

**Faculté de médecine d'ANNABA
Département de pharmacie
Laboratoire de pharmacologie**

**Cours de pharmacie clinique: 5^{ième}
année pharmacie**

Chapitre IV :
**TRAITEMENT DES CANCERS
BRONCHIQUE ET COLORECTAL, DU
SEIN, DE L'OVAIRE**

1

Élaboré par Dr.MAKHLOUF

Année universitaire 2019 /2020

INTRODUCTION :

Définition du cancer

- Hyperprolifération, au sein d'un tissu normal, de cellules modifiées à l'échelle génotypique et phénotypique qui peuvent également se propager à l'ensemble de l'organisme.
- Les cellules cancéreuses dérivent du même clone. Hyperprolifération des cellules cancéreuses = Survie de l'organisme menacée

Des points essentiels sur le plan épidémiologique

- Le cancer est d'abord lié à l'âge. Il est exceptionnel avant 35 ans (il est cependant la 2ème cause de mortalité chez l'enfant et chez le jeune adulte après les morts violentes).
- Sa fréquence augmente régulièrement ensuite. Cette augmentation à partir de 35 ans fait apparemment du cancer une maladie du vieillissement.
- Pour beaucoup de cancers au delà de 35 ans, il y a comme une « usure » de tel ou tel organe exposé à une cause « d'irritation » pendant des années. C'est le cas pour les 2 principales causes connues par les statistiques : **l'alcool et le tabac qui sont responsables d'environ 25 % des cancers observés** (bronches, ORL, vessie). Par ailleurs, à ce sujet, il faut indiquer que la persistance de l'intoxication alcoolo-tabagique grève les résultats des traitements.

Les signes oncologiques

- Signes généraux:
 - **Altération** de l'état général
 - Fièvre prolongée
 - Sueurs nocturnes
- Signes fonctionnels (dépendant de l'organe atteint):
 - Douleur
 - Troubles respiratoires et digestifs
 - Hématurie, métrorragie, hémoptysie, mélaena ou rectorragies, hématurie
- Signes locaux:
 - Masse tumorale
- Signes compressifs:
 - Compression des organes de voisinage par la tumeur ou l'adénopathie métastatique (dysphagie/compression externe de l'œsophage)
 - Compression veineuse (compression de la veine cave supérieure/C. broncho-pulmonaire)
- Les signes paranéoplasiques: spécifiques à chaque cancer (clinique/biologique)
- Exemple :
 - Cancer du testicule/**gynécomastie** par sécrétion d'**HCG**

LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Les arguments en faveur du diagnostic

Il est utile de faire un diagnostic « précoce »).

- **Les arguments locaux** sont cliniquement l'infiltration associée dans les cas typiques à une ulcération et à un bourgeonnement hémorragique.

Des signes spécifiques existent pour certaines localisations.

- **Les arguments liés au contexte:** l'âge, d'une éventuelle intoxication alcoolotabagique, d'un contexte familial d'orientation.

- **Les arguments biologiques** ne sont habituellement d'aucun secours lorsque le diagnostic n'est pas d'emblée évident.

- Une VS élevée au delà de 40 à la 1ère heure est rarement observée.

INTRODUCTION :

***Les arguments de certitude**

Ils sont histologiques ou cytologiques à la suite de biopsies au bistouri, de biopsies à l'aiguille, ou de ponctions à l'aiguille fine.

*** Les diagnostics différentiels**

Pour chaque localisation tumorale existent des diagnostics différentiels, c'est-à-dire des pathologies qui peuvent plus ou moins prêter à confusion avec un cancer. Le plus souvent, ce sont des dysplasies ou des tumeurs bénignes. En pratique il faut les connaître pour ne pas se laisser égarer et diminuer ainsi la fréquence des diagnostics tardifs.

INTRODUCTION :

*** Le diagnostic d'extension**

Le bilan d'extension par la clinique, l'imagerie, l'endoscopie et les constatations chirurgicales a une importance capitale pour le pronostic et le traitement.

Cliniquement on précise le siège de la tumeur et les dimensions en cm en faisant des schémas et des photographies si possible. Parfois la distinction entre infiltration inflammatoire et infiltration tumorale est difficile à faire. Un réexamen après un court traitement antibiotique et anti-inflammatoire permet en général de faire le partage.

INTRODUCTION :

* **L'étude de l'évolutivité**

L'évolutivité est une notion qui a été mise en évidence et systématisée dans le cancer du sein où l'on distingue avec une gravité croissante : la simple croissance rapide, l'inflammation locale (au niveau de la tumeur) et l'inflammation régionale (au niveau du sein). L'intérêt pronostic et thérapeutique de cette notion est important dans le sein.

* **L'étude du terrain**

Ce terrain est, avec la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire, **un élément de pronostic important.**

Il modifie souvent le traitement théorique prévu par le stade du cancer.

La maladie en effet est souvent observée chez des personnes âgées (plus de 70 ans) et, pour les cancers en rapport avec l'alcool et le tabac, l'âge physiologique est souvent supérieur à l'âge physique. Les pertes de poids de 10 % par rapport au poids habituel sont un signe de gravité. Une appréciation globale de l'état général du malade est donnée par les indices de performance tel l'**Indice de Karnofsky** ou le **Performans Status (OMS)**.

- **Indice de Karnofsky**
- **Performans status (maintenant plus utilisé bien que moins précis)**

Classification selon l'état général

Échelle de Karnofsky	<p>Cotée de 100-0% (paliers de 10):</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 100%: asymptomatique▪ 50%: assistance et soins médicaux▪ 0%: décédé
Performans status (OMS)	<p>Cotée de 0-4:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 0: patient ambulant /activité <u>normale</u>▪ 1: patient ambulant /activité <u>légère</u>▪ 2: patient incapable de travailler mais <u>alité moins de 50% de temps</u>▪ 3: patient incapable de travailler et <u>alité plus de 50% de temps</u>▪ 4: patient confiné au lit

Stade 0: cancer in situ

Stade I: cancer localisé (limité à l'organe)

Stade II: cancer localement avancé avec retentissement sur les organes limitrophes

Stade III: cancer locorégional avec atteinte ganglionnaire régionale

Stade IV: cancer métastatique

INTRODUCTION :

*** Les aspects psychologiques**

La crainte du cancer, d'une évolution fatale après une « longue et pénible maladie » est présente chez tous les malades à des niveaux variables selon les personnalités et selon l'état de la maladie. L'information doit être loyale, adaptée, utile.

- La gravité des craintes, la fragilité de certaines personnalités, fait qu'il peut être nécessaire de faire appel à un médecin de formation psychiatrique ou à un psychologue, de préférence entraînés à ce contexte clinique particulier.

INTRODUCTION :

* Histoire naturelle du développement des tumeurs solides

Quatre phases caractérisent l'évolution naturelle des tumeurs solides : une phase pré-clinique, une phase infraclinique, une phase clinique et une phase terminale.

1. La **phase préclinique résulte de la présence d'une anomalie génomique acquise ou transmise**, incapable à elle seule de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse, mais qui réduit le nombre de phénomènes acquis nécessaires à la transformation cellulaire.

2. La **phase infraclinique comporte une étape d'initiation aboutissant à une transformation cellulaire**

(acquisition d'un phénotype de cellule maligne). Une étape acquise par action conjointe sur le génome d'agents carcinogènes (initiateurs = mutagènes) et d'agents cocarcinogènes (promoteurs : non mutagènes, facteurs de croissance-like). L'étape de promotion entraîne l'apparition d'une émergence d'un phénotype cellulaire tumoral indépendant des contrôles tissulaires.

L'étape de promotion est associée à une étape de progression infraclinique lente initiale puis exponentielle.

Ces 2 étapes sous-tendent 2 notions capitales :

La notion de promoteur : facteurs de croissance, phénomènes d'autocrinie et de paracrinie, interactions cellulaires et angiogénèse.

INTRODUCTION :

* La **phase clinique apparaît lors du développement de plus 10⁹** cellules tumorales. Une progression métastatique apparaît après une première phase d'invasivité locale. Le phénomène métastatique résulte de multiples étapes toutes limitantes :

- croissance de la tumeur primitive (angiogénèse)
- invasion (sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire)
- survie dans la circulation générale
- arrêt dans les organes cibles (adhésion spécifique à l'endothélium vasculaire et aux membranes basales)
- extravasation (sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire)
- croissance dans l'environnement tissulaire spécifique au sein de l'organe cible, de la métastase primaire (récepteurs aux facteurs de croissance, phénomènes d'autocrinie)
- métastases secondaires

La **phase terminale est le résultat d'un échappement thérapeutique.** Les **cellules tumorales** sont caractérisées par une autonomie de croissance, une adaptabilité métabolique cellulaire, des phénomènes de pharmacorésistance.

INTRODUCTION :

Les caractéristiques des cellules cancéreuses

- Perte de la capacité de réparation de l'ADN altéré
- Échappement à l'apoptose
- Capacité d'envahissement illimitée par franchissement de la membrane basale :
 - Production de protéases : métallo-protéases (MMP)
 - Perte de l'inhibition de contact
- Stimulation non physiologique de la croissance cellulaire par :
 - Production autocrine de facteurs de croissance : EGF, VEGF
 - Surexpression et activation de leurs récepteurs: EGFR, VEGFR
- Surexpression de la télomérase

INTRODUCTION :

*** Anomalies biochimiques**

Moindre différenciation (diminution des activités de synthèse, de sécrétion, d'excrétion).

Synthèse de substances en quantité et de qualité anormales :

Immunoglobulines, Hormones (syndromes paranéoplasiques).

Troubles de l'induction enzymatique.

Notion de croissance tumorale; La tumeur comporte 3 compartiments

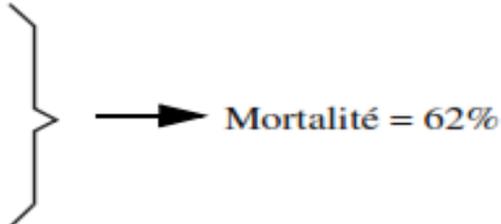
- Le compartiment des cellules en division,
- Le compartiment des cellules quiescentes,
- Le compartiment de cellules incapables de se diviser (mort cellulaire).

3 paramètres définissent la cinétique de croissance tumorale

- Le coefficient de prolifération tumorale (nombre de cellules engagées en division),
- Le coefficient de perte cellulaire, La durée du cycle cellulaire (paramètre de moindre importance).

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

Quelques chiffres, tirés du Centre Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC), suffisent à donner le vertige. En effet, dans le monde, dans les années 2000, il y a eu:

- **10 055 551** nouveaux cas de cancer et
 - **6 208 279** décès par cancer
- 
- Mortalité = 62%

Concernant les cancers bronchiques, on a relevé :

- **1 238 861** nouveaux cas de CB et
 - **1 103 119** décès liés aux CB
- 
- Mortalité = 89%

- 12 % des cancers sont des CB mais les CB sont responsables de 17 % des décès par cancer
- 73 % sont des hommes, 27 % des femmes avec Sex ration mondial = 3/1.

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

Epidémiologie des cancers bronchiques :

L'incidence des cancers bronchiques a tendance à diminuer chez les hommes dans les pays qui sont entrés historiquement le plus tôt dans le tabagisme (Etats-Unis d'Amérique, Grande Bretagne) en raison des grandes campagnes d'incitation à l'arrêt effectuées depuis trente ans dans ces pays.

Cependant l'incidence mondiale devrait encore croître à cause de la proportion de plus en plus grande de fumeurs dans les pays émergents les plus peuplés où on note près de 50 % de fumeurs dans les populations adultes masculines urbaines.

On distingue deux grands types pronostiques et thérapeutiques de CB :

- **les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) : 85 %**
- **les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) : 15 %.**

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

Cette distinction est rendue nécessaire car ces 2 types de cancer ont des caractéristiques totalement différentes : *origine, temps de doublement, fréquence des métastases*, sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Ainsi, les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) ont une origine malpighienne, un temps de doublement plus lent de l'ordre de quelques mois, sont peu sensibles aux cytotoxiques, le traitement curatif reposant sur la chirurgie.

On distingue **trois** grands groupes de CBNPC :

- les carcinomes épidermoïdes : 40 %
- les adénocarcinomes : 40 %
- les carcinomes à grandes cellules : 20 %

Leur pronostic global les réunit. Il est effroyable : **il n'y a que 10 % des malades en vie à 5 ans.**

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

Etiologie

Une seule est responsable de 90 % des cancers bronchiques : **le tabac.**

*** Tabagisme**

— Facteur de risque essentiel suspecté dès le début du siècle et clairement reconnu dans les années 50. Responsable de :

- 99 % des cancers épidermoïdes,
- 95 % des CBPC
- 90 % des carcinomes à grandes cellules et
- 70 % des adénocarcinomes.

- **Le risque relatif global est de 15 : fumer augmente de 1500 % le risque de développer un cancer bronchique.**
- **L'arrêt du tabac diminue le risque mais ne le ramène jamais au risque du non-fumeur.**
- **Le tabagisme passif augmente le risque de 35 % et serait responsable de 2 à 3000 morts pour cancer bronchique par an aux Etats Unis.**

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

Autres causes

- **Non professionnelles** : Radiations Ionisantes Naturelles : (Essentiellement, le Radon 222), Pollution atmosphérique.
- **Professionnelles** : L'amiante est le risque professionnel le plus fréquent. Ses effets se multiplient à ceux du tabac. Toutes les fibres d'amiante sont en cause.
 - D'autres expositions sont reconnues cancérigènes par le CIRC mais ne donnent pas lieu à réparation : gaz moutarde, béryllium, Cadmium, silice, cobalt, laines de roche, fibres de verre...

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

BIOLOGIE DU CBNPC

- **Le gène K-Ras : des mutations au codon 12 sont retrouvées dans environ 25 % des CBNPC opérés, presque toujours des adénocarcinomes.** Ces mutations semblent corrélées à un plus mauvais pronostic.
- **La Protéine c-erbB2 (ou HER2neu) est retrouvée hyperexprimée dans 30 % des adénocarcinomes.**
- **La protéine Bcl 2, impliquée dans la résistance à l'apoptose, est retrouvée hyperexprimée dans 25 % des CBNPC.**
- **La télomérase est une enzyme responsable de l'allongement des télomères.** Elle est fréquemment (> 50 %) retrouvée augmentée dans les CBNPC agressifs
- **Les protéines suppresseurs de tumeurs :**
 1. la protéine Rb est modifiée dans 20 à 30 % des CBNPC,
 2. **La protéine p53 est anormale dans 50 % des CBNPC,**
 3. d'autres anomalies sont relevées : citons les diminutions d'expression des protéines **p16 et p15.**

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

ANATOMOPATHOLOGIE

1. Carcinome de type épidermoïde

* Lésion précancéreuse:

La **métaplasie malpighienne** est le remplacement de l'épithélium bronchique de type respiratoire. Il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse.

On distingue les **dysplasies légères, moyennes ou sévères**.

La dysplasie sévère peut être considérée Comme un **carcinome in situ** (ou intra-épithélial).

* Formes macroscopiques

Ce type tumoral se manifeste le plus souvent par un **bourgeon endo-bronchique , proximal** facilement accessible par fibroscopie.

* Formes histologiques

Ils sont constitués de cellules de grandes tailles qui ressemblent plus ou moins à des cellules malpighiennes.

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

ANATOMOPATHOLOGIE

2. Adénocarcinome

* Lésion précancéreuse

- hyperplasie avec des anomalies cyto-nucléaires discrètes des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires.

* Formes macroscopiques

- nodule intra-parenchymateux ou plus rarement d'une masse bronchique

* Formes histologiques

Il existe quatre sous-types architecturaux selon la classification de l'OMS :

— **Acineux** :

— **Papillaire** :

— **Solide à sécrétion mucineuse** : Les cellules tumorales sont disposées en nappes ou en massifs sans agencement particulier dans un stroma fibreux.

— **Bronchiolo-alvéolaire (pur, non-invasif)** : Dans cette forme, les cellules tumorales tapissent les parois alvéolaires en respectant l'architecture globale du tissu pulmonaire.

— **Mixte** : Combinaison de plusieurs sous-types histologiques.

• Colorations spéciales et immunohistochimie

Les techniques par le PAS, le PAS-amylase et le bleu alcian permettent de mettre en évidence une mucosécrétion dans les cellules tumorales des **adénocarcinomes, ce qui permet de les différencier des carcinomes épidermoïdes**

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

TABLEAU CLASSIFICATION TNM

TNM	Description
Tx	Tumeur ne pouvant être évaluée ou présence de cellules tumorales dans un produit d'expectoration sans tumeur visible en radiologie ou en fibroscopie
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeurs ≤ 3 cm entourée par du poumon et de la plèvre
T2	Tumeur > 3 cm ou envahissement de la bronche principale à plus de 2 cm de la carène ou envahissement de la plèvre viscérale ou atélectasie ne concernant pas tout le poumon
T3	Envahissement de la paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale ou du péricarde ou envahissement de la bronche principale à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ou atélectasie concernant le poumon
T4	Envahissement du médiastin, cœur, et gros vaisseaux, trachées, œsophage, vertèbres, carène ou autres nodules dans le même lobe ou envahissement pleural ou péricardique
Nx	Aires ganglionnaires régionales non évaluées
N0	Absence de ganglions métastatiques régionaux
N1	Ganglions métastatiques péribronchiques homolatéraux, hilaires homolatéraux
N2	Ganglions métastatiques médiastinaux homolatéraux ou sous carénaux
N3	Ganglions métastatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalène homo ou controlatéraux, sus claviculaire
Mx	Présence de métastases viscérales non évaluée
M0	Absence de métastases viscérales
M1	Présence de métastases viscérales

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE:

* **carcinome épidermoïde, le diagnostic anatomopathologique est le plus souvent réalisé** par fibroscopie bronchique □ prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques) en raison du caractère le plus souvent proximal de la tumeur.

* En cas de **d'adénocarcinome, le diagnostic peut être réalisé par fibroscopie bronchique** □ □ prélèvements cytologiques (aspiration et brossage bronchiques).

Cependant, en raison du caractère périphérique de la tumeur, une ponction ou une **biopsie transpariétale** à l'aiguille sous contrôle scannographique est souvent nécessaire pour parvenir au diagnostic.

Une **thoracotomie exploratrice** à visée diagnostique est parfois nécessaire en cas d'échec des examens précédemment cités.

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

* Circonstances de découverte

- Le diagnostic est **toujours histologique**.
- **Tout symptôme thoracique ou extra-thoracique chez un fumeur doit faire évoquer la possibilité d'un cancer bronchique** et faire pratiquer : un **examen clinique complet, une radiographie thoracique** de face et de profil et, en cas d'anomalie, une endoscopie bronchique.
- 10 à 15 % des CBNPC surviennent chez des non-fumeurs
- 10 % des CBNPC sont asymptomatiques.

Signes thoraciques

Signes Fonctionnels respiratoires

- Toux persistante ou modification de la toux chez un bronchopathie chronique
- Hémoptysie, quelle que soit son abondance
- Dyspnée ou majoration de la dyspnée
- Infections pulmonaires traînantes ou répétées dans le même territoire

CANCERS BRONCHIQUES NON À PETITES CELLULES :

*** Signes Extra-thoraciques**

- **Altération de l'état général (AEG avec amaigrissement, asthénie, anorexie)**
- **Tous les signes fonctionnels en rapport avec les métastases :**
 - Ganglionnaires : adénopathies sus-claviculaires
 - Cérébrales : signes neurologiques
 - Osseuses : douleurs, fractures
 - Hépatiques : ictère, douleur
 - Cutanés : nodules sous-cutanés.
- **Les syndromes paranéoplasiques**
 - **Hypercalcémie maligne (épidermoïdes).**
- **Douleurs articulaires inflammatoires au niveau des doigts.**
- **Troubles vasomoteurs locaux : cyanose, ondulation, paresthésie**
- **Signes radiologiques : aposition péri-costée diaphragmatique, — Embolies pulmonaires et phlébites récidivantes (épidermoïdes)**
 - **Manifestations dermatologiques : Acanthosis Nigricans (adénocarcinome), dermatomyosite**

DIAGNOSTIC :

Le diagnostic est toujours histologique et la démarche diagnostique doit répondre à deux questions :

1/ est-ce un cancer ?

2/ le patient est-il opérable ?

1. Des **radiographies de thorax face-profil (RT)**.

2. Un **scanner thoracique (avec des coupes hépatiques et surrénaliennes)** si anomalies sur la RT ou signes cliniques évocateurs.

3. Une **endoscopie bronchique**.

1. Examen clinique

— Le plus souvent normal.

— L'interrogatoire évalue l'intoxication tabagique, les antécédents pulmonaires, l'état général (**index de Karnofsky, Performance Status et perte de poids**).

2. Les radiographies pulmonaires de face et de profil

Le plus souvent anormales.

3. Le scanner thoracique

Examen clé, il permet :

- de préciser la taille et la localisation
- de rechercher des adénopathies médiastinales
- de rechercher une autre localisation pulmonaire, hépatique ou surrénaliennæ.

DIAGNOSTIC :

4 La fibroscopie bronchique

La fibroscopie bronchique est le troisième examen clé. Elle est fréquemment normale (50 %). C'est dans les formes proximales qu'elle donne les meilleurs résultats.

On peut voir :

1. des bourgeons endo-bronchiques, irréguliers, fragiles, saignant au contact ;
2. une sténose irrégulière ;
3. une compression extrinsèque ;
4. un élargissement d'un éperon ;
5. une infiltration de la muqueuse.

DIAGNOSTIC :

4 Evolution, pronostic

Le pronostic global est effroyable : de l'ordre de 10 % de survie à 5 ans avec, il faut bien le dire, peu de progrès en 20 ans. Il est ainsi devenu la 1 ère cause de mortalité chez les hommes de plus de 50 ans aux USA.

Cette survie dépend essentiellement :

1. Du stade de la maladie (T : tumeur et N : ganglion)
2. De l'état général du patient
3. De l'âge du patient
4. Du traitement qui a pu être appliqué (lequel dépend de 1, 2 et 3.)

Tableau Survie post-chirurgical selon stade

Stades	Survies à 5ans
I	60 à 70
II	30 à 40
III	10 à 15

Globalement 25 % des malades sont opérés et 25 % des opérés sont en vie à 5ans.

TRAITEMENT :

Principes

Il y a globalement **trois armes thérapeutiques spécifiques pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules** : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

1. Chirurgie

Trois types :

- lobectomie (exérèse d'un lobe pulmonaire), voire bilobectomie,
- pneumonectomie,
- « Wedge resection » (résection atypique péri-tumorale réalisée quand l'état respiratoire est limite).

2. Radiothérapie

Cancers bronchiques non à petites cellules

La dose administrée doit être au moins égale à 60 Gray (Gy) en cas de lésions macroscopiques et de 45 Gy sur le médiastin supérieur et moyen. Elle se fait classiquement en une séance de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 6 semaines (soit 30 séances sur 6 semaines). Appliquée aux malades inopérables, non métastasés d'emblée, elle ne donne qu'une survie d'environ 5 % à 5 ans.

De nouvelles modalités de radiothérapie se sont développées comportant notamment : radiothérapie hyperfractionnée, radiothérapie conformationnelle (en trois dimensions), radiothérapie en association, concomitante, à la chimiothérapie.

TRAITEMENT :

3. Chimiothérapie

Association de 2 médicaments.

Administration dans une veine (voie intraveineuse) en 3 à 6 cycles. ont lieu de façon hebdomadaire ou toutes les 3 à 4 semaines, avec une période de repos entre chaque cycle. Le traitement s'étend généralement sur une période de 3 à 4 mois minimum.

(Si une personne ne peut pas recevoir de cisplatine parce qu'elle n'est pas en bonne santé, on peut alors lui donner un médicament qui lui est apparenté appelé carboplatine (Paraplatin, Paraplatin AQ)).

Les associations chimiothérapeutiques les plus souvent employées pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules sont les suivantes :

- cisplatine et étoposide (Vepesid, VP-16) – le plus souvent administrée dans le cadre d'une chimioradiothérapie.
- cisplatine et vinorelbine (Navelbine)
- cisplatine et gemcitabine (Gemzar)
- cisplatine et docétaxel (Taxotere)
- carboplatine et paclitaxel (Taxol)
- cisplatine et pemetrexed (Alimta) – non administrée pour les cancers du poumon non à petites cellules de [type épidermoïde](#)

TRAITEMENT :

3. Chimiothérapie

Si la personne ne peut pas recevoir de chimiothérapie d'association. On peut aussi avoir recours à un seul médicament.

Les agents chimio-thérapeutiques qu'on administre le plus souvent seuls pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules sont les suivants :

- Gemcitabine
- Docétaxel
- Paclitaxel lié à l'albumine (Abraxane)
- Étoposide
- Irinotécan (Camptosar)
- Paclitaxel
- pemetrexed – non administré pour les cancers du poumon non à petites cellules de type épidermoïde

Traitement d'entretien

Le pemetrexed est un médicament administré comme traitement d'entretien des cancers du poumon non à petites cellules de type adénocarcinome, donc pas épidermoïde.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES:

— Lutte contre la douleur indispensable. Il n'est pas concevable de souffrir avec les moyens à notre disposition :

- Radiothérapie antalgique des lésions osseuses,
- Morphine (en sous-cutané ou *per os*, *Moscontin*® ou *Skenan*®),
- Rivotril®, voire Laroxyl® dans les douleurs neurogènes.
- Soutien psychologique, anxiolytiques, anti-dépresseurs.

— Désobstruction bronchique (laser, cryothérapie, curiethérapie à haut débit de dose).

— Soutien psychologique.

— Vomissements ou nausées (Antiémétiques avec les sétrons) mais aussi les corticoïdes en association

— Hypercalcémie (Clastoban, Aredia en plus de l'hydratation et des diurétiques).

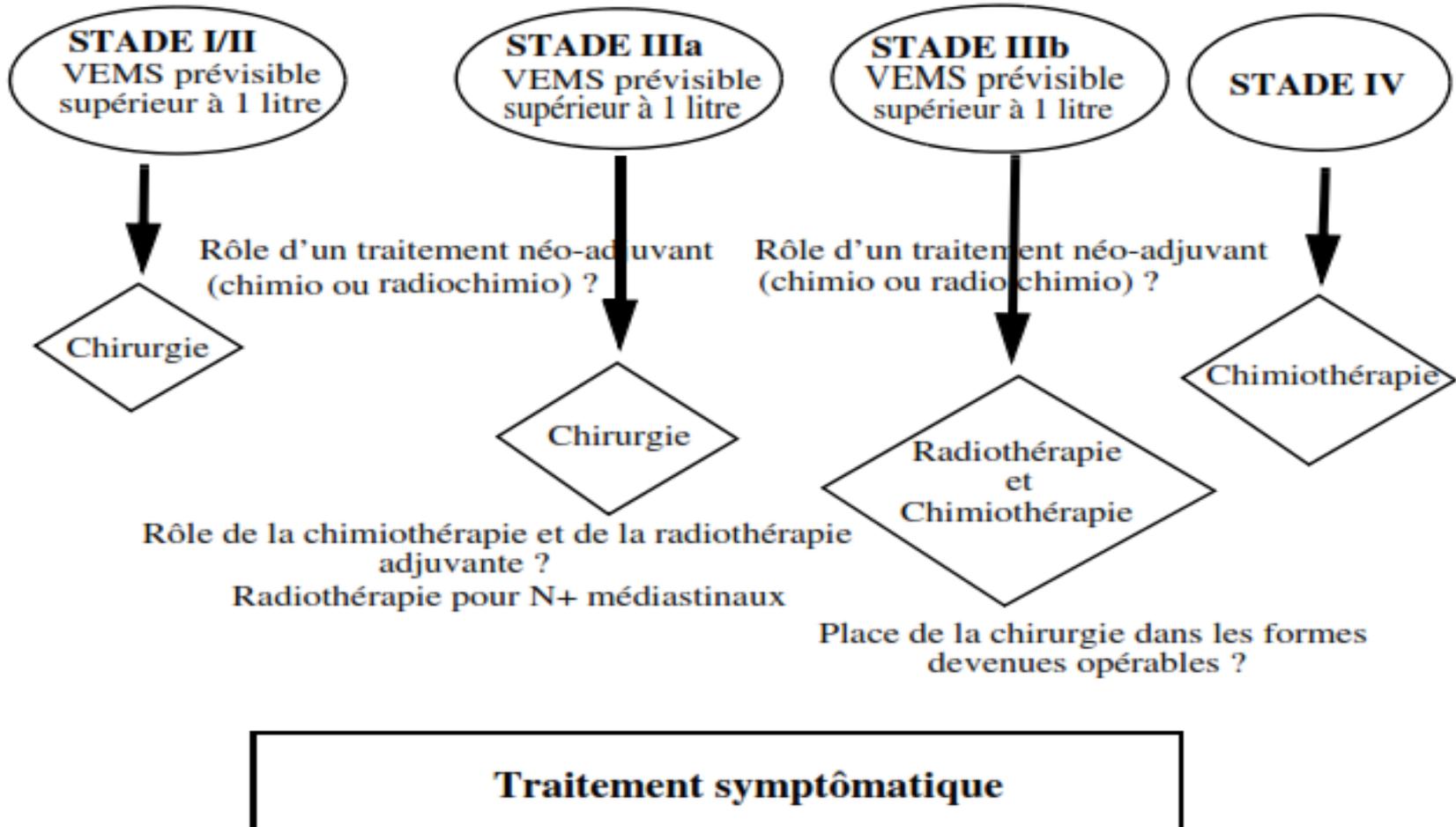
— Syndrome cave supérieur : corticoïdes, anticoagulants, radiothérapie voire prothèse endovasculaire.

— Dispositifs d'injections intraveineuses implantables de type « Port-à-cath® »

— Lésions cérébrales : radiothérapie, corticoïdes.

TRAITEMENT:

Traitements des cancers bronchiques non à petites cellules



TRAITEMENT:

Traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules

Cancer localisé (stade I et II):

- Chirurgie carcinologique de 1^{ère} intention
- + Chimiothérapie adjuvante
- Radiothérapie externe/Chimioradiothérapie concomitante (Contre-indication à la chirurgie:)

Cancer localement avancé (IIIA):

- Chirurgie carcinologique de 1^{ère} intention
- + Chimiothérapie adjuvante

Cancer localement avancé (IIIB):

- Chimioradiothérapie concomitante à base d'organoplatines

Cancer métastatique (IV):

- Chimiothérapie /Thérapie ciblée

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES :

Epidémiologie

Le CBPC représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers bronchiques primitifs. Il existe une diminution de l'incidence depuis quelques années, essentiellement liée aux progrès en anatomopathologie.

En effet, l'utilisation systématique de l'immuno-histochimie (utilisation d'anticorps spécifiques pour différents types de cancers bronchiques) a permis de reclasser certains CBPC en CBNPC.

- C'est le cancer bronchique le plus directement lié au tabagisme (95%) après le cancer épidermoïde (99 %).

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : ANATOMOPATHOLOGIE

* Rappel histologique

Les cancers bronchiques à petites cellules (CPC) sont des tumeurs développées à partir des cellules **neuroendocrines qui sont dispersées à l'état normal dans tout l'épithélium bronchique.**

* Formes macroscopiques

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilaires avec extension médiastino-pulmonaire.

- Le **CPC hilaire se développe à partir de la muqueuse des troncs bronchiques et s'étend le long des axes bronchiques de façon hilifuge,**
 - Le **CPC périphérique est de type nodulaire. Il tend à combler les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales.**
- ### 14.2.3 Définition histologique des CPC

Critères histologiques, histochimiques, immunohistochimiques et ultrastructuraux des CBPC définis par l'OMS (1999)

- Nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde
- Cytoplasme étroit
- Chromatine finement granuleuse
- Nucléoles non visibles
- Index mitotique élevé
- Coloration de Grimelius positive.

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : ANATOMOPATHOLOGIE

Critères histologiques, histochimiques, immunohistochimiques et ultra-structuraux des CBPC définis par l'OMS :

- Nappes de petites cellules sans architecture endocrinoïde
- Cytoplasme étroit
- Chromatine finement granuleuse
- Nucléoles non visibles
- Index mitotique élevé
- Coloration de Grimelius positive.
- Immunohistochimie : chromogranine +, synaptophysine+
- Microscopie électronique : grains neuroendocrines intracytoplasmiques

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : ANATOMOPATHOLOGIE

* **Diagnostics différentiels des CPC**

- **Carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes peu différenciés** : les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.
- **Carcinomes à grandes cellules** : c'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant, non kératinisant. Il n'y a pas de pont d'union entre les cellules tumorales. Les marqueurs neuroendocrines sont négatifs.
- **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules** : à la différence des CPC l'architecture est endocrinoïde et les noyaux contiennent une chromatine claire.
- **Lymphomes** : les lymphomes expriment l'antigène commun leucocytaire mais pas les marqueurs neuroendocrines ni la cytokératine (marqueur des cellules épithéliales).

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : DIAGNOSTIC

Il est toujours histologique

Tous les signes décrits pour les CBNPC peuvent se rencontrer dans le CBPC. Cependant, les caractéristiques de cette tumeur font que deux points lui sont particuliers :

- **La rapidité d'évolution et le siège tumoral « central »** donnant volontiers un **tableau bruyant** marqué par l'importance de signes fonctionnels et généraux, la découverte systématique par radiographie étant très rare.
- **La fréquence des syndromes paranéoplasiques**

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : DIAGNOSTIC

Tableau Principaux syndromes paranéoplasiques observés dans les cancers bronchiques

<p>Syndromes généraux Fièvre (non infectieuse) Anorexie, amaigrissement Endocardite aseptique</p>	<p>Syndromes musculaires Polymyosite Dermatopolymyosite</p>
<p>Syndromes hématologiques Hyperleucocytose neutrophile Hyperéosinophilie Thrombocytémie CIVD</p>	<p>Syndromes endocriniens Hypercalcémie Hyperglycémie Gynécomastie Syndrome de Schwartz-Barter Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie</p>
<p>Syndromes ostéo-articulaires Hippocratisme digital Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie-Bamberger Hypercalcémie</p>	<p>Syndromes rénaux Syndrome néphrotique Glomérulonéphrite</p>
<p>Syndromes cutanés Acanthosis nigricans Thrombophlébites récidivantes migra- trices Ichthyose acquise Vascularite</p>	<p>Syndromes neurologiques Polynévrite de Wyburn-Masson Neuropathie de Denny-Brown Syndrome de Lambert-Eaton Dégénérescence cérébelleuse rétinienne Syndrome des Auto-Ac anti-HU</p>

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : DIAGNOSTIC

Diagnostic positif

- Radiographie pulmonaires

- * Une opacité médiastino-hilaire à la limite externe irrégulière,
- * un épanchement pleural, une lyse osseuse costale.

- TDM thoracique

Précise les lésions notamment l'atteinte médiastinale. Comme pour le CBNPC,

- Fibroscopie bronchique

L'aspect évocateur est celui d'une sténose circonférencielle irrégulière proximale des axes bronchiques.

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES :

TRAITEMENT

La particularité évolutive essentielle du CBPC est sa vitesse d'évolution marquée par des temps de doublement tumoral (multiplication par deux du volume tumoral) extrêmement courts de l'ordre de 1 à 2 mois. Par conséquent, étant donné le caractère «leucémoïde » des CBPC, la chirurgie n'a pas de place dans le traitement de ces tumeurs.

Trois notions à garder en tête :

1. La chimiothérapie est la base du traitement de tous les CBPC.
2. La polychimiothérapie est supérieure en terme de survie que la monochimiothérapie.
3. L'association radiothérapie-chimiothérapie est supérieure à chacun de ces traitements utilisés seuls.

De nombreux protocoles de chimiothérapies ont été développés. Parmi ceux-ci deux semblent meilleurs que les autres :

- EP : Sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine)- Etoposide (VP16)
- CP : Sels de platine (Cisplatine)- Camptothécine (CPT11)

Deux situations différentes : cancer localisé ou disséminé

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES :

TRAITEMENT

CBPC localisé:

Le traitement comportera une association de :

— chimiothérapie pour lutter contre la tumeur primitive et d'éventuelles micrométastases (des drogues radio-sensibilisantes de type Etoposide et Dérivés du platine).

— radiothérapie pour augmenter le contrôle local doit être réalisée assez précocement dans le traitement.

— L'irradiation prophylactique cérébrale (IPC).

Les modalités d'administration sont très variées et continuellement discutées parmi la communauté scientifique

CBPC disséminé:

La polychimiothérapie est la pierre angulaire du traitement. Celle-ci est réalisée sous forme de cycle ou cure de 3 à 4 semaines que l'on répète en général 6 fois.

L'IPC est controversée mais parfois réalisée chez les patients métastatiques en rémission complète.

CANCERS BRONCHIQUES À PETITES CELLULES : TRAITEMENT

Traitement du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules

Cancer localisé:

- Radiochimiothérapie concomitante:
 - Radiothérapie externe (20Gy)
 - Chimiothérapie

Cancer métastatique

- Chimiothérapie seule