



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**LES CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES:
aspects épidémiologiques, histologiques,
immunohistochimiques et évolutifs au CHU
Hassan II de Fès**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LAYLA TAHIRI ELOUSROUTI

Née le 12/07/1986 à Midar Nador

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : anatomie pathologique

Sous la direction de:

Professeur Pr ELFATEMI HINDE

SESSION MAI 2017

PLAN

PLAN	2
INTRODUCTION	11
I. INTRODUCTION	12
II. LA NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2015 DES CARCINOMES BRONCHOPULMONAIRES	14
MATERIEL ET METHODES	33
1. Sélection des cas	34
2. Données épidémiologiques et radio-cliniques	35
3. Etude histologique	37
4. Etude immunohistochimique	39
5. Données thérapeutiques et évolutives:	40
6. Etude statistique	40
RESULTATS	41
A. Données épidémiologiques	42
B. Données cliniques	44
C. Données radiologiques.....	46
D. Etude histologique	51
E. Etude immunohistochimique	59
F. Etude moléculaire	62
G. Données thérapeutiques et évolutives	63
H. Etude statistique	66
DISCUSSION	70
A. Données épidémiologiques	71
B. Données cliniques	75
C. Données radiologiques.....	77
D. Etude histologique	80
E. Etude immunohistochimique	87
F. Etude moléculaire	90
G. Données thérapeutiques et évolutives	95
CONCLUSION	103
RESUME	105
REFERENCES	108

Liste des images

Image 1 : Hyperplasie adénomateuse atypique. (HES x 25 ; x 200).

Image 2 : Adénocarcinome in situ ou adénocarcinome d'architecture lépidique pure (HES x 200).

Image 3 : Adénocarcinome avec invasion minime (TDM : image en verre dépoli (a), Architecture lépidique avec une zone de condensation à faible grossissement (flèche) (b) correspondant à un foyer d'invasion de moins de 5 mm (c).

Image 4 : Adénocarcinome d'architecture lépidique (HES x 5).

Image 5 : Adénocarcinome d'architecture acinaire (HES x 100).

Image 6 : Adénocarcinome d'architecture papillaire (HES x 100).

Image 7 : Adénocarcinome d'architecture micropapillaire (HES x 100).

Image 8 : Adénocarcinome d'architecture solide (HES x 100)

Image 9 : Adénocarcinome invasif mucineux (HES x 100).

Image 10 : Adénocarcinome colloïde (HES x 100).

Image 11 : Adénocarcinome de type fœtal (HES x 100).

Image 12 : Adénocarcinome de type intestinal (HES x 100).

Image 13 : différentes lésions pré-invasives malpighiennes de la muqueuse bronchique.

Image 14 : Carcinome épidermoïdes invasif

Image 15 : Variante basaloïde du carcinome épidermoïde invasif

Image 16 : deux foyers identifiables de tumorlet (DIPNECH), CD56+, prolifération d'architecture neuroendocrine de petite taille, mal limitée.

Image 17 : Tumeur carcinoïde, architecture neuroendocrine, avec stroma grêle richement vascularisé, palissades

Image 18 : Carcinome à petites cellules, prolifération basophile à petites cellules avec artéfacts d'écrasement dans le chorion bronchique.

Image 19 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Image 20 : 1. Carcinome à grandes cellules de phénotype nul (p40– TTF1–) sur pièce opératoire : Prolifération de cellules de grande taille atypiques et fortement

nucléolées. Aucun signe de différenciation morphologique épidermoïde, glandulaire et neuroendocrine.

Image 21: adénocarcinome pulmonaire : a)lépidique, b) acinaire, c) papillaire, (d) mucineux invasif (HES x200, laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes).

Image 22 : Tumeur carcinoïde (HES x100/ 200, laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

Image23: Carcinome épidermoïde (HES x100/ 400, laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes).

Image 24: étude immunohistochimique : a)CK7+, b) P63+, c) TTF1+, (d) Chromogranine A+ (laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

Liste des figures

Figure 1 : Les terminologies à adopter sur biopsies /prélèvements cytologiques et pièces, selon les recommandations de la nouvelle classification OMS 2015.

Figure 2 : comparaison entre carcinoïde typique et atypique.

Figure 3 : Fiche d'exploitation.

Figure 4 : Score de performance selon OMS.

Figure 5 : Classification TNM 7ème édition 2009.

Figure 6 : Classification TNM 8ème édition 2016.

Figure 7 : Classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires 4ème édition 2015.

Figure 8 : survie globale.

Figure 9: Les courbes de survie globale en fonction de l'état général, le type histologique, la taille tumorale, le statut N et le stade.

Figure 10 : Répartition de l'incidence du cancer bronchique primitif dans le monde [8].

Figure 11: Incidence et mortalité par cancer bronchique en France en 2012, en fonction de l'âge, d'après l'Institut national de veille sanitaire. [7].

Figure 12 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes non à petites cellules pulmonaires [42]

Figure 13 : Algorithme diagnostique des CBP adopté par notre équipe.

Figure 14 : Comparaison entre la sensibilité et la spécificité de la P40 et la P63 dans l'étude de Bisho [36].

Figure 15 : Fréquences et caractéristiques des anomalies moléculaires au cours du cancer bronchique en France [7].

Figures 16 : Algorithme de la recherche de anomalies moléculaires dans les carcinomes bronchopulmonaires [48].

Figures 17: anomalies moléculaires et leurs thérapies ciblées dans les carcinomes bronchopulmonaires [47].

Figures 17': les voies de signalisation d'EGFR impliquant PI3K et MAPK et la localisation des mutations les plus communes de l'EGFR dans les exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase [47]

Figure 18 : Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules (recommandation de l'Inca) [42]

Figures 19 : Arbres décisionnels dans la prise en charge des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules selon le stade [42].

Liste des tableaux

Tableau 1 : anticorps utilisés dans notre étude.

Tableau 2 : Pourcentage de positivité de chaque anticorps en fonction des types histologiques.

Tableau 3 : sensibilité et spécificité de chaque anticorps en fonction de type histologique.

Tableau 4 : Résultats de la recherche des mutations de l'EGFR.

Tableau 5 : Répartitions des malades selon le traitement reçu.

Tableau 6 : Facteurs pronostiques et survie globale.

Tableau 7 : Ajustement sur les facteurs de confusion en utilisant en analyse multivariée la régression de Cox.

Tableau 8 : Répartition des carcinomes broncho-pulmonaires dans la littérature selon la moyenne d'âge.

Tableau 9 : répartition des cas selon le sexe dans différentes séries.

Tableau 10 : Répartition des patients selon le tabagisme dans les différentes séries.

Tableau 11 : répartition des signes respiratoires dans les différentes séries.

Tableau 12 : répartition de côté atteint dans les différentes séries.

Tableau 13 : répartition des stades dans les différentes séries.

Tableau 14 : répartition des moyens de prélèvement dans les différentes séries.

Tableau 15 : répartition des types histologiques de CBP dans les différentes séries.

Tableau 16 : répartition des sous types morphologiques de l'adénocarcinome pulmonaire dans les différentes séries.

Tableau 17 : répartition des tumeurs neuroendocrines pulmonaires dans les différentes séries.

Tableau 18: Pourcentage des carcinomes non à petites cellules NOS dans les différentes séries.

Tableau 19 : Origines des tumeurs secondaires dans notre série.

Tableau 20 : sensibilité et spécificité de chaque anticorps en fonction de type histologique.

Tableau 21 : comparaison de nos résultats et ceux de la littérature concernant les cas EGFR muté.

Tableau 22 : les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries.

Liste des graphiques

Graphique 1 : Incidence annuelle des carcinomes broncho-pulmonaires dans notre série.

Graphique 2 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.

Graphique3 : Répartition des cas selon le sexe.

Graphique 4: Répartition des cas selon l'exposition au tabac.

Graphique 5 : Répartition des malades selon les signes cliniques.

Graphique 6 : Répartition des malades selon le score de performance (PS).

Graphique 7 : Répartition des cas selon l'aspect scannographique.

Graphique 8 : Répartition des cas selon la localisation de la tumeur.

Graphique 9 : Répartition des cas selon la localisation dans chaque poumon.

Graphique 10 : Répartition des cas selon la taille tumorale dans notre série (T).

Graphique 11 : Répartition des cas selon le statut ganglionnaire (N).

Graphique 12 : Répartition des sites métastatiques dans notre étude (M).

Graphique 13 : Répartition des cas selon les stades cliniques.

Graphique 14 : Répartition des cas selon les moyens du prélèvement.

Graphique 15 : Répartition des cas selon les groupes histologiques.

Graphique 16 : Répartition des cas selon les types histologiques (OMS 2015).

Graphique 17 : Variantes morphologiques des adénocarcinomes dans notre série.

Graphique 18 : Répartition des tumeurs neuroendocrines dans notre série.

Graphique 19 : Variantes morphologiques des carcinomes épidermoïde dans notre série.

Graphique 20 : Origines des tumeurs secondaires dans notre série.

Graphique 21 : Pourcentage de positivité des différents anticorps utilisés dans notre étude.

Graphique 22 : Les différentes options thérapeutiques reçues par nos malades.

Graphique 23 : Répartition des malades selon leur évolution.

Graphique 24 : Répartition des sites métastatiques dans les différentes séries.

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le cancer bronchique représente un problème majeur de la santé publique mondiale, il s'agit du premier cancer par incidence et mortalité [1].

On distingue deux grands types de cancers bronchiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (80 %) et les cancers bronchiques à petites cellules (20%). Ces deux types cellulaires se comportent très différemment dans leur progression et dans leur sensibilité aux traitements, d'où l'importance de les distinguer lors du diagnostic [2].

Le principal facteur étiologique dans le CBP est le tabac, incriminé dans plus de 90 % des cas, le risque augmente avec la dose mais surtout avec la durée d'exposition. D'autres facteurs environnementaux sont reconnus, agissant souvent comme facteurs synergiques avec le tabac.

Le diagnostic est souvent fait à un stade tardif devant des signes respiratoires peu spécifiques chez un adulte le plus souvent tabagique. Il repose essentiellement sur l'imagerie et la fibroscopie bronchique qui permettent de réaliser des biopsies afin de déterminer le type histologique [1].

Schématiquement, on distingue : les cancers non à petites cellules (CNPC) et les cancers à petites cellules (CPC), deux entités ayant des caractéristiques cliniques et thérapeutiques différentes. En 2011, sur la base de travaux multidisciplinaires sous l'égide de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), de l'ATS (American Thoracic Society) et de l'ERS (European Respiratory Society), une nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires a été proposée. En 2015, cette classification tient compte du profil mutationnel des tumeurs broncho-pulmonaires et est intégrée dans la nouvelle version de l'OMS. Elle comporte de nombreux changements en comparaison à celle de 2004. Les plus importants sont l'intégration des données des analyses génétiques et moléculaires, l'utilisation de

l'immunohistochimie préconisée sur petits prélèvements cytologiques et biopsiques assortie de nouvelles terminologies et recommandations propres aux prélèvements biopsiques.

Un algorithme d'immunohistochimie est proposé pour les cas dont le diagnostic n'est pas évident sur la morphologie [6].

Malgré les avancées thérapeutiques, notamment, la découverte du rôle des mutations activatrices du gène EGFR permettant un traitement personnalisé grâce aux thérapies ciblées, le pronostic vital du cancer du poumon reste sombre avec une survie de 14 % à 5 ans. Seul un diagnostic précoce autorise une chirurgie curative [3].

OBJECTIFS :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique d'une série de 399 cas de carcinomes broncho-pulmonaires diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, au CHU Hassan II de Fès. La période d'étude s'étale du mois de janvier 2011 au mois de décembre 2016 (6 ans).

Cette analyse a porté sur les caractéristiques radio-cliniques, anatomopathologiques, immunohistochimiques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints de carcinomes broncho-pulmonaires dans notre région.

II. LA NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2015 DES CARCINOMES

BRONCHOPULMONAIRES [6, 26, 27, 52, 53, 54, 55, 56]:

La nouvelle classification OMS 2015 des tumeurs pulmonaires, de la plèvre, du thymus et cardiaques vient d'être publiée et comporte de nombreux changements en comparaison à celle de 2004. Les plus importants sont l'intégration des données des analyses génétiques et moléculaires, l'utilisation de l'immunohistochimie préconisée sur petits prélèvements cytologiques et biopsiques assortie de nouvelles terminologies et recommandations à utiliser (Figure 1), la nouvelle classification des adénocarcinomes proposée en 2011 l'IASLC/ATS/ERS et le démembrement de la catégorie des carcinomes à grandes cellules grâce à l'utilisation de l'immunohistochimie sur pièces opératoires.

Cette nouvelle classification intègre les adénocarcinomes et lésions préneoplasiques, les carcinomes malpighiens et lésions préneoplasiques, les tumeurs neuroendocrines et lésions préneoplasiques, les carcinomes à grandes cellules dont le carcinome NUT réarrangé, les carcinomes sarcomatoïdes et les carcinomes de type glandes salivaires.

D'autres modifications font l'objet de la nouvelle classification OMS 2015, concernant les hémangiomes sclérosants, devenus les pneumocytomes sclérosants, les PEComes, les sarcomes myxoïdes pulmonaires, les hémangioendothéliomes épithélioïdes.

Tableau 2 Terminologie pour les adénocarcinomes, carcinomes malpighiens et carcinomes non à petites cellules sur biopsies et cytologies en comparaison à celle sur pièces opératoires.
Terminology and criteria for adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, non-small cell carcinoma – not otherwise specified, small cell carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma, adenosquamous carcinoma and sarcomatoid carcinoma in small biopsies and cytology compared to terms in resection specimens.

Terminologie sur biopsies/cytologies	Morphologie/ colorations spéciales	Classification OMS 2015 sur pièces opératoires
Adénocarcinome (décrire les architectures)	Morphologie d'adénocarcinome	Adénocarcinome Architectures Lépidique Acinaire Papillaire Solide Micropapillaire
Adénocarcinome avec architecture lépidique (si pure, préciser que sur petits prélèvements, on ne peut exclure à un adénocarcinome invasif)		Adénocarcinome avec invasion minimale, adénocarcinome in situ, adénocarcinome invasif avec architecture lépidique
Adénocarcinome invasif mucineux (décrire les architectures; utiliser le terme d'adénocarcinome mucineux avec architecture lépidique si architecture lépidique pure sur petits prélèvements)		Adénocarcinome invasif mucineux
Adénocarcinome colloïde Adénocarcinome fœtal Adénocarcinome de type entérique		Adénocarcinome colloïde Adénocarcinome fœtal Adénocarcinome de type entérique
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un adénocarcinome	Pas de morphologie d'adénocarcinome mais IHC TTF1 (napsine A) positive	Adénocarcinome d'architecture solide
Carcinome malpighien (ou épidermoïde)	Morphologie évidente (ponts d'union, kératinisation)	Carcinome malpighien (ou épidermoïde)
Carcinome non à petites cellules, en faveur d'un carcinome malpighien	Carcinome non à petites cellules avec p40 positif	Carcinome malpighien
Carcinome non à petites cellules sans spécification (« NSCC-NOS »)	Absence de morphologie glandulaire, malpighienne ou NE; P40 et TTF1 négatifs, marqueurs NE négatifs ou TTF1 et P40 positifs	Carcinome à grandes cellules
Carcinome à petites cellules	Morphologie et expression marqueurs NE et TTF1	Carcinome à petites cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE : carcinome NE à grandes cellules possible	Marqueurs NE positifs	Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de carcinome NE à grandes cellules	Marqueurs NE négatifs	Carcinome non à petites cellules avec morphologie NE, mais sans confirmation par IHC : suspicion de Carcinome NE à grandes cellules
Carcinome non à petites cellules avec contingents glandulaire et malpighien : suspicion de carcinome adénoquameux		Carcinome adénoquameux si chaque contingent glandulaire et malpighien représente plus de 10%
Carcinome non à petites cellules avec contingent à cellules géantes ou fusiformes (mentionner si contingent glandulaire ou malpighien est aussi présent)		Carcinome sarcomatoïde pléomorphe, à cellules géantes et/ou fusiformes

Figure 1 : Les terminologies à adopter sur biopsies /prélèvements cytologiques et pièces, selon les recommandations de la nouvelle classification OMS 2015.

A. dénocarcinomes et lésions préneoplasiques [6, 26, 27, 52, 56]:

Les adénocarcinomes invasifs sont des tumeurs épithéliales malignes composées de cellules tumorales de grande taille et de différenciation glandulaire (formant des papilles, des micropapilles, des glandes, ou disposées selon un mode lépidique) ou sécrétant des mucines, ou des carcinomes à grandes cellules d'architecture solide exprimant TTF1 ou napsine A.

1. L'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA)

Il s'agit d'une lésion localisée mesurant classiquement moins de 0,5 cm ; il s'agit d'une prolifération lépidique pure. Elle est faite de cellules peu atypiques, séparées par des espaces (*gap*). La division en haut grade et bas grade n'a pas montré son intérêt et aujourd'hui on ne grade plus ces lésions. Elle est distincte de l'adénocarcinome in situ, généralement de plus de 5 mm, constitué de cellules plus atypiques et plus cohésives (sans espaces entre elles).

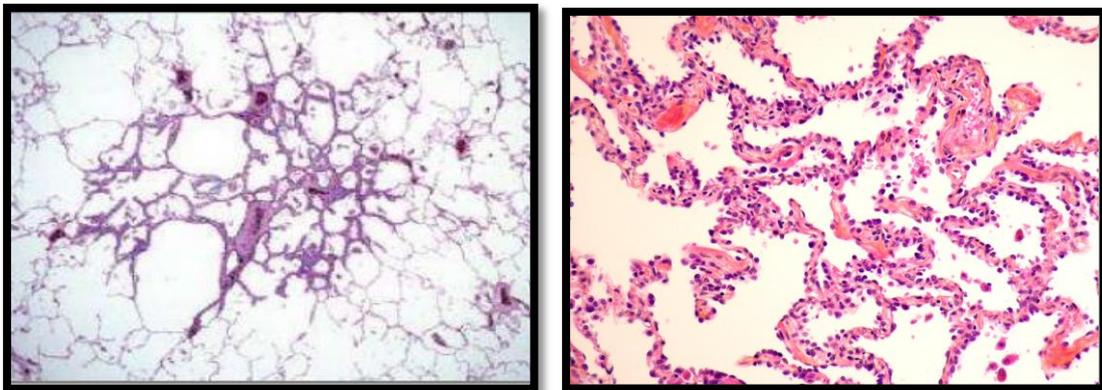


Image 1 : Hyperplasie adénomateuse atypique. (HES x 25 ; x 200)

2. L'adénocarcinome in situ (AIS)

Il s'agit d'une tumeur dont la taille est inférieure ou égale à 3 cm, c'est une lésion solitaire, lépidique pure, et les cloisons sont classiquement épaissies mais respectées, et tapissées d'une prolifération de pneumocytes de type II ou de cellules de Clara, présentant des atypies modérées. Il n'existe pas d'invasion stromale, vasculaire, pleurale, pas de dissémination endoalvéolaire. Il peut être utile, pour faire la différence entre une hyperplasie adénomateuse atypique et un carcinome in situ d'utiliser la P53 qui est plus fortement exprimée dans l'adénocarcinome in situ.

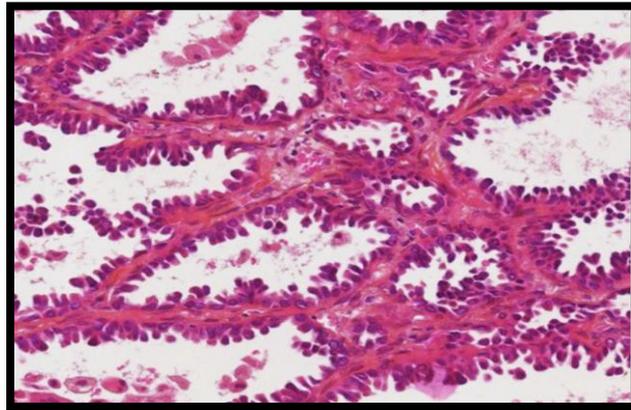


Image 1 : Adénocarcinome in situ ou adénocarcinome d'architecture lépidique pure
(HES× 200).

3. Adénocarcinomes avec invasion minime(MIA)

L'adénocarcinome avec invasion minime est un petit adénocarcinome de moins de 3 cm, généralement isolé, qui présente une architecture lépidique et un foyer d'invasion inférieur ou égal à 5 mm. Il est le plus souvent composé d'une prolifération de pneumocytes de type II ou de cellules de Clara tumorales, revêtant les parois alvéolaires. Le foyer d'invasion est composé de cellules tumorales présentant souvent un aspect cytologique différent et suscitant une réaction stromale myofibroblastique, le foyer d'invasion peut aussi se présenter sous la forme d'un

foyer d'architecture acinaire, papillaire, micro-papillaire, ou solide. Le diagnostic ne peut être porté qu'après échantillonnage extensif de la tumeur et donc que sur pièce opératoire. Il peut être suspecté sur biopsie mais avec des réserves, et pas sur prélèvement cytologique. La taille du foyer d'invasion doit être mesurée dans sa plus grande dimension et si plusieurs foyers d'invasion existent, ou si la taille de l'invasion est difficile à mesurer, une alternative est d'additionner le pourcentage de contingent invasif (papillaire, acinaire, solide, micropapillaire) et de le multiplier par le plus grand diamètre de la tumeur ; si le résultat est inférieur ou égal à 5 mm, alors on peut retenir le diagnostic de MIA [56]. Le diagnostic différentiel de MIA est donc l'adénocarcinome invasif de type lépidique. Par définition, lorsqu'ils sont réséqués, ils ne récidivent pas et doivent être classés selon la classification TNM en pT1a (mi).

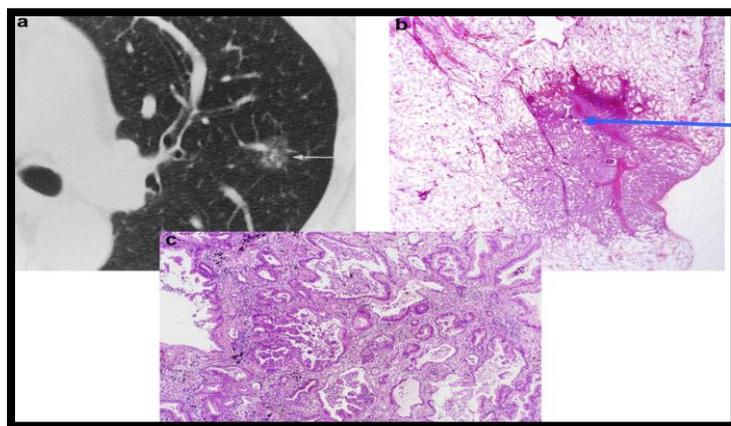


Image 3 : Adénocarcinome avec invasion minime (TDM : image en verre dépoli (a), Architecture lépidique avec une zone de condensation à faible grandissement (flèche) (b) correspondant à un foyer d'invasion de moins de 5 mm (c)

4. Adénocarcinome lépidique

L'adénocarcinome lépidique invasif à une prolifération tumorale de cellules pneumocytaires non mucipares (pneumocytes de type II ou cellules de Clara) colonisant les parois alvéolaires et remplaçant de proche en proche les cellules normales, et comporte une zone d'invasion de plus de 5 mm, correspondant soit à

un contingent invasif acinaire, papillaire, micropapillaire ou solide, soit à un foyer de destruction de l'armature alvéolaire et présence d'une stroma réaction fibroblastique jeune infiltrée par des cellules tumorales, soit à une invasion vasculaire ou pleurale, soit à une dissémination aérienne (STAS).

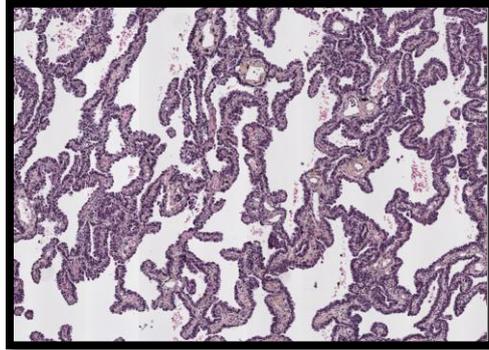


Image 4 : Adénocarcinome d'architecture lépidique (HES x 5).

5. Adénocarcinome acinaire

Dans ce variant, les cellules tumorales se polarisent autour des lumières formant des glandes ou des acini ou encore des massifs cribriformes.

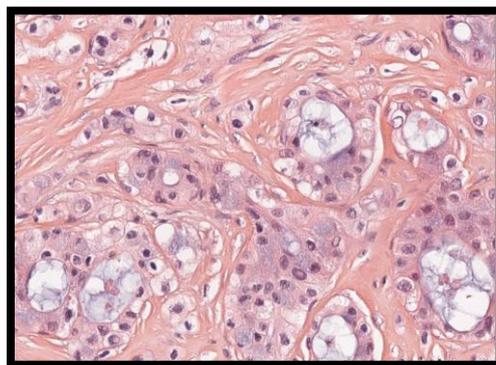


Image 5 : Adénocarcinome d'architecture acinaire (HES x 100)

6. Adénocarcinome papillaire

Il est composé de cellules tumorales cylindriques qui revêtent des structures papillaires dotées des axes conjonctivo-vasculaires. Il est parfois difficile à différencier d'un adénocarcinome lépidique.

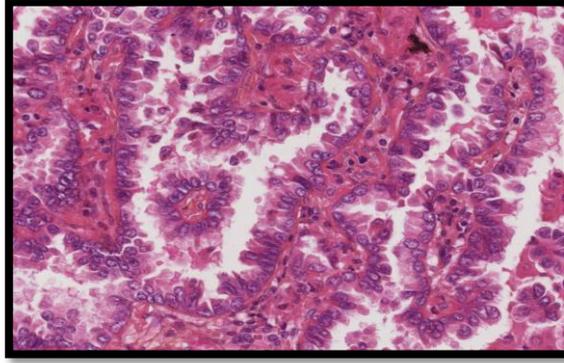


Image 6 : Adénocarcinome d'architecture papillaire (HES x 100).

7. Adénocarcinome micropapillaire

Il correspond à une prolifération de cellules tumorales formant des amas ou touffes sans axes fibro-vasculaires. Ces amas peuvent être raccordés à la paroi alvéolaire ou détachés. Les cellules sont généralement petites et cubiques et peuvent aussi former des structures en anneaux avec lumière centrale, flottant dans les lumières alvéolaires. Ce contingent est souvent responsable d'embolies vasculaires et peut s'accompagner de psammomes.

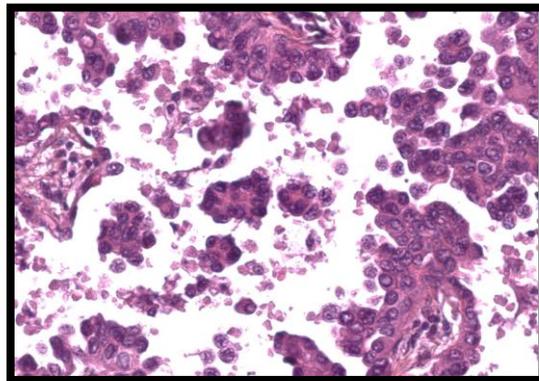


Image 7 : Adénocarcinome d'architecture micropapillaire (HES x 100).

8. Adénocarcinome solide

Il est composé de cellules ovalaires ou polygonales, formant des massifs ou des plages, sans architecture particulière (acinaire, papillaire, micropapillaire ou lépidique). Si la tumeur est 100 % solide, les colorations des mucines neutres et acides (PAS diastase, Bleu Alcian) si elles mettent en évidence plus de 5 vacuoles

intracytoplasmiques de mucines par champ au $\times 400$ sur deux champs, sont la preuve de la nature glandulaire. Dans la précédente classification, en l'absence de mucines, ce carcinome était qualifié de carcinome à grandes cellules. Dans la nouvelle classification, il est recommandé d'aider de marqueurs pneumocytaires (TTF1, voire napsine A) qui, s'ils sont positifs, font porter le diagnostic d'adénocarcinome d'architecture solide.

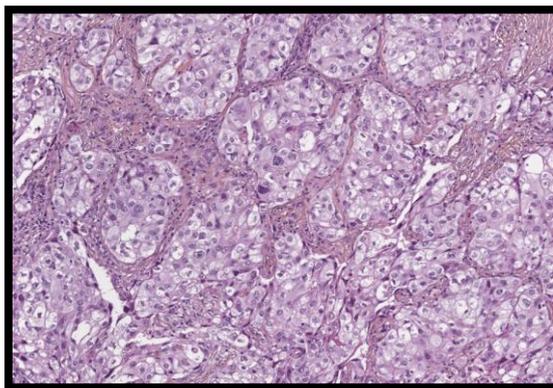


Image 8 : Adénocarcinome d'architecture solide (HES x 100)

9. Adénocarcinome invasif mucineux

Il s'agit d'adénocarcinomes constitués de cellules mucineuses et d'architecture acinaire, papillaire, micropapillaire ou lépidique. Les noyaux des cellules tumorales sont souvent en situation basale et peu atypiques. Les alvéoles alentours sont volontiers remplies de mucus. Les adénocarcinomes invasifs mucineux se présentent souvent comme des in situ mais il faut s'attacher à mettre en évidence des foyers d'invasion.

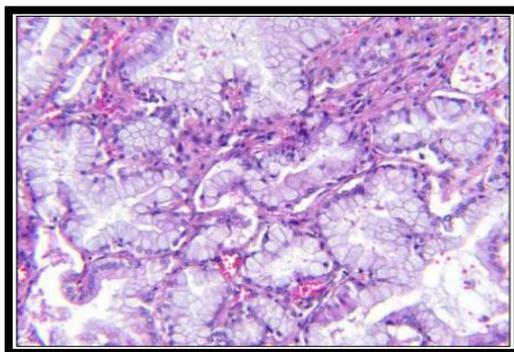


Image 9 : Adénocarcinome invasif mucineux (HES x 100).

10. Adénocarcinome colloïde

L'adénocarcinome colloïde (anciennement cystadénocarcinome mucineux ou tumeur kystique mucineuse borderline) se présentent sous la forme de vastes flaques de mucus comblant les lumières alvéolaires avec quelques foyers de cellules malignes mucipares tapissant les parois alvéolaires sur un mode lépidique. Il faut exclure une métastase d'un adénocarcinome digestif, pancréatique, ovarien ou mammaire.

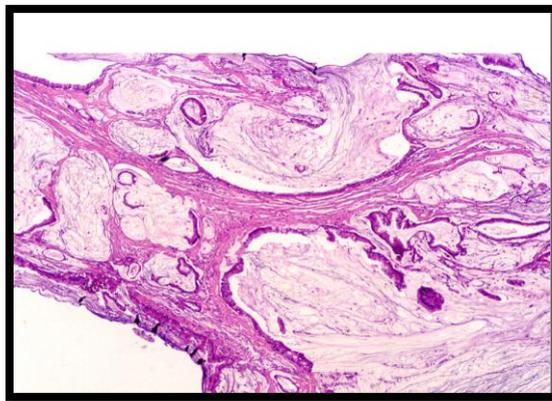


Image 10 : Adénocarcinome colloïde (HES x 100).

11. Adénocarcinome foetal

L'adénocarcinome de type foetal est un adénocarcinome ressemblant au poumon foetal. Les bas grades sont d'architecture typique tandis que les hauts grades associent souvent d'autres contingents mais ont au moins 50 % de type foetal. Les adénocarcinomes foetaux de bas grade surviennent chez des sujets aux alentours de 40 ans, souvent des femmes et peu fumeuses, à la différence des hauts grades observés plus volontiers chez des hommes fumeurs et plus âgés. Sur le plan histologique, les adénocarcinomes foetaux forment des structures glandulaires complexes, faites de cellules plutôt cylindriques, au cytoplasme clair riche en glycogène. Elles sont peu atypiques et forment des morules. Le stroma est souvent myxoïde. Les adénocarcinomes de haut grade présentent des atypies cytologiques,

une absence de morules, de la nécrose et comportent souvent d'autres contingents adénocarcinomateux classiques.

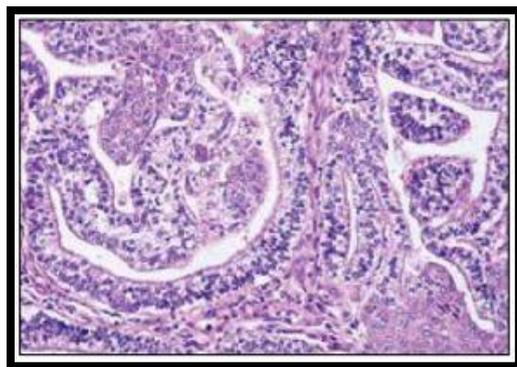


Image 11 : Adénocarcinome de type feotal (HES x 100).

12. Adénocarcinomes de type intestinal

Il s'agit d'adénocarcinomes pulmonaires primitifs ressemblant aux adénocarcinomes de type lieberkhunien d'origine colorectale (plus de 50 % de contingent de type lieberkhunien est exigé pour porter ce diagnostic). Leur diagnostic repose, bien sûr, sur l'élimination clinique et radiologique de tout adénocarcinome colorectal primitif.

Sur le plan histopathologique, ils sont d'architecture acinaire ou cribriforme, ou tubulo-papillaire et sont composés de cellules tumorales cylindriques au cytoplasme éosinophile et au noyau à chromatine vésiculaire. Ils présentent souvent des plages de nécrose centrale ou comédonienne.

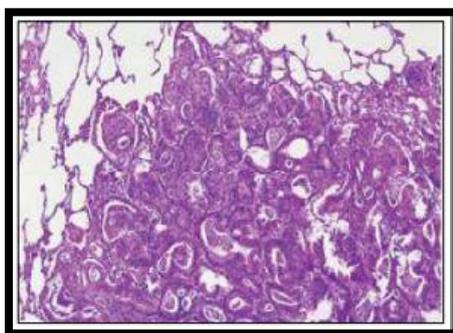


Image 12 : Adénocarcinome de type intestinal (HES x 100).

B. Carcinomes épidermoïdes et lésions préneoplasiques [6, 53]:

Le carcinome épidermoïde du poumon est une tumeur épithéliale maligne avec des foyers de cellules kératinisées et/ou des ponts inter-cellulaires ou une morphologie de carcinome indifférencié exprimant les marqueurs immunohistochimiques de différenciation squameuse (P63/P40/CK5/6) [6].

1. Lésions pré-invasives malpighiennes :

Dans la conception classique horizontale de la progression des lésions pré-invasives, la dysplasie et le carcinome in situ épidermoïde sont précédés successivement par des lésions d'hyperplasie des cellules basales (plus de trois couches de cellules basales) et de métaplasie malpighienne. Ces deux lésions ne sont pas cependant considérées comme précancéreuses car elles sont également observées en réponse à des agressions variées sans relation avec un processus de transformation tumorale. Le « grading » des lésions pré-invasives est réalisé sur la base des critères définis par l'OMS en 1999, non modifiés en 2004 ni en 2015 [6]. Il s'agit d'un « grading » en quatre classes : dysplasie légère, modérée, sévère et carcinome in situ (CIS). Ces lésions se caractérisent par une augmentation de l'épaisseur épithéliale, une désorganisation architecturale, des atypies cytonucléaires et des mitoses qui occupent le 1/3, les 2/3 ou la totalité de la hauteur épithéliale avec perte totale de la maturation en surface dans le CIS (Image 14)

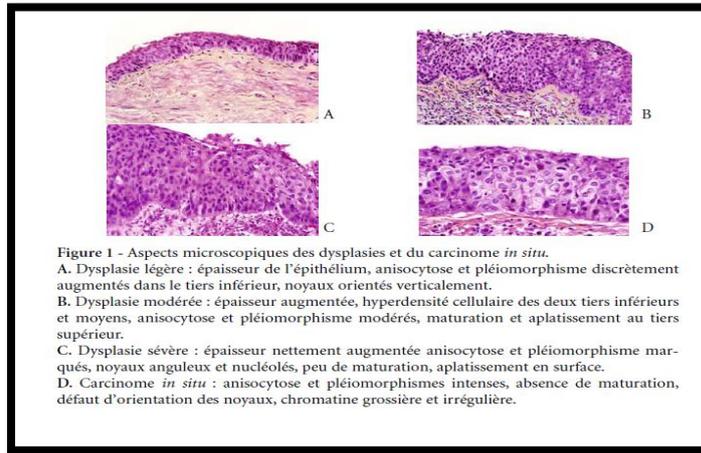


Image 13 : différentes lésions pré-invasives malpighiennes de la muqueuse bronchique.

2. Carcinome épidermoïde infiltrant :

Le carcinome épidermoïde est caractérisé histologiquement par la présence des boules de kératinisation ou des cellules dyskératosique et des ponts intercellulaires donnant un aspect en cadre clair aux cellules tumorales. Il est gradé en bien, moyennement ou peu différencié selon l'importance de la composante la moins différenciée. Une tumeur sans signe de kératinisation/pont intercellulaire avéré nécessite l'expression d'un marqueur immunohistochimique de différenciation squameuse (p40, p63, CK5/6). Les atypies nucléaires (noyaux volumineux, nucléoles proéminents, chromatine condensée sous la membrane nucléaire, cytoplasme éosinophile à clair) et les mitoses sont aisément observées.

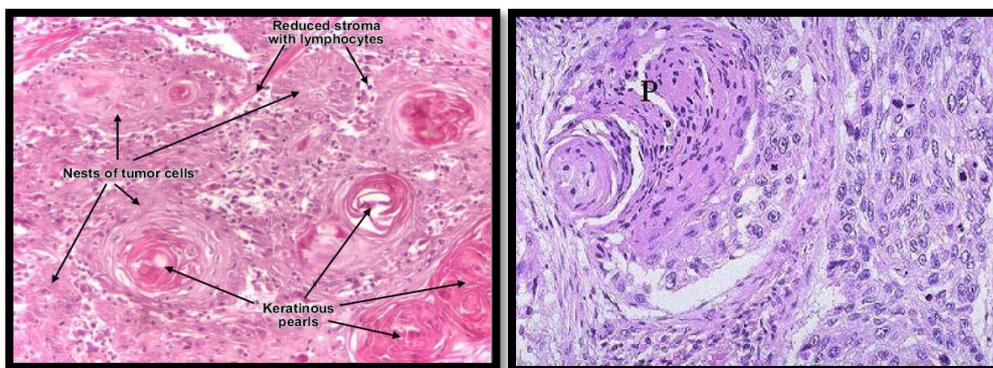


Image 14 : Carcinome épidermoïdes invasif

3. Carcinome épidermoïde basaloïde :

Dans la classification OMS 2015, le carcinome basaloïde reste individualisé du carcinome épidermoïde. C'est une forme rare de carcinome faiblement différencié, à développement préférentiellement central/endobronchique, dont la clinique, l'imagerie, l'épidémiologie et les facteurs de risque sont les mêmes que pour les autres carcinomes non à petites cellules. La variante basaloïde est caractérisée selon la définition OMS par une architecture solide lobulaire avec une disposition palissadique des cellules en périphérie et le plus souvent des plages de nécrose de type comédonien. Les cellules sont relativement petites, à chromatine finement granulaire montrant un taux élevé de mitoses (15–50/2mm²) et un indice prolifératif élevé (50–80 %). Le cytoplasme est à contour bien dessinés sont peu abondants. Le pattern basaloïde peut être exclusif ou être associé à un contingent épidermoïde classique; dans ce dernier cas, le classement en carcinome basaloïde implique une composante basaloïde majoritaire (> 50 % de la tumeur).

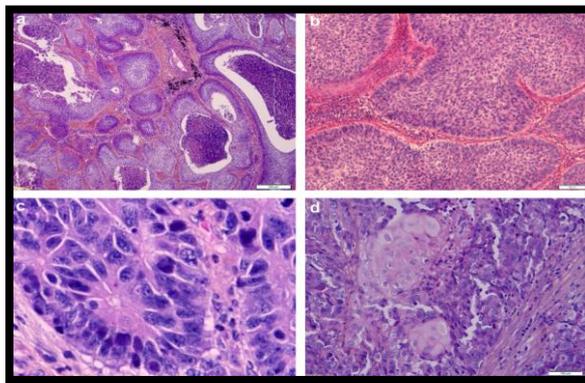


Image 15 : Variante basaloïde du carcinome épidermoïde invasif

C. Néoplasies neuroendocrines et lésions prénéoplasiques [6, 54]

Dans la classification OMS des tumeurs pulmonaires, revue en 2015, les tumeurs neuroendocrines sont pour la première fois réunies dans un seul chapitre, elle distingue d'un côté les tumeurs de haut grade qui sont le carcinome à petites cellules et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, de l'autre côté, les tumeurs carcinoïdes de bas grade ou de grade intermédiaire et leur lésion pré invasive ; l'hyperplasie neuroendocrine diffuse qui est propre à la famille des carcinoïdes, et on ne connaît pas de lésion prénéoplasique du carcinome à petites cellules et du carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Les termes de carcinome NE bien différencié, carcinome NE de grade 1, de carcinome NE moyennement différencié, carcinome NE de grade 2 ne doivent plus être utilisés.

1. Hyperplasie neuroendocrine diffuse et idiopathique pulmonaire (DIPNECH) :

Lésion précurseur des carcinoïdes, caractérisée par une prolifération de cellules neuroendocrines le long des voies aériennes aboutissant à la formation de tumorlets et souvent associée à des remaniements fibro-inflammatoires pouvant aller jusqu'à la bronchiolite constrictive. Les cellules neuroendocrines prolifèrent de manière linéaire ou nodulaire au sein de la muqueuse bronchique, jusqu'à constituer des tumorlets qui diffèrent des carcinoïdes par leur taille inférieure ou égale à 5 mm et leurs contours mal définis. La cytologie est de type neuroendocrine avec des noyaux à chromatine fine « poivre et sel » et l'immunohistochimie permettra de mieux visualiser les différents foyers qui peuvent passer inaperçus en coloration standard pour les plus petits.

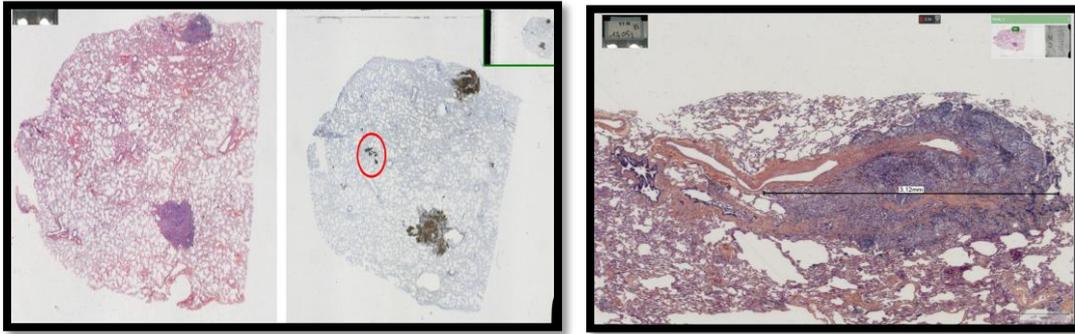


Image 16 : deux foyers identifiables de tumorlet (DIPNECH), CD56+, prolifération d'architecture neuroendocrine de petit taille, mal limitée.

2. Les tumeurs carcinoïdes :

Les tumeurs carcinoïdes sont caractérisées par une architecture suggérant une différenciation neuroendocrine. Une grande variété de types architecturaux est souvent rencontrée dans une même tumeur. Les aspects les plus fréquents sont l'aspect trabéculaire et organoïde où les cellules s'arrangent en nids ou cordons avec parfois des rosettes. Les cellules tumorales ont un cytoplasme granulaire, éosinophile, modérément abondant, et des noyaux avec une chromatine finement granulaire ou mottée et un petit nucléole inconstant. Les atypies cytonucléaires et le pléomorphisme peuvent être marqués, même dans les carcinoïdes typiques, mais ces aspects ne sont pas un critère de distinction entre les typiques et les atypiques. Le stroma est généralement très vascularisé, mais dans certaines tumeurs, il est hyalinisé, ou montre des plages d'ossification ou de cartilage. En pratique, aucun critère morphologique cytologique ou architectural ne permet de différencier les carcinoïdes typiques des carcinoïdes atypiques. Seules les mitoses et la présence de nécrose punctiforme permettent cette distinction (figure 2). On doit les compter dans 2 mm² plutôt que dans dix champs. Lorsqu'on est proche des « cut-off » de 2 mitoses (diagnostic différentiel entre carcinoïde typiques et atypique) ou de 10 mitoses (diagnostic différentiel entre carcinoïde atypique et carcinome neuroendocrine à grandes cellules), on doit compter au moins 3 champs de 2 mm²

et faire une moyenne. Il est recommandé de ne pas se prononcer sur biopsie sur le caractère typique ou atypique qui ne pourra être établi que sur pièce d'exérèse.

	Carcinoïde typique	Carcinoïde atypique
Localisation	Centrale > périphérique	Périphérique > centrale
Âge	< 60	> 60
Tabac	0	±
Mitoses	< 2/mm ²	2 à 10/mm ²
Nécrose	0	±

Figure 2 : comparaison entre carcinoïde typique et atypique.

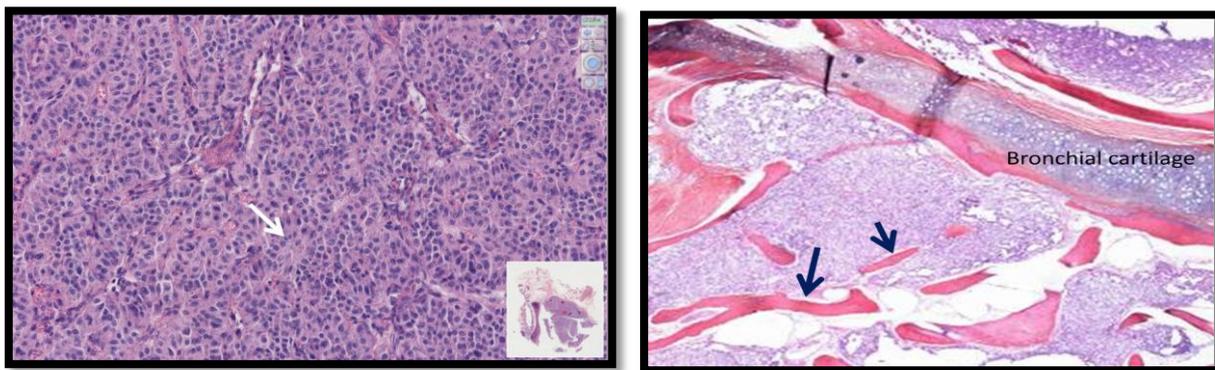


Image 17 : Tumeur carcinoïde, architecture neuroendocrine, avec stroma grêle richement vascularisé, palissades.

3. Carcinome à petites cellules (CPC) :

Il s'agit d'une tumeur épithéliale maligne se dispose en nappes diffuses sans organisation neuroendocrine franche même si l'on peut parfois observer des rosettes ou des palissades. Elle est faite de petites cellules à contours cellulaires flous, à cytoplasme peu abondant, avec une chromatine fine dite « poivre et sel », une absence de nucléole, une nécrose classiquement étendue, un compte mitotique très élevé (en règle supérieur à 60 mitoses/2 mm²), et une expression la plupart des marqueurs neuroendocrines. On appelle CPC combiné l'association d'un CPC à un contingent de carcinome non à petites cellules quel que soit son type.

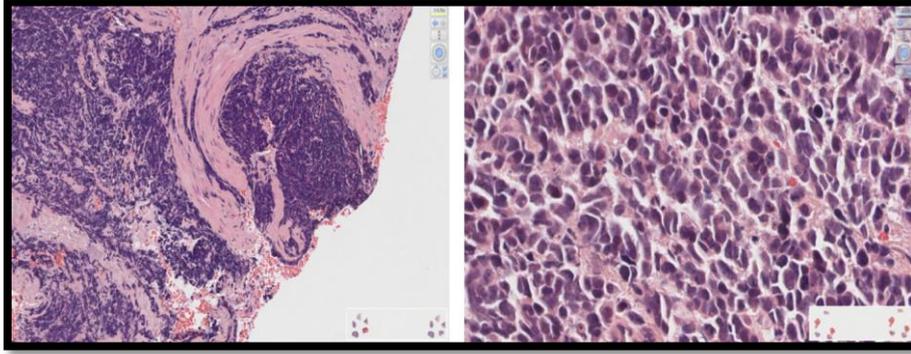


Image 18 : Carcinome à petites cellules, prolifération basophile à petites cellules avec artéfacts d'écrasement dans le chorion bronchique.

4. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEG) :

Il s'agit d'un carcinome non à petites cellules d'architecture neuroendocrine de type organoïde et exprimant les marqueurs neuroendocrines. Il est dit combiné s'il s'associe à un autre contingent non à petites cellules, lorsqu'il est combiné à un CPC, il est classé en CPC combiné. Les cellules sont de grande taille avec un cytoplasme abondant, un noyau à chromatine fine plus ou moins poivre et sel mais renfermant un nucléole bien visible, ce qui est un des meilleurs critères pour faire la différence avec le CPC. L'index mitotique, par définition supérieur à 10 mitoses/2 mm². La nécrose se fait sous la forme de larges plages ou prend un aspect de comédonécrose.

Sur biopsie, on prendra soin de n'effectuer les marqueurs neuroendocrines que devant une tumeur non à petites cellules qui présente au moins une ébauche d'architecture neuroendocrine et il est recommandé d'orienter vers le diagnostic sans se montrer affirmatif.

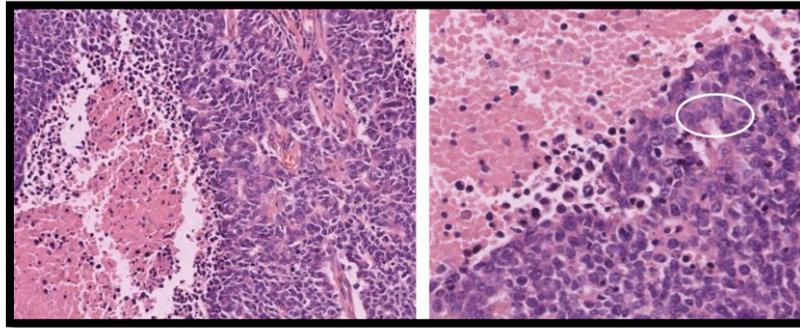


Image 19 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

D. Carcinome à grandes cellules [6, 55]:

Le carcinome à grandes cellules pulmonaire est un carcinome indifférencié non à petites cellules selon la définition de la classification de l'OMS. D'une part, sur matériel cytologique/biopsique, le diagnostic posé est celui de CNPC-NOS et le diagnostic de carcinome à grandes cellules ne pourra être confirmé que si le patient est opérable. En effet, seul un échantillonnage suffisant de la tumeur permet d'exclure un contingent différencié adénocarcinomateux ou épidermoïde. D'autre part, le carcinome à grandes cellules est un carcinome sans aucun signe de différenciation morphologique ou immunophénotypique. Le diagnostic de carcinome à grandes cellules a des conséquences pronostiques puisqu'il a été montré, qu'à stade égal, il est assorti d'un pronostic encore plus défavorable que l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, en termes de survie globale et de survie sans récurrence. Le carcinome lymphoepithelioma-like (CLEL) et le carcinome NUT constituent le groupe des carcinomes « autres et inclassés », à part des carcinomes à grandes cellules. Le CLEL est caractérisé par une morphologie très peu différenciée et surtout par un stroma très riche en lymphocytes et l'expression de l'EBV par les cellules carcinomateuses. Le carcinome NUT, de description plus récente, est un carcinome peu différencié, particulier par la présence d'un réarrangement du gène NUT (nuclear protein in testis).

Le carcinome à grandes cellules est constitué de grandes cellules atypiques, polygonales agencées en plages cohésives ou non, parfois en nids. Elles ont un noyau vésiculeux, au nucléole proéminent et un cytoplasme d'abondance modérée. Dans le premier temps d'interprétation, l'essentiel est de n'identifier aucun signe morphologique de différenciation malpighienne, glandulaire et neuroendocrine, ce qui en fait un diagnostic d'exclusion. Dans un deuxième temps, l'absence de mucus dans les cellules tumorales apporte un élément supplémentaire au diagnostic. La présence de mucines dans le cytoplasme des cellules tumorales colorées par le bleu alcian (ou PAS/bleu alcian ou Muci carmin) exclut le diagnostic de carcinome à grandes cellules et permet de classer la tumeur en adénocarcinome de type solide avec production de mucus.

Sur le plan phénotypique, le diagnostic de carcinome à grandes cellules est restreint au phénotype nul : TTF1 négatif / p40 négatif ou aux phénotypes ambigus: TTF1 négatif, expression focale de p40 et/ou p63 et/ou CK5/6.

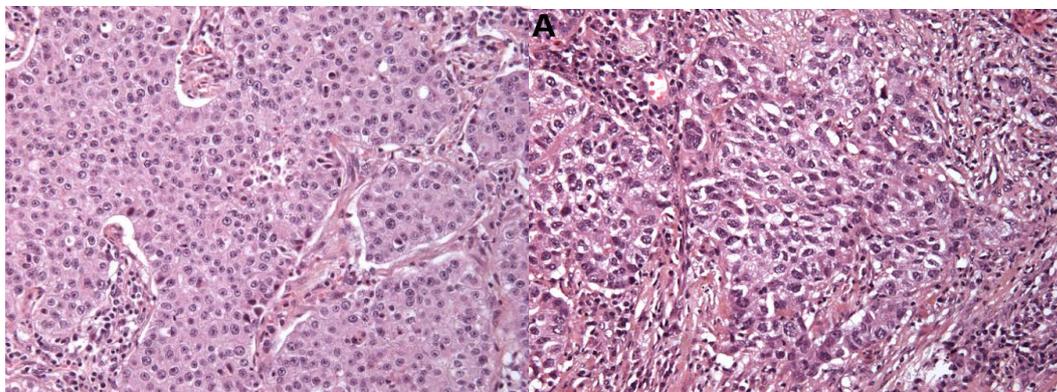


Image 20 : 1. Carcinome à grandes cellules de phénotype nul (p40– TTF1 –) sur pièce opératoire : Prolifération de cellules de grande taille atypiques et fortement nucléolées. Aucun signe de différenciation morphologique épidermoïde, glandulaire et neuroendocrine.

MATERIEL ET METHODES

1. Sélection des cas :

Il a été inclus dans cette étude, 399 patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire, diagnostiqué au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU HASSAN II de FES.

Nous avons recueilli les données à partir des fiches adressées avec les prélèvements et de dossiers médicaux des services de pneumologie, de chirurgie thoracique et d'oncologie médicale et de radiothérapie (fiche d'exploitation).

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

- Référence du prélèvement anatomopathologique :
- Nom et Prénom :
- Sexe :
- Age :

Données cliniques :

- Tabagisme :
- Les signes cliniques : -toux : -dyspnée : -douleur thoracique : -hémoptysie :
- Score de performance (PS) : OMS 0 : OMS 1 : OMS 2 : OMS 3 : OMS 4 :

Données radiologiques :

- Siège de la tumeur : -poumon droit -poumon gauche :
 - lobe supérieur : -lobe moyen : -lobe inférieur : -hilaire -médiastino-pulmonaire
- Aspects radiologiques : -masse : -nodule : -épaississement :
- Taille de la tumeur (T) : -T1 : -T2 : -T3 : -T4 :
- Ganglions (N) : -N0 : -N1 : -N2 : -N3
- Métastase (M) : -M0 : -M1
- Site de métastase : -Date de métastase :
- Stade clinique (TNM 2009) : -Stade I : -Stade II : -Stade III : -Stade IV :

Données anatomopathologiques :

- Type du prélèvement : -biopsie : -pièce :
- Type histologique (OMS 2015) : -adénocarcinome : -variante :
 - carcinome épidermoïde :
 - carcinome neuroendocrine : -à grandes cellules : -à petite cellules :
- Immunohistochimie : -CKAE1/AE3 : -CK7 : -TTF1 :
- P63 : -CK5/6 :
- chromogranine A : -synaptophysine : -CD56 :
- autres :
- La recherche de la mutation EGFR :

Traitement :

- Chirurgie :
- Chimiothérapie :
- Radiothérapie :
- Thérapie ciblée :
- Traitement palliatif :

Evolution :

- Décès :
- Perdu de vue :
- Progression :
- Bonne :

Figure 3 : Fiche d'exploitation

2. Données épidémiologiques et radio-cliniques :

- Le sexe
- L'âge
- La notion du tabagisme
- Les signes cliniques : toux, douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie,
- L'état général : score de performance PS (OMS)

Indice de performance status de l'OMS

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50 % du temps.
- 3 : Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence

Figure 4 : Score de performance selon OMS

- Les données de la TDM thoracique : aspect, localisation, rapports.
- Le site et la date de la métastase.
- Stade TNM 2009(La classification TNM fait l'objet d'une révision en cour de publication mais celle-ci ne sera pas appliquée actuellement).

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

T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : T ≤ 3 cm, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)

T1a : T ≤ 2 cm
T1b : 2 < T ≤ 3 cm

T2 : 3 < T ≤ 7 cm ou présentant une des caractéristiques suivantes * :

- Atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
- Invasion de la plèvre viscérale
- Présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : 3 < T ≤ 5
T2b : 5 < T ≤ 7

* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3 : T > 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe

T4 : Tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux

M – Métastase à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase à distance

M1a : Nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin

M1b : métastase à distance

Figure 5 : Classification TNM 7^{ème} édition 2009.

T - Tumeur	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). <ul style="list-style-type: none"> • T1a : < 1 cm* • T1b : ≥ 1 cm et < 2 cm* • T1c : ≥ 2 cm et < 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais moins de 5 cm , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : - envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène - existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire) - de plus grand diamètre, <ul style="list-style-type: none"> • T2a : ≥ 3 cm mais < 4 cm* • T2b : ≥ 4 cm mais < 5 cm*
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), - atteinte du nerf phrénique, - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde, - nodules tumoraux dans le même lobe.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : - médiastin, - cœur ou gros vaisseaux, - trachée, - diaphragme, - nerf récurrent, - œsophage, - corps vertébraux, - carène, - nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant un extension directe. - N1a : 1 seule station N1 atteinte - N1b : plusieurs stations N1 atteintes
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carinaires - N2a : 1 seule station N2 atteinte sans N1 « skip metastasis » - N2b : 1 seule station N2 avec atteinte N1 - N2c : plusieurs stations N2 atteintes
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases : - M1a : nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne - M1b : 1 seule métastase dans un seul site métastatique - M1c : plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Figure 6 : Classification TNM 8^{ème} édition 2016

3. Etude histologique :

Le diagnostic de nos cas a été fait par étude histologique des biopsies ou des pièces opératoires :

- Les prélèvements sont d'abord fixés dans un fixateur (Formol à 10%).
- Les prélèvements sont ensuite inclus en paraffine, coupés grâce à un microtome en coupes fines de 4 microns d'épaisseur et étalés sur des lames de verres et ensuite colorées à l'hématoxyline-éosine-safran (HES).
- La coupe ainsi colorée est protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.
- Le type histologique pour chaque cas a été précisé selon la classification OMS 2015 des carcinomes broncho-pulmonaires [6]

Epithelial tumours			
Adenocarcinoma	8140/3	Papillomas	
Lepidic adenocarcinoma	8250/3*	Squamous cell papilloma	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3*	Exophytic	8052/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Inverted	8053/0
Micropapillary adenocarcinoma	8265/3	Glandular papilloma	8260/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Mixed squamous cell and glandular papilloma	8560/0
Invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3*	Adenomas	
Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma	8254/3*	Sclerosing pneumocytoma	8832/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Alveolar adenoma	8251/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Papillary adenoma	8260/0
Enteric adenocarcinoma	8144/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Minimally invasive adenocarcinoma		Mucous gland adenoma	8480/0
Non-mucinous	8250/2*	Mesenchymal tumours	
Mucinous	8257/3*	Pulmonary hamartoma	8992/0
Preinvasive lesions		Chondroma	9220/0
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0*	PEComatous tumours	
Adenocarcinoma in situ	8140/2	Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Non-mucinous	8410/2	PEComa, benign	8714/0
Mucinous	8253/2	Clear cell tumour	8005/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	PEComa, malignant	8714/3
Keratinizing squamous cell carcinoma	8071/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	8827/1
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Basaloid squamous cell carcinoma	8083/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Preinvasive lesion		Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Neuroendocrine tumours		Synovial sarcoma	9040/3
Small cell carcinoma	8041/3	Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Combined small cell carcinoma	8045/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation	8842/3*
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial tumours	
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelioma	8982/0
Carcinoid tumours		Myoepithelial carcinoma	8982/3
Typical carcinoid	8240/3	Lymphohistiocytic tumours	
Atypical carcinoid	8249/3	Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Preinvasive lesion		Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0*	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Large cell carcinoma	8012/3	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Spindle cell carcinoma	8032/3	Tumours of ectopic origin	
Giant cell carcinoma	8031/3	Germ cell tumours	
Carcinosarcoma	8980/3	Teratoma, mature	9080/0
Pulmonary blastoma	8972/3	Teratoma, immature	9080/1
Other and unclassified carcinomas		Intrapulmonary thymoma	8580/3
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Melanoma	8720/3
NUT carcinoma	8023/3*	Meningioma, NOS	9530/0
Salivary gland-type tumours		Metastatic tumours	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3		
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3		
Pleomorphic adenoma	8940/0		

Figure 7 : Classification OMS des tumeurs broncho-pulmonaires 4^{ème} édition 2015.

4. Etude immunohistochimique :

Elle s'est fait sur les blocs de paraffine en utilisant les anticorps suivants :

Tableau1 : anticorps utilisés dans notre étude.

anticorps	type	clone	Marquage	différenciation
TTF1	monoclonal (lapin)	SP141 (F02687)	Nucléaire	Glandulaire
CK7	monoclonal (lapin)	SP52 (F09586);	Cytoplasmique	Glandulaire
P63	monoclonal (souris)	4A4 (G03171)	Nucléaire	Malpighienne
CK5/6	monoclonal (souris)	D5 / 16B4 (G00157)	Cytoplasmique	Malpighienne
Chromogranine A	monoclonal (souris)	LK2H10	Granulaire cytoplasmique	Neuroendocrine
Synaptophysine	monoclonal (souris)	SP11 (F09460),	Granulaire cytoplasmique	Neuroendocrine
CKAE1 /AE3	monoclonal (souris)	PCK26 (F09708)	Cytoplasmique	épithéliale

5. Données thérapeutiques et évolutives :

- Chirurgie.
- Chimiothérapie.
- Radiothérapie.
- Thérapeutiques ciblées.
- Traitement palliatif.
- Evolution des malades.

6. Etude statistique :

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

21.

- Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- Taux de survie est calculé par la méthode de Kaplan–Meier et les courbes de survie sont comparées selon le test du log–rank en analyse uni variée.
- Ajustement sur les facteurs de confusion en utilisant en analyse multivariée la régression de Cox.
- Une valeur de $p < 0.05$ était considérée commestatistiquement significative pour toutes les analyses.

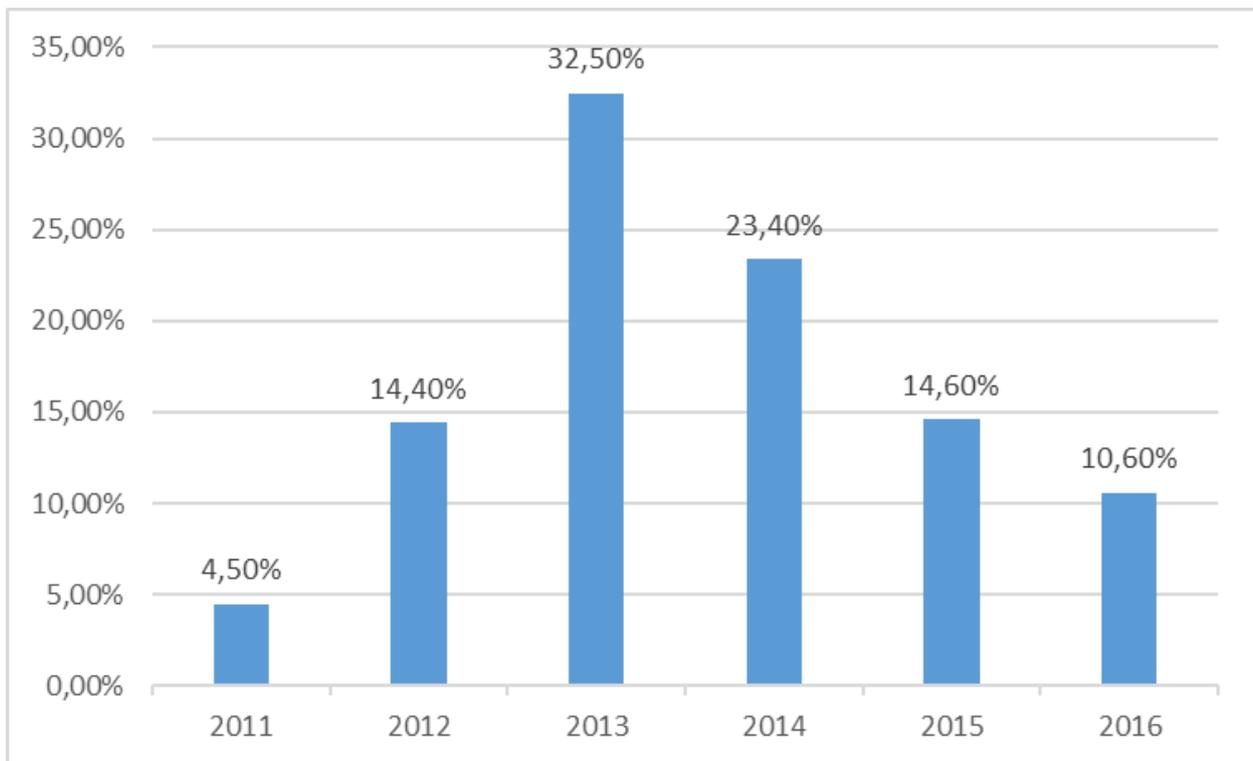
RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Notre étude avait porté sur 399 patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire, diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, au CHU Hassan II de Fès. La période d'étude s'étalait sur 6 ans de janvier 2011 au décembre 2016.

Le graphique 1 montre la répartition des cas sur les années incluses dans l'étude.

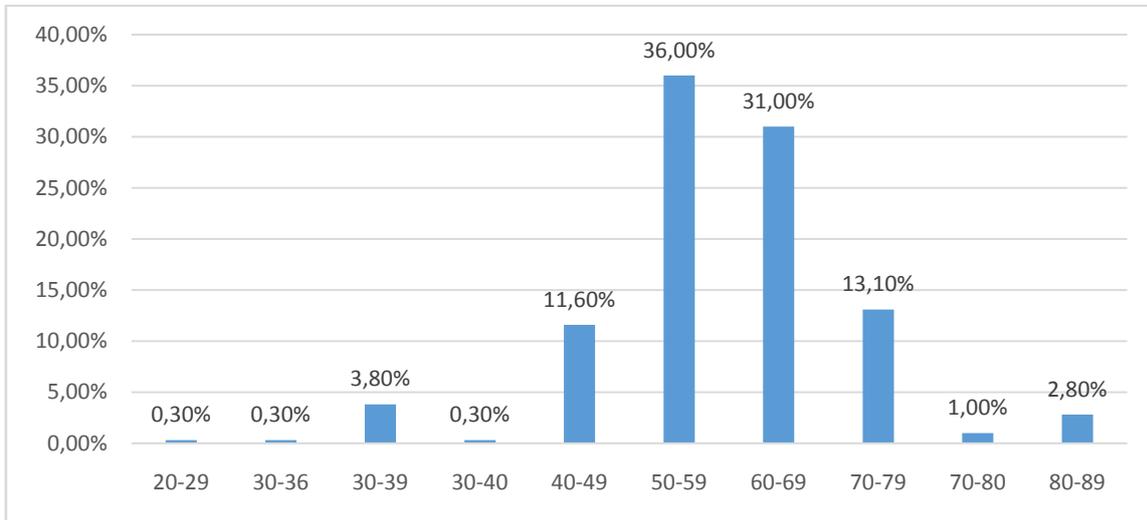


Graphique 1 : Incidence annuelle des carcinomes broncho-pulmonaires dans notre série.

2. Age :

Dans notre série, l'âge moyen était de 58,9 ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 89 ans.

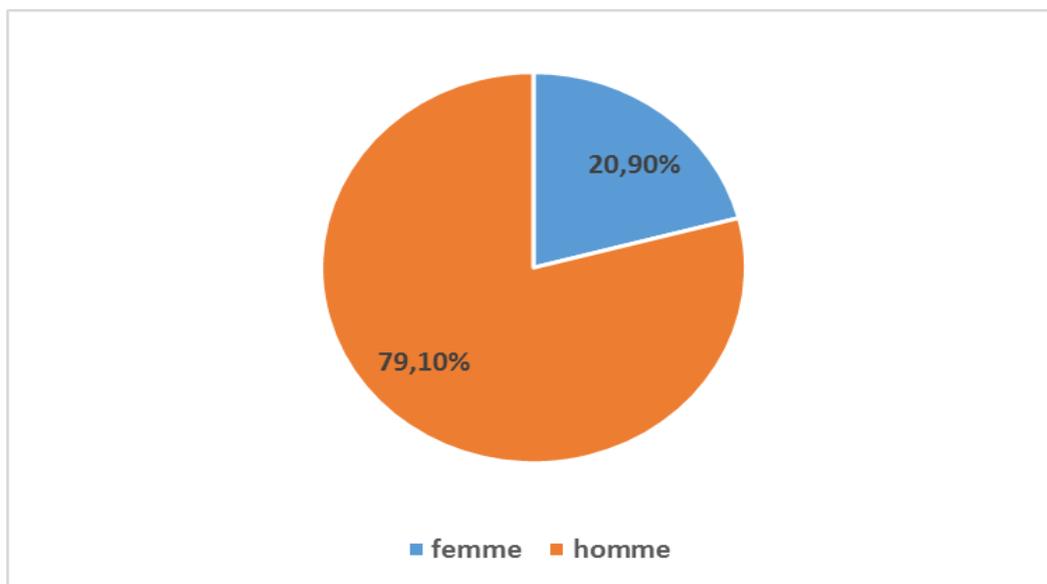
La tranche d'âge comprise entre 50 et 69 ans était la plus touchée et représentait 67% des cas.



Graphique 2 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.

3. Sexe :

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 79,10 % hommes contre 20,90% femmes, avec un sexe ratio de 3.8.

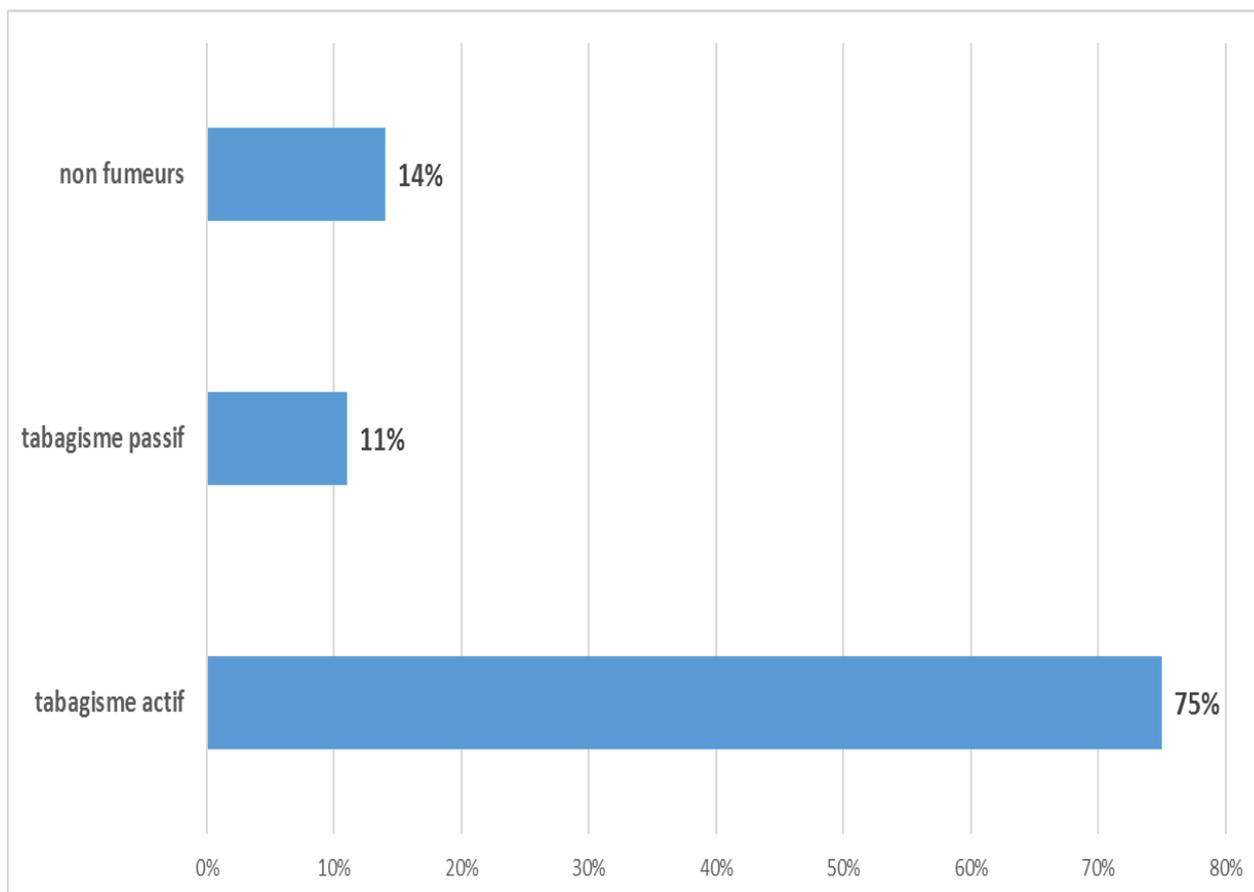


Graphique3 : Répartition des cas selon le sexe.

B. Données cliniques :

1. Tabagisme :

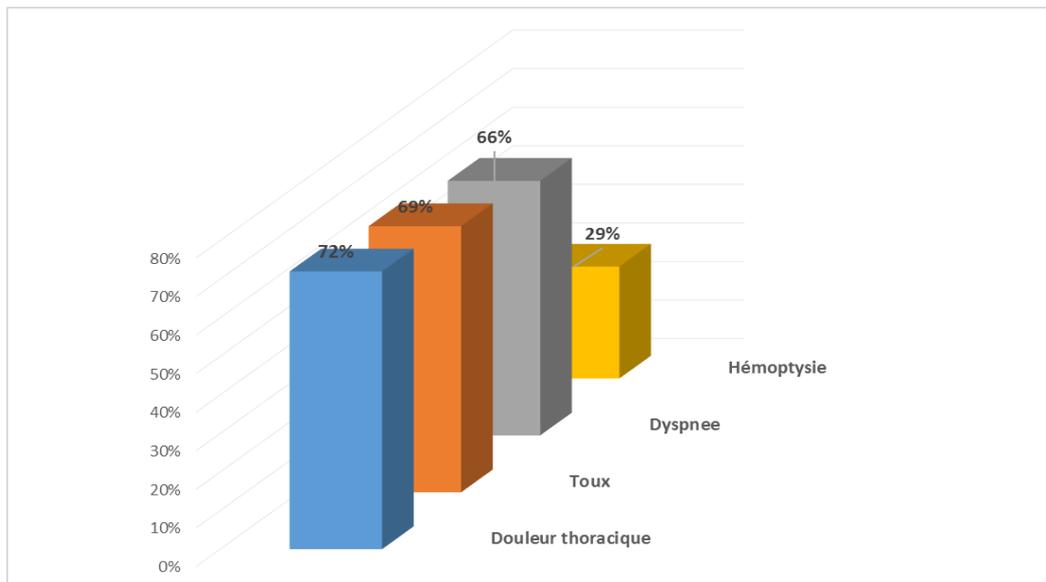
Dans notre série, la notion du tabagisme actif a été retrouvée chez 301 patients, soit 75% des cas, tous de sexe masculin. La notion du tabagisme passif a été retrouvée chez 11% des femmes. 14% des cas étaient non-fumeurs.



Graphique 4: Répartition des cas selon l'exposition au tabac.

2. Symptômes :

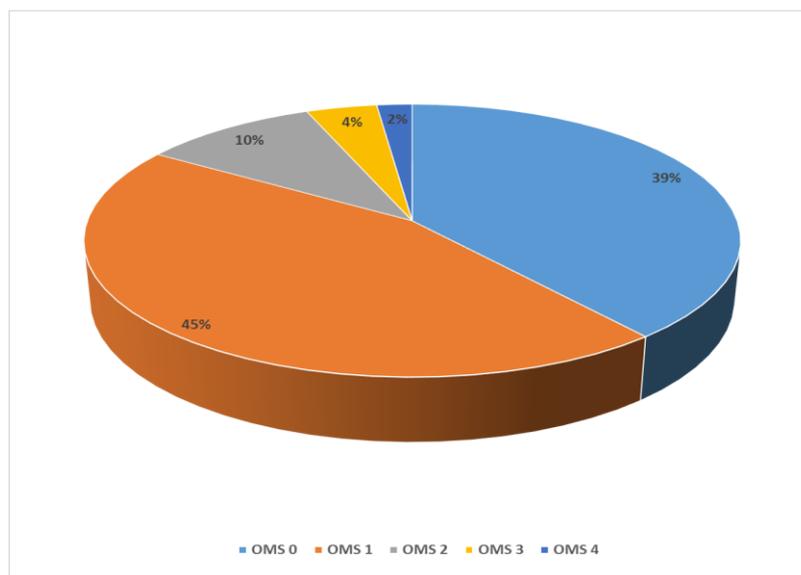
La plupart des patients se sont présentés avec des signes respiratoires révélateurs de leur maladie. Ces signes ont été dominés par la douleur thoracique chez 72% malades, la toux chez 69% malades, la dyspnée chez 66% malades et l'hémoptysie chez seulement 29% malades.



Graphique 5 : Répartition des malades selon les signes cliniques.

3. Score de performance (PS=OMS) :

La plupart de nos patients avaient un score de performance selon OMS de 0 (39%) ou 1 (45%).



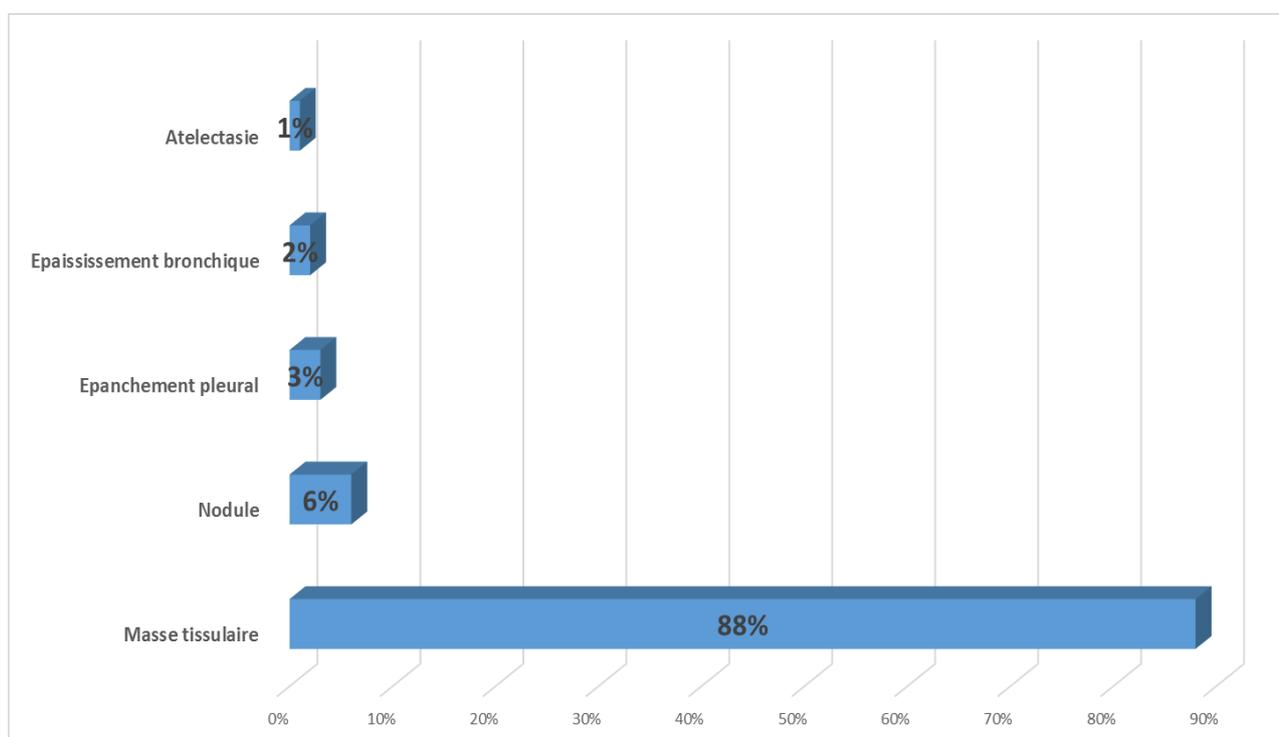
Graphique 6 : Répartition des malades selon le score de performance (PS).

C. Données radiologiques :

Une tomodensitométrie thoracique, abdominopelvienne et cérébrale (TDM CTAP) a été réalisée chez tous les malades dont le but était de préciser les caractéristiques de la tumeur, son siège, ses rapports, le statut ganglionnaire, l'extension à distance afin d'établir une stadification TNM et guider la prise en charge thérapeutique des patients.

1. Aspects scannographiques :

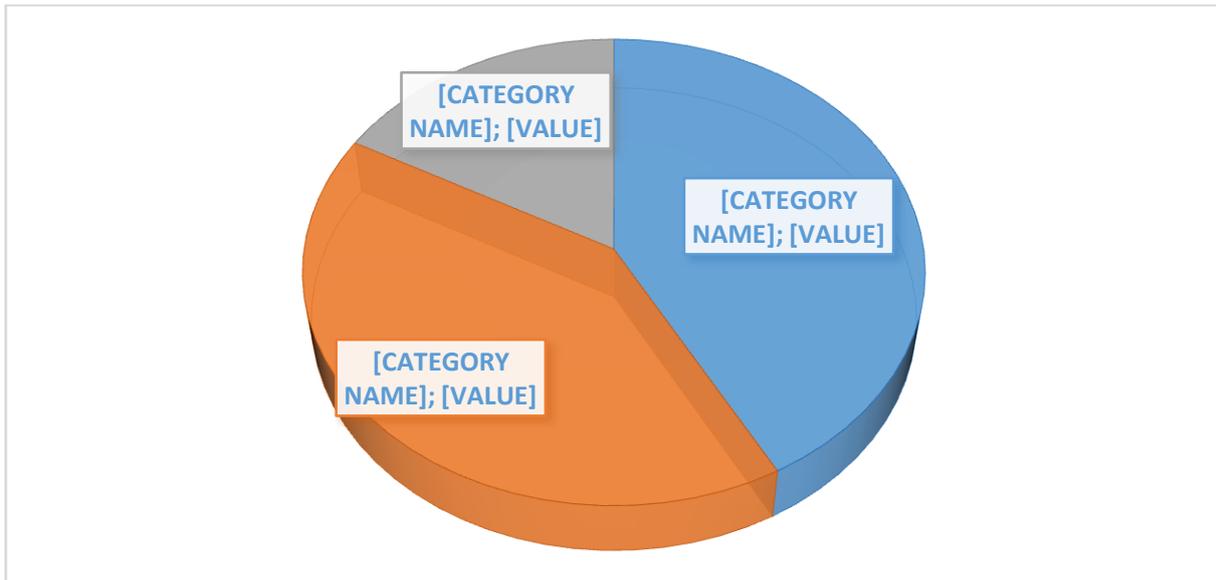
La TDM avait montré une masse tissulaire dans 88% et un nodule dans 6%.



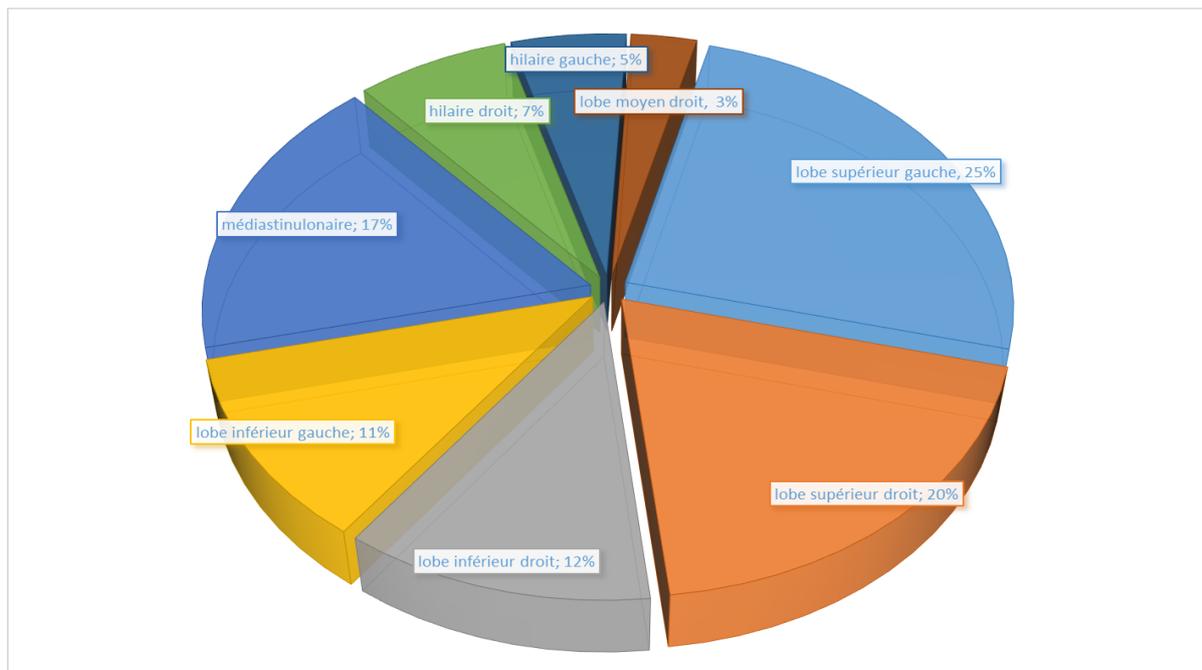
Graphique 7 : Répartition des cas selon l'aspect scannographique.

2. Localisation de la tumeur :

Dans notre étude, on notait que les deux poumons sont touchés à part égale, avec une prédilection aux lobes supérieurs gauche et droit dans 25% et 20% cas respectivement. Dans 17 % des cas, la TDM avait objectivé une masse médiastino-pulmonaire.



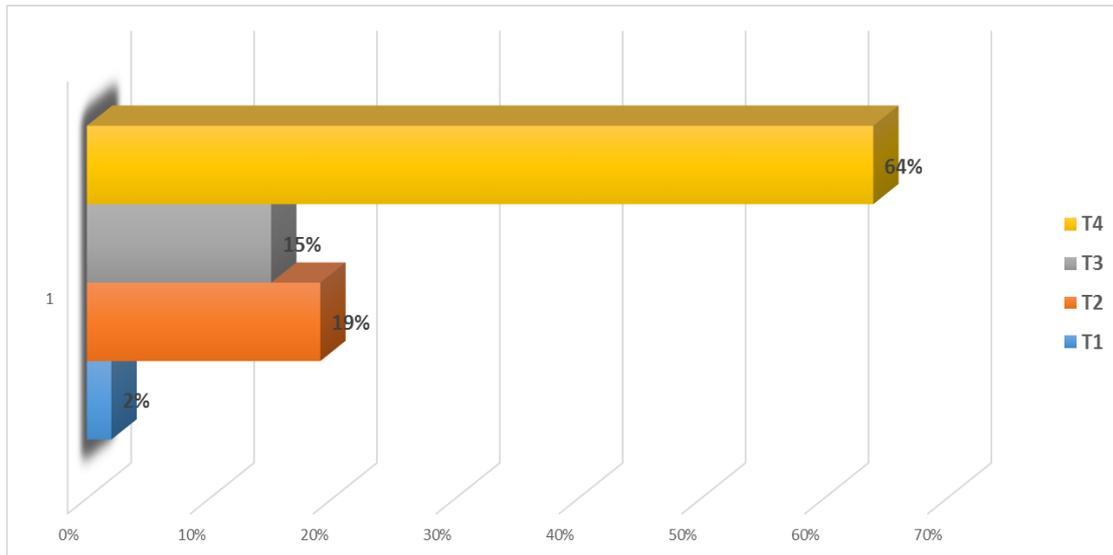
Graphique 8 : Répartition des cas selon la localisation de la tumeur.



Graphique 9 : Répartition des cas selon la localisation dans chaque poumon.

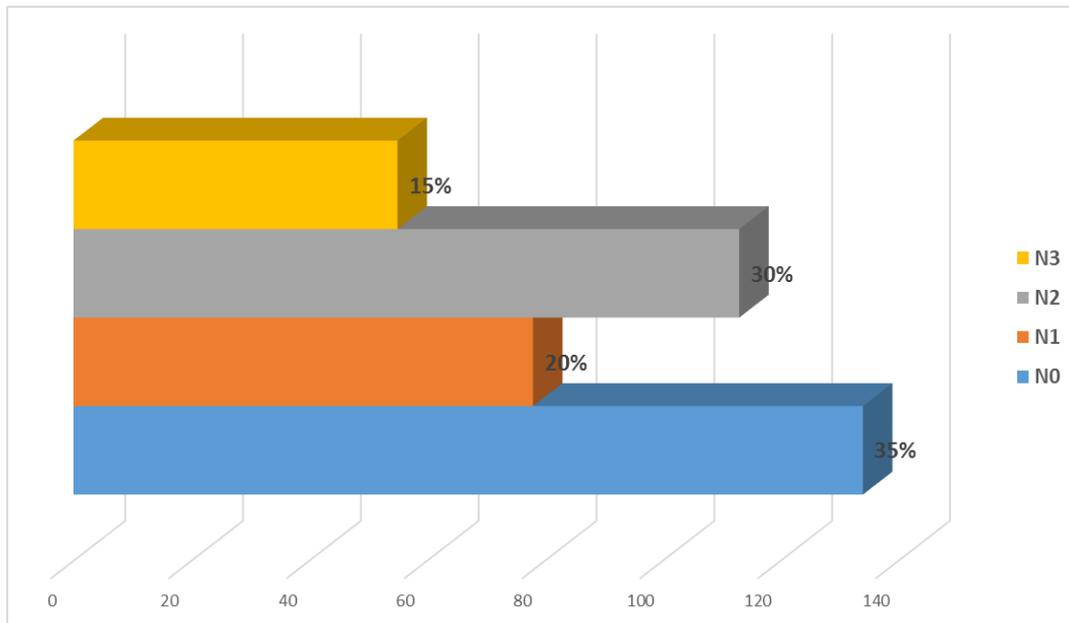
3. Classification TNM :

Selon la classification TNM 2009, 7^{ème} édition, on avait noté que la plupart des malades se présentaient avec des tumeurs localement avancées ou métastatiques. La taille tumorale était en T4 dans 64 % des cas, T3 dans 15 % des cas, T2 dans 19 % des cas et T1 dans 2 % des cas.



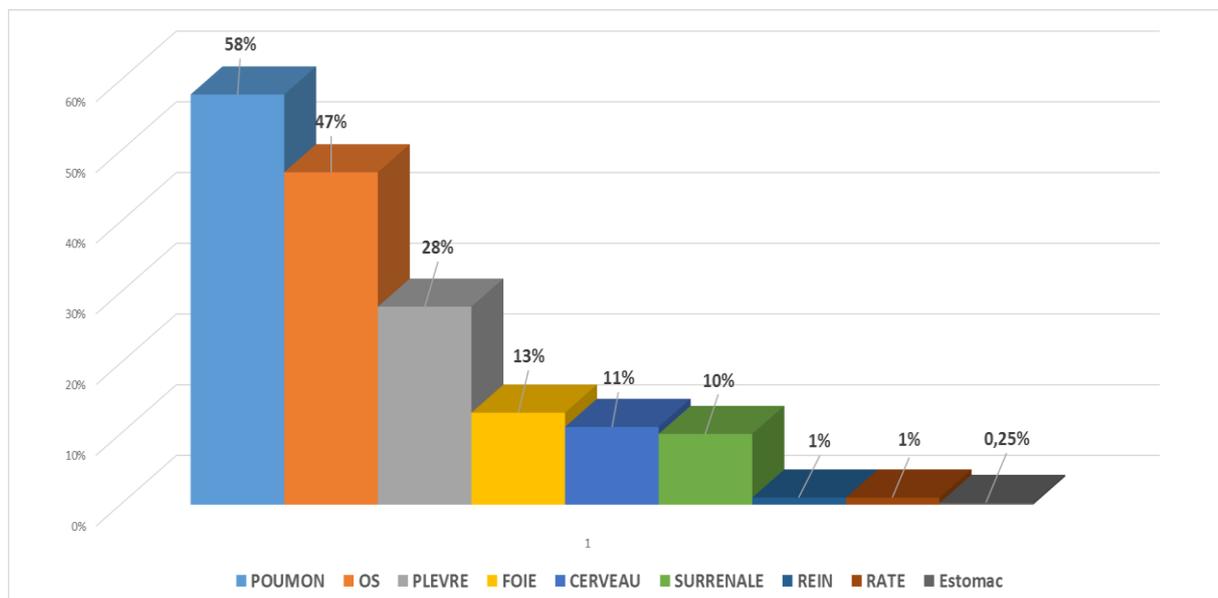
Graphique 10 : Répartition des cas selon la taille tumorale dans notre série (T).

Quant au statut ganglionnaire, on notait une absence d'atteinte des ganglions homolatéraux (N0) dans 35%, et une atteinte des ganglions médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous carinaire (N2) dans 30% des cas.



Graphique 11 : Répartition des cas selon le statut ganglionnaire (N).

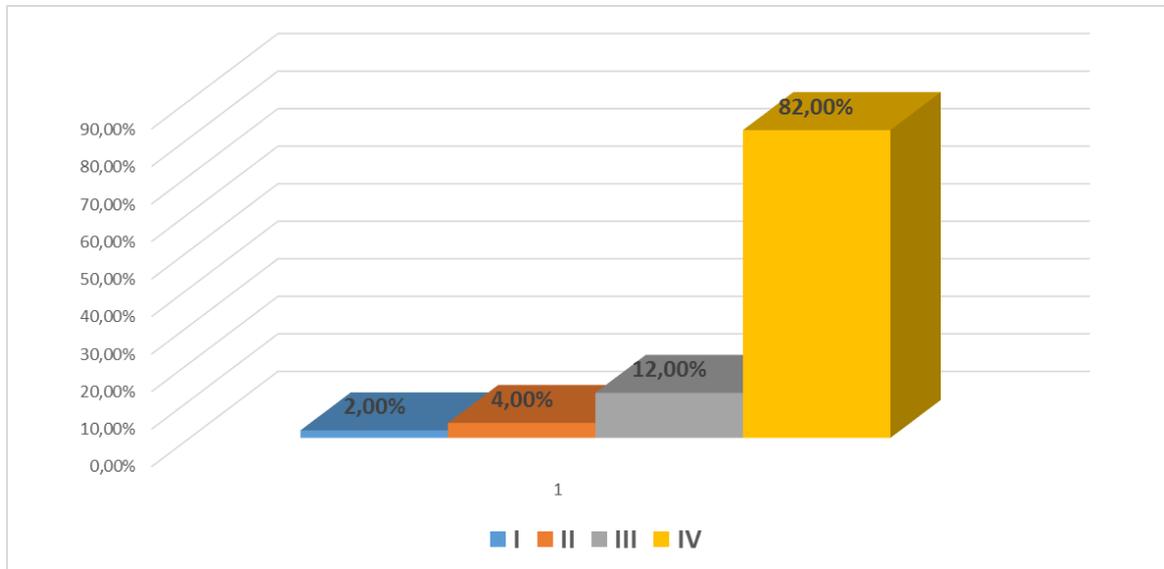
78% de nos malades étaient métastatiques au moment de diagnostic dont 60% des cas présentaient des métastases multiples. Les sites métastatiques les plus touchés sont le poumon controlatéral, l'os, la plèvre, et le foie.



Graphique 12 : Répartition des sites métastatiques dans notre étude (M).

4. Stades cliniques :

Dans notre série, les stades cliniques localement avancés (III) et métastatiques (IV) sont les plus fréquents, représentant respectivement 12% et 82%.



Graphique 13 : Répartition des cas selon les stades cliniques.

D. Etude histologique :

1. Types de prélèvements anatomopathologiques :

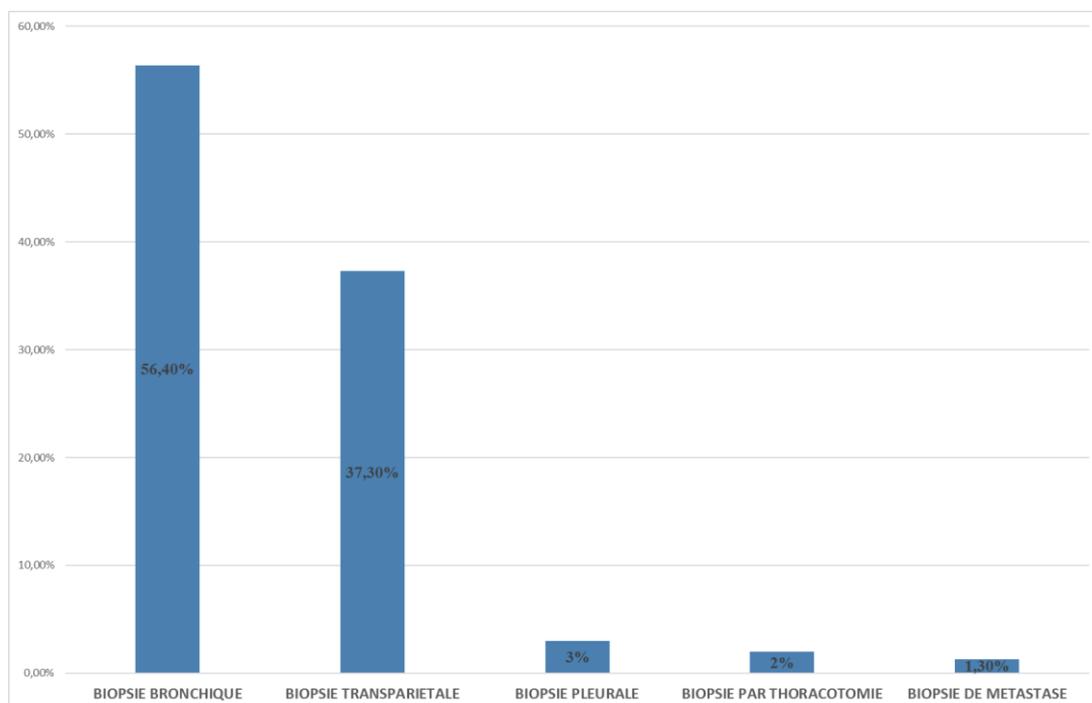
La biopsie bronchique était réalisée de manière systématique chez tous les patients. Elle a permis de confirmer le diagnostic de cancer bronchique chez 225 malades soit 56,4% des cas.

La ponction biopsie transpariétale (BTP) à l'aiguille a permis de confirmer le diagnostic chez 149 patients soit 37,3 % des cas.

La biopsie pleurale a permis d'établir le diagnostic chez 12 patients soit 3% des cas.

La chirurgie exploratrice à visée diagnostique est réalisée chez 8 patients soit 2% des cas. (Devant une fibroscopie non concluante et /ou une lésion inaccessible à la BTP).

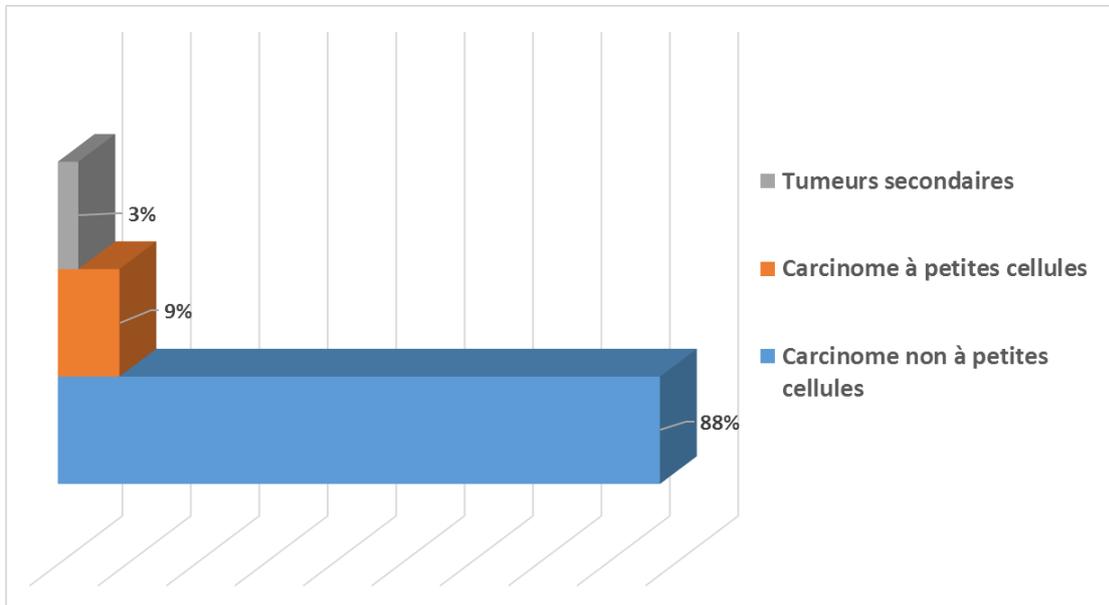
La biopsie d'un site métastatique, notamment osseux, ganglionnaire et cérébral, a permis de poser le diagnostic chez 5 cas (1,3%).



Graphique 14 : Répartition des cas selon les moyens du prélèvement.

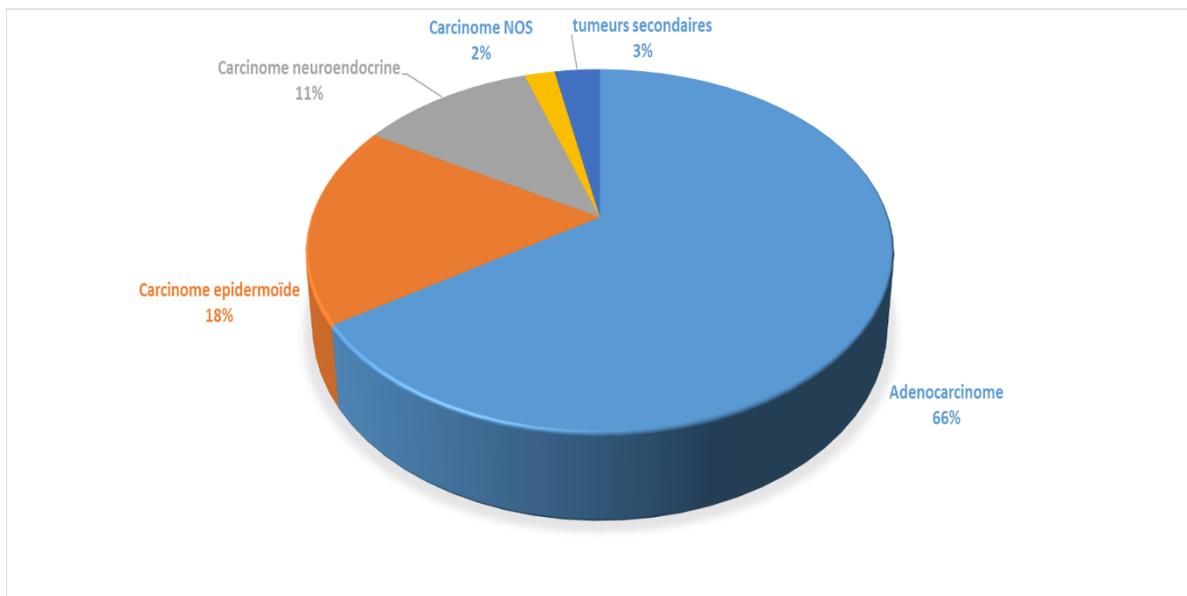
2. Répartition des cas selon le type histologique :

Les carcinomes non à petites cellules (CNPC) représentaient 88% des cas dans notre série, suivis des carcinomes à petites cellules (CPC) et des tumeurs secondaires représentant 9% et 3 % respectivement.



Graphique 15 : Répartition des cas selon les groupes histologiques.

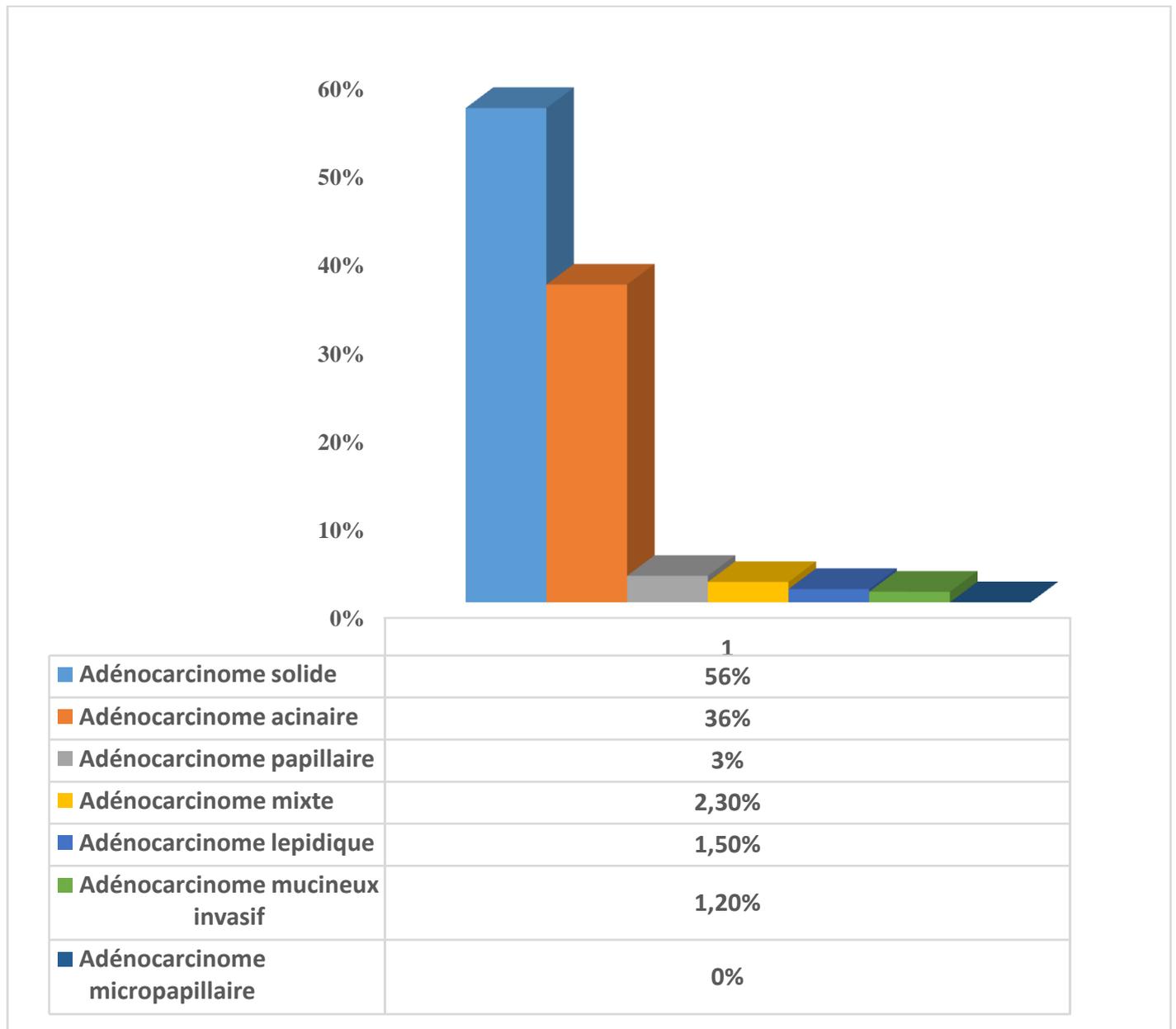
Selon la classification OMS 2015, les adénocarcinomes étaient les plus fréquents dans notre série, ils représentaient 66% des cas. Les carcinomes épidermoïdes représentaient 18% des cas, les tumeurs neuroendocrines 11% des cas, les carcinomes non à petites cellules sans autre spécificité (NOS) 2% des cas.



Graphique 16 : Répartition des cas selon les types histologiques (OMS 2015).

3. Répartition des adénocarcinomes :

Parmi les 262 (66%) cas d'adénocarcinomes, 56% étaient d'architecture solide et 36% d'architecture acinaire. Les autres variantes morphologiques des adénocarcinomes étaient rares (les résultats détaillés sont figurés sur la graphique 17).



Graphique 17 : Variants morphologiques des adénocarcinomes dans notre série.

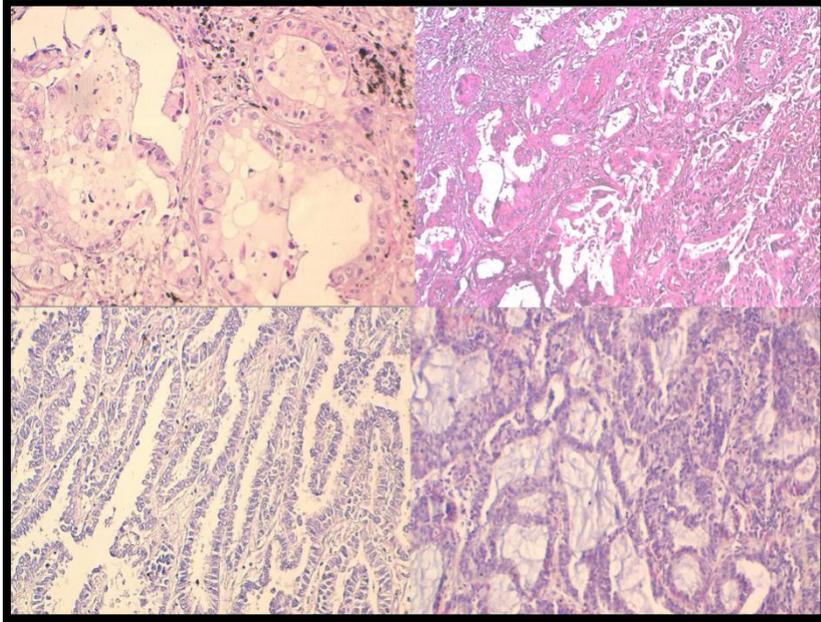
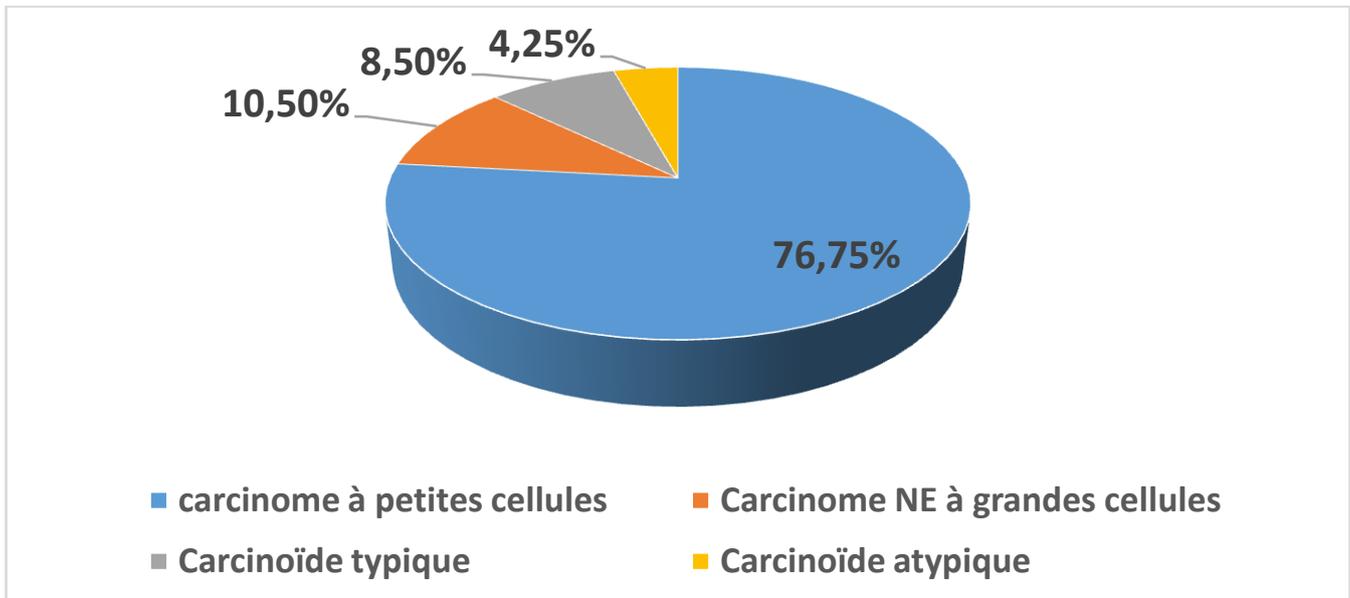


Image 21 : adénocarcinome pulmonaire : a)lépidique, b) acinaire, c) papillaire, (d) mucineux invasif (HES x200, laboratoire d’anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

4. Répartition des tumeurs neuroendocrines (TNE) :

Les tumeurs neuroendocrines broncho-pulmonaires regroupent, selon la classification OMS 2015, les carcinomes à petites cellules, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, les carcinoïdes typiques et les carcinoïdes atypiques. La répartition de ces sous types dans notre série est détaillée sur la graphique 18.



Graphique 18 : Répartition des tumeurs neuroendocrines dans notre série.

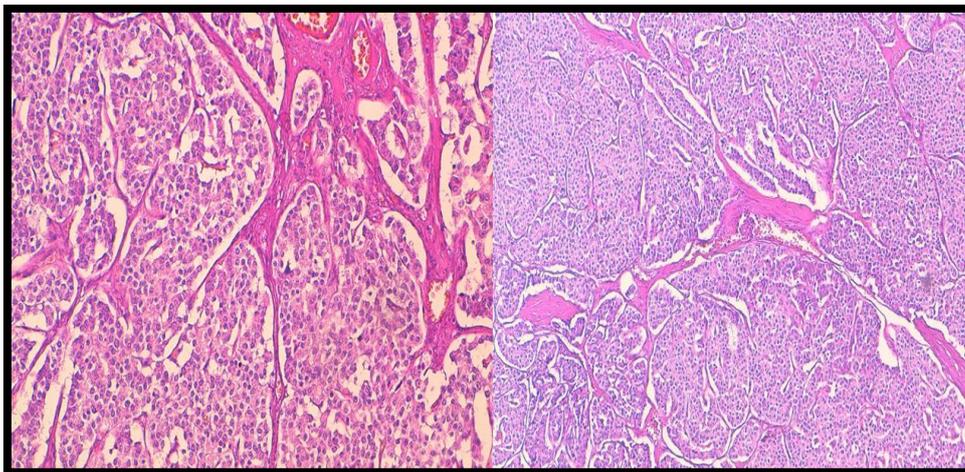
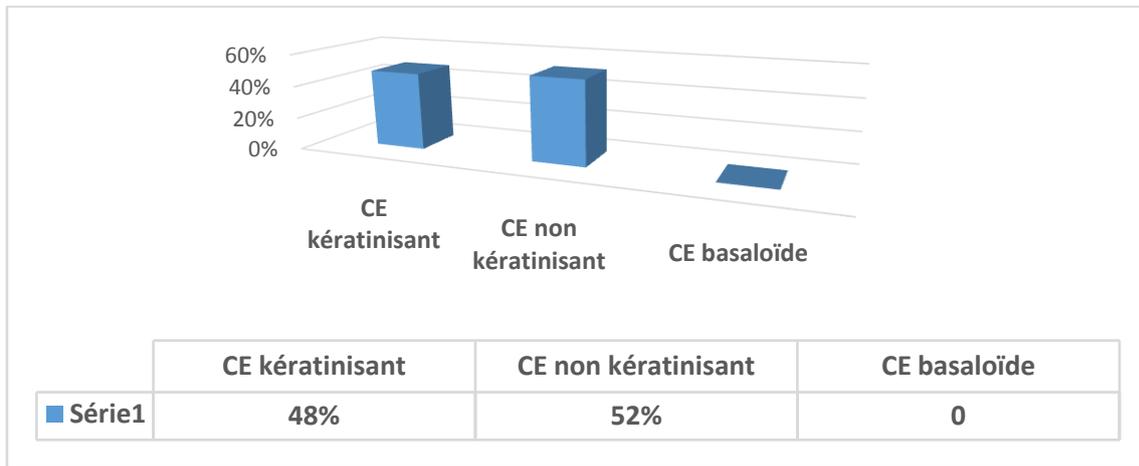


Image 22 : Tumeur carcinoïde (HES x100/ 200, laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

5. Répartition des carcinomes épidermoïdes (CE) :

Dans cette étude, les carcinomes épidermoïdes représentaient 18% (n=72) des cas dont 52 % des cas étaient non kératinisant et 48% des cas kératinisant. La variante basaloïde était absente dans notre série (graphique 19).



Graphique 19 : Variantes morphologiques des carcinomes épidermoïde (CE) dans notre série.

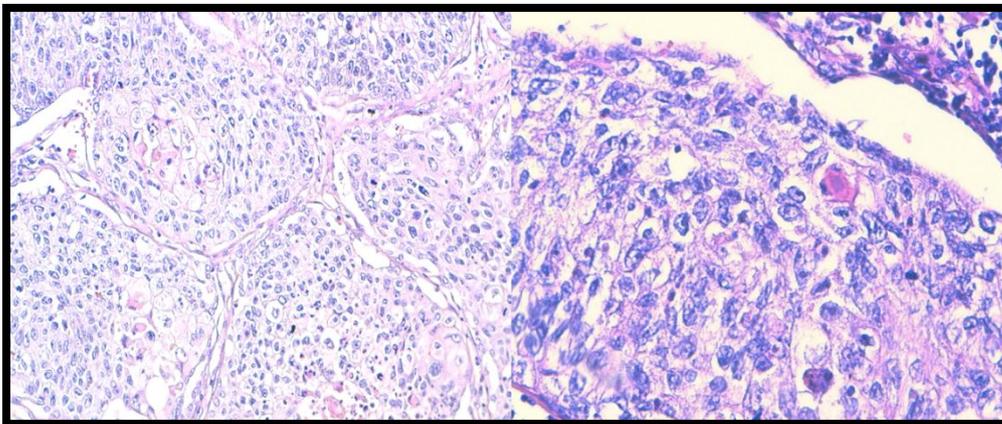


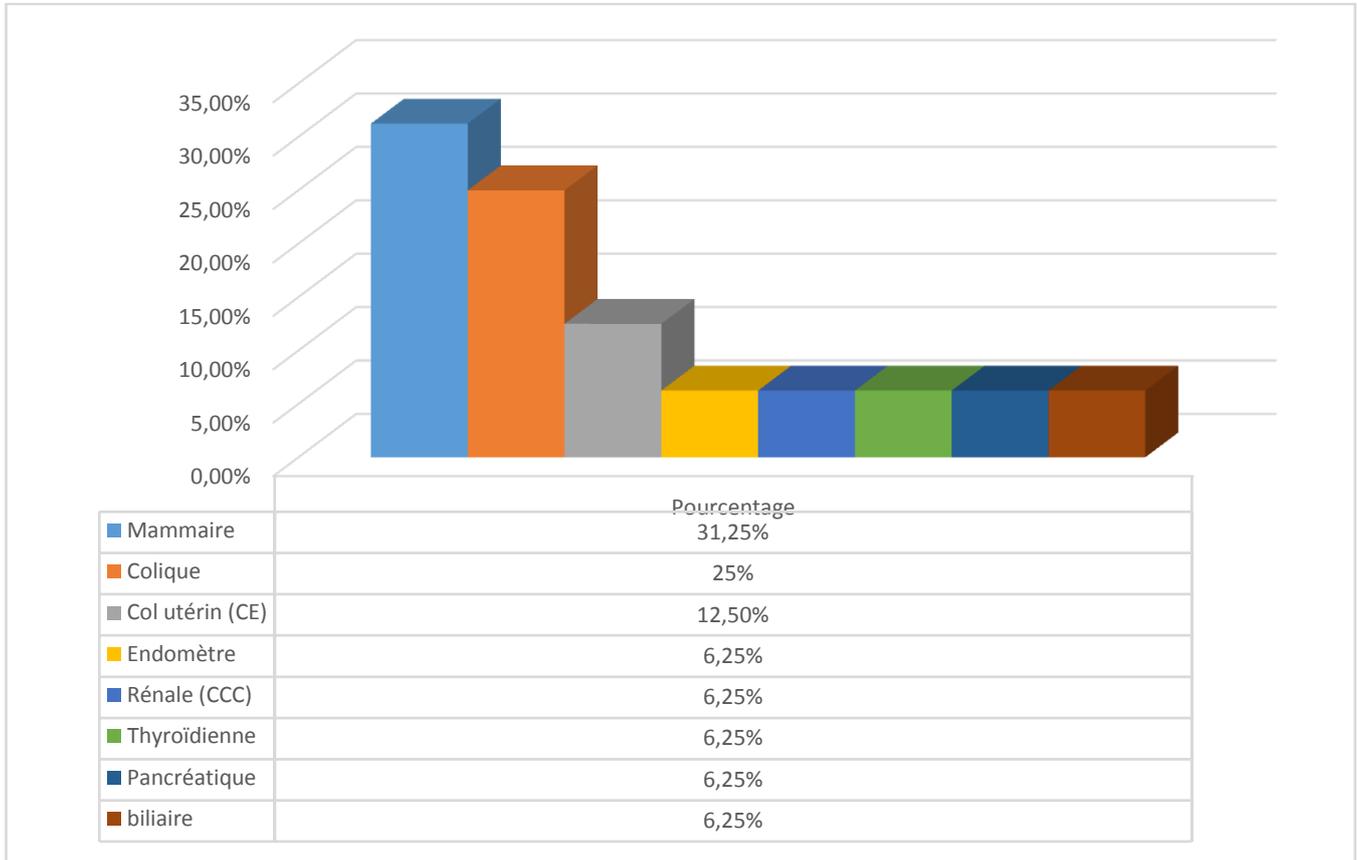
Image 23 : Carcinome épidermoïde (HES x100/ 400, laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

6. Répartition des carcinomes NOS :

Dans notre étude, on avait 2 cas de carcinome non à petites cellules d'architecture solide sans différenciation morphologique (glandulaire, malpighienne ou neuroendocrine), ni immunohistochimique (CKAE1/A3+/TTF1-/P63-/CK5/6-/Chromogranine A-, synaptophysine -), alors on avait conclu à un carcinome non à petites cellules sans autre spécificité (NOS).

7. Répartition des tumeurs secondaires :

Les tumeurs secondaires au niveau broncho-pulmonaire représentaient 3% de nos cas. On notait que les carcinomes d'origine mammaires et colique étaient les plus fréquents représentant plus de la moitié des métastases dans le poumon.



Graphique 20 : Origines des tumeurs secondaires dans notre série.

E. Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique était réalisée dans 365 cas soit 92% des cas.

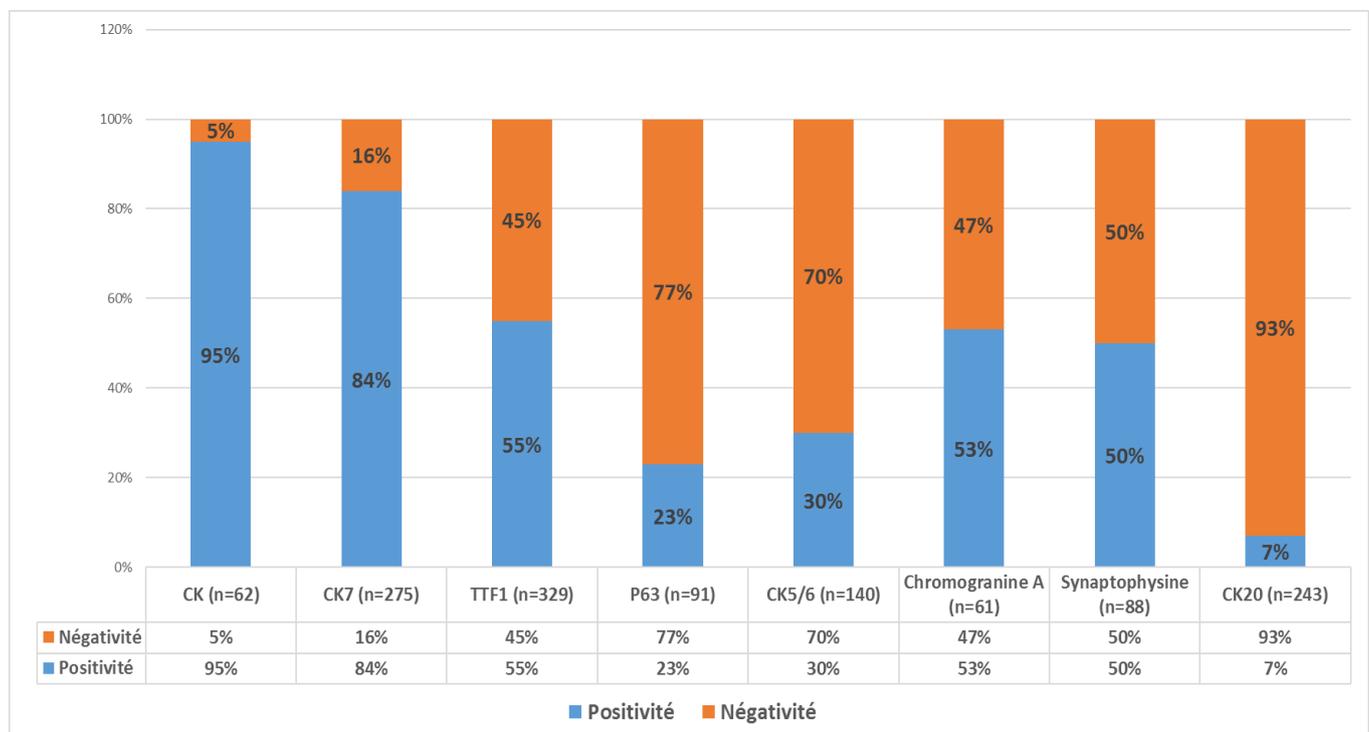
La cytokératine7 était positive dans 84% des cas dont 93% (214) adénocarcinomes versus 4% (9) carcinomes neuroendocrines et 3% (7) carcinome épidermoïdes($p=0,000001$).

Le TTF1 était positif dans 55 % des cas dont 86% (158) adénocarcinomes, 14% (24)carcinomes neuroendocrines et 0% carcinomes épidermoïdes ($p=0,00005$).

La CK5/6 était positive dans 86 % (35)carcinomes épidermoïdes contre 14 % (6cas) adénocarcinomes ($p=0,00001$).

La P63 était positive dans 99.7 % des CE contre 0.3 % des adénocarcinomes ($p=0,0000015$).

La Chromogranine et la synaptophysine étaient positives dans 100% des tumeurs neuroendocrines.



Graphique 21: Pourcentage de positivité des différents anticorps utilisés dans notre étude.

Tableau 2 : Pourcentage de positivité de chaque anticorps en fonction des types histologiques

	CK7	TTF1	CK5/6	P63	CHROMOGRANINE A	SYNAPTOPHYSINE
Adénocarcinome	93%	86%	14%	0.3%	0%	0%
Carcinome épidermoïde	3%	0%	86%	99.7%	0%	0%
Tumeurs neuroendocrines	4%	14%	0%	0%	100%	100%

Tableau 3 : sensibilité et spécificité de chaque anticorps en fonction de type histologique.

Anticorps	Type histologique	Sensibilité	Spécificité
CK7	Adénocarcinome	93%	34%
TTF1	Adénocarcinome	58%	78%
P63	Carcinome épidermoïde	100%	99.69%
CK5/6	Carcinome épidermoïde	82%	93.75%
Chromogranine A	Tumeurs neuroendocrines	82%	100%
Synaptophysine	Tumeurs neuroendocrines	78%	100%

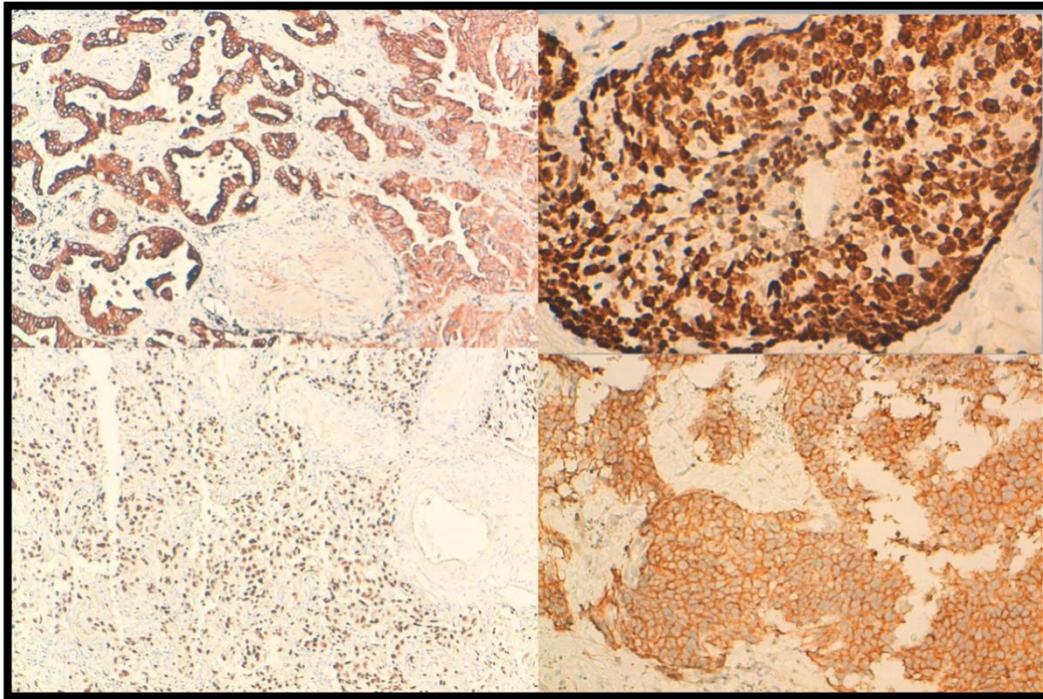


Image 24 : étude immunohistochimique : a)CK7+, b) P63+, c) TTF1 +, (d) Chromogranine A+ (laboratoire d'anatomie pathologique CHU Hassan II, Fes)

F. Etude moléculaire :

La recherche des anomalies moléculaires du gène EGFR était réalisée chez 10 patients ayant un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Seulement 3 malades, de sexe féminin avec un âge moyen de 56.6 ans, avaient une anomalie moléculaire du gène EGFR (tableau3).

Tableau 4 : Résultats de la recherche des mutations de l'EGFR

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

G. Données thérapeutiques et évolutives :

Parmi nos 399 malades, 370 patients avaient reçu un traitement, les autres étaient soit décédés avant de démarrer un traitement ou avaient refusé de recevoir un traitement.

30 patients étaient opérés dont 9 cas avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, 2 cas une radiothérapie et 2 cas une radio-chimiothérapie concomitante.

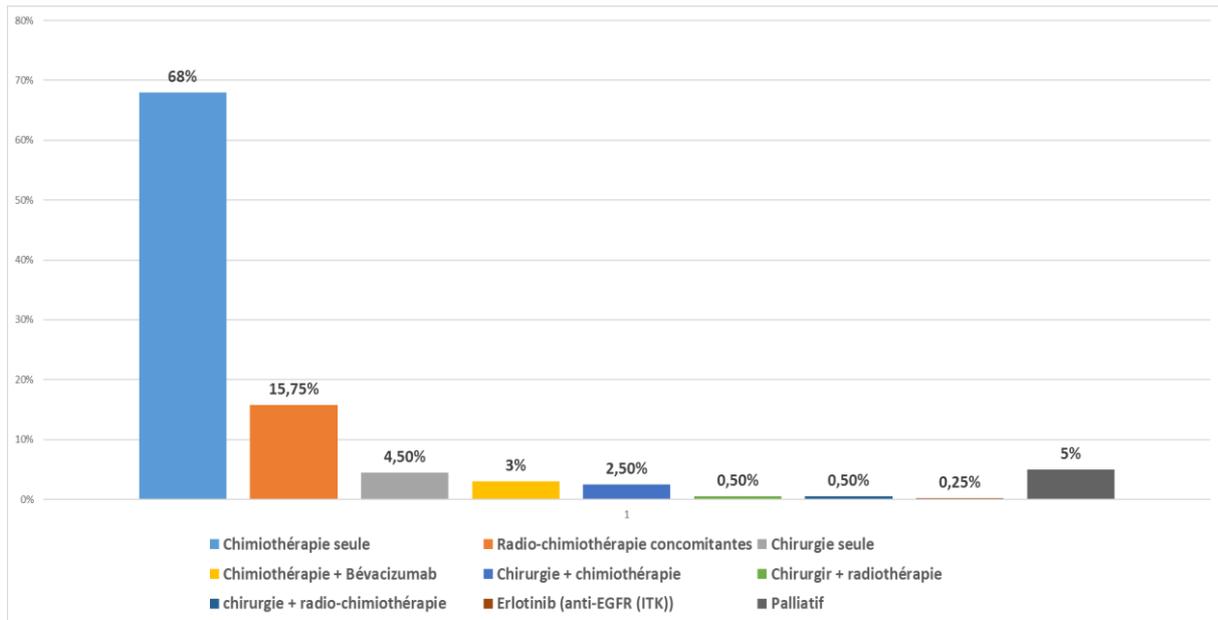
Une chimiothérapie exclusive, par bithérapie à base de cisplatine-avelbline (CNPC)/cisplatine-étoposide (CPC), était indiquée chez 251 malades soit 68% et une radio-chimiothérapie concomitante (RCC) chez 58 patients soit 15,75% des cas.

11 malades avaient reçu un traitement par thérapie ciblée (anti-angiogénique = Bévacicumab) en association avec sels de platine.

Pour les 10 patients qui ont bénéficié d'une recherche de la mutation de l'EGFR , 6 patients avaient reçu un doublet de chimiothérapie , 2 patients avaient reçu une association thérapie ciblée (anti-angiogénique = Bévacicumab) et chimiothérapie et 1 seule patiente avait reçu un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (anti-EGFR = Erlotinib) en première ligne.

Tableau 5: Répartitions des malades selon le traitement reçu

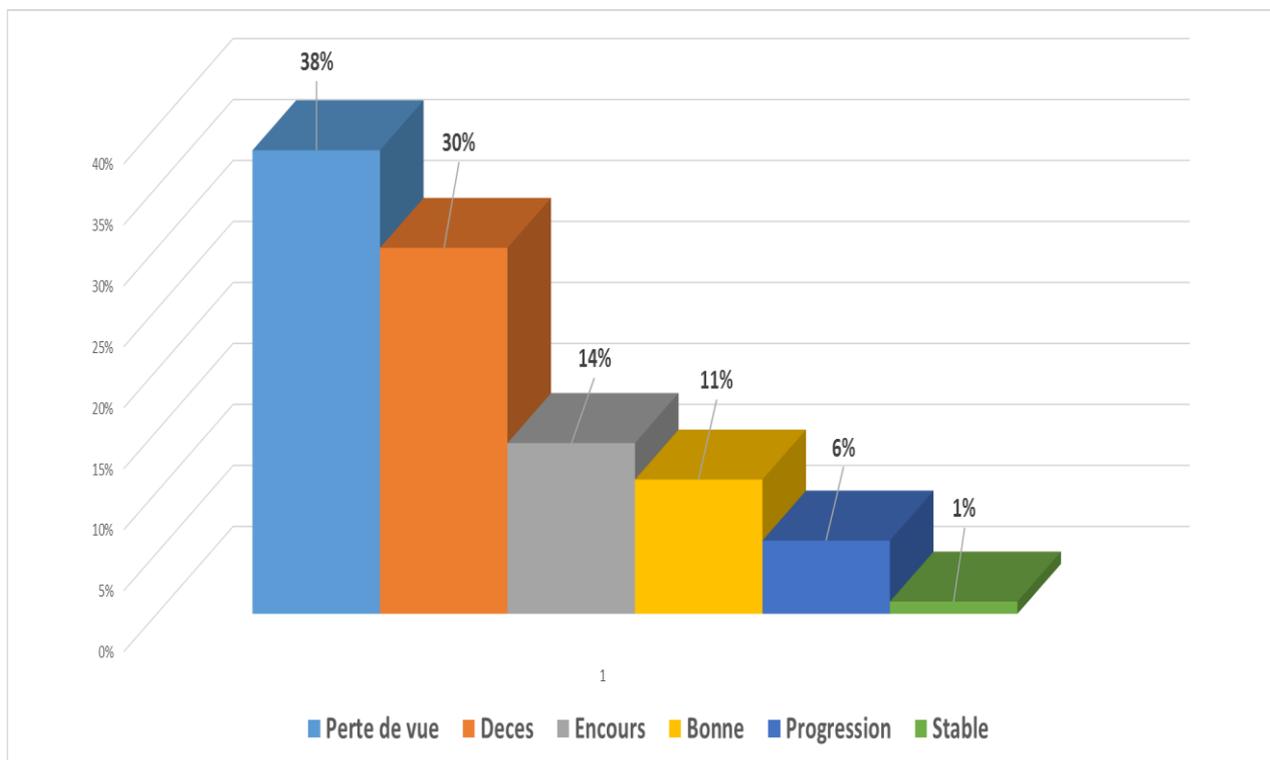
TRAITEMENT	Nombre de cas	Pourcentage
Chimiothérapie seule	251	68%
Radio-chimiothérapie concomitantes	58	15.75%
Chirurgie seule	17	4,50%
Chimiothérapie + Bévacicumab	11	3%
Chirurgie + chimiothérapie	9	2,50%
Chirurgie + radiothérapie	2	0,50%
chirurgie + radio-chimiothérapie	2	0,50%
Erlotinib (anti-EGFR (ITK))	1	0.25%
Palliatif	19	5%
Totale	370	100



Graphique 22 : Les différentes options thérapeutiques reçues par nos malades.

14% des malades sont toujours en cours de traitement par chimiothérapie. 38% de nos patients étaient perdus de vue dont 5% avant de démarrer la chimiothérapie. 30% avaient décédés dont 25% après 3 cures de chimiothérapie.

Les 45 (11%) patients ayant une bonne évolution, c'étaient les 20 malades opérés dont 8 cas ayant reçu un traitement adjuvant (CT, RT, RCC). 22 cas soit 6% avaient présenté une progression de leur maladie sous forme de récurrence locale chez 2 malades opérés (stade IIb et IIIA) et sous forme de métastase chez 2 malades ayant reçu une RCC (stade IIIb) et chez 18 patients ayant reçu une chimiothérapie seule sous forme de poursuite métastatique.



Graphique 23 : Répartition des malades selon leur évolution.

H. Etude statistique :

Après un suivi médian de 11 mois [3–28 mois], la médiane de survie globale était de 23 mois. Les taux de survie globale étaient de 50% à 23 mois. (Figures1).

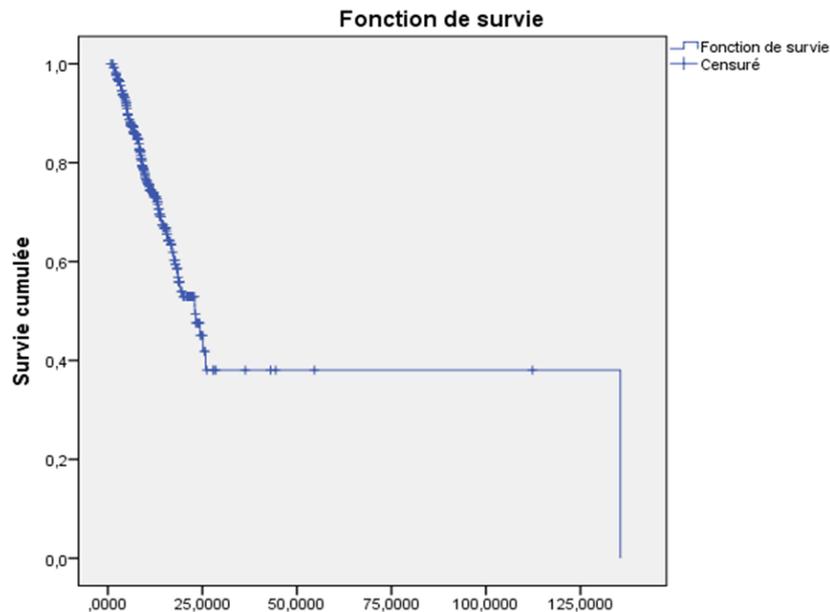


Figure 8: survie globale.

➤ Analyse uni variée :

En analyse univariée, 5 facteurs ont été statistiquement associés à la survie globale. Ces facteurs sont le type histologique (adénocarcinome versus CE versus CNE), la taille tumorale (T1–2 vs T3–4), le statut ganglionnaire (N0 vs N+), le stade de la maladie (I–II vs III–IV) et le score de performance (PS 0–1 vs PS2–3–4) (tableau 8).

On note que la survie globale est améliorée chez les patients âgés de moins de 60 ans, de sexe féminin, en bon état général (OMS 0 ou 1), non tabagique, ayant un adénocarcinome, au stade localisé avec une petite taille tumorale (T1 /2) et N0.

Les associations des différents paramètres recueillis avec la survie globale sont détaillées dans le tableau 8 et les courbes de survie globale dans la figure 2.

Tableau 6 : Facteurs pronostiques et survie globale :

	Survie globale médiane (mois)	P=
1-age :		0.946
<ou=60ans	25	
> 60 ans	22	
2-Sexe:		0.522
Homme	54	
Femme	71	
3-Tabagisme :		0.252
Oui	19	
Non	24	
4-Score de performance		0.0001 *
<2	24	
>ou=2	13	
5-Groupe histologique :		0.654
CNPC	23	
CPC	15	
6-Type histologique :		0.045 *
Adénocarcinome	23	
Car. épidermoïde	18	
Carc. NE	15	
Tumeurs Ilaires	20	
7-Poumon :		0.925
Droit	19	
Gauche	25	
8-Taille :		0.04 *
T1/2	35	
T3/4	22	
9-Statut N :		0.042 *
N0	31	
N+	15	
10-Stade :		0.029 *
Localisé	30	
Métastatique	20	

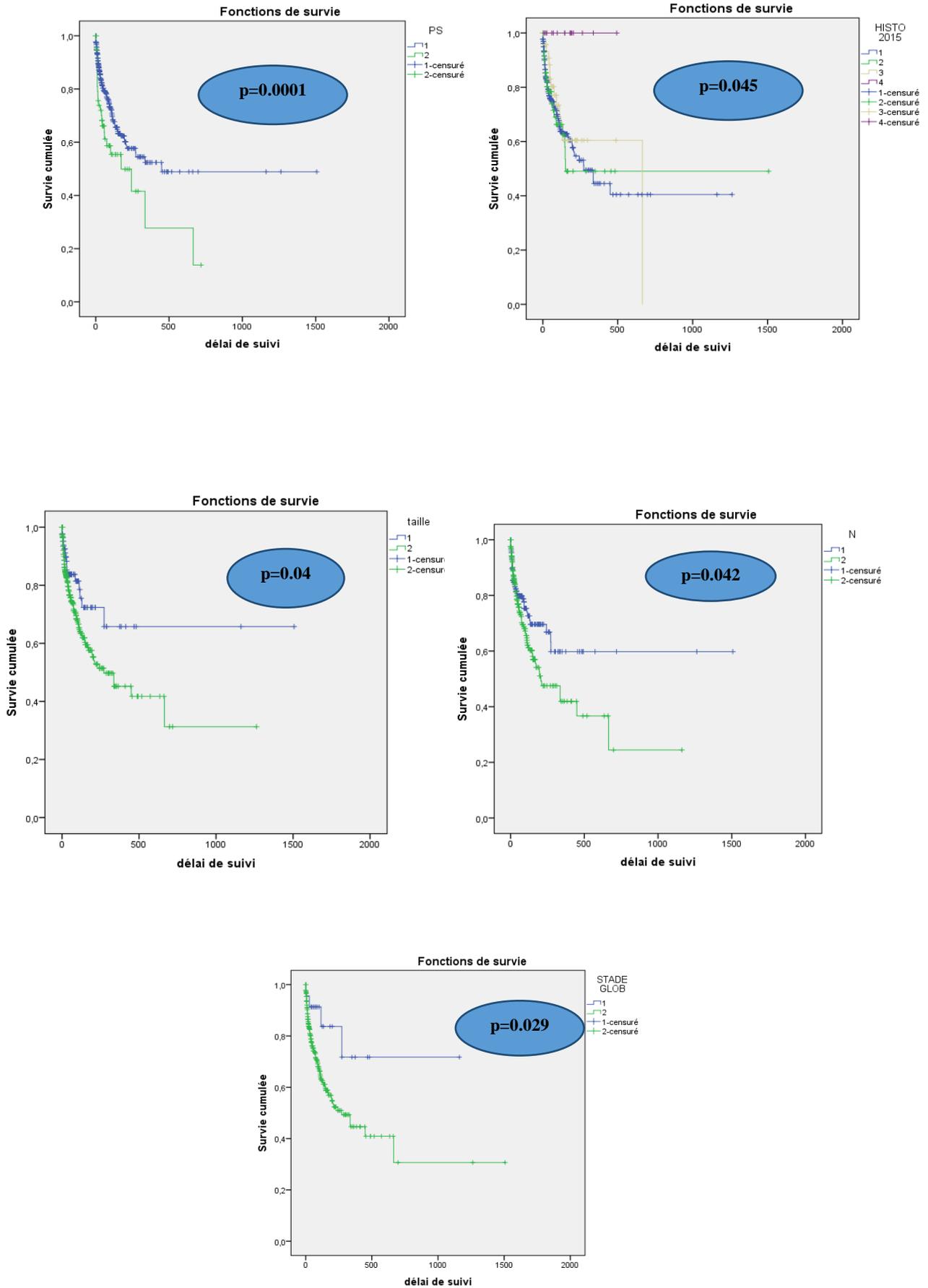


Figure 9: Les courbes de survie globale en fonction de l'état général, le type histologique, la taille tumorale, le statut N et le stade.

➤ **Analyse multivariée :**

En analyse multivariée, nous avons analysé l'association de survie globale avec les différents facteurs statistiquement significatifs retenus en analyse univariée. On a noté que seul le score de performance (OMS), la taille tumorale et le stade de la maladie qui restent statistiquement associés à une meilleure survie (tableau 9).

Tableau 7 : Ajustement sur les facteurs de confusion en utilisant en analyse multivariée la régression de Cox.

	B	E.S.	Wald	ddl	Signif.	Exp(B)	95,0% IC pour Exp(B)	
							Inférieure	Supérieure
Score de performance	,760	,221	11,891	PS 0-1	,001	2,139	1,388	3,295
Taille	,491	,269	3,329	T1-2	,068	1,634	,964	2,770
Stade	1,027	,510	4,054	Stade I-II	,044	2,792	1,028	7,585

DISCUSSION

A. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

La nouvelle version de la base de données en ligne du centre international de recherche sur le cancer Globocan 2012 indique que le cancer broncho-pulmonaire(CBP) est le cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 1 825 000 nouveaux cas, soit 13% au total en terme d'incidence et la première cause de décès par cancer avec environ 1 600 000 de décès, soit 19,4% au total. Environ 60% des cas dans le monde se produisent dans les régions les moins développées [7,8].

En Europe l'incidence du cancer bronchique est au troisième rang derrière le cancer colorectal et le cancer du sein et juste avant le cancer de la prostate.

La base des données Globocan 2012 avait rapporté 3928 nouveaux cas de CBP au Maroc, c'est le 2^{ème} cancer en terme d'incidence tous sexes confondus après le cancer du sein, soit 11,21 % du total des cancers [8].

Le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) des années 2008_2012 (édition 2016) avait 11.4 % CBP du total des cancers (le premier rang chez le sexe masculin (22.8%) et 10^{ème} rang chez le sexe féminin) [11].

Dans notre étude, nous avons recensé 399 cas de CBP diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique au CHU Hassan II de Fès, durant 6 ans (2011-2016) avec une moyenne annuelle de 66 cas.

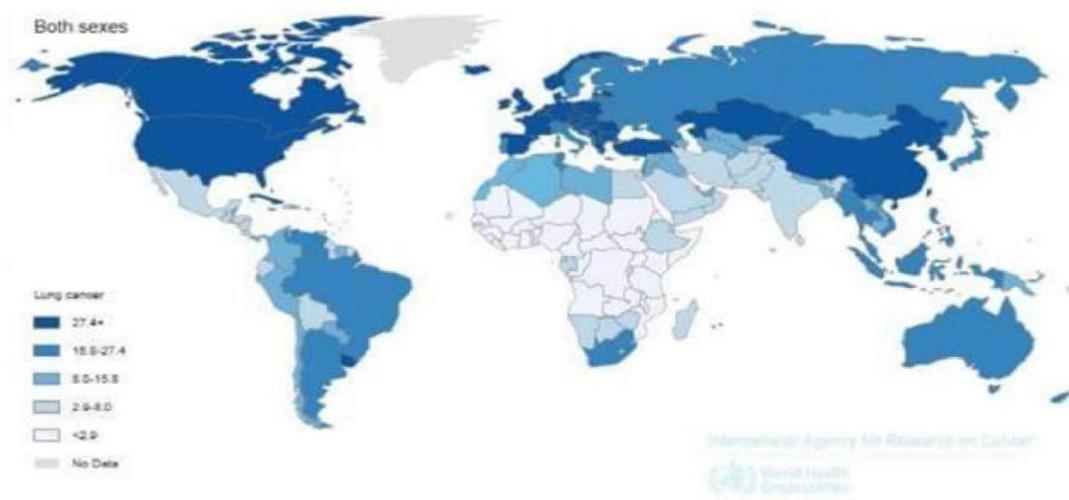


Figure10 : Répartition de l'incidence du cancer bronchique primitif dans le monde [8].

2. Age :

La courbe transversale de l'incidence par âge en France montre qu'en 2012 le pic d'incidence est atteint chez les hommes de la tranche d'âge 70-74 ans [7]. Chez la femme, il existe un plateau de 50 à 80 ans sans véritable pic d'incidence (figure 2).

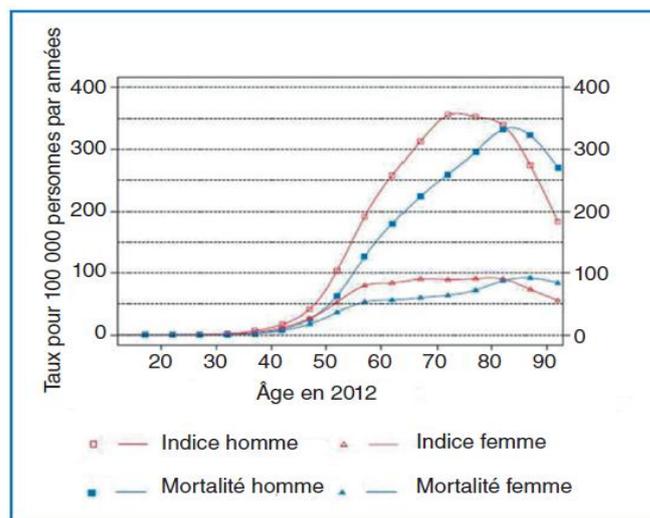


Figure11: Incidence et mortalité par cancer bronchique en France en 2012, en fonction de l'âge, d'après l'Institut national de veille sanitaire. [7].

L'âge moyen de survenue du carcinome pulmonaire est variable d'une série à l'autre, selon le pays, le niveau des soins dans chaque région, les habitudes tabagiques des populations (tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des carcinomes broncho-pulmonaires dans la littérature selon la moyenne d'âge.

Série	Région	Nombre des cas	Age moyen
M. Inoue et al 2014 [15]	Japon	704	66 ans
K Kadota et al 2014 [28]	New York	1038	69 ans
A Ben Amar et al 2012 [12]	Tunisie	200	60 ans
Ndiaye et al 2015 [13]	Sénégal	37	54,56ans
Cadelis et al 2009-2010 [14]	Caraïbes	106	65ans
RCRC [11] 2008-2012	Maroc (casablanca)	2762	59,5 ans
Notre série 2011- 2016	Maroc (Fès)	399	58.9 ans

3. Sexe :

La prédominance masculine dans toutes les séries peut être expliquée par les habitudes tabagiques : l'âge précoce de début du tabagisme, la consommation excessive, les professions à risque.

Malgré une stabilisation, voire une augmentation de l'incidence des cancers bronchiques en Europe comme aux États-Unis chez les femmes, la prédominance masculine reste classiquement notée dans le cancer bronchique (tableau 9).

Dans notre série, on note une nette prédominance masculine de 79,10 % hommes contre 20,90% femmes, avec un sexe ratio de 3.8.

Tableau 9 : répartition des cas selon le sexe dans différentes séries.

Série	Région	Hommes	Femmes	Sexe ratio
M. Inoue et al 2014 [15]	Japon	53%	47%	1.3
K Kadota et al 2014 [28]	New York	62%	38%	1,6
A Ben Amar et al2012 [12]	Tunisie	91%	9%	10
Ndiaye et al2015 [13]	Sénégal	86,5%	13 ,5%	6,4
Cadelis et al2009- 2010 [14]	Caraïbes	72,6%	27,4%	2,64
RCRC 2008-2012 [11]	Maroc (casablanca)	89.6%	10.4%	8.6
Notre série 2011- 2016	Maroc (Fès)	79.1%	20.9%	3.8

B. Données cliniques :

1. Tabagisme :

La relation causale entre le cancer du poumon et le tabagisme fut avancée pour la 1ère fois en 1898 et ensuite clairement démontrée dans des études de cohorte dans les années 1950 et 1960.

L'Agence International de Recherche sur le Cancer estime que dans les populations avec une consommation tabagique prolongée, la proportion de cancers du poumon due au tabagisme était de plus de 90 %. Selon des études menées en Europe, au Japon et en Amérique du Nord, 91 % des cancers du poumon chez les hommes et 69% chez les femmes étaient attribuables au tabagisme. [16]

Le risque relatif de développer un CBP chez le fumeur est de 23,9 par rapport à un non-fumeur, le tabagisme passif a été reconnu comme cancérigène certain pour le poumon en 2004 par l'Agence International de Recherche sur le Cancer, il serait responsable de 6 % des cancers bronchiques [16,17].

Tableau 10 : Répartition des patients selon le tabagisme dans les différentes séries.

Série	Région	Tabagisme actif	Tabagisme passif
M. Inoue et al 2014 [15]	Japon	67% (21%Femmes)	33% (Femmes)
K Kadota et al 2014 [28]	New York	83%	17%
A Ben Amar et al 2012 [12]	Tunisie	74%	26%
Cadelis et al 2009–2010 [14]	Caraïbes	61,3%, (13,8%Femmes)	4,7% (Femmes)
Notre série 2011–2016	Maroc (Fès)	75% (0% Femmes)	11% (Femmes)

2. Symptômes :

Tout signe fonctionnel ou clinique persistant plus de 15 à 30 jours chez un fumeur ou ex-fumeur, sans explication patente, doit faire suspecter un cancer bronchique [18].

Certains signes fonctionnels, même aspécifiques, sont le souvent retrouvés et constituent le motif de consultation initiale.

La douleur thoracique était le premier motif de consultation dans notre série 72%, ce qui confirme qu'au moment de la première consultation chez la plupart des patients, la maladie n'est plus à son début. Ceci est noté dans la plupart des séries de la littérature (tableau 11).

Tableau 11 : répartition des signes respiratoires dans les différentes séries.

Série	Région	Douleurs thoraciques	Toux	Hémoptysie	Dyspnée
M. Inoue et al 2014 [15]	Japon	72,2%	56,6%	16,7%	22,2%
Ndiaye et al 2015 [13]	Sénégal	48,15%	67,86%	-	60,71%
Cadelis et al 2009-2010 [14]	Caraïbes	34%	19,8%	23,6%	4,5%
Notre série 2011-2016	Maroc (Fès)	72%	69%	29%	66%

C. Données radiologiques :

1. Aspects scannogarithmiques :

Le scanner thoracique injecté donne des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre ou du médiastin [18]. Les tumeurs peuvent avoir des contours réguliers et lobulés, ou irréguliers et spiculés. Ils peuvent être uniformément solides ou peuvent avoir une nécrose centrale et une cavitation.

2. Localisation de la tumeur :

Ainsi, la tomodensitométrie (CT) thoracique est la pierre angulaire de l'imagerie du cancer du poumon sur la base de laquelle la prise en charge thérapeutique est décidée. Les carcinomes broncho-pulmonaires peuvent être des masses situées au centre, envahissant les structures médiastinales, ou des lésions périphériques qui envahissent la paroi thoracique [19]. Les adénocarcinomes se présentent sous la forme de nodules aux contours plus ou moins spiculés, de plages de condensation ou d'images en verre dépoli lorsqu'il y a un contingent lépidique avec des zones de consolidation. Il s'agit de tumeurs le plus souvent périphériques, mais 25 % des adénocarcinomes micropapillaires, 20 % des adénocarcinomes acinaires et 33 % des solides sont proximaux [19]. Comme nos résultats le confirment, l'atteinte des deux poumons droit et gauche est presque similaire (tableau 12) [28].

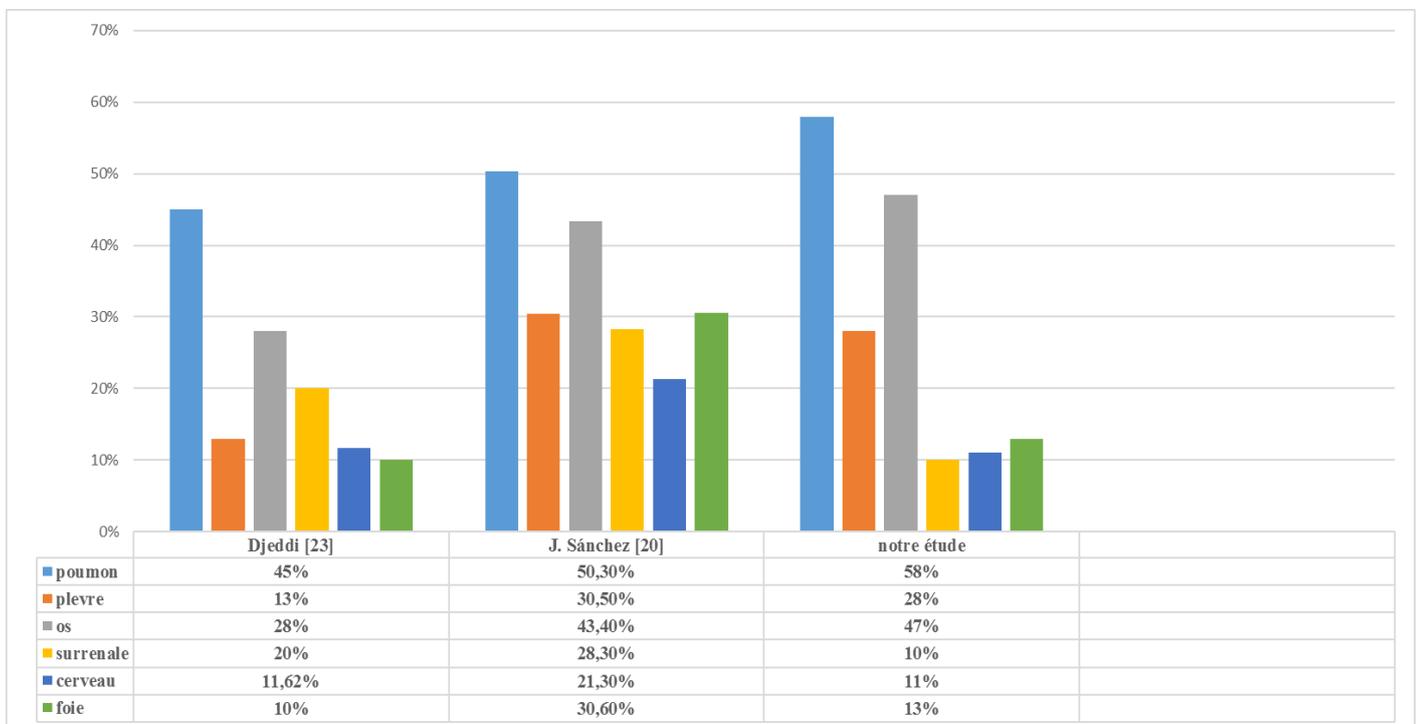
Tableau 12 : répartition de côté atteint dans les différentes séries

Latéralité	Cadioli et al 2014 [30]	K Kadota et al 2014 [28]	Notre étude
Poumon droit	57%	59%	41%
Poumon gauche	43%	41%	42%

3. Classification TNM et stades cliniques :

La taille tumorale T selon la classification TNM de l'UICC est variable d'une série à l'autre. Dans le papier de Mansuet-Lupo et al [22], et contrairement à nos résultats, la plupart de leur cas étaient classés en T1/T2 (25%/47%) versus T3/T4 (20%/8%). Julio Sánchez [20] dans son travail à propos de 640 cas de carcinomes pulmonaires, il a montré que 46% des cas étaient classés en T4 et 21% en T3 versus 33% en T1 et T 2, ce qui concorde avec nos résultats (T4 dans 64 % des cas, T3 dans 15 % des cas, T2 dans 19 % des cas et T1 dans 2 % des cas).

Les métastases sont retrouvées d'emblée dans plus de 70% des cancers pulmonaires et elles sont multiples dans 69.9% des cas [20], ceci est noté également dans notre étude avec 60% des avaient des sites multiples. Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, la plèvre, les surrénales, l'os, le système nerveux central et le foie (graphique24).



Graphique 24: Répartition des sites métastatiques dans les différentes séries.

Dans notre série, le bilan d'extension avait objectivé les résultats suivants : le stade le plus fréquent était le stade IV (82%), puis le stade III (12%), les stades I et II représentaient 6%. Le diagnostic était tardif, la plupart des patients avaient un stade avancé (III+IV), ceci est confirmé par notre série et par les autres séries (tableau 13).

Le taux élevé des stades avancés peut être expliqué par la symptomatologie non spécifique du cancer bronchique rattachée le plus souvent au tabagisme et par la faiblesse de la politique du dépistage.

Tableau 13 : répartition des stades dans les différentes séries

Série	Région	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
M. Inoue et al 2014 [15]	Japon	8%	0%	34.9%	57.1%
A Ben Amar et al 2012 [12]	Tunisie	2%	10%	28%	60%
Cadelis et al 2009–2010 [14]	Caraïbes	12.3%	17%	18.8%	45.3%
RCRC [11]	Maroc (Casablanca)	8%	3.5%	27.6%	60.9%
Notre série 2011–2016	Maroc (Fès)	2%	4%	12%	82%

D. Etude histologique :

1. Types de prélèvements anatomopathologiques :

La fibroscopie bronchique standard a une bonne sensibilité diagnostique (88%), surtout pour les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2 cm. Pour les lésions périphériques de moins de 2 cm, la sensibilité est de 34 % [18].

La ponction biopsie par voie transpariétale sous TDM présente une très bonne sensibilité (90 %) et une très bonne spécificité (97 %) [25]. Cette technique est indiquée si la bronchoscopie souple est non contributive et que la lésion est accessible, elle peut être réalisée d'emblée en cas de lésion périphérique, cependant la bronchoscopie devra tout de même être réalisée car la présence d'un nodule périphérique multiplie par trois la probabilité d'avoir un cancer central.

Les autres moyens diagnostiques sont rarement utilisés, et n'ont d'intérêt que si la fibroscopie et la biopsie transpariétale sont impossibles à réaliser.

Tableau 14 : répartition des moyens de prélèvement dans les différentes séries

Série	Biopsie bronchique	Biopsie transpariétale	Biopsie pleurale	Biopsie par thoracotomie	Biopsie de métastase
M. Inoue et al 2014 [15]	44,28%	21,13%	-	18.7%	-
ABen Amar et al 2012 [12]	51%	31,5%	-	3.5%	14%
M.A Nech et al 2012 [24].	66,8%	20%	-	9,1%	4,1%
Notre série 2011-2016	56.4%	37.3%	3%	2%	1.3%

2. Répartition des cas selon le type histologique :

La répartition des différents types histologiques des carcinomes broncho-pulmonaires s'est modifiée durant ces dernières années, l'adénocarcinome est devenu le type le plus fréquent, que ce soit chez le fumeur ou le non-fumeur, et chez les hommes et les femmes [9]. La répartition histologique dans notre étude est comparable aux données de la littérature avec 88 % des carcinomes non à petites cellules (CNPC) et 9 % des carcinomes à petites cellules (CPC). Au sein des CNPC, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent dans notre série, il représentait 66 % des cas, suivi par le carcinome épidermoïde dans 18 % des cas.

Nos résultats rejoignent ceux rapportés par Inoue et al [15], A Ben Amar [12],

Cadelis et al [14] alors que chez Ndiaye et al [13] le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent (tableau 15).

Tableau 15: répartition des types histologiques de CBP dans les différentes séries

Série	Adénocarcinomes	Carcinomes épidermoïdes	Carcinomes à petites cellules	Autres
M. Inoue et al 2014 [15]	78.7%	7.4%	5.9%	8%
E Conde et al.2013 [29]	68.6%	17.4%	8.1%	5.9%
A Ben Amar et al 2012 [12]	47.5%	28.5%	17.5%	6.5%
Ndiaye et al 2015 [13]	32.43%	45.94%	13.51%	8.12
Cadelis et al 2009-2010 [14]	43.4%	24.5%	7.5%	24.6%
Notre série 2011-2016	66%	18%	9%	7%

3. Répartition des adénocarcinomes :

La nouvelle classification des adénocarcinomes de l'OMS 2015 s'inspire de la classification des adénocarcinomes de 2011 publiée sous l'égide de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) [26].

Les variantes ou les sous-types histologiques prédominants de l'adénocarcinome pulmonaire, dans la littérature, sont hétérogènes. Les adénocarcinomes invasifs sont classés selon le type architectural prédominant après évaluation semi-quantitative des différents sous-types par incrément de 5 %, les sous-types architecturaux étant acinaire, papillaire, lépidique, micropapillaire et solide.

Dans notre étude, l'adénocarcinome d'architecture solide était le sous type histologique le plus fréquent avec 56%, suivi par l'adénocarcinome d'architecture acinaire 36%. Ces résultats concordent avec ceux publiés par Cadioli et al 2014 [30] où il a retrouvé 64.2% cas d'adénocarcinome d'architecture solides et 29% d'architecture acinaire sur une série de 73 biopsies pulmonaires. Alors que dans le travail réalisé par K Kadota et al 2014 [28] à propos de 1038 cas d'adénocarcinomes bronchopulmonaires diagnostiqués sur pièces, il a retrouvé que l'adénocarcinome d'architecture acinaire est le plus fréquent représentant 40% des cas suivi de l'architecture papillaire (23% des cas) et l'architecture solide ne représente que 13% des cas (tableau 16).

Tableau 16 : répartition des sous types morphologiques de l'adénocarcinome pulmonaire dans les différentes séries.

	Lepidique	Acinaire	Papillaire	Micropapillaire	Solide	Mucineux invasif
K Kadota et al 2014 [28]P	10%	40%	23%	6%	13%	5%
Cadioli et al 2014 [30]B	1.8%	19%	7%	1%	64.2%	7%
Russell et al, 2013[31]B	0%	38%	5.7%	18.8%	34.5%	3%
Notre étude	1.5%	36%	3%	0%	56%	1.2%

4. Répartition des tumeurs neuroendocrines :

Dans la classification OMS 2015 des cancers du poumon, les tumeurs neuroendocrines sont pour la première fois réunies dans un seul chapitre qui sépare d'un côté les tumeurs de haut grade qui sont le carcinome à petites cellules (CPC) et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC), et de l'autre côté, les tumeurs carcinoïdes typique (CT) de bas grade et atypique (CA) de grade intermédiaire.

Dans cette étude, on avait noté une nette prédominance des carcinomes à petites cellules (CPC) qui représentaient 76.75% de l'ensemble des cas des tumeurs neuroendocrines. Le reste des cas était répartis entre 10.5 % carcinomes NE à grandes cellules, 8.5% carcinoïde typique et 4.25% carcinoïde atypique.

En comparant nos résultats avec ceux publiés dans la littérature [32, 34], on note que les carcinomes neuroendocrines de haut grade sont les plus fréquents, dominés par les carcinomes à petites cellules (CPC) et quant aux tumeurs

neuroendocrines sont dominées par les carcinoïdes typique (CT) de bas grade. Dans la série de Benzerdjeb [33] à propos d'une série de 36 cas de tumeurs neuroendocrine diagnostiquées au CHU d'Amiens (France), on note une inversion de ces pourcentages avec une prédominance des carcinoïdes typiques (CT) (36%) alors que les carcinomes à petites cellules (CPC) ne représentaient que 22% versus 28% de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC) (tableau 17).

Tableau 17 : répartition des tumeurs neuroendocrines pulmonaires dans les différentes séries.

Tumeurs NE	CT	CA	CNEGC	CPC
M Alsina et al 2011 [32]	4%	2%	1.5%	92.5%
N. Benzerdjeb. al 2017 [33]	36%	14%	28%	22%
J.A. Galván et al 2010 [34]	47%	4%	15%	34%
Notre étude	8.5%	4.25%	10.5%	76.75%

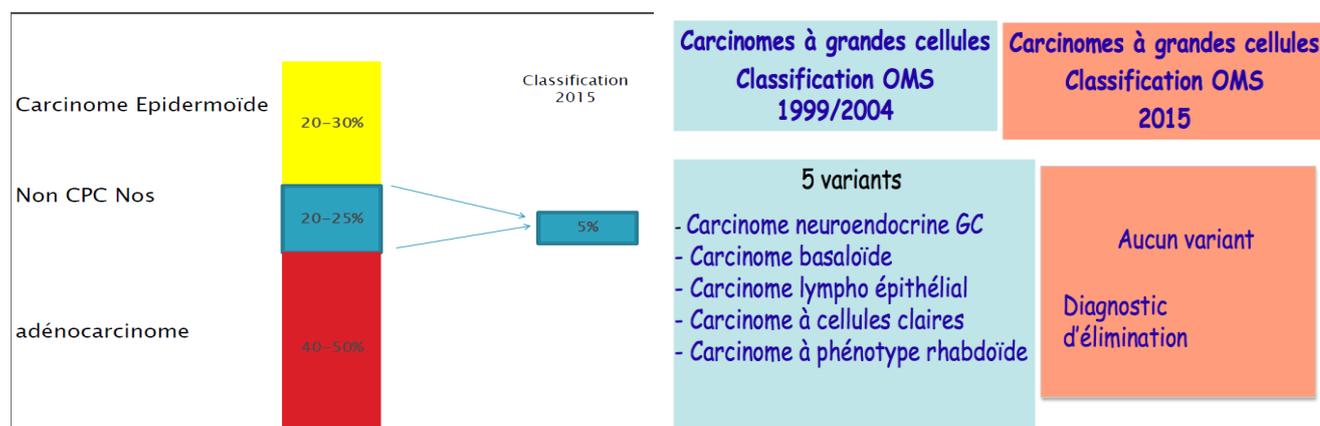
5. Répartition des carcinomes épidermoïdes :

Le carcinome épidermoïde du poumon représente environ 30% de l'ensemble des carcinomes broncho-pulmonaire, dans notre étude, il représentait 18% des cas (tableau 16). Ils se développent habituellement à partir des bronches situées dans la partie centrale du poumon. Le carcinome épidermoïde est défini selon l'OMS 2015 comme une tumeur maligne épithéliale présentant des signes de différenciation malpighienne à type de ponts d'union intercellulaire « cadre clair » et/ou de synthèse de kératine (formation de globes cornés) ou avec expression de marqueurs immunohistochimique en faveur d'une différenciation malpighienne (P40+/P63+, CK5/6+).

Les variantes malpighiennes papillaires à cellules claires et à petites cellules de la classification 2004 disparaissent car sans signification pronostique. Par contre, les variantes basaloïdes des carcinomes à grandes cellules et du carcinome épidermoïde (OMS 2004) partagent le même pronostic défavorable, la même morphologie et le même profil immunohistochimique (P63, P40, CK5-6,34betaE12), pour ces raisons ils se sont réunies dans la nouvelle classification OMS 2015 et considérée comme une variante du carcinome épidermoïde. Dans notre étude, il n'y avait aucun cas de carcinome épidermoïde basaloïde.

6. Répartition des carcinomes NOS :

Parmi les objectifs de la nouvelle classification des carcinomes bronchopulmonaires est de minimiser l'utilisation de « carcinome non à petites cellules sans autre spécificité (CNPC NOS).



De ce fait, ce diagnostic est devenu un diagnostic d'élimination réservé pour les cas dépourvu d'argument de différenciation spécifique glandulaire, malpighienne ou neuroendocrine que ce soit morphologique et/ou immunohistochimique.

Dans notre étude, le carcinome NOS représentait 2% des cas, ceci concorde avec les données de la littérature (tableau 18).

Tableau 18: Pourcentage des carcinomes non à petites cellules NOS dans les différentes séries.

	M. Inoue et al 2014 [15]	Cadioli et al 2014 [30]	Notre étude
Carcinome NOS	1.3%	1.6%	2%

7. Répartition des tumeurs secondaires :

Tout carcinome peut être à l'origine d'une localisation secondaire au niveau des poumons, du fait qu'il est l'organe qui filtre le sang du tout l'organisme alors les cellules cancéreuses transportées peuvent facilement y s'implanter. Cependant certains carcinomes primitifs ont une propension plus élevée que d'autres à métastaser dans les poumons. Il s'agit des cancers du sein, du côlon, de la prostate, du pancréas, du rein, de la thyroïde, de l'estomac. Ce sont les mêmes sites primitifs des tumeurs secondaires retrouvées chez nos patients (tableau 19).

Tableau 19 : Origines des tumeurs secondaires dans notre série.

Tumeurs d'origine :	Nombre de cas	Pourcentage
Mammaire	5	31.25%
Colique	4	25%
Col utérin (CE)	2	12.5%
Endomètre	1	6.25%
Rénale (CCC)	1	6.25%
Thyroïdienne	1	6.25%
Pancréatique	1	6.25%
Biliaire	1	6.25%
Totale	16	100%

E. Etude immunohistochimique :

Récemment, de nombreux progrès ont été réalisés dans les thérapies ciblées pour le carcinome non à petites cellules du poumon (CPNPC). Par conséquent, un sous typage histologique est devenu obligatoire pour établir un diagnostic histologique précis au sein des carcinomes non à petites cellules.

Plusieurs travaux ont été réalisés pour établir un algorithme de diagnostic des carcinomes non à petites cellules du poumon, en se basant sur des panels d'anticorps spécifiques pour chaque entité. Cependant, il faut savoir gérer le matériel tissulaire qu'on reçoit (le plus souvent (80%) des biopsies de petites tailles) et utiliser le minimum d'anticorps en se basant avant tout sur l'orientation morphologique sur lame standard HES.

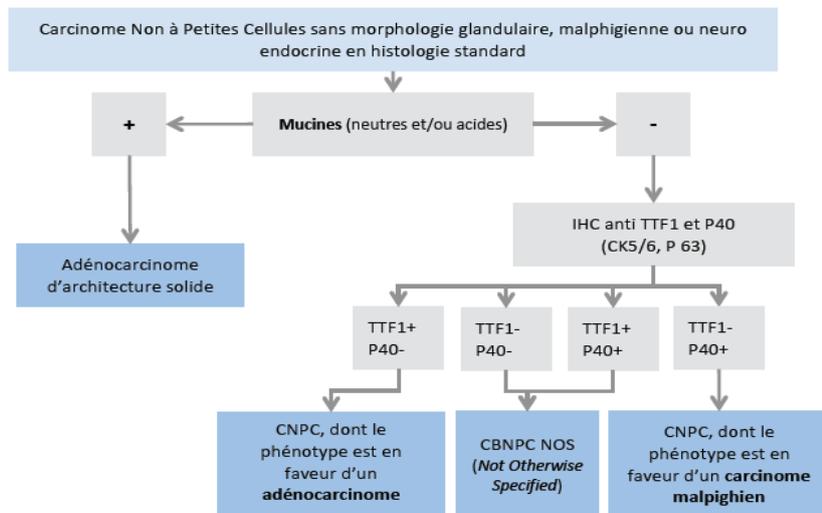


Figure 12 : Arbre décisionnel pour le diagnostic des carcinomes non à petites cellules pulmonaires [42]

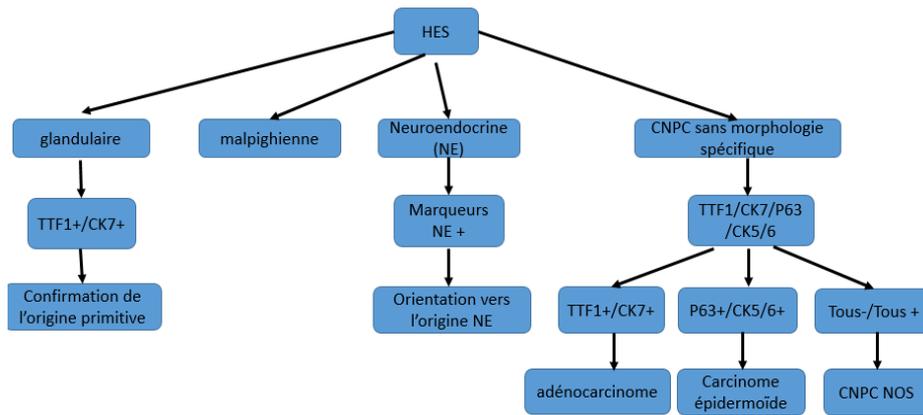


Figure 13 : Algorithme diagnostique des CBP adopté par notre équipe

Les caractéristiques immunohistochimiques des adénocarcinomes varient légèrement selon le sous-type et le degré de différenciation. L'expression de la CK7 est plus sensible (99.1%) et spécifique (65.3%) et le TTF1 a une sensibilité de 86.2 % et une spécificité de 97.3 % [35]. Dans les tumeurs TTF-1 positifs, une thyroglobuline négative permet d'exclure le carcinome métastatique de la thyroïde. La Napsin A présente également une aide diagnostique en faveur de l'adénocarcinome avec une sensibilité de 93.6% et une spécificité de 93.3% [35].

Les anticorps anti-P63 et anti-CK5/6 semblent aussi être les plus utiles pour les carcinomes épidermoïdes (tableau 20). Cependant, une étude réalisée par JA Bishop et al [36] a montré que la P40 a la même sensibilité que la P63 mais elle est plus spécifique que la P63 dans le diagnostic des carcinomes épidermoïdes pulmonaires (figure 14). Ainsi les auteurs de cet article [36] suggèrent d'envisager une utilisation systématique de la P40 à la place de la P63 et de la CK5/6 comme marqueur spécifique du carcinome épidermoïde pulmonaire.

Tableau 20 : sensibilité et spécificité de chaque anticorps en fonction de type histologique.

Anticorps	Type histologique	Notre étude		Koh J et al 2014 [35]	
		Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
CK7	Adénocarcinome	93%	34%	99.1%	65.3%
TTF1	Adénocarcinome	58%	78%	86.2%	97.3%
P63	Carcinome épidermoïde	100%	99.69%	79.7%	98.4%
CK5/6	Carcinome épidermoïde	82%	93.75%	93.2%	93.6%
Chromogranine A	Tumeurs neuroendocrines	82%	100%	–	–
Synaptophysine	Tumeurs neuroendocrines	78%	100%	–	–

	<i>Unquantified reactivity^a</i>				<i>> 5% Reactivity^b</i>			
	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>
p63	100	60	34	100	100	66	38	100
p40	100	98	92	100	100	100	100	100

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.
^aData for any amount of reactivity considered as positive.
^bData for reactivity above minimal (> 5%) considered as positive.
^{a,b}Data for squamous cell carcinoma vs non-squamous tumors (adenocarcinoma+lymphoma).

Figure 14 : Comparaison entre la sensibilité et la spécificité de la P40 et la P63 dans l'étude de Bisho[36]

Alors que pour les marqueurs neuroendocrines, la Chromogranine A, la Synaptophysine, ils ne sont utilisés qu'en cas de suspicion de tumeur neuroendocrine morphologiquement [37,38]. dans notre étude, ces deux marqueurs avaient une spécificité de 100% et une sensibilité de 82% et 78% respectivement. Nos résultats concordent avec ceux publiés par Cadioli [30] qui a montré une forte sensibilité (100) de la Chromogranine A, alors que la synaptophysine avait une positivité aberrante observée dans 4% des cas (6 sur 155) de carcinomes non à petites cellules (4 adénocarcinomes et 2 carcinomes épidermoïdes) peu différenciés.

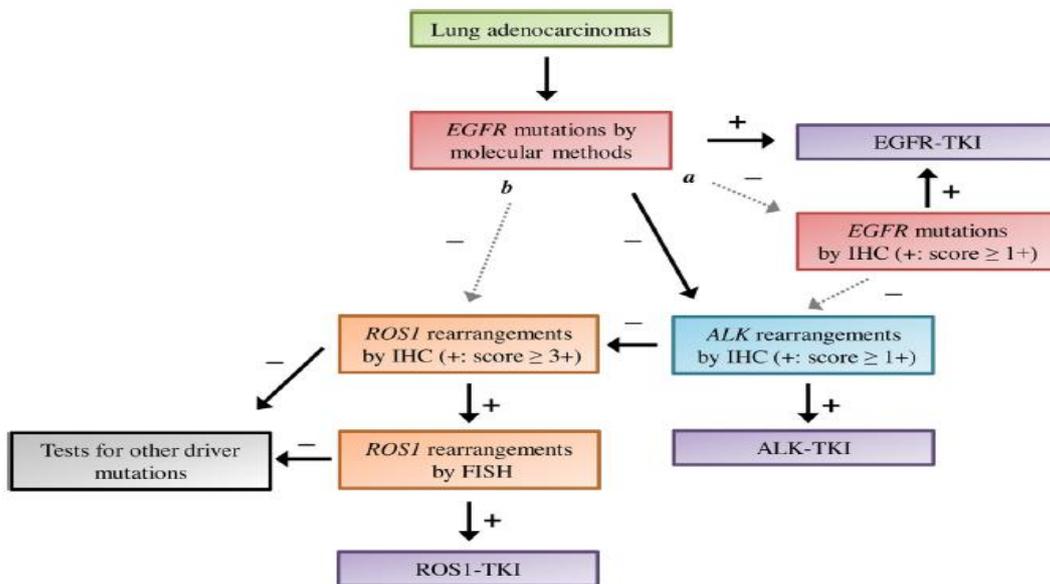
F. Etude moléculaire :

Les principales anomalies moléculaires dans le domaine des cancers pulmonaires sont actuellement les mutations de l'EGFR, de KRAS et la translocation EML4-ALK et ROS1. Elles sont le plus souvent retrouvées dans les adénocarcinomes. De nouvelles cibles moléculaires ont été mises en évidence récemment telles que les mutations de BRAF, de HER2 ou de PI3K, de nouvelles translocations telles que KIF5B-RET. Ces anomalies moléculaires sont associées à des populations bien particulières d'où le principe d'une thérapeutique personnalisée pour chaque malade « traiter le malade et ne pas la maladie ». (Figure 15, 16,17, 17').

Tableau 2 Principales caractéristiques démographiques des patients porteurs d'anomalies moléculaires. Seules les molécules avec * ont une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les autres molécules sont accessibles dans des essais cliniques.

Cible	Traitements	%	Caractéristiques
<i>EGFR</i>	Erlotinib*, gefitinib* afatinib*	10 %	Femmes, non-fumeurs, asiatiques (et Am. du Sud), adénocarcinomes
<i>ALK</i>	Crizotinib*, ceritinib	4 %	Hommes et femmes, quelques fumeurs, adénocarcinomes
<i>KRAS</i>	Trametinib, selumetinib	27 %	Fumeurs (G12C) et parfois non-fumeurs (G12D). Plutôt adénocarcinomes.
<i>BRAF</i>	Vemurafenib, dabrafenib	2 %	Fumeurs et non-fumeurs. Adénocarcinomes
<i>PI3K</i>	BKM120	2 %	Pas de profil particulier. Présent dans les épidermoïdes
<i>HER2</i>	Trastuzumab, afatinib	1 %	Femmes, non-fumeurs, adénocarcinomes
<i>ROS1</i>	Crizotinib, ceritinib	1 %	Hommes et femmes, faible tabagisme, adénocarcinome

Figure 15 : Fréquences et caractéristiques des anomalies moléculaires au cours du cancer bronchique en France [7].



a: In certain circumstance, e.g., poor DNA quality or low tumor cell content
b: If tested in parallel with ALK IHC

Figures 16 : Algorithme de la recherche d'anomalies moléculaires dans les carcinomes broncho-pulmonaires [48].

Tableau 3 Synthèse des différentes thérapies ciblées des CBNPC disponibles en 2015.
Summary of different targeted therapies available in 2015 in non-small-cell lung cancer.

Mutation cible	Molécules actives et disponibilités
Mutations de l' <i>EGFR</i>	TKI 1 ^{re} et 2 ^e génération : AMM en 1 ^{re} ligne Erlotinib ^a Gefitinib Afatinib TKI de 3 ^e génération (actifs sur la mutation T790M) Rociletinib : ATU en 2 ^e ligne en attente
Translocation <i>ALK</i>	AZD9291 : ATU en 2 ^e ligne ; essai phase I en 1 ^{re} ligne en cours Crizotinib : AMM en 2 ^e ligne et AMM en 1 ^{re} ligne en attente en Europe Ceritinib : AMM si progression sous crizotinib
Réarrangement <i>ROS1</i>	Alectinib : essai phase II ; Essai phase III en cours
Amplification <i>MET</i>	Crizotinib : programme ACSé (cohorte fermée). ATU en attente
Réarrangement <i>RET</i>	Erlotinib + onartuzumab : essai phase III négatif (METLung)
Mutations <i>KRAS</i>	Cabozantinib : essai phase II prometteur ; attente phase III Selumetinib + docetaxel : essai phase III en cours (SELECT-1) Trametinib : essai phase II négatif
Mutation <i>BRAF V600E</i>	Vemurafenib : programme ACSé : inclusion en cours Dabrafenib + trametinib : essai phase II en cours
Activation de la voie PIK3CA	Buparlisib : essai phase II négatif (BASALT-1)
Mutation et amplification <i>HER2</i>	Aucune molécule active actuellement

^a L'erlotinib a également l'AMM pour tous les CBNPC en nième ligne et en maintenance.

Figures 17: anomalies moléculaires et leurs thérapies ciblées dans les carcinomes bronchopulmonaires [47]

Dans notre étude, 10 patients ayant bénéficié d'une étude de biologie moléculaire à la recherche des anomalies du gène EGFR. Seulement 3 malades de sexe féminin avaient une anomalie moléculaire du gène EGFR soit 30% des cas dont 2 cas avaient une délétion au niveau de l'exon 19 et un cas avait une mutation de l'exon 21. Ces résultats sont proche de ceux retrouvés dans la littérature (tableau 21).

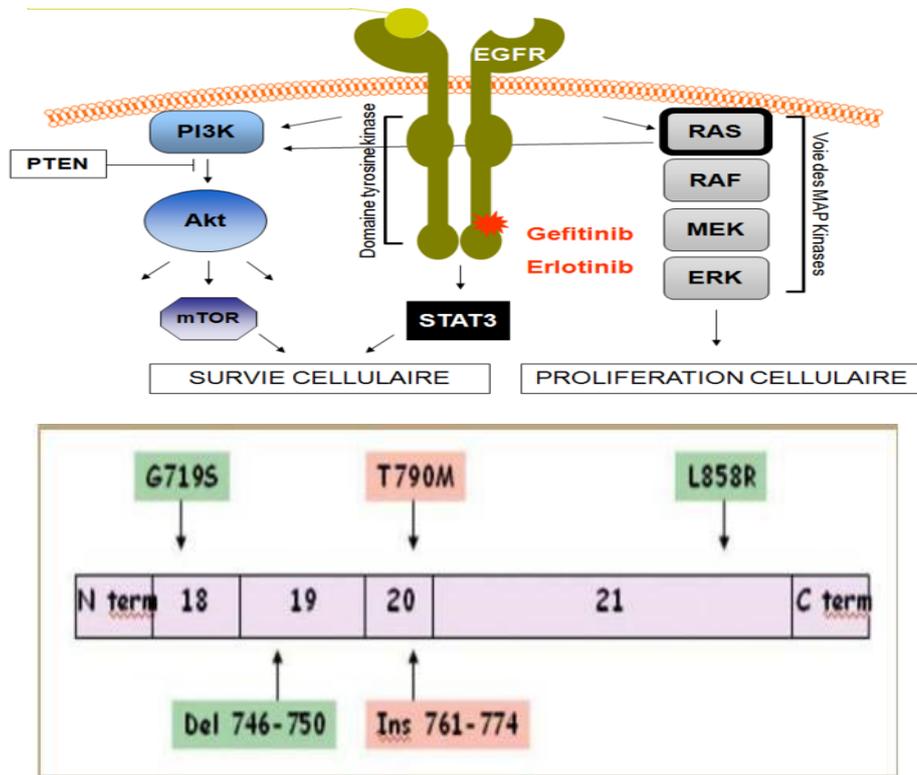


Figure 17' : les voies de signalisation d'EGFR impliquant PI3K et MAPK et la localisation des mutations les plus communes de l'EGFR dans les exons 18 à 21 codant pour le domaine tyrosine kinase [47]

Tableau 21 : comparaison de nos résultats et ceux de la littérature concernant les cas EGFR muté.

	Paik, PK 2012 [39]	S Gahr,2013 [40]	Yoshizawa, 2013[41]	Notre étude
Nombre de cas	675	1201	167	10
Pays	USA	Allemagne	Japon	Maroc
Moyen d'âge	63 ans	58 ans	65.4 ans	56.6 ans
Sexe	26%F/21%H	17.4%F/5%H	51.6%F/48.4%H	100% F
Tabagisme	Non 38%	Non 24.4%	Non 44.7%	Non 100%
Fréquence d'anomalie de l'EGFR	24.3% (164/675)	9.8% (118/1201)	53.9% (90/167)	30% (3/10)
Délétion de l'exon 19	56%	61.9%	53.3%	66.7%
Mutation de l'exon 21	43%	33.1%	40%	33.3%

G. Données thérapeutiques et évolutives :

L'objectif de la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patient afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes engendrés par la maladie. Il existe divers traitements, pour divers types de cancer du poumon. Pour choisir un traitement adéquat, on tiendra compte de :

- Type histologique du cancer.
- Ses caractéristiques biomoléculaires.
- L'âge et de l'état de santé général du patient.
- Stade de la maladie.

	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	☑		
Stade IB	T2 N0	☑		○
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	☑	○	☑
Stade I ou II Non opérable			☑	○
Stade IIIA	T3 N1	☑	○	○
	T1,3 N2	○	○	○
	T4 N0,1		☑	☑
Stade IIIB	Tous T, N3		☑	☑
	T4, N2		☑	☑
Stade IV ⁵	Tous T, N, M1			☑

☑ Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;
○ Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.

Pour les stades où la chirurgie est le traitement de référence, certaines situations particulières ne doivent pas remettre en cause à titre systématique l'opérabilité du patient :

- **Un antécédent de cancer pulmonaire ou extrapulmonaire**, qu'il soit synchrone ou antérieur au cancer du poumon, ne constitue pas en soi une contre-indication à la chirurgie à visée curative d'un cancer du poumon non à petites cellules.
- **L'âge du patient** seul n'est pas un critère suffisant pour réfuter une chirurgie. Néanmoins, chez les patients les plus âgés, une évaluation oncogériatrique est nécessaire et permettra d'établir les possibilités ou non d'une chirurgie, en tenant compte également de ses antécédents et comorbidités.

Figure 18 : Modalités thérapeutiques d'un cancer du poumon non à petites cellules

[42]

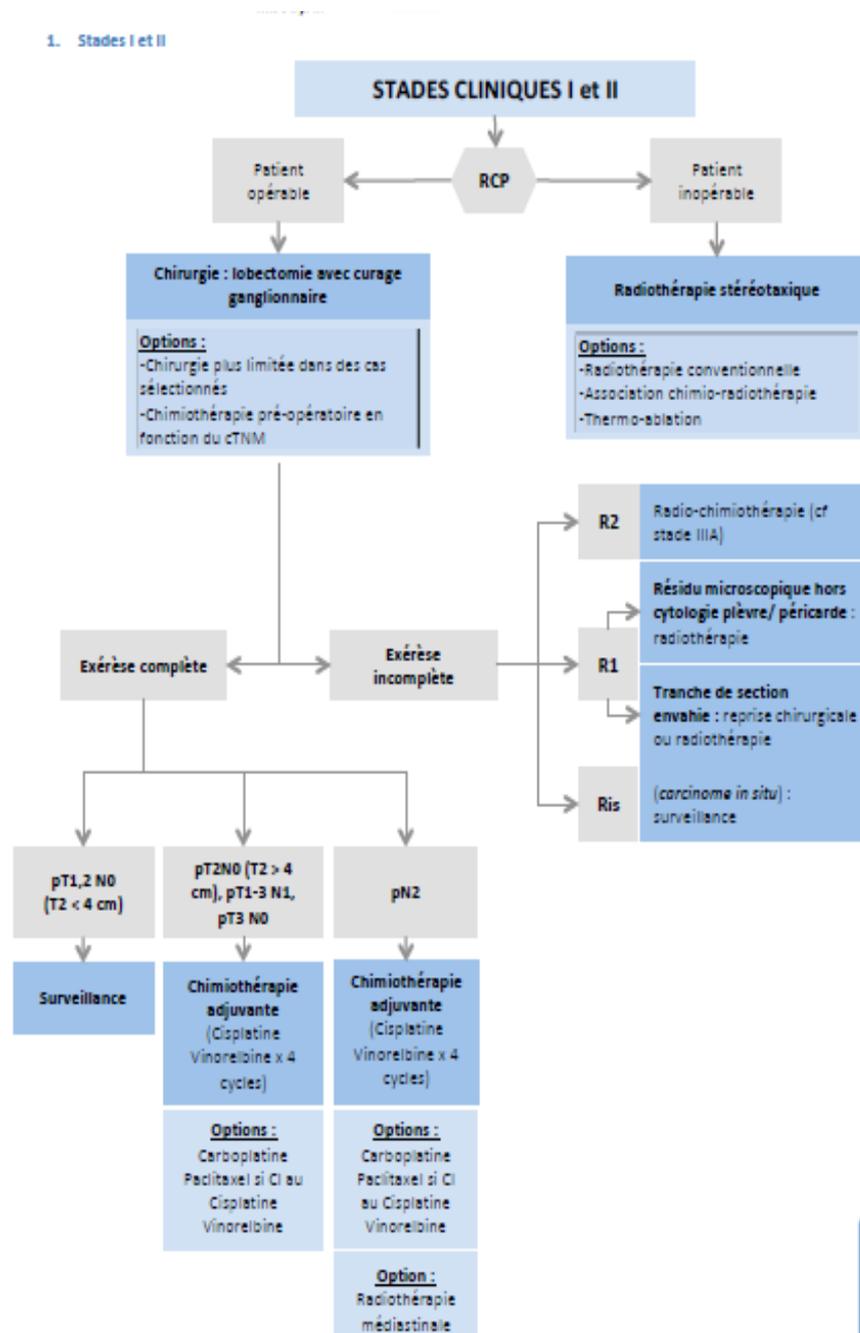
Dans notre étude 30 patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical soit 8% des cas. Ces malades avaient des stades localisés de leur maladie (stade I dans 3% des cas/stade II dans 3.7% des cas/stade III dans 1.3% des cas). Le type histologique de ces cas était répartis entre 20 adénocarcinomes (5.4%), 5 carcinomes épidermoïdes (1.3%) et 5 tumeurs carcinoïdes (1.3%).

En comparant nos résultats avec ceux des autres séries, on note une différence dans le taux des malades opérés, ceci est expliqué par le fait que la plupart de nos malades étaient diagnostiqués à des stades métastatiques et ayant bénéficié essentiellement d'un traitement systémique par chimiothérapie. Le tableau 22 résume la comparaison entre nos résultats et ceux retrouvés dans la littérature.

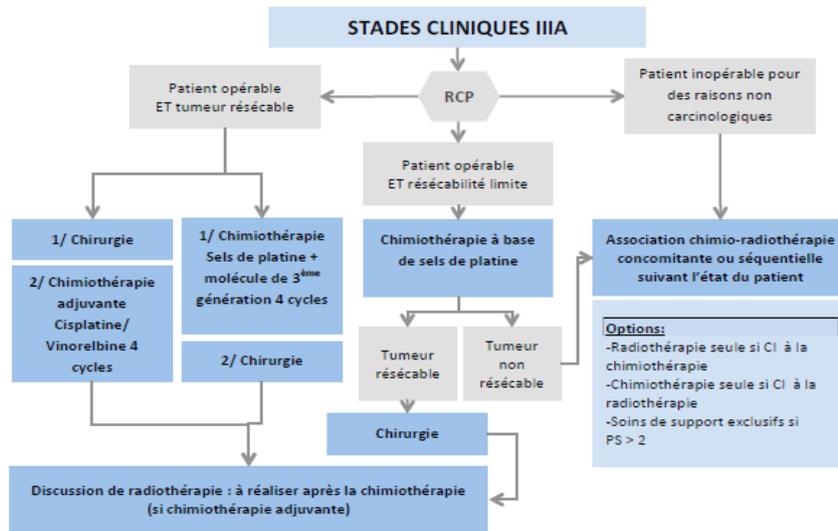
Tableau 22: les modalités thérapeutiques utilisées dans les différentes séries

	DURSUN[44]	S Aniked [43]	Cadelis [14]	Notre série
Chirurgie	27.6%	8,14%	48%	8%
Chimiothérapie exclusive	52.6%	70.86%	25,5%	68%
Chimiothérapie adjuvante	3.9%	8.14%	22.6%	2.5%
Chimiothérapie néoadjuvante	0%	0%	0%	0%
Radio-chimiothérapie concomitantes	18.4%	0%	0%	15.75%
Radiothérapie exclusive	19.7%	0%	2.8%	0%
Erlotinib (anti-EGFR ITK))	-	2%	-	0.25%
Palliatif	-	21%	21.7%	5%

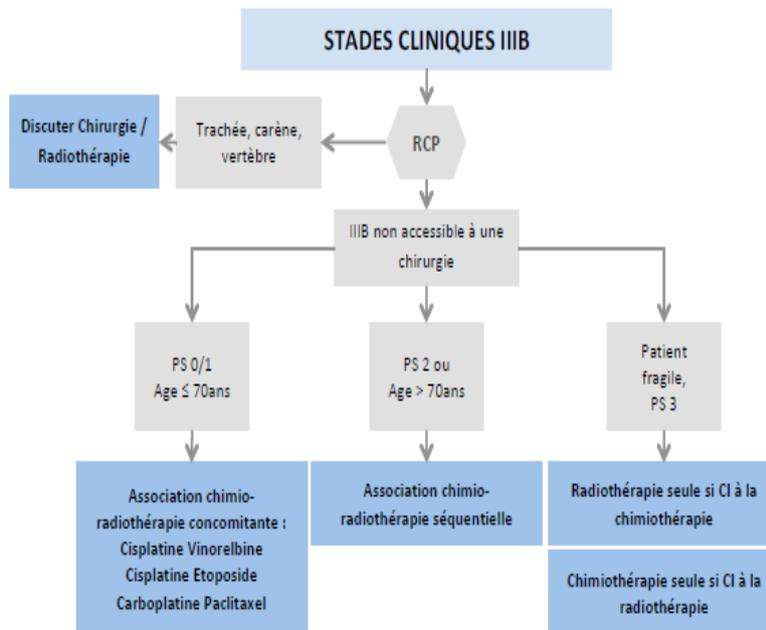
Figures 19 : Arbres décisionnels dans la prise en charge des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules selon le stade [42] :

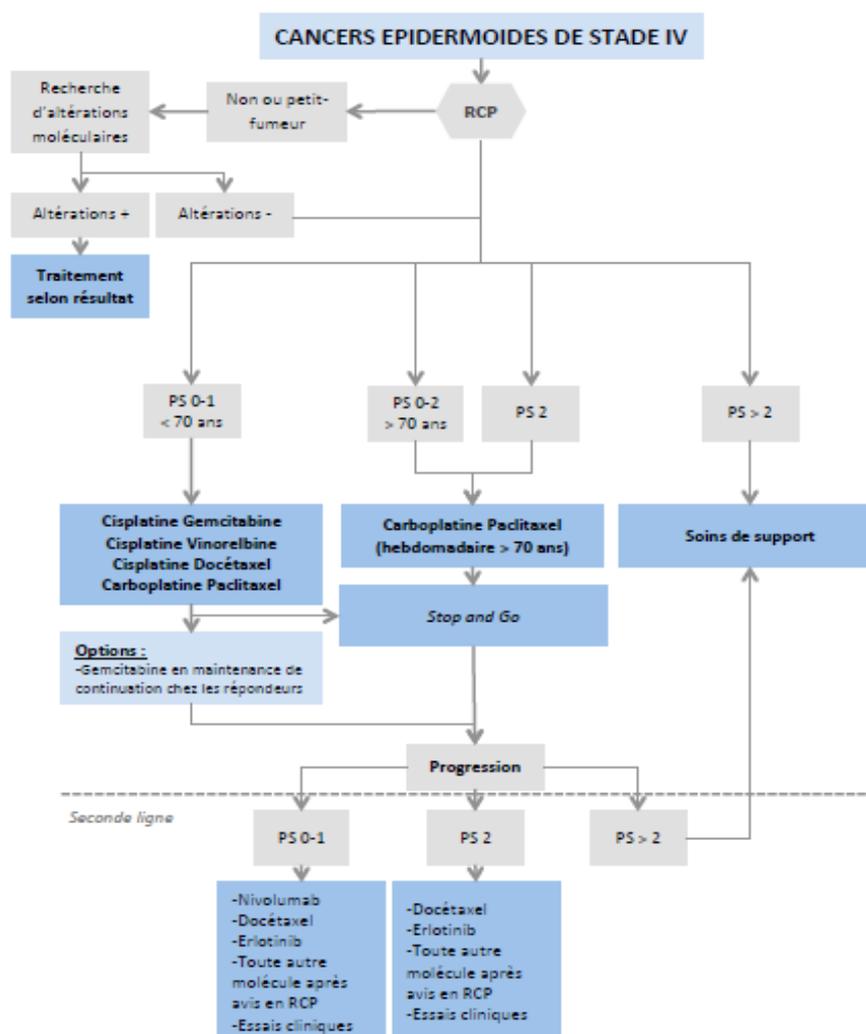


2. Stades cIIIA

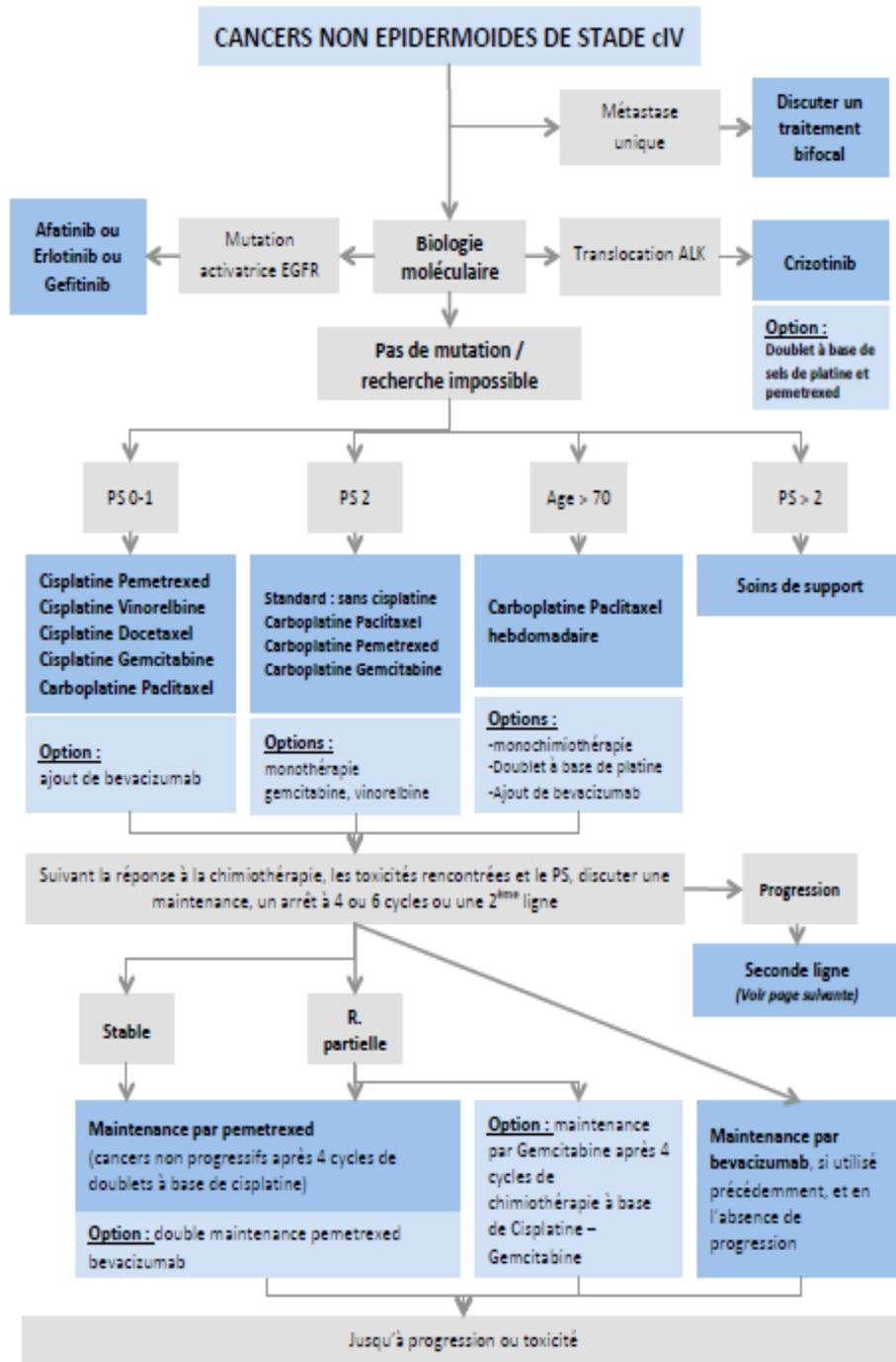


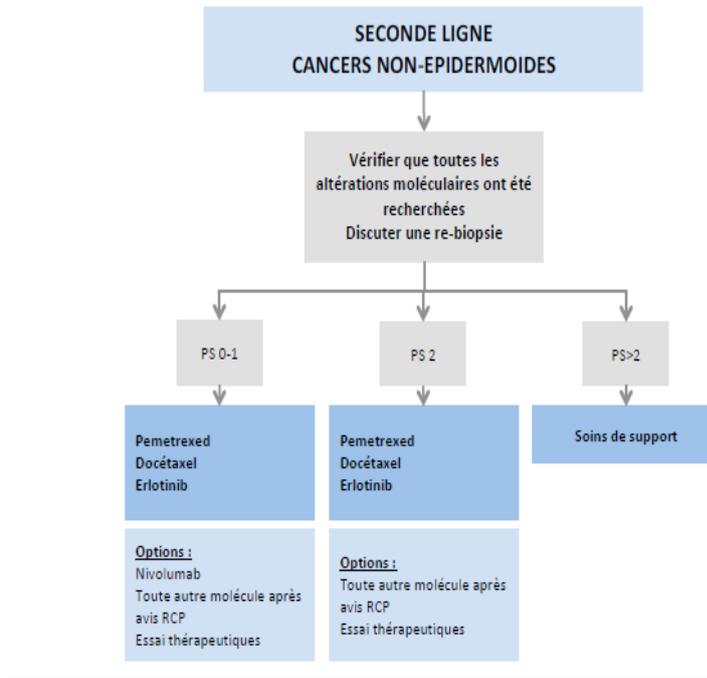
3. Stades IIIB



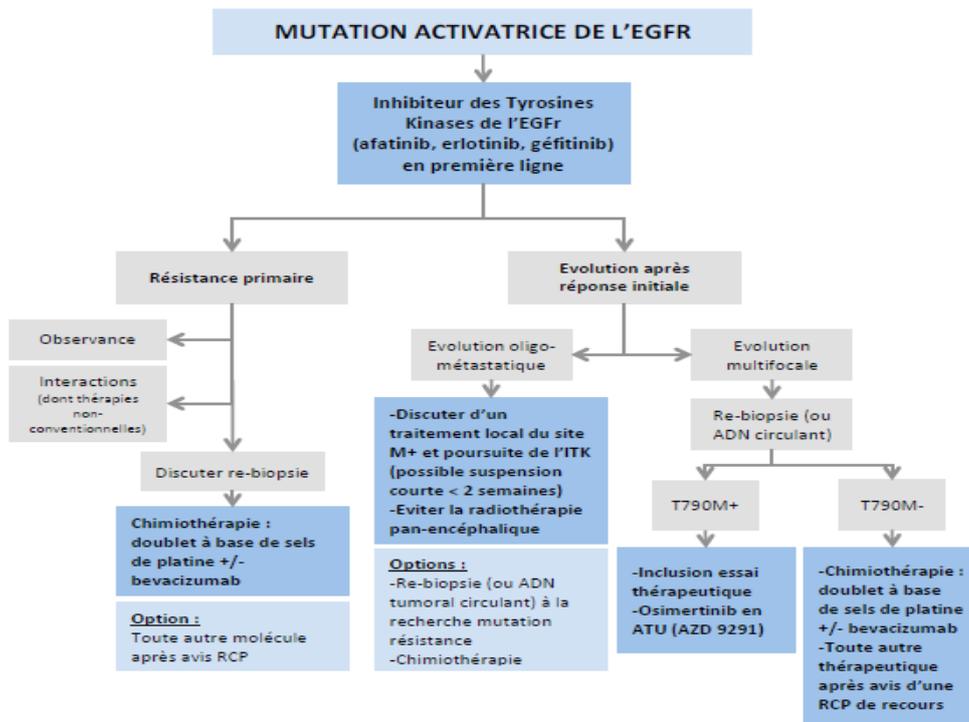


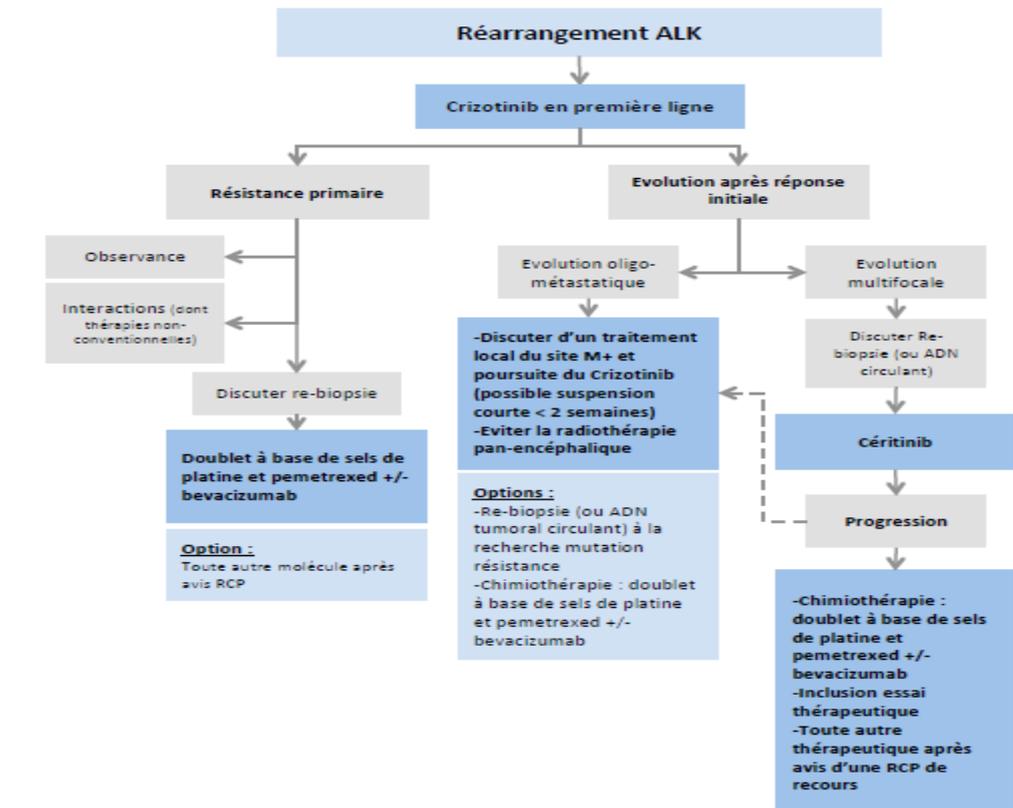
6. Stade IV / NON épidermoïde / 1^{ère} ligne et maintenance





8. Mutation EGFR





⇒ Carcinomes à petites cellules (CPC) [46]:

La chimiothérapie est le traitement de référence parce que le CPC est fréquemment métastatique. Elle est fondée sur le doublet sel de platine /étoposide. Il est recommandé de proposer aux patients présentant lors du diagnostic un stade limité, l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie thoracique selon une modalité concomitante (la radiothérapie cible la tumeur primitive et le médiastin). L'irradiation cérébrale prophylactique est indiquée chez les patients en rémission complète après chimiothérapie quel que soit le stade initial de la maladie, la dose standard est de 25 grays en 10 fractions de 2,5 grays.

La prise en charge de nos patients ayant un CPC concorde bien avec ces recommandations. 46.8% des patients porteurs d'un CPC avaient bénéficié d'une chimiothérapie exclusive, 43.8% patients d'une radio-chimiothérapie concomitante et 9.4% patients ayant reçu un traitement palliatif.

CONCLUSION

Le cancer broncho-pulmonaire constitue un problème majeur de santé publique. Il s'agit de la première cause de décès par cancer chez l'homme au Maroc et dans le monde. Son incidence continue d'augmenter compte tenu des habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes et chez les femmes.

Le diagnostic du cancer broncho pulmonaire repose sur l'association d'une symptomatologie clinique évocatrice, une imagerie thoracique suspecte et une preuve histologique.

Le type histologique le plus fréquent est le cancer bronchique non à petites cellules avec prédominance des adénocarcinomes.

Ce diagnostic est généralement porté sur des prélèvements biopsiques de petite taille, pour cela des études récentes ont proposées un algorithme de diagnostic des carcinomes non à petites cellules du poumon, en se basant sur un panel d'anticorps spécifique et minimal.

C'est un cancer curable si diagnostiqué à un stade précoce, mais malheureusement la grande majorité des patients (80%) se présentent avec une maladie métastatique d'emblée.

Malgré le pronostic globalement mauvais, des progrès ont été réalisés dans la standardisation de sa prise en charge avec une meilleure personnalisation du traitement, à la fois plus court, moins toxiques et bien ciblé.

Nous concluons que le pathologiste joue un rôle primordial dans la chaîne de la prise en charge des malades porteurs de carcinomes broncho-pulmonaires et il doit obtenir le maximum d'informations à partir de la biopsie de la tumeur :

- Classification morphologique.
- Classification immunohistochimique.
- Orientation et qualification des tissus pour analyse moléculaire.
- Stadification.
- Facteurs pronostiques.

RESUME

LES CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES : aspects épidémiologiques,
histologiques, immunohistochimiques et évolutifs
(À propos d'une série de 399 cas)

Introduction :

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès chez l'homme dans le monde. Son incidence continue d'augmenter compte tenu des habitudes tabagiques actuelles chez des sujets de plus en plus jeunes et chez les femmes.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique d'une série de 399 cas de carcinomes broncho-pulmonaires diagnostiqués au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, au CHU Hassan II de Fès. La période d'étude s'étale du mois de janvier 2011 au mois de décembre 2016 (6 ans).

Cette analyse a porté sur les caractéristiques radio-cliniques, anatomopathologiques, immunohistochimiques, thérapeutiques et évolutifs des patients atteints de carcinomes broncho-pulmonaires dans notre région.

Résultats :

L'âge moyen était de 58,9 ans avec prédominance masculine dans 79.1% des cas (sexe ratio= 3.8). 75% des malades étaient tabagiques. La symptomatologie clinique était dominée par la douleur thoracique (72%) et la toux (69%). Le score de performance était \leq à 2 dans 84% des cas. Les stades cliniques localement avancés (III) et métastatiques (IV) étaient les plus fréquents, représentant respectivement 12% et 82%.

Selon la classification OMS 2015, les adénocarcinomes étaient les plus fréquents dans notre série, ils représentaient 66% des cas. Les carcinomes épidermoïdes représentaient 18% des cas, les tumeurs neuroendocrines 11% des cas, les carcinomes non à petites cellules sans autre spécificité (NOS) 2% des cas.

Sur le plan immunohistochimique, l'expression de la CK7 est plus sensible (93%) et moins spécifique (34%) et le TTF1 a une sensibilité de 58 % et une spécificité de 98% dans le diagnostic des adénocarcinomes. L'anticorps anti-P63 semble être les plus utiles pour les carcinomes épidermoïdes avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 99.69%.

30 patients étaient opérés dont 9 cas avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, 2 cas une radiothérapie et 2 cas une radio-chimiothérapie concomitante. Une chimiothérapie exclusive était indiquée chez 251 malades soit 68% et une radio-chimiothérapie concomitante (RCC) chez 58 patients soit 15,75% des cas.

La mutation EGFR était retrouvée chez 3 malades, prédisant une sensibilité aux inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Après un suivi médian de 11 mois [3-28 mois], la médiane de survie globale était de 23 mois. Les taux de survie globale étaient de 50% à 23 mois.

En analyse univariée, 5 facteurs ont été statistiquement associés à la survie globale. Ces facteurs sont le type histologique, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le stade de la maladie et le score de performance.

En analyse multivariée, on a noté que seul le score de performance (OMS), la taille tumorale et le stade de la maladie qui restent statistiquement associés à une meilleure survie.

Conclusion :

Dans notre expérience les stades localement avancés et métastatiques sont les plus fréquents avec une survie moyenne réduite vu les délais du diagnostic et de la prise en charge, ce qui rejoint les données de la littérature.

REFERENCES

- [1] Danel C., J Roussel et A. Fabre. Le rôle de l'anatomopathologiste en oncologie thoracique : classification, gestion des prélèvements. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2013 ; 5, 325–330.
- [2] Lantuéjoul S., D. Salameire, E. Brambilla. Evolution de la classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *La Lettre du Cancérologue*, 2011 ; 6 : 376–502.
- [3] Lantuéjoul S., D. Salameire, E. Brambilla. Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2011 ; 3, 295–301.
- [4] J.-P. Sculier : Classification TNM du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Volume 6, Issue 4, September 2014, Pages 388–394.
- [5] Brambilla E., S. Lantuejoul. Nouvelle classification des cancers pulmonaires : application aux prélèvements biopsiques de petite taille. *Annales de pathologie*, 2010 ; 305 : 560–563.
- [6] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- [7] Épidémiologie du cancer bronchique : des considérations générales à l'aspect moléculaire/ Epidemiology of lung cancer : from general to molecular considerations ; J. Mazières, *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 305–310.
- [8] International Agency for Research on Cancer: Cancer incidence and mortality worldwide in 2012. Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>.
- [9] E. Quoix, E. Lemarié : Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Revue des Maladies Respiratoires – Volume 28, Issue 8, Oct 2011*, Pages 1048–1058.
- [10] M. Locatelli-Sanchez, S. Couraud, P.-J. Souquet : Épidémiologie du cancer bronchique : données actuelles. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, Volume 7, Issue 4, November 2015, Pages 285–289.

- [11] Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008–2012 (édition 2016) : http://www.irc.ma/wpcontent/uploads/2016/02/RegistredesCancersdelaRe%CC%81gionduGrandCasablanca_2008_2012_WEB.pdf.
- [12] A. Ben Amar, I. Yangui, W. Ketata [et al]: Contribution à l'étude du cancer bronchique primitif dans le service de pneumologie de Sfax (Tunisie). *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 29, Supplement 1, January 2012, Page A162.
- [13] E.M. Ndiaye, N.O. Touré, K. Thiam, M.F. Cissé, A. Diatta Difficultés diagnostiques et de prise en charge des cancers broncho–pulmonaires primitifs (CBPP) dans le service de pneumologie du CHNU de Fann. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, Supplement, January 2015, Page A92.
- [14] G. Cadelis, S. Kaddah, B. Bhakkan, M. Quellery, J. Deloumeaux: Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008—2009 du registre des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 30, Issue 7, September 2013, Pages 537–548.
- [15] M. Inoue et al: Clinicopathological characteristics and surgical results of lung cancer patients aged up to 50 years: The Japanese Lung Cancer Registry Study 2004, *Lung Cancer* 83 (2014) 246– 251.
- [16] Vineis P, Airoidi L, Veglia P, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al: Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005;330:277–9.
- [17] L Thiberville, C Paris : Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs *EMC – Pneumologie*, Volume 1, Issue 1, January 2004, Pages 7–18.
- [18] F. Barlesi ,P. Tomasini, C. Fournier, L. Greillier : Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique .*Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 341–345 .
- [19] Nilendu C Purandare and VenkateshRangarajan, Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Apr–Jun; 25(2): 109–120. Doi: 10.4103/0971–3026.155831.

- [20] Julio Sánchez de Cos Escuína,b,* , José AbalArcac, Rosario MelchorÍñiguez, Tumor, node and metastasis classification of lung cancer - M1a versusM1b - Analysis of M descriptors and other prognostic factors. *Lung Cancer* 84 (2014) 182–189.
- [21] P da Costa Souza et al. Different morphology, stage and treatment affect immune cell infiltration and long-term outcome in patients with non-small-cell lung carcinoma. *Histopathology* 2012, 61, 587–596. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04318.x.
- [22] Mansuet-Lupo, Antonio Bobbio, Hélène Blons et al. The new histologic classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status, The experience of a French Cohort. *CHEST* September 2014, 146/3.
- [23] Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK : Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(5Suppl):e121S–41S.
- [24] M.A. Nech, M.M. OuldAbdoullahSejad, S.A. Dahdi: Le cancer du poumon à Nouakchott. Expérience du service de pneumologie *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 29, Supplement 1, January 2012, Page A145.
- [25] V. Westeel, L. Verdoni : Recommandations nationales INCa-SPLF sur le bilan initial d'un cancer du poumon. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2012) 4, p 474–478.
- [26] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Geisinger KR, Beer D, Powell CA, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multi-disciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011;6:244–85.
- [27] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, GeisingerKR, Yatabe Y, et al. Lung cancer diagnosis in small biopsies and cytology: implications of the 2011 IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668–84.

- [28] Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusu-milli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2014;27:690—700.
- [29] Esther Conde,¹ B_barbara Angulo,¹ Elisa Izquierdo, The ALK translocation in advanced non-small-cell lung carcinomas: preapproval testing experience at a single cancer centre. *Histopathology* 2013, 62, 609-616.
- [30] Annamaria Cadioli, MD,* Giulio Rossi, MD, PhD, w Matteo Costantini, MD, z: Lung Cancer Histologic and Immunohistochemical Heterogeneity in the Era of Molecular Therapies. *Am J Surg Pathol* _ Volume 38, Number 4, April 2014.
- [31] Russell PA., Barnett, SA. Walkiewicz, M. Wainer, Z. Conron, M. Wright, GM. Gooi, J. Knight, S. Wynne, R. Liew, D. John. Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. *J Thorac Oncol*, 2013 ; 8 : 461-468.
- [32] Maria Alsinaa,* , Rafael Marcos-Gragera b, Jaume Capdevila a: Neuroendocrine tumors: A population-based study of incidence and survival in Girona province, 1994-2004, *Cancer Epidemiology* 35 (2011) e49-e54.
- [33] Nazim Benzerdjeb,¹ Pascal Berna² and Henri Sevestre¹: GLUT1: A novel tool reflecting proliferative activity of lung neuroendocrine tumors?, *Pathology International* 2017; 67: 32-36.
- [34] Mlika M., A. Ayadi-Kaddour, S. Boudaya, S. Laabidi, H. Boussen et F. El Mezni. La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par la Société Thoracique Américaine et la Société Respiratoire Européenne: De nouvelles recommandations pour une meilleure prise en charge. *La Tunisie Médicale*, 2013 ; 91 : 293-299.

- [35] Koh J, Go H, Kim M-Y, Jeon Y K, Chung J-H, Chung D H: A comprehensive immunohistochemistry algorithm for the histological subtyping of small biopsies obtained from non-small cell lung cancers. *Histopathology* 2014, 65, 868-878. DOI: 10.1111/his.12507.
- [36] Justin A Bishop¹, Julie Teruya-Feldstein²: p40 (DNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Modern Pathology* (2012) 25, 405-415.
- [37] Julio Sánchez de Cos Escuín: Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Lung Tumors. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(9):392-396.
- [38] William D. Travis, Testing for Neuroendocrine Immunohistochemical Marker Should Not Be Performed in Poorly Differentiated NSCCs in the Absence of Neuroendocrine Morphologic Features according to the 2015 WHO Classification. *Journal of thoracic oncology*, February 2016 Volume 11, Issue 2, Pages e26-e27
- [39] Paik PK, Johnson ML, D'Angelo SP, Sima CS, Ang D, Dogan S, Miller VA, Ladanyi M, Kris MG, Riely GJ (2012) Driver mutations determine survival in smokers and never-smokers with stage IIIB/IV lung adenocarcinomas. December 2012, *Cancer* 118(23): 5840-5847.
- [40] S Gahr^{*,1,2,11}, R Stoehr^{3,11}, E Geissinger^{4,11}, EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice, *British Journal of Cancer* (2013) 109, 1821-1828 | doi: 10.1038/bjc.2013.511
- [41] Yoshizawa, A., S. Sumiyoshi, M. Sonobe, M. Kobayashi, M. Fujimoto, F. Kawakami, T. Tsuruyama, WD. Travis, H. Date, H. Haga. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*, 2013 ; 8 : 52-61.
- [42] Référentiels Auvergne---Rhône---Alpes en oncologie thoracique : cancers bronchique non à petite cellules, 12^{ème} édition, Mise à jour 2016.
- [43] S. Aniked, N. Amangar, S. Ebongue, I. Rhorfi et al : La prise en charge des cancers bronchiques primitifs : expérience du service de pneumologie à l'HMIMV de Rabat. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 30, Supplement 1, January 2013, Page A82.

- [44] A Bema DURSUN,¹ Leyla MEMI ·,² Ayse DURSUN,² HiilyaBAYIZ,¹ Mine OZKUU : Clinical Importance of Correlations Between p53 Immunoreactivity and Clinicopathological Parameters in Lung Carcinoma. *pathology oncology research*, Vol 5, No 4, 1999.
- [45] C. Massabeau, A. Laprie, J.-M. Bachaud : Les progrès de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers bronchiques. Prise en charge des stades précoces. *Rev Mal Respir Actual* 2009 ; 1 : 386–392.
- [46] J.-L. Pujol : Cancer bronchique à petites cellules recommandations thérapeutiques et nouvelles voies de recherche. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2015) 7, p 423–432.
- [47] Cécile Hamarda, Anne-Marie Ruppert^{a,b}, Armelle Lavole^b, Nathalie Rozensztajn^b, Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, hors immunothérapie. *Annales de pathologie* (2016) 36, 63—72.
- [48] Hua-Lin Kao^{a,b,c,1}, Yi-Chen Yeh^{a,b,1}, Chin-Hsuan Lina^d, Diagnostic algorithm for detection of targetable driver mutations in lung adenocarcinomas: Comprehensive analyses of 205 cases with immunohistochemistry, real-time PCR and fluorescence in situ hybridization methods. *Lung Cancer* 101 (2016) 40–47.
- [49] Kazuki Takada^{a,b,*}, Tatsuro Okamoto^a, Gouji Toyokawa^a, The expression of PD-L1 protein as a prognostic factor in lung squamous cell carcinoma. *Lung Cancer* 104 (2017) 7–15.
- [50] A. Boucly : Les essais cliniques peuvent-ils améliorer la survie globale du cancer bronchique ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2014) 6, 118–120.
- [51] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–49.
- [52] Sylvie Lantuejoul^{a,*b}, Isabelle Rouquette^c, Elisabeth Brambill^{a,b,d}, William D. Travis, Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Annales de pathologie* (2016) 36, 5—14.
- [53] Jean-Michel Vignaud, Carcinomes épidermoïde, basaloïde et adénoquameux pulmonaires. *Annales de pathologie* (2016) 36, 15—23.

- [54] Isabelle Rouquette Lassalle, Tumeurs neuroendocrines pulmonaires et lésions préneoplasiques. *Annales de pathologie* (2016) 36, 34—43.
- [55] Marie-Christine Copin, Carcinome à grandes cellules, carcinome lymphoepithelioma-like, carcinome NUT. *Annales de pathologie* (2016) 36, 24—33.
- [56] Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, Motoi N, Sima CS, RielyGJ, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinouslepidicpredominant invasive adenocarcinoma of the lung in patientswith stage I disease. *Am J SurgPathol*2014;38:448-60.