 (1999).
- [89]** Rosenzweig, K. E. *et al.* The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 81–87 (2000).
- [90]** Ford, E. C. *et al.* Evaluation of respiratory movement during gated radiotherapy using film and electronic portal imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52**, 522–531 (2002).
- [91]** Bradley, J. D. *et al.* Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* **16**, 187–199 (2015).
- [92]** Chang, J. Y. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* **16**, 630–637 (2015).
- [93]** Ettinger, D. S. *et al.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* **15**, 504–535 (2017).
- [94]** Slotman, B. J. Stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *J. Radiosurgery SBRT* **1**, 63–69 (2011).
- [95]** Arriagada, R. *et al.* ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d’Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20**, 1183–1190 (1991).

- [96] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* **311**, 899–909 (1995).
- [97] Bardet, E. *et al.* A phase II trial of radiochemotherapy with daily carboplatin, after induction chemotherapy (carboplatin and etoposide), in locally advanced nonsmall-cell lung cancer: final analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **38**, 163–168 (1997).
- [98] Mornex, F., Van Houtte, P. & Cosset, J. M. Bases biologiques de l’association chimio-radiothérapie. Applications aux cancers du poumon. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* **1**, 29–41 (1997).
- [99] Gandara, D. R. *et al.* Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 2004–2010 (2003).
- [100] Vokes, E. E. *et al.* Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J. Clin. Oncol.* **20**, 4191–4198 (2002).
- [101] Choy, H. *et al.* Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **16**, 3316–3322 (1998).
- [102] Vokes, E. E. *et al.* Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 1698–1704 (2007).
- [103] Yumuk, P. F. *et al.* Results of paclitaxel (day 1 and 8) and carboplatin given on every three weeks in advanced (stage III-IV) non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* **5**, 10 (2005).

- [104]** Paz-Ares, L. G. *et al.* PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 2895–2902 (2013).
- [105]** Barlesi, F. *et al.* Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 3004–3011 (2013).
- [106]** Ciuleanu, T. *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Lond. Engl.* **374**, 1432–1440 (2009).
- [107]** Quoix, E. *et al.* Switch maintenance chemotherapy versus observation after carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: IFCT-1201 MODEL trial. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **138**, 193–201 (2020).
- [108]** Bui, K. T., Cooper, W. A., Kao, S. & Boyer, M. Targeted Molecular Treatments in Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Guide for Oncologists. *J. Clin. Med.* **7**, 192 (2018).
- [109]** Cadranel, J., Ruppert, A.-M., Beau-Faller, M. & Wislez, M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **88**, 477–493 (2013).
- [110]** Mazières, J. *et al.* Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **27**, 281–286 (2016).
- [111]** Della Corte, C. M. *et al.* Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol. Cancer* **17**, 30 (2018).
- [112]** Shaw, A. T. *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1963–1971 (2014).

- [113] Masson, E. Immunothérapie et tumeurs oligométastatiques : Immunotherapy and oligometastatic tumors. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1414136/immunotherapie-et-tumeurs-oligometastatiques-immun>.
- [114] Hellman, S. & Weichselbaum, R. R. Oligometastases. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **13**, 8–10 (1995).
- [115] Goldstraw, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **11**, 39–51 (2016).
- [116] Dingemans, A.-M. C. *et al.* Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **14**, 2109–2119 (2019).
- [117] Niibe, Y. & Hayakawa, K. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **40**, 107–111 (2010).
- [118] Guckenberger, M. *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* **21**, e18–e28 (2020).
- [119] Ashworth, A. B. *et al.* An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* **15**, 346–355 (2014).
- [120] Lussier, Y. A. *et al.* Oligo- and Polymetastatic Progression in Lung Metastasis(es) Patients Is Associated with Specific MicroRNAs. *PLoS ONE* **7**, e50141 (2012).

- [121] Fossella, F. V. *et al.* Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **18**, 2354–2362 (2000).
- [122] Weickhardt, A. J. *et al.* Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 1807–1814 (2012).
- [123] Gan, G. N. *et al.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**, 892–898 (2014).
- [124] Hasselle, M. D. *et al.* Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 376–381 (2012).
- [125] Gomez, D. R. *et al.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **17**, 1672–1682 (2016).
- [126] Iyengar, P. *et al.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **4**, e173501 (2018).
- [127] Filippi, A. R. *et al.* Exploratory Analysis on Overall Survival after Either Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases from Colorectal Cancer. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* **28**, 505–512 (2016).

- [128] Pastorino, U. *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **113**, 37–49 (1997).
- [129] Palma, D. A. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet Lond. Engl.* **393**, 2051–2058 (2019).
- [130] Dahele, M. & Senan, S. The Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage and Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer: Evidence for Changing Paradigms. *Cancer Res. Treat. Off. J. Korean Cancer Assoc.* **43**, 75–82 (2011).
- [131] Milano, M. T., Philip, A. & Okunieff, P. Analysis of patients with oligometastases undergoing two or more curative-intent stereotactic radiotherapy courses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **73**, 832–837 (2009).
- [132] Bang, H. J. *et al.* Percutaneous cryoablation of metastatic lesions from non-small-cell lung carcinoma: initial survival, local control, and cost observations. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **23**, 761–769 (2012).
- [133] Fernando, H. C. Radiofrequency ablation to treat non-small cell lung cancer and pulmonary metastases. *Ann. Thorac. Surg.* **85**, S780-784 (2008).
- [134] Cushman, T. R. *et al.* Combining radiation plus immunotherapy to improve systemic immune response. *J. Thorac. Dis.* **10**, S468–S479 (2018).
- [135] Theelen, W. S. M. E. *et al.* Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **5**, 1276–1282 (2019).
- [136] Mole, R. H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br. J. Radiol.* **26**, 234–241 (1953).
- [137] Mendelsohn, M. L. & Andrews, R. J. The Radiobiology of Human Cancer Radiotherapy. in *Radiation Research* vol. 36 637 (1968).

- [138] Siva, S. *et al.* Abscopal [corrected] effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **8**, e71-72 (2013).
- [139] Diao, K. *et al.* Stereotactic radiosurgery and ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: clinical outcomes and toxicity. *J. Neurooncol.* **139**, 421–429 (2018).
- [140] Villaruz, L. C., Kubicek, G. J. & Socinski, M. A. Management of non-small cell lung cancer with oligometastasis. *Curr. Oncol. Rep.* **14**, 333–341 (2012).
- [141] Hu, C. *et al.* Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* **106**, 1998–2004 (2006).
- [142] Patchell, R. A. *et al.* Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* **280**, 1485–1489 (1998).
- [143] Mahajan, A. *et al.* Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1040–1048 (2017).
- [144] Tsao, M., Xu, W. & Sahgal, A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* **118**, 2486–2493 (2012).
- [145] Peters, S. *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**, 829–838 (2017).
- [146] Soria, J.-C. *et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 113–125 (2018).
- [147] Magnuson, W. J. *et al.* Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 1070–1077 (2017).

- [148] Nakamura, H., Kazuyuki, S., Kawasaki, N., Taguchi, M. & Kato, H. History of limited resection for non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. Off. J. Assoc. Thorac. Cardiovasc. Surg. Asia* **11**, 356–362 (2005).
- [149] Ginsberg, R. J. & Rubinstein, L. V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* **60**, 615–622; discussion 622–623 (1995).
- [150] L, V. *et al.* Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **37**, (2010).
- [151] Chen, T.-F. *et al.* Surgical treatment to multiple primary lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* **19**, 185 (2019).
- [152] Widder, J. *et al.* Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **107**, 409–413 (2013).
- [153] Guckenberger, M. *et al.* Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **118**, 485–491 (2016).
- [154] Høyer, M. *et al.* Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, 1047–1057 (2012).
- [155] McDermott, S. & Gervais, D. A. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors. *Semin. Interv. Radiol.* **30**, 49–55 (2013).
- [156] Bazhenova, L. *et al.* Adrenal metastases in lung cancer: clinical implications of a mathematical model. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **9**, 442–446 (2014).
- [157] Bradley, C. T. & Strong, V. E. Surgical management of adrenal metastases. *J. Surg. Oncol.* **109**, 31–35 (2014).

- [158] Strong, V. E. *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* **14**, 3392–3400 (2007).
- [159] Plichta, K. *et al.* SBRT to adrenal metastases provides high local control with minimal toxicity. *Adv. Radiat. Oncol.* **2**, 581–587 (2017).
- [160] Li, J. *et al.* Treating Adrenal Tumors in 26 Patients with CyberKnife: A Mono-Institutional Experience. *PLOS ONE* **8**, e80654 (2013).
- [161] Salah, S., Tanvetyanon, T. & Abbasi, S. Metastatectomy for extra-cranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases: systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer Amst. Neth.* **75**, 9–14 (2012).
- [162] Agarwala, A. K. & Hanna, N. H. Long-term survival in a patient with stage IV non-small-cell lung carcinoma after bone metastasectomy. *Clin. Lung Cancer* **6**, 367–368 (2005).
- [163] Ambrogi, V., Nofroni, I., Tonini, G. & Mineo, T. C. Skin metastases in lung cancer: analysis of a 10-year experience. *Oncol. Rep.* **8**, 57–61 (2001).
- [164] Griffioen, G. H. M. J. *et al.* Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer Amst. Neth.* **82**, 95–102 (2013).
- [165] Wang, X.-S. *et al.* Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. *J. Natl. Cancer Inst.* djac015 (2022) doi:10.1093/jnci/djac015.
- [166] Xu, Q. *et al.* Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients With Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated With First-Line EGFR-TKIs. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **13**, 1383–1392 (2018).
- [167] Majem, M. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* **21**, 3–17 (2019).

- [168]** Ettinger, D. S. *et al.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* **20**, 497–530 (2022).
- [169]** Planchard, D. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **29**, iv192–iv237 (2018).
- [170]** Molinier, O., Guguen, C., Moro-Sibilot, D., Besse, B. & Faivre-Finn, C. Prise en charge des formes oligométastatiques : l’avis de l’oncologue thoracique. *Rev. Mal. Respir. Actual.* **14**, 2S151-2S161 (2022).
- [171]** Baydoun, A., Lee, V. L. & Biswas, T. Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Review of Prospective Trials. *Cancers* **14**, 5339 (2022).
- [172]** Fleckenstein, J. *et al.* Long-term outcomes in radically treated synchronous vs. metachronous oligometastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* **16**, 348 (2016).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 139

سنة : 2023

علاج سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة قليلة الانتشار

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة سناء مدن

المزودة في 17 أبريل 1997 بأفورار

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس - المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة؛ ورم قليل الانتشار؛ العلاج
الجهازى؛ العلاج الموضعي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد خالد حدادي أستاذ في العلاج بالأشعة
مدير الأطروحة	السيد خالد أندلسي الصغير أستاذ في العلاج بالأشعة
عضو	السيد محمد رضا اخماموش أستاذ في طب الأورام
عضو	السيد محمد أوقيلي أستاذ في علم التشريح الدقيق
عضو	السيد الطيب الكبدياني أستاذ في العلاج بالأشعة