

Année 2023/2024

N°

# Thèse

Pour le

## DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Paul THING-LEOH**

Né(e) le 19/12/1995 à Évreux (27)

---

**Influence de l'excavation tumorale sur la prise en charge diagnostique et le pronostic des patients atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules épidermoïde : étude rétrospective, monocentrique, au CHRU de Tours**

---

Présentée et soutenue publiquement le **27 septembre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Antoine LEGRAS, Chirurgie thoracique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marion CAMPANA, Pneumologie, PH, CHU – Orléans

Docteur Marion FERREIRA, Pneumologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Damien SIZARET, Anatomie et cytologie pathologiques, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Delphine CARMIER, Pneumologie, PH, CHU –Tours**

## UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

### DOYEN

**Pr Denis ANGOULVANT**

### VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

### ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*  
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*  
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*  
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

### RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

### DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014  
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

### PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Patrice DIOT  
Pr Luc FAVARD  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Frédéric PATAT  
Pr Loïc VAILLANT

### PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                       |                                                                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AMELOT Aymeric.....                   | Neurochirurgie                                                  |
| ANDRES Christian.....                 | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| ANGOULVANT Denis .....                | Cardiologie                                                     |
| APETOH Lionel.....                    | Immunologie                                                     |
| AUDEMARD-VERGER Alexandra.....        | Médecine interne                                                |
| AUPART Michel.....                    | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BACLE Guillaume.....                  | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BAKHOS David.....                     | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| BALLON Nicolas.....                   | Psychiatrie ; addictologie                                      |
| BARILLOT Isabelle.....                | Cancérologie ; radiothérapie                                    |
| BARON Christophe .....                | Immunologie                                                     |
| BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....        | Pharmacologie clinique                                          |
| BERHOUE Julien.....                   | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BERNARD Anne .....                    | Cardiologie                                                     |
| BERNARD Louis .....                   | Maladies infectieuses et maladies tropicales                    |
| BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..... | Biologie cellulaire                                             |
| BLASCO Hélène.....                    | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| BONNET-BRILHAULT Frédérique.....      | Physiologie                                                     |
| BOULOUIS Grégoire .....               | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| BOURGUIGNON Thierry .....             | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                        |
| BRILHAULT Jean.....                   | Chirurgie orthopédique et traumatologique                       |
| BRUNAUT Paul .....                    | Psychiatrie d'adultes, addictologie                             |
| BRUNEREAU Laurent.....                | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| BRUYERE Franck.....                   | Urologie                                                        |
| BUCHLER Matthias.....                 | Néphrologie                                                     |
| CAILLE Agnès .....                    | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
| CALAIS Gilles.....                    | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| CAMUS Vincent.....                    | Psychiatrie d'adultes                                           |
| CORCIA Philippe.....                  | Neurologie                                                      |
| COTTIER Jean-Philippe.....            | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| DEQUIN Pierre-François .....          | Thérapeutique                                                   |
| DESMIDT Thomas.....                   | Psychiatrie                                                     |
| DESOUBEAUX Guillaume .....            | Parasitologie et mycologie                                      |
| DESTRIEUX Christophe .....            | Anatomie                                                        |
| DI GUISTO Caroline.....               | Gynécologie obstétrique                                         |
| DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....  | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| DUCLUZEAU Pierre-Henri.....           | Endocrinologie, diabétologie, et nutrition                      |
| EHRMANN Stephan .....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| EL HAGE Wissam.....                   | Psychiatrie adultes                                             |
| ELKRIEF Laure .....                   | Hépatologie – gastroentérologie                                 |
| ESPITALIER Fabien.....                | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| FAUCHIER Laurent.....                 | Cardiologie                                                     |
| FOUGERE Bertrand .....                | Gériatrie                                                       |
| FRANCOIS Patrick.....                 | Neurochirurgie                                                  |
| FROMONT-HANKARD Gaëlle.....           | Anatomie & cytologie pathologiques                              |
| GATAULT Philippe .....                | Néphrologie                                                     |
| GAUDY-GRAFFIN Catherine .....         | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière                   |
| GOUPILLE Philippe.....                | Rhumatologie                                                    |
| GUERIF Fabrice.....                   | Biologie et médecine du développement et de la reproduction     |
| GUILLON Antoine .....                 | Médecine intensive – réanimation                                |
| GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....       | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| GUYETANT Serge.....                   | Anatomie et cytologie pathologiques                             |
| GYAN Emmanuel.....                    | Hématologie, transfusion                                        |
| HALIMI Jean-Michel.....               | Thérapeutique                                                   |
| HANKARD Régis .....                   | Pédiatrie                                                       |
| HERAULT Olivier .....                 | Hématologie, transfusion                                        |
| HERBRETEAU Denis.....                 | Radiologie et imagerie médicale                                 |
| HOURIOUX Christophe .....             | Biologie cellulaire                                             |
| IVANES Fabrice.....                   | Physiologie                                                     |
| LABARTHE François.....                | Pédiatrie                                                       |
| LAFFON Marc .....                     | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LARDY Hubert .....                    | Chirurgie infantile                                             |
| LARIBI Saïd.....                      | Médecine d'urgence                                              |
| LARTIGUE Marie-Frédérique.....        | Bactériologie-virologie                                         |

|                               |                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| LAURE Boris.....              | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| LE NAIL Louis-Romée .....     | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| LECOMTE Thierry .....         | Gastroentérologie, hépatologie                                  |
| LEFORT Bruno.....             | Pédiatrie                                                       |
| LEGRAS Antoine .....          | Chirurgie thoracique                                            |
| LEMAIGNEN Adrien .....        | Maladies infectieuses                                           |
| LESCANNE Emmanuel .....       | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| LEVESQUE Éric .....           | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence |
| LINASSIER Claude .....        | Cancérologie, radiothérapie                                     |
| MACHET Laurent .....          | Dermato-vénéréologie                                            |
| MAILLOT François .....        | Médecine interne                                                |
| MARCHAND-ADAM Sylvain.....    | Pneumologie                                                     |
| MARRET Henri .....            | Gynécologie-obstétrique                                         |
| MARUANI Annabel.....          | Dermatologie-vénéréologie                                       |
| MEREGHETTI Laurent.....       | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                  |
| MITANCHEZ Delphine .....      | Pédiatrie                                                       |
| MOREL Baptiste.....           | Radiologie pédiatrique                                          |
| MORINIERE Sylvain .....       | Oto-rhino-laryngologie                                          |
| MOUSSATA Driffa .....         | Gastro-entérologie                                              |
| MULLEMAN Denis.....           | Rhumatologie                                                    |
| ODENT Thierry .....           | Chirurgie infantile                                             |
| OUAISSI Mehdi .....           | Chirurgie digestive                                             |
| OULDAMER Lobna.....           | Gynécologie-obstétrique                                         |
| PAINTAUD Gilles .....         | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique              |
| PARE Arnaud .....             | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                       |
| PASI Marco.....               | Neurologie                                                      |
| PERROTIN Franck.....          | Gynécologie-obstétrique                                         |
| PISELLA Pierre-Jean.....      | Ophtalmologie                                                   |
| PLANTIER Laurent.....         | Physiologie                                                     |
| REMERAND Francis.....         | Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence              |
| ROINGEARD Philippe.....       | Biologie cellulaire                                             |
| RUSCH Emmanuel.....           | Epidémiologie, économie de la santé et prévention               |
| SAINT-MARTIN Pauline .....    | Médecine légale et droit de la santé                            |
| SALAME Ephrem.....            | Chirurgie digestive                                             |
| SAMIMI Mahtab.....            | Dermatologie-vénéréologie                                       |
| SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....  | Biophysique et médecine nucléaire                               |
| SAUTENET-BIGOT Bénédicte..... | Thérapeutique                                                   |
| THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... | Pédiatrie                                                       |
| TOUTAIN Annick .....          | Génétique                                                       |
| VOURC'H Patrick.....          | Biochimie et biologie moléculaire                               |
| WATIER Hervé .....            | Immunologie                                                     |
| ZEMMOURA Ilyess .....         | Neurochirurgie                                                  |

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie  
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

## PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

|                                     |                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| CANCEL Mathilde .....               | Cancérologie, radiothérapie                        |
| CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....    | Rhumatologie                                       |
| CHESNAY Adélaïde.....               | Parasitologie et mycologie                         |
| CLEMENTY Nicolas.....               | Cardiologie                                        |
| DE FREMINVILLE Jean-Baptiste .....  | Cardiologie                                        |
| DOMELIER Anne-Sophie .....          | Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière      |
| DUFOUR Diane .....                  | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....   | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| GARGOT Thomas .....                 | Pédopsychiatrie                                    |
| GOUILLEUX Valérie .....             | Immunologie                                        |
| HOARAU Cyrille.....                 | Immunologie                                        |
| KERVAREC Thibault.....              | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| KHANNA Raoul Kanav.....             | Ophtalmologie                                      |
| LE GUELLEC Chantal.....             | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| LEDUCQ Sophie .....                 | Dermatologie                                       |
| LEJEUNE Julien .....                | Hématologie, transfusion                           |
| MACHET Marie-Christine .....        | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| MOUMNEH Thomas.....                 | Médecine d'urgence                                 |
| PIVER Éric.....                     | Biochimie et biologie moléculaire                  |
| RAVALET Noémie .....                | Hématologie, transfusion                           |
| ROUMY Jérôme .....                  | Biophysique et médecine nucléaire                  |
| STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie..... | Anatomie et cytologie pathologiques                |
| STEFIC Karl.....                    | Bactériologie                                      |
| TERNANT David.....                  | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| VAYNE Caroline.....                 | Hématologie, transfusion                           |
| VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....   | Génétique                                          |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|                               |                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| AGUILLON-HERNANDEZ Nadia..... | Neurosciences                                         |
| BLANC Romuald .....           | Orthophonie                                           |
| EL AKIKI Carole .....         | Orthophonie                                           |
| NICOGLLOU Antonine.....       | Philosophie – histoire des sciences et des techniques |
| PATIENT Romuald .....         | Biologie cellulaire                                   |
| RENOUX-JACQUET Cécile .....   | Médecine Générale                                     |

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| AUMARECHAL Alain .....  | Médecine Générale |
| BARBEAU Ludivine .....  | Médecine Générale |
| CHAMANT Christelle..... | Médecine Générale |
| ETTORI Isabelle.....    | Médecine Générale |
| MOLINA Valérie .....    | Médecine Générale |
| PAUTRAT Maxime .....    | Médecine Générale |
| PHILIPPE Laurence.....  | Médecine Générale |
| RUIZ Christophe .....   | Médecine Générale |
| SAMKO Boris.....        | Médecine Générale |

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

|                            |                                                        |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| BECKER Jérôme.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| BOUAKAZ Ayache .....       | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BOUTIN Hervé.....          | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253        |
| BRIARD Benoît.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| CHALON Sylvie.....         | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253       |
| DE ROCQUIGNY Hugues.....   | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259           |
| ESCOFFRE Jean-Michel.....  | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| GILOT Philippe .....       | Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282             |
| GOMOT Marie .....          | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| GOUILLEUX Fabrice .....    | Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100          |
| GUEGUINOU Maxime .....     | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| HAASE Georg.....           | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| HENRI Sandrine .....       | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100       |
| HEUZE-VOURCH Nathalie..... | Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100       |
| KORKMAZ Brice.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| LABOUTE Thibaut.....       | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| LATINUS Marianne .....     | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |
| LAUMONNIER Frédéric .....  | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| LE MERRER Julie .....      | Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253         |
| MAMMANO Fabrizio .....     | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259        |
| PAGET Christophe .....     | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| RAOUL William.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069           |
| SECHER Thomas.....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100           |
| SI TAHAR Mustapha.....     | Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100        |
| SUREAU Camille .....       | Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259 |
| TANTI Arnaud .....         | Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253           |
| WARDAK Claire .....        | Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253          |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

### ***Pour l'éthique médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

### ***Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale***

LAMANDE Marc .....

### ***Pour l'orthophonie***

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste  
 CLOUTOUR Nathalie .....

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde .....

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie .....

Orthophoniste

SIZARET Eva .....

Orthophoniste

### ***Pour l'orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes  
de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre  
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs  
si j'y manque.

## **REMERCIEMENTS :**

### **Aux membres du jury,**

A Monsieur le Professeur MARCHAND-ADAM, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre accueil dans le service, votre disponibilité, vos enseignements ainsi que votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Professeur LEGRAS, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, tout particulièrement en votre qualité de chirurgien thoracique.

A Madame le Docteur CARMIER, je te remercie d'avoir acceptée de diriger ce travail de thèse. Merci pour ta disponibilité, ton encadrement et pour m'avoir transmis la passion de l'oncologie thoracique dès mon premier semestre d'internat.

A Madame le Docteur CAMPANA, tout d'abord merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je tiens également à te remercier tout particulièrement pour l'encadrement bienveillant dont j'ai bénéficié lors de mon semestre à Orléans. Ce fut un véritable plaisir d'apprendre à tes côtés, et je suis ravi à l'idée de pouvoir renouveler cette expérience au cours de l'année à venir.

A Madame le Docteur FERREIRA, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion de travailler souvent ensemble, je retiens de nos échanges un dynamisme à toute épreuve. Merci aussi pour les moments agréables partagés en dehors de l'hôpital.

A Monsieur le Docteur SIZARET, merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et garde un bon souvenir de nos échanges en RCP.

## **Aux personnes ayant participé à ma formation,**

### Au service de pneumologie du CHU de Tours :

Au Professeur PLANTIER, merci pour vos enseignements et pour votre curiosité scientifique ayant enrichi mon apprentissage.

Au Docteur FLAMENT, merci pour tes conseils précieux, ton enseignement de l'échographie thoracique, et surtout ton dynamisme qui rendent les choses au travail tellement plus agréables pour tous.

Au Docteur MANKIKIAN, qui m'a accompagné dès mes premiers pas hésitants d'interne en pleine pandémie COVID...

Merci d'être ce modèle de rigueur pour nous tous, pour tes enseignements et ta patience dans l'apprentissage des gestes.

Au Docteur BLIN, merci d'avoir été un CCA disponible, à l'écoute et de bons conseils avec qui c'est un plaisir de travailler en tant que jeune interne. Merci également pour tous ces moments passés en dehors du cadre de l'hôpital.

Enfin, merci pour ton aide précieuse dans la préparation de ce travail !

Au Docteur LEGUE, merci pour ta présence, ta bienveillance et ton application au travail.

Au Docteur PICHON, merci de m'avoir transmis dès mon premier semestre ta passion pour l'oncologie thoracique et pour ton enseignement précieux dans ce domaine.

Au Docteur MAGRO, merci pour ton encadrement et ton investissement au travail.

### Au service de Pneumologie d'Orléans :

Ma passion pour la pneumologie a grandi lors de ce semestre. Un merci tout particulier au Docteur MOREL pour son accueil chaleureux et son soutien professionnel. Merci également au Docteur TECHOUEYRES et au Docteur YAÏCI pour leurs enseignements et leur patience dans l'apprentissage de la fibroscopie bronchique. Je n'oublie pas les Docteur SANFO, RUSSIER et EL KHALIL, avec qui ce fut un réel plaisir de travailler.

### Au service d'oncologie médicale du CHU de Tours :

Au Docteur NARCISO, merci pour vos enseignements, votre présence et votre rigueur. Au Docteur LEGER, merci pour tes conseils précieux et ta bonne humeur lors de nos CV avec Diane. Apprendre l'oncologie à vos côtés a été une expérience très enrichissante.

Au service de Pneumologie de l'hôpital Tenon : un grand merci au Professeur CADRANEL pour son accueil, au Docteur FALLET pour son équilibre parfait entre humour et efficacité au travail, au Docteur SLOMKA avec qui ce fut un réel plaisir de travailler, au Docteur CANELLAS pour sa patience dans ma formation à l'échoendoscopie, et aux Docteurs

BERGER, BRAVAIS et METEYE pour leur bienveillance. Merci à tous pour vos enseignements.

Au service de médecine intensive – réanimation du CHU de Tours : je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur JACQUIER et le Docteur SALMON, pour m'avoir transmis avec bienveillance les bases de la réanimation au cours de ce dernier semestre.

Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel paramédical avec qui j'ai pu être amené à travailler, à Tours, Orléans ou Paris ainsi qu'aux externes en médecine ayant contribué à rendre cet internat plus agréable. Mention toute particulière à l'équipe d'hôpital de jour de pneumologie pour leur générosité et pour ce semestre passé dans la bonne humeur, vous me manquerez.

Et puis, à Jamel, notre maître de l'internat : merci pour ta considération du corps médical, pour ta facilité à retenir tous nos prénoms et les petites attentions quand tu pouvais te le permettre. Tu manques déjà à notre internat !

#### **A ma famille,**

A mes parents, merci pour l'éducation que vous nous avez inculqué, votre amour et votre générosité. Merci de nous avoir transmis le goût du voyage, l'ouverture d'esprit et le sens de la famille. Enfin, merci pour votre soutien tout au long de ces années d'étude, l'accomplissement de ce travail c'est aussi le vôtre.

A ma (petite) sœur, Alice : pour toutes ces années de vie commune à Évreux, La Réunion, Le Havre et puis Rouen, pour nos bêtises, nos discussions en créole et bien d'autres...  
Si cela t'inquiète toujours, je te confirme qu'il y aura bien une chambre d'ami pour toi à la maison.

À mes trois grands-pères et deux grands-mères : je vous remercie d'avoir fait de mon enfance une période si joyeuse, que ce soit en métropole ou à la Réunion. Comment ne pas vous remercier également chacun pour vos délicieux plats, chacun à votre manière, qui ont tant ravi nos papilles.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines qui sont bien nombreux pour pouvoir tous les citer :  
*Mi aim a zot !*

A toute la famille Charpentier, pour m'avoir si bien accueilli en région bordelaise. Je remercie particulièrement Gilles pour sa relecture attentive de ce manuscrit.

### **A mes amis de Rouen,**

Aux meilleurs amis que l'on puisse souhaiter d'avoir pour vivre pleinement ses années fac, le GT : Alexia, Atem, Charlie, Chazz, Crawler, Crickett, Misawa, Syrus, Zane.

Merci pour tous les doux (et moins doux) souvenirs de Rouen et de nos folles années d'externat, pour nos différents voyages, pour votre fidélité au fil des années et surtout pour cette conversation active quotidienne aux 19139359835 messages qui fait qu'on a « l'impression de s'être vu hier ». Il me tarde déjà du prochain projet ensemble.

Marais venin, je vous aime.

### **A mes amis de Tours,**

Aux cheeefs : Hugo, Ludo, Maxime, Salem le noyau dur masculin de Tours. Merci d'avoir fait de ce semestre à Orlinz le meilleur de mon internat, merci pour toutes ces soirées au Macumba, pour les parties de perudo, les week end à l'île verte et autres bêtises.

A Laurène, merci pour ton petit accent du sud-ouest et ton rire communicatif. Merci également pour les soirées d'été à pousser jusqu'au Baron.

A Sarah, merci pour ta générosité et pour avoir été ce point de repère dans ce dernier semestre de préparation de la thèse. Je suis ravi de pouvoir partager cette soirée avec toi !

A Rémi, merci d'avoir été un si bon colocataire lors de ces 6 mois aux Minimés et pour nous avoir appris à placer « marbrer » et « ferraille » dans une conversation.

A tous les autres copains de Tours : Alice, Aurélie, Caro et Guillaume, Elsa, Kerman, Lucile, Nao. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

### **A la grande famille des pneumologues,**

Tout d'abord à mes cointernes de promo : Ariane, Maxime, Noémie merci pour votre soutien au fil des années de cet internat tourangeau.

A Axelle avec qui j'ai fait mes premiers pas de bébé docteur en secteur Covid : merci de m'avoir guidé tant bien que mal pour ce début d'internat en chapeaux de roue. Merci pour les moments passés également en dehors de la médecine et notamment « l'embuscade » de Caen...

A Betsega merci pour ta présence chaleureuse. A Oksana, merci pour ta bonne humeur débordante et ton optimisme à toute épreuve.

A Cyriaque, Nicolas et Louis : je vous remercie tout particulièrement d'avoir été d'incroyables « socles » lors de ce semestre d'hiver à Orléans. Ce fut un réel plaisir de partager des moments hors de l'hôpital avec « les Aventuriers de la Source » que vous êtes.

A tous les autres : Pauline, Corentin, Yan Min, Marie, Catherine, Mélanie, Mathieu, Marion P, Wayl, Maximilien, MC et les plus jeunes. Merci pour cette solidarité et tous ces moments passés ensemble.

**A mes co-internes rencontrés lors de mes stages hors-filières,**

En oncologie médicale au CHU de Tours : Diane, merci pour ces 6 mois de binôme, pour les fous rires de fin de journée dans le bureau et pour avoir obtenu la reconnaissance éternelle de Cécilia. Florian, merci d'avoir été notre « papa oncologue » durant ce semestre, ce fut un plaisir de t'avoir comme cointerne à nouveau en hôpital de jour de pneumologie.

En radiothérapie au CHRO : Lucas, Tanguy et Yacine merci pour ces 6 mois à Orléans, on aura bien rigolé.

En réanimation au CHU de Tours : Agathe, Alice, Alexandre, CaJo, Coco le boss, Elina, François, Lauriane, Mathieu, Paul (Steve) DC. Merci à tous d'avoir fait de ce dernier semestre un chouette moment et de m'avoir libéré un temps précieux dans la préparation de cette thèse !

**A mes co-internes de Tenon** : Arthur, Élise, Louise, Pascal, Sibylle, Simon merci à tous pour cette solidarité et pour ce semestre à Paris.

Enfin, à **Marie**, merci de partager ma vie et de rendre chaque jour meilleur par ta présence. Je te remercie tout particulièrement pour ton soutien au quotidien, ta générosité et ton indulgence dans la préparation de ce travail. J'ai si hâte de poursuivre cette aventure avec toi !

## **RESUME**

**CONTEXTE :** Les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC) présentent une forme excavée dans 10 à 20 % des cas, avec une prédominance de l'histologie épidermoïde dans cette sous-population. La suspicion fréquente de surinfection chez les patients atteints de CBNPC avec cavité pourrait potentiellement modifier la prise en charge thérapeutique, en prolongeant le délai de mise en traitement oncologique, ce qui pourrait aggraver le pronostic de la maladie. L'objectif principal de notre étude est de comparer le délai de mise sous traitement oncologique entre les patients atteints de CBNPC épidermoïde cavitaires et ceux atteints de CBNPC épidermoïde non cavitaires.

**MÉTHODES :** Cette étude rétrospective monocentrique, conduite au CHRU de Tours, a inclus 103 patients diagnostiqués pour un CBNPC épidermoïde sur une période allant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2021. Les 20 patients avec une excavation tumorale (groupe E) ont été comparés aux 83 patients sans excavation (groupe NE). Le critère de jugement principal était basé sur les délais de prise en charge. Les analyses secondaires ont porté sur les caractéristiques générales des patients, les modalités de traitement et leur tolérance, la meilleure réponse objective obtenue après traitement, ainsi que la survie sans progression et la survie globale.

**RÉSULTATS :** La présence d'une excavation n'a pas significativement influencé les délais médians de mise sous traitement oncologique (23 jours avec excavation versus 21 jours sans excavation). Les patients avec excavation présentaient plus souvent de la toux avec expectorations (70 % versus 24 % ;  $p < 0,001$ ), avaient plus souvent une administration d'antibiotiques après le diagnostic (40 % versus 12 % ;  $p = 0,007$ ) et avaient des modalités thérapeutiques oncologiques initiales différentes (moins de chirurgie et plus de chimiothérapie systémique,  $p = 0,04$ ) que les patients du groupe NE. Cependant, il n'y avait pas de différence en termes de purulence, germes identifiés, Performance Status, stade TNM, survie sans progression ou survie globale entre les deux groupes.

**CONCLUSION :** Bien que la présence d'une excavation tumorale chez les patients atteints de CBNPC épidermoïde n'ait pas entraîné de retard dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique, ni de pronostic péjoratif, elle a influencé le choix des traitements oncologiques et la prescription d'antibiotiques.

**MOTS CLES :** Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, Excavation tumorale, Délais de prise en charge, Modalités de traitement, Survie sans progression, Survie globale

**Influence of tumor cavitation on diagnostic management and prognosis in patients with squamous non-small cell lung cancer: a retrospective, single-center study at CHRU of Tours**

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Non-small cell lung cancers (NSCLC) present a cavitary form in 10 to 20% of cases, with a predominance of squamous cell carcinoma histology in this subpopulation. Frequent suspicion of superinfection in patients with cavitary NSCLC may potentially alter therapeutic management by delaying the initiation of oncological treatment, which could worsen the disease prognosis. The primary objective of our study is to compare the time to initiation of oncological treatment between patients with cavitary squamous cell carcinoma NSCLC and those with non-cavitary squamous cell carcinoma NSCLC.

**METHODS:** This retrospective monocentric study, conducted at the CHRU of Tours, included 103 patients diagnosed with squamous cell carcinoma NSCLC between January 1, 2020, and December 31, 2021. The 20 patients with tumor cavitation (Group E) were compared to the 83 patients without cavitation (Group NE). The primary endpoint was based on the time to therapeutic management. Secondary analyses focused on the general characteristics of patients, treatment modalities and their tolerance, the best objective response obtained after treatment, as well as progression-free survival and overall survival.

**RESULTS:** The presence of cavitation did not significantly affect the median time to initiation of oncological treatment (23 days with cavitation versus 21 days without cavitation). Patients with cavitation more frequently presented with cough and sputum production (70% versus 24%;  $p < 0.001$ ), were more often administered antibiotics after diagnosis (40% versus 12%;  $p = 0.007$ ), and had different initial oncological treatment modalities (less surgery and more systemic chemotherapy,  $p = 0.04$ ) compared to Group NE patients. However, there was no difference in terms of purulence, identified pathogens, Performance Status, TNM stage, progression-free survival, or overall survival between the two groups.

**CONCLUSION:** Although the presence of tumor cavitation in patients with squamous cell carcinoma NSCLC did not result in delays in diagnostic or therapeutic management or worsen prognosis, it influenced oncological treatment choices and antibiotic prescription.

**KEYWORDS:** Non-small cell lung cancer, Tumor cavitation, Time to treatment, Treatment modalities, Progression-free survival, Overall survival

## **Table des matières**

|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| <i>Liste des abréviations .....</i>         | <b>17</b> |
| <i>I. Introduction.....</i>                 | <b>18</b> |
| <i>II. Matériels et méthodes .....</i>      | <b>19</b> |
| <i>III. Résultats .....</i>                 | <b>22</b> |
| <i>IV. Discussion.....</i>                  | <b>35</b> |
| <i>V. Références bibliographiques .....</i> | <b>39</b> |
| <i>VI. Annexes .....</i>                    | <b>41</b> |

## **Liste des abréviations**

**ADICAP** : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CBNPC** : Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

**CBNPC-c** : CBNPC cavitaire

**CBNPC-nc** : CBNPC non cavitaire

**CBP** : cancer bronchopulmonaire

**CNIL** : Commission nationale de l'informatique et des libertés

**CR** : Complete Response

**CT** : Chimiothérapie

**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**GIST** : Gastro Intestinal Stromal Tumour

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IO** : Immunothérapie

**mRECIST** : RECIST modifié

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PD** : Progressive Disease

**PD-L1** : programmed death-ligand 1

**PR** : Partial Response

**PS** : Performans Status

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RECIST** : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**RT-CT** : Radiochimiothérapie

**SD** : Stable Disease

**TEP** : Tomographie par Émission de Positons

**TKI** : Tyrosine kinase inhibitors

## **I. Introduction**

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France et constitue la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer en France. Ainsi, on dénombrait 52 777 nouveaux cas estimés en 2023 et 33 117 décès en 2018. (1–3). Les CBP se divisent en deux grands groupes histologiques : les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent environ 85 % des cas, et les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), qui en représentent environ 15 %. Parmi les CBNPC, on distingue plusieurs sous-types histologiques, principalement l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, ainsi que d'autres sous-types moins fréquents.

Certains CBP se manifestent sous la forme d'une masse tumorale avec cavité visible en imagerie, soit au diagnostic, soit au cours de leur évolution naturelle. La formation d'une cavitation tumorale est un processus physiopathologique complexe qui peut impliquer divers degrés de nécrose cellulaire de la tumeur, associé à un phénomène infectieux de suppuration bronchique, notamment en cas de sténose bronchique induite par la tumeur. (4) La fréquence de cette excavation est estimée entre 10 à 20% toutes histologies confondues selon les séries (5). Le CBNPC cavitaires (CBNPC-c) est plus souvent associé au carcinome épidermoïde (5), à une taille plus importante et à un métabolisme du FDG plus élevé par rapport au CBNPC-nc (6,7). Gasinska *et al.* ont montré que les CBNPC épidermoïdes cavitaires avaient un degré de différenciation supérieur à celui des CBNPC épidermoïdes non cavitaires. En revanche, les CBNPC épidermoïdes cavitaires présentaient un taux de prolifération cellulaire significativement réduit (8). La présence d'une cavité au sein de la tumeur a été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic après l'initiation d'un traitement aussi bien dans les CBNPC de stades I à III réséqués (6,9,10), les CBNPC localement avancés traités par radio-chimiothérapie (11) que dans les CBNPC de stade avancé nécessitant l'utilisation de chimiothérapie cytotoxique (5).

L'extension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en mars 2019, permettant l'utilisation de l'immunothérapie en première ligne pour les patients atteints de CBNPC épidermoïdes, a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de ces patients aussi bien en termes de survie sans progression que de survie globale. (12,13) En revanche, peu d'études se sont intéressées aux CBNPC cavitaires depuis l'introduction de l'immunothérapie. Une seule étude a évalué l'intérêt d'un score RECIST modifié, prenant en compte la présence de cavités dans la mesure des lésions cibles. Dans cette étude portant sur des patients atteints

de cancers épidermoïdes traités par une association de chimiothérapie et d'immunothérapie, la survie sans progression et la survie globale étaient moins bonnes en présence de cavités. (14)

En plus d'être un facteur de mauvais pronostic après l'initiation du traitement, la présence d'une cavité pulmonaire est associée à un risque accru de surinfection, à une altération de l'état général, à des hémoptysies et à des difficultés diagnostiques. Ces conditions peuvent retarder le diagnostic et la mise en route du traitement anticancéreux. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant le délai de prise en charge des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde cavitaires au diagnostic. Notre hypothèse de travail est que la présence d'une cavité au sein d'un carcinome épidermoïde pourrait retarder ou compliquer la prise en charge du patient en retardant la mise en traitement, aggravant ainsi le pronostic de la maladie.

L'objectif principal de notre étude est de comparer l'intervalle de temps avant l'initiation du traitement entre les patients atteints de CBNPC épidermoïde cavitaires *de novo* et ceux atteints de CBNPC épidermoïde non cavitaires. Les objectifs secondaires sont d'analyser les caractéristiques générales de la population, la réponse objective au traitement et d'évaluer la survie sans progression et la survie globale.

## **II. Matériels et méthodes**

Nous avons mené une étude observationnelle, de cohorte, rétrospective, monocentrique au sein du service de pneumologie du CHRU de Tours chez les patients diagnostiqués d'un CBNPC épidermoïde du 1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2021.

### **Critères d'inclusion et critères d'exclusion**

La sélection des patients a été réalisée en interrogeant la base de données du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHRU de Tours, en utilisant un moteur de recherche et les codes de lésions fournis par l'Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologique (ADICAP). Nous avons sélectionné les cas de CBNPC épidermoïdes enregistrés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2021 (Annexe 1). Cet intervalle a été spécifiquement choisi afin d'inclure des patients ayant reçu

une association chimio-immunothérapie en première ligne de traitement, à la suite de l'AMM du pembrolizumab pour les CBNPC épidermoïdes métastatiques en mars 2019.

Seuls les patients avec un diagnostic confirmé de CBNPC d'histologie épidermoïde par examen anatomopathologique ou cytologique et dont le dossier était discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ont été pris en compte.

Les patients présentant un cancer synchrone évolutif, les patients présentant des métastases pulmonaires d'autre cancer et les patients diagnostiqués et traités pour un CBNPC avant le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et ayant bénéficié d'un nouveau prélèvement sur la période de criblage, et les patients dont le suivi a été effectué par d'autres centres et dont les données étaient incomplètes ont été exclus (Fig. 1).

Les patients ont été répartis en deux groupes distincts en fonction de la présence ou de l'absence d'une excavation tumorale selon l'imagerie diagnostique de référence, définie comme celle réalisée avant tout traitement.

L'excavation tumorale était définie comme la présence d'un espace aérique au sein de la tumeur et évaluée par scanner thoracique ou le cas échéant par TEP-scanner. Une relecture systématique des examens tomodensitométriques a été réalisée pour tous les patients inclus par un interne en pneumologie.

## **Recueil des données cliniques et paracliniques**

Nous avons recueilli différentes caractéristiques cliniques (le sexe, l'âge, le tabagisme (actif/sevré/non-fumeur et la quantification en paquets-années), le Performans Status (PS) selon l'échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la présence d'une toux avec expectorations, la purulence des expectorations, la présence d'une hémoptysie, la perte de poids et sa quantification ( $< 5\%$  ou  $\geq 5\%$  du poids corporel), l'indice de masse corporelle (IMC), la prescription d'une antibiothérapie dans les 2 mois précédant la 1<sup>ère</sup> imagerie, entre l'imagerie et la mise en traitement, et après la mise en traitement, le stade tumoral selon la 8<sup>ème</sup> classification TNM, le choix et la tolérance du traitement proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)) et paracliniques (l'abord diagnostique utilisé, la présence ou l'absence d'une excavation tumorale en imagerie, le taux d'albumine sérique, le taux d'expression de PDL1 en immunohistochimie, la qualité des marges de résection chirurgicale R0/R1/R2, la meilleure réponse objective selon le score mRECIST).

La meilleure réponse objective, selon les critères mRECIST, a été évaluée chez tous les patients avec une masse tumorale résiduelle (pour les patients non opérés). Seuls les composants solides de la tumeur ont été pris en compte. Le plus long diamètre de la lésion a été choisi pour l'évaluation de la réponse, duquel le plus long diamètre de toute cavité (zéro si aucune cavité n'est présente) dans le même plan a été soustrait (Annexe 2 et 3).

La qualité des marges de résection chirurgicale a été recueillie pour tous les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale d'emblée ainsi que ceux ayant bénéficié d'une chirurgie au terme d'un traitement néoadjuvant.

Concernant les traitements systémiques, la nécessité d'arrêt prématuré du traitement, de réductions de doses et/ou d'un schéma fractionné du traitement ont également été rapportés. Le traitement reçu sans modification du protocole était défini comme l'administration d'un traitement systémique non interrompu, non fractionné et sans réduction de doses. En cas d'ajustement thérapeutique par l'une ou l'autre de ces options, le traitement était défini avec modification du protocole.

La tolérance du traitement a été recueillie via la survenue d'événements indésirables de grade 3, 4 ou 5 de tous types selon la 6<sup>ème</sup> version de la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v6.0).

Toutes ces données ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé du CHRU de Tours (Millenium®-Cerner, North Kansas, États-Unis) et analysées par tableur Excel (Microsoft Corporation. (2024). Microsoft Excel version 16.84).

## **Définition des critères recueillis**

Différents paramètres ont été analysés secondairement :

Le délai diagnostic a été défini comme l'intervalle de temps entre la date de la 1<sup>ère</sup> imagerie réalisée dans le cadre du bilan diagnostic et la confirmation en anatomopathologie.

Le délai de mise en traitement a été défini comme l'intervalle de temps entre le diagnostic anatomopathologique et l'administration du traitement proposé en RCP.

Le délai prétraitement (correspondant à la somme entre le délai diagnostic et le délai de mise en traitement), la survie sans progression et la survie globale.

La survie sans progression a été définie comme l'intervalle de temps où la maladie est jugée stable à partir du diagnostic et la progression de la maladie objectivée par les médecins de la RCP ou le décès.

La survie globale a été définie comme l'intervalle de temps entre le diagnostic et le décès toute cause. Tous les patients ont donc été inclus dans cette analyse.

## **Éthique et autorisation**

Dans le cadre de la législation française, un consentement éclairé et l'accord du Comité de Protection des Personnes ne sont pas nécessaires pour conduire une étude non interventionnelle rétrospective sur les données (hors loi Jardé) correspondant à la pratique courante. Les données étaient désidentifiées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le fichier d'étude a été enregistré dans le registre du CHRU de Tours sous le numéro 2023 057. Un avis favorable a été obtenu auprès du groupe éthique d'aide à la recherche clinique.

## **Analyse statistique**

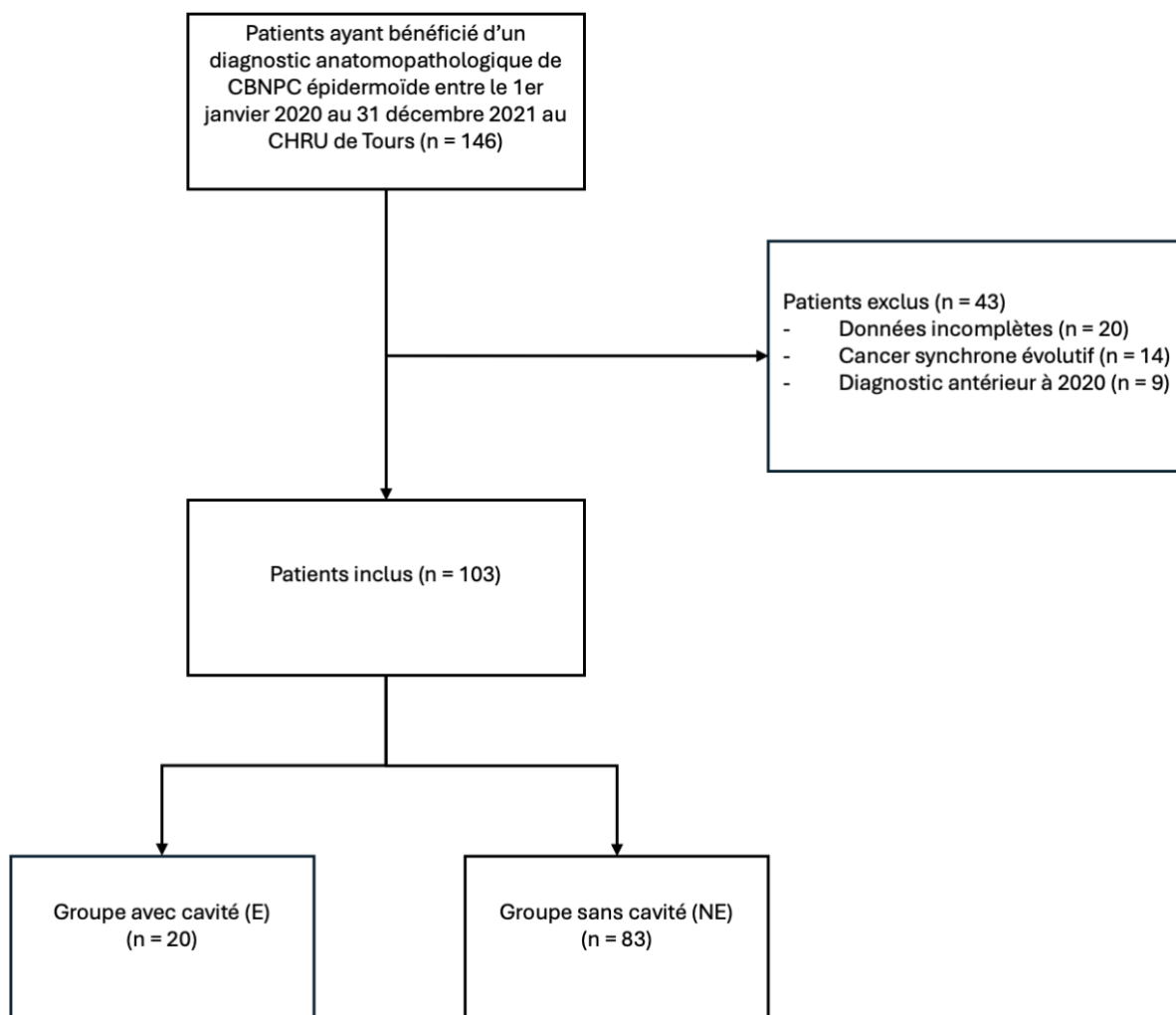
Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (IQR1-IQR3) et les variables qualitatives en effectif (pourcentage). Concernant les analyses univariées : les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide d'un test de Mann-Whitney, test de rang de Wilcoxon et les comparaisons de pourcentages ont été réalisées à l'aide d'un test de Fisher. Les courbes de survie ont été représentées à l'aide de courbes de Kaplan Meier. La comparaison des courbes a été réalisée par un test du Log Rank. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

## **III. Résultats**

### **Population étudiée**

146 patients ayant bénéficié d'un diagnostic anatomopathologique de CBNPC épidermoïde entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2021 au CHRU de Tours ont été inclus. Parmi ces patients, 43 ont été exclus de l'étude en raison de données incomplètes ( $n =$

20), de la présence d'un cancer synchrone évolutif (n = 14) ou d'un diagnostic antérieur à 2020 (n = 9). Finalement, 103 patients ont été inclus dans l'analyse finale. L'inclusion des patients est illustrée dans un diagramme de flux (Fig 1).



*Figure 1 : Diagramme de flux de la population*

## Caractéristiques Générales de la Population

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian était de 69 ans (IQR 63-76), avec une prédominance masculine (87%) et 93% de fumeurs actifs ou anciens fumeurs. L'IMC médian était de 24,7 (IQR 21,6-29,4), dont 31%

des patients ont signalé une perte de poids. Soixante-dix-huit pour cent des patients avaient un PS de 0 à 1.

| Characteristic        | N   | N = 103           | E, n = 20         | NE, n = 83        | p-value |
|-----------------------|-----|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Âge                   | 103 | 69 (63, 76)       | 73 (64, 77)       | 69 (63, 75)       | 0.4     |
| Sexe                  | 103 |                   |                   |                   | 0.27    |
| Homme                 |     | 90 (87%)          | 16 (80%)          | 74 (89%)          |         |
| Femme                 |     | 13 (13%)          | 4 (20%)           | 9 (11%)           |         |
| Tabagisme             | 103 |                   |                   |                   | 0.8     |
| Non tabagique         |     | 7 (7%)            | 2 (10%)           | 5 (6%)            |         |
| Actif                 |     | 31 (30%)          | 6 (30%)           | 25 (30%)          |         |
| Sevré                 |     | 65 (63%)          | 12 (60%)          | 53 (64%)          |         |
| Tabagisme (PA)        | 96  | 37,5 (30, 50)     | 40 (30, 72)       | 37,5 (30, 50)     | 0.14    |
| IMC                   | 103 | 24.7 (21.6, 29.4) | 24.6 (20.7, 29.3) | 24.7 (21.6, 29.4) | 0.7     |
| Taux d'albumine (g/L) | 103 | 36 (31, 39)       | 34 (30, 37)       | 36 (31, 39)       | 0.12    |
| Perte de Poids        | 103 |                   |                   |                   | 0.13    |
| Non                   |     | 71 (69%)          | 11 (55%)          | 60 (72%)          |         |
| Oui                   |     | 32 (31%)          | 9 (45%)           | 23 (28%)          |         |
| Perte de Poids        | 32  |                   |                   |                   | 0.5     |
| < 5%                  |     | 3 (9%)            | 0 (0%)            | 3 (13%)           |         |
| ≥ 5%                  |     | 26 (81%)          | 7 (78%)           | 19 (83%)          |         |
| NA                    |     | 3 (9%)            | 2 (22%)           | 1 (4%)            |         |
| Performans Status     | 103 |                   |                   |                   | 0.14    |
| 0 - 1                 |     | 80 (78%)          | 13 (65%)          | 67 (81%)          |         |
| ≥ 2                   |     | 23 (22%)          | 7 (35%)           | 16 (19%)          |         |

<sup>1</sup>n (%); Median (IQR)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi squared test

*Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population*

Dix-neuf pour cent des patients présentaient une excavation pulmonaire (E) et ont été comparées au 81% sans excavation (NE) (tableau 1). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'âge, le sex ratio, le tabagisme, l'IMC. Cependant, les patients du groupe E comparés à ceux du groupe NE avaient tendance à signaler plus souvent une perte de poids (45 % versus 28 %,  $p=0,13$ ), avoir un taux d'albumine sérique plus bas ((34 g/L, IQR 30-37 versus 36 g/L, IQR 31-39,  $p = 0,12$ ) et un PS  $\geq 2$ . (35 % contre 19% ;  $p = 0,14$ ).

## Signes fonctionnels et antibiothérapie

| Characteristic                            | N   | N = 103  | E, n = 20 | NE, n = 83 | p-value          |
|-------------------------------------------|-----|----------|-----------|------------|------------------|
| Toux + Expectations                       | 103 |          |           |            | <b>&lt;0.001</b> |
| Non                                       |     | 69 (67%) | 6 (30%)   | 63 (76%)   |                  |
| Oui                                       |     | 34 (33%) | 14 (70%)  | 20 (24%)   |                  |
| Purulence des expectorations              | 34  |          |           |            | 0.7              |
| Non                                       |     | 19 (56%) | 7 (50%)   | 12 (60%)   |                  |
| Oui                                       |     | 13 (38%) | 6 (43%)   | 7 (35%)    |                  |
| NA                                        |     | 2 (6%)   | 1 (7%)    | 1 (5%)     |                  |
| Hémoptysie                                | 103 |          |           |            | 0.13             |
| Non                                       |     | 81 (79%) | 13 (65%)  | 68 (82%)   |                  |
| Oui                                       |     | 22 (21%) | 7 (35%)   | 15 (18%)   |                  |
| Antibiothérapie < 2 mois avant diagnostic | 103 |          |           |            | 0.16             |
| Non                                       |     | 75 (73%) | 12 (60%)  | 63 (76%)   |                  |
| Oui                                       |     | 28 (27%) | 8 (40%)   | 20 (24%)   |                  |
| Antibiothérapie au diagnostic             | 103 |          |           |            | <b>0.007</b>     |
| Non                                       |     | 85 (83%) | 12 (60%)  | 73 (88%)   |                  |
| Oui                                       |     | 18 (17%) | 8 (40%)   | 10 (12%)   |                  |
| Antibiothérapie après Traitement          | 87  |          |           |            | 0.28             |
| Non                                       |     | 48 (55%) | 7 (41%)   | 41 (59%)   |                  |
| Oui                                       |     | 39 (45%) | 10 (59%)  | 29 (41%)   |                  |

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test; Pearson's Chi squared test

*Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée*

Comparé aux patients du groupe NE, les patients du groupe E présentaient plus de toux associée à des expectorations (70 % versus 24% ;  $p < 0,001$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de purulence des expectorations ( $p=0,7$ ), d'hémoptysie ( $p = 0,13$ ) ou d'initiation d'antibiothérapie moins de deux mois avant le diagnostic ( $p = 0,16$ ) et après l'initiation du traitement oncologique ( $p=0,28$ ).

En revanche, une antibiothérapie était plus souvent administrée au diagnostic (40% versus 12% ;  $p = 0,007$ ). La justification de l'antibiothérapie prescrite ainsi que la documentation microbiologique obtenue dans les expectorations ou à l'occasion d'une endoscopie bronchique sont détaillées dans les annexes 4 et 5.

## **Diagnostic**

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes, en termes de méthode d'abord diagnostique ( $p = 0,7$ ), de répartition des stades TNM ( $p = 0,6$ ), d'expression de PDL1 ( $p = 0,9$ ), de présence de métastases ( $p>0,9$ ). Les patients du groupe E présentaient moins de métastases pulmonaires, pleurales ou péricardiques, (17%versus 74% ;  $p = 0,015$ ).

| Characteristic                    | N   | N = 103  | E, n = 20 | NE, n = 83 | p-value |
|-----------------------------------|-----|----------|-----------|------------|---------|
| Abord Diagnostic                  | 103 |          |           |            | 0.7     |
| Chirurgie                         |     | 21 (20%) | 3 (15%)   | 18 (22%)   |         |
| Endoscopie                        |     | 60 (58%) | 12 (60%)  | 48 (58%)   |         |
| Ponction /s TDM                   |     | 8 (8%)   | 1 (5%)    | 7 (8%)     |         |
| Ponction /s Echo                  |     | 14 (14%) | 4 (20%)   | 10 (12%)   |         |
| Stade tumoral                     | 103 |          |           |            | 0.6     |
| I                                 |     | 18 (17%) | 2 (10 %)  | 16 (19%)   |         |
| II                                |     | 17 (17%) | 2 (10%)   | 15 (19%)   |         |
| IIIA                              |     | 14 (14%) | 2 (10%)   | 12 (12%)   |         |
| IIIB                              |     | 16 (16%) | 5 (25%)   | 11 (14%)   |         |
| IV                                |     | 33 (32%) | 6 (30%)   | 27 (34%)   |         |
| NA                                |     | 5 (5%)   | 3 (15%)   | 2 (2%)     |         |
| PDL1                              | 103 |          |           |            | 0.9     |
| < 1%                              |     | 27 (26%) | 4 (20%)   | 23 (28%)   |         |
| 1-50%                             |     | 45 (44%) | 9 (45%)   | 36 (43%)   |         |
| > 50%                             |     | 30 (29%) | 6 (30%)   | 24 (29%)   |         |
| NA                                |     | 1 (1%)   | 1 (5%)    | 0 (0%)     |         |
| Présence de métastases            | 103 |          |           |            | > 0,9   |
| Non                               |     | 65 (63%) | 11 (55 %) | 54 (65%)   |         |
| Oui                               |     | 33 (32%) | 6 (30%)   | 27 (34%)   |         |
| NA                                |     | 5 (5%)   | 3 (15%)   | 2 (2%)     |         |
| Présence de métastases cérébrales | 33  |          |           |            | 0.3     |
| Non                               |     | 31 (94%) | 5 (83%)   | 26 (96%)   |         |
| Oui                               |     | 2 (6%)   | 1 (17%)   | 1 (4%)     |         |
| Présence de métastases hépatiques | 33  |          |           |            | 0.6     |
| Non                               |     | 23 (70%) | 5 (83%)   | 18 (67%)   |         |
| Oui                               |     | 10 (30%) | 1 (17%)   | 9 (33%)    |         |

| Characteristic                                             | N  | N = 103  | E, n = 20 | NE, n = 83 | p-value      |
|------------------------------------------------------------|----|----------|-----------|------------|--------------|
| Présence de métastases osseuses                            | 33 |          |           |            | 0.7          |
| Non                                                        |    | 21 (64%) | 3 (50%)   | 17 (63%)   |              |
| Oui                                                        |    | 12 (36%) | 3 (50%)   | 10 (37%)   |              |
| Présence de métastases surrénaliennes                      | 33 |          |           |            | 0.09         |
| Non                                                        |    | 26 (79%) | 3 (50%)   | 23 (85%)   |              |
| Oui                                                        |    | 7 (21%)  | 3 (50%)   | 4 (15%)    |              |
| Présence de métastases pulmonaires/pleurales/péricardiques | 33 |          |           |            | <b>0.015</b> |
| Non                                                        |    | 11 (33%) | 5 (83%)   | 7 (26%)    |              |
| Oui                                                        |    | 22 (67%) | 1 (17%)   | 20 (74%)   |              |

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

***Tableau 3 : Approches diagnostiques et des caractéristiques tumorales de la population étudiée***

## Délais

| Characteristic              | N = |              | E, n = 20    | NE, n = 83   | p-value |
|-----------------------------|-----|--------------|--------------|--------------|---------|
| Délai Diagnostic            | 103 | 20 (7, 59)   | 18 (9, 60)   | 20 (7, 59)   | >0.9    |
| Délai Mise en<br>Traitement | 87  | 21 (1, 46)   | 23 (8, 31)   | 21 (0, 46)   | >0.9    |
| Délai Pré Traitement        | 87  | 63 (37, 104) | 50 (38, 106) | 63 (37, 104) | 0.7     |

<sup>1</sup>Median (IQR)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum test

***Tableau 4 : Délais de prise en charge de la population étudiée***

Les délais pour établir le diagnostic, à la mise en traitement et prétraitement n'étaient pas différents entre les deux groupes (Tableau 4).

### **Modalités de traitement**

Dans la population étudiée ( $n = 103$ ), tous les dossiers ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Parmi eux, 88 % ( $n = 91$ ) des patients étaient éligibles à un traitement, tandis que 12 % ( $n = 12$ ) ne présentaient pas un état clinique compatible avec un traitement au moment du diagnostic sans différence entre les 2 groupes. Parmi les 91 patients pour lesquels une prise en charge a été proposée par la RCP, 4 patients n'ont finalement pas reçu de traitement : l'un a refusé et les trois autres ont présenté une aggravation clinique précoce. Au total, 84 % des patients ont effectivement reçu un traitement validé par la RCP.

| Characteristic                                 | N   | N = 103  | E, n = 20 | NE, n = 83 | p-value     |
|------------------------------------------------|-----|----------|-----------|------------|-------------|
| Traitement réalisé                             | 103 |          |           |            | 1.00        |
| Non                                            |     | 16 (16%) | 3 (20%)   | 13 (16%)   |             |
| Oui                                            |     | 87 (84%) | 17 (80%)  | 70 (84%)   |             |
| Modalités de traitement                        | 87  |          |           |            | <b>0.04</b> |
| Chirurgie d'emblée                             |     | 34 (39%) | 4 (23%)   | 30 (43%)   |             |
| Radiothérapie exclusive                        |     | 1 (1%)   | 0 (0%)    | 1 (1%)     |             |
| Traitement Néoadjuvant                         |     | 5 (6%)   | 2 (12%)   | 3 (4%)     |             |
| Traitement systémique                          |     | 35 (40%) | 11 (65%)  | 24 (34%)   |             |
| RT-CT                                          |     | 12 (14%) | 0 (0%)    | 12 (17%)   |             |
| Qualité des marges chirurgicales               | 39  |          |           |            | >0.9        |
| R0                                             |     | 33 (84%) | 6 (100%)  | 27 (84%)   |             |
| R1                                             |     | 4 (10%)  | 0 (0%)    | 4 (13%)    |             |
| R2                                             |     | 1 (3%)   | 0 (0%)    | 1 (3%)     |             |
| NA                                             |     | 1 (3%)   |           |            |             |
| Traitement systémique                          | 35  |          |           |            | 0.64        |
| CT                                             |     | 14 (40%) | 5 (46%)   | 9 (38%)    |             |
| IO                                             |     | 8 (23%)  | 3 (27%)   | 5 (20%)    |             |
| CT+IO                                          |     | 11 (31%) | 2 (18%)   | 9 (38%)    |             |
| TKI                                            |     | 2 (6%)   | 1 (9%)    | 1 (4%)     |             |
| Traitement reçu sans modification du protocole | 51  |          |           |            | 0.75        |
| Non                                            |     | 31 (60%) | 7 (54%)   | 24 (63%)   |             |
| Oui                                            |     | 20 (40%) | 6 (46%)   | 14 (37%)   |             |
| Modification du protocole                      | 31  |          |           |            | 0.5         |
| Arrêt prémature du traitement                  |     | 7 (22%)  | 1 (14%)   | 6 (25%)    |             |
| Réduction de doses                             |     | 4 (13%)  | 0 (0%)    | 4 (17%)    |             |
| Fractionnement                                 |     | 7 (23%)  | 3 (43%)   | 4 (17%)    |             |
| Réduction de doses + Fractionnement            |     | 13 (42%) | 3 (43%)   | 10 (42%)   |             |

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Fisher's exact test

CT : chimiothérapie ; RT-CT : radiochimiothérapie ; IO : immunothérapie ; CT + IO : chimio-immunothérapie ; TKI : Tyrosine kinase inhibitor

*Tableau 5 : Analyses des caractéristiques du traitement entre les 2 groupes*

Il n'y avait pas de différence dans la prise en charge des patients en termes d'abstention thérapeutique ( $p = 1,00$ ), de qualité des marges de résection chirurgicales ( $p > 0,9$ ), de choix de traitement systémique ( $p = 0,64$ ) et de nécessité de modification du protocole de traitement ( $p = 0,5$ ). Cependant les modalités de traitement étaient différentes entre les deux groupes ( $p = 0,04$ ). Les patients avec excavation étaient moins susceptibles de bénéficier d'une chirurgie d'emblée (23% contre 43%) et plus souvent traités par des thérapies systémiques (65% contre 34%) (Tableau 5). En stratifiant ces résultats en fonction du stade tumoral, la chirurgie demeure une option thérapeutique statistiquement moins proposée aux patients avec excavation par rapport à ceux sans excavation au stade III ( $p = 0,02$ ). (Annexe 5). Le traitement néoadjuvant associait pour 2 patients une chimio-immunothérapie (un patient du groupe E et un patient du groupe NE) et une chimiothérapie seule pour 3 patients (un patient du groupe E et deux patients du groupe NE). A noter qu'aucun patient du groupe avec excavation n'a été traité par radiochimiothérapie ni par radiothérapie exclusive. Tous les patients ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale à terme.

### Tolérance du traitement

| Characteristic | N  | N = 87   | E, n = 17 | NE, n = 70 | p-value |
|----------------|----|----------|-----------|------------|---------|
| El de grade 3  | 87 |          |           |            | 1.00    |
| Non            |    | 62 (71%) | 12 (71%)  | 50 (72%)   |         |
| Oui            |    | 25 (30%) | 5 (29%)   | 20 (28%)   |         |
| El de grade 4  | 87 |          |           |            | 0.37    |
| Non            |    | 78 (90%) | 14 (82%)  | 64 (91%)   |         |
| Oui            |    | 9 (10%)  | 3 (18%)   | 6 (9%)     |         |
| El de grade 5  | 87 |          |           |            | 0.19    |
| Non            |    | 79 (91%) | 14 (82%)  | 65 (93%)   |         |
| Oui            |    | 8 (9%)   | 3 (18%)   | 5 (7%)     |         |

<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

*Tableau 6 : Analyse des tolérances du traitement entre les 2 groupes*

L'analyse de la tolérance au traitement entre les 2 groupes ne montre pas de différences. La répartition des effets indésirables (EI) de grades 3, 4, et 5 selon les catégories et les groupes de patients est détaillée dans l'annexe 6.

## Réponse au Traitement

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de meilleure réponse objective selon les critères mRECIST.

| Characteristic    | N  | N = 41   | E, n = 9 | NE, n = 32 | p-value |
|-------------------|----|----------|----------|------------|---------|
| mRECIST           | 41 |          |          |            | 0,42    |
| PD                |    | 4 (10%)  | 0 (0%)   | 4 (13%)    |         |
| SD                |    | 9 (22%)  | 1 (11%)  | 8 (25%)    |         |
| PR                |    | 25 (61%) | 8 (89%)  | 17 (53%)   |         |
| CR                |    | 3 (7%)   | 0 (0%)   | 3 (9%)     |         |
| mRECIST stade III | 18 |          |          |            | 1       |
| PD                |    | 1 (6%)   | 0 (0%)   | 1 (8%)     |         |
| SD                |    | 2 (11%)  | 1 (17%)  | 1 (8%)     |         |
| PR                |    | 14 (78%) | 5 (83%)  | 9 (75%)    |         |
| CR                |    | 1 (6%)   | 0 (0%)   | 1 (8%)     |         |
| mRECIST stade IV  | 19 |          |          |            | 0,38    |
| PD                |    | 3 (16%)  | 0 (0%)   | 3 (19%)    |         |
| SD                |    | 5 (26%)  | 0 (0%)   | 5 (31%)    |         |
| PR                |    | 9 (47%)  | 3 (100%) | 6 (38%)    |         |
| CR                |    | 2 (11%)  | 0 (0%)   | 2 (13%)    |         |

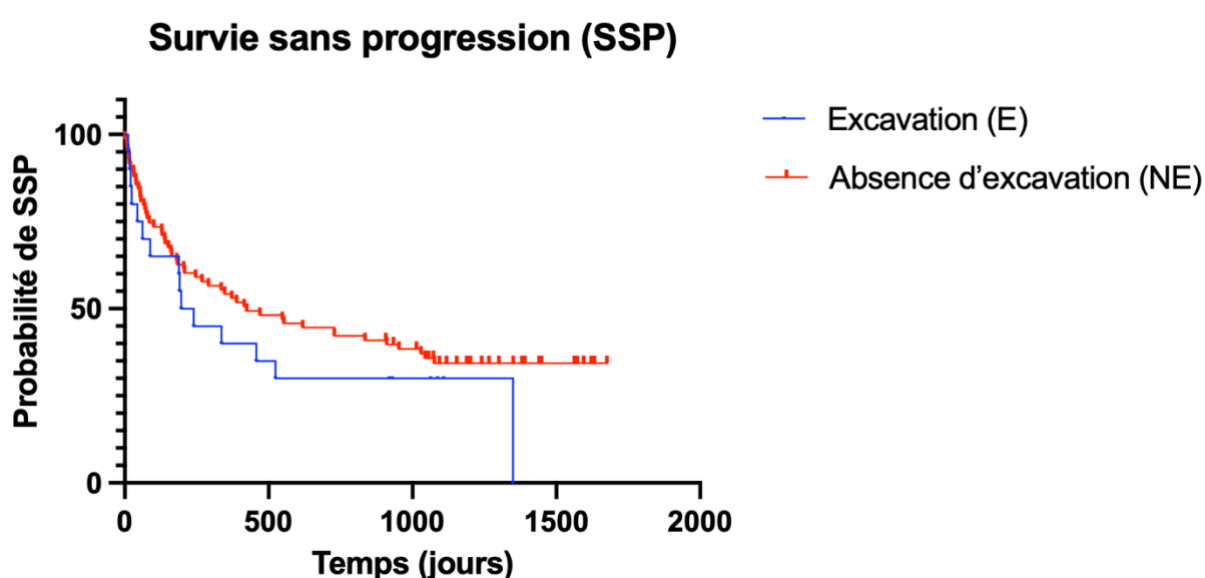
<sup>1</sup>n (%)

<sup>2</sup>Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

*Tableau 7 : Analyse de la réponse au traitement entre les 2 groupes*

## Survie sans progression

L'analyse de la survie sans progression indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les patients groupe E et du groupe NE ( $p = 0,28$ ). La médiane de survie sans progression pour les patients présentant une excavation est de 217 jours, avec un intervalle de confiance à 95% de [209 – NA]. Pour les patients sans excavation, la médiane de survie sans progression est de 424 jours, avec un intervalle de confiance à 95% de [493 – NA] (Fig 2).

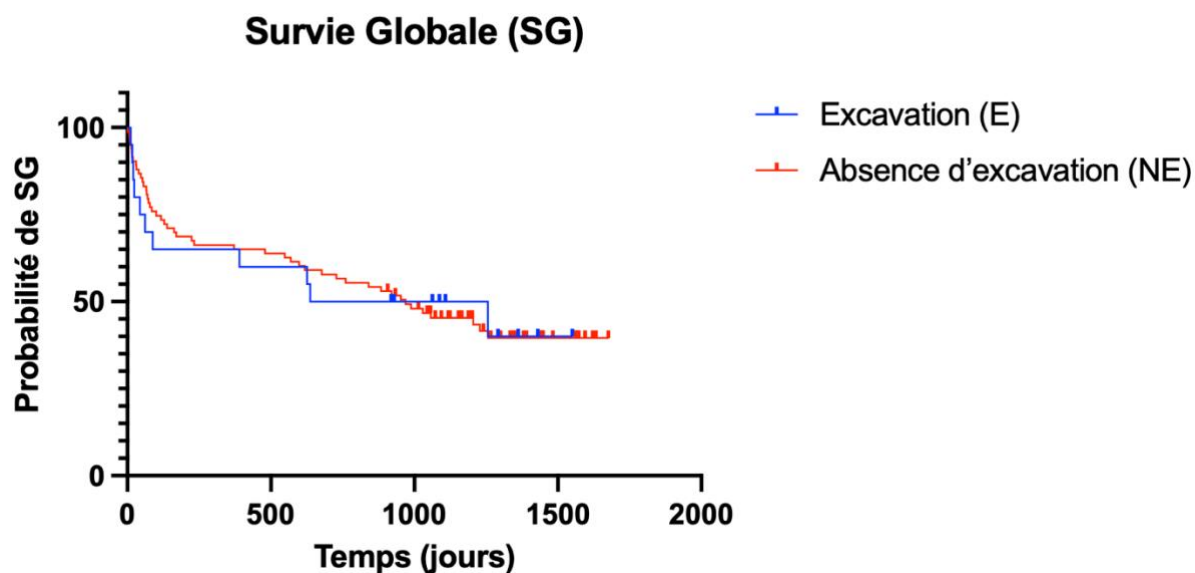


|                           | Médiane | IC 95%     |
|---------------------------|---------|------------|
| Excavation (E)            | 217     | [209 – NA] |
| Absence d'excavation (NE) | 424     | [493 – NA] |

*Figure 2 : Analyse de la survie sans progression entre les 2 groupes*

## Survie Globale

Les résultats de la survie globale montrent qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les patients présentant une excavation pulmonaire et ceux sans excavation ( $p = 0,93$ ). La médiane de survie globale pour les patients avec excavation est de 946 jours, avec un intervalle de confiance à 95% de [88 – NA]. Pour les patients sans excavation, la médiane de survie globale est de 969 jours, avec un intervalle de confiance à 95% de [677 – NA] (Fig 3).



|                           | Médiane | IC 95%     |
|---------------------------|---------|------------|
| Excavation (E)            | 946     | [88 – NA]  |
| Absence d'excavation (NE) | 969     | [677 – NA] |

*Figure 3 : Analyse de la survie globale entre les 2 groupes*

## IV. Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à explorer et comparer l'influence de l'excavation tumorale sur les délais de prise en charge de patients atteints de CBNPC épidermoïde. Nos résultats principaux ont montré que le délai médian prétraitement n'était pas allongé de façon significative chez les patients du groupe E par rapport au groupe NE et qu'il existe une différence significative dans les modalités thérapeutiques proposées, à stade tumoral similaire, avec notamment moins de prise en charge chirurgicale d'emblée chez les patients atteints du groupe E.

Concernant les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de notre étude, elles étaient comparables à celles des patients adultes atteints de CBNPC épidermoïde en France (2). En ce qui concerne l'excavation tumorale, sa prévalence au moment du diagnostic a été rapportée entre 10 et 20 % dans diverses séries (5,10,11,15,16) et notre étude observe une prévalence similaire de 19 %.

Notre analyse a révélé que les patients du groupe (E) présentaient une fréquence significativement plus élevée de toux associée à des expectorations, sans que ces dernières ne soient davantage purulentes. De plus, ces patients étaient significativement plus souvent traités par antibiothérapie, entre le diagnostic et l'instauration du traitement oncologique, pour des infections respiratoires basses (IRB). À notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement évalué la documentation microbiologique des infections respiratoires chez les patients atteints de CBNPC cavitaire. Dans notre analyse microbiologique, nous avons identifié, au sein du groupe (E), la présence d'*Haemophilus influenzae*, de *Streptococcus pneumoniae*, d'entérobactéries des groupes 2 et 3, ainsi que de *Pseudomonas aeruginosa*. Il est à noter que 4 patients présentaient une IRB polymicrobienne, dont un appartenant au groupe (E). Cependant, ces observations n'ont eu aucune incidence sur les délais de prise en charge des patients du groupe (E).

Dans notre étude, une différence notable a été observée concernant les délais de prise en charge des patients atteints de CBNPC en France, avec un délai médian de 63 jours avant le début du traitement, plus long que celui rapporté dans la littérature. À titre de comparaison, une étude menée en région Centre-Val de Loire a rapporté un délai médian de 49 jours entre la première imagerie et le traitement, avec des résultats similaires pour les différents types histologiques de CBNPC (17). La différence observée dans notre étude peut être attribuée à la

sélection d'une population limitée à un seul type histologique de CBNPC, ainsi qu'à l'impact potentiel de la pandémie de SARS-CoV-2, qui a vraisemblablement allongé les délais de prise en charge au moment de l'étude (18).

En ce qui concerne les modalités thérapeutiques, il a été observé que les patients avec excavation tumorale étaient traités de façon différente de ceux sans excavation avec moins de prise en charge chirurgicale et plus de traitement systémique ( $p = 0.04$ ). En stratifiant en fonction du stade tumoral, ces résultats restent significatifs pour les patients de stade III ( $p = 0,02$ ). Cela pourrait s'expliquer par un état nutritionnel plus fragile associé à l'excavation, comme rapportée par deux études dans lesquelles la perte de poids était significativement plus importante chez les patients atteints de CBNPC-c (15,19), bien que notre étude n'ait pas montré de différence significative concernant l'IMC, la perte de poids ainsi que le taux d'albumine sérique.

De plus, la tendance à éviter une prise en charge chirurgicale d'emblée chez les patients présentant une excavation est en accord avec les études antérieures, qui ont montré un pronostic moins favorable chez les patients opérés avec excavation par rapport à ceux sans excavation (6,10). Cependant, dans notre étude, la qualité de la résection chirurgicale ne semble pas être affectée par la présence d'une excavation tumorale.

De manière intéressante, il est également important de noter que dans nos travaux, aucun patient présentant une excavation au diagnostic n'a été traité par une association radiochimiothérapie. Cela est le résultat de l'étude de Phernambucq *et al*, qui objectivait une toxicité accrue de la radiochimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC-c de stade III non résécables, suggérant une appréhension des cliniciens concernant les complications potentielles de ce type de traitement dans cette population.

Néanmoins, malgré cette différence dans la stratégie thérapeutique, les taux de survie, la tolérance au traitement et la réponse au traitement n'ont pas montré de différence significative probablement en raison de la taille limitée de la population étudiée.

En effet, plusieurs études ont déjà montré une diminution significative de la survie globale chez les patients atteints de CBNPC-c aux stades I à III (9,10,19). La différence observée pourrait être attribuée à la taille des cohortes dans ces études, respectivement de 315, 789, et 1094 patients, comparée à celle de notre étude.

En ce qui concerne la tolérance au traitement, peu d'études se sont penchées sur ce sujet. Tokito *et al*. ont démontré que la tolérance de la chimiothérapie chez les patients atteints de

CBNPC-c était satisfaisante, sans entraîner davantage d'effets indésirables par rapport aux patients atteints de CBNPC-nc (20). De même, plusieurs études portant sur l'utilisation des anti-angiogéniques chez les patients atteints de CBNPC cavitaires n'ont pas mis en évidence de différences significatives en termes d'effets indésirables et de survie globale. (21–23)

Enfin, en ce qui concerne la réponse au traitement, Pentheroudakis *et al.* n'ont pas non plus observé de différence significative à ce sujet (15). Plus récemment, une étude évaluant l'utilité du score mRECIST chez des patients atteints de CBNPC-c au stade IV traités par chimio-immunothérapie a montré une meilleure identification des patients répondeurs, avec des taux de réponse supérieurs à ceux obtenus avec le score RECIST 1.1 seul (14). Dans notre analyse, l'applicabilité de ce score était limitée en raison de la proportion quantitativement plus faible de patients au stade IV.

Cette étude présente plusieurs limitations. Premièrement, son caractère monocentrique restreint la généralisation des résultats à d'autres populations, bien que notre échantillon soit comparable à celui de la population adulte atteinte de CBNPC en France. Deuxièmement, la taille relativement réduite de l'échantillon, en particulier du sous-groupe E (n=20), peut avoir diminué la puissance statistique, limitant ainsi la détection de différences plus subtiles entre les groupes. De plus, le design rétrospectif de l'étude s'accompagne des biais inhérents à ce type de méthodologie. Par ailleurs, la période de criblage choisie a probablement été influencée par la pandémie de COVID-19, entraînant un fonctionnement restreint de notre centre.

Enfin, l'absence de données sur la qualité de vie des patients limite la portée des conclusions sur l'influence de l'excavation tumorale dans cette population, même si nous avons observé une présentation clinique distincte, marquée par une fréquence accrue de toux et d'expectorations, pouvant potentiellement altérer la qualité de vie.

## **Conclusion**

Cette étude contribue à l'enrichissement des connaissances sur l'influence de l'excavation tumorale dans le CBNPC épidermoïde. Les résultats indiquent que, bien que l'excavation tumorale puisse influencer les décisions thérapeutiques, elle ne semble pas entraîner de retard dans les délais de prise en charge ni sur le pronostic.

Ces éléments soulignent l'importance d'une évaluation clinique globale pour orienter la prise en charge des patients atteints de CBNPC.

## V. Références bibliographiques

1. Vergnenègre A, Trédaniel J, Bigay-Gamé L, Bylicki O, Pairon JC, Urban T, et al. Épidémiologie des cancers du poumon en France: les tendances actuelles. *Rev Mal Respir Actual.* oct 2019;11(3):169-76.
2. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
3. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref: PANOKFR2023B [Internet]. [cité 16 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
4. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. *Thorax.* 1 mai 1973;28(3):354-66.
5. Singh N, Mootha VK, Madan K, Aggarwal AN, Behera D. Tumor cavitation among lung cancer patients receiving first-line chemotherapy at a tertiary care centre in India: association with histology and overall survival. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2013;30(3):602.
6. Tomizawa K, Shimizu S, Ohara S, Fujino T, Nishino M, Sesumi Y, et al. Clinical significance of tumor cavitation in surgically resected early-stage primary lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* oct 2017;112:57-61.
7. Nguyen NC, Abhishek K, Nyon S, Farghaly HRS, Osman MM, Reimers HJ. Are there radiographic, metabolic, and prognostic differences between cavitary and noncavitary nonsmall cell lung carcinoma? A retrospective fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography study. *Ann Thorac Med.* mars 2016;11(1):49.
8. Gasinska A, Kolodziejski L, Niemiec J, Dyczek S. Clinical significance of biological differences between cavitated and solid form of squamous cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1 août 2005;49(2):171-9.
9. Kolodziejski LS, Dyczek S, Duda K, Góralczyk J, Wysocki WM, Lobaziewicz W. Cavitated tumor as a clinical subentity in squamous cell lung cancer patients. *Neoplasma.* 2003;50(1):66-73.
10. Wang M, Zhao J, Pan Y, Su YJ, You J, Zhao XL, et al. Do tumor cavitation and sex in resected stage I non-small-cell lung cancer correlate with prognosis? *World J Surg.* mars 2009;33(3):497-504.
11. Phernambucq ECJ, Hartemink KJ, Smit EF, Paul MA, Postmus PE, Comans EFI, et al. Tumor cavitation in patients with stage III non-small-cell lung cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy: incidence and outcomes. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* août 2012;7(8):1271-5.
12. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2040-51.
13. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2023;41(11):1999-2006.
14. Chen Q, Wang J, Wang X, Yin Y, Wang X, Song Z, et al. Influence of Tumor Cavitation on Assessing the Clinical Benefit of Anti-PD1 or PD-L1 Inhibitors in Advanced

Lung Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lung Cancer*. janv 2024;25(1):29-38.

15. Pentheroudakis G, Kostadima L, Fountzilas G, Kalogera-Fountzila A, Klouvas G, Kalofonos C, et al. Cavitating squamous cell lung carcinoma-distinct entity or not? Analysis of radiologic, histologic, and clinical features. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2004;45(3):349-55.

16. Chiu FT. Cavitation in lung cancers. *Aust N Z J Med*. déc 1975;5(6):523-30.

17. Rivière A, Lecuyer AI, Laurent E, Lefebvre C, Lecomte T, Olivier E, et al. 1-year mortality in lung cancer in France according to key timepoints of care pathways. *ERJ Open Res*. oct 2022;8(4):00157-2022.

18. Pifarré I Arolas H, Vidal-Alaball J, Gil J, López F, Nicodemo C, Saez M. Missing Diagnoses during the COVID-19 Pandemic: A Year in Review. *Int J Environ Res Public Health*. 17 mai 2021;18(10):5335.

19. Topkan E, Selek U, Ozdemir Y, Yildirim BA, Guler OC, Ciner F, et al. Incidence and Impact of Pretreatment Tumor Cavitation on Survival Outcomes of Stage III Squamous Cell Lung Cancer Patients Treated With Radical Concurrent Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2018;101(5):1123-32.

20. Tokito T, Shukuya T, Akamatsu H, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, et al. Toxicity and efficacy of chemotherapy for non-small cell lung cancer with cavitary lesions. *Respir Investig*. mai 2014;52(3):184-9.

21. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2009;27(3):404-10.

22. Nishino M, Cryer SK, Okajima Y, Sholl LM, Hatabu H, Rabin MS, et al. Tumoral cavitation in patients with non-small-cell lung cancer treated with antiangiogenic therapy using bevacizumab. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 29 juin 2012;12(1):225-35.

23. Marom EM, Martinez CH, Truong MT, Lei X, Sabloff BS, Munden RF, et al. Tumor cavitation during therapy with antiangiogenesis agents in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. avr 2008;3(4):351-7.

## VI. Annexes

**Annexe 1** : Codification anatomopathologique ADICAP utilisée pour le screening de la population

### **TUMEUR EPIDERMOIDE MALIGNE - CARCINOME**

**E7A0**    **1997**    **SUPPR**    CARCINOME EPIDERMOIDE (SAI) (NE PLUS UTILISER CF E7T0)

**E7T0**                    **CARCINOME EPIDERMOIDE INVASIF (SAI)**

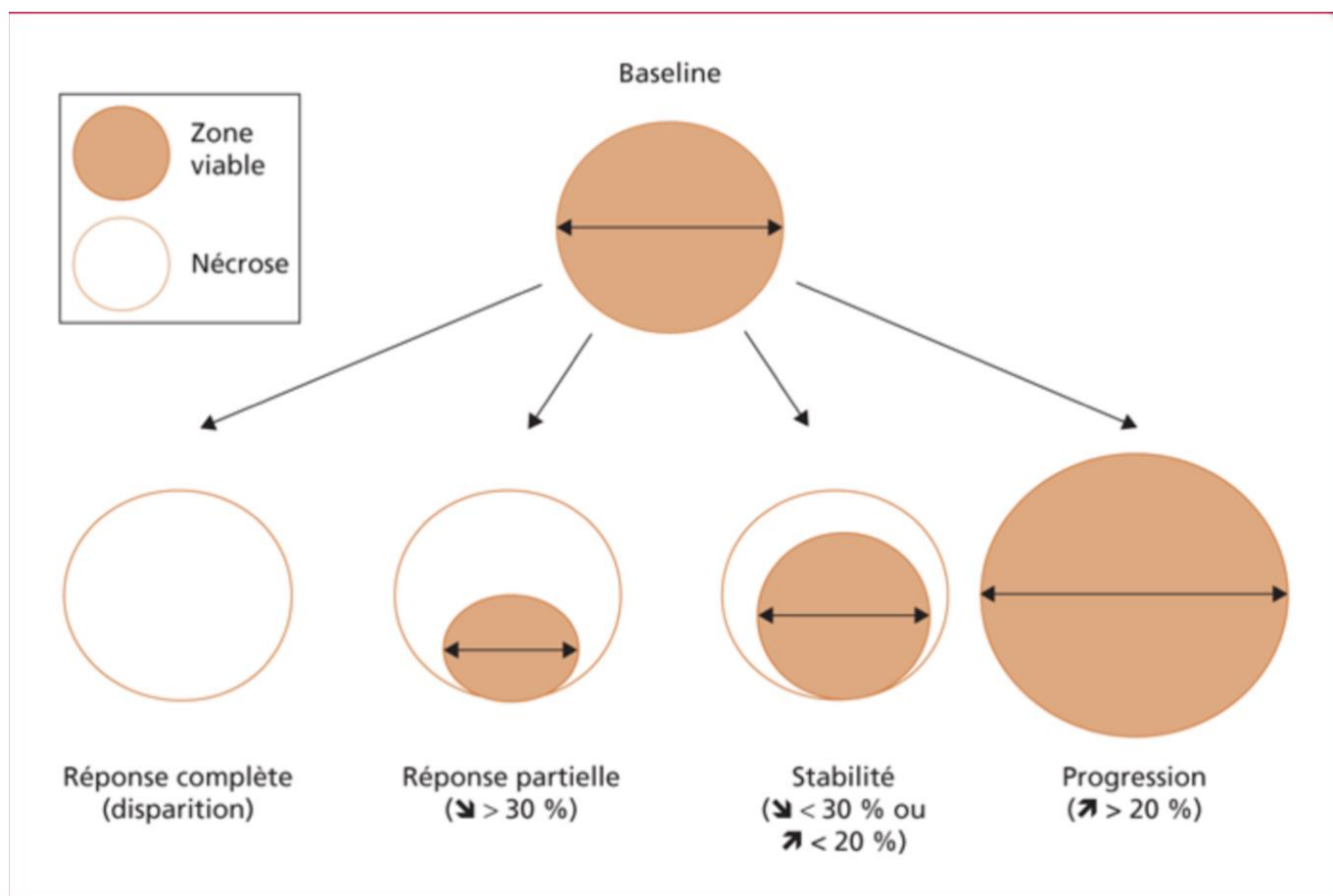
**E7T1**                    CARCINOME EPIDERMOIDE DIFFERENCIE NON KERATINISANT

**E7T2**                    CARCINOME EPIDERMOIDE DIFFERENCIE KERATINISANT OU MATURE

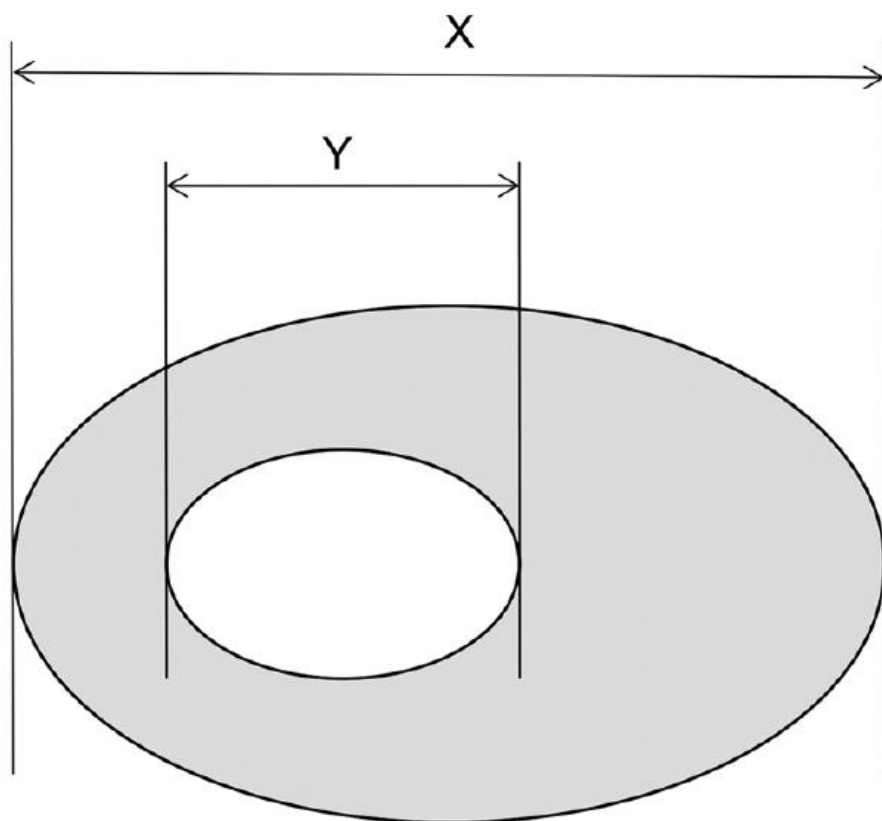
**E7T3**                    CARCINOME EPIDERMOIDE MOYENNEMENT DIFFERENCIE OU PLUS OU MOINS KERATINISANT

**E7T4**                    CARCINOME EPIDERMOIDE PEU DIFFERENCIE

**Annexe 2**: Critères radiologiques mRECIST



**Annexe 3** : Schéma illustrant la mesure des lésions cibles selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) et RECIST modifié (mRECIST)



X : le plus long diamètre de la lésion cible

Y : le plus long diamètre de la cavité dans le même plan que X

Mesure selon RECIST : X

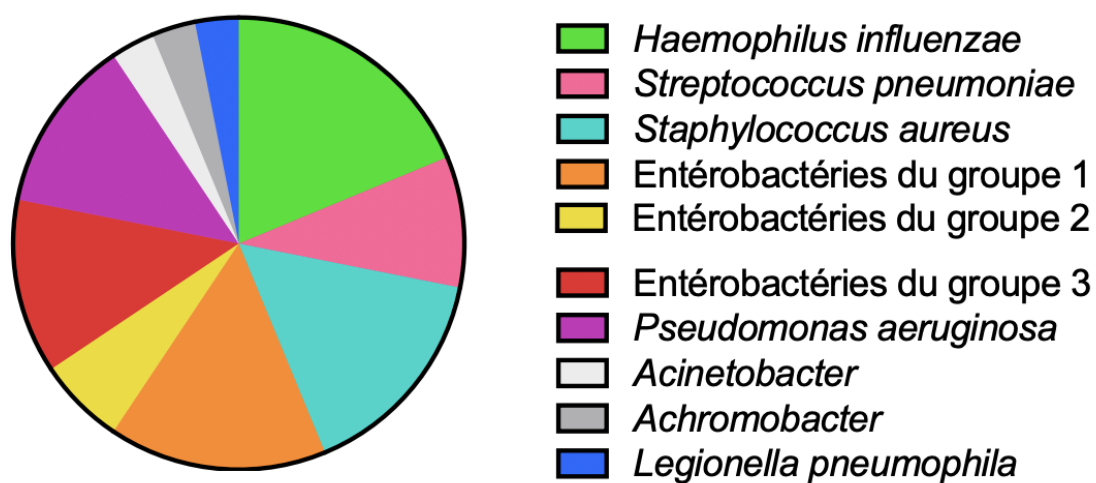
Mesure selon mRECIST :  $X - Y$

**Annexe 4** : Détails concernant la justification des antibiothérapies reçues avant le diagnostic, au diagnostic et après la mise en route du traitement oncologique

|                                                                         | <b>Total (n = 103)</b> | <b>Groupe E<br/>(<u>n</u> = 20)</b> | <b>Groupe NE<br/>(<u>n</u> = 83)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Antibiothérapie administrée 2 mois avant le diagnostic</b>           |                        |                                     |                                      |
| Non                                                                     | 75 (73%)               | 12 (60%)                            | 63 (76%)                             |
| Oui                                                                     | 28 (27%)               | 8 (40%)                             | 20 (24%)                             |
| IRB symptomatique (n=26)                                                |                        | 8 (40%)                             | 18 (22%)                             |
| Documentation microbiologique (n=4)                                     |                        | 1 (5%)                              | 2 (2%)                               |
|                                                                         | <b>Total (n = 103)</b> | <b>Groupe E<br/>(<u>n</u> = 20)</b> | <b>Groupe NE<br/>(<u>n</u> = 83)</b> |
| <b>Antibiothérapie administrée entre le diagnostic et le traitement</b> |                        |                                     |                                      |
| Non                                                                     | 85 (83%)               | 12 (60%)                            | 73 (88%)                             |
| Oui                                                                     | 18 (17%)               | 8 (40%)                             | 10 (12%)                             |
| IRB symptomatique (n=18)                                                |                        | 8 (40%)                             | 10 (12%)                             |
| Documentation microbiologique (n=10)                                    |                        | 4 (20%)                             | 6 (7%)                               |
|                                                                         | <b>Total (n = 87)</b>  | <b>Groupe E<br/>(<u>n</u> = 17)</b> | <b>Groupe NE<br/>(<u>n</u> = 70)</b> |
| <b>Antibiothérapie administrée après le traitement oncologique</b>      |                        |                                     |                                      |
| Non                                                                     | 48 (55%)               | 7 (41%)                             | 41 (59%)                             |
| Oui                                                                     | 39 (45%)               | 10 (59%)                            | 29 (41%)                             |
| IRB symptomatique (n=33)                                                |                        | 8 (47%)                             | 25 (36%)                             |
| Documentation bactériologique (n=12)                                    |                        | 0 (0%)                              | 12 (17%)                             |

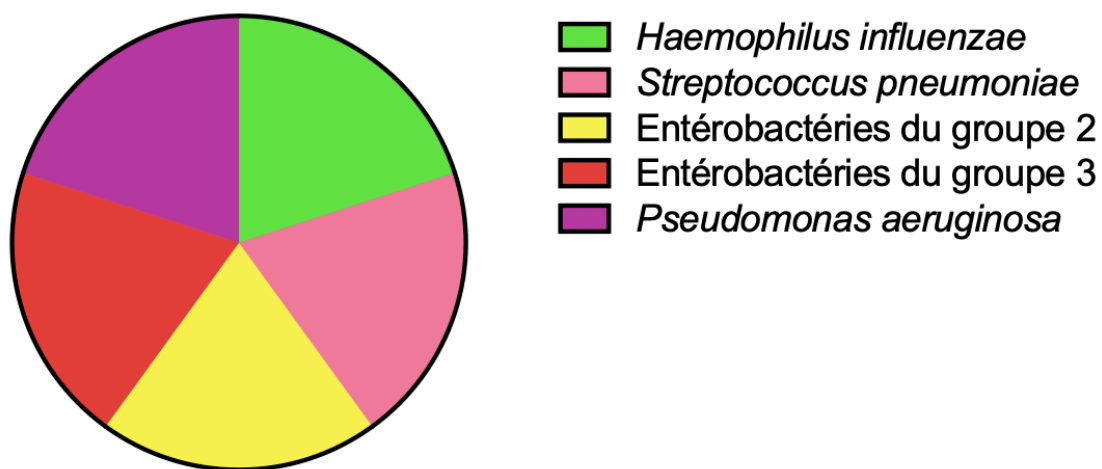
IRB : infection respiratoire basse

**Annexe 5** : Documentation bactériologique ayant conduit à la mise en place d'une antibiothérapie



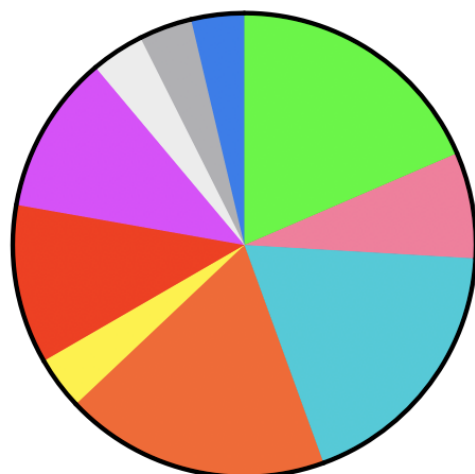
**Total=32**

Population étudiée



**Total=5**

Groupe E



- Haemophilus influenzae*
- Streptococcus pneumoniae*
- Staphylococcus aureus*
- Entérobactéries du groupe 1
- Entérobactéries du groupe 2
- Entérobactéries du groupe 3
- Pseudomonas aeruginosa*
- Acinetobacter*
- Achromobacter*
- Legionella pneumophila*

**Total=27**

Groupe NE

**Annexe 6** : Type de traitement proposé en fonction du stade tumoral

| Stade Tumoral | Type de traitement      | E | NE | p-value |
|---------------|-------------------------|---|----|---------|
| <b>I</b>      | Chirurgie               | 2 | 14 | 1       |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 1  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 0 | 0  |         |
|               | Traitement systémique   | 0 | 1  |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 0  |         |
| <b>II</b>     | Chirurgie               | 2 | 9  | 1       |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 0  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 0 | 2  |         |
|               | Traitement systémique   | 0 | 2  |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 2  |         |
| <b>III</b>    | Chirurgie               | 0 | 7  | 0,002   |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 0  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 2 | 1  |         |
|               | Traitement systémique   | 5 | 4  |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 8  |         |
| <b>IIIA</b>   | Chirurgie               | 0 | 5  | 0,04    |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 0  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 2 | 1  |         |
|               | Traitement systémique   | 0 | 0  |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 4  |         |
| <b>IIIB</b>   | Chirurgie               | 0 | 2  | 0,12    |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 0  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 0 | 0  |         |
|               | Traitement systémique   | 5 | 4  |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 4  |         |
| <b>IV</b>     | Chirurgie               | 0 | 0  | 1       |
|               | Radiothérapie exclusive | 0 | 0  |         |
|               | Traitement néoadjuvant  | 0 | 0  |         |
|               | Traitement systémique   | 5 | 17 |         |
|               | Radiochimiothérapie     | 0 | 2  |         |

**Annexe 7** : Répartition des effets indésirables (EI) de grades 3, 4, et 5 selon les catégories et les groupes de patients (avec et sans excavation tumorale)

| <b>EI</b>      | <b>Catégorie</b>             | <b>Total (N)</b> | <b>E (n = 5)</b> | <b>NE (n = 20)</b> |
|----------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Grade 3</b> | Allergique                   | 1                | 0                | 1                  |
|                | Dermatologique               | 1                | 0                | 1                  |
|                | Digestif                     | 5                | 1                | 4                  |
|                | Hématologique                | 14               | 3                | 11                 |
|                | Infectieux                   | 3                | 1                | 2                  |
|                | Neurologique                 | 1                | 0                | 1                  |
|                | <b>Total Grade 3</b>         | <b>25</b>        | <b>5</b>         | <b>20</b>          |
|                |                              |                  |                  |                    |
| <b>EI</b>      | <b>Catégorie</b>             | <b>Total (N)</b> | <b>E (n = 3)</b> | <b>NE (n = 6)</b>  |
| <b>Grade 4</b> | Allergique                   | 1                | 0                | 1                  |
|                | Complications peropératoires | 2                | 1                | 1                  |
|                | Dermatologique               | 1                | 0                | 1                  |
|                | Hématologique                | 3                | 2                | 1                  |
|                | Infectieux                   | 2                | 0                | 2                  |
|                | <b>Total Grade 4</b>         | <b>9</b>         | <b>3</b>         | <b>6</b>           |
|                |                              |                  |                  |                    |
| <b>EI</b>      | <b>Catégorie</b>             | <b>Total (N)</b> | <b>E (n = 3)</b> | <b>NE (n = 5)</b>  |
| <b>Grade 5</b> | Hématologique                | 1                | 0                | 1                  |
|                | Infectieux                   | 6                | 3                | 3                  |
|                | Rénal                        | 1                | 0                | 1                  |
|                | <b>Total Grade 5</b>         | <b>8</b>         | <b>3</b>         | <b>5</b>           |

**Vu, le Directeur de Thèse**

Signature  **Dr D. CARMIER**  
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau  
Service de Pneumologie  
N° FINES : 37000481  
N° RPPS : 10100083251

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de  
Tours Tours, le**

**THING-LEOH Paul**

49 pages – 7 tableaux - 3 figures – 7 annexes

**Résumé : Influence de l'excavation tumorale sur la prise en charge diagnostique et le pronostic des patients atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules épidermoïde : étude rétrospective, monocentrique, au CHRU de Tours**

**CONTEXTE** : Les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBNPC) présentent une forme excavée dans 10 à 20 % des cas, avec une prédominance de l'histologie épidermoïde dans cette sous-population. La suspicion fréquente de surinfection chez les patients atteints de CBNPC avec cavité pourrait potentiellement modifier la prise en charge thérapeutique, en prolongeant le délai de mise en traitement oncologique, ce qui pourrait aggraver le pronostic de la maladie. L'objectif principal de notre étude est de comparer le délai de mise sous traitement oncologique entre les patients atteints de CBNPC épidermoïde cavitaires et ceux atteints de CBNPC épidermoïde non cavitaires.

**MÉTHODES** : Cette étude rétrospective monocentrique, conduite au CHRU de Tours, a inclus 103 patients diagnostiqués pour un CBNPC épidermoïde sur une période allant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2021. Les 20 patients avec une excavation tumorale (groupe E) ont été comparés aux 83 patients sans excavation (groupe NE). Le critère de jugement principal était basé sur les délais de prise en charge. Les analyses secondaires ont porté sur les caractéristiques générales des patients, les modalités de traitement et leur tolérance, la meilleure réponse objective obtenue après traitement, ainsi que la survie sans progression et la survie globale.

**RÉSULTATS** : La présence d'une excavation n'a pas significativement influencé les délais médians de mise sous traitement oncologique (23 jours avec excavation versus 21 jours sans excavation). Les patients avec excavation présentaient plus souvent de la toux avec expectorations (70 % versus 24 % ;  $p < 0,001$ ), avaient plus souvent une administration d'antibiotiques après le diagnostic (40 % versus 12 % ;  $p = 0,007$ ) et avaient des modalités thérapeutiques oncologiques initiales différentes (moins de chirurgie et plus de chimiothérapie systémique,  $p = 0,04$ ) que les patients du groupe NE. Cependant, il n'y avait pas de différence en termes de purulence, germes identifiés, Performance Status, stade TNM, survie sans progression ou survie globale entre les deux groupes.

**CONCLUSION** : Bien que la présence d'une excavation tumorale chez les patients atteints de CBNPC épidermoïde n'ait pas entraîné de retard dans la prise en charge diagnostique ou thérapeutique, ni de pronostic péjoratif, elle a influencé le choix des traitements oncologiques et la prescription d'antibiotiques.

**MOTS CLES** : Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, Excavation tumorale, Délais de prise en charge, Modalités de traitement, Survie sans progression, Survie globale

### **Jury :**

|                      |                                  |
|----------------------|----------------------------------|
| Président du Jury :  | Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM |
| Directeur de thèse : | Docteur Delphine CARMIER         |
| Membres du Jury :    | Professeur Antoine LEGRAS        |
|                      | Docteur Marion CAMPANA           |
|                      | Docteur Marion FERREIRA          |
|                      | Docteur Damien SIZARET           |

Date de soutenance : Vendredi 27 septembre 2024