

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES METASTATIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE (A PROPOS DE 115 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BENBRAHIM ZINEB
née le 02 Août 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur EL MESBAHI OMAR

Juin 2013

Sommaire

Liste des abréviations.....	2
I – Introduction:.....	3
II - Matériels et méthodes.....	5
1 – Type de l'étude :.....	5
2 – Critères d'inclusion :.....	5
3- Recueil des données :	6
4 – Analyse statistique :.....	8
III - Résultats :	9
A- Les caractéristiques cliniques et histologiques	9
B- Les données radiologiques	11
C- Les paramètres biologiques perturbés :.....	13
D – Les différents traitements reçus et réponses aux traitements :	14
E - Les facteurs pronostiques.....	18
IV – Discussion	26
1. Analyse des facteurs pronostiques cliniques et anatomo- pathologiques :	27
*Données cliniques	27
*Les facteurs biologiques :	28
*Les facteurs histopathologiques :	30
2 – Nouveaux Facteurs pronostiques:	31
IV - Conclusion :	33
V - Références:	34
Annexe A	41
Annexe B.....	44

Liste des abréviations

CNPC : Carcinome pulmonaire non à petites cellules

IC : Intervalle de confiance

LDH : Lactate Déshydrogénase

PAL: Phosphatases alcalines

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RC: Réponse complète

RP: Réponse partielle

SD: Stabilité

SG: Survie globale

SSP: Survie sans progression

TNM: Tumor, nodes, metastasis

I – Introduction:

Le carcinome pulmonaire non à petites cellules constitue le cancer le plus fréquent dans le monde entier, avec 1,6 millions de nouveaux cas et 1.380.000 de décès en 2008 [1]. Aux États-Unis, 226 000 nouveaux cas et plus de 160.000 décès par CPNPC sont prévus en 2013 [2]. Au Maroc, il constitue la première cause de cancer chez l'homme. Autour de 50% à 60% des malades se présentent avec un cancer d'emblée métastatique, selon la dernière classification TNM du cancer bronchique [3]. La prise en charge de ces malades repose sur un traitement systémique, dont la base reste la chimiothérapie conventionnelle mais à laquelle se sont plus récemment ajoutées les thérapies ciblées. Le stade de la maladie au moment du diagnostic constitue le facteur pronostique le plus puissant. La survie médiane des patients est corrélée avec leurs stades cliniques. Ainsi, les stades IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, et IV ont une médiane de survie de 60, 43, 34, 18, 14, 10, et 6 mois respectivement [4]. D'autres facteurs cliniques peuvent prédire la survie indépendamment du stade de la maladie. La plupart de ces facteurs ont été identifiés dans des études incluant des patients présentant principalement des CBNPC avancés: à savoir : Mauvais état général, la perte de poids, l'anorexie.

L'objectif de notre étude était d'identifier, dans notre contexte, les facteurs pronostiques cliniques, biologiques et histologiques des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique.

II - Matériels et méthodes

1 – Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de cas de carcinomes pulmonaires non à petites cellules métastatiques, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre Avril 2007 et Décembre 2010.

Cette analyse descriptive a porté sur les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et pronostiques des patients atteints de CNPC métastatiques.

2 – Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient ayant >18ans, qui présente un carcinome non à petite cellules du poumon métastatique et dont le diagnostic histologique a été porté sur des biopsies par endoscopie bronchique ou scanno-guidées.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

A-Les données démographiques, cliniques et histologiques:

L'âge, le sexe, les antécédents de tabagisme, d'alcoolisme, de canabisme, d'exposition professionnelle, la notion d'hémoptysie, le statut de performance, l'Indice de masse corporelle, le type histologique.

B-Les données radiologiques :

La classification TNM (annexe A), l'atteinte métastatique pleurale, hépatique ou osseuse, le nombre de sites métastatiques

C-Les paramètres biologiques :

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophyles et leucocytes), de plaquettes, le taux de glycémie, d'albuminémie, de calcémie, de LDH, de PAL.

D-Les différents traitements reçus :

Bithérapies à base de sels de platine (Cisplatine- Etoposide, Cisplatine – Navelbine, Cisplatine – Gemcitabine, Carboplatine – Paclitaxel), monothérapie

(Navelbine), nombre de cures reçues, l'association ou non au Bévacizumab, le traitement par biphosphonates, la radiothérapie palliative.

E- La réponse au traitement :

La Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie, la survie sans progression, la survie globale et la durée de suivi.

- La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe B).
- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des RP + RC + SD (stabilités).
- L'intervalle libre de rechute est calculé à partir de la date de la fin du traitement à la date de la rechute.
- La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date de début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés) par rapport à la date du diagnostic.

- La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.
- La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelle que soit sa cause.

4 – Analyse statistique :

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

- Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- Etude analytique : tests statistiques de comparaison de fréquences et de moyennes.

Le Chi 2 test a été effectué pour comparer les caractéristiques cliniques entre les différents groupes de patients.

La courbe de survie a été estimée par l'analyse de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions groupes.

Modèle de Cox a été utilisé pour déterminer les facteurs pronostiques indépendants.

En règle générale, une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

III - Résultats :

A-Les caractéristiques démographiques, cliniques et histologiques

Entre Janvier 2007 et juin 2011, 115 patients ont été diagnostiqués avec un cancer du poumon métastatique au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II Fès. On a noté un âge médian de 56,5 [31-90] ans avec une prédominance masculine (82%). (figure 1)

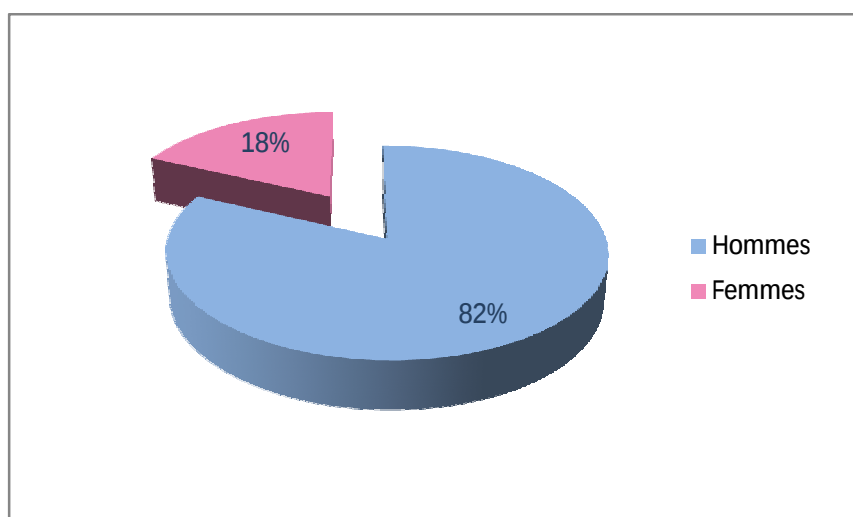


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

La majorité (75,41%) des patients étaient tabagiques chroniques (dont 84,44% étaient sevrés). La notion d'alcoolisme a été retrouvée dans 22,95% des cas et le cannabisme dans 11,48% des cas.

La présentation clinique initiale la plus fréquente était la douleur thoracique (60%), suivie par la dyspnée (51%), la toux (45%), et les hémoptysies (34%). (figure 2).

La plupart des patients (58,26 %) avaient un état général conservé (PS ≤ 1) dont 6% étaient asymptomatiques.

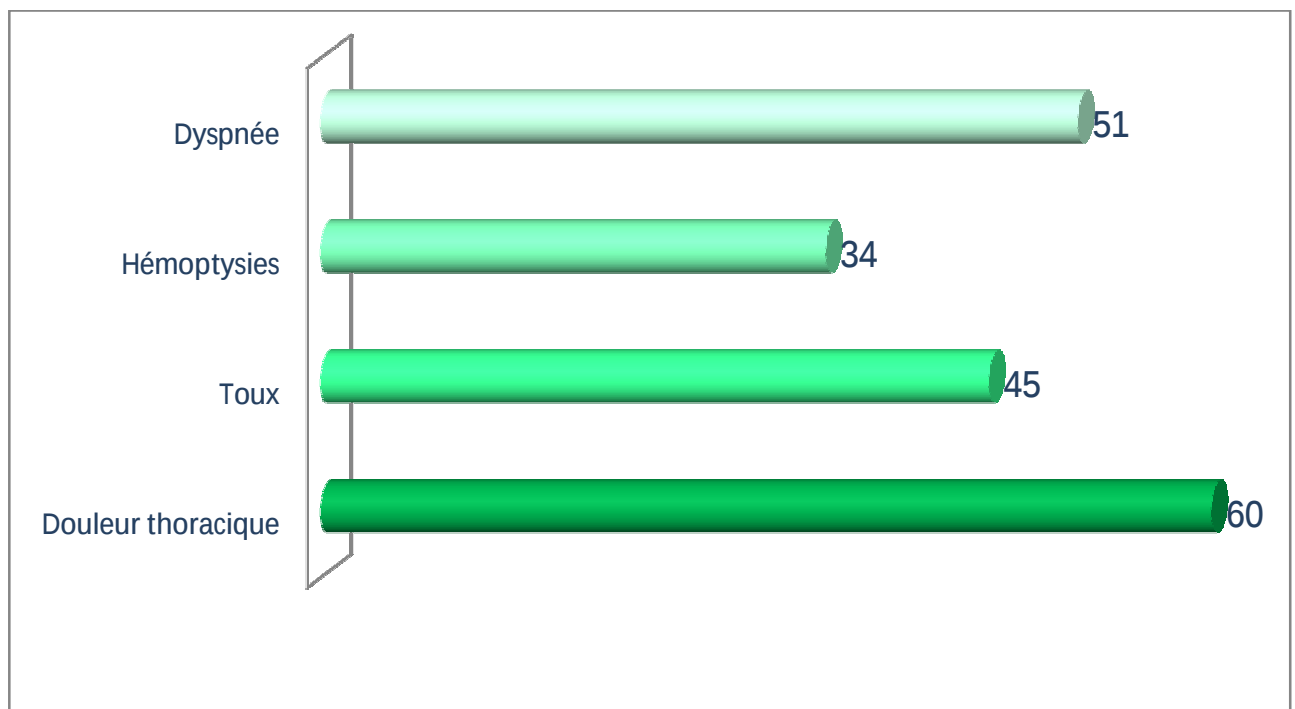


Figure 2 : Signes cliniques révélateurs du cancer du poumon chez nos patients:

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué (49 %), suivi de carcinome spinocellulaire (N = 28 %) puis de carcinome

indifférencié (17%). Il n'y avait aucune différence dans la proportion d'adénocarcinome entre les sexes (femmes vs hommes, $p = 0,22$).

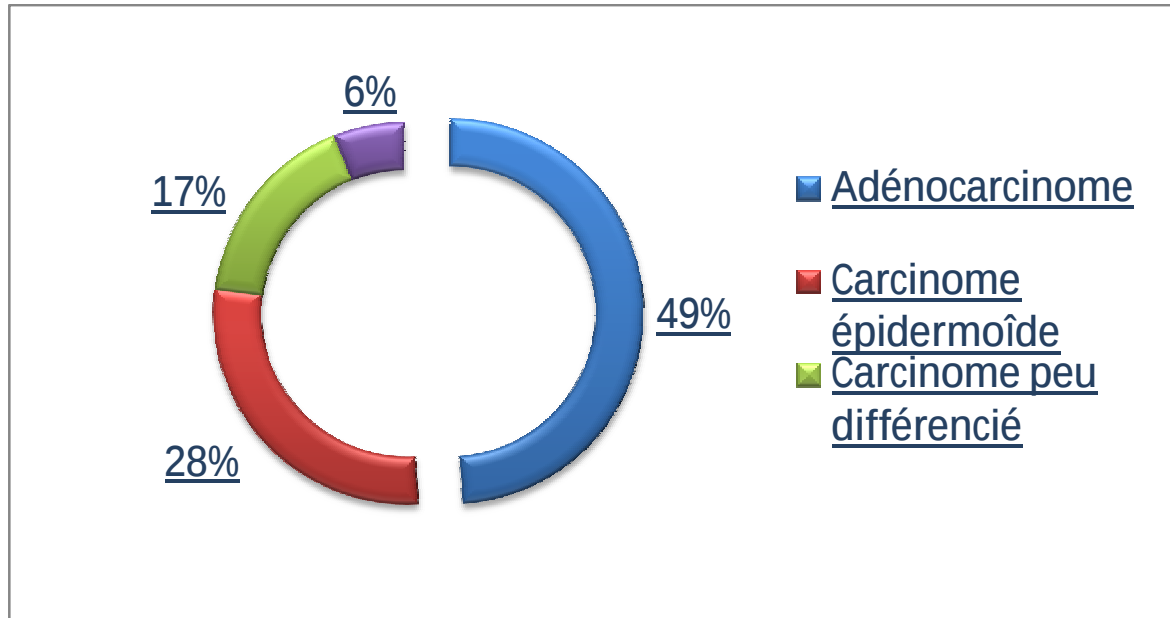


Figure 3 : Répartition des cas selon le type histologique

B- Les données radiologiques

Il a été constaté que, les tumeurs étaient localement avancées dans la majorité des cas (Tableau 1). Ainsi, les tumeurs T4 représentaient plus de 56% des cas et l'envahissement ganglionnaire N2 ou N3 a été retrouvé dans plus de 80% des tumeurs.

T	Pourcentage
T1	2,78 %
T2	8,33 %
T3	32,41 %
T4	56,48 %
N	Pourcentage
N1	12,15%
N2	40,19%
N3	40,19%

Tableau 1: Répartition des tumeurs selon les classifications T et N

La plupart de nos patients (58,93%) avaient plus d'un site métastatique objectivé lors du bilan d'extension. Les localisations métastatiques les plus fréquemment retrouvées étaient celles au niveau du poumon, de l'os et au niveau du foie. La répartition des différents sites métastatiques est représentée dans le tableau 2.

Localisations métastatiques	Fréquences
Pleuro-pulmonaires	65,60 %
Osseuses	26,23 %
Hépatiques	21,31 %
Cérébrales	13,40 %
surrénaliennes	7 %

Tableau 2: Répartition des différentes localisations métastatiques

C- Les paramètres biologiques perturbés :

Notre analyse qui a porté sur les paramètres biologiques perturbés a retrouvé que :

- L'anémie était diagnostiquée chez 58,65% des patients.
- La lymphopénie a été retrouvée chez 12% des patients.
- Le dosage du taux d'albumine a été effectué chez 41 patients, une hypoalbuminémie a été diagnostiquée chez 20 patients (48,78%)
- Un taux élevé de LDH a été retrouvé chez 16,67% des patients.
- Un taux élevé de PAL a été retrouvé dans 63,01% des cas.
- L'hypercalcémie a été diagnostiquée dans 9,21% des cas.

D – Les différents traitements reçus et réponses aux traitements :

25,9% des patients ont eu des soins de support palliatifs. Parmi ceux qui ont eu un traitement spécifique (N=88), 73 patients ont eu un doublet à base de sels de platine et 5 ont reçu un traitement par thérapie ciblée (Bévacizumab). Le nombre moyen des cycles de chimiothérapie cytotoxique reçus était de 2,1 [1 - 7].

Parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie, 35 patients n'ont pas pu être évalués pour la réponse au traitement, dont 15 patients ont été perdus de vue au cours du suivi et 20 ont abandonné la chimiothérapie en raison de la toxicité des médicaments ou par défaut de moyens.

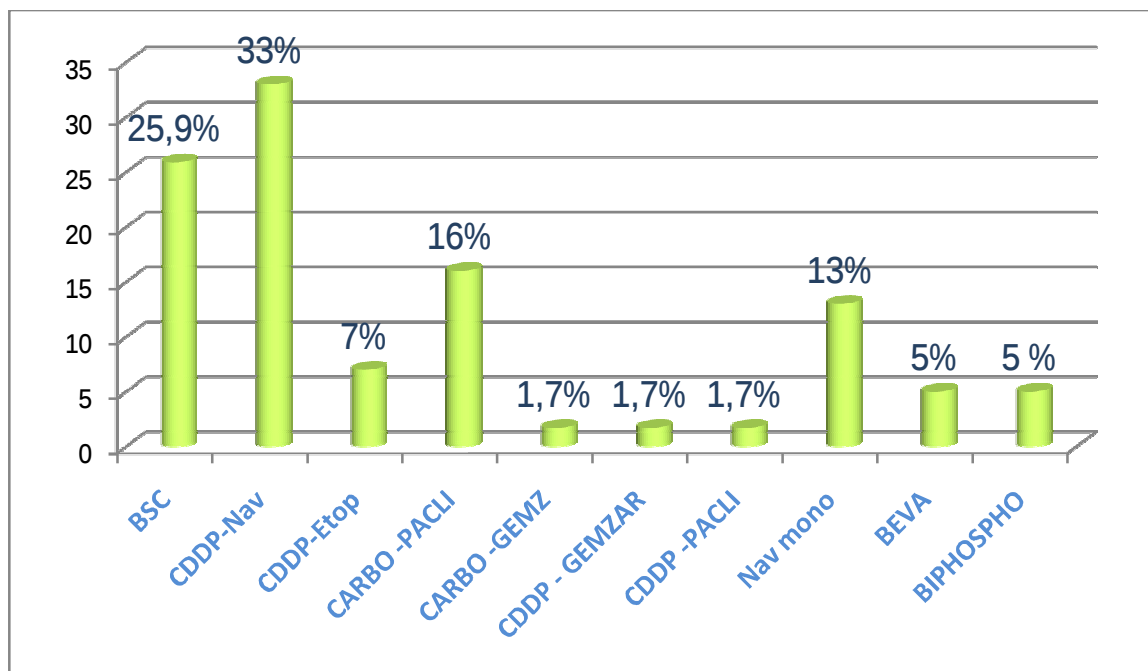


Figure4 : Prise en charge thérapeutiques des patients atteints de CNPC métastatique

Parmi les patients ayant une maladie évaluable (N = 53) on a noté un taux de contrôle de 41% : 18% de réponse partielle, 22% de stabilité (38,3%), et 58% de progression.

On a noté une réponse partielle chez tous les patients qui ont reçu le Bévacizumab.

Après un suivi médian de 7.4 mois [1-99 mois], la médiane de survie sans progression était de 5mois, et de survie globale de 6 mois. Par ailleurs, les taux de survie sans progression à 6 et 12 mois étaient de 45 et 22% respectivement et les taux de survie globale étaient de 50 et 25% respectivement. Les figures 5 et 6 illustrent les courbes de SSP et SG.

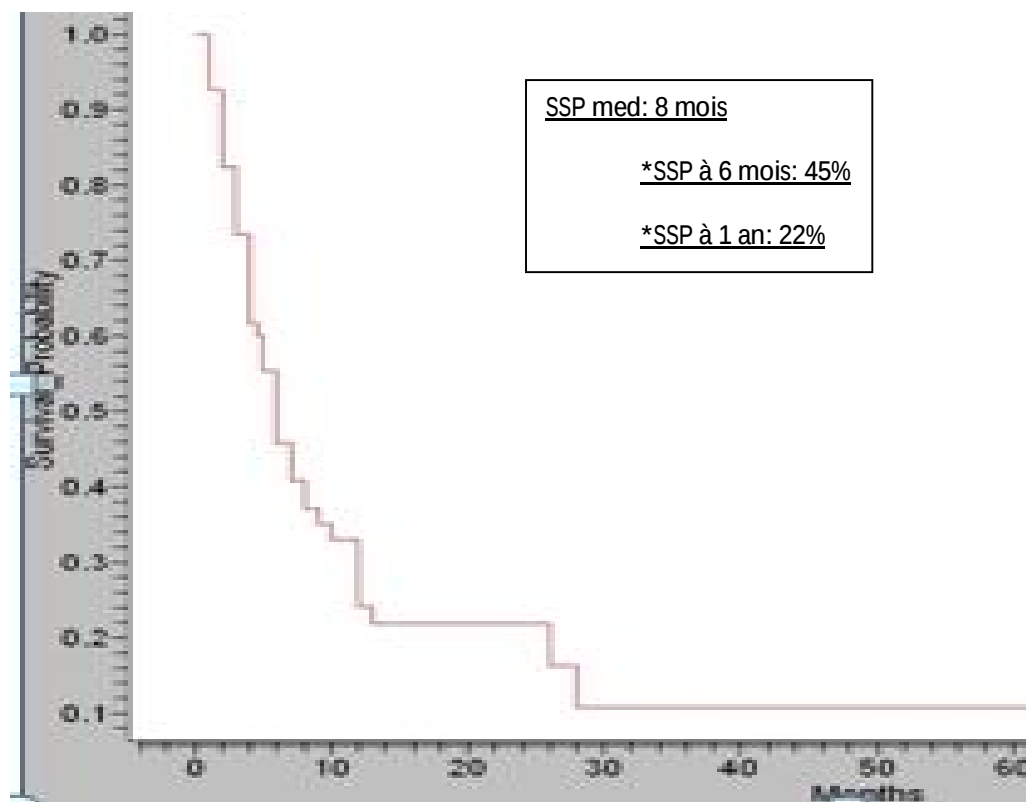


Figure 5: survie sans progression

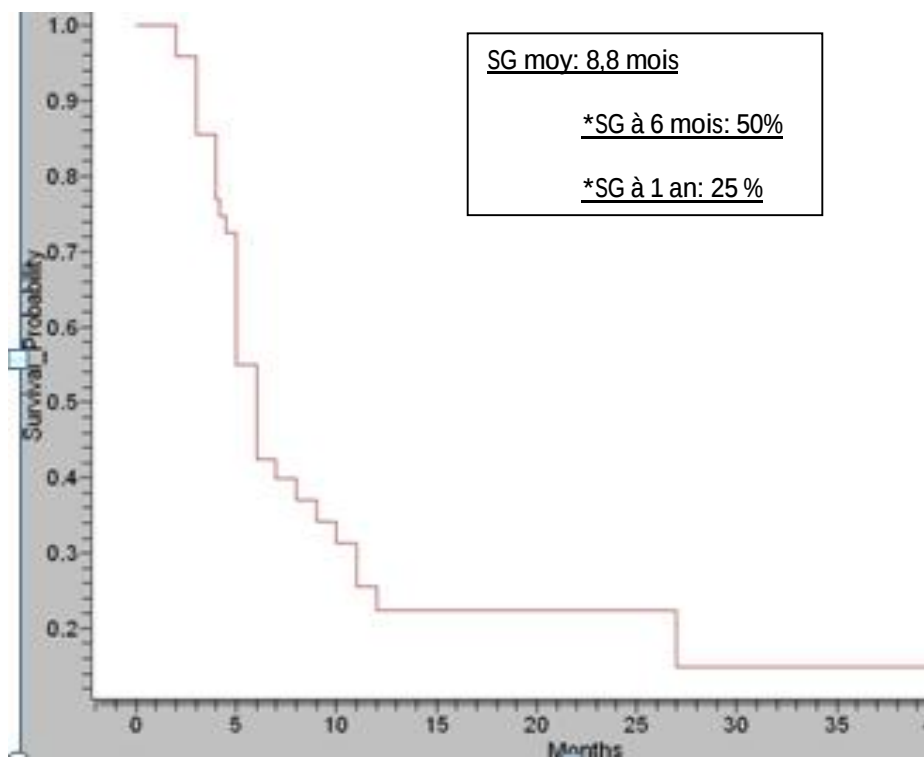


Figure 6: survie globale.

E - Les facteurs pronostiques

* Analyse univariée :

En analyse univariée, aucun facteur n'a été statistiquement associé à la survie sans progression. On a observé une tendance à une réduction de SSP chez les patients présentant une lymphopénie (4,1 vs 8,7 mois ; $p=0,06$), ou une hypoalbuminémie (3,8 vs 10,8 mois ; $p=0,06$) et chez les patients avec taux de LDH élevé (3,8 vs 10,8 mois ; $p=0,06$).

Les facteurs pronostiques associés à une réduction de survie globale étaient : l'âge > 70 ans (3,9 vs 9,6 mois ; $p=0,01$), l'indice de masse corporelle < 18,5Kg/m² (5,6 vs 12 mois ; $p=0,01$) et l'hypoalbuminémie (4 vs 15 mois ; $p=0,002$). En outre en cas de statut de performance > 2 et d'absence de sevrage tabagique, la survie globale était réduite mais sans significativité statistique.

Les associations des différents paramètres recueillis avec la survie sans progression et la survie globale sont notés dans les tableaux 3 et 4.

Age	>70ans	< 70ans	P =
	4,6 m	8,3 m	0,42
SEXE	H	F	P =
	8,5 m	5,6 m	0,3
PS	OMS $\geq$ 2	OMS < 2	P =
	8 m	8,2 m	0,9
SEVRAGE TABAGIQUE	OUI	NON	P =
	8 m	7,8 m	0,9
IMC kg/m2	< 18,5	> 18,5	P =
	7 m	8,5 m	0,5
Anémie	OUI	NON	P=
	6,8 m	10,1 m	0,1
Lymphopénie	OUI	NON	P=
	4,1 m	8,7 m	0,06
hypoalbuminémie	OUI	NON	P=
	3,8 m	10,8	0,06
LDH élevés	OUI	NON	P=
	3,8 m	10,8	0,06
Tumeur peu différenciée	OUI	NON	P=
	4 m	6 m	0,1
Epanchement pleural	OUI	NON	P=
	7,1 m	8,4 m	0,6
Méta hépatiques	OUI	NON	P=
	5,6 m	8,6 m	0,45
Nombre de sites métastatiques	< 2	2	P =
	5	5	1

Tableau 3 : Facteurs pronostiques et survie sans progression :

Age	>70ans	< 70ans	P =
	3,9 m	9,6 m	0,01
SEXE	H	F	P =
	9,6 m	5,4 m	0,23
PS	OMS $\geq$ 2	OMS < 2	P =
	5,9 m	10 m	0,054
SEVRAGE TABAGIQUE	OUI	NON	P =
	12 m	7 m	0,058
IMC kg/m2	< 18,5	> 18,5	P =
	5,6 m	12 m	0,01
Anémie	OUI	NON	P=
	8,2 m	11,2 m	0,5
Lymphopénie	OUI	NON	P=
	4,3 m	10,5 m	0,049
hypoalbuminémie	OUI	NON	P=
	4	15	0,002
LDH élevés	OUI	NON	P=
	5,8 m	12, 3 m	0,25
Tumeur peu différenciée	OUI	NON	P=
	4 m	6 m	0,1
Epanchement pleural	OUI	NON	P=
	7,7 m	9,1 m	0,9
Méta hépatiques	OUI	NON	P=
	5,6 m	9,3 m	0,63
Nombre de sites métastatiques	< 2	2	P =
	8	9	0, 3

Tableau 4 : Facteurs pronostiques et survie globale :

*Analyse multivariée :

En analyse multivariée, nous avons analysé l'association de survie globale avec les différents facteurs retenus en analyse univariée :

- Le taux de survie globale à 6mois était inférieur chez les patients d'un âge de > 70ans (30 vs 42%) mais sans significativité statistique ($p=0,38$). (figure 7).
- La survie globale à 6 mois était inférieur chez les patients ayant un indice de masse corporelle < 18,5 kg/m² (45 vs 62%) avec p non significatif ($p = 0,8$) (figure 8)
- La survie globale à 6 mois était inférieure chez les patients ayant une lymphopénie (38 vs 52%) sans significativité statistique $p = 0,8$. (figure 9).
- l'hypoalbuminémie était le seul facteur pronostique indépendant associé à une survie globale réduite à 6 mois (25 vs 60% $p = 0,02$). (figure 10).

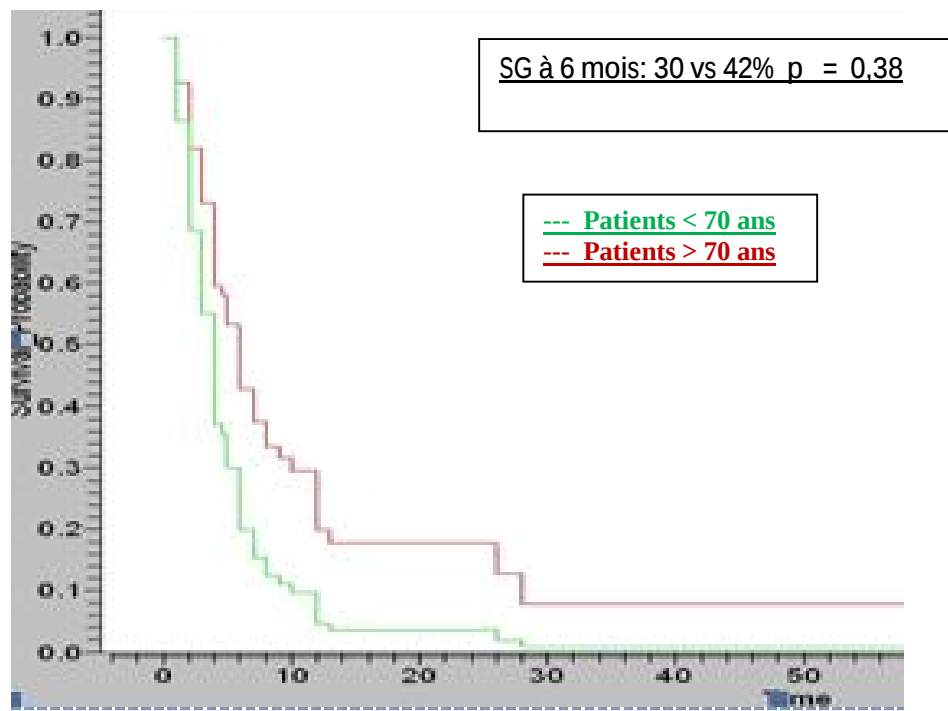


Figure 7: survie globale des patients en fonction de l'âge (analyse multi-variée)

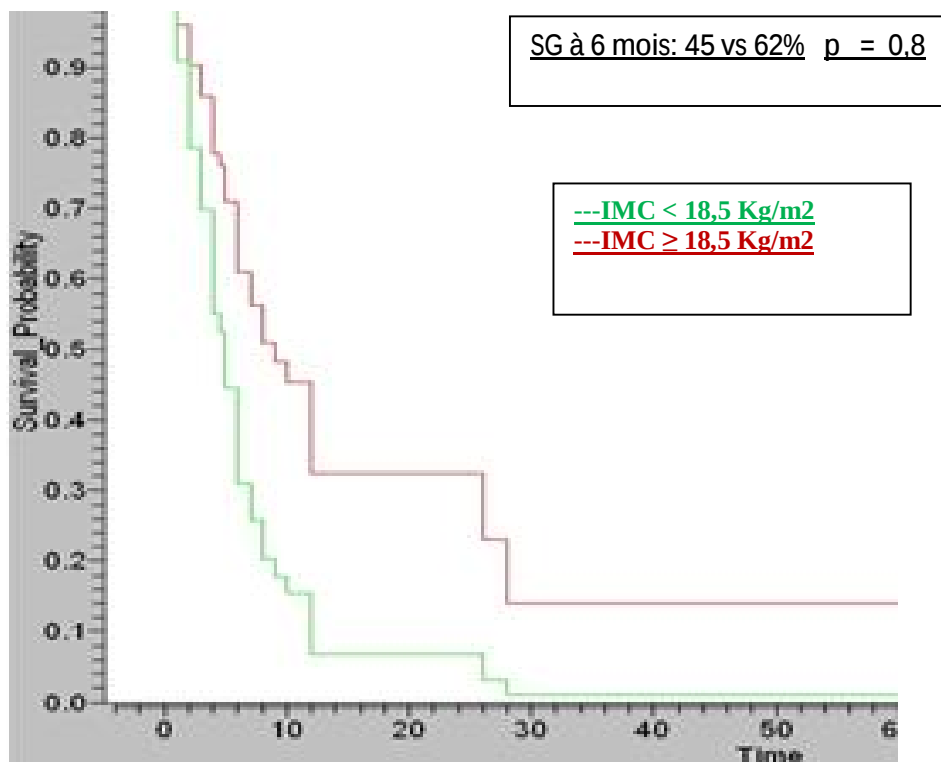


Figure 8: survie globale des patients en fonction de l'IMC (analyse multi-variée)

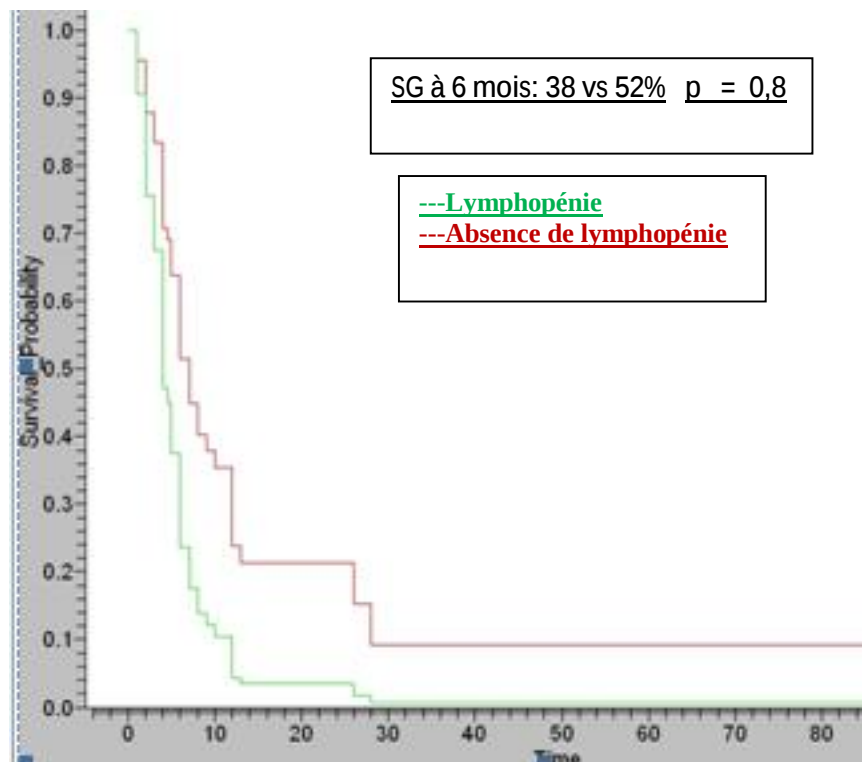


Figure 9: survie globale des patients en fonction de la présence ou non de lymphopénie (analyse multi-variée)

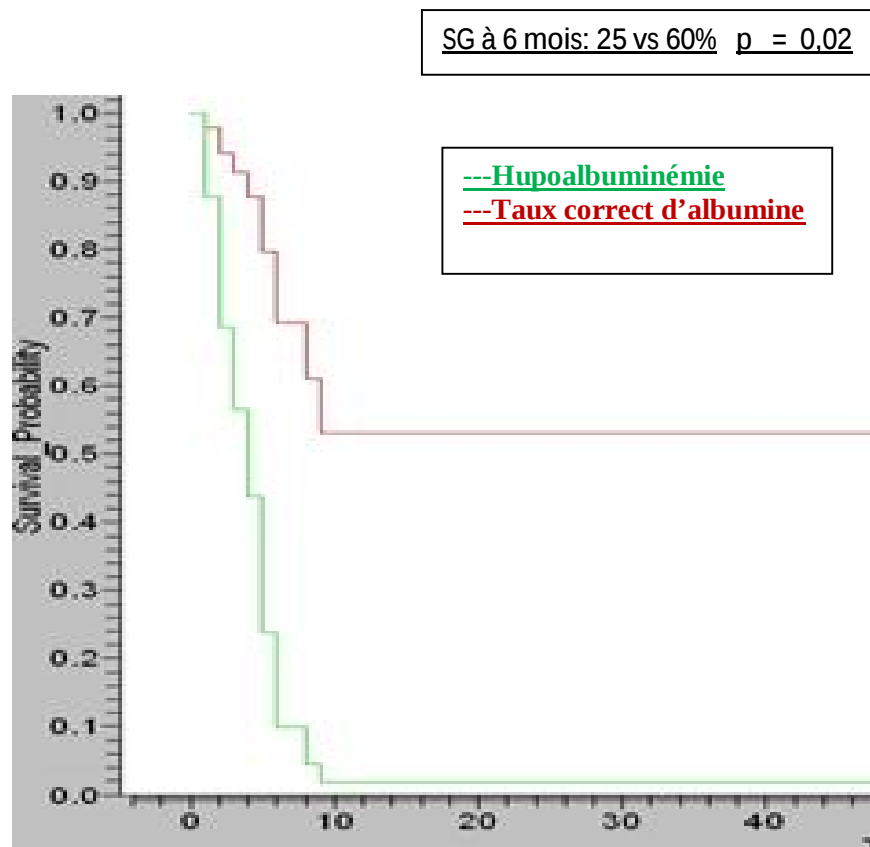


Figure 10: survie globale des patients en fonction de présence ou non d'hypoalbuminémie (analyse multi-variée)

IV – Discussion

Le taux de survie globale à un an de 25% observé dans cette étude est très proche des taux rapportés dans les bras traités par chimiothérapie dans les essais phase III ayant comparé la chimiothérapie aux soins de support (NSCLCCG, 1995) [5]. Cependant, contrairement à ces études qui ont inclus des cas hautement sélectionnés, notre série a compris 24,3 % de patients avec un état général altéré (OMS 3 et 4). De ce fait, un taux non négligeable (25.9%) des patients inclus dans cette étude ont reçu uniquement des soins de support. Ce pourcentage diffère de ceux retrouvés dans les séries NCDB (14% à 19%) (Fry et al, 1999) [6], la série écossaise (43,2%) (Gregor et al, 2001)[7], et Irlandaise (39,8%) (al Mahmud et,2003)[8]. Les résultats des deux dernières études peuvent être expliqués en partie par l'inclusion de patients sans confirmation histologique du diagnostic de cancer du poumon.

1. Analyse des facteurs pronostiques cliniques et anatomo-pathologiques :

*Données cliniques

L'influence de l'indice de performance OMS et de l'âge sur le pronostic des cancers du poumon est bien connue et ces facteurs ont déjà été étudiés dans de grandes séries de la littérature [9, 10, 11] (Albain et al., 1991b ; Paesman et al., 1995 ; Pater et Loeb, 1982). L'existence de comorbidités associées a également une valeur pronostique péjorative pour la survie et mériterait d'être systématiquement prise en compte pour chaque patient [12].

Dans notre série, l'âge > 70ans et l'OMS > 2 n'étaient pas associés à une réduction de survie sans progression. L'âge > 70ans était en faveur d'une réduction significative de la survie globale en analyse univariée 9.6 vs 3.6 mois $p=0.01$ mais sans paraître comme facteur pronostique indépendant en analyse multivariée.

Le sexe est un facteur pronostique dans l'étude de Paesman et al., (1995)[10] et dans celle d'Albain et al. (1991b) [9] qui ont conclu à une meilleure survie chez les femmes. Ce facteur n'apparaît pas lié au pronostic dans notre étude.

La poursuite du tabagisme est retrouvée comme facteur pronostique indépendant pour la survie dans la littérature. Dans une cohorte de 1155 patients atteints de cancer du poumon, l'Hazard ratio de poursuite de tabagisme était de 1,38 et ce indépendamment du niveau socio-économique et des comorbidités [13]. Dans notre série, le sevrage tabagique était associé à une augmentation de survie globale par rapport à la poursuite du tabagisme (12 versus 7 mois) mais sans significativité statistique.

La perte de poids a été associée à une réduction de survie [14-19]. L'anorexie, précurseur de baisse de poids a également une implication pronostique dans ces tumeurs [14]. Dans cette étude nous observé une survie globale réduite chez les patients avec IMC <18,5 Kg/m² : 5,6 vs 12mois avec significativité statistique en analyse univariée. Cependant, ce facteur ne paraît pas indépendant en analyse multivariée.

*Les facteurs biologiques :

- Le taux d'hémoglobine :

L'anémie, outre son impact sur la qualité de vie, a une valeur pronostique propre sur la survie, comme le démontre une méta-analyse ; elle augmente

le risque de décès de 19 % chez les patients atteints de cancer bronchique [20]. Cette donnée n'a pas été confirmée par les résultats de notre étude.

-Le taux de lymphocytes :

La lymphopénie est un facteur de mauvais pronostique identifié dans plusieurs tumeurs solides (cancer du sein, sarcomes) ainsi que dans des hémopathies malignes [21]. Cependant, son rôle pronostique dans le cancer du poumon n'a jamais été décrit dans la littérature. Dans notre étude, nous avons démontré une association de ce facteur avec la survie globale (4.3 vs 10.5 mois ; $p=0.049$) sans significativité en analyse multivariée.

-La calcémie et taux de PAL :

Les résultats de l'analyse univariée de cette étude n'ont pas trouvé une association de la calcémie et du taux de PAL avec la survie sans progression ou la survie globale. Ces résultats sont contradictoires avec les résultats publiés par le Southwest Oncology Group [22] et l'European Cooperative Group [23].

*Les facteurs histopathologiques :

Divers facteurs histopathologiques ont été étudiés dans les CBNPC, tels que le type histologique (carcinomes épidermoïdes versus non épidermoïdes) et le degré de différenciation cellulaire.

Un pronostic péjoratif des adénocarcinomes était évoqué par certains auteurs du fait de leur potentiel métastatique [24,25]. Néanmoins, ceci n'a pas été toujours prouvé dans les études cliniques ni dans cette étude.

La différenciation de la prolifération carcinomateuse est classée selon quatre grades : carcinome bien différencié (G1), moyennement différencié (G2), peu différencié (G3), indifférencié (G4). À ce dernier groupe appartiennent par définition tous les carcinomes à grandes cellules. La valeur pronostique de la différenciation dans les CBNPC est controversée et, à la différence d'autres cancers, son impact n'a pas été démontré dans les études cliniques, non plus dans la notre.

2 – Nouveaux Facteurs pronostiques:

Marqueurs biologiques et moléculaires

Les progrès réalisés dans la compréhension de l'oncogenèse ont conduit à évaluer l'intérêt pronostique de l'expression anormale dans la tumeur de facteurs de croissance et de leurs récepteurs, d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur, de marqueurs de prolifération cellulaire, de néoangiogenèse, d'invasion ou de potentiel métastatique. La valeur pronostique de l'expression tissulaire de ces divers marqueurs moléculaires ou biomarqueurs est le plus souvent controversée. L'analyse critique de la littérature concernant la valeur pronostique d'une expression anormale de p53, bcl-2, K-ras, erbB-2, Rb ou p16 par les cellules tumorales ne permet pas de définir un ou plusieurs biomarqueurs à valeur pronostique incontestable [26-30].

La disparité des résultats est liée en partie à une grande variabilité des techniques d'immuno-histochimie utilisées, des critères de positivité retenus, dans l'analyse même des résultats selon les observateurs, et à une grande hétérogénéité de l'expression de ces produits de gènes au sein d'une même tumeur

Apport de la génomique et de la protéomique

Le choix d'analyser tel ou tel marqueur moléculaire est très arbitraire. L'utilisation des puces ADN permettant l'étude simultanée de l'expression de plusieurs milliers de gènes se développe. L'analyse du profil d'expression des gènes permet de définir dessous-groupes de patients au sein d'un même type histologique présentant une similitude d'expression de certains gènes. Une étude portant sur 56 patients atteints de carcinome bronchique, dont 41 adénocarcinomes, montre des profils d'expression de gènes différents selon les types histologiques et identifie, au sein des adénocarcinomes, trois sous-groupes (clusters) de pronostic significativement différent (31). Plus récemment, l'expression combinée de 8 gènes permet de stratifier les adénocarcinomes en groupes de bon ou de mauvais pronostic [32]. Parallèlement au développement de la génomique, la protéomique est en plein essor. Un pattern protéomique de 15 pics différents permet de subdiviser 66 patients réséqués en deux groupes, l'un avec une médiane de survie de 33 mois, l'autre avec une médiane de survie de 6 mois [33]. De grandes séries prospectives portant sur des populations bien définies de patients sont nécessaires pour valider ces données.

IV - Conclusion :

L'analyse des résultats de cette étude soulignent le fait que le pronostic des patients atteints d'un CNPC avancé basé exclusivement sur la classification TNM est nettement insuffisant pour prédire leurs pronostics.

L'évaluation de l'état de nutrition notamment par le dosage du taux d'albumine sérique se traduira par une meilleure évaluation pronostique et une sélection plus facile des groupes candidats aux différentes approches thérapeutiques, que si nous utilisons la classification TNM seule.

La contribution d'autres facteurs tels que l'âge, l'indice de masse corporelle, le taux de lymphocytes, bien qu'ils sont de moindre importance, peut-être précieuse pour estimer le pronostic de ces patients.

En outre, il est important que ces caractéristiques soient prises en compte lors de la planification des futurs essais cliniques.

V - Références:

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69.

[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63:11.

[3] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.

[4] http://www.fmpusmba.ac.ma/pdf/Documents/cancer_registry_mor_rabat.pdf

[5] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995; 311: 899–909.

[6] Fry WA, Phillips JL, Menck HR (1999) Ten-Year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report. Cancer 86: 1867 – 1876

[7] Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson

RJ, Milroy R (2001) Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study.

Thorax 56: 212 – 217

[8] Mahmud SM, Reilly M, Comber H (2003) Patterns of initial management of

lung cancer in the Republic of Ireland: a population-based observational

study. Lung Cancer 41: 57 – 64

[9] Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long term survival and toxicity in small cell lung cancer. Expanded Southwest Oncology Group Experience.

Chest 1991b ; 99 :1425-32.

[10] Paesman M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, et al. Prognostic

factors for survival in advanced non-small cell lung cancer : univariate and

multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation

algorithms in 1 052 patients. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1221-30.

[11] Pater JL, Loeb M. Non anatomic prognostic factors in carcinoma of the

lung : a multivariate analysis. Cancer 1982 ; 50 : 326-31

- [12] Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003;103:792-802.
- [13] Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lungcancer survival. The role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004;125:27-37.
- [14] Osaki T, Oyama T, Gu CD et al. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2930-6.
- [15] Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klink F, Bosse U, Müller KM. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:469-77.
- [16] Betticher DC, Schmitz SFH, Tötsch M et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIpN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase I trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1752-9.

- [17] Br      JM, Molina T, Theobald S et al. 2000 Standards, Options and Recommendations for prognostic value of oncogenes and tumor suppressor genes in non small cell lung cancer. Bull Cancer 2002;89:857-67.
- [18] Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1453-61.
- [19] Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. PNAS 2001;98:13784-9.
- [20] Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. A systematic, quantitative review. Cancer 2001;91:2214-21.
- [21] Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, Tredan O. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer Res. 2009 Jul 1;69(13):5383-91

[22] Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1618-1626.

[23] aesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Custem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1221- 1230.

[24] Fu XL, Jiang GL, Wang LJ, Qian H, Fu S, Yie M, et al. Discussion of prognostic factors in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of lung treated non-surgically. *China Oncol* 1996;6:199–202.

[25] LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:417–23.

[26] Lowe SW, Bodis S, McClatchey A et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 1994;266:807-10.

- [27] Gregorc V, Ludovini V, Darwish S et al. Relevance of p53, bcl-2 and Rbexpression on resistance to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:41-8.
- [28] Harada T, Ogura S, Yamazaki K et al. Predictive value of expression ofp53, bcl-2 and lung resistance-related protein for response to chemotherapy innon-small-cell lung cancers. *Cancer Sci* 2003;94:394-9.
- [29] Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- [30] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lungcancer to gefitinib; *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- [31] Endoh H, Tomida S, Yatabe Y et al. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantita-tive real-time reverse transcriptase polymerase chain reactions. *J Clin Oncol*2004;22:811-9.
- [32] Yanagisawa K, Shyr Y, Baogang JX et al. Proteomic patterns of tumoursubsets in non-small cell lung cancer. *Lancet* 2003;362:433-9.

[33] Barlési F, Doddoli C, Greiller L et al. Facteurs pronostiques dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade I. Rev Mal Respir

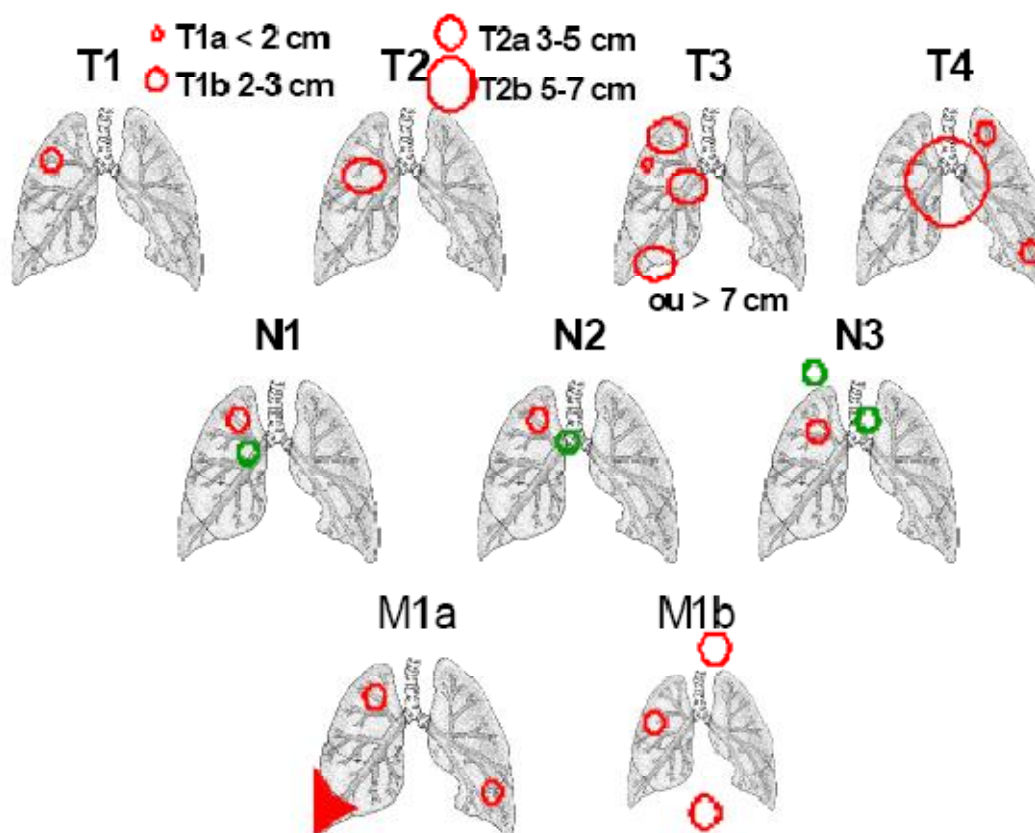
Annexe A :

classification TNM des CPNPC : 2009 (7ème édition)

Tumeur primitive (T)		
▶ TX	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie	
▶ T0	Pas d'évidence de tumeur primitive	
▶ Tis	Carcinome in situ	
▶ T1	Tumeur < ou = à 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche	
	■ T1a	Tumeur < ou = à 2 cm
	■ T1b	Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm
▶ T2	Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :	
	■	atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène
	■	invasion de la plèvre viscérale
	■	présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
	■ T2a	Tumeur de plus de 3 – 5cm
	■ T2b	Tumeur de plus de 5 -7cm
	* Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classés T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins	
▶ T3	Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou Tm associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe	
▶ T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.	

Adénopathies régionales (N)		
▶ NX	les ganglions régionaux ne peuvent être évalués	
▶ N0	pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale	
▶ N1	métastase(s) dans les ganglions lymphatiques intra pulmonaires, péri bronchiques et/ou hilaires homolatéraux, y compris par envahissement direct	
▶ N2	métastase (s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous carinaires	
▶ N3	métastase(s) dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires homo ou controlatéraux.	
Métastases à distance (M)		
▶ MX	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée.	
▶ M0	Absence de métastase à distance	
▶ M1	Présence de métastase (s) à distance	
	■M1a	nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	■M1b	métastase à distance.

Classification TNM 7^{ème} édition 2009



Stades TNM

Tableau IV.
Classification des cancers bronchiques non à petites cellules proposée par l'IASLC Staging Project.

	T	N	M
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe B :

Les critères de réponse RECIST V1.1

1 - Lésion cible mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



2 - Lésion cible non mesurable

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression