



HAL
open science

**Tumeur de Pancoast-Tobias : résultats du groupe
d'oncologie thoracique clermontois : étude rétrospective
à propos de 71 cas**

Gaëlle Montmayer-Jeannin

► **To cite this version:**

Gaëlle Montmayer-Jeannin. Tumeur de Pancoast-Tobias : résultats du groupe d'oncologie thoracique clermontois : étude rétrospective à propos de 71 cas. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2006. Français. NNT : 2006CLF1MS11 . tel-00688427

HAL Id: tel-00688427

<https://theses.hal.science/tel-00688427>

Submitted on 17 Apr 2012

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.

**UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND 1
FACULTE DE MEDECINE**

THESE

pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)**

MONTMAYEUR-JEANNIN Gaëlle
née le 1er octobre 1976 à LYON

présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2006

**Tumeur de Pancoast-Tobias :
Résultats du groupe d'oncologie thoracique clermontois
étude rétrospective à propos de 71 cas**

Président : M. CAILLAUD Denis, Professeur

Membres du jury : M. ESCANDE Georges, Professeur
M. VERRELLE Pierre, Professeur
M. JANICOT Henri , Docteur
M. NAAME Adel, Docteur

UNIVERSITE D'Auvergne Clermont 1

PRESIDENTS HONORAIRES

: **JOYON** Louis,
: **COULET** Maurice
: **ROUHETTE** Annie
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL DES ETUDES
ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
SECRETAIRE GENERALE

: **VEYRE** Annie
: **VEDRINE** Jean-Pierre
: **NEGRO** Yves
: **BAUDET-POMMEL** Martine
: **VAUTRIN** Monique

FACULTE DE MEDECINE

DOYENS HONORAIRES

: **CLUZEL** Roger
: **BRUHAT** Maurice-Antoine

DOYEN

: **DETEIX** Patrice

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **PASTURAL** Alice

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALFIERI Rinaldo – BAGUET Jean-Claude - BELIN Jean – BONHOMME Jean – BOURGES Michel – BUSSIÈRE Jean-Louis – CHABANNES Jacques - CHEMINAT Jean-Claude – CLUZEL Roger – COULET Maurice – DORDAIN Gérard – DUCHÈNE-MARULLAZ Pierre – FOURRIER Paul – GENTOU Claude – GIRAUD Bernard – GLANDDIER Gérard – LAURAS Hubert – Mme LAVARENNE Jeanine – MM. LAVERAN Henri – MALPUECH Georges – MARCHEIX Jean-Claude – MERCIER Robert – Mme MOINADE Simone – MM. MOLINA Claude – NEVEU Jean – PERI Georges - PETIT Georges – PLANCHE Roger – POURHADI Reza – Mlle RAMPON Simone – MM. RAYNAUD Elie – REY Michel – ROZAN Raymond – SAUVEZIE Bernard – SIROT Jacques - TOURNILHAC Michel – TURCHINI Jean-Pascal – VANNEUVILLE Guy – VENRIES DE LA GUILLAUMIE Bernard

PROFESSEURS EMERITES :

MM BRUHAT Maurice-Antoine – CATILINA Pierre – COUDERT Jean – Mmes FONCK Yvette – GLANDDIER Phyllis – PLAGNE Robert – SOLE Pierre

LISTE DES PROFESSEURS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. DASTUGUE Bernard	Biochimie
Mme. RIGAL Danièle	Ophthalmologie
Mle VEYRE Annie	Biophysique
M. PONSONNAILLE Jean	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. SOUTEYRAND Pierre	Dermatologie

PROFESSEURS DE 1^{ère} CLASSE

M. BOUCHER Daniel	Biologie du développement et de la reproduction
M. CHOLLET Philippe	Cancérologie clinique
M. VIALLET Jean-Francois	Radiologie
M. CHIPPONI Jacques	Chirurgie digestive
M. BOMMELAER Gilles	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DE RIBEROLLES Charles	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. ESCANDE Georges	Anatomie - Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. CASSAGNES Jean	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neuro-Chirurgie
M. THIEBLOT Philippe	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. DAUPLAT Jacques	Chirurgie Générale
M. JACQUETIN Bernard	Gynécologie et Obstétrique
M. MAUBLANT Jean	Biophysique
M. ESCHALLIER Alain	Pharmacologie Fondamentale option Biologique
M. LEVAI Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. SCHOEFLER Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. DEMEOCQ François	Pédiatrie
M. DETEIX Patrice	Néphrologie
M. MAGE Gérard	Gynécologie et Obstétrique
M. PHILIPPE Pierre	Médecine Interne
M. TERVER Sylvain	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. BEYTOUT Jean	Maladies Infectieuses, Maladies tropicales
M. BOITEUX Jean-Paul	Urologie
M. CHAMOIX Alain	Médecine du Travail et des Risques Professionnels
M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. LABBE André	Pédiatrie
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-Phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. IRTHUM Bernard	Neurochirurgie
M. MONDIE Jean-Michel	Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie

PROFESSEURS DE 2 ^{ème} CLASSE

M. BEGUE René-Jean	Biologie du développement et de la reproduction
M. LAFAYE Michel	O.R.L
M. MICHEL Jean-Luc	Radiologie
M. RIBAL Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. TANGUY Alain	Chirurgie Infantile
M. KEMENY Jean-Louis	Anatomie Pathologie
M. LAVERAN Henri	Hygiène option Biologique
M. LUSSON Jean-René	Cardiologie et Maladie Vasculaire
M. RISTORI Jean-Michel	Rhumatologie
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. TRAVADE Philippe	Hématologie et Transfusion option Clinique
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. BACIN Franck	Ophthalmologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. LESOURD Bruno	Nutrition
M. VAGO Philippe	Histologie – Embryologie Cytogénétique
Mme BOESPFLUG-TANGUY Odile	Génétique
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CURE Hervé	Cancérologie et Radiothérapie
M. DURIF Franck	Neurologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. D'INCAN Michel	Dermato-Vénérologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CANIS Michel	Gynécologie et Obstétrique
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistique, Informatique Médicale et Technologies de Communication

Mme CREVEAUX Isabelle
M. FAICT Thierry
M. BERGER Marc
M. BONNET Richard

Biochimie et Biologie Moléculaire
Médecine Légale et Droit de la Santé
Hématologie
Bactériologie, Virologie

*A Philippe, Camille et Hugo pour leur amour et leur réconfort de tous les
jours.*

A mes parents pour leur soutien tout au long de ces années.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Denis CAILLAUD
Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hopitaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Vous avez accepté de corriger ce travail sans l'avoir dirigé.
Vous nous avez encadré dans notre apprentissage durant ces cinq années et nous vous
en remercions.
Soyez assuré de notre plus profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur Georges ESCANDE

Anatomie

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos compétences professionnelles,
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profonde
considération

Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE

Radiothérapie

Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté de siéger parmi les membres du jury afin de juger ce travail que
vous nous avez inspiré.
Vous nous avez fait découvrir et apprécier la radiothérapie, pour cela soyez assuré de
notre sincère et profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Henri JANICOT

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury.
Pour vos compétences professionnelles reconnues de tous, le partage de vos connaissances, recevez à travers ce travail le témoignage de notre gratitude et très sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Adel NAAME

Vous avez accepté de nous laisser poursuivre et conclure ce travail que vous aviez commencé, vous nous avez guidé et aidé tout au long de sa réalisation.
Merci pour votre disponibilité et votre aide apportée au quotidien.
Soyez assuré de notre sincère et très profonde considération.

Je tiens à remercier également :

Les **personnels des archives** médicales du Centre Jean Perrin et du CHU pour leur efficacité et leur rapidité

Les **personnels médicaux et paramédicaux** des services de pneumologie du CHU, du Centre Jean Perrin et du CH de Vichy pour leur accueil et leur volonté de m'aider dans mon apprentissage

Le Docteur **WAHL** et **Valérie**, secrétaire médicale, du service de pneumologie de Vichy

Yvette, secrétaire médicale de pneumologie au CHU

Le Docteur **FRAYSSE** qui a pris le temps de revoir avec moi ses dossiers

Fabrice KWIATKOWSKI du service de statistique et communication médicale du centre Jean Perrin pour sa disponibilité et le partage de ses compétences en matière de statistiques

Henri MARSON pour sa rigueur scientifique, le partage de ses connaissances, sa tolérance... sans sa collaboration ma formation serait incomplète

SOMMAIRE

SOMMAIRE

pages

1. INTRODUCTION :

1.1. Particularités des tumeurs de Pancoast Tobias :

1.1.1. Définition.....	15
1.1.2. Présentation clinique.....	17
1.1.3. Histologie.....	19
1.1.4. Classification TNM.....	21

1.2. Traitement des tumeurs de Pancoast Tobias :

1.2.1. Radiothérapie exclusive.....	25
1.2.2. Radiothérapie préopératoire ou d'induction.....	26
1.2.3. Radiochimiothérapie concomitante	28
1.2.4. Radiothérapie adjuvante (per ou post-opératoire).....	31

1.3. Place de la chirurgie :

1.3.1. Voie postéro latérale de Paulson.....	33
1.3.2. Voie antérieure transcervicale de Darteville-Cormier.....	34
1.3.3. Voie antérieure trans-sternale de Masaoka.....	35

1.4. Objectifs de l'étude :.....36

2. PATIENTS ET METHODES :

2.1. Population.....	38
2.2. Traitement.....	40
2.3. Chirurgie.....	42
2.4. Evaluation de la tolérance et de l'efficacité.....	43
2.5. Analyse statistique.....	48

3. RESULTATS :

3.1. Caractéristiques des tumeurs	48
3.2. Chirurgie	50
3.3. Traitement	55
3.4. Tolérance	57
3.5. Survie	58
3.6. Facteurs pronostics	62

4. DISCUSSION :

4.1. A propos du N	67
---------------------------------	----

4.1.1. Rôle de la médiastinoscopie

4.1.2. Rôle du TEP

4.2. A propos des rechutes	69
---	----

4.2.1. Réalisation d'une « vraie »chimiothérapie d'induction.....71

4.2.2. Ajout d'une chimiothérapie de consolidation.....72

4.2.3. Réalisation d'une IPC ?.....73

4.2.4. Nouvelles drogues.....74

4.3. A propos des facteurs pronostics	75
--	----

4.4. A propos de la toxicité	77
---	----

5. <u>CONCLUSION</u> :.....	79
------------------------------------	----

6. <u>ANNEXE</u> :.....	83
--------------------------------	----

7. <u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u> :	85
--	----

INTRODUCTION

1. Particularités des Tumeurs de Pancoast Tobias :

1.1. Définition :

Les tumeurs de Pancoast sont décrites pour la première fois en 1838 par le Docteur Hare puis en 1924 par le Professeur Henri Pancoast, radiologue de Philadelphie. Ce dernier propose, en 1932 une définition pour une nouvelle entité de tumeurs intra thoraciques qu'il appelle les tumeurs du « sulcus supérieur du poumon » (1). Ce sont d'autres médecins, radiologues et auteurs qui par la suite leur donneront son nom.

Selon lui, elles se définissent comme des tumeurs survenant dans un endroit bien défini de la cage thoracique (le sommet du poumon) avec cliniquement une association de signes que l'on appelle le syndrome de Pancoast et qui comprend :

- douleur de l'épaule descendant dans le bras sur sa face interne
- syndrome de Claude-Bernard-Horner : myosis + ptôsis + énoptalmie
- atrophie des muscles de la main

et radiologiquement :

- ombre homogène au sommet de l'apex pulmonaire
- destruction de côte toujours associée
- souvent infiltration vertébrale (1)

Il ne sait pas à l'époque qu'elle est leur origine mais il pense (à tort) qu'elles sont issues de reliquats embryonnaires et non d'origine bronchique. Il explique alors que leur dénomination sera susceptible d'évoluer en fonction du résultat des études

histopathologiques. Il refuse par contre l'appellation de « tumeur de l'apex » ne voulant pas qu'elles soient confondues avec les autres tumeurs plus courantes du poumon.

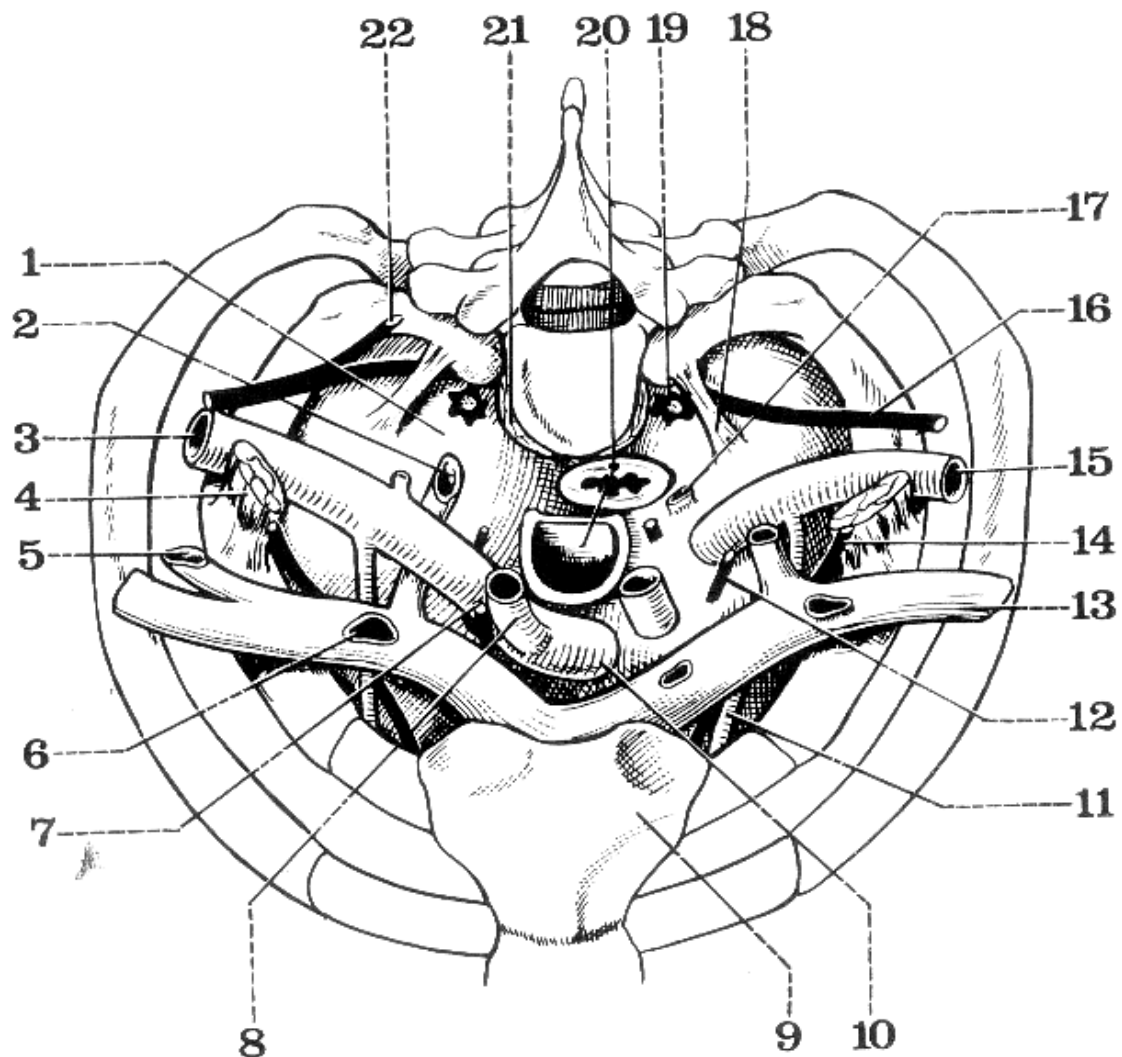
C'est le Docteur Tobias, à Buenos Aires qui les reconnaît dans le même temps et montrent qu'elles sont issues de tissu broncho-pulmonaire, il voit alors son nom associé à celui du docteur Pancoast (2).

Avec l'apparition des nouvelles méthodes d'imagerie, ces tumeurs peuvent être découvertes à des stades plus précoces avec donc une symptomatologie clinique plus frustrée qui ne rassemble pas tous les critères du Professeur Pancoast. Malgré tout d'après Detterbeck, il semble raisonnable de continuer à appeler tumeur de Pancoast les tumeurs qui présentent cliniquement une extension à la paroi thoracique et d'exclure celle qui ne s'étendent qu'à la plèvre viscérale même si elle sont localisées à l'apex (3).

Enfin la distinction entre les tumeurs du sommet qui s'étendent dans un deuxième temps à la paroi thoracique et les vraies tumeurs de Pancoast est en fait impossible à mettre en évidence et en pratique ne modifie pas la conduite à tenir (3).

1.2. Présentation clinique :

Figure 1 : vue antéro-supérieure de l'orifice supérieur du thorax
D'après Bouchet et Cuilleret



1-dome pleural droit

- 2-veine jugulaire postérieure droite
- 3-artère sous-clavière droite
- 4- muscle scalène antérieur
- 5- veine jugulaire externe droite
- 6- veine jugulaire interne droite

7-nerf vague droit

- 8-artère carotide primitive droite
- 9-manubrium sternal
- 10- tronc artériel brachio-céphalique
- 11-artère mammaire interne gauche

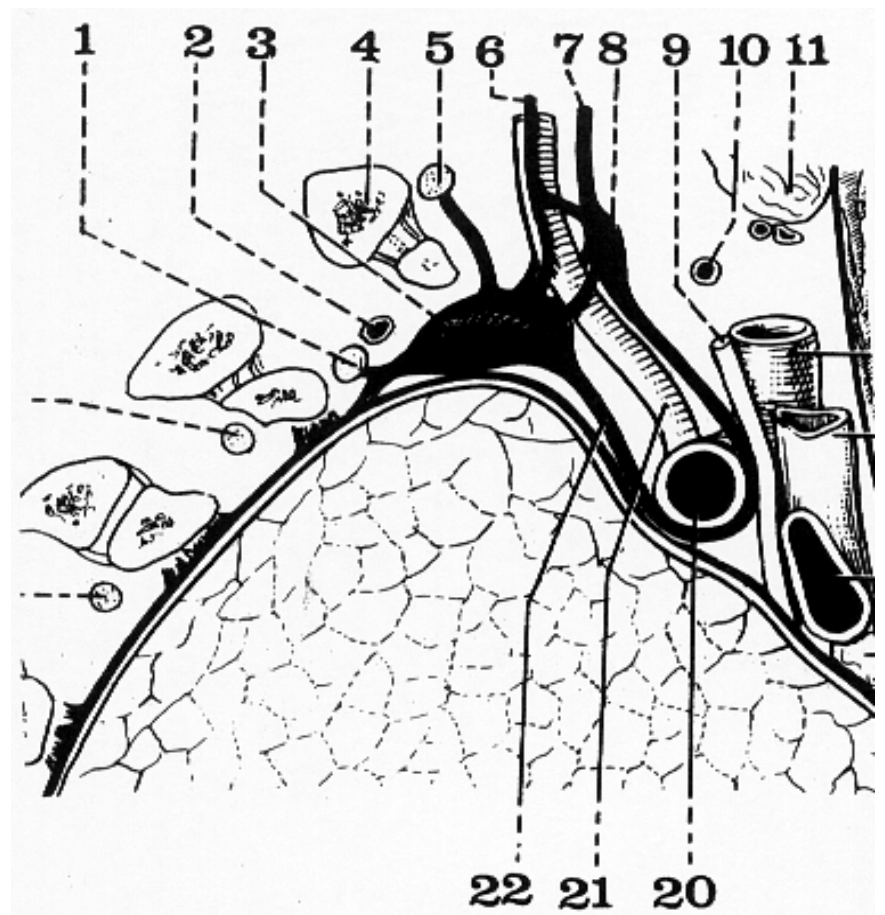
12-nerf vague gauche

- 13-veine sous-clavière gauche
- 14-nerf phrénique gauche
- 15-artère sous clavière gauche
- 16-tronc primaire inférieur
- 17-canal thoracique
- 18-ligament costo-pleural
- 19- ganglion stellaire gauche
- 20-œsophage+trachée
- 21-muscle long du cou
- 22- racine C8 du plexus brachial

La douleur est le principal symptôme. Initialement localisée à l'épaule, elle est le premier signe clinique à apparaître du fait de l'extension extra pulmonaire de la tumeur avec la compression et/ou l'envahissement par la tumeur de la plèvre pariétale, du fascia endo thoracique, du plexus brachial, du corps vertébral ou des premières cotes (4, 5) (figure 1 et 2).

Figure 2 : coupe sagittale du dôme pleural
D'après Bouchet et Cuilleret

- 1-première racine dorsale
- 2-artère intercostale sup
- 3- ganglion stellaire**
- 4- première cote**
- 5-8ème racine cervicale**
- 6-nerf vertébral
- 7-chaîne sympathique
- 8- ganglion intermédiaire
- 9- nerf vague droit
- 10- artère thyroïdienne inf
- 11- thyroïde
- 20-artère sous clavière**
- 21-artère vertébrale
- 22-anse de Vieussens



La douleur peut irradier dans toutes les directions : vers la tête, le cou , l'omoplate, le bras, le creux axillaire, la partie antérieure du thorax, l'autre bras,... en fonction des

nerfs comprimés. Cette douleur est peu spécifique et du fait de l'absence de point d'appel pulmonaire entraîne une errance diagnostic de 5 à 10 mois (2,4-6).

Parfois la tumeur se révèle par une névralgie C8-D1 avec douleur et paresthésie de la face interne du bras et de l'avant bras irradiant dans les 4^e et 5^e doigt du fait de la compression des dernières racines cervicales. L'impotence fonctionnelle qu'elle entraîne peut causer une amyotrophie et une faiblesse des muscles de la main.

Dans 14 à 50% des cas on retrouve un Claude-Bernard-Horner par envahissement de la chaîne sympathique cervicale ou du ganglion stellaire.

Enfin, la tumeur peut se révéler d'emblée par une paraplégie du fait de la poursuite de l'extension vers le foramen intervertébral entraînant alors une compression médullaire qui est un mode de révélation chez 5% des porteurs de tumeur de Pancoast (2,4,5,7).

Le syndrome de Pancoast dans son ensemble n'est présent que chez 1/3 des patients présentant une tumeur du sulcus supérieur du poumon (5).

1.3. **Histologie :**

Les tumeurs de Pancoast-Tobias ne représentent que 3% des tumeurs non à petites cellules du poumon (4,6,8,9).

La majorité est due à un cancer de type adénocarcinome, environ 2/3 des cas, suivi par les épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules (6,10). Cette tendance a changé durant les vingt dernières années (comme pour les autres tumeurs du poumon)

avec dans les anciennes séries comme celle de Paulson une prédominance d'épidermoïde (4,11,12) .

Les cancers à petites cellules ne sont que rarement associés à ce syndrome et font l'objet essentiellement de cas cliniques ou de petites séries (5,13). Komaki en a dénombré 6% dans sa série, Kirsch 10% et Byrd 3% (14,15,16).

Les autres causes peuvent être multiples:

- des tumeurs bronchiques secondaires = métastases de tumeur solide
- des tumeurs pulmonaires primitives autres : carcinome adénoïde kystique, hémangiopéricytome, mésothéliome
- des tumeurs hématopoïétiques : lymphome, plasmocytome
- des tumeurs neurologiques
- des nodules pulmonaires amyloïdes
- des processus infectieux : tuberculose, kyste hydatique
- des mycoses : aspergillose, cryptococose,
- etc

Une étude histologique est donc indispensable avant toute prise en charge thérapeutique, bien que par le passé elle n'était pas considérée comme nécessaire (17,18).

L'obtention du diagnostic histologique peut être faite par fibroscopie bronchique mais le rendement est faible (30 à 40 %) du fait de la localisation très périphérique de

la tumeur et donc le plus souvent par ponction à l'aiguille transpariétale après repérage clinique, échographique ou scannographique (5,7,8,19). Le rendement peut atteindre selon les séries 95% (2,6,19).

En cas d'échec de ces procédures il faut recourir à la thoracoscopie ou thoracotomie qui sont plus agressives avec toujours un risque de dissémination plus élevé du fait d'une effraction tumorale plus importante. Sont utilisés également la médiastinoscopie axiale lors de suspicion radiologique de N2 ou l'abord direct par voie sus claviculaire de la tumeur ou d'une adénopathie.

1.4. Classification TNM :

Peu d'attention a été porté à la classification des tumeurs de Pancoast qui utilisent alors celle des autres tumeurs bronchiques non à petites cellules à savoir la classification de l'American Joint Comitte on Cancer (AJCC) publiée par Mountain en 1997.

Taille de la tumeur primitive :

- **Tx** : tumeur primitive ne pouvant pas être détectée autrement que par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le liquide de lavage bronchique, mais non identifiée par l'imagerie ou la bronchoscopie
- **T0** : pas de tumeur
- **Tis** : carcinome in situ
- **T1** : tumeur ≤ 3 cm dans son plus grand diamètre, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire
- **T2** : tumeur avec un des caractères de taille ou d'extension suivant :
 - > 3 cm dans son plus grand diamètre
 - envahissement de la bronche principale à plus de 2 cm de la carène
 - envahissement de la plèvre viscérale
 - association à un syndrome d'atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare mais n'envahit pas tout le poumon
- **T3** : tumeur de toute taille avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique (inclus les tumeurs du sulcus supérieur), le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche qui à la bronchoscopie est à moins de 2 cm de la carène mais sans envahissement de la carène, ou tumeur associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstruant un poumon entier
- **T4** : tumeur quelle que soit sa taille qui envahit l'un des organes suivants : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral, carène ; nodules tumoraux séparés dans le même lobe ; tumeur avec pleurésie ou épanchement péricardique malin

Atteinte ganglionnaire :

- **Nx** : pas d'évaluation
- **N0** : pas d'envahissement ganglionnaire
- **N1** : signes d'envahissement des ganglions péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires y compris par une extension directe de la tumeur primitive
- **N2** : signes d'envahissement de ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
- **N3** : signes d'envahissement des ganglions médiastinaux ou hilaires contralatéraux, des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires du même coté ou contralatéraux

Atteinte métastatique :

- **Mx** : pas d'évaluation
- **M0** : pas de métastase
- **M1** : présence de métastase(s) à distance, y compris nodules(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe différent (homolatéral ou contralatéral)

Répartition en stade

	NO	N1	N2	N3	M1
T1	Ia	IIa	IIIa	IIIb	IV
T2	Ib	IIb	IIIa	IIIb	IV
T3	IIb	IIIa	IIIa	IIIb	IV
T4	IIIb	IIIb	IIIb	IIIb	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV

Selon la nouvelle classification de l'AJCC de 1997, les tumeurs de Pancoast sont au minimum cotées T3N0M0 et par définition au minimum des stades IIb.

L'envahissement d'une vertèbre, du médiastin, des vaisseaux sous claviers ou du plexus brachial en fait des tumeurs T4.

La cotation ganglionnaire N et M est identique à celle des autres tumeurs bronchiques non à petite cellule bien que souvent le bilan métastatique à distance n'était pas fait en routine dans les tumeurs de Pancoast.

Cette classification n'est pas adaptée aux tumeurs de Pancoast car la présence d'une adénopathie sus claviculaire est cotée N3 alors que des études ont montré que ces N3 homolatéraux se rapprochaient plus des N1 en terme de survie c'est à dire était équivalent à un premier relais ganglionnaire plutôt qu'une atteinte à distance du fait de la localisation particulière de la tumeur (3,4,10,21-25). Ainsi Ginsberg a montré que les Pancoast N3 avait une survie à 5 ans de 14% alors que les N2 de 0% (21).

2. Traitement des tumeurs de Pancoast Tobias ?

Nous n'aborderons pas la chimiothérapie exclusive ou d'induction celle-ci n'ayant concernée que des sous groupes de population sans données exploitables à long terme.

2.1. Radiothérapie exclusive :

Lors de sa description initiale, le Professeur Pancoast précise que « ces tumeurs sont uniformément fatales du fait d'une croissance triviale sans métastase décelable à la radiologie » et « résistent à la radiothérapie » (1). Les tumeurs de Pancoast seront alors jugées inopérables et incurables jusqu'en 1953 date à laquelle Haas publie le cas d'un porteur d'une tumeur de Pancoast toujours vivant 34 mois après une radiothérapie externe exclusive (26).

En 1986, Anderson rapporte une série de 55 patients sans aucun survivant à 5 ans dans le groupe traités par radiothérapie exclusive versus 34 % dans le groupe ayant subi radiothérapie plus chirurgie (19). Les mêmes résultats sont mis en évidence par Komaki en 1990 avec aucun survivant à 2 ans si radiothérapie seule versus 52% si opéré et 22% si radio+chimiothérapie (27). Beyer, la même année met aussi en évidence la supériorité des traitements combinés avec une survie à 5 ans de 48 % pour les opérés après radiothérapie contre 22% pour ceux recevant une radiothérapie exclusive (55 Grays) (28).

En 2003 les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) vont plus loin en précisant que pour les tumeurs localement avancées du poumon non résecables l'association radiothérapie chimiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule (29).

Dès lors la radiothérapie externe exclusive devient le traitement des patients avec des stades avancés, inopérables et de faible performans status révélant des taux de survie bas : 0 à 29 % à 5 ans avec une **moyenne de 19 %** (2,19,21,28,30,31).

Dans le cadre d'une prise en charge palliative son rôle reste par contre indiscutable car elle permet avec une tolérance acceptable de soulager les douleurs avec une efficacité voisine de 90 % et parfois de prolonger durablement la survie (2,14,30). La dose recommandée est de 50 à 60 grays et le contrôle local est meilleur avec une irradiation continue plutôt qu'en split-course (14,30).

2.2. Radiothérapie préopératoire ou d'induction :

L'intérêt de cette radiothérapie est :

- de diminuer la taille de la tumeur pour accroître sa résecabilité
- de diminuer le nombre de cellules viables pour diminuer le risque de dissémination métastatique lors de la chirurgie
- de bloquer les canaux lymphatiques

La première chirurgie d'une tumeur de Pancoast après radiothérapie néoadjuvante est rapportée en 1961 par les Docteur Shaw et Paulson qui publient une série de 18 cas opérés avec succès (32). En 1966, Paulson rapporte une série de 29 patients opérés après radiothérapie externe et pour tous l'étude histologique a montré une importante modification de la tumeur avec persistance de la tumeur uniquement dans la partie profonde permettant une résection au plus près de la masse tumorale sans risque de dissémination (11). Il conclue que « désormais l'irradiation pré opératoire transforme les cancers du sommet pulmonaire en des tumeurs résécables avec survie prolongée dans certains cas » (11).

La radiothérapie d'induction devient alors le traitement de référence des tumeurs du sommet pulmonaire bien qu'il n'y ait pas eu d'étude randomisée prospective, ni même d'études contrôlées. Les doses varient de 20 à 60 grays sans qu'aucune corrélation ne soit établie entre la dose et la survie (4,6). Des doses par contre supérieures à 55 grays sont associées à une morbidité et une mortalité post-opératoire plus importante et leur avantage en terme de survie ou de résécabilité n'est pas démontré (7,33,34).

La survie globale à 5 ans varie de 10 à 56% avec une **moyenne de 30%** (tableau 1).

Tableau 1 : radiothérapie d'induction pour tumeurs de Pancoast

Auteur (année)	Nombre de patients	Nombre de Gray	Survie à 5 ans(%)
Attar (1979)(7)	19	30-60	23 (3 ans)
Komaki (1981) (14)	36	40-60	45
Paulson (1985)	78	...	31
Anderson (1986)(19)	28	30-45	34
Shahian (1987)	18	30-40 sandwich	56
Wright (1987)	21	30-45	27
Hilaris (1989)	82	...	29
Sartori (1992)	42	30-40	25
Ginsberg (1994)(21)	124	40	26
Maggi (1994)(24)	60	30	17,4
Muscolino (1997)(22)	15	30-40	26,6
Attar (1998)(25)	28	30-60	27
Hagan (1999)(35)	34	30-45	33
Dartevelle (1999)(36)	70	...	35

2.3. Radiochimiothérapie concomitante d'induction :

Le but de la chimiothérapie faite dans le même temps que la radiothérapie est :

- d'accroître la radiosensibilité des cellules tumorales
- d'augmenter le contrôle local
- de traiter la maladie systémique

avec par contre le risque de majoration des effets secondaires locaux notamment d'oesophagite et de pneumonie radique.

Le rôle de la radiochimiothérapie concomitante est clairement défini pour les cancers pulmonaires localement avancés du poumon où elle s'avère supérieure à la radiothérapie seule (37,38).

Pour les tumeurs de Pancoast, l'essai randomisé prospectif de phase II du SouthWestern Oncology Group (SWOG) 94-16 et le protocole 9806 du Japan Clinical Oncology Group (JCOG) ont démontré sur des patients sélectionnés (N0/1 après médiastinoscopie et M0) que celle-ci était faisable avec une morbidité et une mortalité acceptable et atteignaient des taux de résection complète de l'ordre de 90% (tableau 2) (39,40).

Tableau 2 : résultats de radiochimiothérapie concomitante en induction

	SWOG 94-16	JCOG-9806
Nombre de patients	111	76
Chimiothérapie	cisplatine+étoposide	cisplatine+vindésine+mito
Nombre de gray	45	45
% T4	28	16
Patients opérés %	75	79
Résection complète %	90	69
Réponse complète		
histologique %	25	14
radiologique %	0	..
Décès %	4,5	2
Toxicité Grade 3 non hématologique %	24	...
Survie globale à 2 ans %	55	70
Survie globale à 5 ans %	41	...

Ces résultats ont été conforté par l'étude rétrospective de Wright qui a montré en induction, sur des patients sélectionnés (N0 et MO) que l'association radiochimiothérapie concomitante (cisplatine-5FU-vinorelbine + 51 grays) était

supérieure à la radiothérapie seule avec des taux de résection complète (93% versus 80%), de réponse complète (87% versus 35%) et de survie globale plus élevés (93% à 2 ans versus 49%) (41). De même pour l'étude rétrospective japonaise de Miyoshi qui a comparé une radiochimiothérapie d'induction à base de cisplatine+47 grays versus radiothérapie d'induction en moyenne 42 grays et versus chirurgie seule avec des survies à 4 ans respectivement de 53%, 11%, 20% (42).

La radiochimiothérapie concomitante d'induction semble donc au vu de ces résultats un nouveau standard pour la prise en charge des tumeurs de Pancoast mais il n'y a pas encore d'étude randomisée la comparant à la radiothérapie préopératoire, ni à la chimiothérapie pré opératoire ni même à une radiochimiothérapie concomitante sans chirurgie. Dans la plupart des études les patients non opérés poursuivent le traitement initial sans qu'il y ait de vraie comparaison.

L'essai de Turrisi dans les tumeurs localement avancées de stade III non Pancoast de l'intergroup trial 0139 (RTOG 9309) compare cisplatine + étoposide + 61Grays / cisplatine + étoposide +45 Grays+ chirurgie et il s'avère que la chirurgie reste supérieure en terme de survie sans récurrence et décès par cancer malgré une mortalité plus importante : 11 % versus 2 % (43).

De même on ne dispose pas d'étude de comparaison du séquentiel au concomitant en induction pour les tumeurs de Pancoast-Tobias. Si on se réfère aux tumeurs bronchiques localement avancées non Pancoast, le groupe Lyon-Saint-Etienne d'oncologie thoracique a montré sur 205 patients dans un essai de phase III que le

concomitant semblait supérieur au séquentiel en terme de survie à long terme au prix d'une toxicité accrue mais sans différence statistiquement significative contrairement à Furuse qui avait utilisé un protocole différent mais avait montré une amélioration significative du taux de survie et de réponse (44,45).

Restent à définir les produits de chimiothérapie à utiliser ; la plupart des études ont utilisé le cisplatine et l'étoposide, certaines le paclitaxel et le carboplatine enfin Wright a utilisé le cisplatine, le 5 fluoro-uracile et la vinorelbine. Dans l'étude rétrospective de Goldberg il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie entre la chimiothérapie par cisplatine+étoposide par rapport au carboplatine + paclitaxel (46).

2.4. Radiothérapie adjuvante (per ou post-opératoire) :

En 1956, Chardack et MacCallum publient le premier survivant à 5 ans d'une tumeur du sulcus supérieur du poumon après chirurgie et radiothérapie adjuvante (65 grays) (47). Les études suivantes infirmeront ces premiers résultats. En effet, Ginsberg montre que la radiothérapie per opératoire n'améliore pas les résultats en terme de survie chez les patients opérés si la résection est complète et si elle est incomplète la survie à 5 ans est alors de 9%, équivalente aux non opérés (21).

De même la radiothérapie externe post opératoire n'a pas d'avantage démontré en cas de résection incomplète ou de maladie cotée N2 qu'elle fasse suite à un traitement pré opératoire c'est à dire en « sandwich » ou non (6,7,21,48).

Au total les études n'ont pas réussi à mettre en évidence son intérêt et il semble que rien ne rattrape une exérèse incomplète (4,8,19,24).

3. Problème de la Chirurgie : quelle voie d'abord ?

La chirurgie des tumeurs de Pancoast s'avère compliquée du fait de la localisation anatomique et de la proximité des structures vasculaires et nerveuses. Elle se doit, comme toute chirurgie en cancérologie, d'être complète c'est à dire enlever la tumeur dans son ensemble avec des marges d'exérèse saines quitte à faire une chirurgie très large. Il est en effet démontré en terme de survie que la chirurgie incomplète est un facteur de mauvais pronostic et équivaut à pas de chirurgie (10,18,21,22,49).

Le traitement de choix est actuellement la lobectomie car elle diminue le risque de récurrence locale et améliore la survie sans récurrence par rapport aux résections plus limitées : 60 % à 5 ans versus 33 % (3,18,21).

La **mortalité opératoire varie entre 5 et 10 %** selon les séries qui sont rétrospectives et dans la seule étude multicentrique elle n'est que de 1,2 %. La **morbidity** est plus variable de **7 à 38 %** (19,24).

Se pose alors le problème de la voie d'abord ; celle-ci est à définir en fonction de la localisation de la tumeur car elle n'influence pas la survie à 5 ans (23).

3.1. Voie postéro-latérale de Paulson :

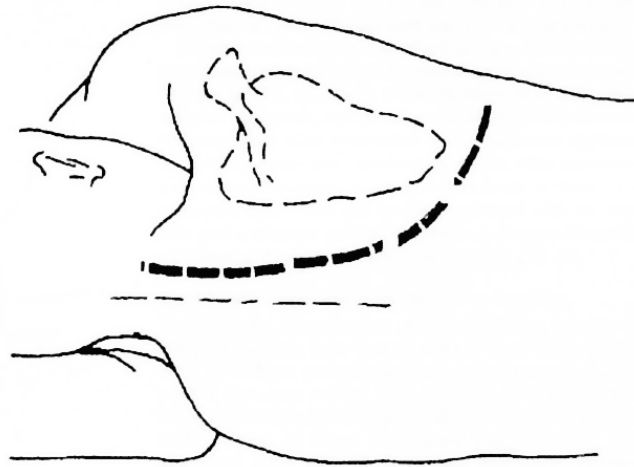


Figure 3 : incision cutanée pour la voie postéro-latérale

Elle se fait par une incision parascapulaire le long de la face médiale de l'omoplate puis sous la pointe et se termine sur la ligne axillaire antérieure (figure 3) (32).

Elle permet une très bonne exposition de la paroi postérieure, des racines nerveuses thoraciques et du hile par contre elle rend l'abord des vaisseaux sous claviers difficile et l'apex du poumon n'est bien visualisé qu'après résection de la paroi et de la tumeur. Par contre elle ne nécessite pas de reconstruction de la paroi postérieure du fait de la couverture par l'omoplate et le curage ganglionnaire est facilité.

3.2. Voie antérieure transcervicale de Dartevelle-Cormier :

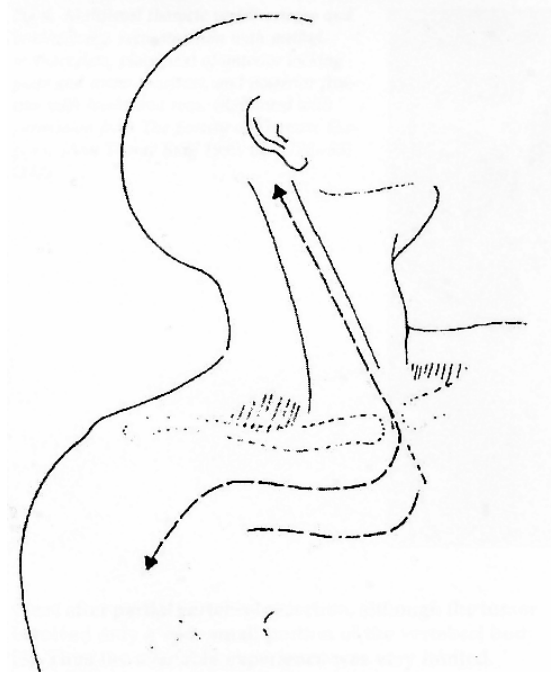


Figure 4 : voie antérieure transcervicale-thoracique et incision cervico-thoracique transmanubriale

Se fait par une incision en L depuis l'angle mandibulaire qui descend en suivant le faisceau antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien jusqu'à son attache supra sternale et ensuite se poursuit latéralement jusqu'à la moitié de la clavicule dont la partie médiale est réséquée.

L'incision basse peut se faire aussi deux travers de doigts sous la clavicule (figure 4) (50). Elle a été proposée par Dartevelle qui a rapporté une série de 29 cas sans décès per opératoire mais elle a été décrite par Cormier en 1970.

Cette approche est plutôt utilisée pour les tumeurs antérieures et particulièrement en cas d'envahissement des vaisseaux sous claviers ou du plexus brachial qui sont très bien exposés. La résection de cote inférieure à la deuxième et la lobectomie nécessite

parfois une incision postérieure supplémentaire. Elle peut par contre, du fait des résections ostéo-musculaires, laisser des séquelles au niveau de la mobilité de l'épaule et du cou et en cas de résection de paroi étendue, elle peut entraîner une insuffisance respiratoire (51).

Grunenwald a proposé alors une alternative utilisant la même incision cutanée sans sectionner la clavicule mais le manubrium sternal et le premier cartilage intercostal (51).

3.3. Voie antérieure trans-sternale de Masaoka (cervico-sterno-thoracotomie):

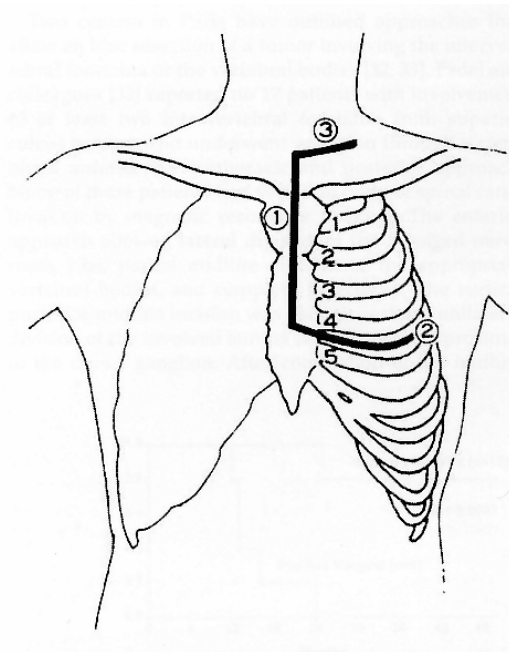


Figure 5 : voie antérieure trans-sternale

Le manubrium sternal et le sternum sont coupés en deux, l'incision cervicale se fait deux travers de doigts au dessus de la clavicule et au niveau inférieur se fait dans le 4^e espace intercostal antérieur (figure 5) (52). Elle est utilisée pour les tumeurs

antérieures avec extension aux vaisseaux sous claviers et son intérêt réside dans le fait qu'elle préserve la clavicule et le muscle sterno-cléido-mastoidien. La résection de côte postérieure est par contre plus délicate obligeant à une désarticulation à partir du corps vertébral.

4. Objectifs de l'étude :

Nous avons revu de façon rétrospective tous les cas de tumeur de Pancoast-Tobias traités dans le cadre du groupe d'oncologie thoracique clermontois depuis les 12 dernières années afin de déterminer le meilleur traitement préopératoire à utiliser, la technique chirurgicale à employer, de définir la meilleure prise en charge des patients non opérables et de mettre en évidence les facteurs pronostics.

Tous nos résultats seront discutés dans la dernière partie en fonction des données de la littérature afin de proposer une conduite à tenir pour la prise en charge ultérieure des patients atteints de tumeur de Pancoast-Tobias.

PATIENTS ET METHODES

1. Population :

Les patients ont été identifiés à partir des cahiers de bloc opératoire et des logiciels informatiques de radiothérapie et chimiothérapie sur une période de douze ans (1992-2004). Les patients ont été traités au centre Jean Perrin, dans le service de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrand, aux centres hospitaliers de Vichy ou de Thiers et à la clinique Saint Joseph. Il y avait 61 hommes et 10 femmes âgés de 32 ans à 86 ans.

Nous avons retenu les patients présentant :

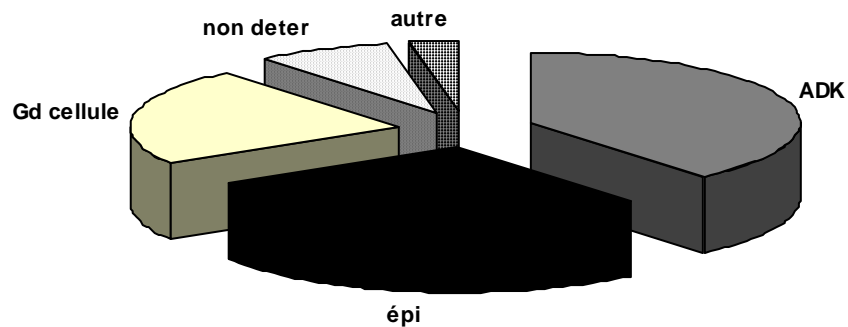
- une tumeur du sommet pulmonaire en imagerie
- des signes cliniques d'envahissement pariétal : douleur de l'épaule ou du bras associé ou non aux autres symptômes du syndrome de Pancoast-Tobias
- un diagnostic histologique de tumeur maligne bronchique primitive par fibroscopie, ponction à l'aiguille transpariétale ou médiastinoscopie.

Nous avons gardé certains patients qui présentaient toutes les caractéristiques d'une tumeur maligne et chez lesquels une étude histologique n'a pas été recherchée du fait du pauvre performans status et de la nécessité d'un traitement essentiellement palliatif.

Six patients ont été exclus : quatre pour des syndromes de Pancoast-Tobias en relation avec des localisations secondaires (2 de tumeur bronchique, 1 d'un carcinome urothélial, 1 de cancer ORL), un pour une histologie bénigne et un suite à la perte de son dossier.

Ainsi les différents types de tumeurs ont été adénocarcinome 39%, épidermoïde 27%, grandes cellules 23%, autres (glandulaire, sarcomateux) 3%, non déterminé 8% (figure 6).

Figure 6 : répartition des types histologiques



Avant tout traitement les patients ont bénéficié d'un bilan d'évaluation avec scintigraphie osseuse, scanner cérébral, thoracique et sus-mésocolique, exploration fonctionnelle respiratoire et étude histologique.

Chez les patients candidats à un traitement d'induction, le bilan était complété par une scintigraphie pulmonaire de comptage, un écho doppler des troncs supra aortiques et une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale ainsi que d'un nouveau scanner avant la chirurgie.

- Les tumeurs se sont réparties ainsi :
- IIb 17%,
 - IIIa 10%,
 - IIIb 43%,
 - IV 30% (tableau 3).

Tableau 3 : répartition en type histologique et stade

Variable	Nombre
Nombre de patients	71
Hommes/femmes	61/10
Stade et TNM	
IIb T3N0M0	12
IIIa T3N1M0	2
T3N2M0	6
IIIb T3N3M0	5
T4N0M0	11
T4N1M0	0
T4N2M0	8
T4N3M0	6
IV tout T tout N mais M1	21

Douze patients ont été cotés N3 mais tous l'étaient du fait de la présence d'une adénopathie sus clavulaire homolatérale à leur cancer.

Une fiche de recueil de données a été élaborée et remplie pour chaque patient avec différentes données concernant l'âge, le sexe, le performans statu, les caractéristiques de la douleur, le type histologique et son moyen d'obtention, la classification TNM, la biologie standard, le dosage des marqueurs tumoraux, le traitement d'induction, la chirurgie effectuée, le traitement adjuvant, le devenir et les traitement des rechutes éventuelles (annexe 1).

Quand le devenir du patient n'était pas mentionné dans son dossier les informations ont été obtenues en contactant le médecin référent, le patient ou sa famille.

2. Traitement :

Les patients ont eu divers traitement. Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés ont été les suivants :

- 1- cisplatine 20 mg/m²/J de J1 à J5 et J21 à J25+5 fluoro-uracile 350 mg/m²/J de J1 à J5 en continu+vinorelbine 20 mg/m² J1-J5-J21-J25 pour 39 patients dont 6 sans vinorelbine ou 5FU
- 2- cisplatine 30 mg/m²+holoxan 1,5g/m²+VP16 100mg/m² J1-J2-J3 pour 8 patients
- 3- 4 patients : cisplatine seul
- 4- 2 patients : carboplatine seul
- 5- pour 1 patient à chaque fois : carboplatine+paclitaxel, carboplatine+docetaxel, carboplatine+ vinorelbine et cisplatine+ vépéside

La chimiothérapie a été faite soit seule soit en association avec une radiothérapie externe conventionnelle délivrée par fraction journalière de 1,8 à 2 grays pour une dose moyenne 46 grays avec limitation à 45 grays sur la moelle.

Dans le cadre d'une irradiation palliative certains patients ont reçus 20 grays en split course.

Pour l'irradiation adjuvante, les doses ont varié de 50 grays à 64 grays.

Au total :

-45 patients ont reçu une radiochimiothérapie concomitante et 18 ont été opérés

-11 patients ont reçu une radiochimiothérapie séquentielle et 1 a été opéré

-3 patients ont été opérés puis radiothérapés

-3 patients ont été seulement opérés

-1 patient a reçu une chimiothérapie d'induction puis chirurgie et radiothérapie adjuvante

- 6 patients ont reçus une radiothérapie exclusive

-2 patients ont eu des soins de confort sans radiochimiothérapie

3. **Chirurgie :**

Trois patients ont été opérés d'emblée car adressés directement au chirurgien et cotés T3N0M0, les autres patients opérés l'ont été cinq à six semaines après traitement d'induction et nouveau bilan d'évaluation.

Différentes voies d'abord ont été utilisées, essentiellement postéro-latérale mais aussi antérieure et parfois combinée. Le choix a été laissé aux chirurgiens.

La plupart des résections a consisté en une lobectomie mais les chirurgiens ont eu recours aussi à la pneumonectomie, la bilobectomie, la segmentectomie et parfois à la résection atypique.

L'exérèse a été élargie aux structures envahies avec des vertèbrectomies, des résections costales, des résections de nodules tumoraux associés.

Le curage ganglionnaire médiastinal et cervical n'a pas été systématique mais a bien été rapporté à chaque fois.

4. Evaluation de la tolérance et de l'efficacité :

La survie globale a été mesurée de la date de diagnostic histologique à celle des dernières nouvelles ou du décès. La période sans récurrence a été mesurée de la date de début de traitement à la date d'apparition de la rechute locale ou métastatique.

Une résection était considérée comme complète si le chirurgien avait noté avoir enlevé toute la tumeur de façon macroscopique et si les marges d'exérèse étaient libres de toutes cellules tumorales = R0. (Si macroscopiquement il restait de la tumeur la résection était cotée R2, si seule l'histologie était positive : R1)

Une réponse au traitement d'induction était jugée complète s'il ne restait plus de cellules tumorales viables, sub complète si <10% sinon incomplète.

La toxicité oesophagienne a été cotée en utilisant les critères Common Toxicity Criteria version 2 de l'année 1998:

- grade 0 = aucune
- grade 1 = dysphagie légère mais alimentation possible
- grade 2 = dysphagie nécessitant alimentation mixée légère ou liquide

- grade 3 = dysphagie nécessitant une sonde d'alimentation, une hydratation et/ou alimentation IV
- grade 4 = obstruction complète avec impossibilité d'avaler la salive ;
ulcération avec saignement non induite par un traumatisme

L'évaluation du traitement d'induction a été faite en comparant les scanners avant et après traitement par les médecins et radiologues du groupe oncologie thoracique clermontois. Ainsi une réponse complète était définie comme la disparition de toute lésion mesurable, une réponse partielle comme la diminution de 50% de la somme des diamètres perpendiculaires les plus grands de toutes les lésions mesurables sans apparition de nouvelle lésion, une stabilité si diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25% des mêmes diamètres sans nouvelles lésions. Enfin, une progression était conclue en cas d'augmentation de plus de 25% ou apparition de nouvelles lésions.

La mortalité opératoire a été calculé en prenant en compte tous les décès survenant dans les trente jours suivant l'opération.

Les patients ont été suivis tous les trois mois pendant les deux premières années puis tous les six mois sauf exception par leur pneumologue ou médecin référent.

5. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été effectuée à partir des programmes du service statistique et communication médicale du Centre Jean Perrin.

Les analyses à une variable ont permis d'étudier la répartition de chaque paramètre. S'il s'agissait d'une valeur qualitative, nous avons effectué un dénombrement des valeurs et de leur fréquence d'apparition et s'il s'agissait d'une valeur quantitative, nous avons analysé sa distribution : moyenne, écart-type, normalité.

Un modèle à part d'analyse de répartition est représenté par l'analyse des courbes de survie. Nous avons utilisé la méthode de Kaplan–Meier qui contrairement à la méthode actuarielle a permis l'utilisation plus complète de la donnée temporelle. Elle est représentée par une courbe en marche d'escalier, chaque marche représentant la survenue d'un évènement. Nous avons pu comparer plusieurs courbes de survie entre elles en utilisant le test de Log-Rank. S'il n'y en avait que deux nous avons utilisé préférentiellement le test de Mantel-Haenszel.

Pour l'analyse de deux variables, c'est à dire savoir si les deux variables sont liées ou indépendantes, nous avons utilisés :

- les tests de Chi^2 lorsqu'elles étaient qualitatives,
- les tests de régression linéaire avec le coefficient de corrélation en cas de variables quantitatives. Si les distributions n'étaient pas normales nous

avons utilisé le calcul du coefficient de corrélation des rangs de Spearman.

- les comparaisons de moyenne lorsque les variables étaient l'une qualitative et l'autre quantitative avec les tests de l'écart réduit, le test t, l'analyse de la variance, le test H de Kruskal-Wallis.

Pour analyser plusieurs variables en même temps (analyse multivariée) nous avons utilisé le modèle Cox car notre principale variable était une donnée temporelle (délai de survie) et la question était de savoir quel facteur l'influçait le plus.

RESULTATS

1. Caractéristiques des tumeurs :

Nous avons entre avril 1991 et novembre 2004 inclus 71 patients (61 hommes et 10 femmes). La moyenne d'âge était de 59 ans ($\pm 12,5$) sans différence significative entre les deux sexes (tableau 4).

Tableau 4 : répartition de la population en fonction de l'âge

Age (années)		Effectif (%)	
30.00	35.00	1	1,4
35.00	40.00	3	4,2
40.00	45.00	5	7,0
45.00	50.00	12	16,9
50.00	55.00	7	9,9
55.00	60.00	10	14,1
60.00	65.00	7	9,9
65.00	70.00	9	12,7
70.00	75.00	8	11,3
75.00	80.00	5	7,0
80.00	85.00	3	4,2
85.00	90.00	1	1,4

Le Performans Statu (PS) s'échelonnait de 0 à 3 avec 19% de PS 0, 55% de PS 1, 19% de PS 2 et 7% de PS 3.

Il n'y avait que quatre non fumeurs et le tabagisme moyen était de 41 ± 35 Paquet Année.

15% des patients avaient un antécédent de cancer.

La plupart des tumeurs étaient situées du côté droit : 59%.

Cliniquement : 88% des patients présentaient une douleur de paroi dont 71% une douleur localisée à l'épaule, 59% une névralgie C8-D1, 23% un Claude-Bernard-Horner, 16 % une amyotrophie des muscles de la main, 8% un syndrome cave supérieur, 28% une dyspnée, 4% une toux.

Aucune pleurésie tumorale n'a été mise en évidence.

Dans les stades d'emblée métastatiques : 26% l'était au niveau osseux, 16% au niveau cérébral, 16% au niveau surrénalien, les autres de façon diffuse.

Le diagnostic a été obtenu dans 49% des cas par ponction à l'aiguille sous scanner, 14% par médiastinoscopie, 17% par fibroscopie. Dans les autres cas il s'est agit de ponction après repérage échographique, d'abord direct par voie percutanée ou de prélèvement de localisation métastatique.

Au niveau biologique, le taux moyen de cyfra 21 était à 10,48 microgrammes par litre ($\pm 15,4$) pour une normale inférieure à 3,3, l'Antigène Carcino Embryonnaire à 93,12 microgrammes par litre (± 388) pour une normale inférieure à 3,4, les Lactates DesHydrogénases à 415 Unité par litre (± 259) pour une normale inférieure à 450, le fibrinogène à 5,8 grammes par litre ($\pm 1,76$) pour une normale inférieure à 3,8, la C Réactive Protéine à 64 milligrammes par litre (± 83) pour une normale inférieure à 5.

Au niveau fonctionnel, le VEMS moyen était à 2,36 litres ($\pm 0,8$) et à 76% de la valeur théorique avec des extrêmes allant de 0,5 à 4 litres. Quant à la DLCO/VA, elle était en moyenne à 82%.

2. Chirurgie :

26 patients ont été opérés dont 16 après traitement concomitant d'induction par radiochimioconcomitante. Sur les patients restants : 57% ne l'ont pas été du fait de leur cancer (atteinte métastatique, exérèse complète impossible du fait de l'extension), 32% du fait d'un état général trop altéré, 7% du fait d'une capacité respiratoire insuffisante. Un patient a refusé la chirurgie.

La voie postéro latérale décrite par Shaw et Paulson a été utilisé dans 42% des cas, la voie antérieure dans 31% (7 types Masaoka et 1 type Dartevelle) et le reste par voie combinée sans influence sur la survie globale.

L'exérèse a consisté en une lobectomie dans 61% des cas, une pneumonectomie dans 19%, les cas restants consistent en : 1 résection atypique, 1 segmentectomie et 1 bilobectomie sans que cela ait modifié la survie.

Pour l'**élargissement** : 15% des patients (4) ont nécessité une résection de l'artère sous clavière et tous ont bénéficié d'une reconstruction avec prothèse, 11% une

résection de l'artère vertébrale, 38% une résection du plexus brachial, 11% du nerf récurrent et vague, 23% de la chaîne sympathique.

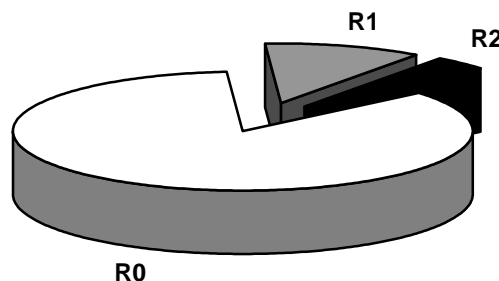
Au niveau osseux, 88% des patients ont eu au moins une cote de réséquée, le plus souvent la deuxième, avec une moyenne de 2,8 cotes et deux patients ont eu une résection partielle de la deuxième vertèbre thoracique.

Cinq patients ont bénéficié de reconstruction de la paroi, un patient a bénéficié d'une résection anastomose de l'axe trachéo-bronchique.

Quatre patients ont bénéficié de lambeau de couverture du moignon bronchique : trois à partir d'épiploon, un à partir de muscle intercostal sans que cela influe sur la survie.

La résection a été complète dans 85%, incomplète de façon microscopique R1 dans 11% et de façon macroscopique R2 dans 4% (figure 7)

Figure 7 : répartition des résections



Lorsque la résection a été incomplète les sections envahies concernaient l'espace intercostal, la vertèbre T2, les côtes ou l'artère sous clavière.

La réponse histologique au traitement d'induction a été complète dans 37% et sub-complète dans 37% avec une survie supérieure en cas de réponse complète : médiane non atteinte versus 17 mois ($p=0,022$). Toutes les réponses complètes histologiques ont été consécutives au traitement d'induction comprenant du cisplatine+5Fu+vinorelbine.

Le curage ganglionnaire cervical a été fait chez 65% des patients avec une moyenne de 3 (± 7) ganglions enlevés et au niveau médiastinal il a été effectué chez 73% des patients avec une moyenne de 8 (± 8) ganglions. Le curage a impliqué la chaîne paratrachéale haute dans 21%, la para-trachéale basse dans 38%, le ganglion rétro-trachéo-oesophagien n'a jamais été ôté, le phrénique dans 8%, le sous aortique dans 27%, le para-aortique 15%, le sous-carénaire 46%, le para-oesophagien 4%, le ligament pulmonaire 19%. (Le ganglion rétro-trachéo-oesophagien n'existe que dans 10 à 20% des cas il n'est donc pas surprenant qu'il n'ait pas été ôté).

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 27(± 21) jours avec des extrêmes variant de 9 à 113 jours. 73% des patients sont passés en réanimation pour une durée moyenne de 12 jours (± 17) sans que cela influe sur la survie de façon significative ($p=0,095$).

Un patient est décédé de sa chirurgie soit une **mortalité de 3,8%**. La morbidité a été de 46% (tableau 5) avec la nécessité de reprise chirurgicale chez 4 patients (15%) pour :

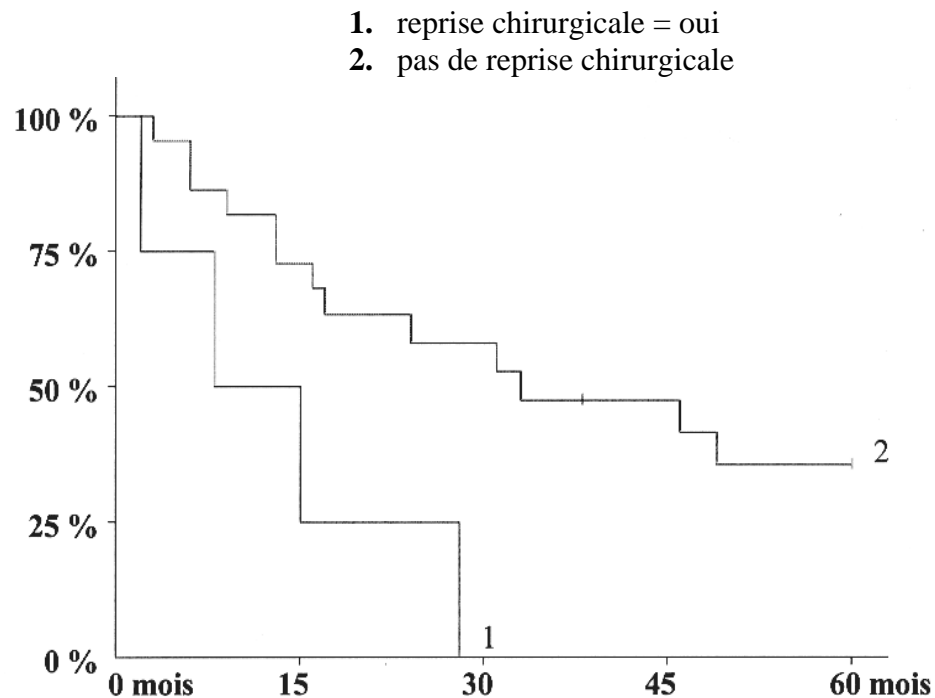
- un décaillotage de la cavité pleurale,
- une stomie thoracique pour complication infectieuse,
- une désincarcération de l'omoplate engagée dans une brèche de pariéctomie,
- une réalisation d'une trachéotomie

Tableau 5 : complications post-opératoires

Complications	Nombre
Décès	1
Pneumopathie,	2
Atélectasie	1
Epanchement pleural	2
Cardiaque (OAP, ACFA)	2
SDRA	1
Brèche LCR	1
Difficulté de sevrage	1
Incarcération omoplate	1
Sternite	1

La présence de complication n'a pas modifié les courbes de survie ($p=0,21$) contrairement à la nécessité de reprise chirurgicale avec une médiane qui est passé de 33 à 8 mois ($p=0,018$) (Figure 8).

Figure 8 : courbes survies en fonction de la reprise chirurgicale



Onze des patients opérés (42%) ont gardé des séquelles, essentiellement nerveuses (63%) du fait de l'extension chirurgicale avec des paralysies récurrentielle, brachiale, C8D1 ou de type Claude-Bernard-Horner. Seulement deux patients se sont plaints de douleurs résiduelles à 1 mois de la chirurgie. Un patient a gardé des céphalées à la suite d'une brèche méningée et deux patients sont restés insuffisant respiratoire dont l'un avec la nécessité d'une trachéotomie.

Toujours en utilisant la classification de Mountain, il a été retrouvé en postopératoire 1 pN3, 3 pN2, 3 pN1 et 18 pN0 et au niveau du T : 5 pT0, 2 pT1, 3 pT2, 12 pT3, 3 pT4. L'étude des pièces opératoires a montré que deux patients étaient métastatiques : un sur un nodule de l'épiploon découvert lors du prélèvement pour la couverture du

moignon bronchique et un au niveau pulmonaire après visualisation d'un nodule par le chirurgien.

3. Traitement :

93% des patients soit 66 ont bénéficié d'une radiothérapie thoracique. La dose moyenne a été de 46 grays (± 16).

La radiothérapie a été :

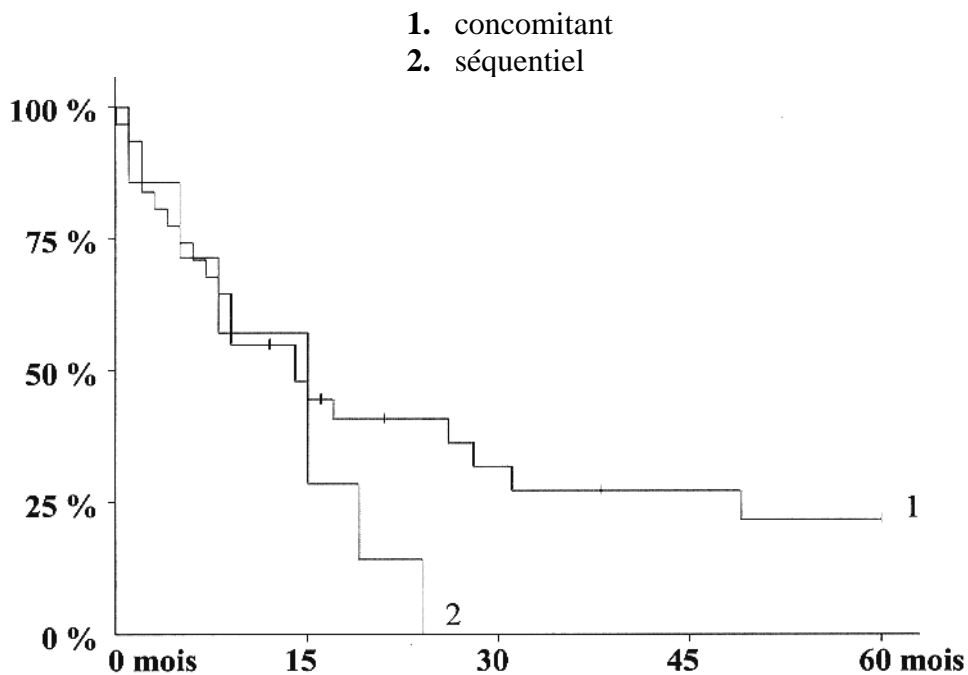
- radicale avec chimiothérapie hebdomadaire chez 3 patients
- radicale avec chimiothérapie chez 5 patients
- d'induction avec chimiothérapie chez 33 patients
- adjuvante chez 4 patients
- palliative exclusive chez 12 patients
- palliative avec chimiothérapie chez 9 patients

Deux patients n'ont eu que des soins de confort et trois patients ont eu une chimiothérapie exclusive. 57 patients soit 80% ont reçu au moins une cure de chimiothérapie avec en moyenne 2 cures (± 1) et le plus souvent une seule ligne.

La radiochimiothérapie concomitante s'est révélée supérieure au mode séquentiel avec une médiane de 15 mois versus 9 mois mais sans différence statistiquement

significative. Sur les premiers mois les courbes se sont superposées et ne se sont séparées qu'après 15 mois (figure 9).

Figure 9 : comparaison radiochimiothérapie séquentielle/concomitante



En traitement concomitant, le protocole 1 : 5FU+cisplatine+vinorelbine s'est avéré supérieur aux autres avec une survie médiane de 17 mois versus 7 mois sans différence significative ($p=0,2$). Nous nous sommes assurés qu'il n'y avait pas de biais du fait de l'état général et du performans statu en vérifiant qu'il n'y avait pas de lien entre le fait de recevoir ce protocole et le degré d'altération de l'état général ($\chi^2=11,33$ et $p=0,5$).

Pour les patients recevant le **protocole 1**, le bilan d'évaluation à la 5^e semaine avant chirurgie a montré sur les 39 patients : 2,5% de réponse complète, 31% de réponse partielle, 36% de stabilisation, 5% non évaluable et 25,5% de progression.

Pour les patients non opérés le bilan final a mis en évidence : 2% de réponse complète, 22% de réponse partielle, 20% de stabilisation, 24% non évaluable et 32% de progression.

Les douleurs ont été soulagées par le traitement radio et/ou chimiothérapie dans 91% des cas.

4. Tolérance :

24% des patients ont présenté des complications hématologiques avec 9 aplasies médullaires fébriles, 4 anémies < 8g/dl et 1 thrombopénie < 20G/l.

L'œsophagite radique a pu être évaluée chez 49 des 66 patients ayant reçu une radiothérapie et notamment chez ceux recevant une radiochimiothérapie concomitante : 47% n'en n'ont pas eu, 19% de grade 1, 14% de grade 2, 8% de grade 3 et 12% de grade 4. Le protocole de radiochimiothérapie concomitante par 5Fu-cisplatine vinorelbine a été associé à un risque plus important d'œsophagite ($\text{Chi}^2=19,11$ et $p=0,00085$) sans majoration des autres toxicités ($\text{Chi}^2=11,33$ et $p=0,5$).

L'altération de l'état général a été la seule autre toxicité de grade 3 ou 4 mentionnée pour quatre patients.

Les autres complications rapportées ont été : 3 décès toxiques, 1 sténose radique de l'artère sous clavière, 5 complications thromboemboliques, 1 insuffisance rénale.

En dehors de l'œsophagite, la radiochimiothérapie concomitante n'a pas été plus pourvoyeuse d'effets secondaires que le mode séquentiel ($p=0,26$).

5. Survie :

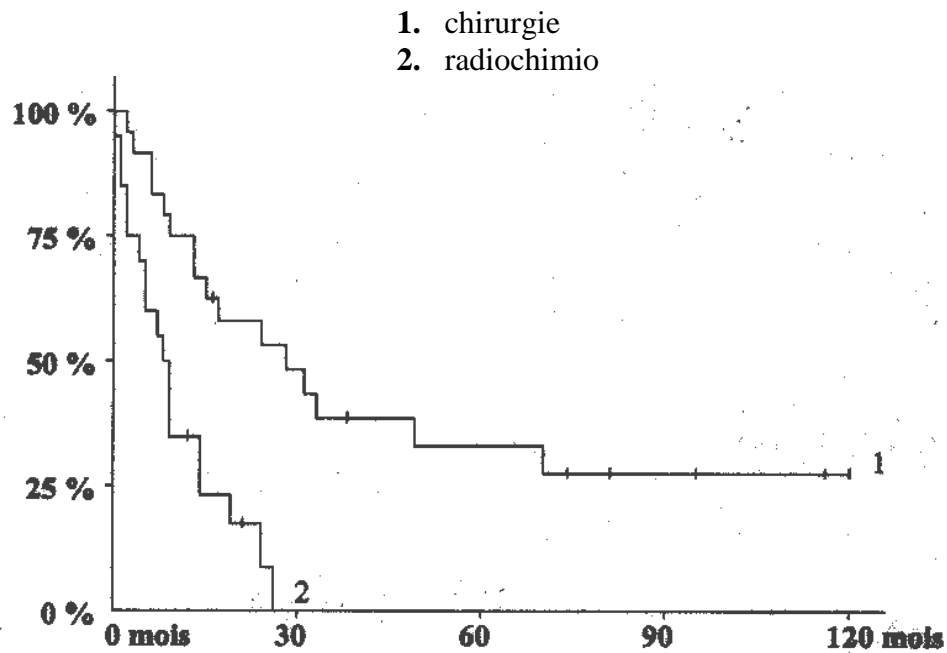
Tous stades confondus la **survie médiane** a été de 9 mois avec un taux de **survie globale à deux ans de 23%, à cinq ans de 11% et à 10 ans de 9%**. Elle a été variable en fonction des stades (tableau 6). Pour mémoire, la survie globale à 5 ans en France, du cancer bronchique tout stade confondu est de 11,5% pour les hommes et 16% pour les femmes (31).

Tableau 6 : taux de survie en fonction des stades à 2 et 5 ans

	Tous	I II	III	IV
Survie globale à 2 ans (%)	23	50	26	10
Survie globale à 5 ans (%)	11	33	14	0
Médiane de survie (mois)	9	33	14	4

Quelque soit le protocole de radiochimiothérapie concomitante utilisé, pour les stades non métastatiques, la chirurgie reste le meilleur traitement avec une survie médiane pour les **opérés de 28 mois** versus 8 mois ($P=0,001$) (figure 10).

Figure 10: comparaison radiochimiothérapie concomitante/chirurgie



Pour les **stades métastatiques**, le traitement séquentiel a amélioré la survie de façon supérieure au mode concomitant avec une médiane de survie de 9 mois versus 4 mois.

80% des patients ont **rechuté**, en moyenne 7,4 mois (± 6) après la première cure de chimiothérapie, 6,3 mois (± 10) après la fin de la radiothérapie et 11,3 mois (± 15) après la chirurgie. 49% des rechutes ont été métastatiques, 30% locales, 17% locales

et métastatiques, 4% locorégionales avec une plus grande fréquence de métastase au niveau cérébral (30%) (Tableau 7 figure 11).

Figure 11 : répartition des modes de rechutes

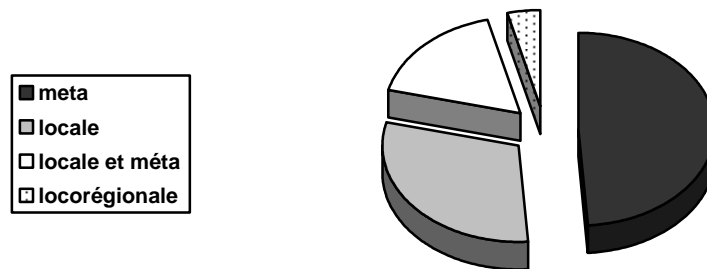
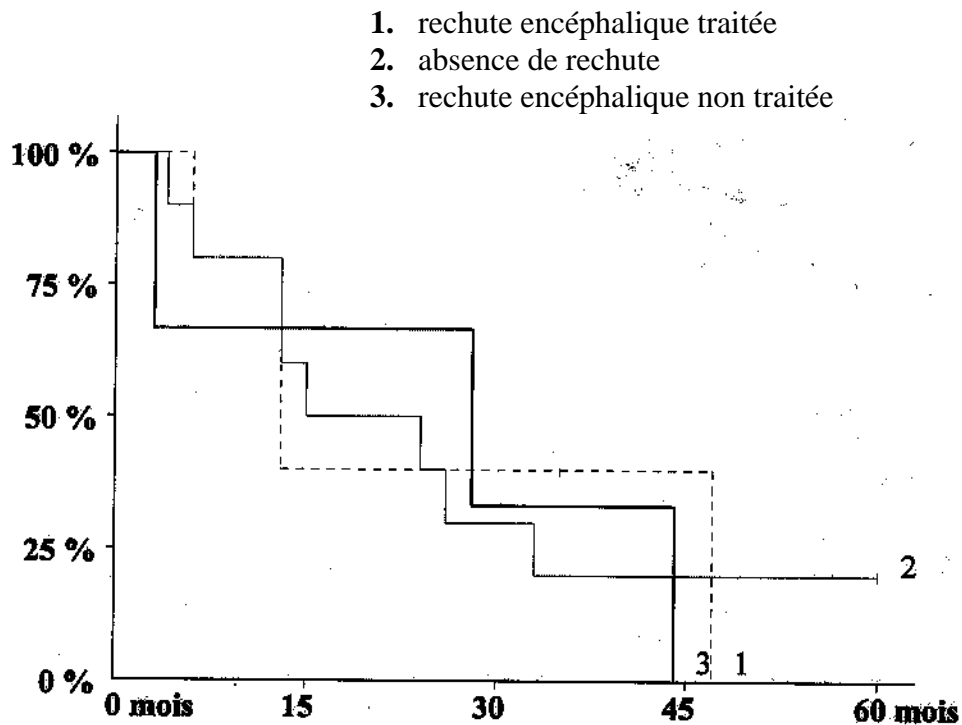


Tableau 7 : répartition des sites de rechute

Lieux de rechute	Nombre total/site unique de récurrence
Encéphale	14 /11
Os	12 /10
Surrénale	3 /1
Poumon	17 /7 =locale ou locorégional
Plèvre	2
Foie	1

72% des rechutes ont été traitées par chimiothérapie, le plus souvent de type docetaxel ou VIP et radiothérapie lors de localisation encéphalique ou osseuse. La présence d'une rechute encéphalique a entraîné une diminution de la survie et même si elle a été radiothérapée, le traitement n'a pas permis de corriger le déclin (figure 12).

Figure 12 : effet d'une rechute encéphalique et de son traitement sur la survie



Les patients sont décédés en moyenne 9 mois (± 14) après leur rechute ou progression avec des délais variables selon le lieu, plus rapidement en cas de localisation secondaire osseuse et plus tardivement en cas de localisation surrénale sans différence statistiquement significative.

Au final, 18 mois après la fin du recueil des données, 86% des patients sont décédés et 9 patients sont vivants tous après radiochimiothérapie concomitante dont 7 opérés avec 4 longs survivants à plus de 5 ans et un maximum de 11 ans.

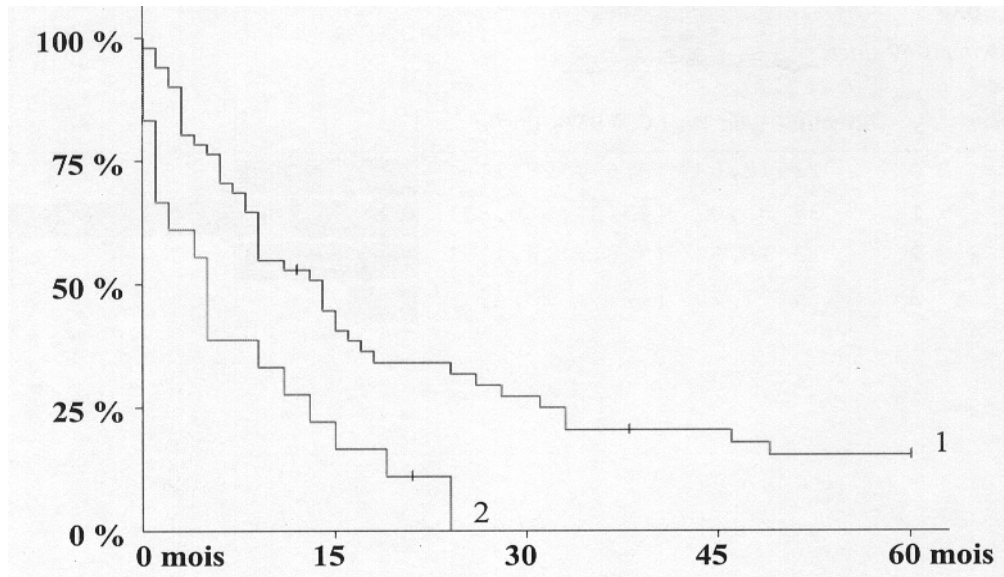
6. Facteurs pronostics :

En analyse univariée, se sont révélés des facteurs pronostics :

- le **performans statu** avec une probabilité $p=0,0055$ (figure 13)

Figure 13 : courbes de survie en fonction du performans statu

1. 0-1
2. 2-3-4

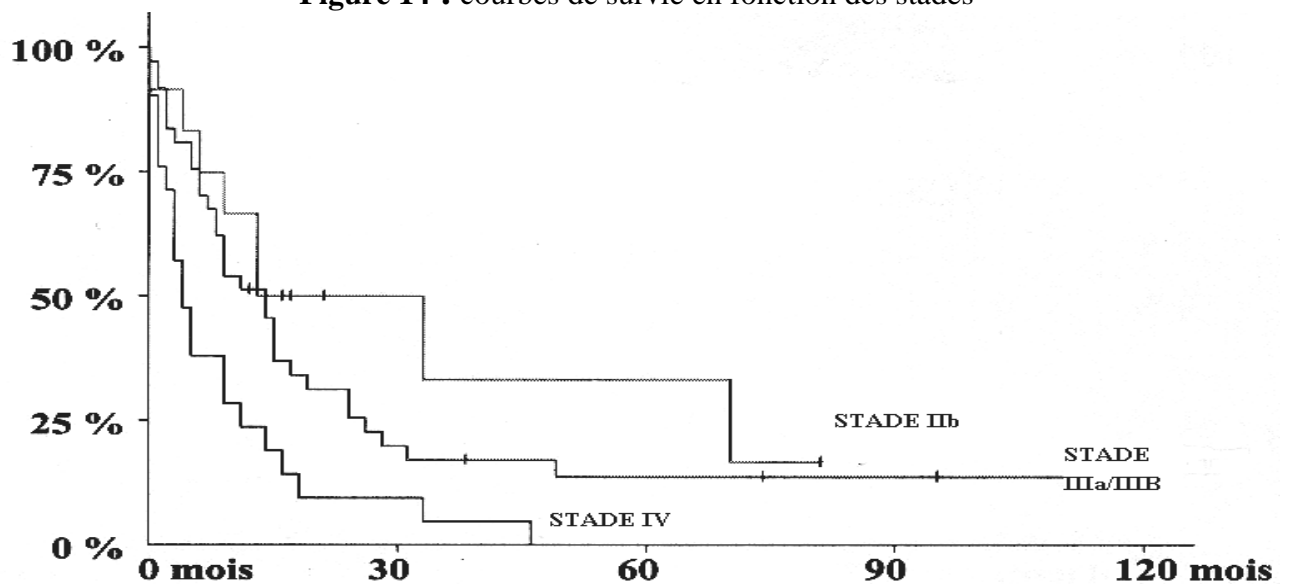


- l'**âge** (supérieur ou inférieur à 60 ans) avec $p=0,035$

- le **statu T** avec $p=0,027$

- le **stade** avec $p=0,010$ (figure 14)

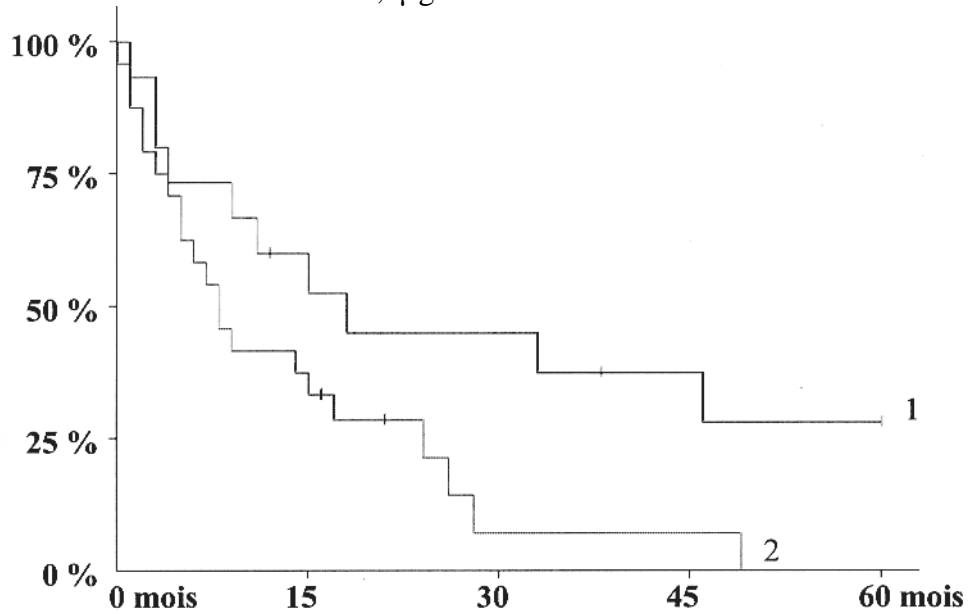
Figure 14 : courbes de survie en fonction des stades



- le taux sanguin initial de cyfra 21 $p=0,005$ (figure 15).

Figure 15 : courbes de survie en fonction du taux de cyfra 21

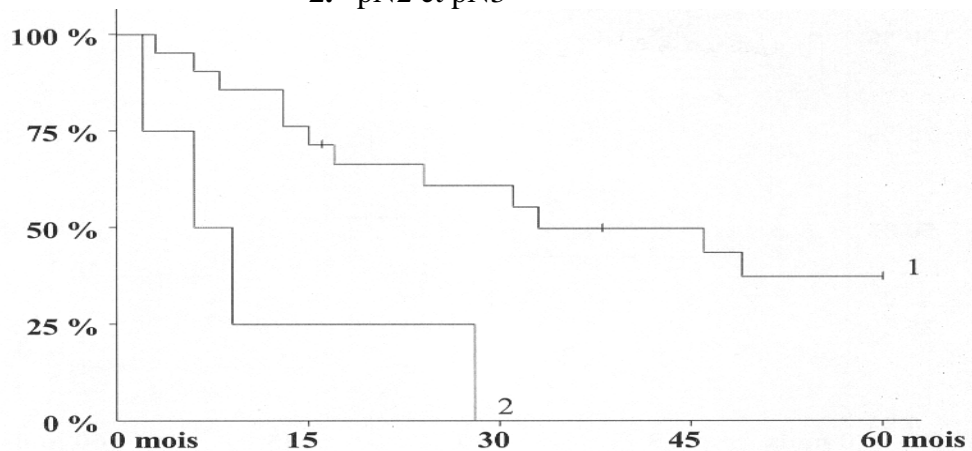
1. 0-3,3 $\mu\text{g/l}$ = normal
2. 3,3 $\mu\text{g/l}$



- le statut N post opératoire ou pN avec une supériorité des pN0 et pN1 par rapport aux autres : 33 mois versus 6 mois ($p=0,0052$) (figure 16).

Figure 16 : comparaison en fonction du statut pN

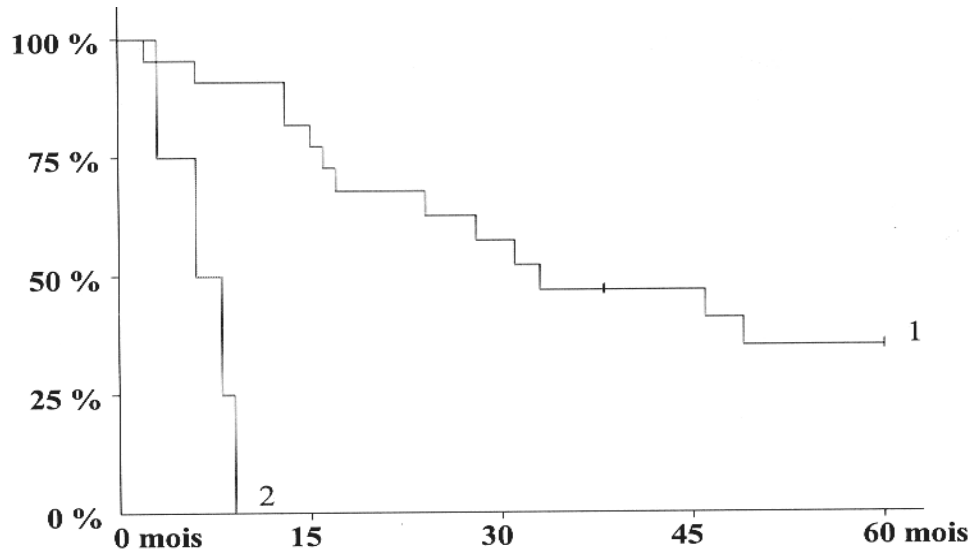
1. pN0 et pN1
2. pN2 et pN3



- **la présence d'une résection complète** a entraîné une survie de 33 mois contre 6 mois avec une probabilité $p=0,000059$ (figure 17)

Figure 17 : courbes de survie en fonctions de la recoupe chirurgicale

1. Recoupe négative
2. Recoupe positive de type R1 ou R2



- **la présence d'une réponse histologique** au traitement d'induction améliore la survie ($p=0,022$)

- **la nécessité d'une reprise chirurgicale** avec ré intervention pour complication est un facteur pronostic négatif ($p=0,018$).

Il n'a pas été mis en évidence de rôle pronostic du sexe, de l'amaigrissement supérieur à 10%, des antécédents de cancer, du tabagisme, de la présence de Claude-Bernard-Horner, de la latéralité.

Le statut N n'a pas eu d'influence sur la survie même si en regroupant les N0 et N1 il existe une tendance à une meilleure survie : 14 versus 13 mois. De même le fait d'être N3 n'est pas un facteur de mauvais pronostic par rapport à un N2 ou autre N.

Au niveau biologique, pour les LDH, un taux normal a été associé à une survie de 9 mois contre 4 dans le cas contraire mais sans différence statistiquement significative ($p=0,12$).

L'analyse multivariée a confirmé le rôle pronostic :

- du stade avec $p=0,0099$ et Risque Relatif (RR)=2,94
- de la présence d'une recoupe chirurgicale négative ($p= 0,00087$)
- du performans statu avec $p=0,0099$ et RR= 2,34
- du dosage de cyfra 21 avec $p=0,0082$ et RR=3,19

DISCUSSION

1. A propos du N :

1.1. Rôle de la médiastinoscopie :

Le statu N est un élément fondamental car il est considéré d'après les données de la littérature et notamment les grandes études de Rusch et d'Anderson comme le principal facteur pronostic négatif (5,19,21,39,48,53). La quasi totalité de ces études a impliqué des patients non métastatiques chez lesquels le stade N pré opératoire a été précisé par médiastinoscopie.

Dans notre étude, le statu N initial n'influence pas de façon significative la survie des patients porteurs de tumeur de Pancoast même si la survie est meilleure en valeur absolue. Ceci probablement parce que ce statu a été déterminé en préopératoire sur l'imagerie uniquement et qu'aucun patient n'a bénéficié ni de Tomographie par Emission de Positron (TEP) ni de médiastinoscopie à visée de staging (neuf de nos patients ont eu une médiastinoscopie mais dans le but d'obtenir une histologie). De plus la proportion de patients considérés comme N2 étant importante dans notre série (22%) si ceux-ci n'étaient pas des « vrais N2 », les résultats ont été faussés. Cette hypothèse est confirmée par l'étude de Maggi qui n'a pas utilisé de médiastinoscopie en routine et qui ne met pas en évidence de rôle pronostic du statu N (24).

En tout état de cause, le fait d'être N2 est associé à une survie moins bonne aux alentours de 10% à 5 ans et les auteurs concluent que pour ces tumeurs la médiastinoscopie en cas de traitement combiné est cruciale (5,6,8,19,21,22,23,39,53).

1.2. Rôle du TEP-scanner :

Avec l'apparition des nouvelles techniques d'imagerie diagnostique se pose la question du rôle du TEP-scanner largement utilisé pour les tumeurs bronchiques. Jusqu'à présent il a été peu étudié dans les tumeurs de Pancoast mais son rendement sur les adénopathies médiastinales fait qu'il n'est pas recommandé actuellement dans la prise en charge initiale (8). En effet la valeur prédictive négative est aux alentours de 73% avec un taux de faux négatif de 20% et l'on connaît le risque d'être N2 (54,55)!

De plus, au niveau anatomique il n'apporte pas de renseignement supplémentaire par rapport à la tomodensitométrie et en cas de foyer hypermétabolique sur une adénopathie médiastinale créant une contre indication opératoire cela nécessiterait une médiastinoscopie de confirmation déjà préconisée en routine par d'autres (4). En effet toujours selon Takamochi le risque de faux positif est de l'ordre de 10% ceci dû essentiellement à des réactions inflammatoires ou nécrose tumorale ou pneumonie obstructive (54,56).

Le statu N post opératoire défini de façon histologique s'est avéré être également un facteur pronostic comme l'ont démontré les précédentes études (ne pouvant y avoir de biais cette fois).

Par contre il convient de discuter l'importance des pN2 qui atteint ici 12% malgré le traitement d'induction. Ce résultat est conforme aux données de la littérature et même

un peu meilleur car la moyenne est de 15% ce qui souligne la nécessité d'un traitement d'induction et la plupart des auteurs s'accordent sur ce point (3,4,8,19).

Pour le statut N3, tout du moins sus claviculaire homolatéral notre étude a montré qu'il n'est pas associé à une valeur pronostique négative ce qui renforce l'idée d'une classification TNM à part des tumeurs de Pancoast- Tobias comme nous l'avons vu initialement.

2. A propos des rechutes :

La radiochimiothérapie a permis d'améliorer le contrôle local et c'était l'objectif initial mais persiste le problème des rechutes à distance notamment à l'encéphale.

Nous avons retrouvé dans notre étude 30% de rechute métastatique au niveau cérébral. Ces résultats sont sensiblement meilleurs que les données des autres protocoles de radiochimiothérapie concomitante d'induction. Rusch retrouvait 41%, Kwong après haute dose de radiothérapie 50%, Attar 40% (6,25,33). L'encéphale est également le principal site de rechute chez les patients non opérés (57).

Tous s'accordent pour rendre l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale préopératoire obligatoire en plus de la simple tomodensitométrie afin de ne pas méconnaître une lésion pré existante. Surtout au vu de la tendance naturelle à la

dissémination encéphalique probablement du fait du voisinage des structures nerveuses et de la proximité du système nerveux central (5).

Cette fréquence élevée de métastases cérébrales se retrouve également dans les autres cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés qui bénéficient également d'un traitement d'induction par radiochimiothérapie faisant penser que les thérapeutiques mises en place sont également en cause et pas seulement la localisation anatomique particulière de la tumeur. Les études de Furuse et Cox ont même montré que les métastases cérébrales étaient plus importantes en cas de traitement combiné par rapport à un traitement par radiothérapie seule ou séquentielle (45,58). Cox a conclu après l'étude de 1765 patients en regroupant les données de différents essais du RTOG que l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie n'avait pas d'influence sur la rechute cérébrale alors qu'elle en avait sur les rechutes en d'autres lieux de façon significative (58)!

Les différents protocoles de chimiothérapie associés à la radiothérapie ne semblent pas modifier ces résultats. Se pose alors le problème de la prévention de ces métastases cérébrales et plusieurs solutions s'affrontent.

2.1. Réalisation d'une « vraie » chimiothérapie d'induction ?

L'hypothèse vient du fait que la chimiothérapie associée à la radiothérapie ne serait pas faite à une dose suffisante ou avec des produits suffisamment efficaces pour contrôler la dissémination métastatique car à visée essentiellement de potentialisation et limitée par le cumul des effets toxiques.

La chimiothérapie d'induction aurait pour avantage d'être faite sur une tumeur vierge de tout traitement avec donc une vascularisation intacte et l'absence de résistance acquise aux cytotoxiques (59).

Ainsi Martinez-Monge a essayé de faire en phase II sur 18 patients 3 cures de chimiothérapie à pleine dose avant l'association radiochimiothérapie avec une survie à 4 ans mesurée à 56% mais une mortalité nettement accrue aux alentours de 17% (60).

Choy a comparé sur des tumeurs de stade III non Pancoast, la chimiothérapie d'induction (carboplatine+paclitaxel) avant radiochimiothérapie concomitante à la chimiothérapie de consolidation et dans les résultats préliminaires il met en évidence que la chimiothérapie d'induction entraîne une diminution des doses de radiochimiothérapie concomitante et un nombre moins important de survivant. Il obtient les mêmes résultats en utilisant une chimiothérapie d'induction par gemcitabine + cisplatine (61).

2.2. Ajout d'une chimiothérapie de consolidation ?

Cette fois la solution proposée est de prévenir chez les patients qui ont subi une résection complète de leur tumeur avec des facteurs de bon pronostic, un traitement adjuvant préventif de la rechute métastatique par une chimiothérapie conventionnelle. Les patients peuvent alors recevoir leur traitement induction à pleine dose et le traitement de consolidation est réservé à un nombre limité de patient : ceux avec les meilleures chances de survie à long terme.

L'essai de phase II de Gandara a démontré sa faisabilité et sa bonne tolérance bien qu'il soit difficile après un lourd traitement de reprendre une chimiothérapie (62). En effet, dans l'étude du SWOG 9416 de Valérie Rusch seuls 47 patients sur les 83 opérés ont fait les 2 cures de chimiothérapie adjuvante prévues (39). Dans l'étude de Turrisi du RTOG 9309, la différence est plus importante encore et statistiquement significative avec seulement 58% des patients opérés qui ont fait le traitement d'induction et de consolidation contre 79% dans le bras non opéré (43).

Un essai du SouthWest Oncology Group (SWOG 0220) est néanmoins actuellement en cours avec une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine + étoposide + 45 grays suivi d'une chirurgie si répondeur et chimiothérapie de consolidation par docetaxel. Il semble en effet que la consolidation par taxane soit plus tolérable que d'augmenter la dose totale de cisplatine chez les patients recevant un traitement d'induction concomitant (8).

2.3. Réalisation d'une Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC) ?

Cette idée est venue en comparaison avec les tumeurs bronchiques localisées à petites cellules où l'IPC est désormais un standard dans la prise en charge (63,64).

Stuschke a réalisé une étude prospective non randomisée sur les tumeurs bronchiques localement avancées non à petites cellules et a montré après une irradiation cérébrale prophylactique de 30 grays que le risque de métastase cérébrale était diminué de 54% à 13% à 5 ans sans effet neuropsychologique. Après l'IPC les métastases cérébrales survenaient ainsi avec une probabilité plus faible et de façon plus tardive diminuant le risque de décès avec un Risque Relatif (RR) = 0,5 (65).

Eberhardt quant à lui a montré une diminution des métastases cérébrales avec l'IPC mais il s'agissait d'une étude non randomisée et il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la survie (66).

Une revue de la littérature du groupe Cochrane sur 951 patients concluait alors en 2005 à l'absence d'argument pour l'usage de l'IPC en pratique clinique de routine dans les cancers bronchiques non à petites cellules ayant subi un traitement radical. Ceci essentiellement du fait de l'absence d'impact sur la survie même si la fréquence des métastases cérébrales en est diminuée (67).

Néanmoins un essai du RTOG 0214 est en cours avec IPC / surveillance conventionnelle par tomographie par ordinateur après traitement combiné dans les tumeurs bronchiques localement avancées de stade III afin de vérifier ces premiers résultats.

Il est évident que si l'Irradiation Prophylactique Cérébrale doit être proposée aux patients, elle ne doit concerner que ceux en réponse complète après le traitement multimodal et sans métastase à distance.

2.4. Nouvelles drogues ?

La radiochimiothérapie concomitante d'induction semble prometteuse en terme d'amélioration de la survie avec une tolérance acceptable. La plupart des protocoles ont été réalisés avec des anciens produits de chimiothérapie : le taxol, le platine, l'étoposide. Les nouveaux cytotoxiques ou les nouveaux agents biologiques comme les inhibiteurs de l'angiogénèse ou les inhibiteurs de tyrosines kinases pourront peut-être apporter une solution mais la fréquence des tumeurs de Pancoast étant faible de nouveaux essais ne sont pour l'instant pas possible surtout que le traitement de référence n'est lui même encore pas défini. Néanmoins les premiers essais de phase I et II dans les cancers bronchiques localement avancé ont montré des résultats prometteurs (68).

3. A propos des facteurs pronostics :

Pour mémoire, nous avons retrouvé comme facteur pronostic : **l'âge, le performans statu, le stade** comme pour les autres tumeurs bronchiques et les autres auteurs (9,14,25).

Egalement **le taux de cyfra 21** initial où un taux supérieur à 3,3 µg/L est considéré comme facteur pronostic négatif tout comme dans les autres tumeurs bronchiques alors qu'il n'avait pas été étudié jusque là dans les tumeurs de Pancoast (69,70,71). Ceci confirme ce que certains auteurs pensent à savoir que la biologie des tumeurs de Pancoast est identique à celle des autres tumeurs bronchiques non à petites cellules (3).

Le taux de LDH initial a semblé jouer un rôle pronostic négatif non confirmé par les statistiques peut-être par manque de puissance (en effet le dosage n'a pas été retrouvé pour tous les patients) alors qu'il a été prouvé par d'autres que le dosage avant traitement pouvait avoir une influence sur la survie (31,72,73). Par exemple, Stuschke a montré qu'un taux de LDH élevé à plus de 240 U/L en début de traitement entraînait un risque de décès élevé avec $RR = 3,2$ et $p = 0,003$ (65).

Enfin **la résection complète** s'est avérée être un facteur pronostic important chez les patients opérés avec des résultats plutôt favorables par rapports aux autres séries chirurgicales qui se sont faites sur des patients sélectionnés. Le taux de résection complète obtenu à partir du protocole de radiochimiothérapie concomitant par

cisplatine+5Fu+vinorelbine a été de 87% contre 90% pour Rusch avec cisplatine+étoposide, 69% pour Kunitoh avec cisplatine+vindésine+mitomycine, 60% pour Maggi, 76% pour Goldberg (24,39,40,46). De même le taux de réponse complète histologique a été de 37% contre 25% pour Rusch, 14% pour Kunitoh (24,39,40).

Dans notre étude les marges d'exérèse se sont révélés envahies au niveau des espaces intercostaux, des vertèbres, de l'artère sous clavière et du plexus brachial permettant alors de définir des **contre indications opératoires**. Il est en effet difficile au chirurgien même avec l'appui méthodes d'imagerie actuelles de définir de degré exact d'envahissement vertébral, nerveux ou vasculaire. La plupart des chirurgiens s'accordent donc pour exclure de la chirurgie :

- les envahissement du plexus brachial : défini par un déficit moteur ou sensitif,
- les N2 sans traitement d'induction,
- les envahissements de la trachée ou de l'oesophage,
- les T4 vertébraux mais ceux-ci sont discutés avec la réalisation de vertébrectomie étendue par certaines équipes entraînées avec le concours des neurochirurgiens,
- les patients métastatiques (2,6,10,22,36,39,48,74).

D'autres facteurs ont semblé intéressants mais sans l'être notamment **le type de traitement d'induction** avec une tendance à la supériorité du concomitant par rapport au séquentiel comme l'avait montré Fournel dans les non-Pancoast et le type de chimiothérapie utilisée en concomitant avec dans notre étude une préférence pour

l'association cisplatine-5Fu-vinorelbine (44). Cette association avait déjà été utilisée par Wright et l'est largement dans les cancers ORL, d'autres études seraient à développer afin de pouvoir enfin confirmer ces résultats (41). Dans notre étude les courbes de survie et les médianes ont été bien distinctes mais sans confirmation statistique. C'est le problème du rétrospectif où des patients non sélectionnés ont reçus différents traitements si bien que les réunions en sous groupe sont difficiles avec peu d'effectif et toujours des risques de biais du fait de populations non comparables. Les analyses de comparaison manquent alors de puissance pour mettre en évidence une différence significative du point de vue statistique.

4. A propos de la toxicité :

La radiochimiothérapie concomitante a été associée dans notre étude à une majoration de la **toxicité oesophagienne** par rapport au traitement séquentiel qui selon la revue de littérature de Byhardt varie entre 27% et 55% pour les grades 3 (75). Celle-ci pourrait être diminuée avec l'usage des nouvelles techniques d'irradiation conformationnelle permettant le respect des structures avoisinantes non envahies. Le rôle de l'amifostine est encore mal défini dans la prévention de l'oesophagite radique pour les tumeurs bronchiques.

Il n'y a eu aucune pneumonie radique alors que dans la littérature le taux varie selon les protocoles de radiochimiothérapie de 0 à 20% (8).

Sur le plan chirurgical, le taux de mortalité opératoire a été de 3,8 % contre 5% pour Maggi, 4,5% pour Rusch, 2% pour Kunitoh (24,39,40).

Par contre, par rapport aux autres études notre **morbidité** a été importante (38%) souvent sans conséquence à long terme mais dans la littérature elle a souvent été peu et mal décrite alors que nous avons été exhaustif. Kwong qui a utilisé la radiothérapie haute dose a rapporté de façon exhaustive une morbidité de 27% avec une répartition sensiblement identique mais sans complication méningée (33).

Le nombre de **décès toxiques** a été de 3 pour 69 patients, tous chez des patients recevant un protocole de radiochimiothérapie concomitante avec deux décès chez des patients métastatiques confirmant la notion que ce type de traitement doit être réservé aux patients chez lesquels une guérison peut être envisagée et de bon performans statu. Rusch a dénombré également 3 décès sur 110 patients en traitement d'induction.

CONCLUSION

Les tumeurs de Pancoast-Tobias sont des tumeurs bronchiques de localisation particulière, aux confins de la cage thoracique, associées à une symptomatologie bien spécifique : le syndrome de Pancoast-Tobias. Elles sont bien définies depuis les publications du Professeur Pancoast et du Docteur Tobias en 1932 mais leur fréquence reste rare : 3% des tumeurs bronchiques non à petites cellules (1).

La prise en charge des patients porteurs de tumeur de Pancoast nécessite une histologie afin de ne pas méconnaître une cause bénigne, un bilan d'extension à la recherche de localisation métastatique et un staging ganglionnaire précis. Celui-ci doit être réalisé par médiastinoscopie car le statu N est un facteur pronostic essentiel et le traitement à visée curative fait appel un traitement multimodal responsable par lui même d'un certain nombre de décès. (1 opératoire, 3 toxiques dans notre étude sur 71 patients).

Le meilleur traitement à mettre en place devrait comprendre une radiochimiothérapie concomitante d'induction à base de platine (2 cycles) associée à une radiothérapie 1 fois par jour à la dose de 1,8 gray pendant 5 semaines soit 45 grays.

Notre protocole à base de cisplatine+5 FU+vinorelbine peut continuer à être utilisé et pourrait être étendu à d'autres centres étant donné les résultats favorables en terme de taux de résection complète (87% contre 90% pour Rusch avec cisplatine+étoposide, 69% pour Kunitoh avec cisplatine+vindésine+mitomycine, 60% pour Maggi, 76% pour Goldberg, 93% pour Wright avec 24,39,40,41,46) et de réponse au traitement d'induction (37% contre 25% pour Rusch, 14% pour Kunitoh 24,39,40) sans

majoration de la toxicité. Bien entendu une étude prospective randomisée serait nécessaire.

Après nouveau bilan d'évaluation, s'il n'est pas mis en évidence de progression de la maladie et si le patient est opérable, il doit bénéficier d'une résection par un chirurgien entraîné avec l'aide d'un chirurgien orthopédiste et/ou neurochirurgien en fonction de l'extension de la tumeur. Le but est d'obtenir une résection complète sinon le bénéfice de la chirurgie est perdu (10,18,21,22,49).

En effet, les tumeurs de Pancoast ne sont pas si différentes des autres tumeurs bronchiques non à petites cellules localement avancées de stade III et doivent donc pouvoir bénéficier d'une chirurgie d'exérèse dès que celle-ci s'avère possible. Dans les tumeurs de Pancoast-Tobias les patients opérés ont les meilleurs taux de survie.

Si le patient est non opérable du fait de sa tumeur, de son état général ou de problème fonctionnel, la radiothérapie doit être poursuivie jusqu'à 60 grays raisonnablement mais dans un protocole de recherche car elle est encore mal évaluée même si les premiers résultats sont encourageants (8,48,76).

Si le patient est métastatique, le traitement par radiochimiothérapie séquentiel est plus profitable en terme de toxicité et de taux de survie par rapport à un traitement concomitant.

Par la suite il convient de mettre en place un suivi régulier incluant des tomodensitométries cérébrales avec injection compte tenu de la fréquence élevée de rechutes encéphaliques qui restent une problématique à l'heure actuelle malgré le traitement combiné.

Actuellement afin de diminuer leur incidence plusieurs essais sont en cours pour savoir s'il faut s'orienter vers une irradiation prophylactique cérébrale, une chimiothérapie de consolidation ou bien une vraie chimiothérapie d'induction.

Enfin le développement des thérapies ciblées avec les espoirs qu'elles apportent laisse espérer un tournant dans la prise en charge de ces patients mais leur place est encore mal définie et les essais ne sont pas encore en cours...

Finalement, 50 ans après le premier traitement efficace d'une tumeur de Pancoat-Tobias par Chardack et MacCallum aucun consensus n'est établi pour une prise en charge optimale malgré des essais plutôt encourageants !

Monsieur le doyen

Monsieur le Président

Patrice Deteix

Denis Caillaud

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor. JAMA 1932;99(17):1391-96.
2. Arcasoy S, Rett J. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. N Engl J Med 1997;337(19):1370-1376.
3. Detterbeck F. Changes in the Treatment of Pancoast Tumors. Ann Thorac Surg 2003;75:1990-7.
4. Kraut M, Vallières E, Thomas C. Pancoast (superior sulcus) neoplasms. Curr Probl Cancer 2003;27(2):81-104.
5. Jett J. Superior sulcus tumors and pancoast's syndrome. Lung cancer 2003;42:S17-21.
6. Pitz C, Rivière A, Swietten H et al. Surgical treatment of Pancoast tumours. Eur J Cardiothoracic Surg 2004;26:202-8.
7. Attar S, Miller J, Satterfield J et al. Pancoast's tumor: irradiation or surgery? Ann Thorac Surg 1979;28:578-86.
8. Archie V, Thomas C. Superior Sulcus Tumors: A Mini-Review. The Oncologist 2004;9:550-55.
9. Komaki R, Roth J, Walsh G et al. Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(2):347-54.
10. Detterbeck F. Pancoast (Superior Sulcus) Tumors. Ann Thorac Surg 1997;63:1810-8.

11. Paulson D. The Survival Rate in Superior Sulcus Tumors Treated by Presurgical Irradiation. JAMA 1966;196:130.
12. Wakelee H, Bernardo P, Johnson D, Schiller J. Changes in the natural history of non-small cell lung cancer (NSCLC)-Comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. Cancer 2006;7:epub ahead of print.
13. Johnson D, Hainsworth J, Greco F. Pancoast's syndrome and small cell lung cancer. Chest 1982;82:602-606.
14. Komaki R, Roh J, Cox JD et al. Superior Sulcus Tumors : results of irradiation of 36 patients. Cancer 1981;48:1563-68.
15. Byrd R, Carr D, Miller W et al. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histiological cell type. Thorax 1969;24:573-75.
16. Kirsh M, Dickerman R, Fayos J et al. The value of chest wall resection in the treatment of superior sulcus tumors of the lung. Ann Thorac Surg 1973;15:339-46.
17. Shaw R. Pancoast's Tumor. Ann Thorac Surg 1984;37(4):343-5.
18. Alifano M, D'Aiuto M, Magdeleinat P et al. Surgical Treatment of Superior Sulcus Tumors. Chest 2003;124:996-1003.

19. Anderson T, Moy P, Holmes E. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986;4:1598-1603.
20. Mountain C. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.
21. Ginsberg R, Martini N, Zaman M et al. Influence of surgical resection and brachytherapy in the management of superior sulcus tumor. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1440-45.
22. Muscolino G, Valente M, Andreani S. Pancoast tumours: clinical assessment and long term results of combined radiosurgical treatment. *Thorax* 1997;52:284-86.
23. Martinod E, D'Audiffret A, Thomas P et al. Management of Superior Sulcus Tumors: Experience with 139 Cases Treated by Surgical Resection. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1534-40.
24. Maggi G, Casadio C, Pischedda F et al. Combined radiosurgical treatment of Pancoast tumor. *Ann Thorac Surg* 1994;57:198-202.
25. Attar S, Krasna M, Sonett J et al. Superior Sulcus (Pancoast) Tumor : Experience with 105 Patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:193-198.
26. Haas L, Harvey R, Langer S. Radiation management of otherwise hopeless thoracic neoplasms. *J Am Med Assoc* 1954;154:323-26.

27. Komaki R, Mountain C, Holbert J et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (M0) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(1):31-36.
28. Beyer D, Weisenburger T. Superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol* 1986;9(2):156-61.
29. Pfister D, Johnson D, Azzoli C et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer Guideline Update 2003. *J Clin Oncol* 2003;22(2):330-49.
30. Van Houtte P, MacLennan I, Poulter C et al. External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* 1984;54(2):223-7.
31. Depierre A, Lagrange J, Theobald S et al. *Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules*. John Libbey ed; 2000.
32. Shaw R, Paulson D, Kee J. Treatment of the Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. *Ann Surg* 1961;154(1):29-40.
33. Kwong K, Edelman M, Suntharalingam M. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(6):1249-56.
34. Miller J, Mansour K, Hatcher C. Carcinoma of the superior pulmonary sulcus. *Ann Thorac Surg* 1979;28:44-47.

35. Hagan M, Choi N, Mathisen D et al. Superior sulcus lung tumors: impact of local control on survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1086-94.
36. Dartevelle P, Macchiarini P. Surgical Management of Superior Sulcus Tumors. *The Oncologist* 1999;4:398-407.
37. Dillman R, Seagren S, Propert K et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940-45.
38. Kim TY, Yang SH, Lee SH. A Phase III Randomized Trial of Combined Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Locally Advanced Non-Small-Cell lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):238-43.
39. Rusch V, Giroux D, Kraut M et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of the SouthWest Oncology Group trial 9416 (intergroup trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:472-83.
40. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M et al. A phase II trial of pre-operative chemoradiotherapy followed by surgical resection in pancoast tumors: initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9806). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:634.
41. Wright C, Menard M, Wain J et al. Induction chemoradiation compared with induction radiation for lung cancer involving the superior sulcus. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1541-1544.

42. Miyoshi S, Iuchi K, Nakamura K et al. Induction concurrent chemoradiation therapy for invading apical non-small cell lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(3):120-6.
43. Turrisi A, Scott C, Rusch V et al. Randomized Trial of Chemoradiotherapy to 61 Gy versus Chemoradiotherapy to 45 Gy Followed by Surgery Using Cisplatin Etoposide in Stage IIIa Non-Small Cell Lung Cancer : Intergroup Trial 0139,(RTOG 9309). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S125-6.
44. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-17.
45. Furuse K, Furuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable Stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2692-9.
46. Goldberg M, Gupta D, Sasson A et al. The Surgical Management of Superior Sulcus Tumors: A Retrospective Review With Long-Term Follow-up. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1174-9.
47. Chardack W, MacCallum J. Pancoast tumor : five-year survival without recurrence or metastases following radical resection and postoperative irradiation. *J Thorac Surg* 1956;31:535-542.

48. Komaki R, Putnam J, Walsh G et al. The Management of Superior Sulcus Tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;18:152-164.
49. Koizumi K, Haraguchi S, Hirata T et al. Surgical treatment of Superior Sulcus Tumors. *Surg Today* 2005;35:357-363.
50. Dartevelle P, Chapelier A, Macchiarini P et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(6):1025-34.
51. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial Osteomuscular Sparing Approach for Apical Chest Tumors. *Ann Thorac Surg* 1997;63:563-66.
52. Masaoka A, Ito Y, Yasumitsu T. Anterior approach for tumor of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:413-15.
53. Rusch V, Parekh K, Leon L et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1147-53.
54. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer* 2005;47:235-42.
55. Langen AD, Raijmakers P, Riphagen I et al. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-29.

56. Port J, Andrade R, Levin M et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1611-15.
57. Komaki R, Derus S, Perez-Tamayo C et al. Brain metastasis in patients with superior sulcus tumors. *Cancer* 1987;59(9):1649-53.
58. Cox J, Scott C, Byhardt R et al. Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCCL): analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):505-509.
59. Vokes E, Choy H, Gandara D et al. Adjuvant and neoadjuvant treatment for NSCLC. *Lung cancer* 2002;38:S29-35.
60. Martinez-Monge R, Herreros J, Aristu J et al. Combined treatment in superior sulcus tumors. *Am J Clin Oncol* 1994;17(4):317-22.
61. Choy H, Vokes E. Improving outcomes in the treatment of locally-advanced NSCLC with gemcitabine. *Lung cancer* 2005;50:S10-12.
62. Gandara D, Chansky K, Albain K et al. Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-10.

63. Ciombor K, Lima CR. Management of small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(1):59-68.
64. Auperrin A, Arriagada R, Pignon J et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 1999;341(7):476-84.
65. Stuschke M, Pöttgen C, Stamatis G et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer After Multimodality Treatment : Long-Term Follow-up and Investigations of Late Neuropsychologic Effects. *J Clin Oncol* 1999;17:2700-2709.
66. Eberhardt W, Wilke K, Stamatis G et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998;16:622-34.
67. Lester J, MacBeth F, Coles B. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small-cell lung cancer: a Cochrane Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):690-694.
68. Silvestri G, Rivera P. Targeted therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;128(6):3975-84.
69. Albain K, Crowley J, Leblanc M et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1618-26.

70. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A, et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995;108:163-69.
71. Pujol J, Grenier J, Daures A et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993;53(1):62-66.
72. O'Connell J, Kris M, Gralia R et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-14.
73. Sorensen J, Badsberg J, Olsen J. Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 259 patients. *Cancer Res* 1989;49(20):5748-54.
74. Gandhi S, Walsh G, Komaki R et al. A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1778-85.
75. Byhardt R, Scott C, Sause W et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;21:1767-74.
76. Lee J, Komaki R, Fossella F et al. A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a 5-year follow-up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):479-486.

MONTMAYEUR-JEANNIN Gaëlle :

Tumeur de Pancoast Tobias : résultats du groupe d'oncologie thoracique clermontois. Etude rétrospective à propos de 71 cas.

Thèse pour le doctorat en médecine, Clermont-ferrand, 2006

RESUME :

Les tumeurs de Pancoast-Tobias ont été clairement décrites pour la première fois en 1932. Leur fréquence reste faible, 3% des cancers bronchiques. Le premier traitement efficace est rapporté en 1956 depuis, malgré le développement des traitements combinés il reste controversé.

Cette étude rétrospective de 1992 à 2004 a évalué les traitements reçus par 71 patients porteurs de tumeur de Pancoast-Tobias dans le cadre du groupe d'oncologie thoracique clermontois.

La comparaison des différents traitements permet de conclure que la chirurgie quand elle est possible reste le meilleur traitement à condition que l'exérèse soit complète. La radiochimiothérapie concomitante d'induction par cisplatine, 5 fluoro-uracile et vinorelbine semble le meilleur traitement en induction ou chez les non opérés en comparaison à la radiochimiothérapie séquentielle ou à d'autres protocoles de chimiothérapie concomitante. A l'exception des patients métastatiques qui tirent plus de bénéfice en terme de survie et de tolérance d'un traitement séquentiel.

La survie médiane tous stades confondus a été calculée à 9 mois avec une survie pour les stades IIB de 33 mois et 14 mois pour les stade IIIA et IIIB.

Les principaux facteurs pronostics retrouvés ont été : l'âge, le performans statu, le stade, le statu T, le taux de cyfra 21 initial, la présence d'une résection complète et le statu pN post opératoire.

Le problème reste la fréquence élevée de rechutes cérébrales pour lesquelles des essais sont en cours pour savoir s'il faut s'orienter vers une chimiothérapie d'induction, une irradiation cérébrale prophylactique ou une chimiothérapie de consolidation.

MOTS CLES : - tumeur de Pancoast-Tobias
- radiochimiothérapie concomitante
- chirurgie
- survie
- facteurs pronostics

JURY : Président : M. CAILLAUD Denis, Professeur

Membres : M. ESCANDE Georges, Professeur
M. VERRELLE Pierre, Professeur
M. NAAME Adel, Docteur
M. JANICOT Henri, Docteur

DATE DE LA SOUTENANCE : 8 JUIN 2006

ADRESSE DE L'AUTEUR : 8 avenue Maréchal Leclerc, 63110 BEAUMONT

