

Fibrose pulmonaire et cancer pulmonaire: entre complémentarités et spécificités

Dre JULIANA REY COBO^a, Dre ARGYRO VRAKA^b, Dre NAHAL MANSOURI^{b,*} et Dr ROMAIN MESSE^{a,*}

Rev Med Suisse 2022; 18: 2162-8 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.804.2162

Le carcinome bronchopulmonaire (CBP) est la première cause de mortalité par cancer dans les pays développés. Les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes (PIDf) sont un groupe hétérogène comprenant, entre autres, la fibrose pulmonaire idiopathique. Les PIDf sont un facteur de risque de développement du CBP et sont associées à un risque accru de morbi-mortalité. Malgré des mécanismes communs entre la fibrogenèse et la carcinogenèse, la pathogenèse sous-jacente de l'association CBP et PIDf est mal comprise. La gestion clinique de ces patients est un défi médical nécessitant une prise en charge multidisciplinaire, en particulier devant les risques d'exacerbation aiguë de la PIDf grevant le pronostic.

Pulmonary fibrosis and lung cancer: between complementarities and specificities

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in the developed world. Diffuse fibrosing interstitial lung disease (ILD) consist of a heterogeneous group that includes idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Diffuse ILD is a risk factor for the development of lung cancer which on its own is associated with an increased risk of morbidity and mortality. Despite common mechanisms between fibrogenesis and carcinogenesis, the underlying pathogenesis of lung cancer and fibrosis overlap is poorly understood. The clinical management of these patients remains a medical challenge requiring a multidisciplinary approach, particularly in view of the risk of acute exacerbation of fibrosing ILD following most lung cancer treatments, leading to a considerable negative outcome on overall prognosis.

INTRODUCTION

Le carcinome bronchopulmonaire (CBP) est la deuxième cause de cancer dans le monde et la première cause de mortalité par cancer selon l'OMS. L'arsenal thérapeutique actuel a permis d'améliorer la survie globale.

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un ensemble d'atteintes pulmonaires d'étiologie variable, à risque d'évoluer vers la fibrose (PIDf). La fibrose pulmonaire idi-

opathique (FPI) est la plus commune des PIDf et se caractérise par un pattern radiologique d'UIP (Usual Interstitial Pneumonia), sans étiologie retrouvée.

Il semble y avoir une association entre les PIDf, dont la FPI, et le CBP: en cas de cancer pulmonaire associé à une FPI, la morbi-mortalité est augmentée.^{1,2} De plus, le pattern d'UIP, la diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) font partie des facteurs de mauvais pronostic en cas de cancer.³

L'ensemble des traitements oncologiques peut induire des exacerbations aiguës des PIDf (EA-PIDf) sous-jacentes, augmentant la mortalité. Les choix des traitements doivent se faire de façon multidisciplinaire et personnalisée.

Cet article résume les connaissances actuelles épidémiologiques, physiopathologiques, diagnostiques et de prise en charge du CBP au cours des PIDf.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les PID représentent un groupe de maladies très variables. La littérature actuelle est peu exhaustive concernant le lien entre les PID et le risque du CBP. Toutefois, les PID constituent un facteur de risque élevé de développement de CBP² dont la plus fréquemment associée est la FPI.^{4,5} Les patients atteints de FPI-CBP ont une survie diminuée par rapport à ceux avec une FPI seule (FPI sans CBP: 63,9 mois, FPI-CBP: 38,7 mois, CBP sans FPI: 60 mois).^{6,7}

L'incidence du CBP chez les patients connus pour une FPI est de 7 à 20% plus élevée.⁸ La prévalence du CBP chez les patients atteints de FPI a été rapportée entre 2,7 et 48%.^{4,9}

Les hommes fumeurs atteints d'une FPI ont un risque cinq fois plus élevé de développer un CBP que les non-fumeurs.^{1,2} Dans des études rétrospectives,^{10,11} l'incidence du CBP a été estimée entre 41 et 82% à 1 et 3 ans respectivement chez les patients atteints d'une FPI. Comme dans la population générale, le CBP non à petites cellules (CBNPC) est le type de cancer le plus courant.^{2,5} Dans ce contexte, plusieurs études montrent que chez les patients avec une FPI, le carcinome épidermoïde (CE) prédomine³ contrairement à la population générale où l'adénocarcinome est majoritaire. En outre, une fibrose peut être fréquemment observée au sein de la tumeur,

^aService de pneumologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14,

^bService de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
juliana.reycobo@hcuge.ch | argyro.vraka@chuv.ch | nahal.mansouri@chuv.ch
romain.messe.hcuge.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

y compris le CBP dont la fibrose intratumorale est associée à un plus mauvais pronostic.^{7,12}

PHYSIOPATHOLOGIE

La fibrose pulmonaire (FP) est la conséquence d'un déséquilibre de l'homéostasie tissulaire, entraînant une prolifération accrue des fibroblastes, un dépôt excessif de la matrice extracellulaire (MEC) et la formation d'une niche fibroblastique.¹³

Les fibroblastes activés ou myofibroblastes jouent le rôle de cellules effectrices dans la fibrose et sont activés par des signaux paracrines, provenant des lymphocytes, des cellules épithéliales lésées et des activateurs libérés par les agents pathogènes, ainsi que par des signaux autocrines provenant d'autres myofibroblastes.¹⁴ Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), le TGF- β (facteur de croissance transformant β), le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire), le PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes) et le CCL2 (ligand de chimiokine 2) sont impliqués dans leur activation. Les myofibroblastes produisent des composants de la MEC, tels que la fibronectine et le collagène de type 1, qui contribuent tous deux à l'augmentation de sa rigidité.^{15,16} Ces médiateurs jouent également un rôle dans la pathogenèse, la progression et la métastatisation du CBP.

Le CBP et la FP sont une forme de réaction inflammatoire chronique et partagent des mécanismes physiopathologiques

similaires tels que la transition épithélio-mésenchymateuse, l'activation des fibroblastes, l'altération de l'expression des facteurs de croissance, la production accrue de la MEC, les modifications intracellulaires, la résistance à l'apoptose et la prolifération excessive.¹⁷

De nombreux mécanismes sous-jacents à la FP et au CBP sont décrits dans la littérature (figure 1).¹⁸ Parmi les plus reconnus, le rôle des facteurs tels que le TGF- β , le VEGF, le PDGF qui sont surexprimés dans la FPI et jouent également un rôle important à la tumorigenèse.^{19,20} Les ROS sont surexprimées dans les deux pathologies et contribuent au développement du cancer²¹ de la même façon que les mucines et sont associées à un mauvais pronostic.^{19,22} Enfin, certaines chimiokines pro-inflammatoires sont produites de façon excessive dans les deux pathologies (ligand de chimiokine 2: CCL2; interleukine-13: IL-13).²³

DIAGNOSTIC DU CANCER PULMONAIRE DANS LES PIDf

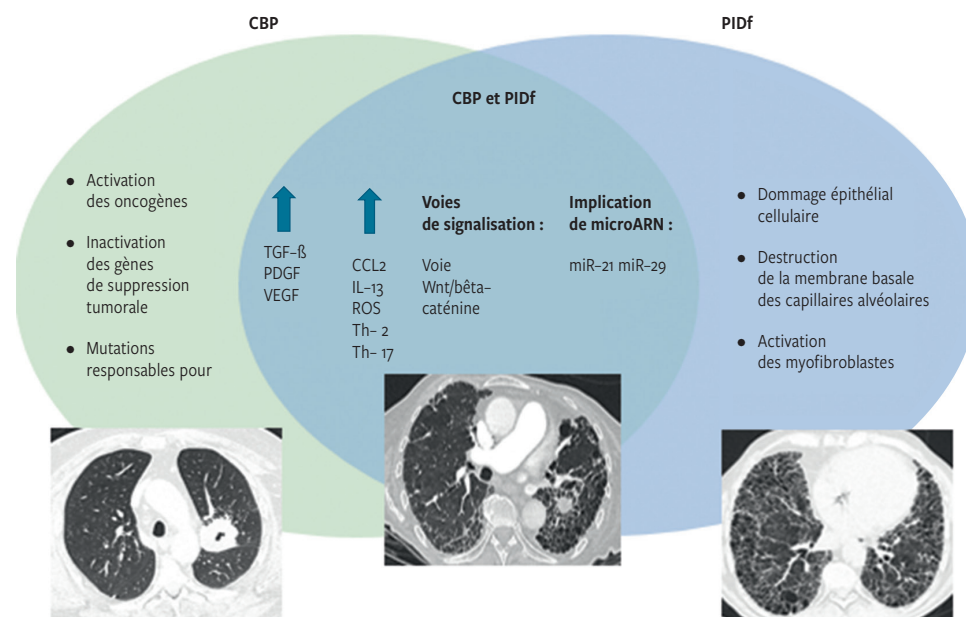
Circonstances de découverte

La découverte d'un CBP se fait le plus souvent de façon fortuite dans le cadre du suivi radiologique des PIDf.²⁴ Tout comme dans la population générale, il est nécessaire d'évaluer la probabilité prétest de malignité de tout nodule pulmonaire sur la base de l'anamnèse, la clinique et l'imagerie. Les scores d'évaluation du risque sont à pondérer au risque augmenté de CBP dans cette population.

FIG 1 Mécanismes physiopathologiques communs de FP et CBP

En plus de mécanismes communs entre l'oncogenèse et la fibrogenèse mentionnés dans le texte, nous en signalons d'autres aussi importants comme: l'implication de nombreux microARN (miR-21, miR-29) et les voies communes de signalisation (telles que voie Wnt/ β -caténine). Certains types de microARN sont impliqués dans le développement des PID. Leur surexpression joue un rôle important dans l'oncogenèse. Les voies communes de signalisation sont prédominantes dans la FPI et participent aussi à la formation tumorale, l'invasion tissulaire et l'expansion tumorale. En plus, il y a des facteurs d'exposition communs comme le tabagisme, les infections bactériennes ou virales.

Image de CT-scan thoracique à droite: pneumopathie interstitielle fibrosante avec lésions en rayon de miel sous pleural aux deux bases thoraciques prédominantes à gauche. CBP: carcinome bronchopulmonaire; CCL2: ligand de chimiokine 2; FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; IL-13: interleukine-13; PDGF: Platelet Derived Growth Factor; PID: pneumopathie interstitielle diffuse; PIDf: pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante; ROS: espèces réactives de l'oxygène; TGF- β : Transforming Growth Factor- β ; Th-2: T helpers-2; Th-17: T helpers-17; VEGF: facteur de croissance endothélial vasculaire.



L'algorithme suivant est proposé lors de la découverte d'un nodule pulmonaire chez un patient suivi pour une PIDf:²⁵

- Nodules < 8 mm: suivi par tomodensitométrie (TDM) tous les 3 à 6 mois avec évaluation volumétrique si possible. Si progression: TDM par émission de positons (PET-CT).
- Nodules ≥ 8 mm: PET-CT.
- Si lésions suspectes: investigation pour analyses anatomopathologiques.

Cliniquement, les symptômes respiratoires sont peu spécifiques. Une aggravation de la dyspnée, une altération de l'état général ou une modification de la toux peuvent survenir. Le clinicien doit avoir un seuil d'alerte bas pour rechercher un cancer. À des stades plus avancés, la présence d'une hémoptysie, d'un épanchement pleural ou d'adénopathies est possible.

Spécificités radiologiques et métaboliques

Les lésions sont le plus souvent des nodules solides, de forme ronde ou ovalaire en TDM.²⁶ Elles sont retrouvées majoritairement aux lobes inférieurs, en périphérie et dans les zones de fibrose ou adjacentes.²⁷ Ce point rend compte de la difficulté d'identification des nodules et de leur interprétation au sein d'un parenchyme remanié. L'analyse TDM du médiastin est également rendue complexe par les adénomégalies fréquentes dans les PIDf.²⁸

Le PET-CT aurait alors un intérêt pour distinguer les adénopathies réactionnelles de celles tumorales, avec un rendement pour discriminer l'étiologie des adénomégalies de 83% versus 50% pour la TDM.²⁹ Il permet également d'identifier des sites métastatiques accessibles à une analyse anatomopathologique et, ainsi, d'éviter les complications liées aux prélèvements pulmonaires. Enfin, le PET-CT semble utile pour la stratification du risque d'EA-PIDf en postopératoire et améliore la stadification en taille de la tumeur, habituellement sous-estimée par la TDM.³⁰

Méthodes diagnostiques

La stratégie diagnostique est à discuter au cas par cas, en fonction de la localisation des lésions par rapport à la fibrose, des comorbidités respiratoires, du risque augmenté de complications (pneumothorax, hémoptysie, EA-PIDf) et selon les analyses histochimiques et de biologie moléculaire souhaitées.³¹

Les prélèvements endoscopiques minimalement invasifs guidés par sonde radiare (r-EBUS),³² avec bronchoscopie virtuelle ou par navigation électromagnétique (GPS) améliorent le rendement diagnostique des lésions périphériques, avec un faible taux de complications. L'échoendoscopie bronchique avec ponction à l'aiguille transbronchique (EBUS-TBNA) permet de réaliser le staging médiastinal dans le même temps opératoire.

L'alternative principale est la ponction transpariétale sous contrôle scanographique, grevée d'un taux de complications allant jusqu'à 40% pour les pneumothorax.³³ Néanmoins, elle permet l'accès à des lésions de plus petite taille, en périphérie du poumon, parfois difficilement accessibles par voie endobronchique. Notons que dans 20-25% des cas, une preuve histologique ne peut être obtenue.³⁴

La stratégie chirurgicale diagnostique et thérapeutique en un temps comporte les risques décrits ci-après.

TRAITEMENTS

Une prise en charge multidisciplinaire et individualisée est indispensable dans cette population. Outre les données habituellement nécessaires pour discuter des options thérapeutiques, le pronostic de la PIDf et ses comorbidités sont des données essentielles et spécifiques à intégrer lors de la décision thérapeutique. L'utilisation de scores pronostiques validés, tels que le GAP index (Gender-Age-Physiology) et l'ILD-GAP index (Gender-Age-Physiology Interstitial Lung Disease), permet d'estimer le pronostic de la PID afin de les mettre en relation avec le pronostic du cancer (**tableau 1**).

TABLEAU 1 Évaluation du pronostic de la FPI et des PID chroniques

Le GAP index et le GAP-ILD index évaluent le pronostic de la FPI et des PID chroniques. Modèles de prédiction du risque unique, le GAP index est spécifique à la FPI et comprend les 3 paramètres suivants: genre, âge et paramètres fonctionnels (physiology). Le GAP-ILD peut être utilisé pour tous les sous types de PID chronique et nécessite, en plus des paramètres communs avec le GAP index, un ajustement en fonction du sous type de PID (PID inclassable, PID de connective et PHS chronique).⁴⁹

CVF: capacité vitale forcée; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; PHS: pneumopathie d'hypersensibilité; PID: pneumopathie interstitielle diffuse; PINS: pneumopathie interstitielle non spécifique.

Variables	Points
PID	<ul style="list-style-type: none"> • FPI 0 • PID inclassable 0 • PID de connectivite/PINS -2 • PHS chronique -2
G (genre)	<ul style="list-style-type: none"> • Femme 0 • Homme 1
A (âge)	<ul style="list-style-type: none"> • < 60 0 • 61-65 1 • > 65 2
P (physiologie)	<ul style="list-style-type: none"> • CVF (en % du prédit): <ul style="list-style-type: none"> - > 75% 0 - 50-75% 1 - < 50% 2 • DLCO (en % du prédit): <ul style="list-style-type: none"> - > 55% 0 - 36-55% 1 - ≥ 35% 2 - Non réalisables 3
Maximum de points	8

GAP index	Mortalité (en %)		
	1 an	2 ans	3 ans
0-3	5,6	10,9	16,3
4-5	16,2	29,9	42,1
6-8	39,2	62,1	76,8
ILD-GAP index			
0-1	3,1	6,6	10,2
2-3	8,8	18,0	26,9
4-5	18,2	35,0	49,2
> 5	33,5	58,4	74,8

D'autres spécificités sont à prendre en compte, parmi lesquelles le risque d'EA-PIDf et sa morbi-mortalité (environ 50%) ainsi que la toxicité pulmonaire des traitements oncologiques. Peu d'études se sont intéressées à ce cas de figure, comme en témoigne l'absence de recommandation dans les dernières directives de l'ATS/ERS/JRS/ALAT³⁵ sur la prise en charge de la FPI. Les données disponibles proviennent principalement d'études rétrospectives, majoritairement asiatiques.

Le **tableau 2**, basé sur des avis d'experts, propose un algorithme de prise en charge des cancers dans le cadre des PIDf en fonction du type histologique et du stade TNM.

Chirurgie

Le traitement standard des stades précoces (stades I et II de la 8^e classification TNM) de CBNPC est la chirurgie, que ce soit dans la population générale³⁶ ou chez les patients atteints d'une PIDf. L'altération de la fonction respiratoire est alors un des facteurs limitants. Environ 10% des patients présentent une EA-PIDf postchirurgie avec un taux de mortalité de 43%.³⁷

Les risques de complications postopératoires sont liés à l'étendue de la résection³⁸ et non à la voie d'abord (thoracotomie ou vidéothoroscopie). D'autres facteurs de risque incluent le pattern d'UIP, une CVF diminuée et un antécédent d'EA-PIDf.³⁹

La survie globale à 5 ans chez les patients opérés pour un CBP dans le contexte d'une PIDf est comprise entre 10 et 30% avec une survie associée au cancer de 50%.³⁸

Radiothérapie

Plusieurs techniques sont utilisées en radiothérapie pour le traitement des CBP. La SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy) s'est imposée comme le traitement de référence chez les patients non opérables.⁴⁰ Chez ceux avec une PIDf, la mortalité associée à la radiothérapie est de 15% et la toxicité pulmonaire s'élève à 25%. D'autres techniques sont disponibles dans certains centres, telle que la protonthérapie ou l'ablation par radiofréquence, avec une toxicité pulmonaire de 18 et 25% respectivement.⁴¹

La radiothérapie n'est actuellement pas recommandée chez les patients avec une PIDf.⁴¹ Les atteintes localement avancées doivent bénéficier d'une prise en charge similaire aux atteintes métastatiques.

Chimiothérapie

La chimiothérapie est proposée comme traitement de première intention dans les stades localement avancés et métastatiques des CBNPC associés aux PIDf, mais également dans le cadre des carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules malgré des données de la littérature de faible puissance.⁵

TABLEAU 2 Prise en charge du cancer du poumon dans les PIDf

Le tableau propose une stratégie de prise en charge thérapeutique du cancer du poumon dans les PIDf en fonction du stade.

^aLa classification des cancers pulmonaires se base sur la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis en anglais) qui peut être clinique ou pathologique. Selon cette classification un stade de I à IV peut être établi; ^bÀ défaut de données sur les stades localement avancés (IIIB-C), les recommandations d'experts proposent de les assimiler à des stades métastatiques compte tenu du risque de toxicité des traitements combinés habituellement utilisés; ^cLes alternatives au paclitaxel (docétaxel, vinorelbine) se discutent en fonction des toxicités pulmonaires et du risque d'exacerbation de la PIDf sous-jacente. Dans l'adénocarcinome, le pémétréxed n'est pas recommandé devant un risque augmenté d'EA-PIDf. Finalement, le bévécizumab, anticorps anti-VEGF présentant une activité antifibrotique, semble diminuer les risques d'EA; ^dSels de platine: carboplatine ou cisplatine selon l'état général; ^eIPCI: pembrolizumab.

CVF: capacité vitale forcée; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; GAP-ILD: Gender-Age-Physiology Interstitial Lung Disease; IPCI: inhibiteurs des points de contrôle immunitaire; ITK: inhibiteurs des tyrosines kinases; PD-L1: Programmed Death-Ligand; PIDf: pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante; PS: Performance Status; SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy.

Type histologique	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Carcinome neuroendocrine à petites cellules
Stade^a			
Traitement personnalisé (selon âge, PS, CVF/DLCO, score GAP-ILD, pronostic du cancer, bénéfice/risque des options thérapeutiques dans les PIDf)			
Stades I-IIIa			
• 1 ^{re} ligne	Chirurgie	Chirurgie	Chimiothérapie: sel de platine ^d – étoposide
• Option	Radiothérapie: SBRT	Radiothérapie: SBRT	
Stades IIIB-C^b			
	Chimiothérapie: carboplatine – (nab)paclitaxel ^e ± bévécizumab	Chimiothérapie: carboplatine – (nab)paclitaxel	Chimiothérapie: sel de platine – étoposide
Stade IV			
1 ^{re} ligne	Chimiothérapie: carboplatine + (nab)paclitaxel hebdomadaire ± bévécizumab	Chimiothérapie: carboplatine + (nab)paclitaxel hebdomadaire	Chimiothérapie: sel de platine – étoposide
2 ^e ligne	• Si addiction oncogénique: ITK • Si PD-L1 ^e ≥ 50%: IPCI	• Si PD-L1 ≥ 50%: IPCI	

(Adapté de réf. 3).

Il convient d'éviter les molécules dont les complications pulmonaires sont connues (docétaxel, gemcitabine, etc.).

L'efficacité de la chimiothérapie a été évaluée par une méta-analyse portant sur plus de 250 patients, qui a montré un taux de réponses de 41%, avec une survie sans progression estimée à 4,4 mois et une survie globale de 8,5 mois.³⁷

Les complications pulmonaires de la chimiothérapie sont liées aux pneumopathies interstitielles médicamenteuses, dont la PID sous-jacente est un facteur de risque reconnu, ainsi qu'aux EA-PIDf. Selon les séries, l'incidence des complications varie entre 10 et 30%.⁴² Les facteurs de risque sont le pattern d'UIP⁴³ et une CVF abaissée.⁴² Pour ces raisons, la chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.⁴⁴

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) agissent en réactivant l'action antitumorale des lymphocytes T via un blocage de la voie de signalisation récepteur/ligand PD-1/PDL-1 ou CTLA-4. Actuellement, ils font partie de l'arsenal thérapeutique de première ligne dans la population générale pour les CBNPC métastatiques,⁴⁵ en monothérapie ou associés à une chimiothérapie.

Bien qu'exclus des essais thérapeutiques, en raison des effets indésirables du spectre immunologique, les patients connus pour une PIDf présentent une réponse significative. Le taux de complications immunologiques s'élève à 50%, dont 27% de toxicités de grade 3 ou plus. La bonne réponse aux corticostéroïdes permet de proposer leur utilisation, sous réserve d'un suivi clinique et radiologique rapproché et après discussion multidisciplinaire évaluant individuellement le rapport bénéfices-risques.⁴⁶

Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK)

Compte tenu de la survie obtenue dans la population générale en cas d'addiction oncogénique, les ITK sont également à considérer dans les traitements des CBP avec PIDf.

Devant une augmentation du risque de toxicité pulmonaire et une réponse moindre à la corticothérapie par rapport aux IPCI, les comités d'experts proposent de considérer les ITK en deuxième ligne du traitement de l'adénocarcinome après échec d'une chimiothérapie conventionnelle.³

Antifibrotiques

L'efficacité des antifibrotiques (nintédanib et pirféridone) est démontrée dans le ralentissement de la progression de la

FPI et des PIDf de phénotype progressif,⁴⁷ mais également dans la diminution des EA dans la FPI (données principalement pour le nintédanib).

Par ailleurs, en cas de cancer, ils pourraient avoir un potentiel effet antitumoral intrinsèque et permettraient de diminuer les exacerbations induites par les traitements,⁴⁸ notamment pour la pirféridone en postopératoire.

En ce qui concerne l'intérêt de l'association avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, les données sont encore plus limitées et ne permettent pas d'émettre des recommandations quant à leur instauration lors de la prise en charge oncologique.

CONCLUSION

Le CBP et les PIDf sont deux entités partageant des mécanismes physiopathologiques, notamment avec l'activation des myofibroblastes par des facteurs tels que le TGF- β et le VEGF. Compte tenu de la morbi-mortalité associée et de l'incidence du CBP dans les PIDf, tout clinicien devrait être sensibilisé à cette association. Le diagnostic histologique et le traitement oncologique nécessitent une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire prenant en considération les pronostics propres à chaque entité ainsi que le rapport bénéfices-risques concernant les risques d'exacerbations aiguës des PIDf.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La fibrose pulmonaire (FP) et le cancer pulmonaire sont deux entités partageant des mécanismes physiopathologiques communs
- Les cliniciens en charge de patients avec une FP doivent être sensibilisés au surrisque de cancer pulmonaire afin de le rechercher activement lors du suivi
- Les prélèvements diagnostiques et la prise en charge thérapeutique oncologique sont à risque d'induire une exacerbation aiguë de la FP justifiant l'évaluation multidisciplinaire aux différentes étapes de la prise en charge

1 *Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med.* 2015 Nov;21(6):626-33. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000217.

2 Lee HY, Lee J, Lee CH, Han K, Choi SM. Risk of cancer incidence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A nationwide cohort study. *Respirology.*

2021 Feb;26(2):180-7. DOI: 10.1111/resp.13911.

3 **Kewalramani N, Machahua C, Poletti V, et al. Lung cancer in patients with fibrosing interstitial lung diseases: an overview of current knowledge and challenges. *ERJ Open Res.* 2022 Jun;8(2):00115-2022. DOI: 10.1183/23120541.00115-2022.

4 Naccache JM, Gibiot Q, Monnet I, et al.

Lung cancer and interstitial lung disease: a literature review. *J Thorac Dis.* 2018 Jun;10(6):3829-44. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.75.

5 Liu C, He Y. Research Progress in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Lung Cancer. *CJLC.* 2020 Aug;23(8):695-700. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.23.

6 Alomai H, Ung Y, Wang S, et al.

Survival analysis in lung cancer patients with interstitial lung disease. *PLoS One.* 2021 Sep;16(9):e0255375. DOI: 10.1371/journal.pone.0255375.

7 Wang H, Yang R, Jin J, Wang Z, Li W. Impact of concomitant idiopathic pulmonary fibrosis on prognosis in lung cancer patients: A meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Nov;16(11):e0259784. DOI: 10.1371/journal.pone.0259784.

- 8 Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):1-2. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ed14-99.
- 9 Koyama N, Iwai Y, Nagai Y, Aoshima K, Nakamura H. Idiopathic pulmonary fibrosis in small cell lung cancer as a predictive factor for poor clinical outcome and risk of its exacerbation. *PLoS One*. 2019 Aug;14(8):e0221718. DOI: 10.1371/journal.pone.0221718.
- 10 *Song MJ, Kim SY, Park MS, et al. A nationwide population-based study of incidence and mortality of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep*. 2021 Jan;11(1):2596. DOI: 10.1038/s41598-021-82182-8.
- 11 Matsumoto Y, Ohara S, Furukawa R, Usui K. The Prognosis of Small Cell Lung Cancer in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Anticancer Res*. 2017 Oct;37(10):5791-5. DOI: 10.21873/anticancer.12021.
- 12 Artinian V, Kvale PA. Cancer and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Sep;10(5):425-34. DOI: 10.1097/00063198-200409000-00017.
- 13 Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial-Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Mar;55(4):83. DOI: 10.3390/medicina55040083.
- 14 Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res*. 2018 Feb;19(1):32. DOI: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- 15 Todd NW, Luzina IG, Atamas SP. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012 Jul;5(1):11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-11.
- 16 Velagacherla V, Mehta CH, Nayak Y, Nayak UV. Molecular pathways and role of epigenetics in the idiopathic pulmonary fibrosis. *Life Sci*. 2022 Feb;291:120283. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120283.
- 17 Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev*. 2013 Sep;22(129):265-72. DOI: 10.1183/09059180.00003613.
- 18 *Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(3):593. DOI: 10.3390/ijms20030593.
- 19 Barratt SL, Flower VA, Pauling JD, Millar AB. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and Fibrotic Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr;19(5):1269. DOI: 10.3390/ijms19051269.
- 20 Noskovičová N, Petřek M, Eickelberg O, Heinzlmann K. Platelet-derived growth factor signaling in the lung. From lung development and disease to clinical studies. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015 Mar;52(3):263-84. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0294TR.
- 21 Cheres P, Kim SJ, Tulasiram S, Kamp DW. Oxidative stress and pulmonary fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1832(7):1028-40. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.11.021.
- 22 Lakshmanan I, Ponnusamy MP, Macha MA, et al. Mucins in lung cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):19-27. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000404.
- 23 Osafo-Addo AD, Herzog EL. CCL2 and T cells in pulmonary fibrosis: an old player gets a new role. *Thorax*. 2017 Nov;72(11):967-8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210517.
- 24 Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Yoshimura K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Jan-Feb;30(1):95-9. DOI: 10.1097/01.rct.0000188650.66527.d2.
- 25 *Tzouveleki A, Spagnolo P, Bonella F, et al. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):86-8. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30478-2.
- 26 Oh SY, Kim MY, Kim JE, et al. Evolving Early Lung Cancers Detected During Follow-Up of Idiopathic Interstitial Pneumonia: Serial CT Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jun;204(6):1190-6. DOI: 10.2214/AJR.14.13587.
- 27 Watanabe Y, Kawabata Y, Koyama N, et al. A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2017 Aug;129:158-163. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.015.
- 28 Grecuccio S, Sverzellati N, Uslenghi E, et al. Prognostic value of mediastinal lymph node enlargement in chronic interstitial lung disease. *Diagn Interv Radiol*. 2021 May;27(3):329-35. DOI: 10.5152/dir.2021.19585.
- 29 Jeon TY, Lee KS, Yi CA, et al. Incremental value of PET/CT Over CT for mediastinal nodal staging of non-small cell lung cancer: Comparison between patients with and without idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):370-6. DOI: 10.2214/AJR.09.3772.
- 30 Yoon HY, Lee SH, Ha S, Ryu JS, Song JW. 18F-FDG PET/CT predicts acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis after thoracic surgery. *BMC Pulm Med*. 2021 Sep;21(1):294. DOI: 10.1186/s12890-021-01659-4.
- 31 Gupta A, Youness H, Dhillon SS, Harris K. The value of using radial endobronchial ultrasound to guide transbronchial lung cryobiopsy. *J Thorac Dis*. 2019 Jan;11(1):329-34. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.116.
- 32 Han Y, Kim HJ, Kong KA, et al. Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jan;13(1):e0191590. DOI: 10.1371/journal.pone.0191590.
- 33 Zhang Q, Zhang S, Xu X, Xu Q, Zhou J. Value of radial probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and computer tomography-guided transthoracic needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(34):e7843. DOI: 10.1097/MD.00000000000007843.
- 34 Huang CT, Tsai YJ, Ho CC, Yu CJ. The value of repeat radial-probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy after initial non-diagnostic results in patients with peripheral pulmonary lesions. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct;17(1):132. DOI: 10.1186/s12890-017-0478-3.
- 35 *Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul;192(2):e3-19. DOI: 10.1164/rccm.201506-10635T.
- 36 *Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1637-42. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.
- 37 Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul;98(3):622-31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.010.
- 38 Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 May;147(5):1604-11.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.050.
- 39 Ueno F, Kitaguchi Y, Shiina T, et al. The Interstitial Lung Disease-Gender-Age-Physiology Index Can Predict the Prognosis in Surgically Resected Patients with Interstitial Lung Disease and Concomitant Lung Cancer. *Respiration*. 2020;99(1):9-18. DOI: 10.1159/000502849.
- 40 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv1-iv21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222.
- 41 Fujimoto T, Okazaki T, Matsukura T, et al. Operation for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: surgical contraindication? *Ann Thorac Surg*. 2003 Nov;76(5):1674-8; discussion 1679. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00966-4.
- 42 Koda K, Enomoto Y, Aoshima Y, et al. Chemotherapy for patients with advanced lung cancer with interstitial lung disease: a prospective observational study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jun 28;13:20406223221108395. DOI: 10.1177/20406223221108395.
- 43 Kenmotsu H, Naito T, Kimura M, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6(7):1242-6. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318216ee6b.
- 44 Kobayashi H, Naito T, Omae K, et al. Impact of Interstitial Lung Disease Classification on the Development of Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease and Prognosis in Patients with Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer and Interstitial Lung Disease Treated With Chemoradiotherapy. *J Cancer*. 2018 May;9(11):2054-60. DOI: 10.7150/jca.24936.
- 45 Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):387-397. DOI: 10.1016/S1473-2045(19)30801-0.
- 46 Zhang M, Fan Y, Nie L, et al. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and Preexisting Interstitial Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022 Jun;161(6):1675-86. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.656.
- 47 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct;381(18):18-1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
- 48 Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143-55. DOI: 10.1016/S1473-2045(13)70586-2.
- 49 Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest*. 2014 Apr;145(4):723-728.

* à lire

** à lire absolument