

Cours De Résidanat

Sujet : 11

Les cancers broncho-pulmonaires primitifs

Etiopathogénie, Diagnostic, Orientations thérapeutiques.

Objectifs éducationnels :

1. Reconnaître, à partir de l'anatomie topographique du médiastin et des fosses pleur pulmonaires, les bases anatomiques de l'extension locorégionale du cancer broncho-pulmonaire.
2. Décrire la situation épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans le monde et en Tunisie.
3. Citer les principaux facteurs incriminés dans la genèse des cancers broncho-pulmonaires primitifs.
4. Citer les principales formes anatomo-pathologiques du cancer broncho-pulmonaire primitif en précisant leur fréquence, leur topographie préférentielle et leurs particularités évolutives.
5. Décrire les différentes circonstances de découverte du cancer broncho-pulmonaire primitif.
6. Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et radiologiques permettant d'évoquer le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire primitif.
7. Indiquer les examens complémentaires nécessaires au diagnostic positif du cancer broncho-pulmonaire primitif.
8. Indiquer les examens cliniques et paracliniques nécessaires pour le bilan d'extension et la classification en stades du cancer broncho-pulmonaire primitif.
9. Reconnaître les principaux diagnostics différentiels d'un cancer broncho-pulmonaire primitif sur des arguments cliniques et radiologiques.
10. Etablir le bilan pré thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire primitif.
11. Poser les indications thérapeutiques devant un cancer broncho-pulmonaire primitif en fonction du type histologique, du terrain et de la classification TNM.
12. Planifier la prise en charge symptomatique et psychologique d'un cancer broncho-pulmonaire primitif.
13. Evaluer le pronostic d'un cancer broncho-pulmonaire primitif.
14. Décrire les moyens de prévention du cancer broncho-pulmonaire primitif.

I. DEFINITION-INTRODUCTION

C'est l'ensemble des tumeurs malignes prenant naissance au niveau bronchique ou broncho-pulmonaire.

L'incidence et la mortalité sont très proches ce qui témoigne du pronostic désastreux de cette maladie. Le cancer bronchique primitif est donc un véritable problème majeur de santé publique partout dans le monde.

Son pronostic est très sombre, en effet c'est le plus meurtrier de tous les cancers.

Paradoxalement, une de ses particularités est d'être accessible à la prévention puisque son principal facteur de risque, le tabagisme est identifié.

II. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive

1.1 . Incidence- mortalité

Les cancers du poumon, du sein chez la femme et du côlon-rectum sont les trois principaux types de cancer en termes d'incidence et se classent parmi les cinq premiers en termes de mortalité (premier, cinquième et deuxième, respectivement).

Les cancers du poumon, et du sein chez la femme, sont les principaux cancers dans le monde en termes de nombre de nouveaux cas : on estime à environ 2,1 millions le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers en 2018, qui représentent environ 11,6 % du fardeau total de l'incidence du cancer.

Chez les hommes, c'est le cancer du poumon qui reste le plus important en Europe de l'Est, en Asie centrale, en Chine et en Afrique du Nord, tandis qu'en Amérique, en Europe de l'Ouest, Australie et dans une partie de l'Afrique subsaharienne, c'est le cancer de la prostate qui domine.

Alors que chez l'homme, l'incidence et la mortalité par cancer du poumon diminuent depuis les années 2000, chez la femme, l'incidence est toujours en augmentation depuis les années 1980, avec pour conséquence une augmentation de la mortalité (figure 1A). Ces différences sont essentiellement liées au principal facteur de risque du CBP, la consommation tabagique, qui a baissé chez l'homme et augmenté chez la femme.

Le cancer du poumon est responsable du plus grand nombre de décès dans le monde (1,8 million de décès, ou 18,4 % du total en 2018), en raison de son mauvais pronostic. C'est le cancer le plus meurtrier chez l'homme et ce dans tous les pays, et la troisième chez la femme chez qui cette mortalité a surpassé celle du cancer du sein en Amérique du Nord. Aux États-Unis, en 2018 on estime

234.030 nouveaux cas et 154.050 décès (Figures 1A et 1B). En Tunisie, l'incidence du CBP chez l'homme est de 20.8/100000 habitants.

Selon le registre des cancers « Nord Tunisien », les projections pour 2014-2018 estiment le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon à 1327 pour l'homme et 136 pour la femme. En 2016 et selon le registre des cancers de l'hôpital A. Mami de l'Ariana, 463 nouveaux cas de cancers du poumon ont été répertoriés avec un âge moyen de 62,5 ans et un sexe ratio H/F de 8,5 confirmant ainsi les prévisions qui évaluent, pour la période 2019-2024 à 1858 pour l'homme et 185 pour la femme toujours selon le même registre.

1.2. Age

L'âge de survenue est variable, résultant des habitudes tabagiques, mais en général après 40 ans. L'incidence du CBP augmente avec l'âge à partir de 35 ans et jusqu'à 75 ans de façon pratiquement linéaire.

2. Epidémiologie analytique

2.1 . Tabac

Le CBP est le plus souvent diagnostiqué chez des patients fumeurs ou ex fumeurs. Le tabagisme représente en effet le principal facteur de risque, responsable de 90 % des CBP. Le risque dépend étroitement de l'âge de début du tabagisme (précocité), de sa durée, de la quantité fumée (exprimée en paquets-année), l'inhalation et le mode de tabagisme.

L'exposition passive au tabac augmente le risque de CBP de 30%. On estime que le tabagisme passif est responsable de 25% des CBP des non-fumeurs.

Plusieurs cancérogènes potentiels sont présents dans la fumée de cigarettes : les benzopyrènes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines, les phénols, l'arsenic...

2.2 . Expositions professionnelles

Leur rôle est souvent sous-estimé:

2.2.1. Amiante

L'amiante est l'agent causal dans plus de 90% des cas de CB d'origine professionnelle. Le risque induit par la seule exposition à l'amiante est de l'ordre de 10 avec un effet multiplicatif en cas d'intoxication tabagique associée (risque de l'ordre de 100). De nombreux métiers ont été à l'origine d'une exposition à l'amiante : charpentiers des chantiers navals, couvreurs, mécaniciens autos, électriciens, agents d'entretien dans les imprimeries, ouvriers du textile....

Il s'agit le plus souvent d'une exposition ancienne (avec un délai de latence qui atteint parfois plusieurs dizaines d'années). Il impose donc de dresser par un interrogatoire systématique de tous les patients, un calendrier professionnel exhaustif. L'exposition à l'amiante peut ouvrir à une indemnisation du patient et ses ayants droits ; il est donc particulièrement important de repérer une exposition professionnelle pour engager les démarches de reconnaissance et d'indemnisation.

2.2.2. Autres expositions professionnelles :

L'exposition au chrome, fer, arsenic, nickel, silice, chlorométhyl – éthers, hydrocarbures aromatiques polycycliques, radiations ionisantes (radon, exp : mine d'uranium).

2.3. Pollution atmosphérique

Elle joue probablement un rôle, la fréquence de cancers étant supérieure en zones industrialisées.

2.4. Facteurs liés à l'hôte

D'autres facteurs de risque ont été mis en évidence, notamment :

* La coexistence de pathologies associées : BPCO, fibrose pulmonaire, séquelles pleuro pulmonaires, silicozes.

* Susceptibilité génétique aux carcinogènes : seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer bronchique, ce qui fait discuter une susceptibilité génétique (différence dans la capacité de métaboliser les carcinogènes, réparation d'ADN ou expression d'oncogènes). Ce facteur génétique explique l'hétérogénéité du cancer du poumon à tabagisme égal, l'existence de cas de cancer chez des sujets n'ayant jamais fumé, la survenue de cancer du poumon chez des sujets jeunes et l'existence de cas familiaux de cancer bronchique.

*Facteur hormonal : expliquant la fréquence des femmes non tabagiques (45%) atteintes de CBP.

III. RAPPEL ANATOMIQUE

Les poumons, droit et gauche occupent les cavités pleuro-pulmonaires séparées par le médiastin.

Ils ont la forme d'un demi-cône à base inférieure reposant sur le diaphragme. Chaque poumon présente 3 faces:

♦ face costale ou externe: qui répond à la paroi thoracique musculo-squelettique.

♦face médiastinale ou interne: creusée par le hile pulmonaire, par lequel le pédicule pulmonaire pénètre dans le parenchyme pulmonaire.

♦face diaphragmatique ou base: concave, se moule sur la coupole diaphragmatique.

Deux bords antérieur et postérieur séparent la face médiastinale de la face costale. Le bord inférieur circonscrit la base du poumon et la sépare des faces costale et médiastinale. Le sommet du poumon fait saillie au niveau de l'orifice supérieur du thorax.

Chaque poumon est formé par la juxtaposition de plusieurs lobules pulmonaires, séparés par des cloisons conjonctives, qui constituent l'unité physiologique de base.

Suivant les divisions bronchiques progressives, les poumons sont subdivisés en lobes, qui sont subdivisés en segments. Le segment constitue l'unité anatomique de base. Bien que les deux poumons soient similaires, ils ne sont pas complètement symétriques, ayant un nombre différent de lobes et une anatomie bronchique et vasculaire différente. Le poumon droit est divisé en trois lobes (supérieur, moyen et inférieur), par deux scissures (une scissure oblique ou grande scissure et une scissure horizontale ou petite scissure) et comporte 10 segments. Le poumon gauche est divisé en deux lobes (supérieur et inférieur), par une seule scissure oblique et comporte 9 segments.

Le poumon possède une circulation sanguine nourricière (artères et veines bronchiques) avec une importante circulation lymphatique et une innervation organo-végétative (plexus pulmonaires) et une circulation fonctionnelle (artérielle et veineuse pulmonaires).

Ces éléments se groupent autour de la bronche et des vaisseaux pulmonaires pour former le pédicule pulmonaire que l'on subdivise en:

♦pédicule nourricier = artères et veines bronchiques, lymphatiques et nerfs.

♦pédicule fonctionnel = bronche, artère et veines pulmonaires.

Les lymphatiques pulmonaires proviennent des réseaux lymphatiques péri-lobulaires. Les nœuds lymphatiques sont interposés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, autour de l'arbre trachéo-bronchique à 3 niveaux. Ainsi, on distingue:

- les ganglions péri- bronchiques au niveau de la naissance des bronches lobaires
- les ganglions de la bifurcation ou sous-carénares
- les ganglions latéro-trachéaux

Ils sont ainsi traversés par la lymphe d'origine pulmonaire avant que celle-ci ne rejoigne la circulation sanguine au niveau des confluent veineux de la base du cou.

Chaque poumon est entouré par une enveloppe séreuse, **la plèvre**, composée de 2 feuillets, l'un viscéral et l'autre pariétal se continuant l'un avec l'autre au niveau du hile.

Le feuillet viscéral, adhère au tissu pulmonaire et recouvre toute la surface du poumon, s'enfonçant dans les scissures, sauf au niveau du hile.

Le feuillet pariétal, tapisse les parois de la cavité thoracique, et comporte 4 parties:

- une plèvre costale: recouvrant la paroi thoracique depuis le sternum en avant jusqu'aux gouttières costo-vertébrales en arrière.
- une plèvre médiastinale: recouvrant le médiastin.
- une plèvre diaphragmatique: tapisse la coupole diaphragmatique.
- le dôme pleural, qui coiffe le sommet du poumon.

Les deux feuillets de la plèvre sont en contact l'un avec l'autre, limitant une cavité virtuelle: la cavité pleurale. Les deux cavités pleurales, droite et gauche, sont complètement séparées l'une de l'autre et ne présentent pas de communication.

Le médiastin, qui occupe la partie médiane de la cavité thoracique, entre les deux poumons, est limité, en avant par le plastron sterno-costal, en arrière par les corps vertébraux des vertèbres thoraciques, latéralement par les plèvres médiastines, en bas par le diaphragme et en haut par la base du cou.

C'est une région de passage, contenant tous les viscères thoraciques à l'exception des poumons. Il communique en haut avec le cou, en bas avec l'abdomen et le rétropéritoine, latéralement avec les parois thoraciques antérieure et postérieure dans le plan extrapleural et au centre avec les pédicules pulmonaires.

Le médiastin est divisé par l'axe aérien en médiastin antérieur et médiastin postérieur. Il est également divisé en 3 étages par les crosses de l'aorte et de la veine azygos (grande veine azygos).

Il forme une cloison étanche médiane entre les deux poumons, mais reste un axe viscéral souple et peut être comprimé ou déformé.

IV. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le cancer bronchique est le stade ultime de l'accumulation de multiples anomalies génétiques aboutissant à différents stades histologique pré néoplasiques. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu tels que :

- Activation des gènes de prolifération
- Inactivation des gènes anti prolifératifs
- Echappement à l'apoptose
- Potentiel angiogénique et métastatique

-Echappement à la veille immunitaire

La classification des différents types histologiques du CBP a été revue en 2015 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette classification distingue les carcinomes non à petites cellules (CNPC) (80%) et les carcinomes à petites cellules (CPC) (20%). Dans le groupe des CNPC, les 3 types histologiques les plus fréquents sont représentés par les adénocarcinomes (ADK), les carcinomes épidermoïdes (CE) et les carcinomes à grandes cellules (CGC) (tableau 1).

Tableau 1 : Principaux types histologiques des carcinomes broncho-pulmonaires.

| Carcinomes non à petites cellules (80%) | Carcinomes à petites cellules (20%) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Adénocarcinomes (40-50%) • Carcinome épidermoïde (30 - 40%) • Carcinome à grandes cellules (5 - 10%) | <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome à petites cellules |

Tableau II : Particularités anatomopathologiques des 4 sous types histologiques les plus fréquents du cancer bronchopulmonaire

| | ADK | CE | CPC | CGC |
|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Topographie Préférentielle | Périphérique | Proximale | Proximale | Périphérique |
| Macroscopie | Nodule périphérique avec souvent un centre fibreux et/ou une rétraction pleurale | Petit bourgeon endo-bronchique ou volumineuse masse excavée avec nécrose, hémorragie. Aspect gris-blanchâtre, friable | Masse avec extension ganglionnaire médiastinale précoce | Masse volumineuse, nécrotique, centrale ou périphérique, pouvant envahir la plèvre ou les structures adjacentes |
| Microscopie | Différenciation glandulaire : glandes et/ou mucosécrétion OMS 2015 : sous types : . ADK lépidique . ADK acinaire . ADK papillaire . ADK micro-papillaire . ADK solide avec production de mucus | Différenciation malpighienne : Ponts d'union et/ou kératine | Nappes de petites cellules avec nécrose Cytoplasme étroit Chromatine finement granuleuse Nucléoles non visibles Index mitotique élevé | Aspect indifférencié Grandes cellules atypiques. Absence de mucosécrétion ou de différenciation épidermoïde ou neuroendocrine. |
| IHC | TTF1 + | p63+ (ou p40+), CK 5/6+, TTF1- | Chromogranine A + Synaptophysine + CD 56 +, TTF1 + | CK + |

Autres tumeurs malignes primitives broncho-pulmonaires :

Les autres tumeurs primitives du poumon sont très rares : tumeurs de « type glande salivaire », lymphomes malins de type MALT, sarcomes, carcinosarcomes, blastome pulmonaire...etc.

V. ETUDE MOLECULAIRE

Une meilleure compréhension de l'oncogenèse et l'identification d'expression et de variations moléculaires au niveau de la cellule cancéreuse de même qu'une meilleure connaissance du rôle du système immunitaire a changé l'approche thérapeutique des CBP ces dernières années. En effet, l'efficacité des thérapies ciblées et de l'immunothérapie (anticorps monoclonal dirigé contre PD-1) pour la prise en charge des CBP, doivent faire rechercher des altérations moléculaires suivantes (mutations de l'EGFR, réarrangement d'ALK, réarrangement de ROS1, autres bio marqueurs émergents) et pour certains cas ,l'expression de PD-L1 pour l'immunothérapie.

Ces analyses sont réalisées au sein d'une plateforme de biologie moléculaire et de génétique (elles sont coûteuses et ne sont pas disponibles dans tous les pays) en complément de l'analyse histologique. .

VI. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Circonstances de découverte

Plus de $\frac{3}{4}$ des CBP sont diagnostiqués à un stade tardif. En effet les symptômes révélateurs ne sont pas spécifiques, et ne sont présents que dans 60% des cas. En plus ils n'apparaissent que tardivement, lorsque des organes centraux (bronches ou vaisseaux) ou périphériques (paroi) sont atteints, ou en cas de métastase(s).

Par conséquent :

- Tout symptôme fonctionnel respiratoire, quelle que soit sa gravité, quelle que soit sa nature, doit attirer l'attention chez un sujet tabagique de plus de 40 ans.
- Toute altération de l'état général de cause non évidente chez un sujet tabagique doit attirer l'attention.

Le CB sera suspecté devant une symptomatologie thoracique, générale ou extra-thoracique liée à l'atteinte métastatique, ou devant un syndrome paranéoplasique.

C'est pour cela que l'examen physique doit être attentif et exhaustif avec une évaluation objective de 'état général selon les échelles de l'OMS ou du Karnofsky. Plus rarement, le CBP sera de découverte fortuite, sur une imagerie réalisée pour un motif autre.

1.1. Manifestations thoraciques

1.1.1. Signes fonctionnels thoraciques

Le CBP est le plus souvent diagnostiqué à l'occasion de signes respiratoires.

- La toux : classiquement sèche et quinteuse, rebelle au traitement, de survenue récente (<2 mois) ou sa modification récente chez un bronchitique chronique. C'est un symptôme souvent négligé chez un fumeur dont la toux est habituelle.
- Hémoptysie : observée dans moins de 10% des cas. Même minime, elle a une valeur d'alarme parce qu'elle inquiète le malade et l'amène à consulter
- La dyspnée : rarement révélatrice, témoignant d'une obstruction d'un gros tronc, elle peut s'associer à un « wheezing », plus rarement à un sifflement localisé.
- Tableau d'infection respiratoire basse (pneumonie ou bronchite) régressant mal sous antibiotiques, ou récidivant dans le même territoire : doit alerter +++.

1.1.2. Symptômes en rapport avec l'extension loco-régionale du cancer

- Les pleurésies secondaires à l'envahissement de la plèvre
- La dysphonie témoignant généralement d'une paralysie récurrentielle gauche liée à une compression ou envahissement du nerf récurrent gauche (qui passe sous la crosse de l'aorte dans la fenêtre aorto-pulmonaire).
- Syndrome cave supérieur : conséquence d'une compression ou envahissement ou thrombose de la veine cave supérieure. Ce syndrome se traduit dans sa forme complète par un œdème des creux sus claviculaires et de l'extrémité céphalique (œdème en pèlerine), une érythrose et cyanose de la face, des céphalées (hypertension intra-cérébrale), une turgescence des veines jugulaires, une dilatation des veines superficielles, souvent spectaculaire sur la paroi thoracique antérieure avec développement d'une circulation veineuse collatérale intense
- Douleurs thoraciques, de siège variable, évoquant l'envahissement de la paroi par la tumeur ou la survenue d'une pleurésie
- Une dysphagie : par compression ou envahissement de l'œsophage
- Un Hoquet en rapport avec une atteinte du nerf phrénique (plus rare).

1.2. Manifestations extra thoraciques

1.2.1. Signes généraux

Le CBP peut être diagnostiqué à l'occasion du bilan d'une altération de l'état général (amaigrissement, asthénie, anorexie), fièvre.

1.2.2. . Signes liés à l'atteinte métastatique

Les sites métastatiques les plus fréquents sont : le cerveau, les poumons, l'os, le foie et les surrénales.

Les symptômes extra-thoraciques conduisant les plus fréquemment au diagnostic de CBP sont les douleurs osseuses (6-25%) ou des signes neurologiques (céphalées, crise convulsive, signes de focalisation, etc...)

1.2.3. Syndromes paranéoplasiques

Ils accompagnent les CBP dans environ 10 à 20% des cas. Ils sont liés soit à des substances sécrétées par les cellules cancéreuses soit à la réaction immunologique de l'organisme face à la présence de cellules tumorales. Le syndrome paranéoplasique a une signification différente de celle de la métastase. Ils peuvent être pendant longtemps la seule manifestation du cancer, plusieurs mois ou même des années avant le diagnostic radio-clinique du cancer. Il peut s'agir de :

- Hippocratisme digital isolé (aspect des phalanges distales en baguettes de tambour) ou dans le cadre d'une ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie (avec arthralgies inflammatoires des grosses articulations et périostite engainante, liseré radio-opaque de la corticale des os longs sur la radiographie). (figure 2)
- Syndromes paranéoplasiques endocriniens
 - Hypercalcémie paranéoplasique, sans métastase osseuse.
 - Syndrome de Schwartz-Barter par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) par les cellules tumorales, rencontrée principalement dans le CBPC.
 - Syndrome de Cushing par sécrétion de peptide ACTH-like, rencontré dans les CBPC
- Syndromes paranéoplasiques neurologiques : rares, presque tous observés dans les CBPC. Il peut s'agir de :
 - Pseudomyasthénie de Lambert Eaton, qui consiste en une atteinte pré-synaptique de la jonction neuromusculaire d'origine auto-immune et se manifeste par une fatigabilité musculaire proximale
 - Neuropathies périphériques
 - Encéphalopathies paranéoplasiques
- Syndromes paranéoplasiques hématologiques à type de :
 - hyperleucocytose à PNN ou PN
 - hyperplaquettose (cancers à grandes cellules), ou de
 - troubles de la coagulation avec thrombo-phlébites étendues et récidivantes.

- Autres syndromes paranéoplasiques : cutanés...

2. Imagerie

2.1. Radiographie du thorax de face et de profil

C'est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans et plus, qui permet d'envisager l'hypothèse d'un cancer broncho-pulmonaire. Elle peut montrer :

2.1.1. Images directes

- Opacité arrondie intra-parenchymateuse à contours souvent irréguliers, spiculés (figure 3). On peut observer une image de pseudo-abcès dont les parois sont épaisses et les limites internes sont irrégulières.
- Opacité hilare ou hilo-médiastinale, à limite externe irrégulière avec des prolongements en pinces de crabe (figure 4)

2.1.2. Images indirectes

- élargissement du médiastin traduisant la présence d'adénopathies médiastinales, (figure 5)
- opacités systématisées rétractiles (atélectasies) traduisant un trouble de ventilation sur sténose/obstruction bronchique proximale (atélectasie segmentaire, lobaire voire de tout un poumon) (figure 6)
- Hyper clarté localisée en rapport avec un emphysème obstructif
- Opacité alvéolaire peu rétractile : collapsus aéré

2.1.3. Images associées

- Opacité pleurale (figure 7)
- Atteinte osseuse lytique costale ou autre (figure 8)
- Surélévation de la coupole diaphragmatique (traduisant une paralysie phrénique ou un trouble de la ventilation) (figure 9)

2.2. Tomodensitométrie thoracique

C'est un outil de base pour le diagnostic (et la stadification TNM). La TDM explore le thorax et l'étage sus-mésocolique avec des coupes abdominales hautes (foie, surrénales). L'examen doit impérativement comprendre des coupes en fenêtre médiastinale avant et après injection intra veineuse de produit de contraste, des coupes en fenêtre parenchymateuse (recherchant des localisations pulmonaires controlatérales, ou des signes évoquant une lymphangite carcinomateuse) et des fenêtres osseuses (permettant la détection de certaines localisations secondaires osseuses). La TDM confirme la nature parenchymateuse de l'opacité et sa nature

tissulaire, précise ses dimensions, ses caractéristiques, ses rapports avec les différents organes du thorax (paroi, vaisseaux, cœur, plèvre...). (figure 10)

Elle donne des précisions sur l'extension ganglionnaire (statut N) et recherche des métastases pulmonaires, pleurales, hépatiques et surrenaliennes....

2.3. IRM thoracique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) n'a pas de place dans le cancer du poumon, sauf dans des cas particuliers (exemple : tumeur de l'apex pulmonaire ou extension médullaire)

3. Fibroscopie bronchique

Le diagnostic de cancer bronchique ne peut être **affirmé** que par l'examen anatomo-pathologique.

La fibroscopie bronchique est un outil majeur qui permet l'exploration visuelle et la pratique des différents prélèvements+++ à visée de confirmation. Cette exploration doit être attentive et doit intéresser tout l'arbre bronchique avec la mention du siège de la lésion par rapport à la carène. Elle permet de retrouver soit des :

- Aspects évocateurs :
 - Bourgeon endo bronchique irrégulier fragile saignant au contact du fibroscope obstruant plus ou moins complètement la lumière bronchique (figure 11).
 - Infiltration entraînant une sténose circonférentielle irrégulière ± complète (figure 12).
- Aspects moins évocateurs :
 - Compression extrinsèque avec souvent respect de la muqueuse
 - Élargissement d'un éperon de division bronchique (figure 13).
 - Déformation d'un orifice bronchique
 - Inflammation localisé de la muqueuse bronchique
 - Saignement
 - Sécrétions muqueuses ou purulentes

Parfois l'examen s'avère « normal » ce qui n'élimine pas le diagnostic, notamment dans les tumeurs périphériques. Cette exploration endoscopique permet la réalisation de prélèvements : biopsie à la pince de l'anomalie observée, à la jonction de la zone pathologique et de la muqueuse apparemment saine, au niveau d'un éperon de division, et au niveau de la carène avec des fragments en nombre et de volume suffisant.

L'aspiration et le brossage bronchique au niveau de la zone suspecte doivent être faits pour une étude cytologique. L'étude des expectorations dans les 3 jours qui suivent peut montrer des cellules tumorales.

Dans 20 à 30 % des cas, cette exploration endoscopique n'apporte pas la preuve histologique.

4. Autres méthodes diagnostiques

D'autres moyens peuvent être proposés pour obtenir la certitude anatomopathologique, avant toute décision thérapeutique.

- Ponction biopsie trans-thoracique sous scanner de la masse tumorale
Elle est très utile pour les nodules et masses périphériques inaccessibles à la fibroscopie (figure 14). Elle se complique dans environ 10 % des cas d'un pneumothorax, souvent minime et bien toléré.
- ponction biopsie d'un site métastatique accessible (exemple : pleurésie, foie, nodule cutané...)
- ponction-biopsie d'une éventuelle adénopathie sus claviculaire
- écho-endoscopie bronchique et/ou œsophagienne pour aborder par ponction à l'aiguille sous guidage d'une sonde d'échographie située à l'extrémité de l'endoscope les adénopathies satellites
- techniques chirurgicales :
Si le diagnostic n'a pas été obtenu de façon moins invasive et si la suspicion de cancer persiste, on peut proposer :
 - Médiastinoscopie permettant l'abord des sites ganglionnaires latéro-trachéaux et sous carinaires
 - Thoracoscopie vidéo-assistée (en cas d'épanchement pleural exsudatif)
 - parfois même une thoracotomie exploratrice à visée diagnostique

Choix de la technique diagnostique en fonction de la localisation de la lésion

- Habituellement une lésion centrale (siégeant au niveau du premier tiers du thorax autour de la carène) est accessible à la fibroscopie bronchique, alors que les lésions périphériques (1/3 périphérique) sont accessibles à la ponction transpariétale à l'aiguille. Les biopsies trans bronchiques permettent d'apporter également le diagnostic. L'abord chirurgical est exceptionnellement indiqué.
- Le dosage de marqueurs tumoraux sériques **n'est pas recommandé.**

Dès le diagnostic posé, un bilan pré-thérapeutique s'impose. Il permet de fournir des premières informations sur l'extension de la maladie et l'évaluation fonctionnelle du patient, dont va étroitement dépendre le traitement

VII. FORMES CLINIQUES

1. Formes histologiques

1.1. Cancers non à petites cellules

Ils regroupent le cancer épidermoïde, l'adénocarcinome et le cancer à grandes cellules et d'autres entités beaucoup plus rares. Ils représentent environ 85 % des cancers bronchiques primitifs. Leur répartition histologique est en train d'évoluer depuis quelques années. Le cancer épidermoïde, classiquement le plus fréquent et développé au niveau des grosses voies aériennes, cède la place à l'adénocarcinome plutôt plus périphérique.

Le carcinome indifférencié à grandes cellules est en diminution du fait du développement des techniques de l'immunohistochimie permettant de mieux classer ces tumeurs dans les deux autres précédents groupes.

1.2. Cancers à petites cellules

Ils atteignent volontiers le patient grand tabagique plus jeune. Ils se caractérisent par :

- une présentation clinique très parlante d'emblée, sous forme de volumineuses masses ganglio-tumorales médiastino-pulmonaires, responsable de syndrome de compression des organes du médiastin (exp : syndrome cave supérieur)
- une très grande évolutivité locale et métastatique, en effet la maladie est disséminée dans les 2/3 cas au moment du diagnostic
- la plus grande fréquence des syndromes paranéoplasiques, en particulier endocriniens
- leur grande chimio sensibilité initiale, mais transitoire et la fréquence des rechutes résistantes à la chimiothérapie
- leur pronostic péjoratif.

1.3. Carcinoïdes bronchiques

D'origine neuro endocrine. Ce sont des tumeurs à potentiel main atténué. Leur fréquence est autour de 2%. Une légère prédominance féminine est observée. La toux, l'hémoptysie et les pneumopathies récidivantes au même territoire sont les signes fonctionnels les plus courants. Le syndrome carcinoïde (flush, diarrhée, tachycardie..) est rare. L'aspect endoscopique est évocateur : bourgeon framboisé lisse très hémorragique. La chirurgie est souvent curative mais une surveillance prolongée est nécessaire.

2. Formes topographiques

2.1. Syndrome de Pancoast Tobias (ou syndrome apico-costo-vertébral)

Il s'agit d'une tumeur de l'apex envahissant la paroi thoracique et le plexus brachial, qui égare parfois le diagnostic vers une pathologie rhumatismale. Elle se révèle par un syndrome douloureux au début de l'épaule, puis par des douleurs radiculaires (C8 - D1), et des troubles sympathiques (syndrome de Claude Bernard Horner associant ptosis, myosis et énophtalmie). Ces signes sont liés au développement d'un cancer de l'apex envahissant le plexus brachial, le ganglion stellaire sympathique et détruisant l'arc postérieur des 2 premières côtes. Dans cette forme particulière, la fibroscopie bronchique est souvent normale et le diagnostic est souvent posé par une ponction/biopsie sous TDM. L'IRM thoracique trouve tout son intérêt surtout si une chirurgie est envisagée.

2.2. Nodule solitaire périphérique

La fibroscopie bronchique diagnostique est le plus souvent normale; la ponction biopsie sous scanner y est plus fréquemment positive. Il s'agit habituellement d'un adénocarcinome, qui pose souvent un problème de diagnostic avec une métastase d'un autre ADK extrapulmonaire, d'où l'intérêt de l'immunohistochimie.

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les signes cliniques du CBP étant non spécifiques, d'où la règle d'évoquer le diagnostic devant toute symptomatologie fonctionnelle respiratoire ou extra-respiratoire trainante, ne s'améliorant pas sous traitement chez un tabagique. Donc le diagnostic différentiel est essentiellement radiologique, une démarche judicieuse doit être réalisée pour mieux préciser les caractéristiques de l'anomalie.

On discutera principalement

- *Devant une opacité médiastino-hilaire*
 - une pathologie médiastinale, une adénopathie bénigne ou maligne
 - Une origine vasculaire : anévrisme ...
 - Une tumeur bénigne
- *Devant une opacité périphérique*
 - Cancer secondaire surtout s'il s'agit d'un adénocarcinome.
 - Un tuberculome,
 - Un kyste hydatique non compliquée ou une tumeur bénigne
- *Devant une opacité excavée*

- Abcès du poumon ; le diagnostic différentiel est difficile en se basant sur la clinique car le CBP peut être responsable d'un abcès. Par conséquent une fibroscopie bronchique et un scanner thoracique doivent être réalisés systématiquement chez un tabagique qui fait un abcès du poumon même en cas de nettoyage radiologique complet.
- Tuberculose pulmonaire
Cependant le contexte est évocateur (notion de contagé tuberculeux, fièvre surtout vespérale, AEG...), le siège apical de l'opacité et les recherches de BK sont très souvent positives dans cette forme excavée de TBC
- Kyste hydatique compliqué
La recherche d'un contagé hydatique, et surtout la notion de vomique oriente fortement le diagnostic ; en plus l'excavation est particulière par l'existence d'un niveau hydro-aérique horizontal avec parfois visualisation d'une membrane flottante. De plus les limites internes de l'opacité sont lisses et la paroi de l'opacité n'est pas épaisse.

IX. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Avant toute démarche thérapeutique, le patient doit bénéficier d'un bilan d'extension (locorégionale et à distance) qui vise la classification de la maladie en stades et d'un bilan du terrain.

1. Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension est de déterminer le statut T (Tumeur), N (Nodes : ganglions) et M (Métastases) afin de pouvoir classer la maladie et dont va dépendre la stratégie thérapeutique. Il dépend du bilan initial qui a été réalisé pour faire le diagnostic positif (c.a.d : bilan clinique, fibroscopie bronchique, scanner thoracique avec coupes abdominales hautes, biologie).

Si au terme de ce bilan initial minimaliste, on n'a pas détecté de métastase, un bilan d'extension exhaustif **complet** doit être proposé :

- Le statut (**T**) est principalement déterminé à l'aide des résultats du scanner initial. Il dépend de la taille de la tumeur, de l'envahissement éventuel des structures médiastinales et de la paroi thoracique. Dans certaines localisations particulières, il convient de réaliser d'autres examens, c'est le cas des tumeurs apicales qui justifient la réalisation d'une IRM pour préciser l'atteinte éventuelle du plexus brachial, des vertèbres et des vaisseaux sous claviers.

Une première évaluation du statut (**N**), c'est-à-dire de l'atteinte ganglionnaire locorégionale, est faite par le scanner thoracique. Les performances de la tomographie par émission de positons (TEP –scanner) pour les explorations des aires ganglionnaires médiastinales sont meilleures avec une valeur prédictive négative proche de 100%.

Dans certains cas, il est nécessaire d'obtenir la preuve anatomopathologique de l'extension ganglionnaire, l'écho-endoscopie bronchique ou œsophagienne seront alors l'examen de 1ère intention. La médiastinoscopie, geste plus invasif peut être nécessaire dans des situations particulières.

- L'évaluation de l'extension métastatique (**M**) est déterminante. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien doit être réalisé de même qu'un scanner cérébral. L'évaluation de l'extension métastatique repose idéalement sur la TEP-scanner et sur toute autre imagerie justifiée par l'existence d'une symptomatologie fonctionnelle orientant vers une atteinte particulière. Le PET peut remplacer la scintigraphie osseuse.

Dans le cas de tumeurs classées d'emblée stade IV, le choix des examens complémentaires à demander est discuté en fonction des points d'appel clinique, des moyens diagnostiques et des thérapeutiques envisagées (exemple : on ne demandera de scintigraphie osseuse que s'il existe des douleurs osseuses....)

Au terme de ce bilan, la tumeur sera classée, selon la codification TNM des cancers bronchiques, en stades de pronostic relativement homogènes. Cette classification permet de mieux guider le traitement. (voir annexe 1).

En pratique on distingue les stades suivants :

- *localisé (stades I et II) ;*
- *localement avancé (stade III) ;*
- *métastatique (stade IV)*

2. Bilan du terrain

2.1. Évaluation de l'état général

L'évaluation de l'état général est fondamentale pour la décision d'un traitement radical : chirurgie, radiothérapie ou pour la décision d'une chimiothérapie.

L'état général est évalué par plusieurs échelles dont le Performance Status de l'OMS avec une échelle de 0 à 4. L'index de Karnofsky (échelle de 100-0) est également utilisé (Annexe 2).

Pour les personnes âgées, une évaluation gériatrique est nécessaire. L'âge ne représente pas une contre-indication opératoire, l'appréciation de l'opérabilité étant beaucoup plus liée à l'existence d'une tare viscérale, artérielle notamment.

2.2. Etat nutritionnel

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

Une perte de poids au moins égale à 5% du poids initial en 1 mois ou 10% en 6 mois est un critère de mauvais pronostic.

2.3. Evaluation cardio-respiratoire

La morbidité postopératoire est principalement liée aux complications respiratoires et cardiovasculaires. Le bilan préopératoire consiste donc en une évaluation des risques respiratoire et cardiovasculaire pour les patients présentant des cancers non à petites cellules aux stades précoces et qui seront opérés.

➤ *Sur le plan cardiovasculaire,*

Il faut tenir compte des antécédents cardiovasculaires du patient (angor, IDM, artérite, HTA ...), faire un examen cardiovasculaire et un ECG. En cas de besoin, ce bilan sera complété par des examens adéquats (écho cardiaque, coronarographie, cathétérisme cardiaque...)

➤ *Sur le plan respiratoire,*

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (au minimum une spirométrie et une mesure de la DLCO) sont réalisées dans tous les cas où un acte chirurgical paraît possible. Si VEMS et/ou DLCO < 80% des valeurs théoriques, une épreuve d'effort est nécessaire.

Chez des patients dont la fonction respiratoire est limitée, la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion permet d'explorer la fonctionnalité du poumon.

Il est également nécessaire d'évaluer la fonction respiratoire (spirométrie) si une radiothérapie thoracique est envisagée.

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

X. TRAITEMENT

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Chirurgie

C'est le seul traitement potentiellement curateur. La résection doit être anatomique, passer à distance de la tumeur et associer obligatoirement à un curage ganglionnaire.

Suivant l'extension de la tumeur, différents types d'intervention peuvent être réalisés (lobectomie, bilobectomie ou pneumonectomie). Ces gestes opératoires peuvent être élargis selon les besoins. L'élargissement du geste opératoire peut se faire vers la carène, la plèvre et la paroi, le péricarde, plus rarement vers les vertèbres, la veine cave supérieure ou la crosse de l'aorte.

Les tumorectomies (Wedge résection) sont déconseillées car carcinologiquement incomplètes.

Les contre-indications classiques de la chirurgie sont :

Elles sont de 2 types :

- Soit d'ordre carcinologique : les tumeurs CBNPC métastatiques (stade IV) et les tumeurs localement avancées (IIIC, IIIB, et certains stades IIIA avec envahissement ganglionnaire N2 et/ou tumeurs proximales à moins de 2 cm de la carène) et les CBPC.
- Soit en rapport avec le terrain :
 - Altération profonde de l'état général
 - Insuffisance respiratoire quantifiée avec évaluation du VEMS postopératoire prévisible < à 30 % de la valeur théorique.
 - Insuffisance cardiaque sévère.
 - Autres tares mal équilibrées et/ou de mauvais pronostic

1.2. Radiothérapie (RT)

1.2.1. Buts

- Irradiation à visée curative :
 - Formes localisées resecables, mais non opérées en raison du terrain
 - Formes localement évoluées
- Irradiation palliative
 - Antalgique
 - Décompressive (syndrome cave supérieur, compression médullaire, métastases cérébrales)
- Irradiation complémentaire en post opératoire en cas d'envahissement ganglionnaire confirmé en post opératoire (à discuter avec l'autre alternative dans ce cas : la chimiothérapie)

1.2.2. Techniques

La radiothérapie (RT) externe transcutanée.

La curiethérapie endobronchique est plus rarement utilisée (curiethérapie)

La radiothérapie métabolique : en cas de lésions lytiques osseuses multiples.

1.2.3. Paramètres de la radiothérapie externe

Volume cible

- Pour la radiothérapie curative, le volume cible comprend la tumeur et ses extensions, les ganglions hilaires homolatéraux et les ganglions médiastinaux

Organes à risque

Le volume irradié englobe souvent des organes sains critiques ou « organes à risque » dont l'irradiation à doses élevées peut entraîner des complications. Mais l'utilisation de la dosimétrie informatisée (connaissance précise de la distribution de la dose au niveau du volume irradié) et les techniques de radiothérapie conformationnelle et plus récemment la radiothérapie par modulation de l'intensité a nettement réduit ce risque.

- Le risque de fibrose pulmonaire débute à partir d'une dose de 20 Gy.

- Le risque de péricardite est réduit en prenant soin de protéger une partie du coeur quand celui-ci est inclus dans le volume cible.

- Pour la moelle épinière, la dose- seuil pour éviter la survenue de myélite est de 45 Gy.

En conséquence, la limite de la dose totale dans des volumes réduits est entre 60 et 65 Gy

Dose totale et fractionnement

La dose délivrée par RT est fonction du but de l'irradiation (curatif ou palliatif) et de la place de celle-ci dans la séquence thérapeutique.

- Une irradiation à but curatif délivre une dose totale de 65 Gy si la tumeur est en place contre une dose de 55 Gy si une chirurgie est faite (dans le lit tumoral postopératoire).

Le fractionnement classique est de 2 Gy par séance 5 séances par semaine.

- Les irradiations palliatives sont réalisées selon un mode contracté, avec de fractionnements variables par exemple 17 Gy en 2 séances de 8,5 Gy séparée de 48 heures (irradiation étalée sur 3 jours).

La radiothérapie stéréotaxique permet de délivrer des doses plus importantes.

1.2.4. Contre-indications

Les contre-indications à la RT thoracique curative sont :

- tumeur pulmonaire métastatique
- état général très altéré
- fonction respiratoire altérée

1.2.5. Effets secondaires

La radiothérapie est indolore sur le moment et peut entraîner un certain nombre d'effets secondaires qui apparaissent progressivement au fil des séances. Ils disparaissent habituellement quelques jours à quelques semaines après l'arrêt de la radiothérapie :

- Des complications cutanées : dermite radique
- L'œsophagite survient presque constamment après 30 à 40Gy, se manifestant principalement par une dysphagie.
- La pneumopathie aigue radique survient environ 5 à 15 % des cas (1 à 3 mois après l'irradiation), c'est la complication la plus grave, pouvant évoluer vers la chronicité.
 - A distance du traitement, l'observation de signes radiologiques de fibrose est constante chez les patients irradiés.
- Les complications hématologiques.

1.3. Chimiothérapie (CT)

La chimiothérapie peut être utilisée seule ou être intégrée dans des stratégies plus complexes : en association avec la radiothérapie ou avec la chirurgie.

1.3.1. But

- Traitement général : lutter contre les métastases (cliniques et infra cliniques)
- Potentialiser l'effet de la radiothérapie en cas de chimioradiothérapie concomitante
- En post opératoire : lutter contre les micrométastases systémiques

1.3.2. Médicaments : Il s'agit généralement d'une bithérapie associant un sel de platine et une molécule de 2ème ou 3ème génération.

- Pour les CNPC : En plus des sels de platine (cisplatine ou carbo platine), on associe une molécule de 3ème génération. Les drogues considérées les plus actives sont : Vinorelbine, Gemcitabine, Docétaxel, Paclitaxel, Pemetrexed.

- Pour les CPC : En plus des sels de platine (cisplatine ou carbo platine), on associe une molécule de 2ème génération, très souvent l'Etoposie (VP16).

Généralement, on administre 4-6 cures de chimiothérapie et on évalue la réponse par la clinique et l'imagerie.

L'administration continue de la chimiothérapie ou maintenance peut être proposée pour les CBNPC stables ou en réponse. Une première ligne de chimiothérapie peut être suivie, en cas de progression tumorale, d'une deuxième voire 3ème ligne de chimiothérapie peut être discutée.

1.3.3. Effets secondaires

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont essentiellement :

- hématologiques : toutes les lignées sanguines peuvent être affectées (anémie, neutropénie et thrombopénie). La complication la plus grave est la neutropénie fébrile du fait du risque d'infection sévère et de décès.
- Digestives (nausées, vomissement, diarrhée....)
- l'alopécie.
- D'autres effets secondaires sont spécifiques à certaines drogues (toxicité cardiaque, neurologique :...).

1.4. Thérapies ciblées

Elles bloquent une cible moléculaire de la cellule tumorale (ex : EGFR) ou des vaisseaux (ex:anti VEGF). Elles sont proposées pour certaines formes histologiques notamment l'adénocarcinome pulmonaire en cas d'expression de la cible moléculaire. Plusieurs médicaments existent comme

l'Erlotinib (anti EGFR), le Crizotinib (anti ALK)... qui peuvent être remplacés par des médicaments dits de 2^{ème} ou 3^{ème} générations en cas d'apparition d'une résistance.

1.5. Immunothérapie antitumorale

La stratégie utilisée par l'immunothérapie antitumorale (IT) consiste à bloquer, via les anticorps monoclonaux, des protéines membranaires inhibitrices jouant un rétrocontrôle négatif. Plusieurs médicaments sont développés comme le Nivolumab, le Pembrolizumab ou le Durvalumab.

Elle est recommandée dans les CNPC aux stades localement avancés, dans les tumeurs métastatiques et dans les CPC.

1.6. Traitement symptomatique (soins de support)

Ces traitements doivent être entrepris dès l'apparition de symptômes et quel que soit le stade de la maladie :

1.6.1. Traitement de la douleur : Traiter la **douleur** par les antalgiques par paliers croissants en utilisant par ordre les antalgiques de palier I à III (morphiniques) + prévention de la constipation secondaire aux morphiniques. Les douleurs de métastases osseuses peuvent être aussi soulagées en associant aux morphiniques des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des bisphosphonates.

1.6.2. Traitement de la dyspnée :

- si la dyspnée est secondaire à une lymphangite carcinomateuse, son traitement est très difficile, souvent inefficace basée sur une oxygénothérapie, une corticothérapie systémique, et la chimiothérapie.
- Si celle-ci est due à une obstruction bronchique, la destruction du bourgeon tumoral lors d'une endoscopie interventionnelle (par Laser, électrocoagulation ou cryothérapie) et la mise en place d'une prothèse endo-bronchique soulagera rapidement le malade
- la symphyse pleurale indiquée en cas de pleurésie de grande abondance, exsudative récidivante rapidement
- Traitement du syndrome cave supérieur : anticoagulation, corticoïdes, discuter la mise en place d'un stent cave

1.6.3. Autres :

- Corticoïdes: largement utilisés (agissent sur la toux, la dyspnée, le syndrome d'HTIC et améliorent énormément l'état général)
- Transfusions sanguines
- Facteurs de croissance des colonies granuleuses et granulocyto-macrophagique (G-CSF et CM-CSF).
- Anti-émétiques pour la chimiothérapie
- Soutien psychologique....

2. Indications thérapeutiques

Elles diffèrent selon le type histologique de la tumeur (CBPC ou CBNPC), le stade évolutif et l'état du malade. Toutes les indications thérapeutiques doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

2.1. Pour les CBNPC

2.1.1. CBNPC résécables et patients opérables

Ce sont les cancers localisés (stades I et II) et certains stades IIIA.

Chaque fois que possible, une chirurgie d'exérèse est proposée car elle représente la meilleure chance de guérison.

La résection de référence est la lobectomie

Des traitements complémentaires sont parfois nécessaires: une chimiothérapie adjuvante (doublet à base d'un sel de platine) +/- une radiothérapie adjuvante.

2.1.2. CBNPC non-résécables

Ce sont les stades localement avancés non résécables (certains stades IIIA, et les IIIB -IIIC).

L'association radiothérapie + chimiothérapie concomitante est le traitement standard. La chimiothérapie comprend un doublet comprenant un sel de platine. Une immunothérapie peut être administrée après la fin de la chimio et radiothérapie.

2.1.3. Pour les patients inopérables

Patients inopérables pour des raisons médicales, ou refusant la chirurgie, une stratégie adaptée à l'extension tumorale et aux comorbidités.

2.1.4. CBNPC métastatiques (stades IV)

Ces patients relèvent d'un traitement systémique exclusif : CT conventionnelle, une thérapie ciblée ou une immunothérapie.

Le choix du type de traitement de 1ère ligne dépend de l'âge du patient, de son état général, du niveau d'expression de PDL1 au niveau de la tumeur et de la présence ou de l'absence d'une altération moléculaire pouvant être ciblée (EGFR, ALK et ROS1).

Pour les patients sans altération moléculaire ciblable ou dans le cas où ces altérations n'ont pas été recherchées : on propose une chimiothérapie intraveineuse par un doublet à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'une molécule dite de « 3ème génération » à raison de 4 à 6 cures. Un médicament antiangiogénique, le bevacizumab* (anticorps monoclonal anti-VEGF), peut être ajouté à la chimiothérapie dans certains cas (ADK chez des patients bien portants).

L'immunothérapie peut être proposée en première ligne chez les malades métastatiques qui ont des taux de marqueur PD L1 $\geq 50\%$ ou en 2ème ligne même si ce taux est bas.

Pour la pratique on retiendra 4 grandes situations

| CNPC : les 4 grandes situations | Traitement |
|---|---|
| Cancers localisés (Stades I et II) | Traitement local : Chirurgie à défaut radiothérapie si inopérable |
| Cancers localement avancés éventuellement chirurgicaux (Stades IIIA) | Traitement systémique (chimiothérapie) + traitement local (radiothérapie ou dans certains cas chirurgie). |
| Cancers localement avancés non chirurgicaux (Stades IIIB et IIIC) | Traitement systémique (chimiothérapie) + traitement local (radiothérapie). |
| Cancers disséminés (Stades IV) | Traitement systémique : chimiothérapie ou thérapie ciblée en 1ère ligne ou immunothérapie de première ligne en l'absence de possibilité de chirurgie de métastases uniques opérables |

2.2. Cancers à petites cellules

L'évolution sans traitement est rapide aboutissant rapidement au décès (en moins de 03 mois). La chimiothérapie est le traitement de référence pour tous les stades de la maladie. Le doublet de référence est cisplatine et étoposide. Une chimiothérapie (4 à 6 cures) est indiquée. Une radiothérapie curative sur la tumeur et le médiastin associée à la chimiothérapie est indiquée en cas de tumeur non métastatique. Une radiothérapie palliative pourrait être indiquée (métastases cérébrales, osseuses, compression médullaire, syndrome cave....) dans les cancers métastatiques. En cas de réponse on propose une irradiation prophylactique cérébrale (ICP). Une immunothérapie peut également être indiquée après la chimio radiothérapie.

XII. PRONOSTIC

Le CBP est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer dans le monde ; en fait, le pronostic dépend de l'histologie, du stade de la maladie, du traitement reçu et de l'état général du patient.

1. Cancers bronchiques non à petites cellules

Quinze à 25 % seulement des tumeurs sont résecables au moment du diagnostic. La survie à 5 ans de ces stades précoces ne dépasse pas 60 %.

Tout stade confondu, la survie à 5 ans est < 15 %.

Pour les patients de stade IV sans altération moléculaire ciblable et qui sont traités par une chimiothérapie : le taux de réponse en 1ère ligne : environ 30 % ; médiane de survie des patients traités par chimiothérapie : environ 12 mois.

Pour les patients de stade IV avec altération moléculaire ciblable et traités par thérapie ciblée, le taux de réponse est de 80% et la médiane de survie globale est supérieure à 2 ans.

2. Cancers bronchique à petites cellules

- ✓ Traités, la médiane de survie des CBPC formes limitées est de 16 à 20 mois contre 8 à 12 mois pour les formes métastatiques
- ✓ Sans traitement : 1 à 3 mois
- ✓ Sous chimiothérapie : 60% de réponse objective en 1ère ligne. L'immunothérapie améliore la survie globale.

XIII.PREVENTION

Elle repose essentiellement sur la lutte contre le tabac.

La « dénormalisation » du tabagisme dans la société, l'interdiction de la publicité, l'interdiction de vente aux mineurs, une politique de hausse régulière par paliers importants, l'interdiction de fumer dans les lieux publics, diminuent efficacement l'endémie tabagique dans un pays, impactent les ventes annuelles de tabac et diminuent le pourcentage de fumeurs actifs dans la population, et la mortalité par cancer bronchique.

Cette prévention passe aussi par la prévention en milieu de travail pour réduire l'exposition aux agents cancérigènes. Il est possible de réduire les risques des substances toxiques et en particulier de l'amiante grâce à des mesures professionnelles, à la fois collectives et individuelles.

CONCLUSION

Le cancer bronchique primitif est le cancer le plus fréquent chez l'homme reste encore de pronostic grave malgré les avancées thérapeutiques récentes. Il est étroitement lié au tabagisme. C'est dire toute l'importance de la lutte anti-tabagique qui est finalement le moyen le plus efficace et le moins coûteux pour lutter contre cette redoutable maladie. Une meilleure compréhension des différentes étapes de la cancérogénèse ouvre chaque jour de nouvelles voies thérapeutiques

ANNEXE N°1

CLASSIFICATION TNM 2017

Tumeur primitive (T)

Tx: Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie

T0: Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis: Carcinome in situ

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

- T1a: Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1b: Tumeur > 1 cm mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : Tumeur > 2 cm mais ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

T2: Tumeur > 3 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes * :

- atteinte de la bronche souche, sans atteinte de la carène
- invasion de la plèvre viscérale
- présence d'une atélectasie (ou d'une pneumopathie obstructive) lobaire ou pulmonaire.

T2a : Tumeur > 3 cm mais ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension

T2b: Tumeur > 4 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

** les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est ≤ 4 cm ou si leur dimension ne peut être déterminée, et T2b si leur dimension est > 4 cm mais ≤ 5 cm.*

T3: Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension , ou présentant l'une des caractéristiques suivantes:

- présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans le même lobe
- envahissement direct d'une des structures suivantes : paroi thoracique (y compris la plèvre pariétale et les tumeurs de l'apex), nerf phrénique, péricarde

T4: Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension, ou présentant l'une des caractéristiques suivantes:

- présence d'un ou plusieurs nodules tumoraux distincts dans un lobe homolatéral (différent de celui de la tumeur primitive)
- envahissement direct d'une des structures suivantes : diaphragme, médiastin, coeur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, oesophage, corps vertébral, carène.

Envahissement ganglionnaire (N)

- **Nx** : L'envahissement ganglionnaire n'a pas pu être évalué
- **N0**: Absence d'envahissement ganglionnaire
- **N1**: Métastase aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux
- **N2**: Métastase aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou aux ganglions sous-carénaux
- **N3**: Métastase aux ganglions médiastinaux controlatéraux et/ou aux ganglions sus-claviculaires, homo et controlatéraux.

Métastases à distance (M)

- **Mx**: les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
- **M0**: Absence de métastase à distance
- **M1**: Présence de métastase(s) à distance
 - **M1a**: Nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux (ou péricardiques) ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
 - **M1b**: Métastase extra-thoracique unique
 - **M1c**: Métastases extra-thoraciques multiples, intéressant un ou plusieurs organes.

CLASSIFICATION PAR STADE

| | | | |
|--------------------------|------------|-------------------|----------------|
| Carcinome occulte | Tx N0 M0 | Stade IIIA | T1,2 N2, M0 |
| Stade 0 | Tis N0 M0 | | T4 N0 M0 |
| Stade IA-1 | T1 a N0 M0 | | T3, T4 N1 M0 |
| Stade IA-2 | T1 b N0 M0 | Stade IIIB | T3,4 N2 M0 |
| Stade IA-3 | T1 c N0 M0 | | T1,2 N3 M0 |
| Stade IB | T2a N0 M0 | Stade IIIC | T3,4 N 3 M0 |
| Stade IIA | T2b N0 M0 | Stade IV-A | T1-4 N1-3 M1a |
| Stade IIB | T3 N0 M0 | | T1-4 N1-3 M1b |
| | T1,2 N1 M0 | Stade IV-B | T1-4 N0-3 M1 c |

| | 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 |

Figure 23 – Proposition de classification des cancers bronchiques en stades pour la 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (d’après (10))

ANNEXE N°2

CODE DES CONDITIONS DE VIE

| ECHELLE OMS | | ECHELLE DE KARNOFSKY | |
|--|---|-----------------------------|---|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction | 0 | 100 % | Normal, aucun signe fonctionnel ; aucun signe de maladie |
| Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail | 1 | 90 % | Capable d'avoir une activité normale ; signes ou symptômes de maladies minimes |
| | | 80 % | Activité normale mais au prix d'effort ; quelques signes ou symptômes de maladie |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi même ; incapable de travailler Alité moins de 50 % de son temps | 2 | 70 % | Capable de se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler |
| | | 60 % | Nécessite une aide temporaire mais capable de subvenir à la majorité de ses besoins personnels |
| Capable seulement de quelques soins Alité ou en chaise plus de 50 % du temps | 3 | 50 % | Nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents |
| | | 40 % | Diminué : nécessite des soins spéciaux et une assistance |
| Incapable de prendre soin de soi même Alité ou en chaise en permanence | 4 | 30 % | Très diminué : hospitalisation indiquée même si le pronostic vital n'est pas immédiatement engagé |
| | | 20 % | Etat grave : hospitalisation et soins complémentaires nécessaires |

Harousseau J.L. Evaluation du statut du patient. In Aguerri M.F. et Coll, Soins ambulatoires en cancérologie. De l'hôpital au domicile. Ed. Amette Blackwell, Paris 1996.

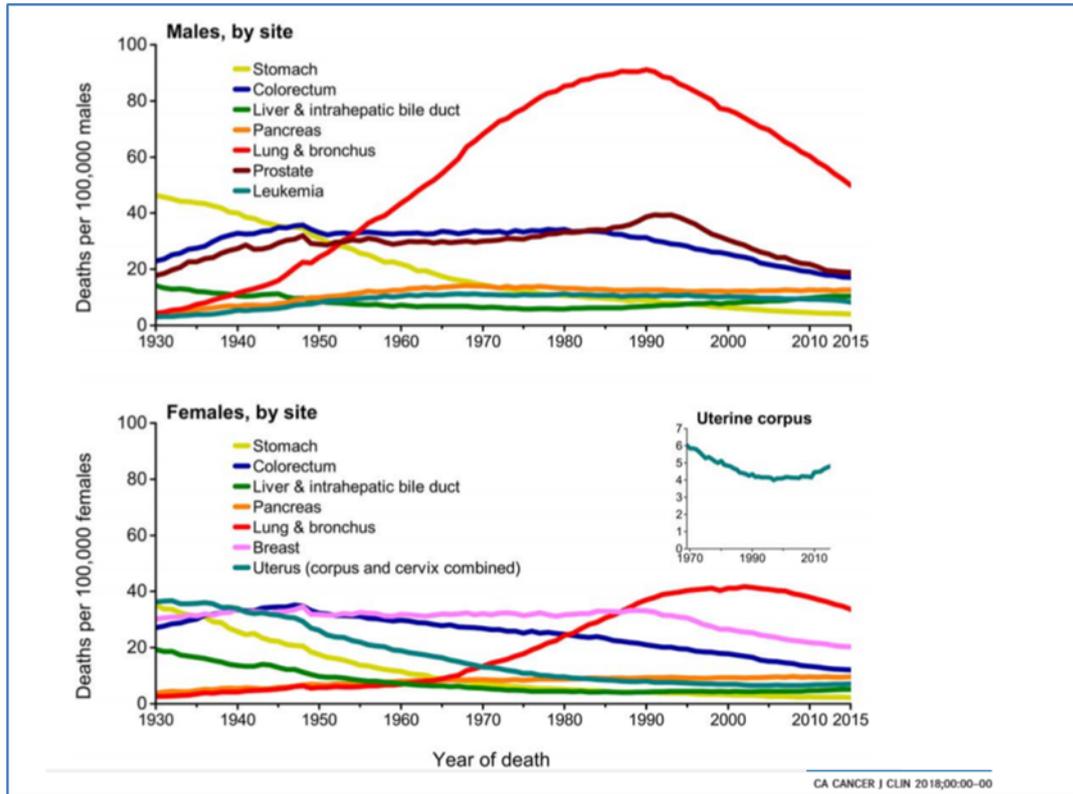


Figure 1 A: Taux de décès chez l'homme et la femme en 2017 aux USA

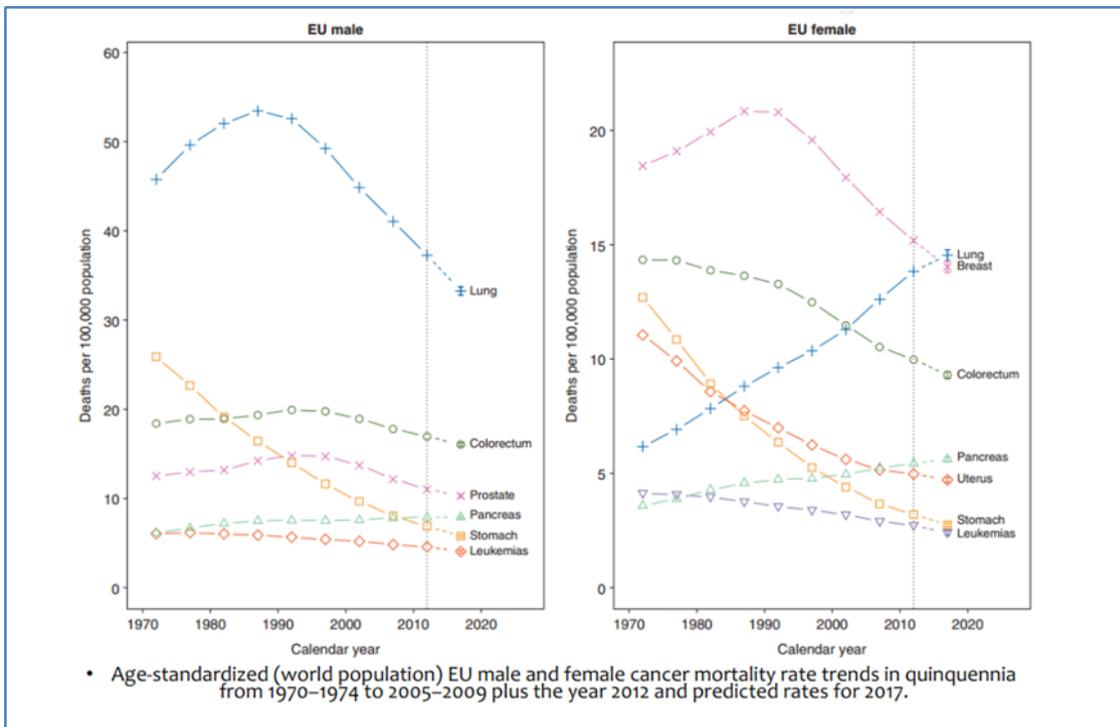


Figure 1B: Taux de décès chez l'homme et la femme en 2017 en Europe



Figure 2 : Hippocratisme digital manifeste



Figure 3 : opacité arrondie à contours irréguliers



Figure 4 : opacité hilo-médiastinale , se prolongeant en pattes de crabe

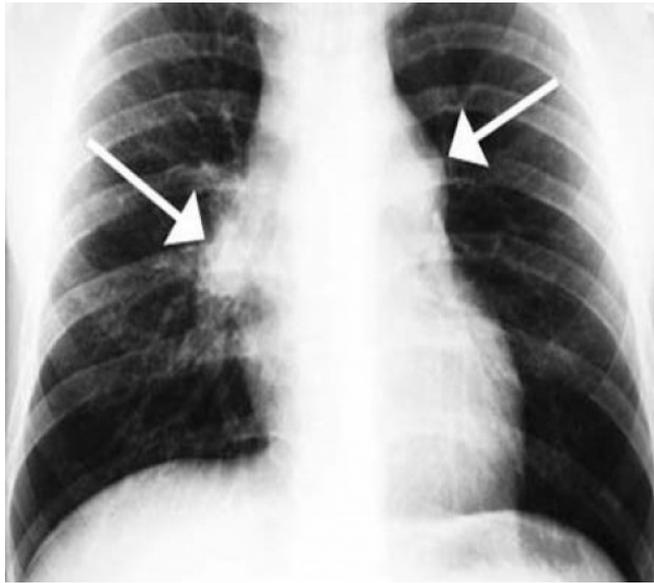


Figure 5 : Elargissement du médiastin

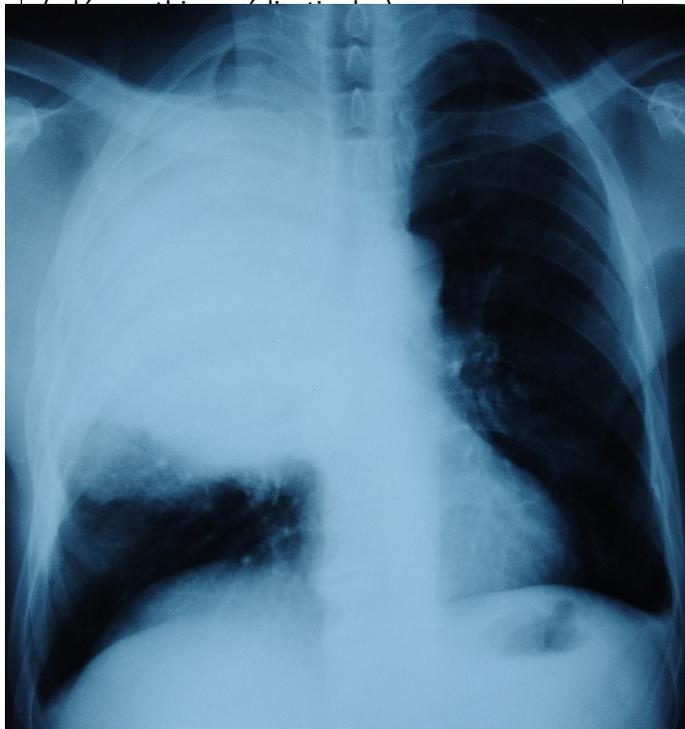


Figure 6 : Atelectasie du LSD

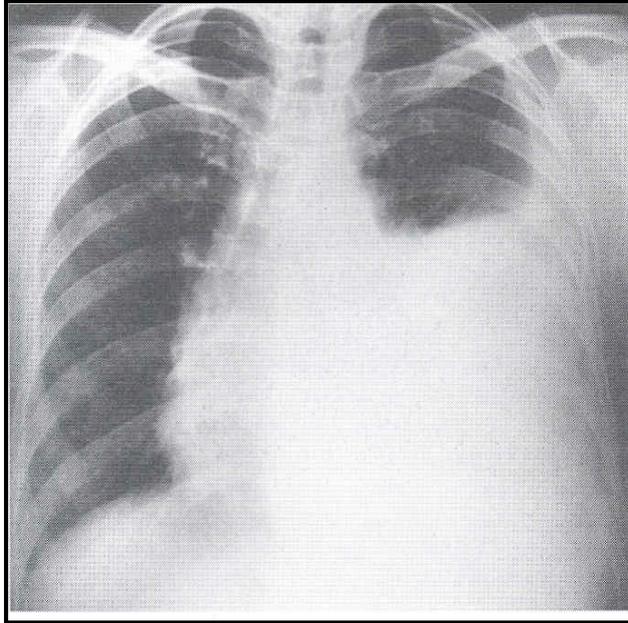


Figure 7 : Opacité pleurale gauche

Opacité périphérique avec lyse costale: métastase

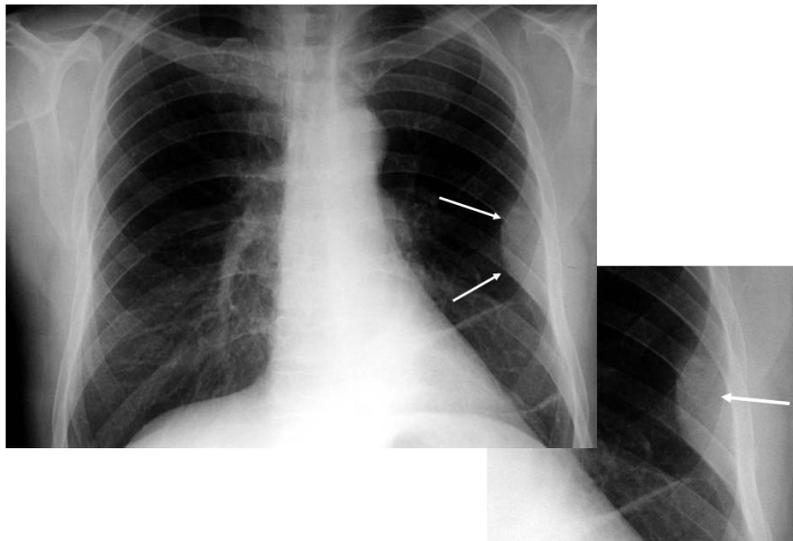


Figure 8 : opacité périphérique avec lyse costale



Figure 9 : surélévation de la coupole gauche



Figure 10 : Masse tumorale postéro basale du LID envahissant les corps vertébraux en regard



Figure 11 : Bourgeon endobronchique

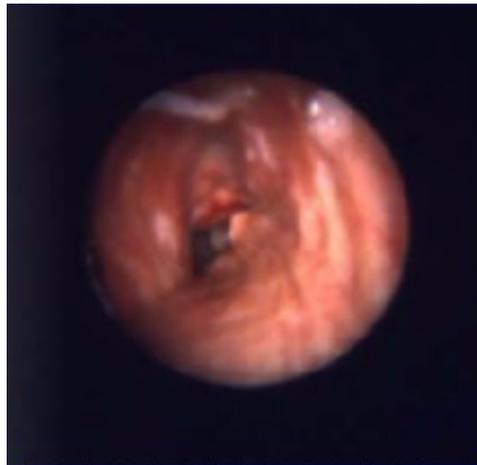


Figure 12 : Infiltration muqueuse réduisant la lumière de la bronche



Figure 13 : élargissement d'un éperon de division bronchique

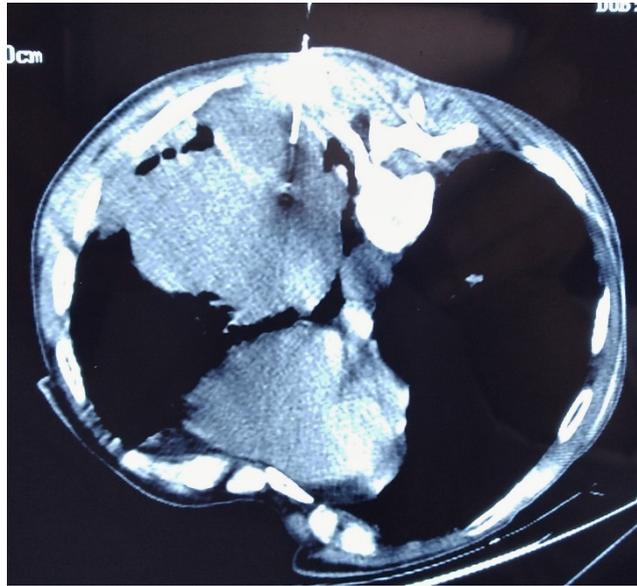


Figure 14 : Ponction biopsie trans-thoracique sous scanner d'une masse tumorale périphérique