



# Impact de la réalisation d'une endoscopie bronchique après une première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un CBNPC de stade IV sur la survie globale

Charlotte Trouvé

## ► To cite this version:

Charlotte Trouvé. Impact de la réalisation d'une endoscopie bronchique après une première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un CBNPC de stade IV sur la survie globale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01219388

**HAL Id: dumas-01219388**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01219388>**

Submitted on 22 Oct 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Picardie Jules Verne  
Faculté de Médecine D'Amiens

Année 2015

Numéro: 104

**Impact de la réalisation d'une endoscopie bronchique après une  
première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un  
CBNPC de stade IV sur la survie globale**

Thèse pour le Doctorat de Médecine (Diplôme de Pneumologie)

Présenté en Séance Publique

le 17 Septembre 2015

Par Charlotte Trouvé

Président du Jury:     Monsieur le Professeur Jounieaux Vincent

Membres du Jury:     Monsieur le Professeur Sevestre Henri  
                              Madame le Professeur Andrejack Claire  
                              Madame le Docteur Gubbler Brigitte

Directeur de Thèse:   Monsieur le Docteur Dayen Charles

## Remerciements

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie et réanimation respiratoire

Pôle "Coeur - Thorax - Vaisseaux"

Vous avez bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Soyez assurés de toute ma gratitude et de profond respect.

Tout au long de mes études, lors de ma formation théorique et pratique, j'ai eu la chance de bénéficier de vos grandes connaissances et expériences. Vous m'avez toujours accueillie avec bienveillance et disponibilité.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
(Pneumologie)

Tu me fais l'honneur de participer à ce jury.

Merci pour la qualité de ton enseignement et ton investissement dans la formation des internes.

Veux-tu trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir aidé à réaliser ce travail.

A Madame le Docteur Brigitte GUBLER

Maître de Conférences-Praticien Hospitalier  
(Immunologie)

Responsable du Centre d'Activité « Oncobiologie moléculaire »

Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »

Vous acceptez avec enthousiasme de parfaire le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Charles DAYEN

Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Chef de Service Pneumologie – Chef de Pole Oncopôle

Tu m'as fait l'honneur de diriger ma thèse et d'être à l'origine de ce sujet si passionnant.

Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ton soutien tout au long de ce travail.

Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme permanent.

Tu es un modèle pour moi.

Je t'adresse mes plus sincères remerciements et mon amitié.

## **A ma famille,**

A la mémoire de ma mère partie bien trop tôt, ton absence reste parmi mes plus grandes peines. Je pense à toi chaque jour et suis fière et heureuse de te dédier ce travail.

A toi Papa, Ben, Clarisse et Maïeul, vous avez toujours été présents pour moi et m'avez toujours encouragée. Je vous aime. Merci d'être là.

A mes grands-parents et Isabelle pour votre soutien et votre amour.

A mes oncles, tantes et cousins.

A Éric pour ta passion pour la médecine, onze ans déjà que tu m'as prise sous ton aile.

A Jack et François, Bébert et Nadine, et à toi Arlette vous faites partie de ma famille...

A Pierre et Christiane, pour avoir été présents et attentionnés à mon égard.

A Guillaume pour m'avoir accompagnée pendant ces 5 années. Merci de m'avoir supportée au quotidien, de m'avoir épaulée et encouragée. Merci pour ton soutien de chaque instant.

A Stéphanie Trudel, Nathalie Trouillet et Nazim, Estelle, Ugo, Claire Poulet qui m'ont aidée durant cette thèse.

A l'équipe médicale de Saint Quentin : Rémi, Isabelle, Manu, Houcine...

A Youcef merci pour ta joie de vivre. Ces heures de covoiturage passées ensemble m'ont appris à te connaître. Tu es unique !

## **A tous mes amis,**

A Virginie, merci pour ce long chemin passé ensemble de la 6ème à maintenant. La médecine n'aurait pas été pareille sans toi.

A la « meilleure promo » et à Florence sans qui ces 4 ans n'auraient pas été les mêmes.

A Romain et Benoît, merci pour tous ces moments passés ensemble qui scellent notre amitié à jamais.

A Eva, Caro et Camille merci d'être toujours présentes malgré la distance.

A Flavie et Laurie pour votre amitié depuis toutes ces années.

A Emilie, Alexis, Alice, Raphael, Ben et Sascha, Vincent, Sergio, Astrid, Marie, Adeline et Antoine, Laetitia pour tous ces bon moments passés ensemble.

A mes co-internes passés et actuels.

## Résumé

**Introduction:** En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est estimée en 2012 à 39495 nouveaux cas. C'est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>e</sup> chez la femme avec une majorité de diagnostic posé à un stade métastatique (40-55%). Actuellement il n'y a pas de recommandation claire sur la place de l'endoscopie bronchique à la réévaluation après traitement. L'objectif principal de cette étude est de rechercher s'il existe un intérêt à la réalisation de la fibroscopie bronchique après une première ligne de chimiothérapie.

**Matériel et Méthode:** Tous les patients porteurs d'un cancer bronchique non petite cellule (CBNPC) de stade IV et dont le diagnostic était porté par fibroscopie bronchique entre janvier 2014 et avril 2015 dans les services de Pneumologie du CHU d'Amiens, du CHG d'Abbeville et du CHG de Saint Quentin étaient inclus. Le critère de jugement principal était le décès ou la progression.

**Résultats:** De Janvier 2014 à Avril 2015, 26 patients porteurs d'un CBNPC de stade IV ont été inclus de façon prospective. Une discordance entre le scanner et la fibroscopie bronchique a été retrouvé chez 16 patients soit 61,5%. Nous avons montré que lorsqu'il existait une réponse objective (RO) sur les deux examens la survie était meilleure que lorsqu'il existait une RO sur le TDM seul ( $p=0,011$ ). Les patients en RO avaient une moyenne de survie de 405,3 jours  $\pm$  31,7 [343,1-467,5] vs de 247,71 jours  $\pm$  33,1 [182,7-312,6] respectivement. Les patients qui présentaient une progression scannographique seule avaient une moyenne de survie de 281,4 jours  $\pm$  35,7 [211,3-351,4] vs sur les deux examens 181  $\pm$  21,5 [139,3-223,6] sans toutefois atteindre la significativité.

**Conclusion:** Nous avons démontré que la fibroscopie bronchique est utile à la réévaluation en terme de pronostic de la maladie. Cet examen pourrait permettre d'affiner les stratégies de maintenance et de mieux cibler les populations qui peuvent en bénéficier.

**Mots Clés:** cancer bronchique non a petite cellule, Fibroscopie bronchique, survie globale, réévaluation, histologie, biologie moléculaire.

## **Summary**

**Introduction :** In France, in 2012, 39495 new cases of broncho pulmonary cancer were detected . It is the second most common cancer in men and the third in women with a majority of cases diagnosed at a metastatic stage (40 – 55%). Currently, no clear recommendations exist regarding the use of bronchial endoscopy in the revaluation following treatment. The main objective of this research is to determine the use in carrying out bronchial fibroscopy after the first chemotherapy session.

**Equipment and method :** All patients suffering from non-small-cell-lung-carcinoma (NSCLC) at stage IV, and who were diagnosed by bronchial fibroscopy between January 2014 and April 2015 by the Respiratory medicine departments at CHU d'Amiens, CHG in Abbeville and the CHG in Saint Quentin, were included. The main judgement criteria were death or progression.

**Results :** From January 2014 to April 2015, 26 patients diagnosed with NSCLC at stage IV were prospectively included. A discrepancy between scanner and bronchial fibroscopy was found in 16 patients, 61,5%. According to the tests taken into consideration, a significant difference existed in terms of global survival whether it be with the patients with objective response (OR) ( $p=0,011$ ) or those in progression (P) ( $p=0,003$ ). The OR patients who showed a coherence between the two tests had an average survival rate of 405,3 days  $\pm$  31,7 [343,1-467,5] compared to those with solely a scanning response of 247,71 days  $\pm$  33,1 [182,7-312,6]. Patients who showed a P scanning only had an average survival of 281,4 days  $\pm$  35,7 [211,3-351,4] compared to bronchial fibroscopy only of 262 days  $\pm$  31,2 [200,9-390,2].

**Conclusion :** Bronchial fibroscopy has been proved to be useful during revaluation in terms of pronostics of the illness. This test could allow maintenance strategies to be refined in order to better target the populations who could benefit from it.



## **TABLES DES MATIERES**

I/ INTRODUCTION	11
1) Epidémiologie	11
2) Prise en charge des patients atteint par un CBNPC de stade IV	12
2.1) <i>Bilan initial</i>	12
2.2) <i>Prise en charge thérapeutiques</i>	12
2.3) <i>Réévaluation scannographique</i>	13
3) L'endoscopie bronchique	15
3.1) <i>Généralités</i>	15
3.2) <i>La place de l'endoscopie bronchique en cancérologie</i>	16
3.3) <i>Morbi-Mortalité</i>	16
4) Anatomopathologie	17
4.1) <i>Généralités</i>	17
4.2) <i>Techniques anatomopathologiques</i>	18
4.2.1) <i>La fixation</i>	18
4.2.2) <i>L'impregnation et l'inclusion</i>	18
4.2.3) <i>Coupe et coloration</i>	18
5) Biologie Moléculaire	19
5.1) <i>Généralités</i>	19
5.2) <i>Technique de biologie moléculaires</i>	20
5.3) <i>Les différentes mutations et translocations</i>	20
5.3.1) <i>Mutation EGFR</i>	20
5.3.2) <i>Mutation Met</i>	20
5.3.3) <i>Mutation Kras</i>	20
5.3.4) <i>Mutation Braf</i>	20
5.3.5) <i>Mutation Her2</i>	21
5.3.6) <i>Translocation ALK</i>	21
5.3.7) <i>Translocation ROS 1</i>	22
6) Principe de l'hétérogénéité tumorale	22
II/ METHODOLOGIE	24
1) Objectif et critère de jugement	24
1.1) <i>Objectif et critère de jugement principal</i>	24

1.2) <i>Objectifs et critères de jugements secondaires</i>	24
2) Schéma de l'étude	24
2.1) <i>Evaluation endoscopique</i>	25
2.2) <i>Etude anatomopathologique</i>	26
2.3) <i>Etude de biologie moléculaire</i>	26
3) Critères d'inclusion	26
3.1) <i>Critères de non-inclusion</i>	27
3.2) <i>Critères d'exclusion</i>	27
4) Méthode de recueil des données et considération éthique	27
5) Variables étudiées liées aux patients	27
5.1) <i>Variables intrasèques</i>	27
5.2) <i>Variables extrinsèques</i>	27
5.2.1) <i>Données endoscopiques</i>	28
5.2.2) <i>Données histologiques</i>	28
5.2.3) <i>Données de biologie moléculaire</i>	28
5.2.4) <i>Traitements entrepris</i>	29
5.2.4.1) <i>Chimiothérapie</i>	29
5.2.4.2) <i>Radiothérapie</i>	29
5.2.5) <i>Réévaluation scannographique</i>	29
5.2.6) <i>Evolution des patients</i>	30
6) Méthode statistique	30
 III/ RESULTATS	 31
3.1) Présentation de la population étudiée	31
3.1.1) <i>Caractéristiques épidémiologiques</i>	31
3.1.2) <i>Diagnostic histologique</i>	31
3.1.3) <i>Biologie moléculaire au diagnostic</i>	32
3.1.4) <i>Données endoscopiques au diagnostic</i>	33
3.2) Données à la réévaluation	33
3.2.1) <i>Prise en charge thérapeutique</i>	33
3.2.2) <i>Réévaluation endoscopique des patients</i>	33
3.2.3) <i>Réévaluation moléculaire</i>	34
3.2.4) <i>Réévaluation scannographique</i>	34
3.2.5) <i>Suivi des patients</i>	34

3.3) Impact des données de l'endoscopie bronchique à la réévaluation	35
3.3.1) <i>Patients présentant une réponse objective (réponse partielle ou stabilité) à la réévaluation: sous groupe « Réponse Objective=RO »</i>	35
3.3.2) <i>Patients présentant une progression à la réévaluation: «sous groupe Progresseur= P »</i>	36
3.4) Objectifs secondaires	37
3.4.1) <i>Corrélation entre les données de l'endoscopie et le TDM</i>	37
3.4.2) <i>Corrélation entre les biopsies bronchiques et le TDM</i>	38
3.4.3) <i>Corrélation entre les biopsies bronchiques et les données de l'endoscopie</i>	38
IV/ DISCUSSION	39
1) Objectif principal	39
2) Objectifs secondaires	41
3) Commentaires de l'étude	42
4) Conclusion	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	47

## **I) INTRODUCTION**

L'incidence du cancer bronchique est en constante augmentation dans le monde. La majorité des diagnostics se font à un stade tardif métastatique (stade IV) . Le diagnostic est effectué grâce à l'apport des techniques d'imagerie (scanners, Tep scanners, IRM et scintigraphie) qui permettent une évaluation initiale de la maladie.

L'endoscopie bronchique permet une évaluation endobronchique du cancer et souvent le diagnostic histologique par l'intermédiaire des biopsies qui sont effectuées durant l'examen.

La prise en charge initiale comprend une ligne de chimiothérapie puis une réévaluation qui permettra de proposer les thérapeutiques ultérieures (maintenance ou deuxième ligne). Actuellement l'examen clé pour la réévaluation est le scanner thoracique. Parallèlement la fibroscopie bronchique est de pratique courante à ce stade. Pour autant, il n'y a pas de recommandations clairement établies concernant l'intérêt de cet acte et encore moins sur celui des biopsies à ce stade.

Il nous a semblé intéressant de faire le point sur l'intérêt de cet examen à ce stade ainsi que sur celui des biopsies. Parallèlement et du fait de l'essor de la biologie moléculaire dans ce secteur d'activité, nous avons voulu voir s'il y avait des modifications au niveau moléculaire après chimiothérapie.

### **1) Epidémiologie:**

En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est estimée en 2012 à 39495 nouveaux cas [1]. C'est le 2e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3e chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est estimé à 65 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. Ce cancer est le 4eme en terme d'incidence représentant 10,8% des nouveaux cas de cancer en France et le premier en terme de mortalité responsable de 19,7% des décès par cancer. Chez l'homme, le cancer bronchique représente la 2eme localisation en terme d'incidence (après le cancer de la prostate) mais le premier en terme de mortalité. Chez la femme le cancer bronchique reste en 3eme position après le cancer du sein et les cancers colorectaux. Cependant, il est probable que très prochainement la mortalité par cancer du poumon devienne la première cause.

En ce qui concerne les stades métastatiques, la survie à 5 ans est de 3,8% (annexe 1). 40 à 55% des cancers pulmonaires sont diagnostiqués au stade IV. Le principal facteur de risque reconnu est le tabagisme (passif ou actif) mais d'autres cancérrogènes tels l'amiante, les gaz d'échappement, le radon, le nikel, l'arsenic, le cobalt, le chrome, la silice, les rayonnements ionisants ou encore les hydrocarbures polycycliques aromatiques sont en cause.

## 2) Prise en charge des patients atteints par un CBNPC de stade IV

### 2.1) Bilan initial

A ce jour le bilan initial d'un cancer broncho-pulmonaire recommandé [2] comprend un examen scannographique (TDM) thoracique permettant de réaliser le bilan lésionnel, la stadification de la tumeur ainsi que l'extension ganglionnaire (N) , la présence d'éventuelles métastases pulmonaires (stade T ou M) et de guider le geste diagnostique.

Le diagnostic histologique sera obtenu lui par l'intermédiaire de:

- la fibroscopie bronchique de l'écho-endoscopie bronchique
- la réalisation d'une ponction sous TDM
- la ponction d'une métastase
- d'une médiastinoscopie ou d'une chirurgie exploratrice.

Un TDM abdomino-pelvien et cérébral ainsi qu'une scintigraphie osseuse vont permettre d'évaluer la présence d'éventuelles métastases. Dans certains cas (irradiation thoracique, indication chirurgicale ou doute diagnostique), une tomographie à émission de positon (TEP TDM) peut être demandée.

La fibroscopie bronchique, outre son aide au diagnostic permet une évaluation endobronchique initiale de la maladie.

### 2.2) Prise en charge thérapeutique

Le traitement de première intention varie selon les résultats anatomopathologiques retrouvés (annexe 2). En effet, s'il s'agit d'un adénocarcinome, le patient bénéficiera d'un traitement par sels de platine et pémétréxed [3] plus ou moins associé à un anti VEGF (s'il n'existe pas d'envahissement des gros vaisseaux médiastinaux). Pour les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde, le traitement peut être un sel de platine avec une taxane (docetaxel ou paclitaxel) de la vinorelbine ou bien de la gemcitabine.[4]

Enfin le traitement adéquat pour les tumeurs neuro endocrines à grandes cellules est le sel de platine et le vopéside. Chaque patient bénéficie d'un traitement adapté aux résultats anatomopathologiques mais aussi et surtout à l'âge, à l'état général (OMS) et aux comorbidités.

Après une première ligne de chimiothérapie (3 ou 4 cures), les patients sont ensuite réévalués grâce à un bilan complet scannographique voire éventuellement une scintigraphie ou une IRM cérébrale. Ces examens nous permettent alors de conclure soit à une progression, une réponse partielle ou une

stabilité.

Ainsi les patients progressseurs pourront bénéficier d'un traitement de 2ème ligne. Les molécules indiquées après échec d'une première ligne sont:

- le Docetaxel
- le Pemetrexed
- un inhibiteur de tyrosine kinase: l'Erlotinib.

Le choix entre ces traitements dépend de critères cliniques, biologiques, histologiques et de tolérance. La chimiothérapie permet d'obtenir une meilleure survie sans progression au prix d'une toxicité supplémentaire. L'erlotinib est mieux toléré et présente l'avantage d'être un traitement per os. Cependant les résultats de ces traitements restent très modestes avec une survie globale augmentée de 2 à 3 mois [5].

Pour les patients répondeurs (en réponse partielle ou stable), un traitement par maintenance est proposé après un total de 4 ou 6 cures de chimiothérapie en première ligne [6]. La méta analyse de Zhou et al. [7] retrouve un bénéfice (HR:0,84 [0,78-0,89];  $p < 0,001$ ) sur la survie globale pour la maintenance particulièrement chez les patients avec un performant status à 0, les non épidermoïdes ou les patients muté EGFR. Ce traitement est administré jusqu'à progression ou toxicité. Deux types de maintenance existent: la switch maintenance et la maintenance de continuation.

La switch maintenance correspond à l'utilisation d'un traitement non présent en première ligne et trouve son indication chez les patients qui présentent une stabilité de leur maladie. En effet l'étude de Cappuzzo [8] qui étudie une maintenance par erlotinib montre qu'il existe un plus grand bénéfice de ce traitement chez les patients stables ( $p = 0,0019$ ) par rapport à ceux en réponse partielle ( $p = 0,618$ ).

La maintenance de continuation consiste à continuer une des drogues présente en première ligne de traitement. Le plus souvent, les patients bénéficient en première ligne d'un doublet à base de sels de platine associée à une seconde drogue et c'est cette dernière qui est poursuivie dans ce type de maintenance. L'étude PARAMOUNT a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients en réponse partielle ( $p = 0,0002$ ). [9]

### 2.3) La réévaluation scannographique

Les critères RECIST ont été révisés en 2009 [10] permettant ainsi d'avoir un langage commun et une décision thérapeutique appropriée. La réponse est définie comme une évolution positive c'est à dire une réduction de la taille des lésions cibles de 30% et une non progression des lésions non cible.

La progression, quant à elle, est une évolution négative et donc une augmentation de taille des lésions cibles de plus de 20%, l'apparition de nouvelles lésions ou encore l'augmentation indiscutable des lésions non cibles. De plus il faut souligner que l'examen de référence pour la réponse est la TDM avant traitement et à l'inverse concernant la progression, la TDM de référence est la TDM ou la meilleure réponse a été obtenue par le dernier traitement. Les lésions cibles doivent être mesurables (supérieures à 10 mm) représentatives et reproductibles et correspondent à la somme des deux plus grands diamètres d'une même lésion. Toutes les lésions mesurables, jusqu'à un maximum de 5 lésions par organe et de 10 lésions au total, représentative de tous les organes envahis, doivent être initialement identifiées comme lésions cibles, mesurées et rapportées. Ces lésions cibles doivent être sélectionnées selon leur taille (celle présentant le plus grand diamètre) et sur la possibilité de les mesurer avec précision régulièrement. La somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible sera calculée et rapportée comme la mesure globale de référence avant traitement. Cette valeur sera considérée comme la valeur de référence à laquelle les mesures ultérieures seront comparés pour évaluer la réponse tumorale.

On distingue alors:

- la réponse complète : disparition de toutes les lésions cible.
- la réponse partielle : diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètre de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres.
- la progression tumorale: augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou l'apparition de une ou de plusieurs lésions.
- la stabilité tumorale : diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant comme référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

### 3) L'endoscopie Bronchique:

#### 3.1) Généralités

C'est en 1897 que l'allemand Gustav Kilian réalise la première bronchoscopie de l'histoire avec un fibroscope gastrique pour l'ablation d'un corps étranger [11]. Aux Etats Unis, chevalier Jackson, dès 1898, développa l'endoscopie rigide puis élargit les indications aux pathologies infectieuses et broncho-pulmonaires telle la tuberculose. Dès 1950, avec le tabagisme massif et l'essor des cancers broncho-pulmonaires, la bronchoscopie rigide trouve un nouvel intérêt pour la localisation et les prélèvements. L'invention de la fibre optique et la mise au point de fibroscope souple par Shigeto Ikeda au Japon en 1967 révolutionnent les conditions et les indications de cet examen.

Actuellement, l'endoscopie bronchique [12] fait partie des techniques d'investigation diagnostique de base en Pneumologie. Réalisée en ambulatoire, elle permet l'exploration de l'arbre bronchique et la réalisation de prélèvements cytologique, bactériologique et histologique. Encore appelée fibroscopie bronchique, cet examen est réalisé à l'aide d'un fibroscope de diamètre de 3 à 6 mm. Il s'agit d'un geste invasif qui permet l'exploration du carrefour ORL, de la trachée et des bronches jusqu'à leur troisième ou quatrième division. L'examen peut être réalisé sous anesthésie générale ou locale et dure en moyenne 15 à 20 minutes. Une information verbale et écrite améliore la tolérance de l'examen. Avant le geste, il est nécessaire que le patient soit à jeun alimentaire 6 heures avant et de boisson 2 heures avant. La numération plaquettaire, l'INR et le TCA sont contrôlés avant le geste. Les héparines de bas poids moléculaires et les anti-agrégants plaquettaires type Plavix® doivent être arrêtés 24 heures avant et 5 jours avant respectivement, contrairement au Kardegic® où l'arrêt n'est pas nécessaire pour réaliser des biopsies. Pendant le geste, une surveillance par oxymétrie est indispensable et l'oxygène est parfois nécessaire pour une saturation supérieure à 90%. De plus, le matériel de réanimation ainsi que les thérapeutiques hémostatiques doivent être facilement disponibles.

Concernant les prélèvements, leur rentabilité est augmentée si une tomодensitométrie thoracique est réalisée antérieurement. Les biopsies doivent être multiples (4 à 6) pour augmenter la rentabilité [13]. La fibroscopie standard a une bonne sensibilité diagnostique (environ 88%) surtout pour les lésions centrales et les lésions périphériques de plus de 2cm.

Par la suite, les endoscopes sont nettoyés et désinfectés selon un protocole spécifique décrit dans la circulaire 138 du 14 mars 2001



### 3.2) La place de l'endoscopie bronchique en cancérologie:

Actuellement il n'y a pas de recommandation claire sur l'intérêt ou non de réaliser une endoscopie bronchique à la réévaluation. Cependant, il est de pratique courante dans de nombreux centres de réaliser une fibroscopie bronchique à la réévaluation avec ou sans biopsie. Des études anciennes ont comparé les résultats de la fibroscopie versus le scanner thoracique [14]. Certaines études publiées avant 1990 montrent une corrélation entre les 2 techniques. En effet, dans l'étude de Parrat *et al.* [15] il existe une concordance ( $p < 0,01$ ). A l'inverse, d'autres retrouvent une discordance entre les deux examens tout comme une autre étude de Parrat *et al.* (discordance de 25%) [16]. S'il est clairement établi que la méthode radiologique permet d'appréhender la totalité des lésions, la fibroscopie donne quant à elle accès à la partie endobronchique et son analyse anatomopathologique. L'intérêt porté aux biopsies à la réévaluation n'est pas nouveau puisque déjà l'étude de Pujol *et al* [17] montrait un intérêt certain à en réaliser en particulier chez des patients en réponse partielle ou stabilisés sous chimiothérapie. Depuis l'avènement de la biologie moléculaire en oncologie thoracique, les biopsies deviennent plus systématiques. En effet, il est de pratique courante de réaliser une seconde endoscopie souple après une ligne de chimiothérapie:

- s'il n'y a pas assez de matériel sur les prélèvements initiaux.
- lorsque ce sont des sujets jeunes qui progressent après une première ligne de traitement.
- en cas de réponse discordante à la réévaluation.

On sait, par ailleurs que des cas de modifications de mutation sous chimiothérapie ont été décrit dans la littérature [18] et que des modifications histologiques peuvent apparaître.[19]

### 3.3) Morbi-Mortalité

La fibroscopie est un acte certes invasif mais pour lequel les complications sont rares.[11] On estime la morbidité moyenne (ponctions transbronchiques incluses) à 0,08% et la mortalité à 0.01%. L'étude de Barlesi *et al* réalisée en 2003 [20] qui évalue la tolérance de l'endoscopie bronchique chez 100 sujets ne retrouve aucune complication majeure et signale sept complications mineures (5 hémoptysies de faible abondance après biopsie sur site et 2 épisodes de toux prolongée). Il existe des réactions allergiques au produit anesthésique qui sont exceptionnelles [13]. En effet, les effets secondaires toxiques peuvent conduire à des convulsions et des troubles cardiaques mais ces toxicités sont rarement observées même avec des doses au dessus de 9mg/kg. La survenue d'une détresse respiratoire au cours d'une fibroscopie est aussi décrite. Les mécanismes entraînant une

hypoxie sont un déséquilibre du rapport ventilation-perfusion et l'hypoventilation secondaire à la sédation. Les complications a type de pneumothorax et de bronchospasme sont extrêmement rares. Concernant les troubles du rythme cardiaque, une étude retrouve que 11% des patients développent des troubles du rythmes significatifs mais de résolution spontanée et ceux-ci sont principalement secondaires à l'hypoxémie. Enfin, les complications hémorragiques graves lors du geste sont rares, le plus souvent secondaires à des biopsies trans bronchiques sans qu'aucun décès ne soit attribuable au saignement. Il n'est pas rare de constater une hyperthermie après le geste même si un lavage broncho alvéolaire n'a pas été réalisé. Une étude retrouve 1,2% de patient présentant une hyperthermie [13].

#### 4) Anatomopathologie:

##### 4.1) Généralités

L'anatomie pathologique est une discipline médicale qui est basée sur l'analyse des tissus, des cellules chez l'être vivant. Le pathologiste étudie les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules, en utilisant des techniques principalement fondées sur la macroscopie et la microscopie. La démarche de l'anatomie pathologique est fondée sur une analyse sémiologique qui compare les tissus normaux et les tissus pathologiques. La corrélation anatomo-clinique est indispensable pour l'obtention d'un diagnostic (certain, probable ou incertain). Le rôle de l'anatomocytopathologiste est de contribuer à élaborer le diagnostic et de préciser le pronostic ainsi que les marges d'exérèse. Les prélèvements à analyser sont d'origines multiples. Il peut s'agir de prélèvements cytologiques ou tissulaires, les biopsies sont obtenues par ponction à l'aiguille, biopsie chirurgicale, parfois au cours d'une endoscopie grâce à des pinces spécifiques permettant d'obtenir des fragments de 0,5 à 2 mm. La valeur des biopsies repose sur leur taille, leur nombre, la zone biopsiée et la bonne préservation des tissus (électrocoagulation, nécrose, lyse...)

## 4.2) Technique anatomopathologique

### 4.2.1) La fixation:

Temps indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débuté après l'obtention du prélèvement. La durée de la fixation est au minimum de 2 à 5 heures pour une biopsie. Le fixateur le plus utilisé est le formol 4% tamponné.

### 4.2.2) L'imprégnation et l'inclusion:

Cette étape consiste à déposer les prélèvements dans des cassettes en plastique pour y être déshydratés par passage dans les alcools. L'alcool est éliminé par des solvants (xylène ou toluène), la paraffine liquide à 56° imprègne les tissus. Ces étapes sont automatisées dans des appareils à inclusion. L'étape finale de l'inclusion est manuelle et consiste à réorienter le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule. On y verse de la paraffine liquide qui se solidifie au contact d'une plaque réfrigérante pour former un bloc après démoulage.

### 4.2.3) Coupe et coloration:

Le bloc obtenu est coupé au microtome donnant des coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur qui sont étalées sur des lames. Après dissolution de la paraffine puis réhydratation, le prélèvement est coloré. La coloration utilisée est l'hémaroxiline-éosine-safran. Puis la coupe est protégée par une lamelle de verre ou film et est étudiée au microscope.

Actuellement pour chaque prélèvement, l'anatomopathologiste nous renseigne la présence ou l'absence de cellules tumorales, le type histologique de la tumeur (à petites cellules ou non à petites cellules) ainsi que le sous-type histologique pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC).

Les CBNPC comprennent [21] :

- les adénocarcinomes dont la fréquence augmente représentant 50% des cancers pulmonaires,
- les carcinomes épidermoïdes ou malpighien représentant 30% environ,
- les carcinomes à grandes cellules de survenue beaucoup plus rare.
- les autres: tumeur carcinoïde, de type carcinome des glandes salivaires, carcinome sarcomatoïde et carcinome adénoquameux.

L'analyse histologique va permettre d'établir le diagnostic et de préciser le type de la prolifération carcinomateuse. L'analyse du prélèvement, plus précisément de la tumeur (architecture, taille et forme des cellules, différenciation) permettra d'orienter le diagnostic. Ainsi, une différenciation glandulaire orientera vers un adénocarcinome (tubes, papille et /ou présence de mucosécrétion) et une différenciation malpighienne vers un carcinome épidermoïde (kératine, jonction intercellulaire) [22].

Les techniques d'immunohistochimie sont utilisées pour les tumeurs peu différenciées. L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extra-cellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extra-cellulaire. Cette technique doit être limitée (tout en laissant la priorité au diagnostic) pour épargner le matériel si des analyses de biologie moléculaire sont nécessaires.

Les carcinomes malpighiens (épidermoïde) n'expriment jamais le TTF1. Ils expriment souvent la P63 et la P40 de façon intense (cette dernière étant plus spécifique). L'anticorps anti-cytokératine 5-6 est moins spécifique car il peut être positif dans les adénocarcinomes.

Les carcinomes glandulaires expriment pour 80% d'entre eux le TTF1. La majorité des adénocarcinomes expriment la cytokératine 7. Une faible partie exprime la cytokératine 20. A noter que les adénocarcinomes pulmonaires peuvent exprimer, mais plus rarement, la protéine P63 et la P40.[23]

Enfin les carcinome neuro-endocrine à grandes cellules doivent exprimer au moins trois marqueurs neuro-endocrine spécifiques tel que la chromogranine, la synaptophysine et le CD 56 dans au moins 50% de la population cellulaire.

## 5) Biologie moléculaire:

### 5.1) Généralités

Les années 2000 ont vu apparaître le concept « d'addiction oncogénique » ou encore « driver oncogénique » selon lequel les cellules tumorales restaient dépendantes d'une voie de signalisation malgré l'existence de multiples altérations moléculaires. Ainsi l'étude Biomarqueur France [24] a permis l'analyse de la plus grande cohorte de patients avec plus de 10000 patients et un accès aux

thérapies ciblées. Les cibles thérapeutiques sont les protéines kinases. En cas de carcinome non à petites cellules non épidermoïde localement avancé ou métastatique, il est principalement recherché en biologie moléculaire la mutation du gène de l'EGFR dont la présence est une indication à un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase. La présence d'une telle mutation modifie complètement le pronostic de cette pathologie. D'autres analyses complémentaires à la recherche de nouveaux biomarqueurs sont actuellement effectuées dans le cadre du programme INCa (translocation ou inversion du gène codant pour l'EML4-ALK , ROS1 ou encore la recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA et MET) permettant aux patients l'accès à de nouvelles thérapies.

### 5.2) Technique de biologie moléculaire

Les mutations sont des anomalies de la séquence génomique portant sur une ou plusieurs bases d'un gène. Pour certains gènes, comme le gène K-ras, les mutations intéressent toujours les mêmes bases. Pour d'autres gènes tels l'EGFR, les mutations peuvent se situer à de multiples endroits dans le gène. Leur mise en évidence fait appel à des techniques de biologie moléculaire nécessitant l'extraction d'ADN ou d'ARN du tissu tumoral.

Les translocations correspondent à la mise bout à bout de deux fragments de chromosome différents qui conduit à la formation d'un gène anormal dont le début correspond à une partie du gène porté par le premier chromosome et la fin correspond à une partie du gène porté par le second chromosome. On parle de gène de fusion. Parfois ces gènes codent pour une protéine hybride ayant une activité oncogène. Les prélèvements après extraction sont étudiés par technique in situ type FISH. Cette technique consiste en l'utilisation de deux sondes chromosomiques fluorescentes de couleur différente (souvent l'une rouge et l'autre verte). Elles reconnaissent des rions chromosomiques placés de part et d'autre des points de cassure et permettent leur mise en évidence sur les coupes tissulaires.

### 5.3) Les différentes mutations et translocations

#### 5.3.1) Mutation EGFR:

Il s'agit d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase qui compte 4 membres tous impliqués dans la cancérogénèse conduisant majoritairement à l'activation de 3 voies de transduction du signal

et de la prolifération. [22] Les mutations activatrices sont localisées au sein du domaine tyrosine kinase entre l'exon 18 et 21 avec une majorité des altérations sur les exons 19 et 20. Cette mutation est retrouvée dans un sous groupe de patient plus souvent des femmes, peu ou non exposé au tabac, d'origine asiatique ou d'Amérique du Sud et porteur d'un adénocarcinome. Sa fréquence est de 10% dans la population caucasienne et est en général exclusive. Actuellement deux TKI sont disponibles en première ligne chez les patients avec un CBNPC métastatique portant cette mutation.

#### 5.3.2) Mutation MET:

Localisé sur le chromosome numéro 7, il code pour un récepteur tyrosine kinase qui une fois activé induit une prolifération tumorale et l'inhibition de l'apoptose.

#### 5.3.3) Mutation KRAS:

Il s'agit d'une protéine, une GTPase ancrée à la membrane cytoplasmique qui joue un rôle dans la transduction du signal. Fréquemment observé dans les adénocarcinomes les mutations ont lieu sur les codon 12 ou 13. Il s'agit surtout de patient fumeur et ne sont pas éligible à un traitement en première ligne par Inhibiteur de tyrosine kinase. Cette mutation permet d'exclure une mutation par EGFR et une translocation par ALK.

#### 5.3.4) Mutation BRAF:

C'est une protéine permettant la transduction du signal. Elle concerne pour 50% des échantillons la mutation p.V600E qui est une cible thérapeutique dans d'autre cancer comme le mélanome. Les deux autres mutations fréquemment observé sont la G469A et la D594G. On la retrouve chez des sujets fumeurs ou ancien fumeur et en règle général il s'agit plutôt d'adénocarcinome.

#### 5.3.5) Mutation HER2

Le récepteur HER2 ne possède pas de ligand connu il s'active par hétérodimérisation avec un autre récepteur de la famille HER. Localisé au sein de l'exon 20, ce sont des mutations activatrices dont la fréquence est estimée entre 1 et 2%, plus souvent identifié chez le non fumeur. Sa présence permet d'exclure les autres altérations.

### 5.3.6) Translocation ALK:

Il s'agit d'une protéine issue d'une inversion sur le chromosome 2 impliquant le gène EML4 et le gène ALK. L'association est constitutivement active par dimérisation spontanée avec activation des différentes voies de signalisation et de prolifération. Elle est mise en évidence principalement chez des sujets jeunes et non fumeur et elle est exclusive.

### 5.3.7) Translocation ROS 1:

Localisé sur le chromosome 6. Il concerne 1.7% des patients dans les CBNPC. Les caractéristiques des patients sont proches de celle porteur de la translocation ALK.

## 6) Principe de l'hétérogénéité tumorale:

Ces dernières années ont vu réapparaître le concept d'hétérogénéité tumorale déjà exposé en 1978. En effet, il a été constaté de nombreuses différences intra-tumorale pour des tumeurs avec des profils histologiques différents. Dans une étude publiée en 1987, 44% des tumeurs présentaient une hétérogénéité intra tumorale dont 45% avec une hétérogénéité majeure comprenant une part de cellules mucineuses, de grandes cellules, de petites cellules et d'adénocarcinomes.[25] Des études ont aussi montré des différences entre la tumeur et ses métastases dues à l'évolution naturelle temporelle et spatiale mais aussi à la sélection d'un profil tumoral (existant ou non) sous la pression thérapeutique. Il a été rapporté récemment dans une étude une forte conservation des altérations clés en cas de progression métastatique. Parallèlement, les altérations supposées non récurrentes (passengers) sont moins conservées témoignant de l'instabilité génétique intratumorale. Ainsi l'étude de Vignot *et al* retrouve 94% de conservation des altérations clés entre la tumeur et ses métastases. Par contre, seulement 63% des altérations «passengers» concordent entre la tumeur et ses métastases [26]. Une étude publiée en 2010 [27] retrouve des différences concernant la mutation Kras entre la tumeur primitive et ses métastases. En effet sur 25 patients mutés 1 patient présentait la mutation au sein de la tumeur primitive mais celle-ci n'avait pas été retrouvée dans la métastase. Pour 2 autres patients, Kras était retrouvé dans les métastases mais pas au sein de la tumeur primitive. L'étude de Kalikaki *et al*. [28] retrouve elle aussi une différence concernant la mutation de l'EGFR entre la tumeur et la métastase pour 28% des patients étudiés. L'hétérogénéité tumorale renvoie aussi aux résistances acquises par la pression thérapeutique avec l'exemple de la mutation

activatrice de l'EGFR. En effet les patients sous inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) finissent par progresser. En 2011, Barlési [29] explique qu'environ 60% des cas de résistance secondaire sont dus à l'apparition (ou la présence dans un clone minoritaire au départ) d'une mutation de résistance de l'EGFR appelé T790M, 20% sont dus à l'amplification cMet et les 20% restants peuvent être dus entre autre à une amplification Her2 ou une transformation en carcinome bronchique à petites cellules. Plus récemment l'étude de Yu [30] a recherché le type de résistance acquise sous traitement et retrouve 63% de mutations T790M; 3% de carcinome à petites cellules; 5% de d'amplifications cMet et 13% d'amplifications Her2.

Enfin le problème de l'hétérogénéité tumorale renvoie aussi au fait de savoir si le typage moléculaire réalisé sur un fragment prélevé est informatif et si l'altération retrouvée est une altération commune. L'étude de Meert [31] sur la corrélation de l'expression de l'EGFR entre la biopsie et la pièce chirurgicale semble retrouver un bon reflet de la pièce opératoire (28% vs 11% respectivement;  $p=0,02$ ). Parallèlement, Taillade et *al.* [32] retrouvent des taux de discordance de 9 à 41% avec une expression de l'EGFR moins bien corrélée dans les biopsies ( $p=0,17$ ).

Toutes ces données nous ont poussés à vérifier s'il existait une évolution de ces anomalies moléculaires sous chimiothérapie en utilisant la fibroscopie comme examen de référence.



## **II) METHODOLOGIE:**

### 1) Objectif et critère de jugement

#### *1.1) Objectif et critère de jugement principal:*

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'influence de l'endoscopie bronchique sur la survie globale après une première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un cancer bronchique non petite cellule de stade 4. Le critère de jugement principal est le décès ou la progression. Les causes du décès sont relevées.

#### *1.2) Objectif secondaires et critères de jugements secondaires:*

Les objectifs secondaires sont:

- la corrélation entre le statut histologique (biopsie négative ou positive) et les données endoscopiques (progression, réponse partielle et stabilité).
- la corrélation entre le statut histologique et la conclusion scannographique.
- la corrélation entre les données endoscopiques et le TDM thoracique grâce aux critères RECIST: (réponse complète, partielle, maladie stable et progression).

Les critères de jugement secondaires sont, à la réévaluation :

- le statut histologique.
- la conclusion scannographique.
- les données endoscopiques.

### 2) Schéma de l'étude:

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique.

3 centres ont participé: - CHU Amiens

- CHG Abbeville

- CHG Saint Quentin

La population concernée sont les patients porteur d'un cancer bronchique non à petite cellule

(CBNPC) de stade IV et dont le diagnostic est porté par la fibroscopie bronchique entre janvier 2014 et avril 2015.

Nous avons décidé d'exclure les carcinomes bronchique à petites cellules qui constituent une entité à part du fait de leurs caractéristiques cliniques et évolutives.

Notre étude a consisté à comparer les données de l'endoscopie au diagnostic et à la réévaluation.

### 2.1) Evaluation endoscopique:

Chaque patient bénéficie d'une endoscopie souple au diagnostic et après une première ligne de chimiothérapie (3 ou 4 cures selon les centres).

Tous les patients sont informés sur l'examen, ses risques et le but de l'étude.

Nos trois centres possèdent des endoscopes de 3 à 6mm de diamètre (vidéoendoscope ou endoscope traditionnel) de constructeurs différents (Fujifilm, Pentax et Olympus).

Après une anesthésie locale (xylocaine spray et/ou gel selon les centres) ou générale, le fibroscope est introduit soit par voie nasale soit par voie buccale. Une fois les cordes vocales anesthésiées et passées, une évaluation de l'arbre bronchique gauche et droit est réalisée en totalité.

Les biopsies sont faites grâce à des pinces à biopsie stérile à usage unique standard de 2 mm (radial jaw 4). Les pinces sont introduites dans le canal opérateur du fibroscope.

A chacun des deux examens est demandé aux opérateurs:

- de préciser le type d'envahissement : tumeur, infiltration muqueuse à gros plis ou région sténosée.
- de réaliser un maximum (au moins 5) de prélèvements pour une meilleure rentabilité au diagnostic.
- de faire autant de prélèvements à la réévaluation qu'au diagnostic.
- de biopsier à la réévaluation au même endroit qu'au diagnostic.
- de se baser sur le compte rendu de la première fibroscopie bronchique afin de comparer.

L'examen ne nécessite pas le même opérateur.

Des critères objectifs proposés dans une étude le Pujol *et al* [14] ont été appliqués pour la réévaluation:

- réponse tumorale partielle : si 1) un éperon atteint par la tumeur sur le premier examen est respecté sur le deuxième et/ou si 2) une sténose (obstruction complète) à évolué vers une sténose incomplète.
- progression : si 1) la tumeur a progressé jusqu'à atteindre un éperon qui ne l'était pas sur le

premier examen ou si une obstruction incomplète s'est transformée en sténose.

- réponse complète : si le deuxième examen montre une normalisation de l'aspect macroscopique et une négativation des biopsies.
- Stabilisation : pas de modification.

Ces critères ont été affichés en salle de fibroscopie à la disposition des opérateurs ou mis dans la demande de fibroscopie bronchique dûment remplie. Une fois les biopsies réalisées, celles ci sont placées dans des pots à formol 10% et sont acheminées au Laboratoire d'Anatomopathologie avec une demande précisant la localisation des prélèvements et l'histoire de la maladie.

### 2.2) Etude anatomopathologique:

Une fois les prélèvements réceptionnés, ils sont enregistrés et numérotés puis une technique histologique est réalisée. Les 3 centres ont techniqué leurs prélèvements respectifs. La méthode est précisée dans le chapitre « Technique anatomopathologique ».

### 2.3) Etude de biologie moléculaire:

Une fois l'analyse anatomopathologique terminée les prélèvements (biopsie, cytobloc) sont envoyés à la plate-forme de génétique moléculaire pour la recherche de mutation (EGFR, BRAF, KRAS, HER2). La recherche de la mutation cMet et des translocations ROS1 et ALK est réalisée en anatomopathologie.

Le comptage des cellules tumorales est réalisé dans le service d'anatomopathologie pour les prélèvements du CHU d'Amiens et du CH de Saint Quentin avant de débiter les recherches de biologie moléculaire. Le service d'anatomopathologie du CH d'Abbeville réalise lui même le comptage et envoie leurs prélèvements directement à la plate-forme moléculaire du CHU.

### 3) Critères d'inclusion:

Les critères d'inclusion sont:

- les patients âgés de plus de 18 ans et de moins de 85 ans.
- porteurs d'un CBNPC de stade 4.
- l'existence d'une tumeur ou d'une infiltration endobronchique ayant permis de faire le diagnostic.

- les patients éligibles à une chimiothérapie.
- l'existence d'un consentement éclairé.
- la présence d'une lésion mesurable au TDM.

### 3.1) Critères de non inclusion:

Les critères de non inclusion sont:

- si les biopsies ont été obtenues par bronchoscopie rigide
- si les biopsies lors de la première fibroscopie ont nécessité un acte de coagulation in situ
- l'absence de consentement éclairé
- carcinome in situ
- carcinome à petites cellules

### 3.2) Critères d'exclusion:

Les critères d'exclusion sont:

- les patients porteurs d'une mutation EGFR et par conséquent sous inhibiteur de tyrosine kinases (TKI).
- l'existence de risques liés à la réalisation du geste (oxygène haut débit ,la présence d'anticoagulant ou d'anti agrégant plaquettaire comme le plavix® ou un bilan biologique non satisfaisant avec un taux de prothrombine et des plaquettes trop basses).

### 4) Méthode de recueil des données et considération éthique:

Un cahier de recueil des données a été réalisé et rempli au fur et à mesure pour chaque patient par l'investigateur. Une fois les cahiers remplis les données étaient enregistrées dans la base de données SPOT de la DRCI du CHU d'Amiens. Notre étude a reçu l'accord du CPP Nord Ouest.

### 5) Variables étudiées liées au patient:

#### 5.1) Variables intrasèques:

L'âge au moment du diagnostic et le sexe sont recueillis.

### 5.2) Variables extrinsèques:

- Le mode de vie est étudié et en particulier le tabagisme: son existence ou non, s'il est sevré ou non, et le nombre de paquet année (PA).
- Les facteurs de risques cardio-vasculaire (tabagisme, alcool, diabète, cholestérol, HTA) sont recherchés.
- le statut OMS est aussi recherché et coté en : OMS 0 /OMS 0-1 /OMS 1/OMS 1-2/ OMS 2/ OMS 2-3 /OMS 3/ OMS supérieur 3. (annexe 3)
- La date des premiers symptômes.
- Enfin l'existence de métastase est recherché et précisé: cutanées, osseuses, cérébrales ou autre.

#### 5.2.1) Données endoscopiques:

Sont précisés:

- La date de l'examen.
- La ou les localisations des prélèvements.
- Le nombre de biopsies.
- Le type d'atteinte (muqueuse à gros plis, tumeur, infiltration et sténose).
- Le pourcentage de la sténose si celle ci existe.
- Le nombre de patient n'ayant pas de biopsie à la réévaluation et la cause.
- Le ou les types de complications lors des biopsies à la réévaluation (saignement, détresse respiratoire).

Ces données sont relevées au diagnostic et à la réévaluation.

#### 5.2.2) Données histologiques:

Les différentes histologies relevées sont:

- adénocarcinome.
- épidermoïde.
- neuro endocrine a grande cellule.
- carcinome indifférencié.
- autre.

L'histologie est précisée au diagnostic et à la réévaluation.

### 5.2.3) Données de Biologie moléculaire:

Pour chaque prélèvement endobronchique au diagnostic et la réévaluation les mutations (EGFR, KRAS, BRAF, HER2 et cMet) sont recherchées ainsi que les translocations (ALK et ROS1) pour toutes les histologies. Concernant la technique, on se réfère à celle décrite dans le chapitre «Biologie moléculaire».

### 5.2.4) Traitement entrepris:

#### *a) Chimiothérapie:*

Les différentes données relevées sont:

- La date de la première cure.
- Le type de chimiothérapie et s'il s'agit d'un doublet ou d'une monochimiothérapie.
- La date du début de la maintenance.
- La date du début de la 2eme ligne.

#### *b) Radiothérapie:*

Nous avons relevé si chaque patient a bénéficié ou non d'une radiothérapie en précisant les organes irradiés (os ou cerveau).

### 5.2.5) Réévaluation scannographique:

A la réévaluation grâce au critère RECIST, on note s'il existe une:

- Réponse complète: disparition de toutes les lésions cibles.
- Réponse partielle: diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible.
- Progression tumorale: augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cibles.
- Stabilité tumorale: diminution tumorale de moins de 30% et augmentation de moins de 20%.

On relève le nombre de patients présentant une discordance entre scanner et fibroscopie.

#### 5.2.6) Evolution du patient:

Après la réévaluation nous avons continué à suivre les patients et nous avons relevé:

- La date du décès.
- Les causes du décès (en rapport avec la tumeur, avec les métastases, avec le traitement ou autre).
- La date de la progression.
- Le type de progression: locale ou métastatique.

#### 6) Méthode statistique:

Une analyse descriptive de la population a été faite, les variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart type et les qualitatives en fréquence et pourcentage.

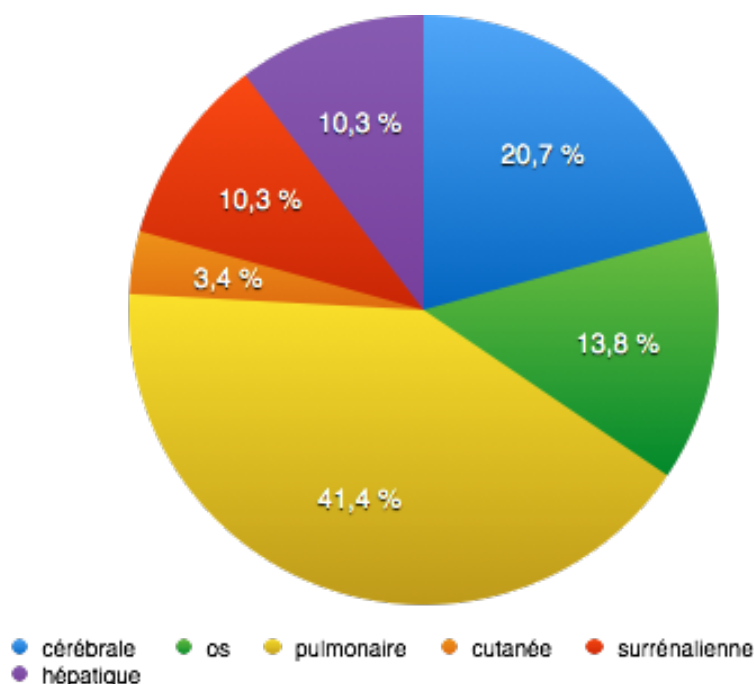
La survie globale de la population a été évaluée selon la méthode de Kaplan Meier. Le critère de jugement était le décès. La date de « end-point » était la première date parmi les suivantes : date de décès, la date des dernières nouvelles ou la date du 01 juillet 2015. La survie a été comparée en fonction des résultats de l'endoscopie, du scanner et de la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (maintenance ou nouvelle ligne) grâce au test du log-rank. Ainsi ont été comparées la survie en cas de nouvelle ligne de chimiothérapie versus une maintenance sur stabilité ou amélioration partielle au scanner seul ou maintenance sur stabilité ou amélioration partielle concordante scanner et fibroscopie. De même, toujours grâce au test du log-rank ont été comparées les survies en fonction de la présence d'une progression « endoscopique seule », « endoscopique et scannographique » « scannographique seule » ou « l'absence de progression endoscopique et scannographique ». La conclusion de l'endoscopiste et celle du radiologue ont été comparées grâce au Chi<sup>2</sup> de Pearson. De même la conclusion de l'anatomopathologiste à la lecture des biopsies et celle du radiologue ont également été comparées par un Chi<sup>2</sup> de Pearson comme celle de l'anatomopathologiste et de l'endoscopiste. Le test n'a été réalisé que lorsque la distribution des variables le permettait. Dans tous les cas, la conclusion était une variable qualitative (progression ou non). Un p inférieur à 0,05 est considéré comme significatif. Les analyses ont été faites grâce au logiciel SPSS 18.0.

### **III) RESULTATS**

#### **3.1) Présentation de la population étudiée au diagnostic**

##### **3.1.1) Caractéristiques épidémiologiques:**

De Janvier 2014 à Avril 2015, 26 patients porteurs d'un CBNPC de stade IV ont été inclus avec une majorité sur le CH de Saint Quentin (22 patients). La population était à prédominance masculine avec 20 hommes soit 76,9% et un âge moyen de 64,7 ans. 17 patients soit 65,4% présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaires autres que le tabagisme (HTA, diabète, cholestérol, obésité). 24 patients soit 92,3% étaient tabagiques avec une moyenne de 42,8 paquet/année. La majorité des patients (19 soit 73,1%) avait un OMS à 0. Les différents sites métastatiques rencontrés ont été résumés dans le diagramme I. Cinq patients soit 19,2% présentaient plus de deux localisations métastatiques.



**Diagramme I:** Localisation Métastatique.

##### **3.1.2) Diagnostic histologique**

Les différents résultats anatomopathologiques ont été résumés sur le diagramme II. On a retrouvé une majorité d'adénocarcinomes ce qui représente 14 patients soit 53,8% de notre population.



Concernant les patients avec une autre anatomopathologie, l'un était porteur d'un carcinome sarcomatoïde et l'autre d'un carcinome indifférencié.

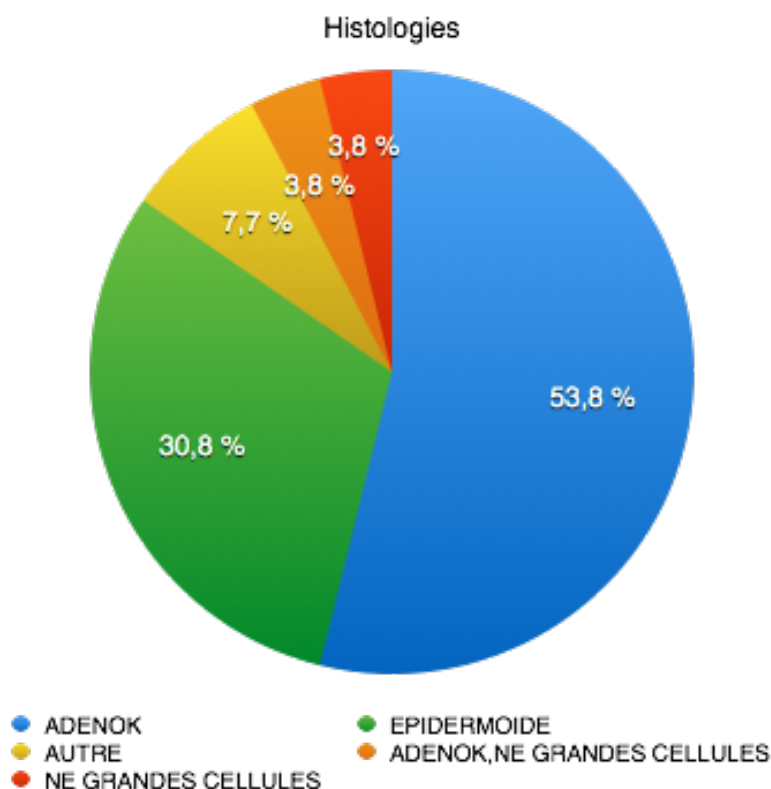


Diagramme II: Histologies

### 3.1.3) Biologie moléculaire au diagnostic

Cinq patients présentaient une mutation. Un patient présentait une mutation activatrice de l'EGFR, quatre soit 15,4% une mutation Kras. Un des patient Kras muté présentait une mutation cMet associée. Le pourcentage de cellules tumorales au sein du prélèvement était en moyenne de 48,8%  $\pm$  30,38 [3-100] et celui au sein de la tumeur en moyenne de 73,75%  $\pm$  26,75 [5-100].

### 3.1.4) Données endoscopiques au diagnostic:

La plupart des prélèvements bronchiques ont été réalisés à droite pour 14 patients soit 53,8%. Chez 14 patients (53,8%) il existait une infiltration ; 11 patients (42,2%) présentaient une muqueuse à gros plis et 8 patients (30,8%) une tumeur. En moyenne 5,31 $\pm$  2,07 [2-10] biopsies ont été réalisées pour le diagnostic contre 4,42 à la réévaluation.

### 3.2) Données à la réévaluation

#### 3.2.1) Prise en charge thérapeutique

Les 26 patients ont bénéficié d'un traitement par doublet de chimiothérapie avec sel de platine. Les traitements ont été résumés dans le tableau I. Six patients soit 23,1% ont reçu une radiothérapie palliative (cérébrale ou osseuse).

Type de chimiothérapie utilisée	Nombre de patient: N (%)
Sel de platine + paclitaxel	5 (19%)
Sel de platine + pémétrexed + bevacizumab	2 (7,7%)
Sel de platine + gemcitabine	1 (3,8%)
Sel de platine + pémétrexed	8 (31%)
Sel de platine + vinorelbine	7 (27%)
Sel de platine + vepeside	2 (7,7%)
Sel de platine + docetaxel	1 (3,8%)

Tableau I: Type de chimiothérapie utilisée

#### 3.2.2) Réévaluation endoscopique des patients

Une fibroscopie bronchique de réévaluation a été réalisée chez tous les patients. Les résultats ont été résumés dans le tableau II. Cinq patients (19,2%) n'ont pas eu de biopsies réalisées à la réévaluation du fait d'une muqueuse fragile saignant au moindre contact. Chez 10 patients (38,5%), les biopsies étaient négatives c'est à dire qu'on ne retrouvait pas de cellules tumorales malgré un prélèvement de taille suffisante. Seulement 1 patient sur les 21 rebiopsiés a nécessité l'utilisation de thérapeutiques à visée hémostatique.

	Nombre de patient N(%)
Réponse partielle	8 (30,8)
Stabilité	8 (30,8%)
Progression	10 (38,5%)

Tableau II: Résultats de la réévaluation endoscopique.

### 3.2.3) Réévaluation moléculaire:

Sur les 5 patients présentant une mutation, seulement trois (27%) ont été réévalués et présentaient une mutation comparable sauf pour un patient chez qui on ne retrouvait pas la mutation activatrice de l'EGFR malgré un prélèvement de bonne qualité. Sur les 20 patients restants (1 n'a pas bénéficié de l'analyse de biologie moléculaire par manque de matériel au diagnostic), 7 (11%) ont eu un prélèvement contributif en biologie moléculaire et tous sont restés négatif.

### 3.1.4) Réévaluation scannographique

A la réévaluation scannographique, selon les critères RECIST, on retrouve :

- Stabilité chez 10 patients (38,5%),
- Progression chez 7 (26,9%),
- Réponse partielle chez 9 (34,6%).

Dix patients soit 38,5% présentaient une concordance entre le scanner et la fibroscopie bronchique et 16 soit 61,5% une discordance. Les discordances scannographiques et endoscopiques ont été résumées dans le tableau III.

	Stabilité au scanner	Progression au scanner	Réponse partielle au scanner	Total
Stabilité à la fibroscopie	4	2	2	8
Progression à la fibroscopie	5	2	3	10
Réponse partielle à la fibroscopie	1	3	4	8
Total	10	7	9	26

Tableau III : Discordance entre la fibroscopie bronchique et le scanner thoracique.

### 3.1.5) Suivi des patients:

- 16 patients (61,5%) ont bénéficié d'un traitement par maintenance.
- 5 (19,2%) ont bénéficié d'une 2ème ligne de chimiothérapie.
- 5 patients (19,2%) sont décédés avant de débiter leur traitement. Durant notre suivie la moitié des patients (soit 13) sont décédés: 7 (26,9%) en lien avec la tumeur initiale et 6 (23%) en lien avec les

métastases. Un suivi à 6 mois a pu être possible pour 14 patients (53,8%): 11 (42,3%) présentaient une stabilité et 3 (11,5%) une progression.

### 3.3) Impact des données de l'endoscopie bronchique à la réévaluation sur la survie globale

Afin de mettre en évidence l'impact de la fibroscopie bronchique sur la survie globale, nous avons défini 2 sous-groupes.

#### 3.3.1) Patient présentant une réponse objective : partielle ou une stabilité à la réévaluation (sous-groupe «RO= réponse objective»)

Le premier sous-groupe correspondait aux patients présentant une réponse objective RO c'est à dire une réponse partielle ou une stabilité. Ces patients ont bénéficié d'un traitement par maintenance.

Leur moyenne de survie était de 419 jours  $\pm$  31 jours [359-480,7]. Nous avons constaté une relation entre celle-ci et les différents examens pris comme référence (réévaluation scannographique et endoscopique). En effet lorsque ces deux examens étaient tous les deux en faveur d'une réponse objective, la moyenne de survie était de 405,3 jours  $\pm$  31,7 [343,1-467,5] alors qu'elle n'était que de 247,71 jours  $\pm$  33,1 [182,7-312,6] lorsqu'il existait une réponse objective seulement sur le scanner ( $p=0,011$ ). Ces résultats ont été résumés sur le diagramme 3.

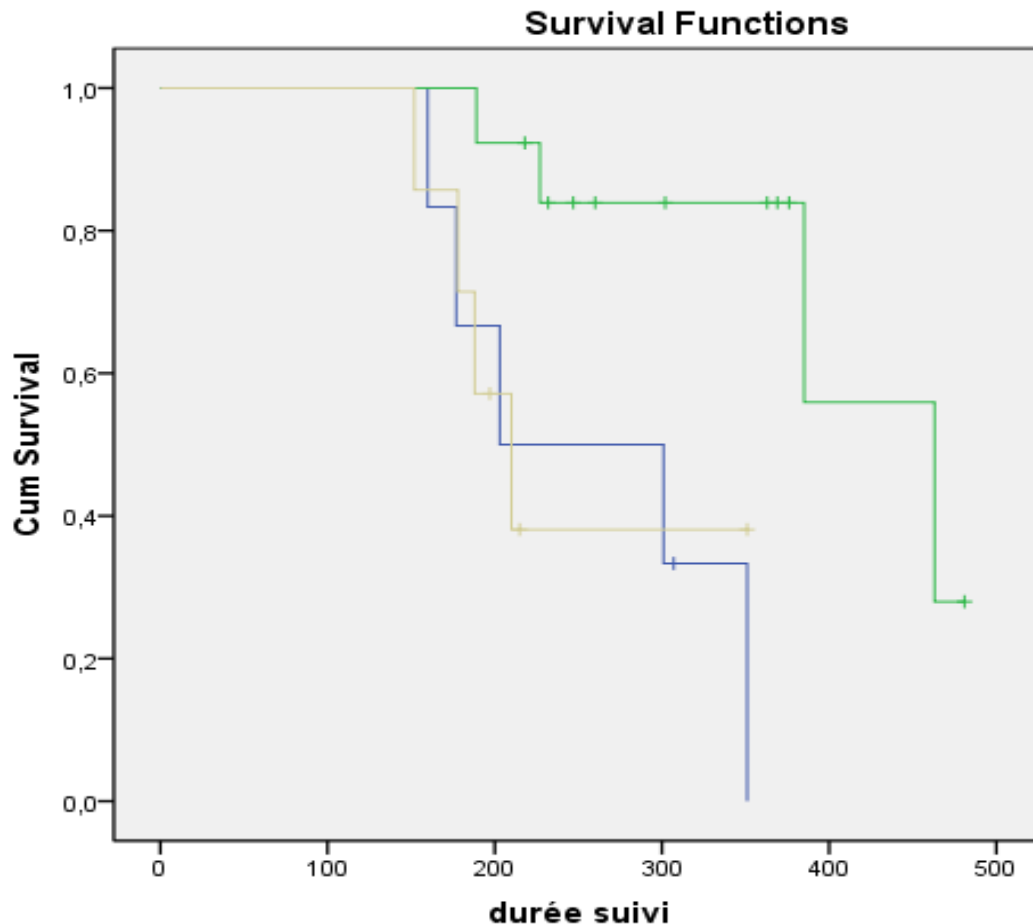


Diagramme 3: courbe verte=patient en RO avec concordance des examens; courbe bleu= patient en progression; courbe chamois=patient en RO sur le TDM seul. Les croix correspondent aux données censurées.

### 3.3.2) Patient présentant une progression à la réévaluation (sous groupe «progresseur=P»)

Le 2ème sous-groupe P correspond aux patients qui présentent une progression sur le TDM et/ou à la fibroscopie bronchique. Leur moyenne de survie est de 257 jours  $\pm$  36,4 [185,6-328,6]. On ne retrouvait pas de différence de survie significative entre les patients progresseurs à la fois sur le TDM thoracique et sur la fibroscopie bronchique par rapport à ceux qui présentaient une progression scannographique seule même si la moyenne de survie passait de 181,5 jours  $\pm$  21,5 [139,3-223,6] à 281,4 jours  $\pm$  35,7 [211,3-351,4] respectivement. Les résultats ont été résumés sur le diagramme 4.

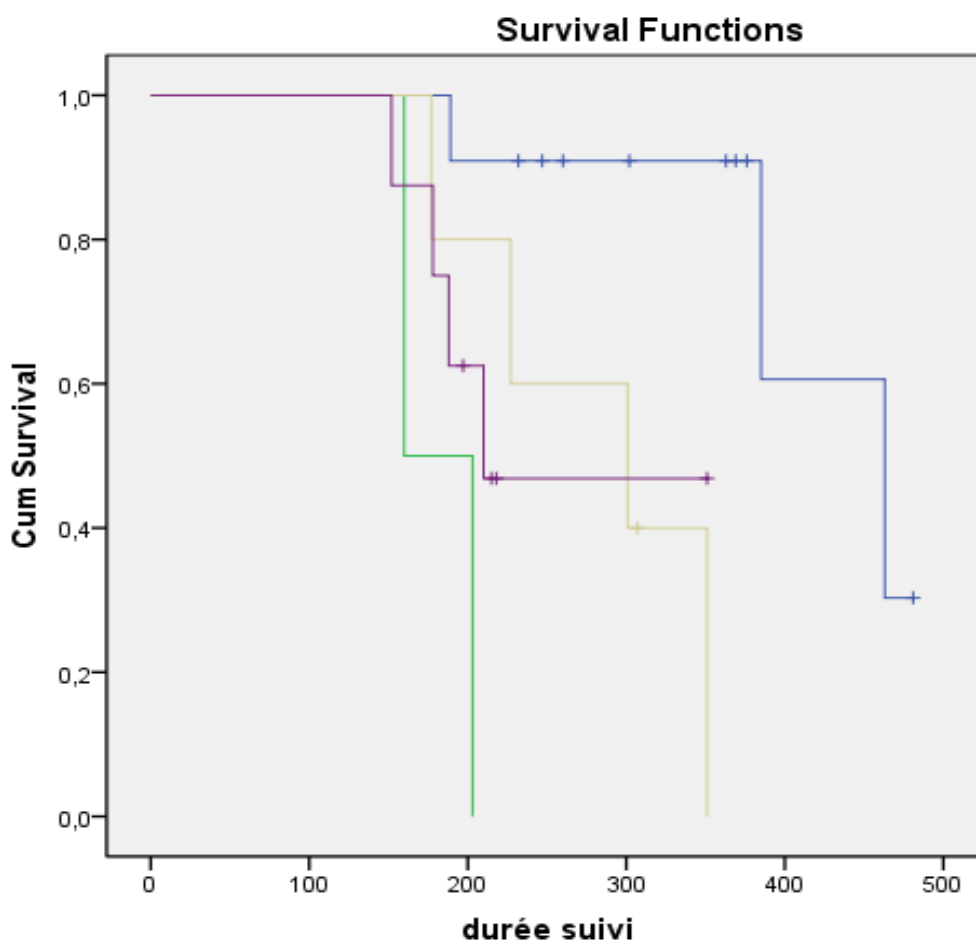


Diagramme 4: courbe bleue= patient RO avec concordance des examens ; courbe chamois= patient P sur le TDM uniquement ; courbe violette= patient P sur la fibroscopie uniquement ; courbe verte= patient P sur les deux examens. Les croix correspondent aux données censurées.

### 3.4) Objectifs secondaires: Corrélation

#### 3.4.1) Entre la fibroscopie bronchique et le TDM thoracique

Il n'est pas retrouvé de corrélation entre le résultat scannographique et la conclusion de l'endoscopiste ( $p=0,498$ ). En effet, sur les 16 patients qui avaient une maladie stable ou une progression à l'endoscopie bronchique seulement 61,8% avaient un résultat scannographique identique. Sur les 10 patients qui présentaient une progression à l'endoscopie bronchique 38,5% avaient la même réponse au scanner thoracique.

#### 3.4.2) Entre les biopsies bronchiques (prélèvement positif ou négatif) et le TDM thoracique.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les biopsies bronchiques réalisées et le résultat du scanner thoracique ( $p=0,675$ ) à la réévaluation. Sur les 10 patients avec un prélèvement négatif, 38,5% avaient une réponse objective scannographique (stabilité ou réponse partielle). Les 11 patients avec des biopsies bronchiques positives avaient pour 42,3% un scanner en faveur d'une progression.

#### 3.4.3) Entre les biopsies bronchiques (prélèvement positif ou négatif) et les données endoscopiques.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les biopsies bronchiques et la conclusion de l'endoscopiste ( $p=0,274$ ). En effet sur les 11 patients qui ont des biopsies positives, seulement 42,3% avaient une conclusion endoscopique en faveur d'une progression. De même, pour les 10 patients avec une biopsie négative, seulement 38,5% avaient une conclusion endoscopique en faveur d'une stabilité ou d'une réponse partielle.

## IV) DISCUSSION

### 1) Objectif principal:

Actuellement, la fibroscopie bronchique, avec ou sans biopsies, n'a pas d'indication clairement établie à la réévaluation après une première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un cancer pulmonaire. Chaque équipe et même chaque praticien a une attitude différente sur l'intérêt de cet examen à la réévaluation.

Les seules études disponibles sur le sujet sont anciennes et donc non comparables avec les techniques actuelles. Dans cette étude de cohorte prospective, l'objectif principal était de s'intéresser à l'impact de cet examen après une première ligne de chimiothérapie chez les patients porteurs d'un CBNPC de stade IV. Y a t'il en 2015 un intérêt de réaliser une endoscopie à la réévaluation de nos patients traités ?

Les caractéristiques de la population étudiée dans notre étude concordent avec celles retrouvées dans la littérature. En effet, dans l'étude de Bigot [1], on retrouve une population identique à la nôtre aussi bien concernant l'âge (âge moyen au diagnostic est de 65,5 ans vs 64,7 ans dans notre étude), le pourcentage d'homme (75,7% vs 76,9%); le pourcentage de fumeur (89,1% vs 92,3%). Une majorité d'adénocarcinome est mise en évidence 45,4% vs 53,8% dans notre étude ce qui correspond à la tendance depuis dix ans. Concernant les mutations, nous en retrouvons moins que dans la littérature. En effet, il est décrit dans l'étude de Barlési [24] 10% de mutation activatrices de l'EGFR vs 3,8% dans notre étude et 25% de mutation KRAS vs 15,4% dans notre étude. La médiane de survie retrouvée dans la littérature [8] est d'environ 330 jours; nous avons mis en évidence dans notre étude une médiane de survie de 335 jours.

Notre étude apporte la confirmation que la réalisation d'une fibroscopie bronchique après une première ligne de chimiothérapie peut être une aide supplémentaire très intéressante pour la réévaluation.

En effet, nous avons montré que lorsqu'il existe une RO sur les deux examens la survie est meilleure que lorsqu'il existe une RO sur le TDM seul. Cependant du fait d'une population étudiée trop faible nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative dans le sous groupe progresser. Ainsi une étude avec un plus grand effectif permettrait de confirmer nos résultats sur les patients en RO et permettrait peut être d'atteindre la significativité chez les patients progresser.

Ces résultats sont primordiaux car ils constituent la question fondamentale de notre étude. Ils permettent de dire que l'évaluation endoscopique pourrait être un critère pronostic de l'évolution du patient après une première ligne de traitement.



On peut donc penser que les critères radiologiques RECIST ne sont pas toujours suffisants pour statuer sur l'efficacité du traitement à la réévaluation. En effet l'étude de Moro-Sibilot et al [33] précise que des facteurs d'erreur peuvent exister. Ils peuvent être liés à la réalisation ou au stockage de l'imagerie, à la mesure ou à l'interprétation des données, aux modifications de la tumeur sous traitement ou bien aux pathologies intercurrentes notamment infectieuses. Enfin, le traitement lui-même peut laisser des séquelles radiologiques visibles qui vont compliquer le processus de mesure. On peut aussi se demander si la composante endobronchique de la tumeur ne possède pas des caractéristiques physiopathologiques différentes de celle intra-parenchymateuse qui expliqueraient ces différences. Y a-t-il une différence de vascularisation, ou encore une éventuelle activité différente de la chimiothérapie selon les sites?

Actuellement les dernières études [7][8][9] ont défini qu'il fallait proposer une maintenance chez les patients en réponse objective c'est à dire à ceux présentant une réponse partielle ou une stabilité. En cas de réponse partielle, on est amené à proposer une maintenance de continuation alors que ceux en stabilité vont bénéficier d'une switch maintenance (chimiothérapie différente). A la lumière de nos résultats, il y aurait peut-être un intérêt à proposer une switch maintenance au sous-groupe présentant une discordance et de réserver une maintenance de continuation qu'à ceux dont les examens sont concordants.

A l'inverse, les patients en progression doivent débiter un traitement par une 2ème ligne de chimiothérapie. Dans la littérature [34], de nombreux facteurs prédictifs défavorables au diagnostic comme le stade, l'existence de localisations métastatiques (et plus particulièrement cutanées ou cérébrales), l'OMS, le type histologique, le sexe masculin et les patients âgés sont décrits. Cependant, actuellement il n'y a pas de facteurs prédictifs à la réponse à une chimiothérapie de deuxième ligne en cas de progression. Notre étude montre que les données de l'endoscopie bronchique à la réévaluation peuvent être un facteur prédictif péjoratif en cas de conclusion concordante négative entre scanner et fibroscopie bronchique. Il serait peut être bon de proposer aux progresseurs en fibroscopie et au scanner, un traitement plus adapté qui privilégierait la qualité de vie et/ou des thérapeutiques orales.

Il faut rappeler qu'en plus d'une aide pronostic, la fibroscopie à la réévaluation peut aussi servir à porter l'indication d'une éventuelle bronchoscopie en vue d'une désobstruction ou de la pose d'une endoprothèse.

Aujourd'hui, la fibroscopie est mieux tolérée car cette technique a bénéficié de nombreuses avancées ces dix dernières années (généralisation du geste sous anesthésie générale, équipes entraînées, milieu spécifique,...). C'est un acte de routine pour le pneumologue et les complications sont extrêmement rares et retrouvé dans la littérature à 0,08% [13]. Dans notre étude la morbidité du

geste a été très faible puisqu'un seul saignement a été relevé avec une évolution favorable sous thérapeutique hémostatique, soit une morbidité de 0,05%. On note aussi que les endoscopistes réalisent près de 5 biopsies en moyenne sur la lésion quand ils en font ce qui est supérieur au nombre réalisé il y a quelques années. Mais ils savent aussi ne pas en faire (cinq patients n'ont pas bénéficié de biopsies). L'impression est donc celle d'une expérience du praticien qui permet l'optimisation des prélèvements en diminuant les risques.

Nous montrons donc que la fibroscopie bronchique à la réévaluation en 2015 pourrait être un facteur pronostic intéressant afin d'optimiser le traitement ultérieur avec un risque acceptable.

## 2) Objectifs secondaires

Notre étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre les résultats du scanner et les données endoscopiques. C'est aussi ce qui est décrit dans l'étude de Parrat *et al.* [16] dans laquelle il existe une discordance entre les deux examens dans 25% des cas.

Il en va de même pour la corrélation des résultats histologiques avec respectivement le scanner et la conclusion de l'endoscopiste. En effet, ce n'est pas parce que les résultats de la biopsie reviennent négatifs que l'on constate à la fibroscopie une réponse partielle ou une stabilité et inversement. De même, ce n'est pas parce que les résultats histologiques sont négatifs qu'il existe une réponse partielle ou une stabilité sur le scanner thoracique. Les endoscopistes en pneumologie se sont toujours posés la question des biopsies à la réévaluation : certains donnent une grande valeur à la positivité des biopsies et d'autre disent qu'il ne faut pas en prendre compte et seulement prendre en compte le TDM. Notre étude ne retrouve pas de corrélation significative, et un effectif plus important serait nécessaire pour voir si une corrélation pourrait être obtenue entre les deux examens.

Y a t-il un intérêt à la réalisation de biopsies à la réévaluation? A l'heure actuelle, il n'y a donc vraisemblablement pas d'intérêt à sa réalisation systématique à la réévaluation ou en tout cas pas sur le site primitif. Par contre, son intérêt lors de la progression est bien sur indiscutable dans certaines situations:

- Lorsqu'il existe une réponse discordante sur le scanner de réévaluation avec par exemple une progression métastatique et une stabilité voir une réponse sur la lésion primitive.
- Chez les patients EGFR mutés et en progression sous TKI de nouveaux prélèvements sont indispensables afin de rechercher une mutation T790M ou l'apparition de nouvelles mutations voire la modification du statut histologique [30].

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de modification de l'histologie entre le diagnostic et la

réévaluation sous la pression thérapeutique comme cela a pu être décrit dans la littérature.[15]

Des études [18] ont démontré tout l'intérêt de nouveaux prélèvements en biologie moléculaire. Nous n'avons pas mis en évidence de changement mutationnel au sein de notre étude.

Concernant le patient présentant une mutation activatrice de l'EGFR (délétion exon 19) et qui n'a pas été retrouvée à la réévaluation malgré la présence d'une quantité importante de cellules tumorales au sein du prélèvement (32%), il s'agit probablement d'un faux positif au diagnostic lié à un artefact de la technique utilisée (PCR fluorescente suivie d'une analyse de fragments par électrophorèse capillaire) ainsi qu'à la faible quantité de cellules tumorales au sein de la tumeur (9%) sur les prélèvements initiaux. Une analyse récente de Deans et al [35] révèle une incidence de 6,4% d'erreur génotypique.

Cependant rappelons que notre étude porte seulement sur 26 patients et que peut être sur une population plus grande il existerait une modification de l'histologie ou de la biologie moléculaire.

Par ailleurs, récemment une attention particulière est portée à l'ADN circulant. Si l'évolution de la concentration totale en ADN circulant semble assez peu intéressante pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie, le suivi de la fraction mutée de gènes cibles tels l'EGFR sous traitement par inhibiteur de tyrosine kinase semble particulièrement prometteur pour détecter le plus précocement possible une progression. L'utilisation de l'ADN circulant comme biopsie liquide semble également très prometteuse pour le diagnostic du profil tumoral de manière non invasive et son suivi évolutif [36].

Tout ces éléments montrent bien l'axe actuel de l'Onco-pneumologie qui est de trouver des marqueurs pronostics pour les thérapeutiques ultérieures. L'endoscopie semble se situer au centre de cet axe.

### 3) Commentaires de l'étude

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude récente de ce type sur l'intérêt de l'endoscopie bronchique à la réévaluation. Notre étude ne comporte que 26 patients ce qui est logique dans une étude prospective et avec des patients qui devaient accepter un examen invasif et peu confortable. Toutefois, cet effectif permet d'obtenir néanmoins des résultats très intéressants concernant l'apport de l'endoscopie à la réévaluation en terme de pronostic. Ce faible effectif n'a pas permis de tirer de conclusions des données histologiques et de biologie moléculaire. Par contre, notre étude a permis de démontrer la faisabilité de ces réévaluations (histologique et biologie moléculaire) grâce à la

coordination des différents services.

Il existe toutefois un certain nombre de biais. Tout d'abord, il existe vraisemblablement un biais de recrutement avec plus de 80% de notre population incluse sur le Centre Hospitalier de St Quentin. Ceci peut s'expliquer par le fait que les investigateurs étaient situés sur ce site et par le recours facilité à l'anesthésie générale.

L'aspect descriptif de la fibroscopie par l'endoscopiste peut aussi être considéré comme un biais. En effet les critères d'infiltration, de tumeur, de sténose ou encore de muqueuse à gros plis sont des critères subjectifs. Il est vrai qu'il n'existe pas de définition clairement établie pour chacun de ces termes dans la littérature mais les endoscopistes acquièrent ce vocabulaire au cours de leur formation. Il est important de noter que tous les endoscopistes de chacun des trois centres sont tous issus du même centre de formation (CHU d'Amiens) ce qui limite ce biais. Nous aurions pu pallier à ce biais par la réalisation de photographies qui seraient jointe au compte rendu et auraient alors peut-être permis une meilleure réévaluation.

Enfin nous avons des données censurées car 13 patients sont considérés en vie à la date de point c'est à dire le 1<sup>er</sup> juillet 2015. Cependant le suivi le plus court a été de 200 jours pour un de ces patients.

Il serait évidemment très intéressant de poursuivre cette étude avec une population plus importante pour confirmer les résultats positifs de corrélation avec la survie et ce rôle pronostic éventuel. Mais c'est principalement pour les patients progresseurs, critères histologiques et de biologie moléculaire qu'un plus grand effectif serait intéressant.

#### 4) Conclusion

Actuellement la fibroscopie bronchique n'a pas de place clairement définie à la réévaluation cependant il est de pratique courante de la réaliser avec ou non des biopsies. Notre étude a permis de montrer de façon significative que la fibroscopie bronchique peut être utile en particulier au niveau pronostic à la réévaluation. Par contre, nous n'avons pas pu montrer avec ce faible effectif qu'il y a actuellement un intérêt à la réalisation de biopsies systématiques après une première ligne de chimiothérapie que ce soit en terme d'histologie que de biologie moléculaire. Il convient de confirmer ces résultats par une étude à plus grande échelle.

## Bibliographie:

- (1)Bigot F,Verlingue L, Staudacher L. Evolution épidémiologique du cancer bronchopulmonaire en France et en Europe. Rev Mal Respir .2013; 5:321-324.
- (2)Recommandation de l'HAS de Juillet 2013.Guide du parcours de soin du cancer bronchopulmonaire.2013.
- (3)Scagliotti G, Parikh P, Von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patient with advanced stage non small cell lung cancer.J Clin Oncol. 2008; 26: 3543-51
- (4)Perol M. Traitement des CBNPC au stade métastatique.Acquis et bonnes pratiques. Rev Mal Respir 2013; 5: 427-435.
- (5)M. Duruisseaux, L.Sakhri, Toffart.A-C et al.carcinome bronchique non a petite cellules:quelle chimiothérapie de rattrapage ?Rev Mal Respir(2014)6:442-452
- (6)E.David, Gerber and Joahn H. Schiller. Maintenance chemotherapy for advanced non small cell lung cancer:new life for an old idea.J clin Oncol 2013;31:1009-1020.
- (7)Zhou F, Jiang T, Ma W et al. The impact of clinical characteristic on outcomes from maintenance therapy in non small cell lung cancer: a systematic review with meta analysis. Lung Cancer. 2015; 89: 203-211.
- (8)Capuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non small cell lung: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. The Lancet. 2010; 11: 521-529.
- (9)Reck M, Pas-Ares L.G, De Marinis F et al. Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phases III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology. 2014; 9: 205-213.
- (10)Eisenhauer E.A, Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guidelines.European Journal of cancer. 2009 ; 45: 228-247.
- (11)Homasson JP. Fibroscopie Bronchique et interventionnelle. 2003. 6-0975.2003.6p
- (12)Vergnon J.M. La bronchoscopie dans le diagnostic du cancer bronchique. Rev Mal Respir. 2013; 5: 339-345.
- (13)Barlési F., Doddoli C., Greillier.L et al. L'endoscopie bronchique:évaluation des pratiques. Rev Mal Respir. 2006 ; 23 : 4517-4526 .
- (14)Pujol J.L, Parrat E, Ray P.et al. Evaluation de la réponse tumorale au cours de la chimiothérapie du cancer bronchique. Rev Med Interne.1995 ; 16 : 759-766.

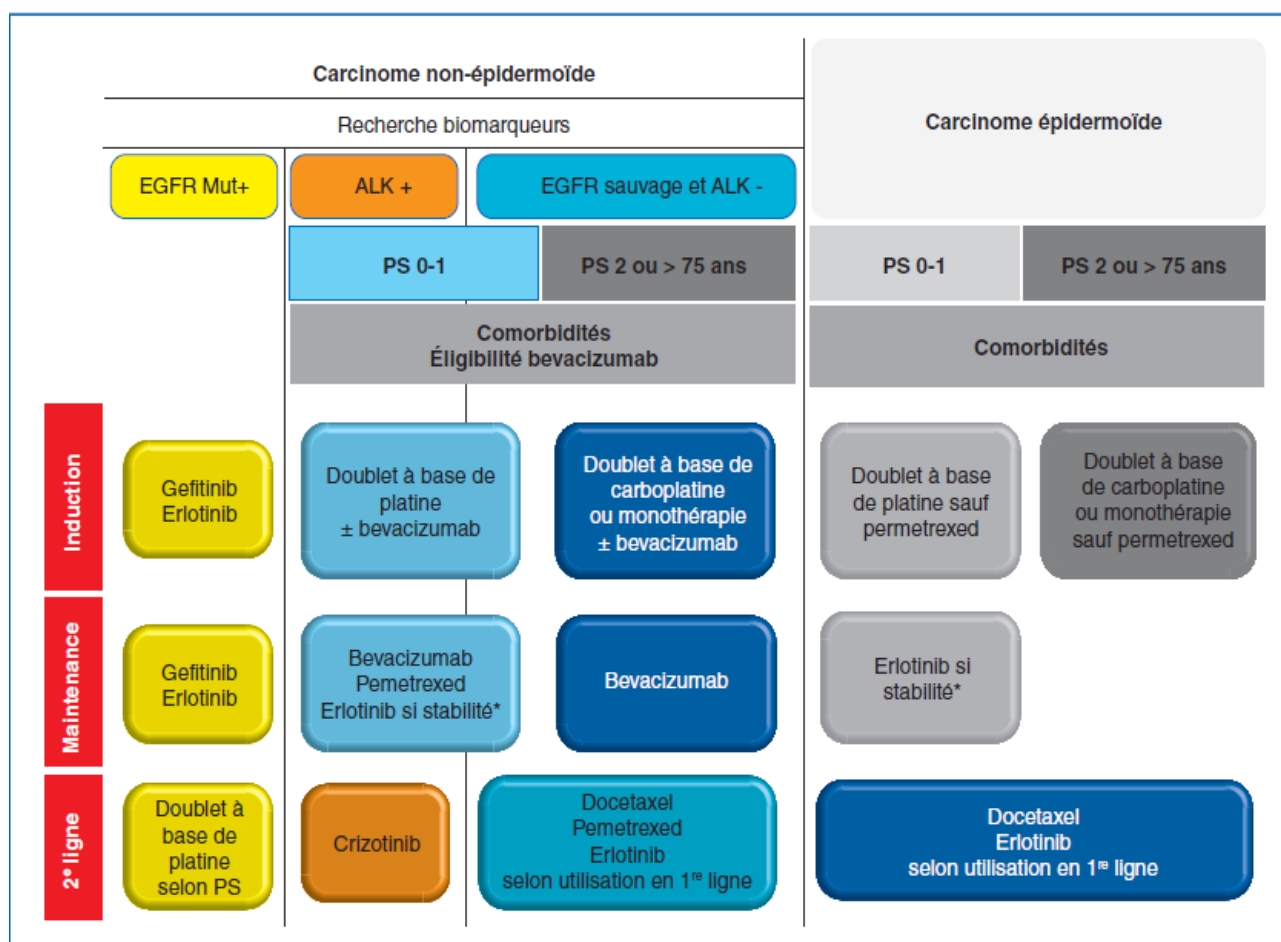
- (15)Parrat E, Pujol J.L, Gauthier V. Chest tumor response during lung cancer chemotherapy. Chest 1993 ; 103: 1495-1501.
- (16)Parrat E, Pujol J.L, Gautier V et al. Chest tumor response measurement during lung cancer chemotherapy: a computed tomography vs fiberoptic bronchoscopy.1993; 103: 1495-1501.
- (17)Pujol J.L, Parrat E, Lehmann M et al. Lung cancer chemotherapy. Response survival relationship depends on the method of chest tumor response evaluation. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 242-249.
- (18)Fournier de lesquen.C, Greillier.L, Garcia S et al. Faut il rebiopsier un cancer bronchique non à petites cellules en progression? 2014. 18ème congrès de langue française-Marseille.
- (19)Kanozawa H, Ebina M, Ino-Oka N et al. Transition from squamous cell carcinoma to adenocarcinoma in adenosquamous carcinoma of the lung. AJP 2000.Vol 156.N°4.
- (20)Barlesi F, Dissard-Birriol E, Doddoli C et al. Evaluation de la tolérance de la fibroscopie bronchique par auto questionnaire:la parole aux patients. Rev Mal Respir. 2003 ; 20 : 335-340.
- (21)Danel C, Roussel J, Fabre A. Le rôle de l'anatomopathologiste en oncologie thoracique: classification et gestion des prélèvements. Rev Mal Respir. 2013 ; 5 : 325-330.
- (22)Gibault.L, Cazes. A, Narjos. Cet al.. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinome du poumon. Revue de Pneumologie clinique. 2013; 70: 47-62.
- (23)Terry J, Lung S, Laskin J. Optimal immunohistochemical marker for distinguishing lung adenocarcinomas as from squamous cell carcinomas in small tumors samples. The American journal of Surgical Pathology. 2010; 34: 1805-1811.
- (24)Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M et al. Biomarqueurs France: Résultats de l'analyse en routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3K et ALK sur 10000 patients atteint de CBNPC.2013. Doi 10.1016/j.mr. 10.041.
- (25)Fraire A.E, Roggli MD, Vollmer R.T. Lung cancer heterogeneity. Cancer. 1987 ; 60: 370-375.
- (26)Vignot S, Frampton G.M, Soria J.C. Next generation sequencing reveals hight concordance of recurrent somatic alteration between primary tumor and metastases from patients with non small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013; 31: 2167-2172.
- (27)Cortot A.B, Italiano A, Burel-Vandenbos F. KRAS mutation status in primary nonsmall cell lung cancer and matched metastases. Cancer. 2010 ; 116: 2682-2687.
- (28)Kalikaki A, Koutsopoulos A, Trypaki M. Comparaison of EGFR and KRAS gene status between primary tumours and corresponding metastases in NSCLC. British Journal of Cancer. 2008 ; 99 : 923-929.
- (29)Barlesi F. Prise en charge des patients présentant une résistance aux TKI de l'EGFR. Revue de pneumologie clinique. 2011 ; 67: S30-S35.

- (30) Yu H.A, Arcila M.E, Rekhtman N. Analysis of mechanisms of acquired resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. AACR. 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- (31) Meert A.P, Martin B, Verdebout J.M. Corrélation entre l'expression d'EGFR dans les biopsies et les pièces chirurgicales des cancers bronchiques. Rev Mal Respir. 2003 ; 20:347-353.
- (32) Taillade L, Penault-Ilorca F, Boulet T. Immunohistochemical expression of biomarkers: a comparative study between diagnostic bronchial biopsies and surgical specimens of non small cell lung. Annals of Oncology. 2007 ; 18: 1043-1050.
- (33) Moro-Sibilot D., Duruisseaux M., Sakhi L et al. Evaluation RECIST en cancérologie thoracique. Rev Mal Respir. 2013 ; 5 : 361-366.
- (34) Peamans M. Facteurs pronostiques du cancer bronchique. Rev Mal Respir. 2009 ; 22 : 8576-8580
- (35) Deans Z, Bilbe N, O'Sullivan B et al. Improvement in the quality of molecular analysis of EGFR in non small cell lung cancer detected by three round of external quality assessment. J Clin Pathol. 2013; 66: 319-325.
- (36) Tissot C, Villar S, Olivier M et al. Intérêt de l'ADN circulant pour la prise en charge du cancer broncho pulmonaire. Rev Mal Respir 2015. Article sous press.

## Annexes:

**Annexe 1:** Stade au diagnostic et taux de survie en fonction de l'extension du cancer.

	Stade localisé=I et II	Stade localement avancé=III	Stade métastatique=IV
Fréquence du diagnostic	15-30%	20%	40-55%
Survie à 5 ans	52,6%	23,7%	3,8%



**Annexe 2:** Arbre décisionnel de prise en charge des CBNPC en 1<sup>re</sup> et 2<sup>me</sup> ligne



Annexe 3:score OMS

Score	Activité
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
1	Activité diminuée mais ambultoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi même.Incapable de travailler et alité <50% du temps
3	Capable seulement de quelques activités; alité > 50% du temps
4	Incapable de prendre soin de soi même. Alité ou en chaise en permanence
5	Décès

## Résumé

**Introduction:** En France, l'incidence du cancer broncho-pulmonaire est estimée en 2012 à 39495 nouveaux cas. C'est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>e</sup> chez la femme avec une majorité de diagnostic posé à un stade métastatique (40-55%). Actuellement il n'y a pas de recommandation claire sur la place de l'endoscopie bronchique à la réévaluation après traitement. L'objectif principal de cette étude est de rechercher s'il existe un intérêt à la réalisation de la fibroscopie bronchique après une première ligne de chimiothérapie.

**Matériel et Méthode:** Tous les patients porteurs d'un cancer bronchique non petite cellule (CBNPC) de stade IV et dont le diagnostic était porté par fibroscopie bronchique entre janvier 2014 et avril 2015 dans les services de Pneumologie du CHU d'Amiens, du CHG d'Abbeville et du CHG de Saint Quentin étaient inclus. Le critère de jugement principal était le décès ou la progression.

**Résultats:** De Janvier 2014 à Avril 2015, 26 patients porteurs d'un CBNPC de stade IV ont été inclus de façon prospective. Une discordance entre le scanner et la fibroscopie bronchique a été retrouvée chez 14 patients soit 53,8%. Nous avons montré que lorsqu'il existait une réponse objective (RO) sur les deux examens la survie était meilleure que lorsqu'il existait une RO sur le TDM seul ( $p=0,011$ ). Les patients en RO avaient une moyenne de survie de 405,3 jours  $\pm$  31,7 [343,1-467,5] vs de 247,71 jours  $\pm$  33,1 [182,7-312,6] respectivement. Les patients qui présentaient une progression scannographique seule avaient une moyenne de survie de 281,4 jours  $\pm$  35,7 [211,3-351,4] vs sur les deux examens 181  $\pm$  21,5 [139,3-223,6] sans toutefois atteindre la significativité.

**Conclusion:** Nous avons démontré que la fibroscopie bronchique est utile à la réévaluation en terme de pronostic de la maladie. Cet examen pourrait permettre d'affiner les stratégies de maintenance et de mieux cibler les populations qui peuvent en bénéficier.

**Mots Clés:** cancer bronchique non a petite cellule, Fibroscopie bronchique, survie globale, réévaluation, biologie moléculaire, histologie.