

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---



**ANNEE 2008**

**THESE N° 3158**

**CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE  
L'EXPERIENCE DU CHU DE LIMOGES**

THESE



POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2008

PAR

Christophe TRUFFY

Né le 20 avril 1980 à BOULOGNE SUR MER

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

Mr le Professeur Bonnaud F.....Président  
Mr le Professeur Melloni B .....Juge  
Mr le Professeur Clavère P .....Juge  
Mr le Docteur Vincent F .....Juge  
Mr le Docteur Touraine F.....Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESSEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MERLE** Louis (C.S)  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (Sumombre 31/08/2008)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PLOY** Marie-Cécile  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN** Sophie  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DAVIET** Jean-Christophe  
**DRUET-CABANAC** Michel  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**JULIA** Annie  
**LAPLAUD** Paul  
**MOUNIER** Marcelle  
**PETIT** Barbara  
**QUELVEN** Isabelle  
**RONDELAUD** Daniel  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Médecine physique et réadaptation  
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 Anatomie – Chirurgie Digestive  
 Biologie Cellulaire  
 Hématologie  
 Biochimie et Biologie Moléculaire  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Biophysique et Médecine Nucléaire  
 Laboratoire Cytologie et Histologie  
 Biologie Cellulaire  
 Thérapeutique  
 Physiologie

#### **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE

Je dédie ce travail

## **À notre maître et président de thèse**

Monsieur le Professeur Bonnaud François  
Professeur des Universités de Pneumologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse

Nous vous remercions de votre enseignement, de votre disponibilité et de vos qualités humaines,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**À notre jury,**

Monsieur le Professeur Melloni Boris,  
Professeur de Universités de Pneumologie  
Médecin des hôpitaux

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger ce travail,  
Que celui-ci soit le témoignage de notre profond respect.

**À notre jury,**

Monsieur le Professeur Clavère Pierre  
Professeur des Universités de Radiothérapie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail,  
Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**À notre jury,**

Monsieur le Docteur Vincent François,  
Maître de Conférences des Universités de Physiologie  
Praticien Hospitalier

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail,  
Soyez assuré de notre respectueuse considération.

**À notre membre invité,**

Monsieur le Docteur Touraine François,  
Praticien Hospitalier  
Service de Pathologies Respiratoires

Nous vous remercions pour vos qualités humaines et votre constante disponibilité,  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance

**À mes parents,**

Pour votre soutien depuis de longues années

**À mon frère,**

Qui malgré la distance a su rester présent

**À ma grand mère,**

Pour le soutien logistique et moral

**À Julie,**

Qui est toujours là

**À Virgile Gazaille,**

Qui m'a amené à la pneumologie

**À Chantal Decroisette,**

En souvenir des quelques années au Cluzeau

**À Magali Dupuy-Grasset,**

En remerciement de l'apprentissage de la rigueur

**À Jean Martin,**

Souvenir d'un interne de premier semestre

**À Pierre et mes camarades d'internat,**

Pour ces quatre années d'internat et de fortunes diverses...

**Aux Amiénois : Marianne, Baptiste, Aurélie, Emilie, Christian...**

Qui sont restés proches malgré la distance

**Au personnel de pneumologie : Nathalie, Audrey, Aurore, Virginie, Hélène, Amandine, Aurélie, Emilie, Muriel, Magali, Marie-Françoise, Mathieu, Sonia, Fabienne, Solange,**

En remerciement de la qualité du travail parfois réalisé dans des conditions difficiles mais toujours dans la bonne humeur

**Au personnel de la fibroscopie : Annie et Christelle**

En souvenir de multiples expéditions au CHU

**Au personnel d'oncologie médicale,**

Pour m'avoir accueilli il y a 4 ans. À bientôt

**Au personnel des services qui m'ont accueilli au cours de ces années : radiothérapie, radiologie du Cluzeau, réanimation.**

## **SOMMAIRE**

**I. INTRODUCTION**

**II. RAPPEL ANATOMIQUE**

**III. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE**

**VI. ANATOMOPATHOLOGIE**

**V. DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION**

**VI. CLASSIFICATION TNM**

**VII. TRAITEMENT ACTUEL DU CBNPC**

**VIII. CURIETHERAPIE : BASES PHYSIQUES**

**IX. CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE :**

**REALISATION**

**INDICATIONS**

**COMPLICATIONS**

**X. EXPERIENCE DU CHU DE LIMOGES**

**XI. CONCLUSION**

# **I. INTRODUCTION**

Le cancer bronchique primitif est depuis plusieurs années un enjeu de santé publique puisqu'il représente la première cause de mortalité par cancer pour les hommes. En 2005, 30600 nouveaux cas ont été diagnostiqués dont 78% chez l'homme. Il convient de noter que la fréquence de ce type d'affection a été multipliée par quatre chez la femme de 35 à 45 ans en l'espace de 10 ans. Le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer bronchique et malgré des campagnes de prévention régulières associées à une élévation constante des taxes, la consommation demeure importante. D'autre part, l'intoxication tabagique débute de plus en plus tôt dans la vie ce qui s'accompagne d'un rajeunissement des patients avec l'apparition de la maladie dès l'âge de 40 ans.

Ces constatations sont d'autant plus inquiétantes que les résultats des différentes thérapeutiques proposées sont médiocres. La survie, tous stades confondus, n'est que de 14% à cinq ans. Ceci peut être relié au fait que le diagnostic intervient souvent à des stades évolués de la maladie sur le plan loco-régional ou général. Il faut cependant noter une amélioration régulière de la survie depuis ces vingt dernières années grâce à la modernisation de techniques anciennes (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie) et à l'apparition de nouveaux outils (thérapies ciblées).

Certains patients s'inscrivent donc dès le diagnostic sur un traitement à visée palliative, d'autres lors de l'évolution de leur néoplasie pulmonaire. La qualité de vie devient alors l'objectif premier dans la prise en charge. En cancérologie thoracique, l'obstruction bronchique tumorale constitue un obstacle important pour le confort des patients. Celle-ci provoque, en effet, divers symptômes tels que la dyspnée, la toux, les hémoptysies et les surinfections bronchiques à répétition. La curiethérapie endobronchique, en permettant un contrôle rapide et prolongé de l'obstruction bronchique, constitue pour ces patients une option thérapeutique intéressante. Ceci d'autant que les différents progrès techniques réalisés en dosimétrie, en anesthésie et en endoscopie permettent des applications précises des sources radioactives avec un taux d'effets secondaires en diminution constante. D'autre part, si la curiethérapie endobronchique est apparue et s'est développée dans des indications de désobstructions palliatives, de plus en plus d'équipes l'utilisent à visée curative sur des tumeurs in situ ou de petit calibre.

Au cours de ce travail, nous avons repris les différents cas de patients ayant bénéficié d'une curiethérapie endobronchique en Limousin entre 2001 et 2008 avant de réaliser une revue de la littérature internationale.

## **II. RAPPEL ANATOMIQUE**

Il est nécessaire de bien connaître l'anatomie thoracique et notamment de l'arbre trachéo-bronchique avant d'envisager le traitement d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC).

## 1. L'ARBRE TRACHEO-BRONCHIQUE ET LE PARENCHYME PULMONAIRE

L'arbre trachéo-bronchique est l'élément constitutif de la ventilation, et par conséquent, le point d'entrée des agents carcinogènes pulmonaires. Il est formé de la trachée qui se divise, au niveau de la carène, en bronche souche droite et bronche souche gauche.

Chacune de ces deux bronches lobaires se divisent en bronches segmentaires qui ventilent un des segments pulmonaires. Ces derniers sont au nombre de dix dans chaque poumon.

Il existe trois lobes pulmonaires à droite (supérieur, moyen et inférieur) et deux à gauche (supérieur et inférieur). Le territoire apical du lobe supérieur gauche se nomme également *culmen* et sa partie moyenne s'appelle *lingula*. Les segments apicaux des lobes inférieurs sont également appelés segments de *Nelson*.

La ramification bronchique se poursuit avec les bronches sous-segmentaires puis les bronchioles et enfin les bronchioles terminales.

Chaque poumon est entouré d'une plèvre constituée de deux feuillets, un pariétal et l'autre viscéral. Il existe ainsi des scissures constituées par l'accolement de deux feuillets viscéraux. A gauche, une scissure sépare le lobe supérieur du lobe inférieur. A droite, il existe deux scissures : une petite scissure entre le lobe supérieur et moyen, une grande scissure séparant le lobe moyen du lobe inférieur.

Autour de l'arbre trachéo-bronchique, il existe un important réseau lymphatique, ce qui explique en partie la rapide dissémination des cellules cancéreuses.

## 2. LE MEDIASTIN ET LES CHAÎNES GANGLIONNAIRES LYMPHATIQUES

Le médiastin est une région anatomique centrale dans le thorax. Il est limité en haut par la base du cou, latéralement par les plèvres pariétales, en arrière par la colonne vertébrale, en avant par le plastron sterno-costal et en bas par le diaphragme.

Il contient de nombreuses structures anatomiques nerveuses (nerf phrénique, pneumogastrique gauche et droit...), vasculaires (crosse aortique et ses ramifications...) et lymphatiques mais aussi l'œsophage, les reliquats thymiques...

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux chaînes ganglionnaires dont la situation et les trajets de drainage sont primordiaux en cancérologie pulmonaire.

Selon la classification de l'American Thoracic Society, on décrit :

### - les ganglions médiastinaux supérieurs :

- groupe 1 : chaîne médiastinale antérieure transverse
- groupe 2R (pour *Right*) : chaîne médiastinale antérieure droite  
2L (pour *Left*) : chaîne médiastinale antérieure gauche
- groupe 3 : chaîne sous pulmonaire (ou rétro trachéale)
- groupe 4R : chaîne para trachéale droite ou loge de Baréty  
4L : chaîne para trachéale gauche

### - les ganglions aortiques :

- groupe 5 : fenêtre aorto-pulmonaire (ou sous aortique)
- groupe 6 : chaîne de la crosse aortique (ou para aortique)

### - les ganglions médiastinaux inférieurs :

- groupe 7 : chaîne sous-carénaire
- groupe 8 : chaîne médiastinale postérieure (ou para œsophagienne)
- groupe 9 : groupe du ligament pulmonaire

## - les ganglions N1 :

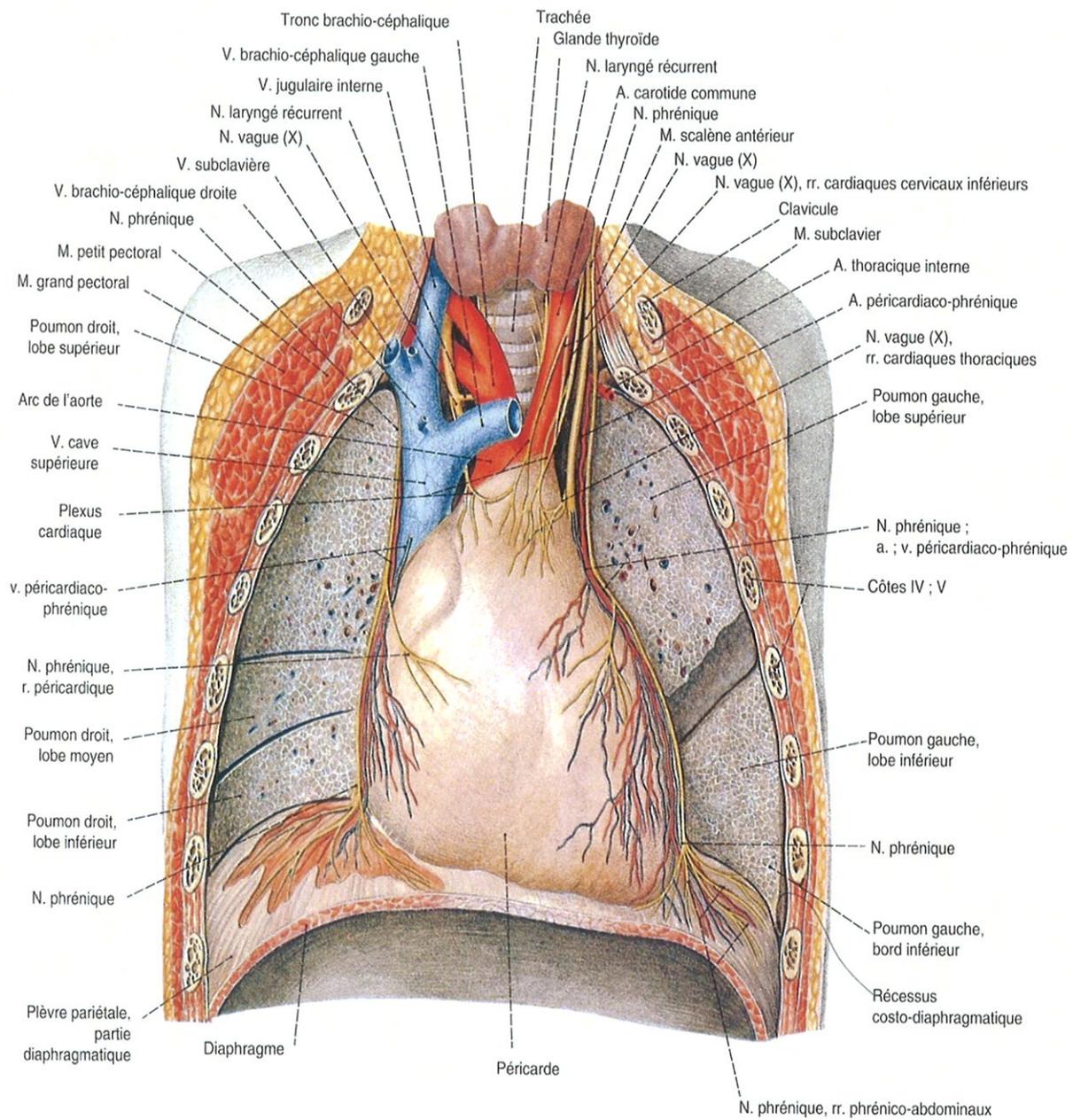
- groupe 10 : hilaires
- groupe 11 : interlobaires
- groupe 12 : lobaires
- groupe 13 : segmentaires
- groupe 14 : sous segmentaires

Dans la pathologie cancéreuse, en plus de l'anatomie des chaînes ganglionnaires du médiastin, il est important de connaître le trajet de drainage lymphatique de chaque lobe pulmonaire (1).

- Drainage du lobe supérieur droit :
  - Chaîne sous-carénaire (35%)
  - Chaîne para trachéale droite (45%)
  - Chaîne médiastinale antérieure droite (15%)
- Drainage du lobe moyen et inférieur droit :
  - Ascendant (85%) : - sous-carénaire (40%)
    - chaîne para trachéale (35%) droite puis indirectement la chaîne médiastinale antérieure droite
    - chaîne para trachéale gauche (10%), ce qui explique la possibilité d'une atteinte controlatérale précoce en cancérologie pulmonaire.
  - Descendant (15%) : - ganglions du ligament triangulaire
    - puis ganglions péri-œsophagiens
- Drainage du lobe supérieur gauche :
  - Chaîne médiastinale antérieure gauche (35%)
  - Chaîne para trachéale gauche (25%)
  - Chaîne sous-carénaire (25%)
  - Chaîne para trachéale droite par l'intermédiaire de la chaîne sous-carénaire (15%), là encore avec une implication majeure en clinique.

- Drainage du lobe inférieur gauche :
  - Ascendant (80%) : - chaîne para trachéale gauche (25%)
    - chaîne sous-carénaire (35%) puis la chaîne médiastinale antérieure gauche, par anastomose
    - chaîne para trachéale droite (20%), par l'intermédiaire de la chaîne sous-carénaire
  - Descendant (20%) : - ganglions du ligament triangulaire
    - ganglions péri-œsophagiens

**Planche anatomique de la cavité thoracique et médiastin (2): fig. 1**



# **III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE**

## 1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Avec 22649 décès en 2000 en France métropolitaine pour les hommes et 4515 pour les femmes, le cancer du poumon est au premier rang (24,5%) des causes de décès par cancer pour l'homme et au troisième rang (7,8%) pour la femme (3). Il est responsable de 7,9% des décès masculins et de 2,2% des décès féminins toutes causes confondues (3).

La connaissance des données sur les nouveaux cas de cancer du poumon est plus complexe. Les registres généraux du cancer existent dans 9 départements métropolitains (Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn), et concernent uniquement les adultes. Cela représente 8,9% de la population générale.

L'incidence est calculée dans ces 9 départements, puis estimée dans les 87 autres départements par modélisation à partir des données de mortalité. Pour l'année 2000, en France métropolitaine, à partir des données des registres, le cancer du poumon se place au deuxième rang des cancers chez l'homme avec 23 152 nouveaux cas estimés et au quatrième rang chez la femme avec 4 591 nouveaux cas (3).

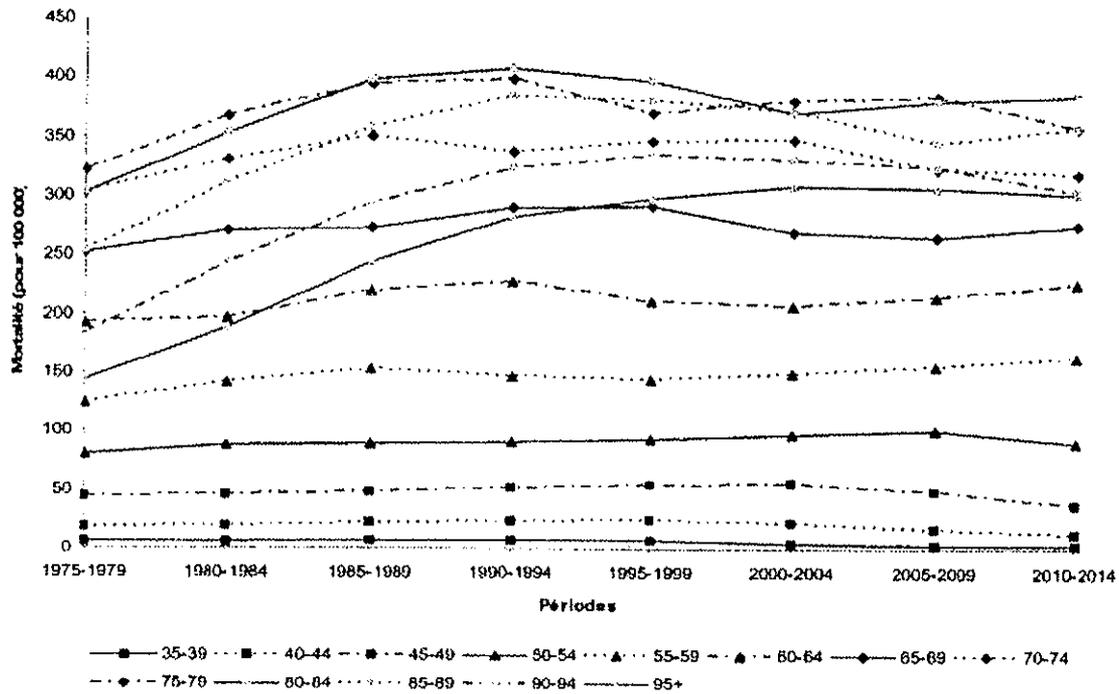
L'évolution sur la période 1980-2000 du taux standardisé de l'incidence était de +0,6% pour l'homme et de +4,4% pour la femme conduisant à un triplement du nombre de cas féminins sur les 20 dernières années, en lien avec la croissance du tabagisme des femmes nées après la seconde guerre mondiale. Ceci remet en cause la poursuite de la progression de l'espérance de vie chez les femmes nées après 1945 (3).

	Hommes	Femmes
<b>Nouveaux cas estimés</b>	23 152	4 591
<b>Rang d'incidence / cancers</b>	2 <sup>ème</sup>	4 <sup>ème</sup>
<b>Taux standardisé d'incidence</b>	+ 0,6 %	+ 4,4 %

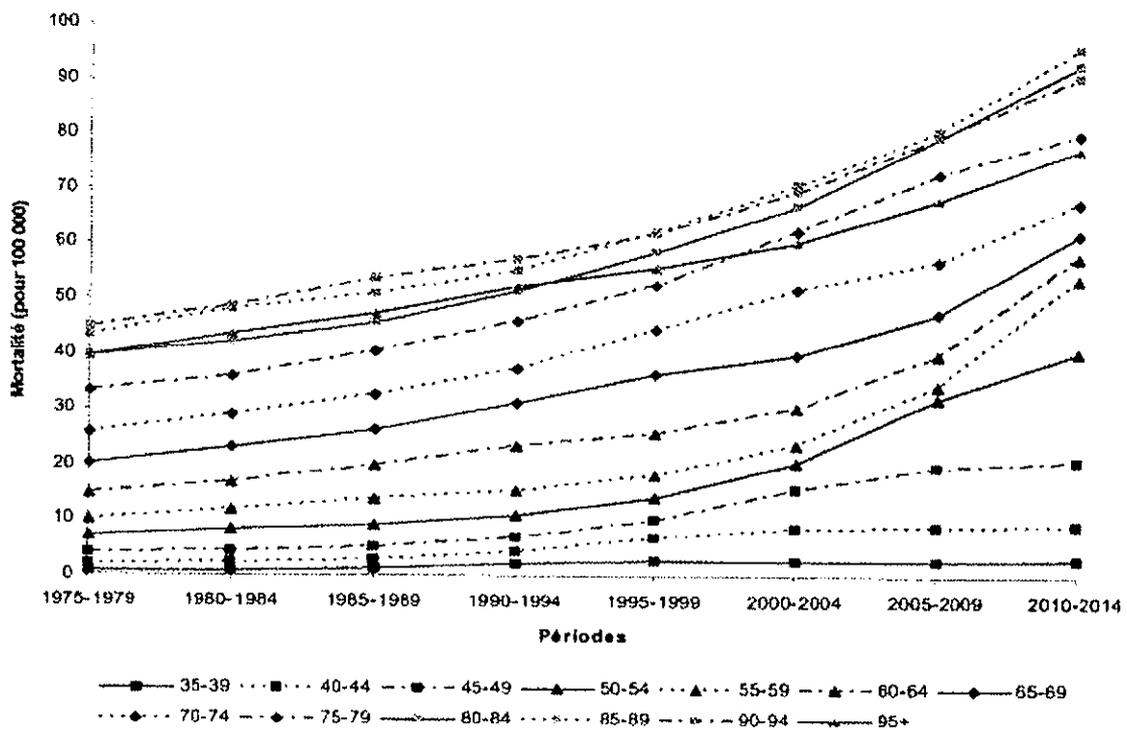
**Tableau 1. Données d'incidence du cancer du poumon en France en 2000.**

Les âges moyens de survenue de cancer du poumon chez l'homme et le femme sont respectivement de 64 et 63 ans (3).

Une étude concernant l'évolution du taux de mortalité par cancer du poumon jusqu'en 2015 a été réalisée par l'INVS en 2005. Ce travail permet de confirmer la progression de la mortalité par cancer du poumon chez la femme dans les années à venir alors que la mortalité stagnera chez l'homme (4). Ceci est à mettre en rapport avec la modification des habitudes tabagiques (augmentation chez la femme et diminution chez l'homme).



**Mortalité par cancer du poumon chez les hommes de 35 à 95 ans et plus : taux spécifiques selon l'âge estimés par un modèle âge-période-cohorte pour les périodes 1975-2015. Fig. 2**



**Mortalité par cancer du poumon chez les femmes de 35 à 95 ans et plus : taux spécifiques selon l'âge estimés par un modèle âge-cohorte pour les périodes 1975-2014. Fig. 3**

Les survies à 1 an et à 5 ans sont respectivement, tous stades confondus, de 43% et de 14%.

## 2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

Le tabac est de loin le premier facteur de risque des trois types histologiques principaux de cancer bronchique (épidermoïde, à petites cellules et adénocarcinomes). Une étude française publiée en 1985 (5) a ainsi retrouvé une relation dose-effet avec la quantité de cigarettes quotidiennes (non fumeurs : OR=1 : moins de 10 cig/j : OR=6,0 [3,5-10,2] ; plus de 40 cig/j : OR=28,8 [15,6-47,4]), et avec la durée du tabagisme (moins de 25 ans : OR=6,4 [3,9-10,5] ; plus de 45 ans : OR=26,2 [16,4-42,0]).

Ces observations ont été confirmées récemment dans une vaste enquête multicentrique européenne portant sur 7609 cas de cancer bronchique et 10431 cas-témoins (6). Une relation positive, fortement significative, a ainsi été mise en évidence avec la durée du tabagisme, la consommation cumulée et la quantité quotidienne de cigarettes, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

A ce titre, l'importance de la durée de la consommation tabagique par rapport à la quantité quotidienne ou cumulée fumée vis-à-vis du risque de cancer bronchique a été soulignée par Hill (7).

D'autres caractéristiques du tabagisme ont été étudiées et montrent une relation significative selon la profondeur de l'inhalation de la fumée, le type de tabac et les différentes sortes de consommation (5).

Par comparaison à un fumeur actif, le sevrage du tabac est toujours bénéfique, car il s'accompagne d'une réduction relative du risque de décès par cancer bronchique, qui apparaît fonction de la durée de l'arrêt du tabagisme (6,8), et ce quels que soient l'âge auquel survient la fin de la consommation tabagique (9), le sexe et la dose cumulée (6).

Une étude cas-témoins récente montre ainsi que l'arrêt du tabagisme à 60, 50, 40 et 30 ans est associé à un risque de développer un cancer bronchique avant 75 ans de respectivement 10%, 6%, 3% et 2 % (10).

Le tabagisme passif est quant à lui associé à un excès significatif de décès par cancer bronchique estimé entre 1,17 et 1,44 selon les méta-analyses (11). Tenant

compte de ces résultats, l'OMS a reconnu définitivement en 2002, le rôle cancérigène pour le poumon de l'exposition passive à la fumée du tabac (12). Le nombre de cancer du poumon survenant chez des non-fumeurs est évalué à 3000 par an aux Etats-Unis (13) et à 1200 par an en Europe (14).

En seconde position après la consommation tabagique, les facteurs professionnels constituent un facteur de risque important du cancer du poumon.

L'exposition à l'amiante est la plus fréquemment impliquée dans le cancer bronchique chez l'homme. Le pouvoir cancérigène de l'amiante a été établi dans les années 1960 (15). Il est désormais acquis que toutes les variétés de fibres d'amiante augmentent le risque de cancer bronchique. Une relation dose-effet a été clairement établie. Elle prend la forme d'une relation linéaire, fonction de la concentration en fibres d'amiante dans le milieu de travail, sans seuil (16). Les industries les plus à risques sont le textile, l'isolation thermique, la fabrication d'amiante-ciment et de matériaux de friction (17). Il convient de noter l'existence d'une interaction de type multiplicatif entre le tabac et l'exposition professionnelle à l'amiante vis-à-vis du cancer bronchique (18).

La silice cristalline a été récemment identifiée comme cancérigène pour l'homme. Les circonstances d'exposition sont nombreuses et représentées par le travail en carrière, les fonderies, l'industrie de la pierre et du verre entre autres. L'association entre silicose et cancer bronchique est actuellement admise, avec un RR variant de 1,3 à 7 selon les études épidémiologiques. Une méta-analyse a estimé l'OR associé au décès par cancer bronchique à 2,2 (2,1-2,4) (11).

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) représentent une catégorie importante des expositions professionnelles à des cancérigènes bronchiques. Les secteurs professionnels les plus concernés sont la production d'aluminium par électrolyse, la cokerie, la fonderie et l'utilisation de bitume avec des OR de l'ordre de 2. Une méta-analyse publiée en 1998 a également observé un risque significativement élevé (OR=1,33 [1,24-1,44]) chez les travailleurs exposés professionnellement à la fumée de diesel (19).

Les composés métalliques tels que l'arsenic, le béryllium, le nickel, le cadmium et le chrome sont associés à un excès significatif de cancer bronchique. Les OR combinés associés à ces expositions varient entre 1,49 3,69 (10). Les travailleurs les plus exposés sont ceux de la métallurgie, particulièrement ceux des fonderies ou des verreries, ainsi que ceux réalisant des travaux d'usinage et de soudures d'alliages spéciaux.

L'exposition aux radio-isotopes, en particulier dans les mines d'uranium (20), mais aussi les rayonnements ionisants eux-mêmes (21) sont également associés à une augmentation de risque de cancer bronchique. Toutefois, le nombre de cas rapportés à l'ensemble de ces expositions reste actuellement faible en Europe (22).

**Tableau 2 :** facteurs professionnels (agents, mélanges ou circonstances d'exposition) identifiés par le CIRC comme cancérigènes certains (I) ou probables (IIA) chez l'homme. d'après IARC, 1999 (23) et Pairon (17)

<b>FACTEURS PROFESSIONNELS</b>	<b>CIRC</b>
Amiante	I
Arsenic et dérivés	I
Béryllium et dérivés	I
Bischlorométhyléther, chlorométhylméthyléther	I
Cadmium et dérivés	I
Chlorure de vinyle	I
Dérivés chlorés du toluène et chlorure de benzoyle	IIA
Chrome hexavalent	I
Formaldéhyde	IIA
Gaz moutarde	I
Dérivés du nickel	I
Papillomavirus (16 et 18)	I
Radon et produits de filiation	I
Silice cristalline	I
Talc contenant des fibres asbestosiques	I
2,3,7,8 tétrachlorodibenzo(para)dioxine	I
Pulvérisation et application d'insecticides arsénicaux	I
Brouillard d'acide fort contenant de l'acide sulfurique	I
Industrie du caoutchouc	I
Mine d'hématite (radon)	I
Peintres	I
Verrerie d'art	IIA
Fonderie de fonte et d'acier	I

# **IV.**

# **ANATOMOPATHOLOGIE**

La très grande majorité des cancers broncho-pulmonaires (environ 95%) sont représentées par des tumeurs épithéliales. Parmi ces dernières, on en distingue trois types différents : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les tumeurs neuroendocrines (18). Les autres variétés histologiques regroupent les sarcomes, les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes inclassables...

## **1. LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES :**

Ce sont des tumeurs épithéliales malignes, avec différenciation malpighienne qui se présente sous la forme d'une élaboration de kératine et/ou de ponts d'union inter-cellulaires. Ils sont plus ou moins bien différenciés selon que la kératinisation est évidente ou non. On accepte la présence de rares cellules muco-sécrétantes en leur sein.

La classification de l'OMS individualise quatre variantes :

- papillaire
- à cellules claires
- à petites cellules (qu'il faut distinguer des carcinomes neuroendocrines à petites cellules sur la cytologie des éléments, leur immuno-phénotype et la présence de kératinisation)
- basaloïde en raison de la disposition des cellules tumorales en palissade à la périphérie des massifs qui constituent ce type, rappelant la morphologie des carcinomes baso-cellulaires cutanés.

## **2. LES ADÉNOCARCINOMES**

Ce sont des tumeurs malignes épithéliales d'architecture glandulaire et/ou avec muco-sécrétion intracytoplasmique. Ils sont le plus souvent polymorphes, avec coexistences dans la plupart des cas de territoires d'architecture très différente et de degré variable de mucosécrétion.

Il y a cinq sous-types répertoriés :

- acineux
- papillaire
- bronchiolo-alvéolaire
- solide
- mixte

La définition du carcinome bronchiolo-alvéolaire est depuis 1999 beaucoup plus restrictive (24). Il s'agit d'un cancer rarer représentant 3% de l'ensemble des cancers bronchiques. Il s'agit d'une prolifération tumorale de cellules mucineuses ou non mucineuses (pneumocyte de type II), possédant des critères cytologiques de malignité se développant à la surface des alvéoles sans réaction stromale ni infiltration des parois inter-alvéolaires, dont la vascularisation et le réseau élastique sont conservés. Cette définition implique que désormais le carcinome bronchiolo-alvéolaire est considéré comme une tumeur non infiltrante et donc à priori de bon pronostic puisque sans pouvoir métastasiant. Un diagnostic définitif ne peut être porté que sur une pièce opératoire puisque la taille des biopsies obtenues en endoscopie ne permet pas d'exclure un contingent invasif au sein de la tumeur. Il existe deux types de carcinome bronchilo-alvéolaire : les mucineux et les non-mucineux.

Les adénocarcinomes bronchiques ont toujours posé un problème de diagnostic différentiel vis-à-vis de métastases pulmonaires de tumeurs digestives, rénales ou génitales. L'immunohistochimie apporte aujourd'hui aux cliniciens une aide précieuse en mettant en évidence l'expression ou la non expression du TTF-1 (Thyroid Transcriptor Factor 1) qui est exprimé par 85% des adénocarcinomes pulmonaires primitifs mais dans aucun des carcinomes métastatiques à l'exception de certaines formes de cancers thyroïdiens.

### **3. LES CARCINOMES NEUROENDOCRINES**

La classification des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires représente un problème difficile pour le pathologiste. Ces tumeurs présentent un large spectre d'agressivité qui justifie de distinguer quatre entités : le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique, le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules.

Le carcinoïde typique est une tumeur d'architecture endocrine typique à stroma très vascularisé, constituée de cellules monomorphes, de taille moyenne, avec moins de deux mitoses pour deux mm<sup>2</sup>, sans nécrose et mesurant au minimum 0,5 cm.

Le carcinoïde atypique est une tumeur de morphologie carcinoïde comportant entre deux et dix mitoses pour deux mm<sup>2</sup>, avec présence en son sein d'une nécrose souvent focale. Si le terme atypique est synonyme d'une plus grande agressivité, avec présence de métastases ganglionnaires médiastinales dans 30 à 50% des cas, Travis met néanmoins l'accent sur le fait que toutes les tumeurs carcinoïdes sont potentiellement malignes, quel que soit leur aspect microscopique (25).

Le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules présente un comportement clinique et un pronostic qui le rapproche du carcinome à petites cellules. C'est une tumeur de morphologie neuro-endocrine, d'index mitotique élevé (11 mitoses ou plus pour 2 mm<sup>2</sup>), avec présence d'une nécrose souvent étendue, mais ayant par ailleurs les caractères cytologiques d'un carcinome non à petites cellules : grande taille des cellules, à forme polygonale, observation d'un rapport nucléocytoplasmique faible de 5/10. La microscopie électronique montre la présence de granules neurosécrétoires.

Le carcinome neuro-endocrine à petites cellules est une tumeur constituée de cellules de petite taille (inférieure au diamètre de trois petits lymphocytes). Les cellules ont une forme ronde ou fusiforme, leur cytoplasme est peu abondant et le noyau a une chromatine granuleuse sans nucléole proéminent. Les mitoses sont très nombreuses. Le stroma de type neuro-endocrine est richement vascularisé avec des zones de nécrose. Les marqueurs neuro-endocrines les plus utilisés et les plus spécifiques sont la chromogranine-A, la synaptophysine et le NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule encore appelé CD56). Ces marqueurs ne sont cependant pas constamment exprimés. Il convient de noter que le TTF-1 marque pratiquement tous les cancers pulmonaires à petites cellules (26,27).

#### **4. LES AUTRES TUMEURS**

Ce sont des tumeurs plus rares, regroupant les carcinomes pseudo-sarcomateux à cellules fusiformes et/ou géantes, le carcinosarcome, le blastome pulmonaire et la tumeur biphasique.

**Tableau 3 : Classification histologique des carcinomes broncho-pulmonaires. OMS 1999 (28)**

- 1. carcinome épidermoïde**
  - a. papillaire
  - b. à cellules claires
  - c. à petites cellules
  - d. basaloïde
- 2. carcinome à petites cellules**
  - a. carcinome à petites cellules composites
- 3. adénocarcinome**
  - a. acineux
  - b. papillaire
  - c. bronchiolo-alvéolaire :
    - non mucineux (Clara/pneumocyte type II)
    - mucineux
    - mixed mucineux/non mucineux ou intermédiaire
  - d. adénocarcinome solide à sécrétion mucineuse
  - e. mixtes
  - f. variantes :
    - adénocarcinome bien différencié de type foetal
    - mucineux colloïde
    - cystadénocarcinome mucineux
    - à cellules en bague à chaton
    - à cellules claires
- 4. carcinome à grandes cellules**
  - a. carcinome neuroendocrine à grandes cellules, composite
  - b. carcinome basaloïde
  - c. carcinome lympho-epithelial like
  - d. carcinome à cellules claires
  - e. carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde
- 5. carcinome adéno-squameux**
- 6. carcinome pléiomorphe, sarcomatoïde ou avec éléments sarcomateux**
  - a. carcinome à cellules fusiformes et/ou géantes
  - carcinome pléiomorphe

- carcinome à cellules fusiformes
- carcinome à cellules géantes
  - b. carcinosarcome
  - c. blastome (blastome pulmonaire)
- 7. tumeur carcinoïde**
  - a. carcinoïde typique
  - b. carcinoïde atypique
- 8. carcinome de type glandes salivaires**
  - a. carcinome muco-épidermique
  - b. carcinome adénoïde kystique
  - c. autres
- 9. carcinomes inclassables**

# **V. DIAGNOSTIC ET BILAN**

## **D'EXTENSION**

Le diagnostic de cancer bronchique comprend deux étapes principales, l'obtention d'un fragment de tissu tumoral pour étude anatomopathologique et réalisation d'un bilan d'extension intra et extra-thoracique.

## **1. RECHERCHE D'UNE PREUVE HISTOLOGIQUE :**

### **1.1 : examen cytologique de l'expectoration :**

Si l'intérêt de la cytologie de l'expectoration est discuté dans les programmes de dépistage, il en est différemment dans la pratique quotidienne : elle possède une bonne valeur diagnostique avec un risque de faux-positifs très faible lorsque l'examen est réalisé dans de bonnes conditions (recueil matinal sur 3 ou 5 jours ; recueil sur 24 heures dont le rendement est optimal après une endoscopie (29). Cette technique est peu pratiquée en France comparativement au Japon.

### **1.2 : endoscopie bronchique :**

L'endoscopie souple occupe une place majeure dans l'obtention du diagnostic de certitude grâce à la flexibilité et au faible calibre des matériels disponibles qui permettent une exploration très distale de l'arbre trachéo-bronchique. (30,31). Le respect des contres-indications liées aux troubles de l'hémostase, aux hypoxies sévères, et celui des bonnes pratiques énoncées par les sociétés savantes en font un examen indispensable (32), acceptable par tous les patients sous anesthésie locale.

Il existe plusieurs méthodes de prélèvement qui présente chacune des rendements différents. Le lavage bronchique, le brossage bronchique, les biopsies endobronchiques présentent respectivement des rendements de 68%, 72% et 80%. Il convient de noter que les rendements de ces différentes techniques varient en fonction de la localisation de la tumeur au niveau de l'arbre trachéo-bronchique. Le rendement augmente pour les tumeurs proximales et diminuent pour les tumeurs distales (33,34). Le rendement diagnostique de la pince à biopsie est de l'ordre de 90% pour les tumeurs proximales, à condition de réaliser au moins trois prélèvements sur le même site (35,36). Les échecs sont liés au caractère nécrotique des tumeurs, à la présence de sang, à une topographie distale, à un siège latéral de la tumeur qui la rend peu accessible à la pince, ou à un aspect de compression extrinsèque (37). Peu d'études

concernent le lavage broncho-alvéolaire mais il semble utile dans les formes périphériques notamment en cas de cancer bronchiolo-alvéolaire (38,39).

L'endoscopie bronchique permet également de rechercher une éventuelle deuxième localisation endobronchique (40) dont la fréquence de découverte est potentialisée par les techniques d'autofluorescence (41) permettant la mise en évidence de lésions précoces de type micro-invasif ou in-situ (42).

### **1.3 : ponction transthoracique :**

En cas d'échec des techniques précédentes ou devant une tumeur de siège périphérique ou de petite taille, le recours à la ponction transthoracique, guidée par échographie ou par tomodensitométrie est nécessaire (43,44). Les complications (pneumothorax, hémoptysie) sont de l'ordre de 5%. Les contre-indications sont l'absence de coopération du patient, les troubles de l'hémostase, l'insuffisance respiratoire sévère et le poumon unique (33,45,46).

### **1.4 : ponction ganglionnaire transbronchique :**

La ponction ganglionnaire transbronchique à l'aiguille de Wang, réalisée au cours d'un examen endoscopique, permet, après repérage par analyse des coupes tomodensitométriques, de faire une analyse cytologique (47). Le repérage des aires ganglionnaires peut être facilité par l'utilisation d'un écho-endoscope par voie trans-oesophagienne ou trans-bronchique. Les complications hémorragiques sont exceptionnelles mais il s'agit d'une technique opérateur dépendant (48,49). Cette technique ne permet cependant pas d'obtenir des données concernant le nombre de ganglions atteints ni l'éventuelle effraction capsulaire.

### **1.5 : prélèvements chirurgicaux :**

La médiastinoscopie consiste, sous anesthésie générale, à pratiquer une incision sus-sternale pour aborder les aires ganglionnaires médiastinales avec une très faible morbidité. La sensibilité est de l'ordre de 90%, tandis que la spécificité est de 100%. Cet examen permet en outre la recherche d'une effraction capsulaire (50,51).

Devant une tumeur périphérique, il peut s'avérer judicieux de réaliser un thoracoscopie vidéo-assistée. De même, devant une tumeur associée à un épanchement pleural dont la nature maligne n'a pu être affirmée par ponction du liquide ou par biopsie pleurale à l'aiguille, la thoracoscopie permet sous contrôle de la vue de réaliser des biopsies guidées. Une symphyse par talcage peut être réalisée après vidange complète de la cavité pleurale (52,53).

Par ailleurs, il est possible de réaliser un diagnostic de cancer bronchique primitif par ponction ou biopsie-exérèse d'une adénopathie cervicale ou axillaire, voire de toutes autres localisations secondaires.

## **2. BILAN D'EXTENSION :**

### **2.1 : au niveau intra-thoracique :**

La radiographie thoracique est un prolongement immédiat de l'examen clinique. Cet examen impose des conditions de réalisation très précises : voltage supérieur à 120 kV, distance foyer/film égale à deux mètres, filtre ou couple écran/film adapté, réalisation en inspiration, en apnée et en position debout. Comme il s'agit d'une radiographie thoracique et non pas seulement d'une radiographie pulmonaire, la lecture doit être complète, méthodique et nécessite une étude systématique du parenchyme, des lignes médiastinales et du cadre osseux thoracique. Muhm (54) a montré que sur des examens systématiques effectués tous les quatre mois chez des patients à risque, 65% des lésions étaient déjà présentes sur les clichés antérieurs. Woodring (55) souligne l'importance des conditions de lecture d'un cliché standard et recommande une double lecture des clichés, une comparaison systématique avec les clichés antérieurs et des qualités de négatoscope satisfaisantes.

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est l'examen essentiel pour permettre l'évaluation anatomique des lésions au niveau tumoral et ganglionnaire la plus précise possible. Il convient de noter que cet examen doit s'accompagner de l'injection de produit de contraste iodé pour une bonne différenciation des structures vasculaires. Cette injection implique plusieurs risques : risque allergique nécessitant une prévention par anti-histaminique et hydroxyzine, risque rénal particulièrement en cas de facteurs favorisant (insuffisance rénale préexistante organique ou fonctionnelle, diabète,

déshydratation, déplétion sodée, usage de drogues néphrotoxiques). Il convient de respecter un intervalle de 4 à 5 jours entre deux examens nécessitant l'injection de produits de contraste iodé, prévention du risque d'acidose lactique par interruption des biguanides dans les 48 heures qui suivent l'injection.

Le TDM apporte au niveau thoracique une sémiologie variée faite d'éléments de sensibilité et de spécificité variables :

- évaluation de la taille : elle est un des critères de différenciation T1 versus T2. Elle doit être évaluée dans les trois plans. La dimension est mesurée sur des coupes en fenêtre médiastinale
- évaluation de l'atteinte médiastinale : on doit apprécier l'existence d'une atteinte péricardique, d'une infiltration de la graisse médiastinale (56), évaluer la distance de la tumeur par rapport à la carène, mesurée sur une coupe passant par l'orifice des deux bronches souches. Le TDM doit également s'efforcer de distinguer les atteintes évoquant l'envahissement de l'œsophage, des vaisseaux aortiques ou pulmonaires et des cavités cardiaques. Le meilleur critère semble être la présence d'un bourgeon endoluminal, d'un contact circonférentiel de la tumeur avec l'organe incriminé. Rendina (57) rapporte une sensibilité de 69% avec une spécificité de 72%, dans l'évaluation de l'atteinte médiastinale, en choisissant comme critère trois cm d'accolement, un contact supérieur de 90° avec les vaisseaux et une irrégularité de l'interface tumeur/vaisseaux.
- évaluation de l'extension à la plèvre : la présence d'un épanchement n'est pas un élément d'orientation. La présence d'un contact de la tumeur de plus de trois cm avec la plèvre, des angles de raccordement obtus et un épaississement pleural sont des critères plus spécifiques (58).
- extension pariétale ; une lyse costale ou une masse extrapleurale sont des éléments spécifiques mais peu sensibles (58). La disparition du liseré graisseux extrapleurale, une plèvre épaissie avec un contact tumoral prolongé, peuvent être d'autres éléments évocateurs d'une atteinte extrapleurale.
- l'atteinte ganglionnaire existe chez 80% des patients lors du bilan initial. Les performances diagnostiques du TDM sont évaluées dans la littérature entre 40 et 80% (59,60). Des ganglions normaux peuvent, en effet, être le siège

de micrométastases et des adénomégalies peuvent être simplement inflammatoires.

## **2.2 : au niveau extra-thoracique :**

Les données de l'interrogatoire et l'examen physique représentent la première étape de ce bilan et sont susceptibles de guider la prescription d'examen complémentaires. Les sites extra-pulmonaires les plus fréquemment atteints sont le foie, le cerveau, le squelette et les glandes surrénales (61).

Sur le plan cérébral, la probabilité d'une atteinte cérébrale est faible en l'absence de signes cliniques. L'étude de Kormas a ainsi permis la mise en évidence de 3% de patients métastatiques au niveau cérébral sur une série de patients asymptomatiques (62). Le TDM cérébral ne sera donc réalisé qu'en cas de point d'appel neurologique (63).

Sur le plan osseux, la scintigraphie est l'examen privilégié pour le dépistage de lésions secondaires. Elle permet l'exploration de la totalité du squelette mais sa valeur prédictive positive est limitée par la mise en évidence de multiples lésions bénignes. Au contraire, sa valeur prédictive négative en l'absence d'anomalie clinique est de l'ordre de 90% (64). On considère donc que cet examen est à réaliser en cas de point d'appel clinique et que la mise en évidence d'une lésion suspecte doit faire réaliser des explorations d'imagerie complémentaire (type radiographie standard ou IRM).

Sur les plans hépatique et surrénalien, lors de la réalisation du TDM thoracique, il est utile de réaliser des coupes abdominales hautes pour étudier le parenchyme hépatique ainsi que les deux glandes surrénales. Pour mémoire, il convient de noter que la présence d'un nodule surrénalien ne préjuge pas de sa nature métastatique puisque Porte dans une étude a montré que sur 443 patients opérables d'une néoplasie bronchique, 32 présentaient une masse surrénalienne dont seulement 18 étaient métastatiques (65).

## **2.3 : rôle de la TEP-TDM :**

Il s'agit d'une technique d'imagerie métabolique récente qui a pris en quelques années une place fondamentale dans la prise en charge des patients atteints d'une néoplasie pulmonaire. Cette technique utilise l'injection d'un traceur radioactif (le <sup>18</sup>F-

FDG) qui entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules cancéreuses, ce qui permet leur visualisation. Cet examen est reconnu comme bénéfique à l'unanimité des experts avec l'appui de méta-analyses de bonne qualité selon les SOR, en cas de lésion pulmonaire de plus de 10 mm, sans critère de malignité sur le reste de l'imagerie, avec une sensibilité et spécificité de plus de 90%. Le TEP-TDM est également reconnu comme utile si la lésion est inférieure à 10 mm. A noter la présence de faux-négatifs pour des tumeurs de faible activité métabolique (carcinome bronchiolo-alvéolaire, tumeur carcinoïde). A l'inverse, les lésions inflammatoires fixent intensément le 18F-FDG : une pneumonie, un abcès, une sarcoïdose, une tuberculose ou une pneumoconiose peuvent par exemple être à l'origine de faux-positifs. Le TEP-TDM est une technique validée dans le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules. D'autre part, l'acquisition séquentielle, en un seul positionnement du patient, des images dans les deux modalités TEP et TDM est possible sur un appareil unique. Ceci permet une meilleure localisation anatomique des foyers d'hyperfixation. L'appréciation de l'extension tumorale est également facilitée par le TEP-TDM puisqu'il permet de différencier un T3 d'un T4, une masse tumorale d'un trouble ventilatoire d'aval (intérêt en radiothérapie pour déterminer les volumes d'irradiation), et de détecter une extension pleurale ou des nodules parenchymateux pulmonaires (66,67).

### **3. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES**

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) ne font pas à proprement parler partie du bilan d'extension de la maladie, mais elles permettent d'évaluer la fonction respiratoire du patient, donnée indispensable pour la décision thérapeutique ultérieure.

Les EFR comprennent classiquement : la mesure par spirométrie des volumes pulmonaires et des débits ventilatoires forcés, l'étude de la mécanique respiratoire, les gaz du sang et la capacité de transfert de l'oxyde de carbone.

Les techniques de spirométrie permettent de différencier des volumes pulmonaires dits mobilisables et des volumes non mobilisables :

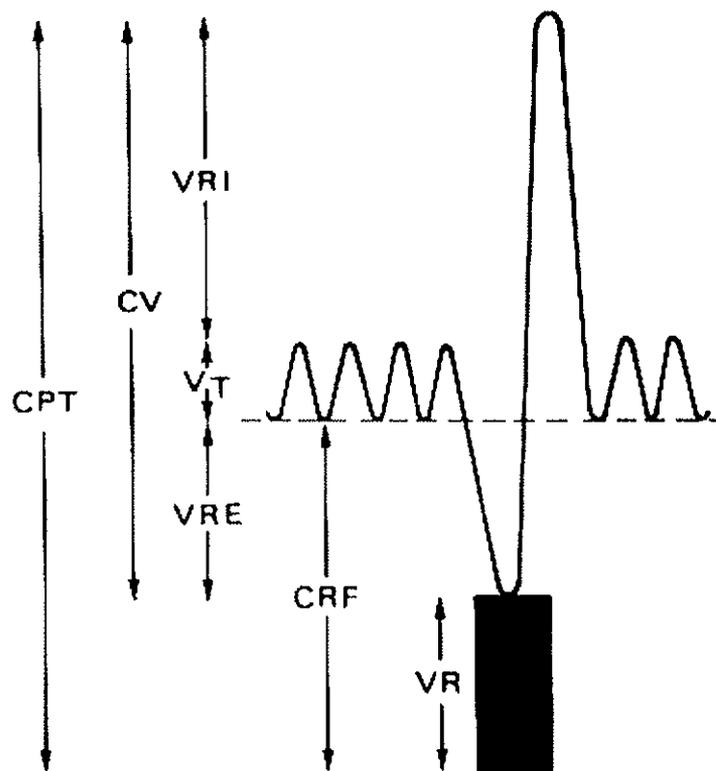
- Les volumes mobilisables sont représentés par la capacité vitale lente et forcée (CVL et CVF), la ventilation maximale minute, le volume courant, les volumes de réserves inspiratoire et expiratoire.

- Les volumes non mobilisables sont mesurés par pléthysmographie ou par dilatation d'un gaz inerte inhalé. Ils sont constitués de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR).

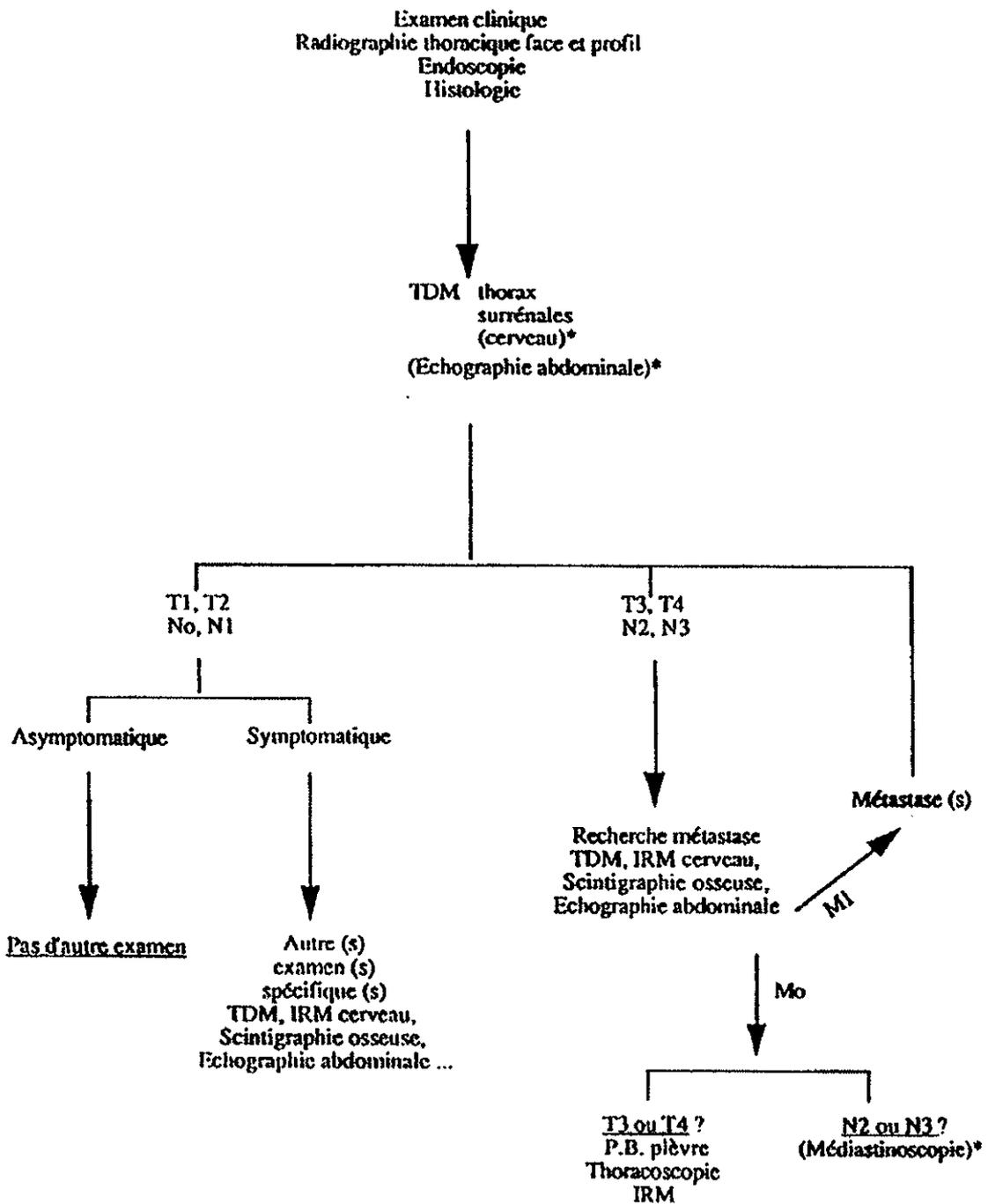
- La somme de la capacité vitale et du volume résiduel représente la capacité pulmonaire totale (CPT)

- Les débits expiratoires et inspiratoires sont mesurés sur des courbes débit-volume ou volume-temps. Ainsi, on différencie la capacité vitale forcée, le volume expiré maximal par seconde (VEMS), le volume inspiré maximal par seconde, (VIMS), le débit de pointe (DP) et les débits maximaux intermédiaires expiratoires et inspiratoires.

**Subdivision des volumes pulmonaires (68) Fig. 4**



Les EFR ont donc un rôle prépondérant en pré-thérapeutique en objectivant les possibilités de résection pulmonaire ou d'irradiation. Elles peuvent également faire envisager une préparation par bronchodilatateur ou kinésithérapie pour diminuer les complications respiratoires post-opératoires.



( ) \* : pas de consensus

# **VI. CLASSIFICATION TNM**

Le système est à la base de la classification internationale des cancers bronchiques. Il a été introduit initialement par Denoix en 1946, mais il est réellement utilisé en clinique depuis 1974. Depuis, il a été modifié à plusieurs reprises (1986 et 1997).

## 1. DESCRIPTION (69)

### Tumeur (T) :

Tx : tumeur non évaluable, ou prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le lavage bronchique mais non visualisée par l'imagerie ou la bronchoscopie

T0 : absence de tumeur évidente

Tis : carcinome *in situ*

T1 : tumeur  $\leq 3$  cm dans sa plus grande dimension, entourée de poumon ou de plèvre viscérale, sans atteinte endoscopique plus proximale que la bronche lobaire

T2 : tumeur  $\geq 3$  cm dans sa plus grande dimension, ou atteignant la bronche souche  $\geq 2$  cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associé à un trouble de ventilation étendu à la région hilare, sans intéresser le poumon entier

T3 : tumeur quelle que soit sa taille qui envahit la paroi thoracique (apex compris), le diaphragme, la plèvre médiastinale, ou le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche  $< 2$  cm de la carène, mais sans atteinte de la carène, ou associée à un trouble de ventilation du poumon entier

T4 : tumeur quelle que soit sa taille qui envahit le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique néoplasique, ou accompagnée d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites situé(s) dans le même lobe que la tumeur principale

Extension lymphatique (N pour Nodes) :

Nx : ganglions lymphatiques régionaux non évaluables

N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastases ganglionnaires homolatérales péri bronchiques et/ou hilaires, ganglions intra pulmonaires envahis par extension tumorale directe de contiguïté

N2 : métastases ganglionnaires médiastinales homolatérales et/ou sous-carinaires

N3 : métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales, hilaires controlatérales, scaléniques homo ou controlatérales, ou sus-claviculaires

Métastase (M) :

Mx : statut métastatique à distance non évaluable

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase à distance, y compris les nodules pulmonaires homo latéraux situés dans un lobe différent de la tumeur principale

À cette classification TNM correspond certains sous-groupes cliniques répartis en stades de pronostic et de gravité croissante (34).

<u>Stade</u>	<u>TNM</u>
0	<i>in situ</i>
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0
	T3N0M0
IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
IIIB	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
	T4N3M0
IV	T1 à 4 N0 à 3 M1

## 2. DISCUSSION

La survie des patients atteints d'un cancer du poumon reste médiocre et ne s'est que peu modifiée au fil des années. Elle est avant tout fonction de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Le classement du cancer (staging) dans une catégorie prédéfinie repose sur l'identification de la taille, de la localisation et du degré d'invasion locale de la tumeur primitive, ainsi que sur la recherche d'un envahissement ganglionnaire régional et de localisation(s) secondaire(s) à distance. La classification TNM décrite ci-dessus est applicable à tous les cancers même si l'habitude a fait

qu'elle n'est plus utilisée pour les cancers bronchiques à petites cellules qui sont simplement séparés en deux catégories : la forme localisée au thorax et la forme disséminée.

Le stade I regroupe l'ensemble des cancers dont le diamètre ne dépasse pas 3 cm. Comme il est probable qu'un nombre croissant de petits cancers (de moins de 1,5 cm voire infracentimétriques) seront désormais détectés en raison de la réalisation d'exams tomodensitométriques de dépistage et que le pronostic est d'autant meilleur qu'ils sont petits (70,71), il a été décidé de subdiviser le T1 en T1a et T1b dans la nouvelle classification TNM (Cf chapitre correspondant).

Le stade IIB regroupe, au vu d'une survie globalement similaire, à la fois les cancers classés T2N1M0 et ceux classés T2N0M0. Or la problématique thérapeutique n'est pas la même dans les deux situations ; d'un côté on trouve un stade II classique, celui des tumeurs N1, dont le pronostic est lié à l'atteinte ganglionnaire, et de l'autre côté les tumeurs T3N0 qui peuvent faire discuter de l'intérêt d'une irradiation post-opératoire lorsqu'il y a envahissement de la plèvre pariétale. Il faut en outre distinguer les tumeurs classées T3N0 par atteinte pariétale des tumeurs qui doivent ce classement à leur proximité de la carène ou à une invasion de la plèvre médiastinale, du péricarde ou du diaphragme et dont les malades qui en sont atteints font preuve d'une survie bien inférieure à celle des représentants du premier groupe (72). D'autre part les ganglions N1 ne témoignent pas du même potentiel évolutif selon qu'ils sont cachés au sein du lobe pulmonaire, de meilleur pronostic, ou qu'ils sont en position hilair (73,74). Il convient de noter qu'une étude du RTOG (75) a rapporté que les patients classés T3N0 par atteinte pariétale et traités par radiothérapie ont un pronostic péjoratif par comparaison à celui des sujets classés IIIA. Ce résultat est donc en contradiction avec la classification actuelle.

Le stade III regroupe également des situations extrêmement hétérogènes et qui ne sauraient justifier aujourd'hui d'une réponse unique. Ainsi les sujets ayant une atteinte ganglionnaire N2 doivent être séparés entre ceux dont l'envahissement est minime, de découverte histopathologique postopératoire, et ceux dont la nature maligne est déjà connue au stade pré-thérapeutique. Ces deux catégories ont en réalité un pronostic totalement différent (76) et imposent l'adoption de stratégies thérapeutiques différentes (77). Schématiquement, on peut admettre que les premiers justifient d'une indication chirurgicale alors que celle-ci est discutable chez les seconds. Les cancers T4 qui rentrent dans le groupe des IIIB sont classiquement inopérables. Cependant, ils

peuvent faire l'objet dans des cas sélectionnés, éventuellement après un traitement d'induction par radio et/ou chimiothérapie (78), d'une intervention chirurgicale, essentiellement lorsqu'ils appartiennent au cadre des cancers T4N0M0. Ainsi, l'envahissement de la veine cave supérieure peut faire l'objet d'une résection avec pontage prothétique veineux (79,80). L'envahissement de la carène ou de la partie inférieure de la trachée peut faire l'objet d'une résection avec réanastomose directe trachéobronchique (81). Enfin, une approche combinée avec une équipe orthopédique peut également autoriser, dans de rares cas, la résection d'un cancer envahissant le rachis (82). L'association d'un épanchement pleural malin à la tumeur fait classer celle-ci en T4, ce qui l'inclut dans le stade IIIB. Or le traitement de ces tumeurs (appelées wet IIIB par les anglo-saxons) ne peut reposer, comme pour les stades IV, que sur la chimiothérapie (plus ou moins l'indication d'un talcage chirurgical). D'autre part le pronostic de ces patients n'est pas significativement différent des patients métastatiques (83).

**Tableau 4 : sous-groupes pronostiques et thérapeutiques (39).**

STADE I	STADE II		STADE III			STADE IV
	A	B	A	B	C	
T1NO	T1N1	T3NO	T3N1	T4 <sup>1</sup> NO-N2	T4 <sup>2</sup> NO-N3	T1-T4NO-N3M1
T2NO	T2N1		T1-T3mN2	T1-T3cN2	T1-T4 N3	
<b>Chirurgie initiale</b>				<b>Induction</b>	<b>Pas de chirurgie</b>	

Le groupe « induction » réunit des patients dont le pronostic après chirurgie seule est très défavorable, et où la place de la chimio-radiothérapie reste à préciser.

Cependant, cette subdivision est très discutée car il n'existe pas, à ce jour, de preuve concernant l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie en néo-adjuvant.

Ces différentes classifications thérapeutiques sont encore imparfaites car elles ne prennent pas en compte un des facteurs essentiels de la réussite du traitement : l'état

général du patient (le Performans Status d'après l'OMS). En effet, entre l'âge physiologique du patient et les éventuelles contre-indications opératoires (comorbidités associées, capacité respiratoire trop limité pour réaliser une exérèse...), peu de patients pourront réellement bénéficier d'une chirurgie à visée curative.

Tableau 5 : Lababede O et al. Chest 1999 ; 115 : 233-35

**TNM STAGING OF LUNG CANCER**

Supraclavicular	Scalene(ipsi-/contralateral)		Mediastinal		Subcarinal	Hilar		Peribronchial (ipsilateral)	LYMPH NODE (N)
	(contralateral)	(ipsilateral)	(contralateral)	(ipsilateral)		(contralateral)	(ipsilateral)		
+	/	+	/	+		/	+		<b>N3</b>
-	-	-	-	+ &/ +		-	-		<b>N2</b>
-	-	-	-	-		-	+ &/ +	*	<b>N1</b>
-	-	-	-	-		-	-	-	<b>N0</b>

<b>Stage 0</b> ( Tis, N0, M0 )				
<b>METASTASES (M)</b> <b>M0 : Abscent</b> <b>M1 : Present</b> Separate metastatic tumor nodule(s) in the ipsilateral nonprimary-tumor lobe(s) of the lung also are classified M1				
<b>Tis : Carcinoma in situ</b>				
<b>Staging is not relevant for Occult Carcinoma (Tx, N0, M0)</b>				
* Including direct extension to intrapulmonary nodes				
** Including superior sulcus tumor				
(& : and) ( / : or) (&/ : and/or)				

T1	T2	T3	T4	PRIMARY TUMOR (T)
a&b&c	any of a,b,c,d	(a&c)/b/d	(a&c)/d	Criteria
≤ 3 cm	> 3 cm	any	any	<b>a. Size</b>
No invasion proximal to the lobar bronchus	Main bronchus ( ≥ 2 cm distal to the carina )	Main bronchus (< 2 cm distal to the carina )	-	<b>b. Endo-bronchial location</b>
surrounded by lung or visceral pleura	Visceral pleura	Chest wall **/ diaphragm/ mediastinal pleura/ parietal pericardium	Mediastinum/ trachea/heart/ great vessels/ esophagus/ vertebral body/ carina	<b>c. Local Invasion</b>
-	Atelectasis/ obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but doesn't involve the entire lung	Atelectasis/ obstructive pneumonitis of the entire lung	Malignant pleural/peri-cardial effusion or satellite tumor nodule(s) within the ipsilateral primary-tumor lobe of the lung	<b>d. Other</b>

<b>Stage IV</b> M1 ( any T, any N )				
<b>Stage III B</b>				
<b>Stage III A</b>			↑ <b>M0</b> ↓	
<b>Stage II A</b>		<b>Stage II B</b>		
<b>Stage I A</b>	<b>Stage I B</b>	<b>Stage II B</b>		

### 3. NOUVELLE CLASSIFICATION TNM 2008 :

En 2008, les modifications suivantes ont été apportées à la classification TNM de 1997 :

- concernant le T :
  - T1A : taille de la tumeur inférieure ou égale à 2cm
  - T1B : taille de la tumeur entre 2 cm exclu et 3 cm inclus
  - T2A : taille de la tumeur entre 3 cm exclu et 5 cm inclus
  - T2B : taille de la tumeur entre 5 cm exclu et 7 cm inclus
  - T3 : taille de la tumeur supérieure à 7 cm exclu ou plusieurs nodules dans un même lobe
  - T4 : plusieurs nodules dans un même poumon
  
- concernant le N : pas de modification
  
- concernant le M :
  - M1A : métastase(s) pulmonaire(s) controlatérale(s) ou à La plèvre
  - M1B : métastase(s) extra-thoracique(s)

# **VII. TRAITEMENT ACTUEL DU CANCER BRONCHIQUE**

La prise en charge thérapeutique d'un cancer bronchique dépend, comme nous l'avons vu, du stade initial de la maladie ainsi que de l'état général du patient.

## **1. LA CHIRURGIE**

### **1.1 : indication**

La chirurgie est incontestablement le traitement de référence, sauf contre-indication d'ordre générale, pour les CBNPC de stade IA, IB, IIA et IIB.

Les progrès des différentes techniques chirurgicales et des méthodes d'anesthésie ont permis une importante diminution des complications péri opératoires qui sont d'environ 4 à 8 % à l'heure actuelle.

Les tumeurs classées IIIA sont, comme nous l'avons déjà évoqué, un groupe plus hétérogène. Ainsi, les cancers T3N1 doivent en priorité bénéficier d'un traitement chirurgical. De manière plus générale, la survie globale à 5 ans des patients N1 opérés est de 40 à 50 % selon les équipes, avec une différence en fonction du siège de l'atteinte ganglionnaire (53,6 % si ganglions intra lobaires, 38,5 % si ganglions extra lobaires) (74).

Par contre, la prise en charge des N2 peut poser problème. Comme nous l'avons vu, il est classique de différencier l'envahissement ganglionnaire en mN2 et cN2. Cette distinction se justifie par le fait que la survie à 5 ans des patients opérés mN2 est inférieur à 10 % alors qu'elle est d'environ 25 % pour les cN2, selon les études (76, 84). De même, l'atteinte de plusieurs chaînes ganglionnaires est un facteur de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 25 à 35 % lorsque qu'une seule chaîne est envahie et de 7 à 19 % si plusieurs chaînes sont touchées (76, 84) . L'envahissement de plusieurs chaînes est plus fréquent pour les cN2 que pour les mN2.

Il existe également des cas où une exérèse chirurgicale peut être proposée après réunion multidisciplinaire :

Une lésion métastatique unique, en particulier cérébrale ou surrénalienne, peut bénéficier d'une exérèse ne contre indiquant pas un geste sur la tumeur primitive pulmonaire.

Enfin, certaines équipes opèrent les atteintes ganglionnaires N3, bien que cela ne soit pas consensuel.

## **1.2: le bilan préopératoire**

De part leur tabagisme, les patients atteints d'un cancer pulmonaire présentent, avec une fréquence double de celle de la population générale, des comorbidités associées principalement cardiovasculaires et fonctionnelles respiratoires que domine la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) post tabagique. Ces pathologies doivent être reconnues dès le diagnostic de cancer pulmonaire surtout en cas de possible sanction chirurgicale. L'objectif du bilan pré-thérapeutique est donc d'apprécier au mieux les risques encourus par le patient au cours et au décours de la procédure thérapeutique afin de l'en informer et d'opter pour une stratégie de traitement prenant en compte les risques iatrogènes potentiels, sans omettre la nécessité du maintien d'une qualité de vie post-thérapeutique satisfaisante.

L'étude spirométrique permet de mesurer de nombreux paramètres tels que la mesure de la capacité vitale, du débit expiratoire de pointe, du débit expiratoire maximale entre 25 et 75% de la capacité vitale (DEM 25-75), de la ventilation volontaire maximale et du volume expiré maximal au cours de la première seconde de l'expiration forcée (VEMS). Ce dernier volume est aujourd'hui le meilleur paramètre permettant de prédire les complications postopératoires après résection pulmonaire (85). Lorsque le VEMS préopératoire est supérieur à 2L si une pneumonectomie est envisagée et qu'il est supérieur à 1,5L si une lobectomie est envisagée, on peut s'attendre à un taux de mortalité posopératoire inférieur à 5% (86). L'étude de Miller, réalisée en 1991, propose de descendre le VEMS préopératoire tolérable pour une lobectomie à 1L. Ceci permet de ne pas récuser plus de 1% des patients carcinologiquement opérables (87). Il convient de noter que l'expression du VEMS en valeur absolue est peu adapté aux patients âgés ou de petit gabarit. Chez ces patients il faut préférer l'expression du VEMS en pourcentage de valeur théorique. Les explorations fonctionnelles respiratoires permettent également la mesure de la capacité

de diffusion intrapulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO). Ceci reflète l'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire et du flux sanguin capillaire pulmonaire. Bien que les conclusions des études ne soient pas unanimes, il semble qu'une DLCO inférieure à 60% de la théorique s'accompagne d'une surmortalité périopératoire tandis que les patients ayant une DLCO supérieure à 80% de la théorique font preuve d'un taux limité de complications pulmonaires postopératoires (88).

La gazométrie artérielle chiffrant notamment la  $PaO_2$  et la  $PaCO_2$  ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus concernant sa valeur prédictive des complications postopératoires après résection pulmonaire chirurgicale.

Les tests d'efforts ont pour but d'apprécier les réserves cardio-respiratoires d'un patient. Ces tests sont habituellement classés en trois catégories : la mesure de la consommation maximale d'oxygène ( $VO_{2\max}$ ) qui est le test de référence le test de marche et le test de la montée des escaliers. L'épreuve d'exercice avec mesure de la  $VO_{2\max}$  est pratiquée sur un ergomètre (bicyclette ou tapis roulant). Il est communément admis que les patients ayant une  $VO_{2\max}$  préopératoire supérieure à 20 mL/kg/min ne présentent pas de risque périopératoire particulier, les patients ayant une  $VO_{2\max}$  préopératoire inférieure à 15 mL/kg/min sont au contraire à risque de développer des complications cardiorespiratoires postopératoires et les patients présentant une  $VO_{2\max}$  inférieure à 10 mL/kg/min sont à très haut risque de présenter des complications pouvant aboutir au décès. De façon plus simple, on estime que la capacité à monter trois étages correspond à un VEMS supérieur à 1,7L, ce qui autorise de fait une lobectomie. De même, le fait de pouvoir monter cinq étages est corrélé à un VEMS supérieur à 2L ainsi qu'à une  $VO_{2\max}$  supérieure à 20 mL/kg/min, ce qui permet une pneumonectomie (89,90). Lors du test de marche 6 minutes, il est demandé au patient de parcourir la plus grande distance possible pendant une durée fixée de 6 minutes. Il existe une bonne corrélation entre la distance parcourue et la  $VO_{2\max}$ . D'autre part, une désaturation qui excède 4% au cours de l'exercice est corrélée à la survenue de complications postopératoires.

Les complications cardiaques sont fréquentes au cours de la chirurgie thoracique. Le bilan cardiovasculaire repose sur l'examen clinique, l'électrocardiogramme et l'échocardiographie. Un avis cardiologique est souhaitable en cas d'antécédent de coronaropathie ou d'infarctus du myocarde avec discussion sur l'indication d'une coronarographie préopératoire. Ces patients présentent en effet un risque de complication cardiaque de 5% en période périopératoire (91).

### 1.3: le geste chirurgical

Le geste chirurgical doit être pratiqué par un chirurgien spécialisé, le patient étant sous anesthésie générale avec intubation sélective de sorte que le poumon à opérer soit affaissé. La voie d'abord est alors une thoracotomie s'il n'y a pas de contre-indication respiratoire.

Il existe deux techniques possibles : la lobectomie ou la pneumonectomie, toutes deux associées à un curage ganglionnaire. Lorsqu'elle est carcinologiquement possible, la lobectomie est à privilégier car elle sera plus facilement tolérée par le patient. D'autre part, la mortalité post-opératoire est de 3,5 % pour la lobectomie contre 6 à 9 % pour la pneumonectomie.

Il est également possible, pour des lésions très limitées, de proposer une résection limitée (*wedge resection*) par vidéothoracoscopie lorsque l'état respiratoire du patient interdit la thoracotomie.

Le curage ganglionnaire à réaliser reste un sujet de polémique. On distingue un effet le curage radical du médiastin au curage limité ou *sampling* qui se limite à l'exérèse des ganglions qui semblent anormaux ou qui sont facilement accessibles à la chirurgie.

Sur le plan technique, bien que plus agressif, le curage radical ne semble pas être corrélé à de plus grandes complications post-opératoires. Néanmoins, son bénéfice sur la survie n'est pas clairement établi.

Parmi les quelques études comparant les résultats de ces deux types de curages, une seule a montré un avantage en terme de survie pour le curage radical avec une médiane à 59 mois contre 34 mois pour le curage limité (92).

La médiastinoscopie n'est pas à proprement parler une technique chirurgicale curative. Elle permet cependant de différencier les envahissements ganglionnaires réellement opérables. En effet, l'imagerie sous-estime parfois l'extension initiale ganglionnaire : selon certaines études, près de 20 % des tumeurs classées N0 se sont révélées N2 à l'histologie.

Cette technique peut également être utile dans le cadre d'essais pour évaluer la réponse histologique à un traitement d'induction.

#### **1.4: Les résultats**

Malgré les progrès techniques de ces dernières années, la survie à 5 ans des patients traités par chirurgie seule est de 25 à 35 %, ce qui explique le développement de thérapeutiques associées à cette dernière pour améliorer la prise en charge de ces patients.

La chirurgie restant une étape curative essentielle, des études de radiochimiothérapies néo-adjuvantes ont essayé, en diminuant la taille de la tumeur initiale, de rendre opérables des lésions qui ne l'été pas de par leur extension locale.

Par ailleurs, devant le nombre important de récurrence post-opératoire, des traitements après l'intervention ou adjuvants ont été mis en place.

## **2. LES TRAITEMENTS D'INDUCTION OU NEO-ADJUVANTS**

Dans un premier temps, le but des traitements néo-adjuvants était de rendre résécables des lésions initialement inopérables. Par la suite, la prise en charge des micro-métastases s'est imposée comme une idée forte.

### **2.1: chimiothérapie néo-adjuvante**

Les essais randomisés de chimiothérapie d'induction sont peu nombreux et souvent associés à un traitement par radiothérapie post-opératoire.

Rosell a randomisé 60 patients de stade IIIA en chimiothérapie pré-opératoire (3 cycles de mitomycine, ifosfamide, cisplatine) versus chirurgie seule suivie de radiothérapie post-opératoire (50 grays) (93). Il existe alors une nette amélioration de la survie médiane dans le groupe avec chimiothérapie (26 mois contre 8 mois pour la

chirurgie seule,  $p < 0,001$ ). Cependant, la méthodologie et les critères pronostiques choisis sont sujets à caution.

Un autre essai de chimiothérapie d'induction (3 cycles de cisplatine, étoposide, cyclophosphamide) retrouve également un bénéfice pour cette dernière (94). Néanmoins, compte tenu du faible nombre de patients, les résultats à long terme pour la survie ne retrouvent aucun bénéfice d'une telle approche thérapeutique ( $p=0,053$ ) (95).

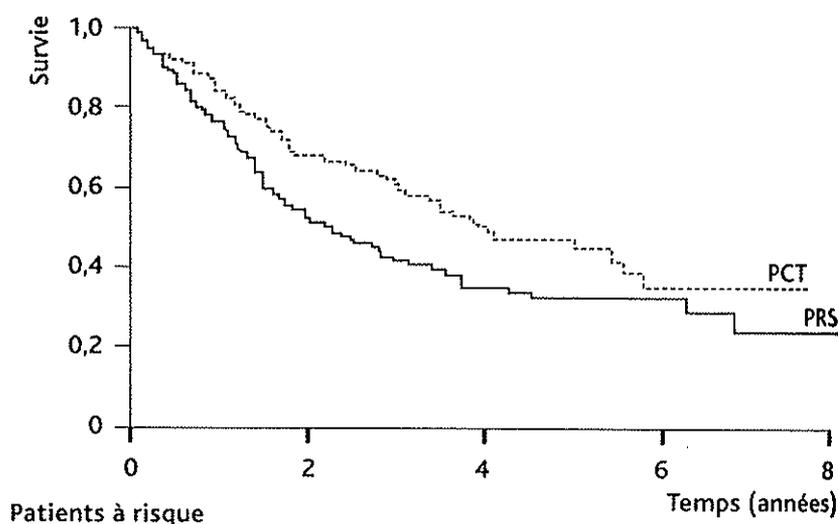
Enfin, un essai français incluant 375 patients a comparé une chimiothérapie pré-opératoire (2 cycles de mitomycine, ifosfamide, cisplatine suivi de 2 cycles en post-opératoire si le patient est répondeur) contre chirurgie seule, suivie de radiothérapie en cas d'exérèse incomplète (96, 97). Compte tenu d'une légère surmortalité, non significative, pour le traitement néo-adjuvant, la chimiothérapie a un impact positif sur la survie au-delà de la période de traitement ( $p=0,044$ ). Le bénéfice observé concerne surtout les patients N0 ou N1.

**Figure 5 : chimiothérapie pré-opératoire (97) : survie globale**

**PCT : chimiothérapie première**

**PRS : chirurgie première**

**37 mois versus 26 mois ( $p=0,15$ )**



Un autre aspect de la chimiothérapie néo-adjuvante est son action sur les micrométastases. Ainsi, dans l'essai de Depierre, la probabilité de métastase à distance était nettement diminuée dans le groupe avec chimiothérapie (32 % contre 18 % pour la chirurgie seule), bien que cela soit sans impact significatif sur la survie (97). Un autre essai français, comparant radiothérapie contre chimiothérapie et radiothérapie, retrouve des résultats similaires (43 % avec chimiothérapie contre 60% pour la radiothérapie seule) (98). Encore une fois, aucune différence n'a été observée en terme de survie, ni de récurrence locale.

## **2.2: chimio-radiothérapie néo-adjuvante**

Précédemment, nous avons vu que la chimiothérapie pré-opératoire diminue le risque de métastase sans agir sur le contrôle local ni sur la survie. Il paraît alors intéressant d'associer un traitement par chimio et radiothérapie, cette dernière diminuant de façon significative les récurrences intra-thoraciques (nous détaillerons cet aspect dans le chapitre suivant).

Il existe de nombreux essais de phase II de radio-chimiothérapie pré-opératoire.

Les doses utilisées en radiothérapie sont généralement de 45 grays en fractionnement classique sur 5 semaines, parfois en bifractionné. La chimiothérapie la plus prometteuse semble être 2 cycles de l'association cisplatine-étoposide. La mortalité post-opératoire est de 4 à 8%. La toxicité observée est principalement hématologique et œsophagienne. Le taux de réponse histologique complète est de 5 à 26,7 %(99).

À ce jour, un seul essai de phase III, non publié, a comparé une radio-chimiothérapie pré-opératoire (30 grays en 15 fractions avec cisplatine-fluorouracile) à une chimiothérapie pré-opératoire seule (2 cycles de MVP) (100). Les résultats sont en faveur du bras radio-chimiothérapie en terme de réponse (67 % vs 44 %,  $p=0,02$ ), de résection (52 % vs 31 %,  $p=0,03$ ) et de survie sans progression à 3 ans (40 % vs 21 %,  $p=0,04$ ). Cependant, le schéma d'irradiation est très critiquable car il ne correspond pas au standard d'une radiothérapie thoracique aussi bien en terme de dose totale que de dose par séance. De plus les chimiothérapies utilisées dans cet essai ne sont pas consensuelles.

Les traitements néo-adjuvants semblent donc être prometteurs. D'autres études sont actuellement en cours pour essayer de confirmer l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie pré-opératoire.

### **3. LES TRAITEMENTS ADJUVANTS À LA CHIRURGIE**

#### **3.1: chimiothérapie adjuvante**

De nombreux essais cliniques ont testé l'intérêt d'une chimiothérapie post-opératoire dans le cancer broncho-pulmonaire. La plupart de ses protocoles n'ont pas retrouvé de bénéfice en terme de récurrence ni de survie, et se sont parfois montrés délétères compte tenu de la toxicité chimio-induite.

Une méta-analyse a repris les résultats d'études de chimiothérapie adjuvante contre chirurgie seule ou chirurgie et radiothérapie post-opératoire (101). Cela confirme l'effet toxique de la chimiothérapie dans la plupart des essais. Cependant, un groupe d'études plus récentes à base de cisplatine se démarque et retrouve un bénéfice absolu de 3 % à 2 ans et de 5 % à 5 ans pour les patients traités par chimiothérapie post-opératoire.

En 2004, une étude randomisée a semble-t-il confirmé le bénéfice d'une association à base de Cisplatine (plus etoposide, vindésine, vinblastine ou vindésine) chez les patients opérés avec une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (102).

#### **3.2: radiothérapie adjuvante**

La radiothérapie post-opératoire est une technique utilisée et évaluée depuis de nombreuses années dans de multiples études. Cependant, il est difficile de se faire une idée précise de son efficacité. Une méta-analyse a repris les résultats de 9 essais regroupant 2128 patients et la conclusion est peu encourageante : la radiothérapie est inefficace et nocive après exérèse chirurgicale complète avec une diminution de la survie de 7 % à 2 et 5 ans ! (103)

Néanmoins, ces résultats doivent être fortement nuancés de part la présence de nombreux biais statistiques. Il s'agit en effet d'un groupe de patients très hétérogène avec des tumeurs du stade I au stade III, d'histologies différentes et dont les critères d'exérèse chirurgicale complète ne sont pas identiques d'une étude à l'autre.

Une critique supplémentaire, et non la moindre, pouvant expliquer ce surcroît de toxicité, concerne les techniques d'irradiation. Les études répertoriées dans cette étude sont pour la plupart anciennes avec comme corollaire des systèmes informatiques dosimétriques moins performants que ceux actuellement utilisés et l'absence de dosimétrie 3 D. De plus, selon les études, le traitement a été effectué par un accélérateur linéaire ou par un appareil de cobalthérapie, ce dernier appareil étant du fait des caractéristiques physiques du rayonnement émis, inadapté au traitement de tumeur intra-thoracique. Enfin les doses par séance sont variables.

Ces deux derniers points sont très importants comme le confirment les deux études suivantes :

Dautzenberg remarque que la dose journalière est un élément capital du pronostic (104). Ainsi, bien que cette étude soit aussi fondée sur des techniques d'irradiation dépassées à ce jour, il en ressort que le taux de mortalité non lié au cancer augmente avec la dose par séance : 16 % si moins de 2 grays, 26 % si plus de 2 grays.

Une équipe belge a mis en évidence que la qualité de l'irradiation est également fondamentale dans la prise en charge de ces patients (105). Dans leur étude, la survie à 5 ans des patients traités par radiothérapie après pneumonectomie était de 4 % si le traitement était effectué par une source de cobalt 60 et de 30 % s'il s'agissait d'un accélérateur linéaire.

De plus, la radiothérapie conformationnelle a permis de faire des progrès considérables en terme de prévention des organes sains intra-thoraciques et donc de diminuer la morbidité de l'irradiation. Nous développerons ce dernier point ultérieurement.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré l'intérêt de la radiothérapie post-opératoire dans la diminution du risque de récurrence locale. Une étude récente retrouve,

sur 104 patients opérés d'un cancer bronchique de stade I, 1 récurrence sur 51 patients traités par radiothérapie post-opératoire contre 12 sur 53 pour la chirurgie seule (106). Des résultats similaires sont retrouvés pour des tumeurs de stade II et III : Feng retrouve 40 % de récurrences après chirurgie pour des cancers de stade III contre 16 % après radiothérapie adjuvante (107).

Le rôle bénéfique de la radiothérapie pour le traitement des stades II opérés ne paraît cependant pas acquis (108).

La place de la radiothérapie adjuvante reste donc encore imprécise et les études aux résultats contradictoires ne font que souligner l'importance de la technique utilisée pour obtenir le meilleur index thérapeutique pour le patient.

### **3.3 : radio-chimiothérapie adjuvante**

Suite aux résultats obtenus pour la radiothérapie et la chimiothérapie adjuvantes, des essais ont été réalisés pour voir l'impact de l'association de ces deux modalités thérapeutiques en post-opératoire. Pour le moment, les premiers résultats ne mettent pas en évidence de différence entre radiothérapie et chimio-radiothérapie post-opératoire (109).

## **4. TRAITEMENT DES TUMEURS INOPERABLES**

Il faut distinguer deux types de cancers inopérables : d'une part, les patients qui ne peuvent être opérés pour d'autres raisons que le cancer seul, et d'autre part, les patients dont la tumeur est trop évoluée localement ou à distance pour être réséquée de façon satisfaisante.

### **4.1 : stades précoces**

Comme nous l'avons exposé précédemment, le traitement de choix des cancers bronchiques de stade I ou II est la chirurgie. Cependant, de nombreux patients sont inopérables du fait de contre-indications anesthésiques (insuffisance cardiaque,

rénale...) ou parce que leur état respiratoire ne permet pas d'envisager une lobectomie ou une pneumonectomie (vérifié par les épreuves fonctionnelles respiratoires ou EFR).

Le traitement consiste alors en une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie. Il ne s'agit pas pour autant de traitements dits palliatifs car ils sont réalisés dans le but de « guérir » le patient.

Les études à ce sujet ne sont toutefois pas faciles à analyser. En effet, les patients traités par radiothérapie exclusive n'ont pu bénéficier d'une évaluation de l'envahissement ganglionnaire, ou *staging*, que de façon radiologique. Cela implique une possible sous évaluation du stade initial de la maladie, les ganglions N1 et N2 microscopiques n'étant découvert qu'à l'examen anatomopathologique.

Les traitements par radiothérapie seule permettent d'obtenir des résultats intéressants avec une survie médiane à 20 mois (110). Récemment, une étude prospective a comparé, pour des stades T1N0, la survie après chirurgie et radiothérapie dite CHART (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy) que nous reverrons plus tard (111). Les récurrences locales sont plus nombreuses après radiothérapie (27 %) ou *wedge resection* (proche d'une tumorectomie) (19,1 %) qu'après lobectomie (18,4 %). Les résultats obtenus pour la survie à 1 et 5 ans sont respectivement : 98 % et 74 % pour la tumorectomie, 97 % et 68 % pour la lobectomie, 80 % et 39% pour la radiothérapie.

Des études recherchent l'intérêt d'une association radio-chimiothérapie dans la prise en charge de ces patients.

A l'heure actuelle, le traitement de référence pour les cancers de stade I et II inopérables reste la radiothérapie exclusive (112).

#### **4.2: stades localement avancés**

Depuis une vingtaine d'années, la radiothérapie est le traitement de référence pour les cancers bronchiques localement avancés. Dès 1982, le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a montré qu'une irradiation à la dose de 50 à 60 grays

permettait d'obtenir des taux de survie de 10 à 20 % à 2 ans et de 5 à 10 % à 5 ans pour des tumeurs de stade III (113).

D'autres études ont essayé d'améliorer ces résultats en modifiant les modalités d'irradiation en particulier avec une irradiation accélérée et hyperfractionnée (CHART). Nous développerons ce thème dans le chapitre dédié aux techniques de radiothérapie.

Devant le nombre de récurrences extra-thoraciques après irradiation exclusive, l'association radio-chimiothérapie est apparue comme une thérapeutique prometteuse. Il est alors classique de différencier les chimiothérapies à doses radiosensibilisantes et à doses cytotoxiques.

#### - **Chimiothérapie à dose radiosensibilisante :**

Dans ce cas, le but de la chimiothérapie est principalement d'augmenter la réponse à la radiothérapie. De nombreuses drogues ont été essayées dans cette indication, en particulier le cisplatine, l'etoposide ou le carboplatine, plus récemment, les taxanes ou la gemcitabine. L'objectif est alors d'obtenir une amélioration de la réponse locale mais également de la survie globale.

Un essai randomisé avec 331 patients a retrouvé une survie sans récurrence après radiothérapie et cisplatine (6mg par jour) de 59 % à un an et 31 % à 2 ans alors qu'elle n'est que de 41 % et 19 % pour la radiothérapie seule (114).

Plusieurs études ont utilisé le carboplatine comme radiosensibilisant de façon hebdomadaire ou quotidienne sans observer de bénéfice en terme de survie (115, 116, 117).

Des doses faibles de chimiothérapie ne peuvent contrôler le problème des métastases en transit et donc de la dissémination ultérieure de la maladie.

#### - **Chimiothérapie à dose cytotoxique :**

Dans ce cas, la chimiothérapie a un double objectif : augmenter le contrôle local et diminuer le risque de métastase à distance.

Une importante méta-analyse regroupant 52 essais, soit 9387 patients, a retrouvé un bénéfice en terme de survie en faveur de l'association chimio-radiothérapie : 3 % de gain de survie globale à 2 ans et 2 % à 5 ans (118).

À noter que ce bénéfice était plus marqué pour les chimiothérapies à base de cisplatine.

Cette association a eu lieu, dans un premier temps, de façon séquentielle.

Dillman, en 1990, a comparé deux cycles de Cisplatine / Vinblastine suivis d'une irradiation de 60 grays à une irradiation seule (119). Il en ressort un bénéfice de survie à 2 ans et à 3 ans en faveur du bras avec chimiothérapie (26% et 23% contre 13% et 11%,  $p = 0,01$ ).

Des résultats similaires ont été retrouvés avec la même association ou avec d'autres types de chimiothérapie (Vindésine-CCNU-cyclophosphamide-cisplatine pour Le Chevalier) (120, 121).

Par la suite, il est apparu logique d'essayer de traiter par radio-chimiothérapie concomitante de manière à obtenir un meilleur contrôle local.

Récemment, une étude randomisée a confirmé le bénéfice d'une radio-chimiothérapie concomitante (2 cycles de cisplatine 20mg par jour pendant 5 jours) par rapport à une irradiation seule (64 grays en 32 fractions de 2 grays chacune) (122). La survie sans récurrence est alors à 3 ans est alors de 0 % pour le groupe radiothérapie contre 10 % pour l'association ( $p=0,0006$ ).

Furuse a comparé un traitement par chimiothérapie (Mitomycine, Vindésine, Cisplatine) et radiothérapie séquentielle (54 grays) à une chimio-radiothérapie concomitante (123). Il existe alors un bénéfice significatif pour la survie en faveur du bras concomitant : 16,5 mois de survie médiane contre 13,3 mois pour le bras séquentiel et survie à 5 ans de 15,8 % contre 8,9 %. En dehors d'une toxicité

hématologique augmentée pour le traitement concomitant, les problèmes œsophagiens ou pulmonaires sont identiques dans les deux bras.

Actuellement, d'autres essais sont en cours pour trouver la meilleure combinaison possible. Le traitement par radio-chimiothérapie concomitante ayant des résultats supérieurs au traitement séquentiel, il est possible de modifier d'une part les drogues utilisées ou leur rythme d'administration et d'autre part les techniques de radiothérapie.

Des auteurs essayent donc des traitements concomitants avec de nouvelles drogues types paclitaxel, docétaxel ou gemcitabine. On peut également envisager une association chimio-radiothérapie avec une chimiothérapie supplémentaire d'induction ou de consolidation.

Il est également primordial de tenir compte du mode d'irradiation. Ce dernier est très variable d'une étude à l'autre en terme de volume, de dose totale ou de fractionnement, ce qui rend difficile toute interprétation claire. De plus, l'amélioration des techniques permet de traiter avec des doses plus fortes sans augmenter pour autant la toxicité radio-induite, ce qui sous-entend un possible bénéfice pour la survie des patients. En effet, comme nous le verrons ultérieurement, un traitement par radiothérapie optimisée seul conduit à des résultats au moins équivalents à ceux d'une radio-chimiothérapie concomitante.

## **5. TRAITEMENT DES CANCERS À PETITES CELLULES**

### **- formes localisées au thorax :**

L'association radiothérapie-chimiothérapie est aujourd'hui la référence dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules. Deux méta-analyses publiées en 1992 ont démontré l'amélioration du taux de contrôle local (qui est multiplié par deux) ainsi qu'un gain de survie puisque la survie à deux ans passe de 16 à 22% avec  $p < 0,001$  (124,125). Il convient de noter que la délivrance précoce de la radiothérapie est bénéfique par comparaison avec sa réalisation tardive (126). Cependant cette

modalité de délivrance entraîne une concomitance de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ce qui aboutit à une meilleure efficacité thérapeutique mais au prix d'une accentuation de la toxicité (127). Sur le plan de la dose totale de radiothérapie à délivrer, l'étude de De Ruyscher en 2000 note qu'un meilleur contrôle local est obtenu lorsque la dose est augmentée de 35 à 40 Gy, avec un bénéfice possible jusqu'à 50 Gy (128). Concernant le champ d'irradiation, les aires ganglionnaires médiastinales radiologiquement normales ne doivent pas être incluses dans le volume de traitement (129). La chimiothérapie de référence est à ce jour l'association cisplatine-étoposide (130) à effectuer sur quatre à six cycles.

L'irradiation cérébrale prophylactique est à réaliser de façon systématique et précoce chez les patients en réponse complète après la réalisation de la combinaison radiothérapie-chimiothérapie. Cette indication fait suite à la publication d'une méta-analyse en 1999 (131). Actuellement, cette pratique est étendue au patient métastatique (hors encéphale) en rémission complète.

#### - formes disséminées

Deux essais contrôlés publiés en 1977 et en 1982 ont comparé la réalisation d'une chimiothérapie versus la mise en place de soins de support. Ces deux publications ont conclu à une amélioration significative de la survie dans les groupes ayant bénéficié de chimiothérapie (132). La chimiothérapie la plus active est l'association cisplatine-étoposide (133). Il n'y a pas indication à la réalisation d'une chimiothérapie d'entretien.

#### - traitement de rechutes :

Malgré les progrès thérapeutiques enregistrés dans le domaine du cancer bronchique à petites cellules, 90% des patients en rémission complète présentent dans les mois qui suivent une rechute. A ce stade, la survie sans traitement ne dépasse guère quatre mois.

Il convient de distinguer deux types de patient dans la population en rechute. Les patients « sensibles » qui ont répondu à la première ligne de traitement et qui rechutent après un intervalle libre de 90 jours et les patients résistants qui n'ont pas répondu au traitement d'induction et qui progressent dans les 90 jours qui suivent celui-ci. Chez les premiers, il est licite, lorsqu'il est possible de le faire, de reprendre la première

chimiothérapie (134) et chez les seconds, on peut leur proposer une seconde ligne de chimiothérapie à base de topotécan (135).

# **VIII. CURITHERAPIE**

## **BASES PHYSIQUES**

La radioactivité a été mise en évidence par Henri Becquerel en 1896 après l'exposition accidentelle d'une plaque photographique avec de l'uranium. Deux ans plus tard, Marie Curie extrait le radium à partir du minerai. Durant la première décennie du vingtième siècle, les traitements au radium vont être initiés en Europe et aux Etats-Unis. Dès 1909, un premier recueil concernant les thérapeutiques à base de radium sera publié par Wicklam et Degrais. En 1934, la radioactivité artificielle fut découverte par Irène Curie et Frédéric Joliot.

Les premières sources utilisées dans les suites de la seconde guerre mondiale étaient à base de Cobalt, vinrent ensuite les sources contenant de l'or radioactif puis en 1958, Henschke utilisa une source à base d'iridium qui est encore aujourd'hui la plus utilisée.

La fin du vingtième siècle est marquée par l'amélioration des conditions de radioprotection ainsi que l'augmentation de la précision des calculs dosimétriques grâce aux progrès informatiques.

## 1. QUELQUES DEFINITIONS :

La curiethérapie est une irradiation très localisée qui peut s'effectuer suivant différentes modalités :

- Suivant la position de la source radioactive : si cette dernière est placée au sein de la tumeur, il s'agit de curiethérapie interstitielle. Si la source est au contact de la tumeur il s'agit alors d'une curiethérapie de contact. Cette dernière est divisée en quatre catégories : la curiethérapie intracavitaire (utilisée en gynécologie et en oto-rhino-laryngologie), la curiethérapie intraluminale (utilisée en pneumologie et en gastro-entérologie), la curiethérapie de surface (utilisée en dermatologie) et la curiethérapie endovasculaire.
- Suivant le débit de dose : (136,137)
  - bas débit de dose (LDR : low dose rate) :  $0,4 \text{ à } 2 \text{ Gy.h}^{-1}$
  - moyen débit de dose (MDR : medium dose rate) :  $2 \text{ à } 12 \text{ Gy.h}^{-1}$
  - haut débit de dose (HDR : high dose rate) :  $>12 \text{ Gy.h}^{-1}$

En approximation, ceci correspond pour le LDR à  $10 \text{ Gy.j}^{-1}$ , pour le MDR à  $10 \text{ Gy.h}^{-1}$  et pour le HDR à  $10 \text{ Gy.min}^{-1}$ .

- Suivant la durée de l'irradiation : certains implants sont laissés en place indéfiniment. Ils sont à base d'iode, de palladium et d'or le plus souvent. D'autres sont des implants temporaires laissés en place pour une durée déterminée en fonction de la dose à délivrer au tissu tumoral. Ces éléments radioactifs sont stockés dans des projecteurs de source

## **2. MODALITES DE PRESCRIPTION EN CURIETHERAPIE :**

### **2.1 : aspects cliniques :**

La définition des volumes est un temps important de la prescription en curiethérapie comme en radiothérapie externe. Nous allons donc dans ce chapitre décrire les volumes utilisés en pratique courante.

#### **2.1.1 : Gross Tumour Volum (GTV) :**

Le GTV est la partie visible (en clinique ou en imagerie) et/ou palpable de la tumeur. La taille et la localisation du GTV peuvent être évaluées par l'examen clinique, les examens endoscopiques et les examens d'imagerie (radiologie standard, échographie, TDM, IRM, TEP-TDM).

Le GTV est représenté par la tumeur primitive (GTV-T), l'extension ganglionnaire (GTV-N) ou l'extension métastatique (GTV-M). En curiethérapie, le GTV peut très souvent être ramené au GTV-T.

Cette définition implique par exemple qu'il n'y a pas de GTV lorsqu'une biopsie réalisée en territoire « visuellement » sain revient positive après contrôle anatomopathologique.

Il convient de noter que le GTV peut varier en fonction de la technique utilisée pour le définir. Il est donc nécessaire de toujours préciser la méthode utilisée pour la détermination du GTV. Ce dernier peut être limité à une partie d'organe, à un organe complet ou dépassé les limites anatomiques de l'organe.

La définition du GTV est un temps essentiel de la prise en charge du patient dans le cadre d'une curiethérapie pour trois raisons : la précision des limites de la tumeur permet le staging TNM, l'identification précise du volume avant traitement permet après

irradiation de mesurer le pourcentage de réponse et une mesure précise de la tumeur permet une irradiation homogène du volume et donc un meilleur contrôle local.

### 2.1.2 : Clinical Target Volume (CTV) :

Le CTV contient la tumeur « visible » (GTV) ainsi que son extension infraclinique supposée. Cette dernière correspond en fait à des micrométastases qui demeurent invisibles aux techniques diagnostiques classiques. Il s'agit donc d'un GTV majoré par des marges de sécurité. Le CTV peut inclure les aires ganglionnaires de drainage (CTV-N) ou des tissus suspects d'envahissement tumoral (CTV-M).

La délimitation du CTV dépend du potentiel invasif de la tumeur primitive. Il convient de noter le cas particulier du patient qui a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de sa tumeur et qui relève d'une irradiation postopératoire sur un envahissement des marges par exemple ; dans ce cas le CTV est dénommé CTV-T puisque le GTV a été retiré par le chirurgien.

Sur le plan dosimétrique, les dimensions du CTV sont définies par les plus grands diamètres dans les trois dimensions. On peut remarquer qu'un CTV peut être traité par deux PTV (l'un correspondant à une irradiation externe et l'autre à une curiethérapie), ceci en raison d'une plus grande densité de cellules cancéreuses au sein du GTV.

Les définitions du GTV et du CTV en curiethérapie sont identiques à celles données en radiothérapie externe (138, 139).

### 2.1.3 : Planning Target Volume (PTV) :

Le PTV est un concept géométrique utilisé pour la mise en place de l'irradiation. Le but de cette mesure est de s'assurer que l'ensemble du CTV est compris dans la dose prescrite en tenant compte des possibles variations de positions de la source.

En radiothérapie externe, le PTV permet de prendre en compte les variations de positions induites par les mouvements physiologiques du patient tels que la respiration ainsi que celles induites par le positionnement du patient. En curiethérapie la source étant souvent fixée au volume tumoral, le PTV se résume souvent au CTV. Seule la curiethérapie intraluminale justifie de la réalisation d'un PTV en raison du possible déplacement de la source au sein de la cavité.

#### 2.1.4 : Le volume traité :

Le volume traité correspond au volume de tissu qui reçoit une dose au moins égale à la dose prescrite par le radiothérapeute. Le volume traité est contenu dans une surface d'isodose. Idéalement, l'isodose doit épouser au plus près le PTV.

#### 2.1.5 : Le volume irradié :

Il s'agit du volume de tissu irradié. Ce volume est donc plus important que le volume traité. Les tissus inclus reçoivent une dose susceptible d'engendrer des effets biologiques. Les doses sont exprimées en Gy ou en pourcentage de dose prescrite.

#### 2.1.6 : Les organes à risques :

Il s'agit de structures normales qui, de part leur radiosensibilité ou leur proximité vis-à-vis du volume cible, peuvent induire des modifications du PTV pour éviter des toxicités trop importantes.

### **2.2 : aspects techniques :**

#### 2.2.1 : description des sources :

Une source radioactive est caractérisée par son activité. Cette dernière correspond au nombre de transformations radioactives par unité de temps. La désintégration radioactive est un phénomène statistique et on ne peut prédire quand un atome va se désintégrer. L'unité internationale de l'activité est le becquerel (Bq) qui représente une désintégration par seconde. Il existe une autre unité, le curie qui correspond  $3,7 \cdot 10^{10}$  Bq. La demi-vie d'une source correspond au temps au bout duquel la moitié des atomes ont été désintégrés.

Les sources les plus utilisées en curiethérapie émettent un rayonnement gamma, il s'agit essentiellement de l'iridium-192 et du césium-137. L'iridium-192 a une demi-vie de 74,02 jours. Les sources d'iridium utilisées en curiethérapie se présentent sous forme de fils souples entourés d'une gaine protectrice de platine. Pour les traitements HDR, les sources sont de dimension très petites et d'activité très élevée (370 GBq). Le

césium-137 présente une demi-vie de 30,18 ans. Il se présente sous forme de grains mis côte à côte dans une gaine d'acier inoxydable.

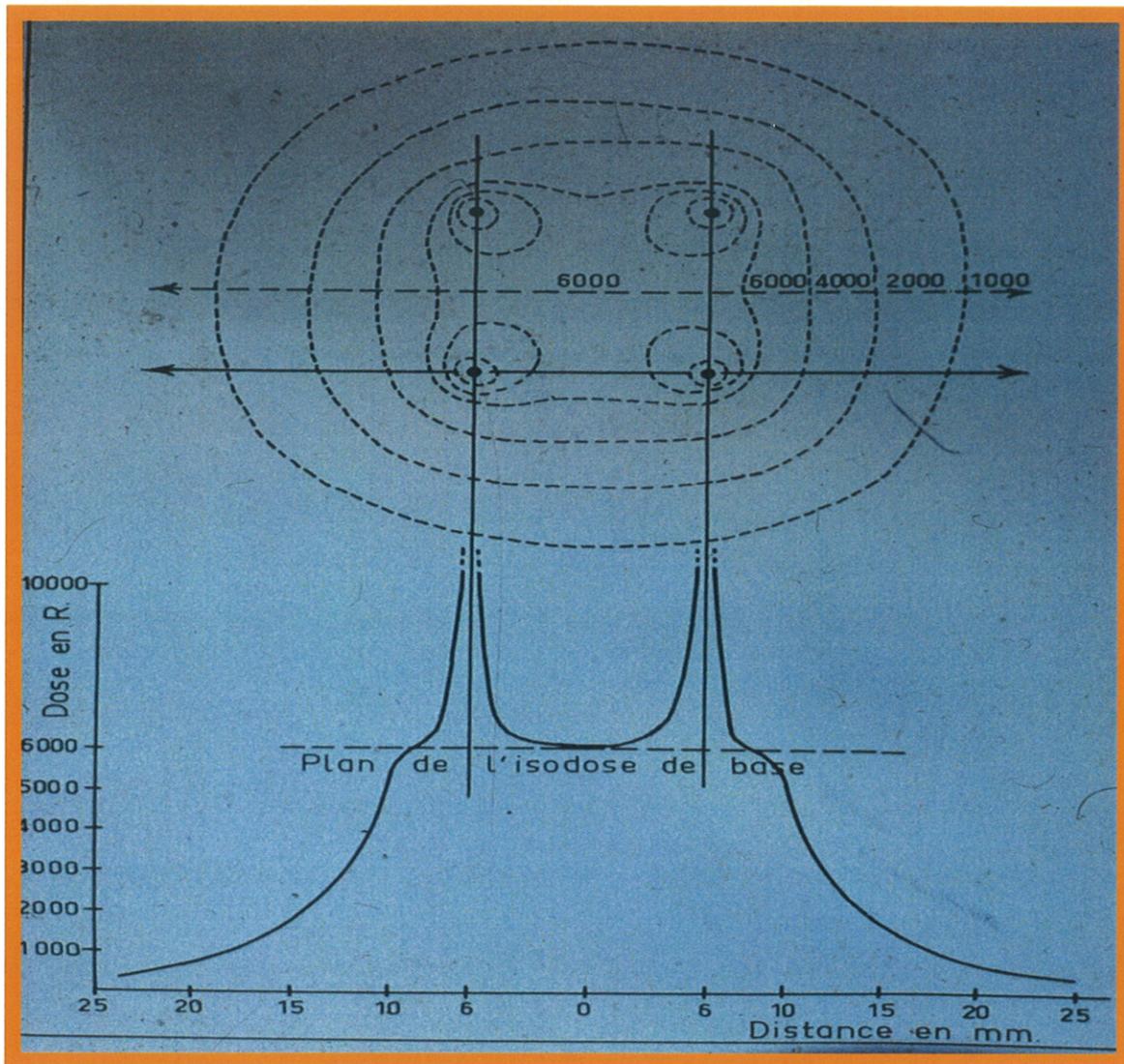
Les instances internationales ont proposé de spécifier les sources en terme de « débit de Kerma de référence dans l'air » :  $K_R$  exprimé en  $\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ . Cette grandeur est proportionnelle à l'activité pour un radionucléide donné. Le débit de Kerma de référence dans l'air représente la quantité d'énergie transférée par unité de masse de matière par unité de temps. Les sources utilisées en curiethérapie sont généralement spécifiées par le débit de Kerma normal linéique exprimé en  $\mu\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{cm}^{-1}$  qui est le débit de Kerma normal dans l'air rapporté à l'unité de longueur active exprimée en centimètres.

### 2.2.2 : les projecteurs de source :

Leur principe est simple, ce sont de petites machines mobiles auto-protégées qui, placées au côté du malade, sont connectés à ce dernier le temps de l'irradiation. Ils contiennent des sources de longueur et d'activité choisies et ces sources sont projetés à l'intérieur des vecteurs préalablement implantés dans le patient. Chaque source est indépendante et est reliée à une minuterie individuelle, ce qui permet de connaître de façon très précise la durée d'irradiation de chaque source. Le retour des sources du patient vers l'appareil se fait automatiquement lorsque la curiethérapie est terminée.

### 2.2.3 : description des systèmes de dosimétrie en curiethérapie intersticielle:

Contrairement à la radiothérapie externe, qui permet d'obtenir une dose homogène dans la quasi-totalité du volume-cible, la curiethérapie conduit à une répartition de dose très hétérogène, quel que soit le système d'implantation. La dose est en effet très élevée au contact des sources radioactives et passe par des minima entre celles-ci (figure 6). Un système peut être défini comme un ensemble de règles concernant l'activité des sources, la géométrie et la méthode de l'implantation à effectuer, afin d'obtenir une distribution de dose satisfaisante dans le volume à traiter. Un système de dosimétrie prévisionnelle permet de répondre aux deux questions suivantes : quel est le meilleur schéma d'implantation pour avoir la meilleure distribution de dose ? Combien de temps faudra-t-il laisser en place l'implantation pour délivrer à la tumeur la dose voulue ?



**Figure 6 : évolution de la dose à distance de la source**

### 2.2.3.1 : le système de Manchester :

Il s'agit du premier système de dosimétrie prévisionnelle qui a été développé dans les années trente en Angleterre. Ce système a été établi pour des structures géométriques à type de rectangle, de sphère ou de cylindre. Le volume-cible doit donc pouvoir être « emballé » dans une structure prédéfinie. La dose délivrée en périphérie est plus importante qu'au centre, et ce de façon proportionnelle à la taille de l'implant,

ce qui permet en théorie une variation de dose de plus ou moins 10% au sein du volume-cible (140).

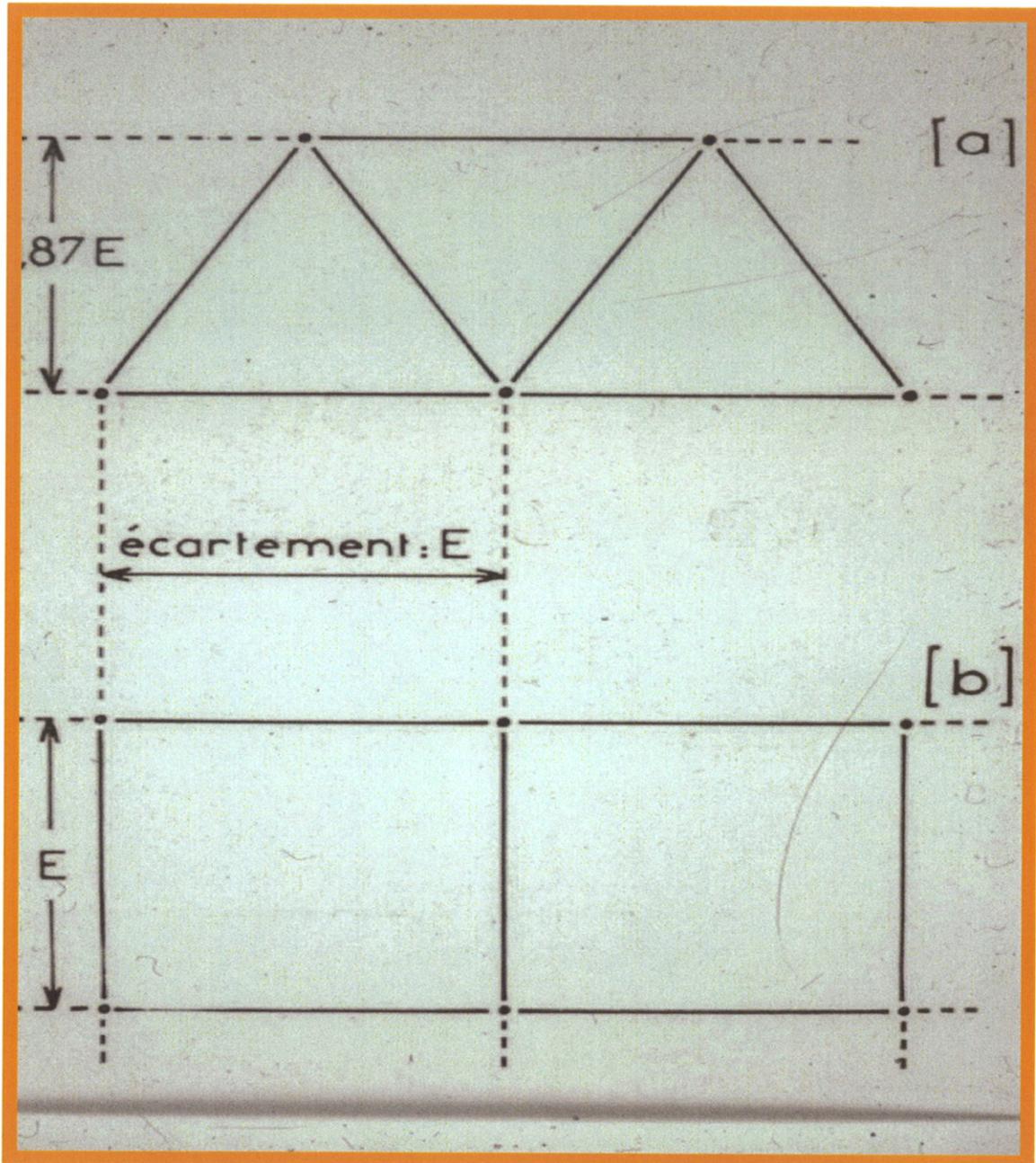
#### 2.2.3.2 : le système de Quimby :

Ce système est basé sur une distribution uniforme de la dose au sein de l'ensemble du volume-cible. Il est admis que la dose au centre du volume est significativement plus élevée qu'en périphérie (141). Lors de l'application, on utilise des implants de même activité disposés de façon équidistante.

#### 2.2.3.3 : le système de Paris :

Ce système repose sur trois principes :

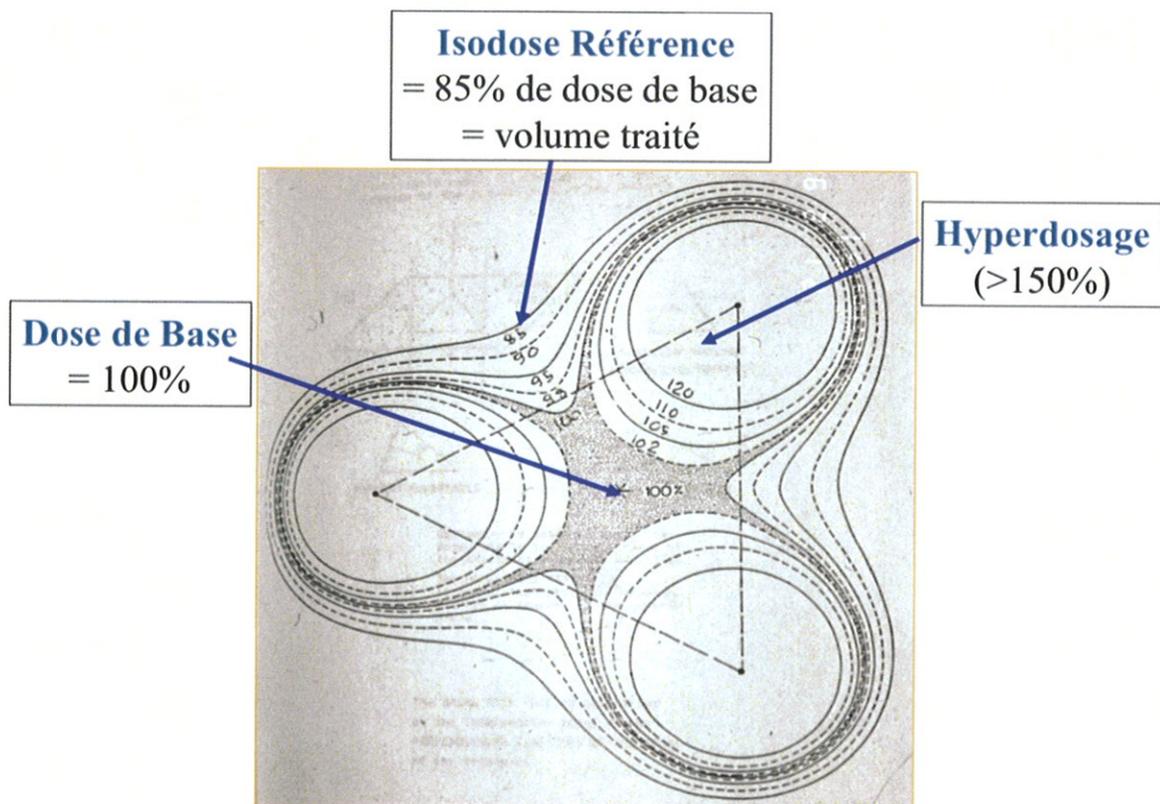
- Les lignes radioactives doivent être parallèles, rectilignes et disposées de manière à ce que leurs centres soient dans le même plan perpendiculaire à la direction des lignes. Ce plan est appelé plan central
- Le débit de kerma linéique de référence (ou l'activité par unité de longueur) doit être uniforme le long de chaque ligne et identique pour toutes les lignes.
- Les lignes radioactives doivent être équidistantes. Ceci implique que pour les applications en volume, les intersections des lignes avec le plan central soient disposées suivant les sommets de triangles équilatéraux ou de carrés (figure 7).



**figure 7 : principe d'implantation dans le système de Paris**

La distribution de la dose est caractérisée par le débit de dose de base (DB) représentatif de la moyenne arithmétique des débits de dose minimaux à l'intérieur du dispositif. On peut définir géométriquement dans le plan central, la position des points correspondant à ces débits de doses minimaux, qui sont les débits de dose de base élémentaires.

Lorsque le dispositif comporte plusieurs lignes radioactives coplanaires, le DB est égal à la moyenne arithmétique des débits de dose de base élémentaire  $DB_1, DB_2, \dots, DB_n$  calculés à mi-distance des intersections des couples de lignes voisines avec le plan central. Dans le cas de trois lignes radioactives disposées de telle façon que leurs intersections avec le plan central dessinent un triangle, le DB se mesure au point de concours des médiatrices du triangle (figure 8).



**Figure 8 : détermination des doses**

Dans le système de Paris, la dose est spécifiée le long d'une surface isodose appelée isodose de référence, et définie par rapport au DB. Cette surface isodose entoure le volume implanté et a été choisie de sorte que le DB sur cette surface soit égal à 85% du DB relatif au dispositif. Le volume limité par l'isodose de référence est appelé volume traité. Il est plus grand que le volume cible. La zone entourant chaque ligne radioactive est irradiée à une dose supérieure ou égale à deux fois la dose de référence. Cette zone est appelée manchon de surdosage.

#### 2.2.4 : système de dosimétrie en curiethérapie endoluminale :

Ceci concerne les recommandations concernant les applications pour les tumeurs œsophagiennes, bronchiques, vaginales, voies biliaires.

La curiethérapie endoluminale consiste en l'insertion d'une ou de plusieurs sources linéaires au moyen de vecteurs adaptés dans des cavités naturelles. La source linéaire peut être représentée par une source mobile ou plusieurs grains juxtaposés.

La dose décroît constamment des sources vers la périphérie du volume à irradier suivant l'inverse du carré de la distance. Ceci implique un gradient de dose maximal au contact de la source qui décroît progressivement avec la distance. Les systèmes de dosimétrie des applications intracavitaires ne peuvent donc pas être basés sur la spécification de la dose à l'intérieur du volume cible.

La dose à proximité de la source est donc très hétérogène mais elle s'homogénéise à distance. L'utilisation d'applicateurs larges permet une homogénéisation de la dose mais ceci n'est possible que dans certaines applications, notamment vaginales.

##### 2.2.4.1 : points de référence pour la prescription d'une curiethérapie endoluminale :

Ces points ont été définis par l'ICRU en 2000 (142).

- Dose à la muqueuse : cette dose représente la dose maximale au sein du PTV. Elle présente une corrélation significative avec les effets anti tumoraux et secondaires de la curiethérapie. Lorsque l'anatomie permet l'introduction d'un applicateur large (œsophage, vagin), la surface de l'applicateur correspond à la surface de la muqueuse. Malheureusement, dans le cadre de la curiethérapie endobronchique, l'applicateur est rarement centré et il devient difficile de calculer la dose à la muqueuse. La meilleure estimation est alors le calcul des doses maximales et minimales.
- La dose minimale : ceci correspond à la dose la plus faible au sein du PTV. Cette mesure doit être rapportée en gray et en pourcentage de la dose au point de référence.
- Le point de référence : il est défini à 5 mm de la surface dans la paroi de l'organe traité.

#### 2.2.4.2 : volumes de prescription :

- Volume de référence : il s'agit du volume de tissu compris dans la surface d'isodose correspondant à 90% de la dose au point de référence.
- Volume traité : il s'agit du volume compris dans la surface d'isodose correspondant à la dose minimale au sein du PTV.

#### 2.2.4.3 : recommandations pour la réalisation d'une curiethérapie endoluminale :

- Description précise des volumes : GTV, CTV, PTV
- Description des applicateurs
- Durée d'irradiation
- Distance du point de prescription par rapport à la source
- Caractéristiques techniques de la source
- Dose prescrite
- Description des volumes par la longueur et la profondeur

**IX. CURITHERAPIE  
ENDOBONCHIQUE  
REALISATION  
INDICATIONS  
COMPLICATIONS**

## **1. MODALITÉS TECHNIQUES DE REALISATION D'UNE CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE :**

### **1.1 : préparation du patient :**

La curiethérapie endobronchique est le plus souvent réalisée sous anesthésie locale. Elle peut cependant être effectuée sous anesthésie générale mais dans ce cas, l'application sera nécessairement réalisée par une source HDR.

L'applicateur est mis en place lors d'une endoscopie bronchique au fibroscope souple ou au bronchoscope chez un patient à jeun et sous surveillance scopique. A noter l'existence de certaines séries japonaises où l'applicateur est mis en place via un orifice de trachéotomie réalisé pour l'occasion (143). Il existe deux méthodes pour le positionnement de l'applicateur par les voies naturelles :

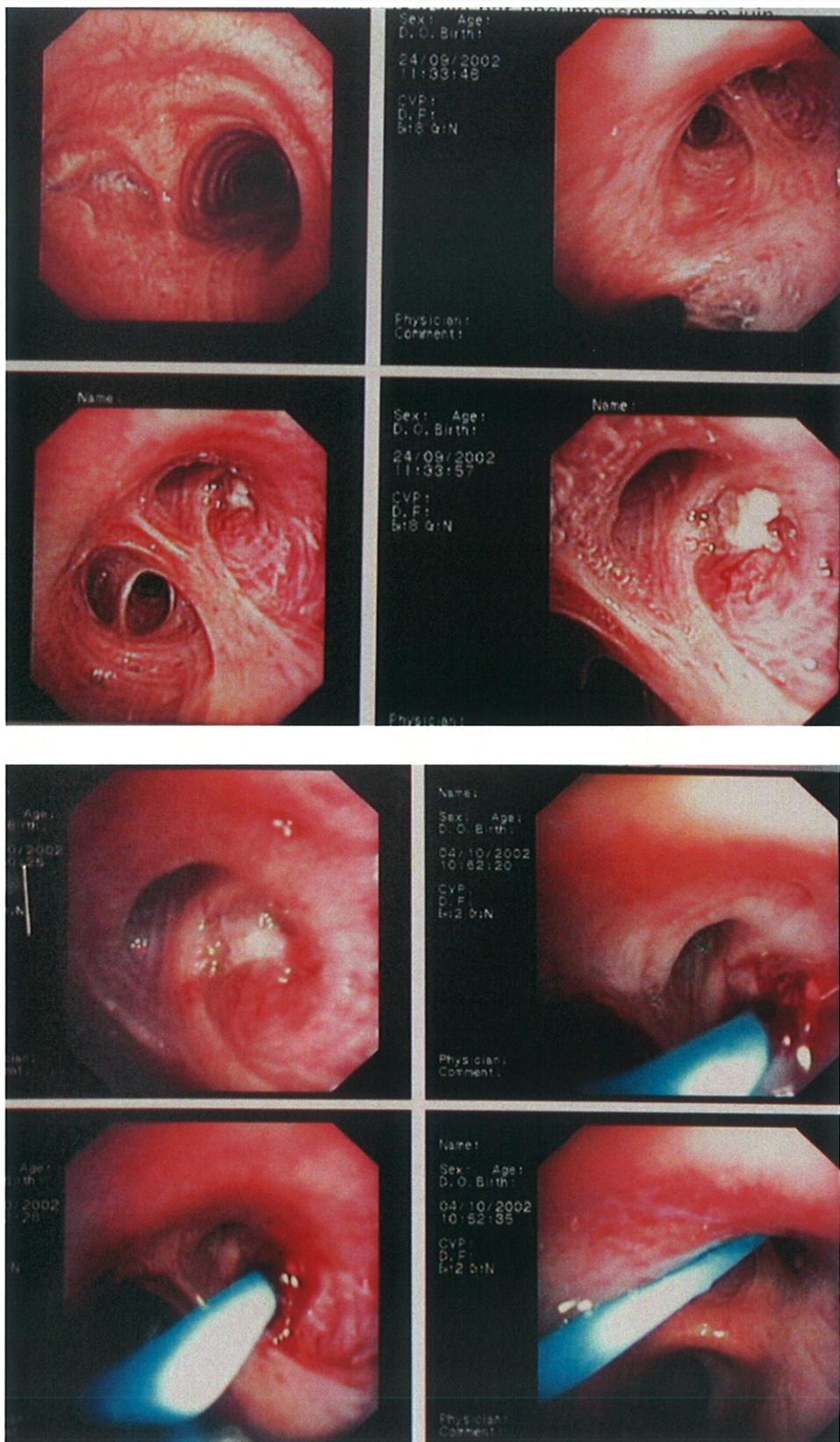
Si l'applicateur est de petit diamètre (5 à 6 french), il peut être passé dans le canal opérateur de l'endoscope. Sous contrôle de la vue, il est alors poussé dans la bronche où se trouve le processus tumoral à traiter. L'endoscope est alors retiré et l'applicateur est fixé à la narine du patient. Il est toujours possible de repasser l'endoscope pour s'assurer que l'applicateur est resté en place.

- Si l'applicateur est de plus gros calibre, un guide est introduit dans le canal opérateur de l'endoscope puis ce dernier est retiré. L'applicateur est alors mis en place en couissant le long du guide.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable de réaliser l'endoscopie dans la salle de curiethérapie, et ce pour éviter de mobiliser le patient avec les applicateurs en place avec le risque de déplacer ces derniers.

L'application est le plus souvent réalisée avec un seul cathéter, mais deux cathéters, voire plus, peuvent être mis en place de part et d'autre d'un éperon bronchique, si la situation clinique le nécessite, en particulier dans le cas des tumeurs de la carène ou des éperons des bronches souches. Cela impose toutefois que le geste endoscopique soit répété pour chaque nouveau cathéter.

Le cathéter est alors relié au projecteur de source qui contient une source d'iridium de très forte activité (10 Ci). Cette source se déplace dans le cathéter aux endroits désirés pendant le temps voulu.



**Figure 9 : lésion lobaire supérieure droite chez un patient pneumectomisé gauche (applicateur en place)**

## 1.2: réalisation de la dosimétrie.

Une fois l'applicateur en place, un fil contenant des grains radio opaques est inséré jusqu'à la butée. Il est alors réalisé un cliché thoracique de face et un de profil (figure 10).

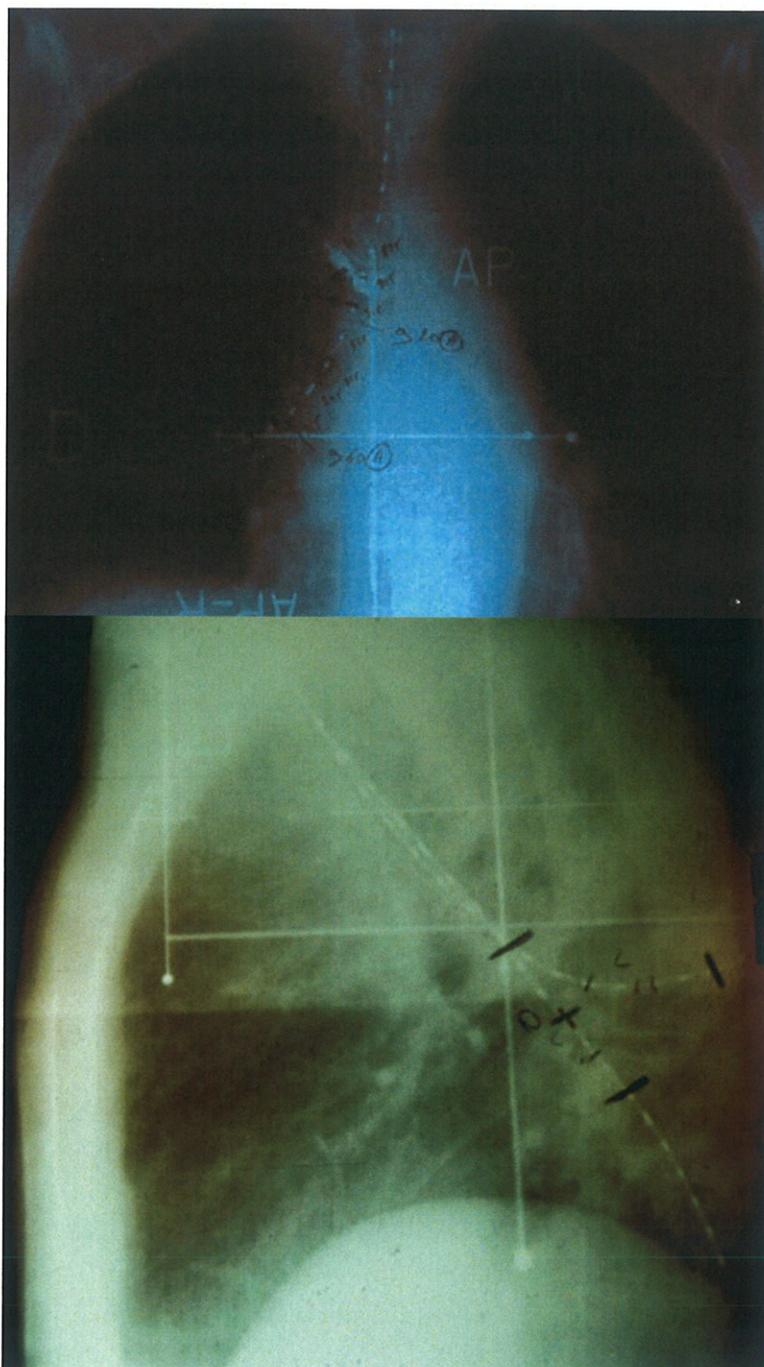


Figure 10 : clichés pour réalisation de dosimétrie.

La position du guide est alors évalué en fonction de l'ensemble des examens d'imagerie. L'extrémité du guide doit dépasser la partie distale de la tumeur d'au moins deux centimètres. Sur le cliché, la cible est dessinée en fonction des données endoscopiques (longueur de la tumeur, distance par rapport à la carène, degré d'infiltration de la paroi) et des données radiologiques et la dosimétrie est réalisée (figure 11). Dans la plupart des cas le volume irradié est simplement ovale (fig.11). Il est classique de prendre deux centimètres de marge de sécurité en amont et en aval de la tumeur (144). Suivant les recommandations ICRU (136), la dose doit être prescrite à un centimètre de la source pour les petits applicateurs et à cinq millimètres de la source en cas d'utilisation d'applicateur de gros diamètre. Lors de l'utilisation, de plusieurs sources divergentes pour le traitement des lésions au niveau des éperons, la dose située à 1,5 centimètres de l'intersection ne doit pas être supérieure à la dose prescrite à 1 centimètre d'une source unique.

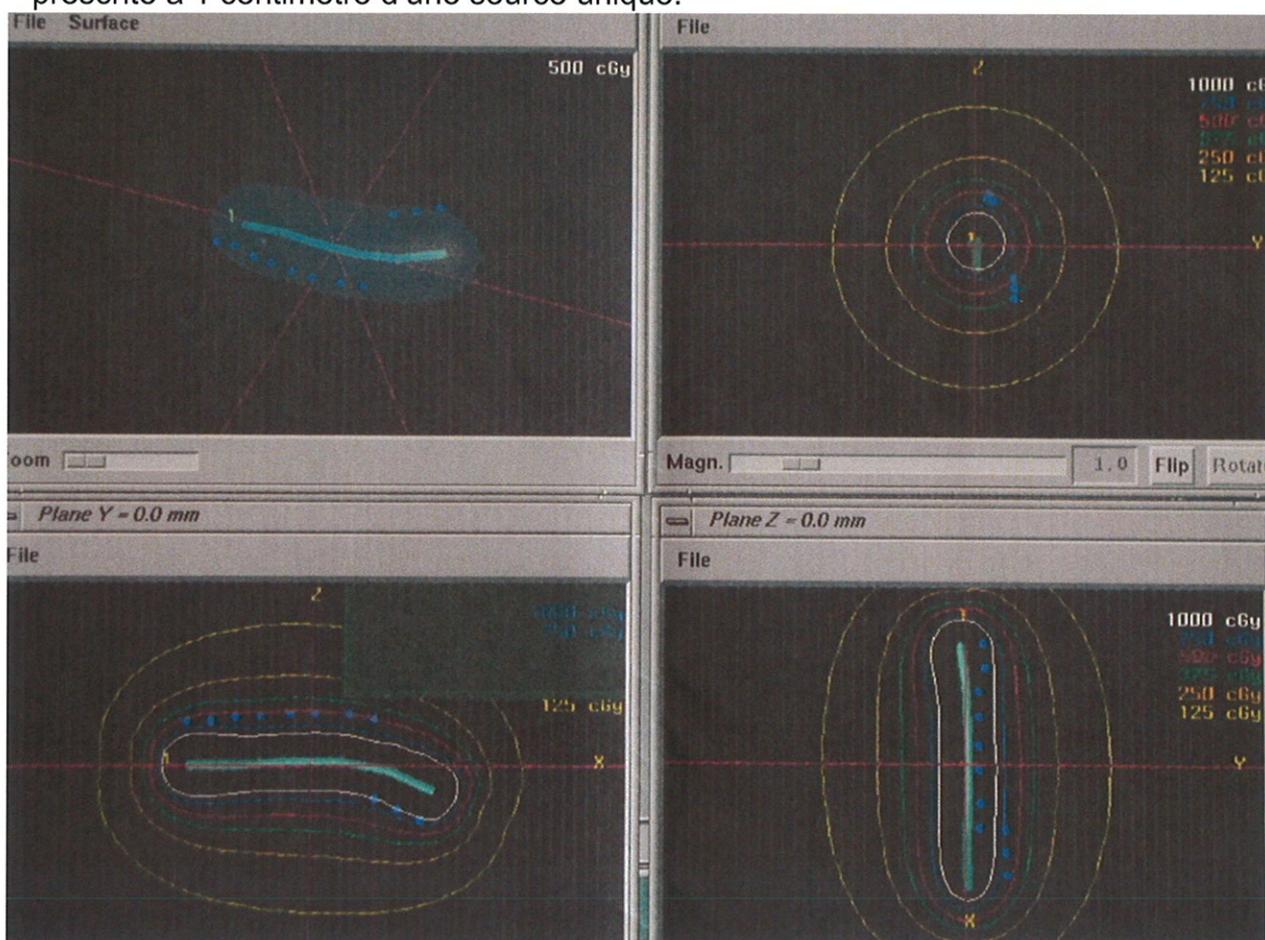


Figure 11 : courbes isodose

En 1999, Lagerwaard et al ont proposé une étude sur l'utilisation de la muqueuse comme point de prescription (146). Pour évaluer le diamètre de la bronche traitée, un facteur multiplicatif de 0,68 était appliqué à partir du diamètre de la trachée (mesuré sur trois coupes scannographiques successives) à chaque division bronchique (145). La prescription de la dose à la muqueuse a pour conséquence que seulement 30% du volume cible reçoit 100% de la dose. Cette constatation est liée au fait que la dose diminue très rapidement à proximité de la source. Ceci implique un traitement insuffisant des structures péribronchiques, ce qui n'est pas acceptable dans un contexte curatif. Pour diminuer le risque de sous-dosage, les auteurs préconisent de placer le point de prescription à deux millimètres au delà de la muqueuse. Cette solution permet en plus de diminuer le volume recevant 200% de la dose prescrite par rapport aux modalités de prescription classique à dix millimètres.

Il a été démontré par Hennequin en 1998 (148) que la survenue de sténose bronchique dans les suites d'une curiethérapie endobronchique était corrélée au volume correspondant à l'isodose 100%. En effet, lorsque le volume passe de 26 à 39 cm<sup>3</sup>, le risque de sténose augmente de façon significative ( $p=0,02$ ). En 2000, Senan (147) a proposé une méthode de dosimétrie assistée par scanner pour permettre une meilleure définition des volumes cibles et une prescription de la dose à la muqueuse (cette étude ne comportant que des patients en phase palliative). Cette méthode permet une bonne définition de l'extension péribronchique et distale de la tumeur. Il a également été noté que l'applicateur n'était pas forcément centré et pouvait entrer en contact avec la muqueuse, ce qui entraînait l'apparition de « hot spot » ou point de surdosage particulièrement toxique. Cette étude n'a cependant pas pu démontrer une éventuelle diminution du risque de sténose bronchique puisque les patients inclus étaient en phase palliative et décédaient avant de développer ce type de complication. D'autre part, cette technique nécessite de multiples mobilisations du patient, ce qui comporte un risque non négligeable de déplacements de l'applicateur.

### **1.3: détermination du débit de dose :**

Initialement, un débit de dose faible ou intermédiaire a été employé. Plusieurs expériences cliniques ont été rapportées. Cette méthode, qui a obtenu des résultats non négligeables, ne s'est pas généralisée. Cela est essentiellement dû à la durée nécessaire pour délivrer la dose efficace : en effet, l'applicateur doit rester en place

plusieurs heures, voire plusieurs jours dans l'arbre bronchique et il est souvent responsable alors d'une toux, d'une hypersécrétion de mucus voire d'infections, ce qui conduit à des interruptions de traitement (149,150) ou à des déplacements d'applicateur (151), nécessitant un repositionnement en cours de traitement et donc une nouvelle endoscopie. Cette technique inconfortable ne peut pas être proposée aux patients souffrant de symptômes sévères et de plus, une hospitalisation est nécessaire. D'autre part, une irradiation prolongée pose de nombreux problèmes de radioprotection du personnel soignant (152). La disponibilité des sources radioactives de forte activité a permis de raccourcir notablement les temps de traitements. Ainsi les séances d'irradiation endoluminale ne durent plus que quelques minutes.

La curiethérapie de faible débit de dose présente deux caractéristiques :

- la dose décroît très rapidement quand on s'éloigne de la source (loi de l'inverse du carré de la distance), l'irradiation est donc très localisée et seuls les tissus proches sont irradiés.
- Le faible débit de dose est un équivalent de multifractionnement et protège préférentiellement les tissus à renouvellement lent (poumon, système nerveux central, tissu conjonctif) et les complications tardives sont donc minimisées.

La curiethérapie de haut débit de dose présente les caractéristiques physiques de la curiethérapie mais l'effet biologique est celui de l'irradiation externe : il est donc nécessaire de fractionner la dose totale si l'on souhaite limiter au maximum les effets indésirables dans les tissus sains. En curiethérapie endobronchique, le multifractionnement impose une multiplication des endoscopies. Le faible volume irradié autoriserait une dose par fraction plus élevée que dans l'irradiation externe. Le haut débit de dose présente donc plusieurs intérêts :

- Le temps de traitement est très court et donc la tolérance immédiate est accrue.
- L'ensemble du traitement peut être réalisé en ambulatoire
- Grâce aux projecteurs de sources, la radioprotection du personnel est totale.

D'autre part, le coût du traitement par patient est inférieur lors de l'utilisation d'une source à haut débit de dose par rapport à l'utilisation d'une source à bas débit de dose. Une étude réalisée en 1996 (153) a montré une différence de 3000\$ (7000\$ versus 4000\$).

#### **1.4: fractionnement de la dose :**

Les modalités de fractionnement de la dose en curiethérapie endobronchique seront décrites dans le chapitre complications (ci après) car ce sont les recherches concernant les facteurs de risque d'hémoptysie massive et de sténose bronchique qui ont déterminé les fractionnements de dose.

## **2. INDICATIONS DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE :**

### **2.1 : indications palliatives :**

Le rétablissement de la ventilation est un des principaux objectifs du cancer bronchique. En effet, les récurrences locales ou contralatérales après chirurgie et/ou chimiothérapie ne sont pas rares. En particulier, l'échec local après radiothérapie ou radiochimiothérapie survient dans 30 à 50% des cas (154,155). Ces récurrences peuvent survenir isolément, chez des patients atteints de cancer non métastatiques ou encore en bon état général. Elles provoquent alors toux, dyspnée et surinfections bronchiques, altérant notablement la qualité de vie de ces patients. De plus, l'obstruction bronchique et les hémoptysies mettent fréquemment en jeu le pronostic vital à court terme, en particulier quand elles touchent la trachée et/ou les bronches souches. Il convient de rappeler que 40% des cancers bronchiques meurent de l'absence de contrôle local (156).

Plusieurs méthodes thérapeutiques visant à contrôler l'évolution tumorale endobronchique existent : désobstruction par laser, cryothérapie, thermocoagulation, prothèses endobronchiques et curiethérapie. Ces différentes méthodes se sont développées puisque les traitements classiques type chimiothérapie et radiothérapie ont peu d'effet sur la composante endobronchique de la tumeur (157,158). Aujourd'hui, sur l'ensemble des cancers bronchiques non à petites cellules, 6% nécessitent une intervention bronchoscopique et dans le sous-groupe des carcinomes épidermoïdes, ce pourcentage s'élève jusqu'à 15 (159). La durée de survie de ces patients étant brève, les objectifs sont une action rapide sur les symptômes, une durée de palliation suffisante et l'absence de complications majeures. Le traitement doit être par ailleurs aisé, réalisable si possible en ambulatoire et peu contraignant pour le patient.

La désobstruction par laser est la méthode la plus couramment utilisée. Elle est le plus souvent réalisée par le neodymium-yag-laser (nd-yag laser), par l'intermédiaire d'un bronchoscope rigide sous anesthésie générale. L'intérêt principal de cette technique est la rapidité de l'amélioration des symptômes après le geste endoscopique. Une amélioration fonctionnelle rapide est obtenue dans 80% des cas (160). Malheureusement, la resténose est fréquente et survient dans un délai inférieur à trois mois (161). De plus, les séances itératives sont de moins en moins efficaces puisque les récidives surviennent sur des longueurs de plus en plus importantes, ce qui diminue fortement l'efficacité du laser (162). Les principales complications de cette méthode sont les hémoptysies, l'hypoxémie, les arythmies et la perforation bronchique. La cryothérapie et l'électrocoagulation ont les mêmes indications et les mêmes limitations que le laser.

La mise en place de prothèses endobronchiques est également possible pour des lésions trachéales ou des bronches souches (163) ; un traitement carcinologique, en particulier une radiochimiothérapie peut être associée à la pose d'un stent. Ces différentes voient leur efficacité par la limitation de leur action thérapeutique à la composante strictement intraluminaire de la tumeur.

L'irradiation externe, est un traitement palliatif dont l'efficacité est reconnue depuis de nombreuses années. Cette technique est classiquement limitée par la dose maximale tolérée par les tissus sains, estimée aux alentours de 60 Gy en fractionnement classique. Il convient de noter que des études sur la réirradiation palliative chez des patients antérieurement irradiés ont été réalisées et que l'effet obtenu est relativement modeste (48% d'améliorations fonctionnelles) et de courte durée (165).

La curiethérapie possède donc des avantages certains par rapport à ces différentes techniques. Tout d'abord, elle permet de traiter la composante extrinsèque, à la différence des autres techniques endoluminales, qui ne détruisent que la partie tumorale immédiatement accessible. D'autre part, en comparaison à l'irradiation externe, elle permet de délivrer à la zone tumorale la plus en cause dans l'obstruction une dose élevée en préservant au maximum les tissus sains environnants. Enfin, elle est utilisable dans des territoires antérieurement irradiés à pleine dose.

L'effet palliatif de la curiethérapie est cependant lent et dans le cadre d'une désobstruction en urgence, le laser devra être préféré. En revanche, le contrôle tumoral induit par la curiethérapie est plus long. Les deux techniques sont donc

complémentaires suivant le schéma suivant : le laser diminue grossièrement le bourgeon endobronchique, ce qui soulage le patient et permet le passage de l'applicateur en vue de la curiethérapie endobronchique qui elle, permettra un effet palliatif prolongé.

L'effet palliatif doit être jugé sur l'amélioration des symptômes respiratoires ; cela nécessite des échelles d'évaluation pour chaque symptôme (toux, douleur, dyspnée, hémoptysie, atélectasie). Par ailleurs, il ne faut pas oublier que certains symptômes peuvent dépendre de plusieurs pathologies ; par exemple, la dyspnée peut être corrélée à l'obstruction bronchique tumorale mais également à une broncho-pneumopathie chronique obstructive sous-jacente fréquente sur ce type de population.

Les premières études ont été menées avec des sources à faible ou moyen débit de dose. La plupart des équipes retrouvent un excellent effet palliatif tant sur le plan de l'amélioration fonctionnelle que sur le plan de la régression endobronchique objective (151,166).

En ce qui concerne la curiethérapie de haut débit de dose, les séries rapportées sont plus importantes et les analyses ont confirmé l'excellente action palliative obtenue. Mehta et al (167) a comparé l'utilisation du bas puis du haut débit de dose. L'efficacité palliative est similaire dans les deux groupes. Compte tenu des avantages pratiques de la curiethérapie à haut débit de dose (Cf supra), cette technique doit être préférée dans les applications endobronchiques.

La toux et les hémoptysies semblent plus sensibles à la curiethérapie que la dyspnée ou l'atelectasie (168). Ainsi, Gollins et al retrouvent dans leur série de 324 patients une disparition des hémoptysies dans 88% des cas et une amélioration de la toux, de la dyspnée, de la douleur et de l'atelectasie dans, respectivement 62%, 60%, 50% et 46% des cas (169). Il convient de noter que l'efficacité palliative sur le contrôle des symptômes diminue fortement lorsque la tumeur est volumineuse (> 5 cm de diamètre) et que la composante extrabronchique est importante (170). Pour essayer de quantifier de façon plus objective l'effet de la curiethérapie endobronchique d'un point de vue fonctionnelle. En 1993, Goldman et al ont réalisé des explorations fonctionnelles respiratoires à des patients ayant bénéficié de cette technique. Il a été montré une amélioration de la tolérance à l'exercice et une diminution du syndrome obstructif avec un volume expiratoire maximal à la première seconde qui passe en moyenne de 1,6 L à 2,1 L (171).

La durée de la palliation varie de 4,5 mois à 7,5 mois dans la plupart des études (168, 170). Il a d'ailleurs été noté que la qualité de la réponse est corrélée à la survie (172).

Une amélioration endoscopique est constatée dans 60% à 93% des cas suivant les études avec parfois, une régression complète. Ceci est directement relié à l'amélioration des symptômes. La quantification de l'obstruction est souvent réalisée avec le score de Speiser (tableau 6).

Localisation	Obstruction > 50%	Obstruction entre 10 et 50%	Obstruction < 10%
Trachée	10	5	2
Bronche souche	6	3	1
Bronche lobaire	2	1	

**Tableau 6: classification de Speiser**

Les patients préalablement irradiés constituent toujours un problème dans la prise en charge palliative. En effet, une réirradiation externe est difficile en raison des doses reçues par les tissus sains. L'étude de la littérature permet d'envisager la réalisation de curiethérapie endobronchique dans des conditions de sécurité satisfaisantes (169, 170, 173). Il convient cependant de noter que la rechute en territoire irradié est un facteur de mauvais pronostic concernant la survie (174).

La définition du fractionnement et de la dose par applications ont plus de retentissement sur le pourcentage de survenue des complications que sur l'efficacité thérapeutique. En 1995, Huber et al ont réalisé une étude randomisée comparant l'administration de 15,4 Gy en quatre fractions de 3,8 Gy avec l'administration de 14,4 Gy en deux fractions de 7,2 Gy (175). Sur le plan de la survie, le schéma à deux applications permet d'obtenir une survie à un an supérieure (20,4% versus 11,4% mais sans significativité). Le contrôle local est identique dans les deux bras. Muto et al ont comparé les trois fractionnements suivants : 10 Gy en une application suivie d'une radiothérapie externe, 7 Gy en deux applications encadrant une irradiation externe et 5 Gy en trois applications de façon concomitante à une radiothérapie externe. Il n'a pas

été mis en évidence de différence entre les groupes au niveau de la survie et de la réponse locale (176).

La curiethérapie endobronchique constituant une possibilité thérapeutique très satisfaisante dans un contexte palliatif, une équipe britannique a comparé de façon randomisée la radiothérapie externe à l'irradiation endoluminale (164). Il s'agissait de patients vierges de traitement qui ont été divisés en deux groupes, le premier recevant une application de 15 Gy à 1 cm et le second recevant une radiothérapie externe de 30 Gy en 10 séances par deux faisceaux antéro-postérieurs. La curiethérapie a provoqué moins de dysphagie (45% versus 85% avec  $p=0,00085$ ). La radiothérapie externe permet cependant un meilleur contrôle des symptômes généraux à type de douleur thoracique, d'asthénie et d'anorexie. Ceci s'explique par le fait d'un meilleur contrôle des structures péri tumorales.

Le pourcentage du volume tumoral extra bronchique constitue un facteur pronostic de réponse à la curiethérapie endobronchique. En effet, lorsque la tumeur présente un contingent extra bronchique supérieur à 50% de son volume total, la réponse complète endoscopique ne sera obtenu que dans 44% des cas alors que le pourcentage sera de 62 dans le cas contraire ( $p=0,02$ ) (185)

**Tableau 7 : résultats de la curithérapie à haut débit de dose en indication palliative**

	Radiothérapie externe antérieure	Amélioration fonctionnelle	Régression Tumorale
Seagren (168)	100%	94%	RC=33% ; RP=67%
Mehta (166)	59%	70%	-
Bedwinek (170)	100%	76%	82%
Speiser (177)	0%	89%	70%
Gollins (169)	15%	92%	-
Kelly (172)	91%	66%	78%

En 2001, Langendijk et al (178) ont réalisés une étude randomisée pour comparer l'efficacité palliative d'un « boost » de curiethérapie endobronchique en association à une radiothérapie externe contre une irradiation externe seule. La levée d'atélectasie est significativement plus élevée dans le groupe bénéficiant de l'association des deux modalités thérapeutiques (57% versus 35% ;  $p=0,009$ ). L'amélioration de la dyspnée est également en faveur de l'association mais de façon non significative si l'on considère l'ensemble des patients. En revanche, dans le sous-groupe des obstructions au niveau de la bronche souche, il apparaît une significativité. Il n'y a pas de différence concernant la survie. En 2003, Gejerman et al (193) ont inclus 41 patients (83% de stade IV et 17% de stade III présentant une contre indication à la radiothérapie externe à dose curative) qui ont bénéficié d'une irradiation externe de 37,5 Gy et de trois applications de curiethérapie endobronchique de 5 Gy. 95% des patients présentent une dyspnée, 71% une toux et 22% des épisodes d'hémoptysie. Cette étude montre de façon significative que l'amélioration du contrôle local s'accompagne d'un allongement de la survie. Elle permet surtout la mise en évidence d'un lien entre l'état général du patient au départ et la réponse au traitement. Plus le score de Karnofsky est élevé, plus la réponse endobronchique et la médiane de survie seront élevées. L'association des deux techniques peut donc représenter un réel bénéfice pour le patient avec un état général conservé au prix d'une toxicité similaire.

Dans ce chapitre, il convient d'inclure également le cas particulier des métastases endobronchiques de cancers extra pulmonaires. Ces lésions, bien que rares puisque seuls 2% des tumeurs solides sont à l'origine de ce type de lésions, provoquent les mêmes symptômes qu'une obstruction d'origine pulmonaire. La qualité de vie de ces patients est donc fortement altérée. Les tumeurs donnant le plus de métastases endobronchiques sont par ordre de fréquence décroissante les tumeurs mammaires, coliques et rénales. La réalisation d'une curiethérapie endobronchique sur ce type de lésions permet une amélioration des symptômes dans les mêmes proportions que pour les tumeurs pulmonaires primitives (181).

## **2.2 : indications curatives :**

Il s'agit d'une indication apparue secondairement. Les patients concernés appartiennent à deux catégories. La première comprend les récurrences locales de cancer bronchique après irradiation ou chirurgie qui sont parfois très limitées et purement endobronchiques sans métastase ganglionnaire ou à distance. La seconde comprend les petites lésions endobronchiques en particulier les carcinomes in situ ou peu infiltrants survenant chez des patients pour lesquels une chirurgie pulmonaire est contre-indiquée (insuffisance respiratoire essentiellement mais également insuffisance cardiaque, poly vasculaire, etc.).

Il convient de rappeler au début de ce chapitre que le traitement de référence du cancer bronchique de petite taille (T1N0M0) ou in situ demeure la chirurgie. En effet, les taux de survie à 5 ans des séries chirurgicales se situent entre 53 et 83% (179,180). Ce qui reste supérieur aux résultats de la curiethérapie endobronchique. Cependant, les patients qui ont été refusés pour la réalisation d'une chirurgie thoracique ont un état général altéré et peuvent donc décéder de leurs comorbidités ce qui intervient sur la survie des patients ayant bénéficié d'une curiethérapie endobronchique.

Les différentes techniques endobronchiques (laser, prothèse...) décrites dans le chapitre sur les indications palliatives ne constituent pas un traitement curatif.

La curiethérapie curative peut être réalisée de façon isolée ou associée à une radiothérapie externe.

La plupart des études contiennent une majorité de carcinomes épidermoïdes par rapport aux autres types histologiques et notamment les adénocarcinomes car il s'agit de tumeurs proximales intéressant la trachée, les bronches souches et les bronches lobaires.

### **2.2.1 : curiethérapie exclusive :**

Cette technique concerne essentiellement les patients porteurs de cancer bronchique radio-occultes. Il s'agit de lésions découvertes sur un examen cytologique des crachats ou lors d'une endoscopie systématique. Il peut s'agir de patient présentant un premier cancer ou de patient présentant une récurrence et ayant déjà bénéficié de chirurgie ou de radiothérapie externe. Le risque d'atteinte ganglionnaire

est quasiment nul sur ce type de lésions. Certains auteurs considèrent qu'une tumeur inférieure à deux cm de diamètre ne peut présenter d'extension ganglionnaire (182,183).

En 1997, Pérol et al (184) a inclus 19 patients présentant des tumeurs inférieures à 1 cm de diamètre, non visibles sur les coupes scannographiques, sans atteinte ganglionnaire médiastinale et récusés pour une prise en charge chirurgicale. La survie à un an et à deux ans s'élèvent à respectivement 78% et 58%. Au plan du contrôle local, 15 patients ont présenté une réponse histologique à deux mois du traitement. A un an, douze patients conservent un contrôle histologique sans atteinte médiastinale. Les auteurs émettent l'hypothèse que les patients non répondeurs ont été sous-évalués au niveau de l'extension locale de la tumeur notamment au niveau de l'extension sous muqueuse. Ceci est confirmé par l'examen histologique de la pièce opératoire d'un patient finalement opéré après avoir été initialement récusé.

Taulelle et al ont obtenu sur un groupe de 22 patients présentant une tumeur radio-occulte et une contre-indication chirurgicale un taux de réponse de 96% (185).

Sur la série rétrospective de 35 patients de Lorchel et al, il est retrouvé un contrôle local clinique et histologique de 94,3% (33/35) à deux mois. A six mois, le contrôle local est de 86,2% pour 29 tumeurs évaluables. Il n'existe pas de différence entre les patients ayant bénéficié d'une ou de deux applications par semaine. La survie globale est de 57,1% pour une médiane de suivi de 17 mois (5-53). Elle est de 71,4% et 53,8% à 1 et 2 ans. Cette étude comporte deux patients présentant un profil particulier puisqu'ils ont bénéficié d'une curiethérapie endobronchique sur une recoupe de pneumonectomie envahie par du tissu tumoral. Il s'agissait initialement d'une tumeur pT2 pN0 traitée par lobectomie inférieure droite et d'une tumeur pT4 pN2 traitée par pneumonectomie droite puis radiothérapie externe. Bien que les premières constatations soient plutôt encourageantes avec des patients vivants sans récurrence à 16 et 31 mois, cette indication n'a pas donné lieu à d'autres études (186).

La série la plus récente est celle de Hennequin et al publiée en 2006. Cette étude rétrospective comprend 106 patients présentant des carcinomes endobronchiques strictes histologiquement prouvés, accessibles à l'endoscope et non visibles sur les coupes scannographiques. Par ailleurs, les patients présentent une contre indication à la chirurgie et à la radiothérapie externe et un état général conservé avec un score OMS inférieur ou égal à 2. La médiane de survie est de 21,4 mois et les survies à 2 et 5 ans sont respectivement à 47,4% et 24%. L'intérêt de cette étude est d'avoir mis en

évidence plusieurs associations significatives. L'absence de visibilité de la lésion au scanner augmente le pourcentage de contrôle local. L'importance du pourcentage d'obstruction et la longueur de la tumeur sont également corrélées à la qualité de la réponse locale. Il convient de noter qu'il n'existe pas d'association significative entre le contrôle local et la survie globale.

La qualité des résultats d'une curiethérapie endobronchique à visée curative dépend donc directement de la qualité de la sélection des patients. Les patients éligibles pour ce type de thérapeutique doivent présenter les caractéristiques suivantes :

- Obstruction < 25%
- Diamètre < 2 cm
- Pas de visibilité sur les coupes scannographiques
- Pas d'envahissement ganglionnaire
- Contre indication à la réalisation d'une chirurgie curative
- Contre indication à la réalisation d'une radiothérapie externe
- Bonne évaluation endoscopique des limites de la tumeur

	Suivi	Taux de contrôle local	Taux de survie
Taulelle et al (185)	30 mois	84%	46%
Perol et al (184)	12 mois	75%	78%
Marsiglia et al (188)	24 mois	85%	78%

**Tableau 8: résultats des curiethérapies endobronchiques à visée curatives**

### 2.2.2 : association de la curiethérapie endobronchique et de la radiothérapie externe :

Aygun et al (189) ont utilisé la curiethérapie de haut débit de dose en association avec la curiethérapie externe de 60 Gy dès le traitement initial de carcinomes bronchiques inopérables : 62 patients ont ainsi reçu 4 séances de 5 Gy à 1 cm. Le contrôle local a été obtenu dans la moitié des cas. La durée médiane de survie était de 13 mois, 17 mois en cas de cancer classé N0. Les auteurs ont donc recommandé cette méthode pour les patients ne présentant pas d'adénopathies décelables. Speiser et al (177) ont traité 59 patients atteints de cancer classé T1-3 N0-3 M0 par l'association d'une radiothérapie externe de 60 Gy et de 3 fractions de 7,5 Gy de curiethérapie endoluminale, les semaines 1, 3 et 5 de l'irradiation externe. La durée médiane de survie était de 9,5 mois, c'est-à-dire peu différente de ce qui est habituellement observé avec une irradiation externe exclusive.

En ne sélectionnant pour cette technique que des tumeurs localisées à la bronche, des équipes japonaises ont obtenu des résultats tout à fait spectaculaires. Dans une série de 64 patients et de 79 lésions traitées par une association d'irradiation externe de 40 Gy et de curiethérapie de bas débit de dose de 25 Gy, Saito et al ont obtenu à 5 ans un taux de survie sans récurrence de 87,3% et un taux de survie globale de 72,3%. Avec un protocole comparable, Fuwa et al (191) ont observé un taux de survie sans récurrence de 87% à 5 ans.

Deux essais randomisés ont comparé une irradiation externe seule ou associée à la curiethérapie endobronchique lors du traitement initial de carcinomes bronchiques. Le premier (192), a inclus 98 patients dont 47% atteints de stade IIIB et 29% de stade IV. La radiothérapie externe délivrait 60 Gy ; la curiethérapie consistait en 2 séances de 4,8 Gy. Sur l'ensemble des patients, il n'a pas été mis en évidence de différence du taux de survie. Il faut tout de même noter que le sous groupe des carcinomes épidermoïdes à une survie prolongée mais de façon non significative. Si l'on s'intéresse maintenant au taux de contrôle local, l'amélioration dans le groupe curiethérapie est à la limite de la significativité ( $p=0,052$ ) alors qu'elle est significative dans le sous groupe des carcinomes épidermoïdes ( $p=0,007$ ). Le second essai randomisé (178) a inclus 95 patients atteints de cancer de stades I-III B mais dans cet essai, le critère de jugement était la palliation des symptômes. Les malades ont été stratifiés en deux groupes, ceux traités à visée radicale (75 patients atteints de cancer

de stade I, II ou IIIB sans atteinte sus-claviculaire et un statut OMS  $\leq$  2) qui recevaient 60 Gy en 26 fractions et les autres qui recevaient 30 Gy en 10 fractions ; les patients étaient alors randomisés entre une radiothérapie externe seule, ou associée à une curiethérapie endobronchique (deux fractions de 7,5 Gy). Aucune différence favorisant la curiethérapie n'a été retrouvée concernant la survie.

### **3. COMPLICATIONS DE LA CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE :**

#### **3.1 : complications précoces :**

Elles surviennent lors de la mise en place de l'applicateur ou dans les jours qui suivent. Au passage de l'endoscope, il existe un réflexe de toux qui peut être diminué par la réalisation d'une anesthésie locale minutieuse. Des réactions de bronchospasme sont également décrites. Si l'applicateur est poussé trop loin dans l'arbre bronchique, il peut être à l'origine de douleurs pariétales qui sont corrigées par le retrait du cathéter. Les pneumothorax sont rares et ne nécessitent quasiment jamais la mise en place d'un drain thoracique.

Lorsque l'utilisation de source à bas débit de dose était la règle pour la curiethérapie endobronchique, les applicateurs devaient rester en place plusieurs jours, ce qui entraînait un risque infectieux non négligeable. Les progrès actuels ayant permis de fabriquer des sources de petites tailles à haut débit de dose, le temps de maintien des cathéters au niveau de l'arbre bronchique est passé à quelques minutes, ce qui rend les complications infectieuses beaucoup plus rares. Cependant, certaines équipes, dans des situations d'obstructions bronchiques importantes ou de surinfections évidentes, prescrivent de façon systématique une antibioprophylaxie dans les jours qui suivent le geste endoscopique. Il n'existe pas d'étude pour valider cette attitude.

De manière générale, la tolérance immédiate des applications endobronchiques à haut débit de dose est excellente.

### 3.2 : complication tardives :

Il a été décrit des cas de fistules entre l'arbre trachéobronchique et l'œsophage avec les curiethérapies de bas débit de dose mais cela n'a jamais été rapporté avec les applications à haut débit de dose. Dans la série de Taulelle et al, il est décrit un cas de fistule médiastinale (185) malgré l'utilisation d'une source à haut débit de dose.

Ces complications demeurent rares au regard des deux risques majeurs de la curiethérapie endobronchique qui sont la sténose bronchique et l'hémoptysie massive (potentiellement fatale).

#### 3.2.1 : hémoptysie massive et/ou fatale :

Il s'agit de la complication la plus redoutée par les curiethérapeutes et les pneumologues. Il convient de noter qu'on estime qu'environ 3% des patients porteurs d'un cancer du poumon (quelque soient le type histologique et le degré d'évolution) vont décéder d'une hémoptysie massive.

De nombreuses équipes ont cherché à déterminer les facteurs de risque exposant à cette complication. Cette recherche est d'autant plus délicate que chez ces patients, qui sont rarement mis en rémission, il est difficile de différencier une hémoptysie secondaire à une irradiation endobronchique et une hémoptysie liée à la progression de la maladie. D'autre part, dans certains cas, la très bonne réponse locale à la curiethérapie peut démasquer une fistule vasculaire et provoquer le décès par hémoptysie. La multiplicité des publications concernant cette complication permet tout de même de démontrer certains facteurs de risque.

Le taux d'incidence des hémoptysies massives chez les patients ayant bénéficié d'une curiethérapie endobronchique est, suivant les études, compris entre 0 et 32%. Le pic de risque de survenue se situe entre 9 et 12 mois après la réalisation de la dernière application (195). Cette constatation est intéressante pour les indications palliatives de la curiethérapie endobronchique puisque la plupart des patients rentrant dans ce cadre décèdent de leur néoplasie ou de leurs comorbidités avant de développer ce type de complications.

Dans la série rétrospective de Hennequin et al (148) qui contient 149 patients, il a été documenté 10 décès par hémoptysie fatale. L'étude de ces derniers cas a permis de montrer que 9 de ces patients étaient en progression au niveau de leur néoplasie

pulmonaire. Dans l'étude de Speiser et al (194), 100% des patients décédés d'hémoptysie étaient en récurrence. Dans ce contexte, il s'agit vraisemblablement de nécrose tumorale envahissant les parois vasculaires qui est à l'origine du saignement. Ces constatations ne doivent cependant pas éliminer toute implication de la curiethérapie dans la survenue d'hémoptysie.

Il est intéressant de constater que le fait d'être éligible à la réalisation d'une curiethérapie constitue un facteur de risque de décéder d'une hémoptysie massive. Dans l'étude rétrospective de Langendijk et al (196), la population de 938 patients a été divisée en cinq groupes : réalisation d'une radiothérapie externe (groupe 1, n=421), patients éligibles à la réalisation d'une curiethérapie endobronchique mais ayant bénéficié d'une irradiation externe (groupe 2, n=419), réalisation d'une irradiation externe et d'une curiethérapie endobronchique concomitante (groupe 3, n=62), irradiation externe suivie d'une curiethérapie endobronchique sur une récurrence (groupe 4, n=23) et réalisation d'une curiethérapie endobronchique seule (groupe 5, n=13). Il a été montré un excès significatif ( $p < 0,001$ ) d'hémoptysie fatale dans le groupe 2 par rapport au groupe 1. Ceci s'explique par le fait que les patients pouvant tirer bénéfice d'une curiethérapie endobronchique sont porteurs de tumeurs accessibles à l'endoscope et donc proximales.

La localisation du processus tumoral constitue un facteur de risque d'hémoptysie. En effet, les tumeurs lobaires supérieures droites bénéficiant de curiethérapie endobronchique présentent un risque plus élevé de saignement en raison des rapports intimes entre la bronche lobaire supérieure droite et l'artère pulmonaire droite (196). En plus de sa localisation anatomique, la longueur de la tumeur et donc la longueur de l'irradiation (qui est égale à la longueur tumorale évaluée plus 2 cm de marges de sécurité en amont et en aval dans la plupart des séries) est un facteur de risque significatif de survenue d'hémoptysie fatale dans les suites d'une irradiation endobronchique (148).

Les patients recevant des applications de curiethérapie endobronchique ont souvent bénéficié de traitements antérieurs endobronchiques (laser, cryothérapie...) ou externes (radiothérapie) qui possèdent leur propre toxicité sur le tissu broncho-pulmonaire. La réalisation d'une curiethérapie endobronchique sur un territoire préalablement traité par laser augmente le risque d'hémoptysie massive de façon significative ( $p=0,02$ ) (195). En cas de récurrence dans un territoire ayant déjà bénéficié d'une irradiation endoluminale, certains auteurs réalisent de nouvelles applications,

cependant, cette technique comprend un risque significatif d'hémoptyisie fatale ( $p=0,047$ ) (195). La réalisation d'une curiethérapie endobronchique chez des patients antérieurement irradiés par la voie externe n'augmente pas de façon significative le risque de saignement (195). D'ailleurs, dans l'étude de Langendijk et al, le pourcentage d'hémoptyisie massive est comparable (196) entre les groupes recevant une curiethérapie seule et une curiethérapie associée à une irradiation externe.

La détermination de la dose à administrer par application, la dose totale et le nombre d'applications ont peu d'influence sur l'efficacité de la curiethérapie endobronchique (cf supra) mais ils jouent un rôle important dans le risque de survenue d'hémoptyisie massive. Lorsque la dose par fraction est supérieure à 15 Gy, la probabilité de saignement endobronchique augmente de façon significative (169, 195, 196). Nori et al recommande d'ailleurs de ne pas dépasser 5 Gy par fraction, ce qui permet d'obtenir une bonne efficacité thérapeutique avec une morbidité quasi nulle (197). D'autre part, une dose cumulée d'irradiation endoluminale supérieure à 40 Gy s'accompagne d'une augmentation du risque d'hémoptyisie fatale (143). Une approche dosimétrique réalisée par Cotter et al (198) en 1993 a permis de déterminer l'effet cumulatif d'une irradiation externe et d'une curiethérapie endobronchique. Lorsque la dose cumulée est supérieure à 85 Gy, le taux d'hémoptyisie fatale est de 33%, pour une dose entre 70 et 85 Gy, il est de 11% et pour une dose inférieure à 70 Gy, il est nul. Le volume recevant 100% de la dose prescrite est également relié à la survenue d'hémoptyisie massive ; lorsqu'il est supérieur à 30 cm<sup>3</sup>, le risque de saignement est significativement augmenté ( $p=0,02$ ) (199). Toutes ces constatations montrent l'importance de la réalisation d'une dosimétrie aussi fine que possible et ce particulièrement pour les patients bénéficiant d'une curiethérapie endobronchique curative puisque leur espérance de vie est à priori suffisamment longue pour atteindre la période au cours de laquelle le risque d'hémoptyisie massive est maximal.

La survenue d'hémoptyisie massive est associée de façon significative à l'existence des « hot spot » qui correspondent à des zones de contact entre l'applicateur et la muqueuse bronchique. Comme il a été rappelé dans le chapitre sur les bases physiques de la curiethérapie ci dessus, la dose est maximale au contact de la source, ce qui signifie qu'au point de contact la muqueuse reçoit une dose maximale avec un risque important de nécrose de la paroi bronchique et d'éventuelles structures vasculaires sous jacentes. Ainsi pour une dose prescrite à 1 cm de 5,4 Gy, une zone de « hot spot » recevra 17,8 Gy (200). Certaines équipes (201) ont donc développé de

nouveaux applicateurs permettant de centrer la source dans la lumière bronchique, ceci entraîne une diminution de l'hétérogénéité de la dose et donc du risque de nécrose de la paroi bronchique.

	Patients (n)	Hémoptysie (%)	Prescription	Irradiation externe Antérieure
Seagren (168)	20	28	10Gy à 1 cm 1 application	Oui
Bedwinek (170)	38	32	6 Gy à 1 cm 3 applications	Oui
Aygun (189)	60	15	5 Gy à 1 cm 4 applications	Oui
Gollins (169)	406	7,9	15 à 20 Gy à 1 cm 1 application	oui (n=82) non (n= 324)

**Tableau 9: incidence de l'hémoptysie massive dans des études utilisant la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose**

### 3.2.2 : la sténose bronchique :

Il s'agit d'un aspect endoscopique caractérisé par une bronche d'aspect blanchâtre et sténosée qui correspond à la cicatrisation d'une bronchite inflammatoire. Cette dernière se développe dans les 16 à 19 semaines suivant l'application de la source. Secondairement se développent des processus fibrotiques à l'origine d'une sténose plus ou marquée de la bronche. Cette complication s'installe tardivement, environ un an après le traitement par curiethérapie endobronchique. Les patients concernés sont donc essentiellement ceux ayant bénéficié d'un traitement à visée curative. Cette complication a été décrite en quatre stades endoscopiques qui ont été définis par Speiser et Spratling (194) (figure 15).

<b>Grade I</b>	Muqueuse modestement inflammatoire Fine membrane circonférentielle
<b>Grade II</b>	Fausses membranes fibrineuses blanchâtres Symptômes cliniques (toux, obstruction) nécessitant un traitement symptomatique
<b>Grade III</b>	Réaction inflammatoire sévère Fausses membranes fibrineuses épaisses nécessitant un traitement endoscopique
<b>Grade IV</b>	Sténose circonférentielle séquellaire

**Tableau 10: bronchite radique : échelle endoscopique de Speiser et Spratling (194)**

Les facteurs exposant les patients au risque de sténose bronchique sont relativement similaires à ceux entraînant un risque d'hémoptysie massive. Ainsi, l'augmentation de la dose délivrée par fraction entraîne un accroissement du risque de sténose bronchique (176, 194). Le volume recevant 100% de la dose constitue également un élément déterminant ; en effet, si ce volume est inférieur à 26 cm<sup>3</sup>, le risque de sténose est quasiment nul et ce de façon significative (p=0,02). La réalisation d'applications endobronchiques rapprochées dans le temps est délétère pour la muqueuse bronchique. En effet, la mise en place de deux applications par semaine augmente le risque de sténose de façon significative et ce sans augmenter l'efficacité thérapeutique (186).

En fonction de leur sévérité, les sténoses bronchiques peuvent nécessiter la mise en place de mesures thérapeutiques reprises dans le tableau 11.

<b>Grade I</b>	Surveillance
<b>Grade II</b>	Corticothérapie inhalée ou systémique Aérosols de bronchodilatateurs Antitussif
<b>Grade III-IV</b>	Dilatation au ballonnet Résection laser Stent

**Tableau 11: traitement des sténoses bronchiques  
radio-induites (202)**

# **X. EXPERIENCE DU CHU DE LIMOGES**

Numéro	Age	Sexe	Diagnostic	Comorbidités
1	58	M	Carcinome épidermoïde LID, T1NOMO	Artérite oblitérante Tabagisme sévéré : 35 PA
2	66	M	Carcinome épidermoïde LID, T4N3MO	Tabagisme actif : 40 PA
3	55	M	Carcinome épidermoïde LSD, T2N0MO	Tabagisme sévéré : 100 PA
4	81	M	Carcinoïde atypique LID, T2NOM1 (foie)	Pas d'exposition tabagique
5	72	M	-tumeur in situ S6 G en 2002 -carcinome épidermoïde LSD, T1NOMO en 2003	Tabagisme sévéré : 45 PA
6	78	M	Carcinome épidermoïde LSD, T2NOMO en 2000 Récidive métastatique BSG en 2003	HTA Insuffisance coronarienne Tabagisme sévéré : 10 PA
7	64	M	Carcinome épidermoïde LIG, T <sub>is</sub> NOMO	Tabagisme sévéré : 60 PA Artérite oblitérante, HTA Insuffisance coronarienne

8	80	M	Carcinome épidermoïde LSG, T1NOMO	Tabagisme sévéré : 50 PA Fibrillation auriculaire
9	84	M	Carcinome épidermoïde S6 D, T1NOMO	Tabagisme sévéré : 40 PA
10	73	M	-carcinome épidermoïde de trachée en 2003 -double récurrence en 2004	Tabagisme sévéré : 40 PA Diabète de type 2
11	73	M	Carcinome épidermoïde LSG, T1NOMO	Tabagisme sévéré : 45 PA Insuffisance coronarienne
12	53	M	Carcinome épidermoïde de la trachée	Alcoolisme chronique Tabagisme actif : 60 PA
13	79	M	Carcinome épidermoïde BSG, T3N3MO	Diabète de type 2 Tabagisme sévéré : 40 PA

**Tableau 12 : caractéristiques des patients**

Numéro	Radiothérapie Externe (RTE)	Autres traitements	Curiethérapie endobronchique	EFR
1	-	-	- Indication curative, contre indication chirurgicale et RTE - 4x6 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : 1 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	- VEMS=0,43L (14% th) - TIFF=24,8%
2	65 Gy en 2002 photons 18 MeV	CT en 2002	- indication palliative en 2003 - 4x5 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-
3	-	-Lobectomie sup dte 2001 - TG, laser 2002	- indication curative en 2002 - 4x6 Gy à 1 cm sur 6,5 cm de longueur (LT : 2,5 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-

4	-	Laser 2002	- indication palliative en 2002 - 1x7 Gy à 1 cm sur 8 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-
5	-	-	- indication curative en 2002 - 4x6 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - indication curative en 2003 - 4x6 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-
6	66 Gy en 2001 sur récidence en zone de chirurgie	Résection atypique LSD en 2000	- indication palliative en 2003 sur BSG - 4x5 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : 1 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-

7	-	Cryothérapie 2003, LSD épidermoïde	- indication curative sur le LIG - 2x6 Gy à 1 cm sur 4,5 cm de longueur (LT : 1,5 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-VEMS=1,73 L 55% th -TIFF=55%
8	-	-	- indication curative - 2x7 Gy à 1 cm sur 6 cm de longueur (LT : 2 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-VEMS= 1,69L 55% th -TIFF=49%
9	-	Pneumo- -nectomie G en 1998	- indication curative S6 D - 3x5 Gy à 1 cm sur 4 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter -source : Iridium 192 (HDR)	-

10	66 Gy en 2003 tumeur trachéale photons 25 MeV	-	- indication palliative en 2004 sur 2 lésions trachéales - 2x5 Gy à 1 cm sur 5 et 4,5 cm de longueur (LT : 1,5 et 3 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-
11	-	-	- indication curative, contre-indication chirurgicale et RTE - 6x5 Gy à 1 cm sur 3 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-
12	RTE carcinome amygdale droite en 1999	Laser sur récidive trachéale en 2007	- indication palliative en 2007 - 5x5 Gy à 1 cm sur 5 cm de longueur (LT : 4 cm), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	-

13	66 Gy en 2007 photons 25 MeV	CT en 2007	- indication palliative - 3x5 Gy à 1 cm sur 2,5 cm de longueur (LT : -), pas=2,5 mm, 1 cathéter - source : Iridium 192 (HDR)	VEMS=1,13L 42% th
----	------------------------------------	------------	--	----------------------

**Tableau 13 : traitements reçus par les patients**

Numéro	Evolution	Complications de la curiethérapie
1	- 7 mois SSR - apparition de métastases costales	-
2	- discrète amélioration des symptômes - poursuite de l'évolution de la maladie et décès	- inflammation bronchique importante à l'issue de la 3 <sup>ème</sup> application - bronchite radique Speiser II à distance
3	- pas de récurrence	-
4	- apparition de métastases osseuses 8 mois plus tard - décédé 1 an plus tard	-
5	- pas de récurrence	-
6	- contrôle de la lésion de la BSG - récurrence hilare droite 3 ans plus tard et décès	-
7	- pas de récurrence	- arrêt du traitement après 2 applications car atteinte inflammatoire de la muqueuse des bronches
8	- levée de l'atélectasie du LSG - pas de récurrence	- bronchite radique Speiser III en 2006 - hémoptysie récidivante de moyenne abondance (embolisation artère lobaire supérieure gauche en 2006)
9	- pas de récurrence	-
10	- envahissement de l'œsophage 6 mois après - décès	-

11	- pas de récurrence	-
12	- envahissement de l'œsophage 6 mois après - décès	-
13	- pas d'amélioration - décès	-

**Tableau 14: évolution et complications après réalisation de la curiethérapie endobronchique**

ABREVIATIONS DES TABLEAUX :

- RTE : radiothérapie externe
- SSR : survie sans récurrence
- LT : longueur tumorale (correspond à la longueur traitée moins les marges de sécurité en amont et en aval, il s'agit d'une mesure endoscopique)
- LID : lobe inférieur droit
- LSD : lobe supérieur droit
- LIG : lobe inférieur gauche
- LSG : lobe supérieur gauche
- S6 D : segment S6 droit
- BSG : bronche souche gauche
- HDR : High dose rate
- TG : thermocoagulation
- CT : chimiothérapie

## Discussion :

Cette série, bien que faible en volume permet tout de même de retrouver les principales constatations mises en évidence dans les nombreuses publications.

Le patient n°8 est, à ce titre particulièrement intéressant. Il s'agit du seul patient de la série à présenter une hémoptysie à distance de ses applications de curiethérapie endobronchique. Ce patient étant en rémission, il ne s'agit donc pas de saignement sur une progression tumorale. La curiethérapie apparaît donc comme le facteur favorisant, voire déclenchant de cette hémoptysie. L'analyse du schéma d'irradiation endoluminale suivi par ce patient apporte plusieurs renseignements. Il s'agit du patient traité en intention curative qui a reçu la plus grosse dose par fraction (7 Gy). Or, dans le chapitre précédent, la revue de la littérature a montré une relation entre la dose par fraction et la survenue d'hémoptysie. D'autre part, ce patient était porteur d'une tumeur lobaire supérieure, ce qui ressort également comme un facteur de risque de saignement. On peut également noter que les hémoptysies induites par l'irradiation endoluminale ne sont pas toutes massives ou fatales mais qu'elles peuvent se présenter sous la forme de saignement de faible ou de moyenne abondance. Ce patient est également porteur d'une sténose bronchique Speiser III ; or, cette complication est reliée aux mêmes facteurs de risque que l'hémoptysie. Les effets secondaires immédiats peuvent également avoir des conséquences sur le bon déroulement du traitement endobronchique. Le patient n°7 n'a pu recevoir les quatre applications prévues par le plan de traitement en raison d'une inflammation bronchique majeure à l'issue de la deuxième application. Les patients ayant reçu des applications de curiethérapie endobronchique dans des champs d'irradiation externe (2, 6, 10, 13) ne semblent pas plus enclins à développer des complications précoces ou tardives que les autres.

Cette série permet également de confirmer la très bonne efficacité de la curiethérapie endobronchique curative lorsque la sélection du patient est stricte. En effet, sur l'ensemble des indications curatives, seul le patient n°1 va décéder de sa néoplasie pulmonaire qui ne récidivera d'ailleurs pas sur un plan local mais métastatique. Le patient n°5 nous rappelle que la survenue de plusieurs néoplasies pulmonaires séquentielles n'est pas rare et que la réalisation d'applications endobronchiques de sources radioactives permet une « épargne chirurgicale » du parenchyme pulmonaire chez des patients fragiles avec un contrôle tumoral

satisfaisant. Un cas relativement fréquent est celui du patient n°9 qui présente une nouvelle néoplasie sur un poumon unique. Une nouvelle sanction chirurgicale est inenvisageable, de même qu'une irradiation externe, la curiethérapie endobronchique représente alors une possibilité thérapeutique efficace.

Il convient de noter que l'utilisation de plusieurs techniques endobronchiques de façon successive n'est pas contre-indiquée et permet même l'obtention de bon résultat. Par exemple, le patient n°3 qui récidive au niveau d'une cicatrice de lobectomie supérieure droite va bénéficier de traitements par laser et thermocoagulation avant la mise en place d'une curiethérapie endobronchique. Cette séquence thérapeutique, décrite dans la littérature permet d'ouvrir un passage pour l'applicateur de source.

Les deux patients présentant des lésions trachéales (10, 12) ont tous les deux été victimes d'une évolution défavorable rapide. En effet, en quelques mois, ces patients ont présenté une aggravation locale importante avec envahissement de l'œsophage puis décès. Ce défaut de contrôle local peut peut-être s'expliquer la présence de tumeurs plus volumineuses avec une composante extraluminale plus importante. Cette caractéristique rendrait donc une grosse partie de la tumeur inaccessible à l'irradiation induite par la source puisque celle-ci décroît suivant l'inverse du carré de la distance. Le patient n°12 n'a pas pu bénéficier de l'apport d'une radiothérapie externe puisque les champs se recoupaient avec ceux réalisés pour l'irradiation de l'amygdale.

L'étude des comptes-rendus d'applications retrouve une durée maximale de 392 secondes pour une dose de 7 Gy sur 8 cm. L'utilisation d'une source à haut débit de dose permet donc de réaliser le geste en ambulatoire avec un retentissement mineur sur la qualité de vie des patients et une radioprotection satisfaisante pour le personnel soignant.

Sur le plan anatomopathologique, notre série ne comprend que des carcinomes épidermoïdes hormis le patient n°4 qui présente une tumeur carcinoïde. Cette nette prédominance est retrouvée dans toutes les publications. Ce qui apparaît cohérent pour l'étude d'une technique d'endoscopie interventionnelle, s'adressant donc plutôt à des tumeurs proximales.

# **XI. CONCLUSION**

La composante endobronchique de la pathologie pulmonaire a de tout temps constituée une difficulté pour les médecins. En effet, cette partie de la tumeur est peu sensible aux thérapeutiques usuelles et pourtant, elle est à l'origine de multiples complications pour les patients. Or, ces derniers présentent souvent une espérance de vie limitée. Il convient donc de leur apporter un soulagement prolongé avec un taux de complications précoces acceptables. La curiethérapie endobronchique permet de leur apporter une réponse.

Si la curiethérapie endobronchique s'est développée initialement dans des indications palliatives, les progrès techniques concernant les sources radioactives, les études dosimétriques et la pratique de l'endoscopie ont permis de l'installer aujourd'hui comme une alternative à la chirurgie curative dans des situations particulières et définies.

La série de CHU de Limoges, quoique modeste en volume, retrouve les principales données de la littérature, à savoir une efficacité rapide et prolongée sur la symptomatologie avec une morbidité faible.

Cette technique est vraisemblablement sous-utilisée dans notre pratique quotidienne par rapport, notamment, aux irradiations externes. En mettant l'accent sur l'importance des critères de sélection des patients, ce travail permettra peut-être une sensibilisation des différentes équipes à cette pratique hautement multidisciplinaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Coulomb M, Dyon J-F, Sarrazin R, Chaînes lymphatiques et loges ganglionnaires du médiastin, *feuillet de radiologie*, 25, n°3, 1985
2. Putz R, Pabst R. Sobotta, Atlas d'anatomie humaine, 3<sup>ème</sup> édition française, Tome 2, Editions Médicales Internationales 1995
3. -Chinaud F. et al. Incidence du cancer du poumon en France métropolitaine de 1997 à 2002: les données du régime général de l'assurance maladie. *Rev. Méd. Ass Maladie*. 2004; 35 (2): 69-79
4. IVS. Mortalité par cancer du poumon en France métropolitaine. Analyse de tendance et projection de 1975 à 2014. Septembre 2005
5. Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes. A french case-control study. *J Natl Cancer Instit* 1985 ; 74 : 1169-75
6. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe : an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001 ; 91 : 876-87
7. Hill C. Pour en finir avec les paquet-années comme expression de a consommation tabagique. *Rev Mal Resp* 1992 ; 9 : 573-4
8. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking : 40 year's observation on male British doctors. *Br Med J* 1994 ; 309 : 901-11
9. Halpern MT, Gillepsie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Instit* 1993 ; 85 : 457-64
10. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950 : combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000 ; Aug 5 ; 321 (7257) : 323-9
11. Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to Tobacco smoke. *Cancer causes & control*. 1997; 8 : 333-45.
12. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Volume 83. Lyon 2004

13. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking : lung cancer and other disorders. NIH publications N°93-3605, 1993, Monograph 4
14. Trédaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Non- smoker lung cancer deaths attributable to spouse's environmental Tobacco smoke. *Int J Epidemiol* 1997, 26 : 939-44
15. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *JAMA* 1964 ; 188 : 22-26
16. Health effects Institute. Asbestos in public and commercial buildings : Literature and synthesis of current knowledge. Cambridge MA. Health Effects Institute, 1991
17. Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois jp, Ruffié P. Les cancers professionnels (tome I). Editions Margaux Orange 2000 688p
18. Vainio H, Boffetta P, Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scan J Work Environ Health* 1994 ; 20 : 235-42
19. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998 ; 9 : 84-91
20. Saccomanno G, Auerbach O, Kuschner M, Harley N, Michels RY, Anderson MW, Bechtel JJ. A comparison between the localization of lung tumors in uranium miners and in non-miners from 1947 to 1991. *Cancer* 1996 ; 77, 7 : 1278-83
21. National research Council Committee on the biological effects on Ionizing Radiations : the effects on populations of exposure to low levels of radiation. Washington DC, National Academy of Science, 1980.
22. Boffetta P, Kogevinas M. Epidemiologic research and prévention of occupational cancer in Europe. *Environ Health Persp* 1999 ; 107 : 229-31
23. International Agency for Research on Cancer (1972-1999). Monographs on the évaluation of carcinogens risks in Human. Vol 1-71. Lyon : IARC, 1999
24. Machet MC, De Muret A. Anatomopathologie des cancers bronchiques. Nouvelle classification OMS 1999. In : *Oncologie Thoracique*. La Simarre, Tours, 1999

25. Travis WD, Rush W, Flieder DB et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification for criteria of atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998, 22 : 934-44
26. Ordonez NG. Value of Thyroid Transcription Factor-1 immunostaining in distinguishing Small cell lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000, 24 : 1217-23
27. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S et al. Expression of Thyroid Transcription Factor-1 in the Spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol* 2002, 33 : 175-82
28. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E, in collaboration with Sobin LH and pathologists from 14 countries. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumors*, third edition. New-York : Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1999
29. Castella J, Heras P, Puzo C et al. Cytology of post-bronchoscopy collected sputum samples and its diagnostic value. *Respiration* 1981, 42 : 116-21
30. Lee FYW, Mehta AC. Basic techniques in flexible bronchoscopy. In : Wang KP, Mehta AC. *Flexible bronchoscopy*. Blackwell Science, Cambridge, 1995 : 95-118
31. Baldeyrou P. Endoscopie bronchique diagnostique : techniques et indications. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), pneumologie*, 6-000-H-10, 2000
32. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001, 56 (Suppl. &) : i1-i21
33. Mazzone P, Jain P, Arroliga A, Matthay R. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002, 23 : 137-58
34. Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996, 109 : 620-5
35. Gasparini S. Bronchoscopic biopsy techniques in the diagnosis and staging of lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997, 4 : 392-8
36. Gellert AW, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fiberoptic bronchoscopy : effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax* 1982, 37 : 684-7
37. Arroliga AC, Matthay RA. The rôle of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993, 14 : 87-98

38. De Gracia J, Bravo C, Miravittales M et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in peripheral lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147 : 649-52
39. Pirozynski M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest* 1992, 102 : 372-4
40. Milleron B, Blanchon F, Collot L et al. Les cancers bronchiques épidermoïdes bilatéraux et à révélation simultanés. *Rev Fr Mal Respir* 1978, 6 : 557-60
41. Lam S, Kennedy T, Unger M et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998, 113 : 696-702
42. Sutedja TG, Codrington H, Risse EK et al. Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest* 2001, 120 : 1327-32
43. Moore EH. Technical aspects of needle aspiration lung biopsy : a personal perspective. *Radiology* 1998, 208 : 303-18
44. Lucidarme O, Howarth N, Finet F et al. Intrapulmonary lesions : percutaneous automated biopsy with with détachable 18 gauge, coaxial cutting needle. *Radiology* 1998, 207 : 759-65
45. Austin JHM, Cohen MB. Value of having a cyto-pathologist présent during percutaneous fine needle aspiration biopsy of lung : report of 55 cancer patients and méta-analysis of the littérature. *AJR Am J Roentgenol* 1993, 160 : 175-7
46. Lacasse Y, Wong E, Guyatt G et al. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localized pulmonary lesions : a méta-analysis. *Thorax* 1999, 54 : 884-93
47. Wang KP. Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1995, 16 : 535-52
48. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L et al. Role of transoesophageal endosonography-guided fine needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000, 117 : 339-45
49. Roberts SA. Obtaining tissue from the mediastinum : endoscopic ultrasound-guided transoesophageal biopsy. *Thorax* 2000, 55 : 938-95
50. Goldstraw P. Mediastinal exploration by mediastinoscopy and mediastinotomy. *Br J Dis Chest* 1988, 82 : 111-20

51. Van Schil P, Robrecht HG, Schoops EL. The value of mediastinoscopy in preoperative staging of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardioasc Surg* 1989, 97 : 240-4
52. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. *Practical thoracoscopy*. Springer-Verlag, Berlin, 1991
53. Viskum K. Contraindications and complications to thoracoscopy. *Pneumologie* 1989, 43 : 55-7
54. Muhm JR, Miller WE, Fontana ES, et al. Lung cancer detected during a screening program using four month chest radiographs. *Radiology* 1983 ; 148 : 609-15
55. Woodring JH, Stelling CB, Adenocarcinoma of the lung : a tumor with a changing pleomorphic character. *AJR* 1983 ; 140 : 657-64
56. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Toxers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma : CT signs. *Radiology* 1994 ; 190 : 841-6
57. Randina EA, Bognolo DA, Mineo TC et al. Computed tomography for the evaluation of intrathoracic invasion by lung cancer. *J Thorac Cardioasc Surg* 1987 ; 94 : 57-63
58. Pennes DR, Glazer GM, Winbush KJ et al. Chest wall invasion by lung cancer : limitations of CT evaluation. *AJR*, 1985 ; 144 : 507-11
59. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using méta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 96-101
60. Kiyono K, Sone S, Sakai F et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes : a post-mortem study. *Am J Roentgenol* 1998 ; 150 : 771-6
61. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996, 62 : 246- (à
62. Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992, 47 : 106-8
63. Consensus Conference. January 1992. Nice. Pretherapeutic evaluation of the extension of non-small cell lung bronchial carcinoma. French language society of pneumology. *Rev Pneumol Clin* 1992 ; 48(1) : 35-40

64. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The non invasive staging of non-small cell lung cancer. The guidelines. Chest 2003 ; 123, Suppl 1 : 147S-56S
65. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T et al. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patient with resectable non-small cell lung cancer ? Eur J Cardio Thor Surg 1999, 15 :597-601
66. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of positron émission tomography for dignosis of pulmonary nodules and mas lésions : a méta-analysis. JAMA 2001 ; 285 : 914-24
67. Melloni B, Gazaille V, Bertin F et al. Diagnostic des CBP : l'apport de la fusion TEP-TDM dans le diagnostic des cancers bronchiques. Rev Mal Respir 2006 ; 23 : 16S11-6
68. Préfaut C, Racineux JL, Sergysels R. L'exploration fonctionnelle respiratoire en pratique pneumologique. P325 ; Editions Masson 1986
69. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997 ; 111 : 1711-7
70. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, Saler G, Morcillo A. Surgical results and prognostic factore in early non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1997, 63 : 324-6
71. Gajra A, Newman N, Gamble GP et al. Impact of tumor size on survival in stage IA non-small cell lung cancer : a case of subdivising stage IA disease. Lung Cancer 2003, 42 : 51-è
72. Martini M, Yellin A, Ginsberg RJ et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement. Ann Thorac Surg 1994, 58 : 1447-51
73. Van Velzen E, Snijder RJ, Brutel De La Riviere A, Elbers HR, Van Den Bosch JM. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma. Ann Thorac Surg 1997, 63 : 1436-40
74. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Chehab A. Prognostic signifiance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1999, 67 : 1572-6
75. Curran WJ, Cox JD, Azarnia N et al. Comparison of the Radiation Therapy Oncology Group and American Joint Committee on Cancer staging system

- among patients with non-small cell lung cancer receiving hyperfractionated radiation therapy, A report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 83-11. *Cancer* 1991, 68 : 509-16
76. André F, Grünenwald D, Pignon JP et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer : évidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000, 18 : 2981-9
77. Grünenwald D, Le Chevallier T. Re : Stage IIIA category of non-small cell lung cancer : a new proposal. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89 : 88-9
78. Grünenwald D, André F, Le Pechoux C et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 122 : 786-802
79. Spaggiari L, Regnard JF, Magdeleinat P et al. Extended résections for bronchogenic carcinoma invading the Superior vena cava system. *Ann Thorac Surg* 2000, 69 : 233-6
80. Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H et al. Results of Superior vena cava resection for lung cancer : analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2004, 44 : 339-46
81. Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal résection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991, 102 : 16-22
82. Grünenwald D, Mazel C, Girard P et al. Radical en bloc resection for lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 123 : 271-9
83. Suguira T, Ando Y, Minami H et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997, 3 : 47-50
84. Suziki K, Nagai K, Yoshido J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer : the importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 118 : 145-53
85. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional évaluation of the lung résection candidate. *Eur Respir J* 1998, 11 : 198-212
86. British Thoracic Society, Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain, and Ireland Working Party. Guidelines on the sélection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001, 56 : 89-108
87. Miller JI. Physiologic évaluation of pulmonary function in the candidate for lung résection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 105 : 347-51

88. Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary résection. *I Thorac Cardiovasc surg* 1988, 96 : 894-900
89. Bolton JW, Weiman DS, Haynes JL et al. Stair climbing as an indicator of pulmonary function. *Chest* 1987, 92 : 783-8
90. Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B. Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993, 104 : 1378-83
91. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR et al. Guidelines for perioperative cardiovascular évaluation for non cardiac surgery : an abridged version of the report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Mayo Clin Proc* 1997, 72 : 524-31
92. Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002, 36 : 1-6
93. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1994 ; 330 : 153-8
94. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer* 1994 ; 86 : 673-80
95. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 1-6
96. Depierre A, Mileron A, Moro D et al. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer : the french expérience. *Proc AN Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : A 1792
97. Depierre A, Mileron A, Moro-Sibilot D et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 247-53
98. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy an radiotherapy in non resectable non-small cell lung

- cancer : first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83 (6) : 17-23
99. Rebou F, Chauvin G, Brewer Y, Vincent P, Felix Faure C, Taulelle M. Surgical preoperative chemo-radiotherapy of stage III unresectable non-small cell lung cancer : result of a pilot study. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 300-6
100. Fleck J, Camargo J, Godoy D. Chemoradiationtherapy versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer : preliminary report of a phase III prospective randomized trial. *Proc Annu Meet ASCO* 1993 : A 1108
101. Stewart LA, Pignon JP. (Non-small cell lung cancer Collaborative Group). Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Brit Med J* 1995 ; 311 : 899-909
102. IALT Collaborative group. *New Eng J Med* 2004 ; 350 : 349-58
103. PORT méta-analysis trialists group postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-63
104. Dautzenberg B, Arrigada R, Chammard AR, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999 ; 86 : 265-73
105. Philips P, Rocmans P, Vanderhoeft P, Van Houtte P. Postoperative radiotherapy after pneumonectomy : impact of modern treatment facilities. *Int J Radio Oncol Bio Phys* 1993 ; 27 : 525-9
106. Granone P, Trodella L, Margaritola S, Cesario A, Corbo GM, Mantini G et al. Radiotherapy versus follow-up in the treatment of pathologically stage IA and IB non-small cell lung cancer. Early stopped analysis of a randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 18 : 418-24
107. Feng QF, Wang M, Wang LJ, Yang ZY, Zhang YG, Zhang DW et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer : a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 925-9
108. Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell

- lung cancer : a systematic review and practice guideline. Lung Cancer 2004 ; 44(1) : 1-11
109. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ et al. A randomization of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. N Eng J Med 2000 ; 343 : 1217-22
110. Zierhut D, Bettscheider C, Schubert K, Van Kampen M, Wannemacher M. Radiation therapy of stad I and II non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2001 ; 34 suppl 3 : S39-43
111. Ghos S, Sujendran V, Alexiou C, Begges L, Beggs D. Long term results of surgery versus continuous hyperfractionned accelerated radiotherapy in patients aged > 70 years with stage I non-small celle lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2003 ; 24(6) : 1002-7
112. Standarts, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules
113. Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S et al. Impact or irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung : report by the radiation therapy oncology group (RTOG). Cancer 1982 ; 50 : 109-9
114. Schaake-Koning C, Van Den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inopérable non-small cell lung cancer. N Engl J Med 1992 ; 326 : 524-30
115. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer : a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 4-11
116. Ball D, Bishop J, Smith J, O'brien P, Davis S, Ryan G et al. A randomized phase III trial of accelerated or standart fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer : final report of an Australian multi-center trial. Radiothe Oncol 1999 ; 52 : 129-36
117. Groen HJM, Van der Leest AHW, Snoek WJ, Nossent GD, Oosterhuis B et al. Phase III study of continuous carboplatin over 6 weeks with radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : abstr. 1797

118. Non-small cell lung cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a méta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BJM* 1995 ; 311 : 899-909
119. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerro J, Eaton WL, Perry MC et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus High dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 1990 ; 323 : 940-5
120. Sause W, Scott C, Jonhson D. RTOG 88-08 and ECOG 4588 : preliminary result of phase II trial in regionally Advanced unresectable non-small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1995 ; 87 : 198-205
121. Le Chevallier T, Arriagada R, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, La Planche A, Quoix E et al. Signifiant effect of adjuvant chemotherapy survival in locally Advanced non-small cell lung carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1992 ; 84(1) : 58
122. Cakir S, Egehan I. A randomized clinical trial of radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 43(3) : 309-16
123. Furuse K, Fukuoka KM, Takada Y, Nishikawa H, Katagami N, Ariyosashi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesin et cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692-99
124. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A méta-analysis. *J Cli Oncol* 1992 ; 10 : 890-5
125. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A méta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1618-24
126. Price A. Lung cancer. 5 : State of the heart radiotherapy for lung cancer. *Thorax* 2003, 58 : 447-52
127. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123, Suppl & : 259S-71S
128. De Ruyscher D, Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage lung cancer : facts, questions, prospects. *Radiotherapy Oncol* 2000 ; 55 : 1-9

129. Brodin O, Rikner G, Steinholtz L, Nou E. Local failure in patients treated with radiotherapy and multidrug chemotherapy for Small-cell lung cancer. *Acta Oncol* 1990 ; 29: 739-46
130. European Lung Cancer Working Party (ELCWP), Mascaux C , Paesmans M, Berghmans, T et al. A systematic review of the rôle of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of Small cell lung cancer with methodology assessment and méta-analysis. *Lung Cancer* 2000 ; 30 : 23-36
131. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with Small-cell lung cancer in complete rémission. *N Engl J Med* 1999 ; 40 : 797-806
132. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive Small-cell lung cancer (Cochrane review). In the Cochrane Library. John Wiley & Sons, Chichester, Issue 2, 2004
133. Evans WK, Sheperd FA, Feld R et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for Small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 1471-77
134. Batist G, Ihde DC, Zabell A et al. Small-cell carcinoma of lung : réinduction therapy after late relapse. *Ann Intern Med* 1983, 98 : 472-4
135. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the treatment of récurrent Small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 658-67
136. ICRU : Dose and volume spécification for reporting interstitial therapy. ICRU report 58 1997 ; Bethesda : International Commission on Radiation Units and measurments
137. ICRU : Dose and volume spécification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU report 38 1985 ; Washington : International Commission on Radiation Units and measurments
138. ICRU, International Commission on Radiation Units and measurments. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU report 50 1993 ; Bethesda, Maryland, USA
139. ICRU, International Commision on radiation Units and measurments. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to IRCU report 50). IRCU report 62 1999 ; Bethesda, Maryland, USA

140. Wambersie A, Battermann JJ. Dose specification and reporting : th ICRU recommendations. Principles and practice of brachytherapy, using afterloading systems 2001 ; in Joslin CA, Flynn A, Hall EJ. (eds), Arnold, London : 81-102
141. Dutreix A. Can we compare systems for interstitial therapy ? *Radiother Oncol* 1988, 13 : 127-35
142. ICRU, International Commission on Radiation Units and measurements. « Dosimetry of beta-ray and low-energy photon brachytherapy sources » (Summary of ICRU report 68 ; H. Järvinen, RS Caswell, WG Cross et al.) ICRU NEWS 2000 ; internet édition, #3 : <http://www.icru.org/>
143. Fuwa N, Ito Y, Matsumoto A, Morita K. The treatment results of 40 patients with localized endobronchial cancer with external beam irradiation and intraluminal irradiation using low dose rate (192)Ir thin wires with a new cathéter. *Radiother Oncol* 2000 Aug ; 56(2) : 189-95
144. Van Limbergen E, Pötter R. Bronchus cancer in The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy. Ch 26 : 545-60
145. Jones B, Bleasdale C, Tan LT et al. The achievement of isoeffective bronchial mucosal dose during endobronchial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 33 : 195-9
146. Lagerwaard FJ, Murrer LH, de Pan C, Roos M, Senan S. Mucosal dose prescription in endobronchial brachytherapy : a study based on CT-dosimetry. *Int J Radiat Oncol, Biol Phys* 2000 ; 46(4) : 1051-9
147. Senan S, Lagerwaard FJ, de Pan C, Sijkema D, Burgers SA, Murrer LH. A CT-assisted method of dosimetry in brachytherapy of lung cancer. Rotterdam Oncological Thoracic Study Group. *Radiother Oncol* 2000 ; 55(1) : 75-80
148. Hennequin C, Tredaniel J, Chevret S, Durdux C, Dray M, Manoux D, Perret M, Bonnaud G, Homasson JP, Chotin G, Hirsch A, Maylin C. Predictive factors for late toxicity after endobronchial brachytherapy : a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42(1) : 21-7
149. Roach M, Leidholt E, Tatera B, Joseph J. Endobronchial radiation therapy (EBRT) in the management of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 18 : 1449-54

150. Schray M, Mc Dougall J, Martinez A, Cortese D, Brutinel W. Management of malignant airway compromise with laser and low-dose-rate brachytherapy. *Chest* 1988 ; 93 : 264-9
151. Lo T, Beamis J, Weinstein R, Costey G, Andrews C, Webb-Johnson D et al. Intra-luminal low-dose rate brachytherapy for malignant endobronchial obstruction. *Radiat Oncol* 1992 ; 23 : 16-20
152. Rabie T, Wilson RK, Easley JD, Teague RB, Bloom K, Lawrence EC, Ilaria R. Palliation of bronchogenic carcinoma with <sup>198</sup>Au implantation using the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1986 ; 90(5) : 641-5
153. Delclos ME, Komaki R, Morice RC, Allen PK, Davis M, Garden A. Endobronchial brachytherapy with High-dose-rate remote after loading for recurrent endobronchial lesions. *Radiology* 1996 ; 201(1) : 279-82
154. Elsert D, Cox J, Komani R. Irradiation for bronchogenic carcinoma : reasons for failure. *Cancer* 1976 ; 37 : 2636-50
155. Le Chevallier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M et al. Radiotherapy alone versus combined radiotherapy and chemotherapy in unresectable non-small cell lung cancer : first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl cancer Inst* 1991 ; 83 : 417-23
156. Magne N, Porsin B, Marcy PY, Benezery K, Poudenx M, Vallino P, Otto J, Marcie S, Lagrange JL. Reappraisal of the rôle of endobronchial brachytherapy in the management of lung cancer : ten years' expérience at the centre Antoine Lacassagne. *Cancer Radiother* 2003 ; 7(3) : 160-5
157. Chetty KG, Moran EM, Sassoos CS, Viravathana T, Light RW. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989 ; 95 : 582-4
158. Hazuka MB, Bunn PA Jr. Controversies in the non surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 967-77
159. Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures : endobronchial radiotherapy, laser therapy and stent implantation. *Eur Respir Mon* 1995 ; 1 : 332-60
160. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. *Chest* 1996 ; 110(6) : 1536-42

161. Brutinel W, Cortex D, Mc Dougall J, Gillo R, Bergstrath E. A 2-year expérience with the neodymium-YAG laser in endobronchial obstruction. *Chest* 1987 ; 91 : 159-65
162. Dumon J, Reboud E, Garbe L, Aucomte F, Meric B. Treatment of tracheo-bronchial lésions by laserphotoresections. *Chest* 1982 ; 81 : 278-84
163. Stephens KE Jr, Wood DE. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 119(2) : 289-96
164. Stout R, Barber P, Burt P, Hopmood P, Swindell R, Hodgetts J, Lomax L. Clinical and quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inopérable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000 ; 56(3) : 323-7
165. Green N, Melbye R, Lung cancer : retreatment of local récurrence after définitive irradiation. *Cancer* 1982 ; 49 : 865-8
166. Mehta M, Shahabi,S, Jarjour N, Steinmetz M, Kubsad S. Effect of endobronchial radiation therapy on malignant bronchial obstruction. *Chest* 1990 ; 97 : 662-5
167. Metha M, Petereit D, Chosy L, Harmon M, Fowler J, Shahabi S et al. Sequential comparison of low-dose rate and hyperfractionned high-dose rate endobronchial radiation for malignant airway occlusion. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1992 ; 23 : 133-9
168. Seagren SL, Harrell JH, Horn RA. High dose rate intraluminal irradiation in récurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 1985 ; 88(6) : 810-4
169. Gollins SW, Burt PA, Barber PV, Stout R. High dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus : outcome of treatment of 406 patients. *Radiother Oncol* 1994 ; 33(1) : 31-40
170. Bedwinek J, Petty A, Bruton C, Sofield J, Lee L. The use of High dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial récurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 22(1) : 23-30
171. Goldman J, Bulman A, Rathmell A, Carey B, Muers M, Joslin C. Physiological effect of endobronchial radiotherapy in patients with major airway occlusion by carcinoma. *Thorax* 1993 ; 48 : 110-4

172. Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaranga A, Allen PK, Komaki R. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors : the ten years M.D. Anderson cancer center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48(3) : 697-702
173. Hernandez P, Gursahaney A, Roman T, Schwartzman K, Donath D, Cosio M et al. High dose rate brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma following external irradiation. *Thorax* 1996 ; 51 : 354-8
174. Weichselbaum R, Beckett M, Schwartz J et al. Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 15 : 575-9
175. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pöllinger B, Wendt T, Müller-Wening D, Haüssinger K. Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest* 1995 ; 107(2) : 463-70
176. Muto P, Ravo V, Panelli G, Liguori G, Fraioli G. High-dose rate brachytherapy of bronchial cancer : treatment optimization using three schemes of therapy. *Oncologist* 2000 ; 5(3) : 209-14
177. Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1993 ; 25 : 579-87
178. Landendijk H, de Jong J, Tjwa M, Muller M, ten Velde G, Aaronson N, Lamers R, Slotman B, Wouters M. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non Small cell lung cancer a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001 ; 58(3) : 257-68
179. Beattie E, Raskin N. Progress in lung cancer : non oat cell (non Small cell lung cancer). *Jpn J Surg* 1987 ; 17 : 313-22
180. Martini N, Bains M, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 ; 109 : 120-9
181. Quantrill SJ, Burt PA, Barber PV, Stout R. Treatment of endobronchial metastases with intraluminal radiotherapy. *Respir Med* 2000 ; 94 : 369-72
182. Akaogi E, Ogawa I, Mitsui K et al. Endoscopic criteria of early squamous cell carcinoma of the bronchus. *Cancer* 1994 ; 74 : 3113-7

183. Nagamoto M, Saito Y, Ohta S et al. Relationship of lymph node metastasis to primary tumor size and macroscopic appearance of roentgenographically occult lung cancer. *Am J Surg Pathol* 1989 ; 13 : 1009-13
184. Pérol M, Caliandro R, Pommier P, Malet C, Montbarbon X, Carrie C, Ardiet JM. Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with High dose rate brachytherapy. Results of a pilot study. *Chest* 1997 ; 111(5) : 1417-23
185. Taulelle M, Chauvet B, Vincent P, Félix-Faure C, Buciarelli B, Garcia R, Brewer Y, Reboul F. High dose rate endobronchial brachytherapy : results and complications in 189 patients. *Eur Respir J* 1998 ; 11(1) : 162-8
186. Lorchel F, Spaeth D, Scheid P, Aletti P, Thariat J, Peiffert D. High dose rate brachytherapy : a potentially curative treatment for Small invasive T1N0 endobronchial carcinoma and carcinoma in situ. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20(4) : 515-20
187. Hennequin C, Bleichner O, Tredaniel J, Quero L, Sergent G, Zalcmann G, Maylin C. Long term results of endobronchial brachytherapy : a curative treatment ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ;67(2) : 425-3
188. Marsiglia H, Baldeyrou P, Lartigau E, Briot E, Haie-Meder C, Le Chevallier T et al. High dose rate brachytherapy as sole modality for early stage endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 665-72
189. Aygun M, Weiner S, Scariato A, Spearman D, Stark L. Treatment of non Small cell lung cancer with external beam radiotherapy and High dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 127-32
190. Saito M, Yokoyama A, Kurita Y, Uematsu T, Tsukada H, Yamanoi T. Treatment of roentgenographically occult endobronchial carcinoma with external beam radiotherapy and intraluminal low dose rate brachytherapy : second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 673-80
191. Fuwa N, Matsumoto A, Kamata M, Kodaira T, Furutani K, Ito Y. External irradiation and intraluminal irradiation using middle dose rate iridium in patients with roentgenographically occult lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 965-71

192. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pöllinger B, Häussinger K, Wendt T. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation ? A prospective randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38(3) : 533-40
193. Gejerman G, Mullokandov EA, Bagiella E, Blaivas A, Beitler JJ. Endobronchial brachytherapy and external beam radiotherapy in patients with endobronchial obstruction and extrabronchial extension. *Brachytherapy* 2002 ; 1 : 204-10
194. Speiser BL, Spatling L. Radiation bronchitis and stenosis secondary to High dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 25(4) : 589-97
195. Gollins SW, Ryder WD, Burt PA, Barber PV, Stout R. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with High dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother Oncol* 1996 ; 39(2) : 105-16
196. Landendijk JA, Tjwa MK, de Jong JM, ten Velde GP, Wouters EF. Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non Small cell lung carcinoma : is endobronchial brachytherapy really a risk factor ? *Radiother Oncol* 1998 ; 49(2) : 175-83
197. Nori D, Allison R, Kaplan B, Samala E, Osian A, Karbowitz S. High dose rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. Technique and results. *Chest* 1993 ; 104(4) : 1006-11
198. Cotter GW, Lariscy C, Ellingwood KE, Herbert D. Inoperable endobronchial obstructing lung cancer treated with combined endobronchial and external beam irradiation : a dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27(3) : 531-5
199. Carvalho Hde A, Goncalves SL, Pedreira W Jr, Gregorio MG, de Castro I, Aisen S. Irradiated volume and the risk of fatal hemoptysis in patients submitted to High dose rate endobronchial brachytherapy. *Lung Cancer* 2007 ; 55(3) : 319-27
200. Hara R, Itami J, Aruga T, Kozuka T, Nakajima K, Yamashita H, Uno T, Morita T, Itoh H, Nomura T. Risk factors for massive hemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheo bronchial malignancies. *Cancer* 2001 ; 92(10) : 2623-7

201. Nomoto Y, Shouji K, Toyota S, Sasaoka M, Murashima S, Ooi M, Takeda K, Nakagawa T. High dose rate endobronchial brachytherapy using a new applicator. *Radiother Oncol* 1997 ; 45(1) : 33-7
202. Gaspar LE. Brachytherapy in lung cancer. *J Surg Oncol* 1998 ; 67(1) : 60-70

## TABLE DES MATIERES :

### **I : INTRODUCTION**

### **II : RAPPEL ANATOMIQUE**

- 1 : l'arbre trachéobronchique et le parenchyme pulmonaire
- 2 : le médiastin et les chaînes ganglionnaires lymphatiques

### **III : EPIDEMIOLOGIE DU CANCER BRONCHIQUE**

- 1 : épidémiologie descriptive
- 2 : épidémiologie analytique

### **IV : ANATOMO-PATHOLOGIE**

- 1 : carcinome épidermoïde
- 2 : adénocarcinome
- 3 : carcinome neuro-endocrine
- 4 : les autres tumeurs

### **V : DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION**

- 1 : recherche d'une preuve histologique
- 2 : bilan d'extension
- 3 : explorations fonctionnelles respiratoires

### **VI : CLASSIFICATION TNM**

- 1 : description
- 2 : discussion
- 3 : nouvelle classification TNM 2008

## **VII : TRAITEMENT ACTUEL DU CANCER BRONCHIQUE**

1 : la chirurgie

2 : les traitements d'induction ou néoadjuvants

3 : les traitements adjuvants à la chirurgie

4 : traitement des tumeurs inopérables

5 : traitement du cancer à petites cellules

## **VIII : CURIETHERAPIE : BASES PHYSIQUES**

1 : quelques définitions

2 : modalités de prescription en curiethérapie

## **IX : CURIETHERAPIE ENDOBRONCHIQUE :**

1 : modalités techniques de réalisation d'une curiethérapie endobronchique

2 : indications de la curiethérapie endobronchique

3 : complications de la curiethérapie endobronchique

## **X : EXPERIENCE DU CHU DE LIMOGES**

## **XI : CONCLUSION**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur, et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie et de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples. Si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3158

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

La curiethérapie endobronchique est une technique connue et pratiquée depuis le début du vingtième siècle. Cette méthode permet un contrôle local des processus tumoraux endobronchiques et donc une diminution des symptômes liés à l'obstruction bronchique. Les progrès techniques réalisés ces dernières années ont permis d'améliorer l'efficacité de cette thérapeutique et de diminuer de façon concomitante les effets adverses. Au cours de ce travail, nous avons repris l'ensemble des patients ayant bénéficié de cette technique au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges entre 2001 et 2008. Nous avons également réalisé une revue de l'ensemble des publications internationales.

**MOTS-CLES :** irradiation endoluminale, curiethérapie endobronchique, cancer pulmonaire

**THESE DE MEDECINE : PNEUMOLOGIE**

Service de Pathologies Respiratoires  
Centre Hospitalier Universitaire de Limoges  
Hôpital du Cluzeau, 23 avenue Dominique Larrey, 87042 Limoges cedex