

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 143

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

ONCOLOGIE MEDICALE

Par

Sandrine HIRET

née le 1^{er} Novembre 1979 à Sablé sur Sarthe

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 2009

**INFILTRATION DE LA PLEVRE VISCERALE PAR LES
ADENOCARCINOMES BRONCHIQUES DE STADE IB :
RÔLE PRONOSTIQUE ?**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Yves Douillard
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jaafar Bennouna

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| Abréviations | 3 |
| Introduction..... | 5 |
| I. Généralités sur le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)..... | 6 |
| A. Epidémiologie des cancers bronchiques | 6 |
| B. Etiologie des cancers bronchiques | 8 |
| 1. Le tabagisme | 8 |
| 2. La consommation de cannabis..... | 12 |
| 3. Les expositions professionnelles..... | 13 |
| 4. Les irradiations non professionnelles | 14 |
| 5. La prédisposition individuelle | 15 |
| C. Dépistage | 17 |
| D. Classification TNM et classification en stades..... | 19 |
| 1. Classification TNM..... | 19 |
| 2. Classification en stades | 26 |
| E. Survie | 27 |
| F. Traitement des stades IA à IIIA..... | 28 |
| 1. La chirurgie..... | 28 |
| 2. La chimiothérapie adjuvante | 29 |
| 3. La radiothérapie adjuvante..... | 46 |
| G. Intérêt diagnostique, prédictif et pronostique de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire | 47 |
| 1. Le TTF-1..... | 47 |
| 2. La Napsin A..... | 48 |
| 3. L'EGFR et l'HER-2..... | 48 |
| 4. L'ERCC1 et le RRM1..... | 50 |
| 5. La bêta tubuline de classe III..... | 58 |
| 6. L'ES1 | 59 |
| II. Les adénocarcinomes bronchiques | 60 |
| A. Définition | 60 |
| B. Epidémiologie | 61 |
| C. Classification des adénocarcinomes..... | 62 |
| 1. Les adénocarcinomes mixtes | 62 |
| 2. Les adénocarcinomes acineux | 62 |

| | | |
|------|--|-----|
| 3. | Les adénocarcinomes papillaires | 63 |
| 4. | Les carcinomes bronchioalvéolaires (KBA) | 65 |
| 5. | Les adénocarcinomes compacts avec mucosécrétion | 67 |
| 6. | Les variantes..... | 68 |
| 7. | Prévalence des différents sous-types d'adénocarcinome | 69 |
| D. | Degré de différenciation et atypies cytologiques | 70 |
| III. | L'infiltration de la plèvre viscérale | 71 |
| A. | La plèvre, définition..... | 71 |
| B. | Classifications de l'infiltration de la plèvre viscérale | 73 |
| C. | Moyens de détection de l'infiltration de la plèvre viscérale..... | 76 |
| D. | Rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale | 77 |
| 1. | Les études | 77 |
| 2. | Conclusion..... | 88 |
| IV. | Etude du rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale | 89 |
| A. | Matériels et méthodes | 89 |
| 1. | Population | 89 |
| 2. | Analyse statistique | 92 |
| B. | Résultats | 93 |
| 1. | Caractéristiques des patients..... | 93 |
| 2. | Survie globale et survie sans récurrence | 98 |
| 3. | Liaisons entre les différents critères clinicopathologiques | 107 |
| 4. | Résumé des résultats | 108 |
| C. | Discussion | 109 |
| | Bibliographie | 113 |

Abréviations

- ALD: Affection Longue Durée
- ALPI: Adjuvant Lung cancer Project Italy
- ANITA: Adjuvant Navelbine International Trialist Association
- Ann Oncol: Annals of Oncology
- Ann Thorac Surg: The Annals of Thoracic Surgery
- ASCO: American Society of Clinical Oncology
- BLT: Big Lung Trial
- BMJ: British Medical Journal
- β tubIII: béta tubuline de classe III
- CALGB: Cancer And Leukemia Group B
- CAP: Cyclophosphamide + Adriamycine + Cisplatine
- Carbo: carboplatine
- CB: cancer bronchique
- CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules
- CDDP: cisplatine
- Clin Can Res: Clinical Cancer Research
- CRAB: Cancer Research And Biostatistics office
- CT: chimiothérapie
- EFR: Explorations Fonctionnelles Respiratoires
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
- EJCS: European Journal of Cardiothoracic Surgery
- ERCC1: Excision Repair Cross-Complementation group 1 protein
- FA: fraction attribuable
- GMZ: gemcitabine
- HER-2: Human Epidermal growth factor Receptor 2
- IALT: International Adjuvant Lung Trial
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer
- IC: Intervalle de Confiance

- IFO: ifosfamide
- Int J Cancer: International Journal of Cancer
- IPP: infiltration de la plèvre pariétale
- IPV: infiltration de la plèvre viscérale
- JCO: Journal of Clinical Oncology
- JNCI: Journal of National Cancer Institute
- JTCS: Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
- KBA: carcinome bronchioalvéolaire
- LACE: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation
- MMC: mitomycine C
- NCIC-CTG: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trial Group
- NEJM: New England Journal of Medicine
- NSCCCG: Non Small Cell lung Cancer Collaborative Group
- OMS: Organisation Mondiale de la Santé
- RA: régime agricole de l'assurance maladie
- RG: régime général de l'assurance maladie
- RR: risque relatif
- RRM1: Ribonucleotide Reductase M1 polypeptide
- RT-PCR: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
- SG: survie globale
- SSP: survie sans progression
- TTF-1: Thyroïd Transcription Factor 1
- TXL: taxol
- UFT: Uracil-Tegafur
- UICC: Union Internationale Contre le Cancer
- VBT: vinblastine
- VDS: vindésine
- VEMS: volume maximal expiré en une seconde
- VNB: vinorelbine
- VP16: étoposide

Introduction

Le cancer bronchique est la première cause de décès par cancer dans le monde. Problème de santé publique majeur en France, son incidence avoisine les 18000 nouveaux cas par an[1] avec une progression marquée chez les femmes alors que chez les hommes, elle a entamé un début de décroissance. En termes de mortalité, c'est le cancer le plus pourvoyeur de décès chez l'homme et le deuxième chez la femme après le cancer du sein[2]. Pour 80 à 85% d'entre eux, ce sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) par opposition aux cancers bronchiques à petites cellules. Depuis quelques années, il existe une prépondérance des adénocarcinomes[3], forme plus fréquente chez les femmes peu ou non fumeuses.

Le diagnostic est assez souvent tardif et seul un tiers des patients est diagnostiqué à un stade précoce. Dans ce cas, la chirurgie demeure le traitement le plus efficace avec un but curatif. Quoiqu'il en soit, malgré une résection carcinologiquement satisfaisante, de nombreux patients rechutent de leur maladie : 30% des stades IA, 40% des stades IB, 45% des stades IIA et 60% des stades IIB[4]. La chimiothérapie a été développée en adjuvant d'une chirurgie carcinologiquement complète en raison du mode de rechute le plus souvent systémique.

Des études récentes ont permis de déterminer les stades qui bénéficient de ce traitement aboutissant aux recommandations de l'ASCO[5]. Le gain en survie globale est estimé entre 3[6] et 15%[7] à 5 ans mais ces traitements ne sont pas dénués de toxicité, d'où l'intérêt de rechercher des facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie et des facteurs pronostiques pour cibler au mieux les patients à traiter.

En effet, si certains stades semblent bénéficier clairement de la chimiothérapie adjuvante (stades II et IIIA), les résultats sont moins clairs pour d'autres (IA et IB) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas recommandée de façon standard[5].

Ainsi, ce travail de thèse a pour objectif d'évaluer le rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale sur la survie des patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques de stade IB pour statuer sur son intérêt en tant que nouveau critère décisionnel de réalisation d'une chimiothérapie adjuvante.

I. Généralités sur le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

A. Epidémiologie des cancers bronchiques

L'étude originale de Chinaud[1], parue dans la revue médicale de l'assurance maladie en avril 2004, établit l'incidence du cancer bronchique en France métropolitaine entre 1997 et 2002 à 105 910 nouveaux cas sur cette période de 6 ans (soit environ 17 500 nouveaux cas par an).

Cette incidence est calculée à partir des déclarations d'Affections de Longue Durée (ALD) attribuées pour nouveaux cas de cancer bronchique aux patients affiliés au régime général de l'assurance maladie. Il convient de préciser que ce régime couvre, au 31 décembre 2001, 83% de la population de France métropolitaine soit 49,4 millions de bénéficiaires et donne donc un reflet satisfaisant de la tendance globale de la population sur ce territoire.

Parmi ces 105 910 nouveaux cas, on dénombre 80,7% de cas masculins dont les tendances épidémiologiques sont différentes des cas féminins comme le montre le tableau ci-dessous.

| | | HOMMES | FEMMES |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Entre 1997 et 2002 | Nombre de nouveaux cas | 85420 (80,7%) | 20490 (19,3%) |
| | Age moyen lors de la déclaration en ALD | 64 ans | 63 ans |
| | Taux d'incidence standardisé à la population mondiale | Passé de 41,3 à 40,1 / 100 000 | Passé de 7,3 à 9,6 / 100 000 |
| | Variation du taux d'incidence standardisé à la population mondiale | Diminution de 0,6% / an | Augmentation de 5,6% / an |
| En 2005 | Nombre de décès par cancer bronchique | 21901 | 5949 |
| | Rang en termes de cause de décès par cancer | Premier (24,5% des décès par cancer) | Deuxième (7,8% des décès par cancer) |
| En 2000 | Proportion de décès par cancer bronchique par rapport aux décès toutes causes confondues | 7,9% | 2,2% |

Tableau n°1 : Données épidémiologiques du cancer bronchique en fonction du sexe.

Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale (pour avoir un taux indépendant de la taille de la population française qui a augmenté) croît donc pour les femmes de 5,6% par an sur la période de l'étude et de 4,4% par an entre 1978 et 2000 selon les données des

registres. Ce dernier chiffre aboutit à un triplement du nombre de cas féminins en une vingtaine d'années, ce qui semble fortement corrélé à l'augmentation de l'incidence du tabagisme des femmes nées après la seconde guerre mondiale.

Cette étude montre, et ce pour la première fois, une diminution du taux d'incidence masculine de cancer bronchique hormis pour la catégorie des 40-59 ans où il continue d'augmenter de l'ordre de 1% par an.

Le sex ratio homme/femme est passé de 5,7 à 4,2 sur la période 1997-2002 confirmant la tendance de la France à se rapprocher de celui des USA (1,6) et du Royaume-Uni (2,2). Ce sex ratio est cependant encore très variable d'une région à l'autre : 3,7 pour l'Île de France, 3 pour Paris et 9,1 pour le Nord-Pas-de-Calais avec un chiffre moyen de 5,3 pour les Pays de la Loire. Ces disparités ne sont pas sans lien avec le degré d'urbanisation et le statut socio-économique et professionnel des régions.

D'après le rapport de la commission d'orientation sur le cancer paru en 2003 [8], le cancer bronchique est classé en terme d'incidence, en 2000, au deuxième rang des cancers masculins derrière le cancer de la prostate et au quatrième rang des cancers féminins derrière le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre. Ces rangs de classement se maintiennent en l'état sur les dernières données disponibles de 2002 parues en 2006 [9]

Pour ce qui est de la mortalité, le cancer bronchique est le cancer le plus pourvoyeur de décès chez l'homme d'après des données récentes de 2005[2]. Après avoir longtemps augmentée jusqu'au début des années 1990, la mortalité tend à décliner depuis 1993 avec une diminution franche de 9% entre 1993 et 2002[9]. Chez les femmes, on constate, en revanche, une augmentation importante de la mortalité par cancer du poumon puisque celle-ci a plus que doublé[9] entre 1968 et 2002 devenant ainsi le troisième cause de mortalité par cancer à partir de 1994 et même la deuxième ex aequo avec le cancer colorectal en 2005 derrière le cancer du sein[2].

B. Etiologie des cancers bronchiques

1. Le tabagisme

a. Le tabagisme actif

La consommation de tabac est un déterminant majeur du risque de cancer bronchique.

i. Fraction des cancers bronchiques attribuable au tabagisme.

Le rapport sur les causes du cancer en France[10] publié en septembre 2007 fait état d'une fraction de cancer bronchique attribuable au tabagisme de 83% pour les hommes et de 69,2% pour les femmes.

Dans la méta-analyse européenne de Simonato[11] qui regroupe dix études conduites de 1988 à 1994 dans six pays (Allemagne, France, Espagne, Suède, Royaume-Uni, Italie) ces chiffres varient quelque peu avec une fraction de cancers bronchiques attribuable au tabagisme de 91% chez l'homme et de 56,8% chez la femme.

ii. Risque relatif de cancer bronchique.

Cette méta-analyse de Simonato[11] retrouve un risque relatif de cancer bronchique de 23,9 (IC95% : 19,7 à 29) pour les hommes tabagiques et de 7,5 (IC95% : 6,2 à 9,1) pour les ex-tabagiques qui correspondent pour l'auteur aux personnes sevrées depuis plus de deux ans. Ce risque apparaît beaucoup moins important dans l'étude française[10]. Les données de ces deux sources sont résumées dans le tableau suivant.

| | EFFECTIF | ORIGINE DES DONNEES | FA DE CB AU TABAGISME | | RR DE CB CHEZ LES TABAGIQUES | | RR DE CB CHEZ LES EX-TABAGIQUES | |
|------------------------------|----------|---------------------------|-----------------------|--------|------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | | | HOMMES | FEMMES | HOMMES | FEMMES | HOMMES | FEMMES |
| Rapport académie de médecine | 20 000 | Française de 2000 | 83% | 69,2% | 9,87 | 7,58 | 3,18 | 2,78 |
| Etude de Simonato | 7609 | Européenne de 1988 à 1994 | 91% | 56,8% | 23,9 | 8,7 | 7,5 | 2 |

Tableau n°2 : Fraction de cancers bronchiques attribuable au tabagisme et risque relatif de cancer bronchique.

Abréviations : FA : fraction attribuable, CB : cancer bronchique, RR : risque relatif.

iii. La consommation de tabac

Le tabagisme étant le principal facteur de risque de cancer bronchique, l'évolution de la consommation tabagique donne un bon reflet des variations de l'incidence de cette maladie. Le tableau n°3 résume les résultats de l'étude de Hill[9] parue dans le Bulletin du Cancer en 2006.

| CONSUMMATION DE CIGARETTES MANUFACTUREES PAR JOUR | HOMMES | FEMMES |
|---|--------|-------------|
| Vers 1925 | 2 | Proche de 0 |
| Vers 1975 | 9 | 2 |
| Vers 1990 | 7,5 | 3,5 |
| En 2004 | 3 | 2,2 |

Tableau n°3 : Evolution de la consommation de tabac entre 1925 et 2004 en fonction du sexe.

Ces données sont aussi corrélées à la mortalité par cancer bronchique comme le montrent ces courbes :

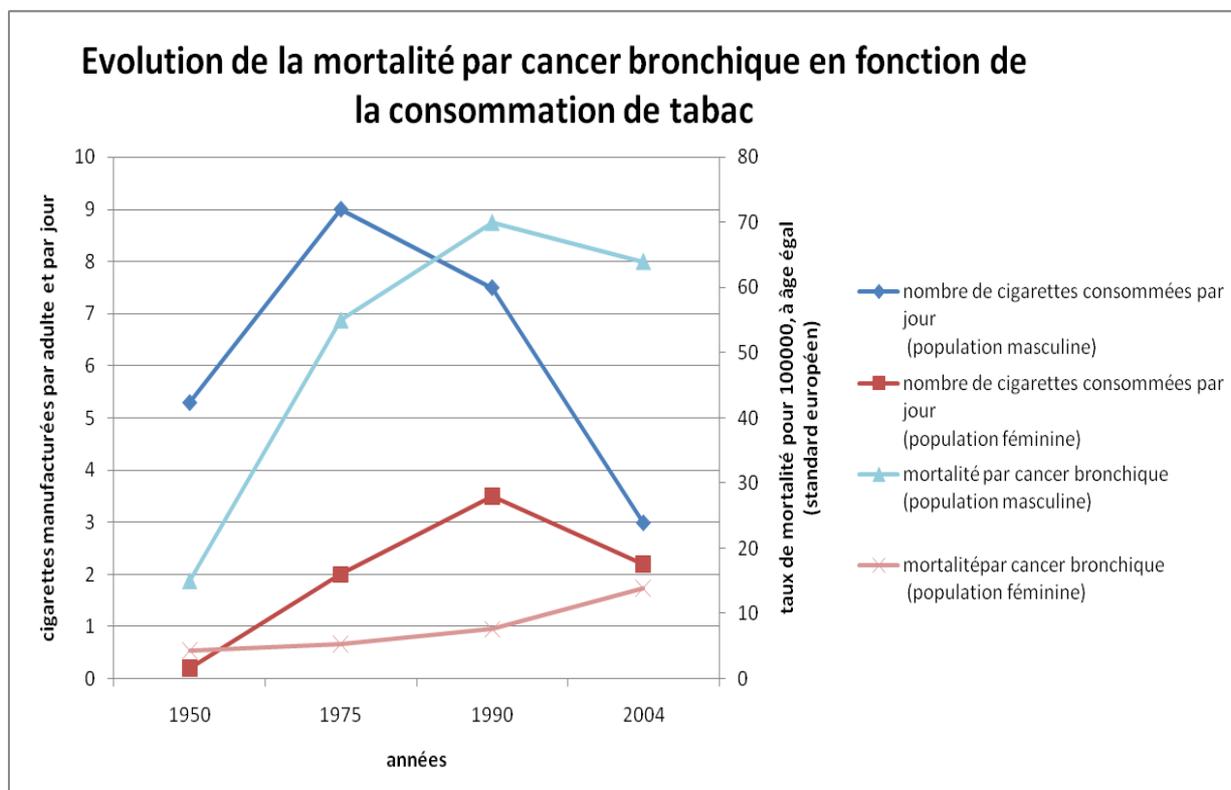


Figure n°1 : Evolution de la mortalité par cancer bronchique fonction de la consommation de tabac.

Les femmes ont atteint le seuil des deux cigarettes par jour cinquante ans après les hommes et leur consommation maximale a été observée vers 1990. A cette date, la consommation des hommes qui a culminé vers 1975, a déjà entamé sa décroissance. Chez ces derniers, le pic de mortalité par cancer bronchique est apparu plus de quinze ans après celui de la consommation. Si on extrapole ce résultat aux femmes, on peut craindre une augmentation de la mortalité jusqu'en 2010.

C'est grâce à une politique ferme d'augmentation des prix de vente du tabac vers 2002-2003, que la consommation a connu un net recul. Depuis, les prix sont globalement bloqués (jusqu'en janvier 2008) avec pour risque une nouvelle ascension des ventes[9].

En 2001, 32% des hommes adultes sont des fumeurs réguliers contre 21% de la population féminine adulte. On note toutefois une tendance inverse dans ces deux groupes avec une nette diminution du tabagisme dans la population masculine (72% en 1953 versus 32% en 2001) et une augmentation dans la population féminine (17% en 1953 versus 21% en 2001)[12].

iv. Bénéfice de l'arrêt de la consommation de tabac

La conférence de consensus de 1998 a souligné les bénéfices de l'arrêt de la consommation de tabac[13].

Plus l'individu est jeune à l'arrêt de la consommation, plus la réduction des risques liés au tabac incluant le cancer bronchique est importante. Effectivement, c'est essentiellement la durée d'exposition au tabac qui influe sur le risque de cancer bronchique plus que la quantité consommée puisque doubler la quantité quotidienne de tabac multiplie par deux le risque alors que doubler la durée de consommation multiplie par vingt ce même risque[13].

Enfin, pour ce qui est de la quantité consommée, il n'existe pas de dose seuil à partir de laquelle débute le risque de cancer bronchique.

Il faut donc, dans tous les cas, encourager l'arrêt et l'abstinence durable et ceci le plus tôt possible même s'il n'est jamais trop tard pour arrêter.

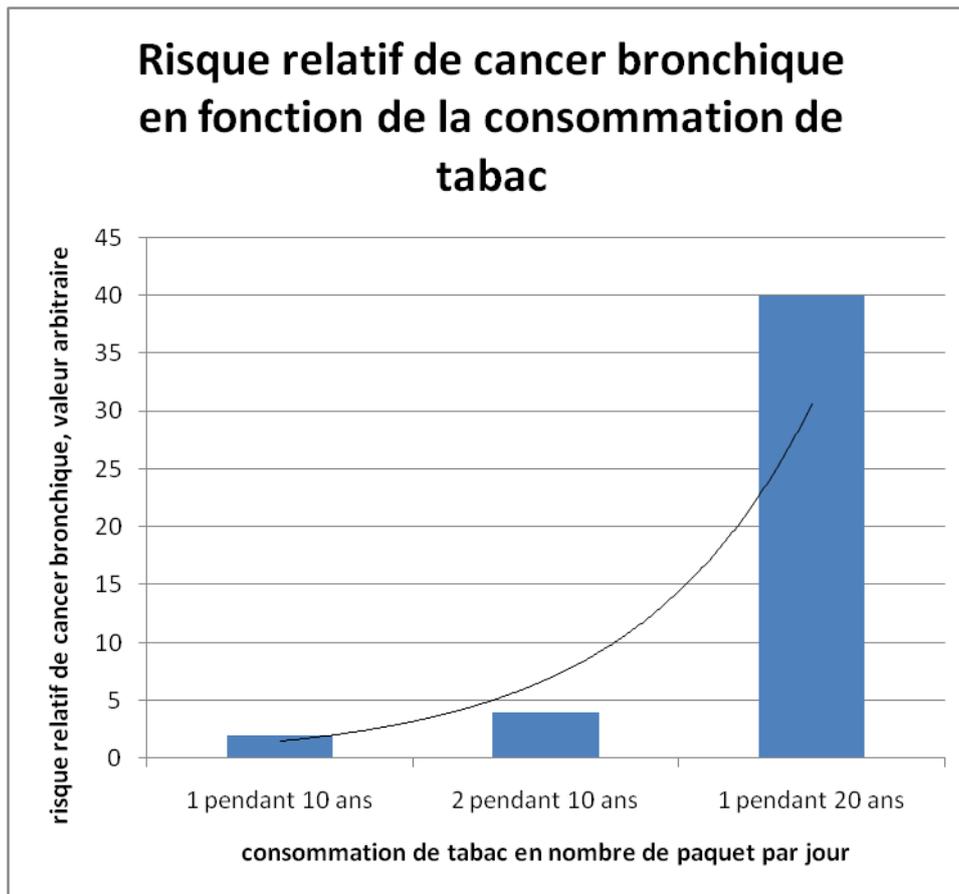


Figure n°2 : Risque relatif de cancer bronchique fonction de la consommation de tabac.

b. Le tabagisme passif

Le tabagisme passif correspond à l'inhalation involontaire, par un sujet non fumeur, de la fumée dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs fumeurs (prenant donc en compte le tabagisme du conjoint mais aussi celui subi sur le lieu de travail ou lors des loisirs).

Le rôle pathogène du tabagisme passif[14]se pose car :

- ✓ le courant secondaire de la fumée de cigarette (c'est-à-dire le courant qui se dégage de la cigarette entre les bouffées) renferme des concentrations élevées de produits toxiques,
- ✓ différents composants de la fumée du tabac sont retrouvés dans les liquides biologiques du fumeur passif,
- ✓ des personnes non fumeuses développent des cancers bronchiques.

La méta-analyse de Hackshaw[15] parue en 1997 dans le British Medical Journal et qui regroupait trente-sept études épidémiologiques a démontré une augmentation du risque de

cancer bronchique de 26% (soit un risque relatif de 1,26) pour les sujets non fumeurs ayant un conjoint fumeur sans différence significative liée au sexe.

2. La consommation de cannabis

Une analyse poolée de trois études conduites au Maghreb a été publiée en décembre 2008[16]. Se basant sur le probable lien entre la consommation de cannabis et le cancer bronchique, elle s'est donnée pour but d'évaluer ce risque.

Elle a ainsi regroupé :

- ✓ une étude marocaine menée dans un centre hospitalier de Casablanca entre janvier 1996 et janvier 1998,
- ✓ une étude tunisienne conduite dans 3 centres hospitaliers de Tunis entre mars 2000 et février 2003,
- ✓ une étude algérienne monocentrique réalisée entre mars 2003 et décembre 2004.

Les femmes ont été exclues de l'analyse marocaine du fait de leur faible effectif (quatre cas) et n'ont donc pas été éligibles dans les deux autres études.

Cette analyse poolée a permis de regrouper 430 cas et 755 contrôles. Les cas correspondaient à des sujets atteints de cancer bronchique dont le diagnostic devait être histologique ou cytologique au minimum pour les deux dernières études mais qui pouvait n'être que radiologique dans la première. Les contrôles étaient des patients malades recrutés sur la même période que les cas et dans les mêmes lieux. Tous les patients fumeurs de cannabis étaient tabagiques ou ex-tabagiques. Dans cette étude, la consommation de cannabis est associée, par elle-même, à un risque relatif de cancer bronchique de 2,4 (IC95%=1,5 à 3,6). Lorsque cette consommation est associée à un tabagisme actif, ce risque passe à 18,4 (IC95%=8,2 à 41,6) et à 11,9 pour les ex-tabagiques (qui ont arrêtés depuis au moins un an par rapport au diagnostic).

Une autre étude publiée en 2008[17] retrouve aussi une association entre la consommation de cannabis et le cancer bronchique. Ce travail a été mené en Nouvelle Zélande entre 2001 et 2005. Les habitudes tabagiques et de consommation de joints de cannabis de 79 patients de moins de 56 ans au diagnostic de cancers bronchiques (identifiés sur les bases de données des hôpitaux et sur les registres des cancers) ont été comparées à celles des contrôles issus de la population générale du même âge. Dans cette étude, la consommation

de cannabis était effective lorsqu'elle était supérieure à 20 joints au total et un joint-année était défini comme la consommation d'un joint par jour pendant un an. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de cancer bronchique pour les fumeurs de moins de 10,5 joints-année ce que l'auteur attribue à de trop faibles effectifs dans ces groupes ; en revanche, pour les personnes fumant plus que cela, le risque de cancer bronchique augmente de 8% pour chaque joint-année. D'après l'auteur, le risque de cancer bronchique lié au cannabis apparaît donc bien réel et même supérieur à celui du tabac puisque chaque paquet-année augmente de 7% le risque de cancer ce qui est globalement similaire au risque en rapport avec chaque joint-année. Ainsi, un joint de cannabis équivaldrait à 20 cigarettes de tabac.

D'autres études, au contraire de celles sus-citées, semblent ne pas montrer de corrélation entre le cancer bronchique et le cannabis. Il faut toutefois rester prudent compte tenu, d'une part, de l'absence de légalisation du cannabis dans de nombreux pays qui rend la fiabilité des questionnaires difficile à évaluer et d'autre part de la consommation le plus souvent conjointe de tabac.

Il convient donc en l'absence de certitude de rester prudent vis-à-vis du cannabis en continuant d'interroger les patients quant à leur consommation et en les encourageant à se sevrer si ce n'est pour limiter le risque de cancer bronchique au moins pour limiter les autres risques, notamment neuropsychiques, encourus avec ce produit.

3. Les expositions professionnelles

Conformément à la loi du 25 octobre 1919, le cancer bronchique peut être reconnu comme maladie professionnelle à partir du moment où il répond aux conditions professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux annexés au code de la sécurité sociale.

Le cancer bronchique apparaît dans treize tableaux du régime général et cinq tableaux du régime agricole.

L'origine professionnelle est largement sous estimée[18] du fait :

- ✓ d'une mauvaise formation des praticiens,
- ✓ du facteur confondant qu'est le tabagisme,
- ✓ de l'absence de signe d'orientation permettant de distinguer un cancer professionnel d'un cancer lié au tabagisme.

Ainsi la fraction attribuable aux facteurs professionnels serait comprise entre 13 et 29% dont 10 à 20% pour l'amiante selon le rapport de Imbernon[19].

Les différents agents professionnels reconnus comme cancérogènes (selon les données de l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles) sont énumérés ci-dessous :

- ✓ les poussières d'amiante (tableaux 30 et 30 bis du Régime Général (RG) et tableaux 47 et 47 bis du Régime Agricole (RA)),
- ✓ les poussières ou vapeurs arsenicales ou renfermant des arseno-pyrites aurifères (tableaux 20 bis et 20 ter du RG et tableau 10 du RA),
- ✓ les poussières minérales renfermant de la silice cristalline, des silicates cristallins, du graphite ou de la houille (tableau 25 du RG),
- ✓ certains dérivés du nickel (tableau 37 ter du RG),
- ✓ l'acide chromique, les chromates, les bichromates alcalins ou alcalinoterreux, le chromate de zinc (tableau 10 ter du RG),
- ✓ le bis(chlorométhyl)éther (tableau 81 du RG),
- ✓ les goudrons de houille, huile de houille, brais de houille et suies de combustion du charbon (tableau 16 bis du RG et tableau 35 bis du RA),
- ✓ les poussières ou fumées renfermant du cadmium (tableau 61 bis du RG),
- ✓ les dérivés du fer (tableau 44 bis du RG),
- ✓ les poussières de cobalt associées au carbure de tungstène avant frittage (tableau 70 ter du RG),
- ✓ les rayonnements ionisants (tableau 6 du RG et tableau 20 du RA).

4. Les irradiations non professionnelles

a. Chez les survivants des bombes atomiques

Chez les survivants des bombes atomiques, le risque de cancer bronchique a été augmenté comme le montre une étude de la population exposée de Hiroshima et Nagasaki[20]. Environ 80 000 individus ont été suivis entre 1958 et 1987 et un excès de risque statistiquement significatif a été démontré pour de nombreuses tumeurs solides. Le risque a été rapporté en excès de risque relatif pour 1 Sievert (ERR1SV). Pour l'ensemble des tumeurs

solides, ce risque a été évalué à 0,63 avec un taux de 0,95 pour le cancer bronchique et des taux à titre de comparaison de 1,15 pour la thyroïde et 0,72 pour le colon.

b. Chez les patients irradiés à visée thérapeutique

Il s'agit des patients irradiés au niveau thoracique, notamment lors des anciennes irradiations en mantelet des patients atteints de maladie de Hodgkin.

Les seconds cancers constituent la première cause de mortalité chez les patients guéris d'une maladie de Hodgkin et le cancer bronchique représente la tumeur solide la plus fréquente.

Le suivi d'une cohorte de 19 046 patients traités pour une maladie de Hodgkin entre 1965 et 1994 est à la base de l'étude de Travis parue en 2002[21]. Parmi ces patients, 222 ont développé un cancer bronchique et ont été comparés à un groupe de 444 patients exempts de tout cancer. Il apparaît alors que le risque relatif de cancer bronchique augmente lorsque le patient a reçu une dose d'irradiation de 5 grays ou plus sur le thorax (risque relatif = 5,9).

Ce risque apparaît 5 ans après l'irradiation, persiste au-delà de 20 ans et augmente avec la dose délivrée lors de l'irradiation ou lorsque le patient a reçu parallèlement à la radiothérapie une chimiothérapie à base d'alkylants. Cependant, l'auteur précise que ce risque relatif doit être interprété avec précaution puisque le tabagisme des patients semble multiplier les toxicités des traitements.

5. La prédisposition individuelle

La plupart des cancers bronchiques sont attribuables au tabagisme mais seulement 20% des fumeurs développent cette pathologie. Ceci suggère donc la possibilité d'une prédisposition génétique [22].

Récemment sont parues trois études qui ont mis en évidence une association entre un polymorphisme nucléotidique sur le bras long du chromosome 15 au niveau des loci 15q24/15q25.1 et le cancer bronchique. C'est, en effet, dans cette région que se trouvent les gènes qui codent pour une sous-unité des récepteurs nicotiques et acétylcholine[23-25]. Ces sous-unités sont exprimées au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules pulmonaires neuroendocrines et peuvent fixer les N-nitroso-nornicotines et d'autres carcinogènes pulmonaires potentiels. Deux de ces études évoquent un lien direct entre ce

polymorphisme et le cancer bronchique; la troisième[25], un lien médié par la dépendance à la nicotine.

C. Dépistage

Le cancer bronchique ne bénéficie pas à ce jour d'un dépistage organisé et ce en l'absence de test qui soit simple, sensible, spécifique, de coût acceptable pour la société et qui permette de diminuer la mortalité.

Pourtant, certaines caractéristiques du cancer bronchique seraient en faveur d'un dépistage. D'abord, la population à risque est facile à identifier puisque la plupart des cancers bronchiques se développent chez des patients tabagiques ; ensuite, l'incidence et la mortalité sont élevées ; enfin, la survie en cas de chirurgie à un stade précoce est bien meilleure que la survie tous stades confondus. Ce sont les raisons pour lesquelles de nombreuses études ont été menées.

Dans les années 1970, deux études prospectives randomisées[26-28] ont testé le dépistage par radiographie et cytologie de l'expectoration. Dans ces deux études, on augmentait, par le dépistage, le taux de résecabilité et la survie à 5 ans mais pas la mortalité spécifique probablement du fait d'un excès de cancers dans le groupe dépisté. Ce dépistage n'a donc pas pu être recommandé.

Les résultats décevants de ces examens ont alors fait place au scanner spiralé faible dose. Deux études américaines entrent dans ce cadre, l'Early Lung Cancer Action Program[29] et l'étude de la Mayo Clinic[30].

Dans l'Early Lung Cancer Action Program[29], 1000 sujets volontaires de 60 ans ou plus, fumeurs ou anciens fumeurs d'au moins 10 paquets-année ont bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une tomodensitométrie hélicoïdale faible dose. La prévalence de cancer bronchique détecté par le scanner faible dose était de 2,7% versus 0,7% par la radiographie conventionnelle.

La deuxième étude est celle de la Mayo Clinic[30] qui a été débutée en 1999 et qui a inclus 1520 sujets fumeurs ou anciens fumeurs volontaires de plus de 50 ans. Ils bénéficiaient tous à l'inclusion d'un scanner faible dose et d'une cytologie de l'expectoration puis d'un scanner tous les ans pendant cinq ans. A quatre ans, 63 cancers bronchiques avaient été détectés dont 8% à petites cellules. Parmi les cancers bronchiques non à petites cellules, 70% étaient de stade IA.

Ces deux études ne sont cependant pas comparatives et à fortiori pas randomisées et ne permettent donc pas de statuer sur la mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique et donc sur l'intérêt du dépistage par scanner de cette pathologie.

En France, l'étude Dépiscan[31] correspond à la phase pilote d'une étude de grande ampleur qui prévoit de randomiser 40 000 sujets. Cette phase pilote randomisée, contrôlée et multicentrique prévoyait d'inclure 1000 sujets fumeurs ou anciens fumeurs âgés de 50 à 75 ans en un an (500 dans le bras scanner hélicoïdal faible dose et 500 dans le bras radiographie thoracique). Finalement, seulement 765 sujets ont été inclus et cela en 26 mois du fait, selon les auteurs, du faible taux d'inclusion par les médecins généralistes et du taux élevé de non-compliance des sujets (19%). Au final, cet essai retrouvait un taux de nodules non calcifiés détectés par le scanner dix fois plus élevé que par la radiographie mais ces résultats sont à interpréter avec précaution au vu des difficultés de recrutement des patients. Les méthodes de recrutement pour l'étude de grande ampleur devront donc d'être précisées avant la mise en route de celle-ci.

D. Classification TNM et classification en stades

1. Classification TNM

Cette classification proposée par Denoix en 1946 est actuellement appliquée à l'ensemble des cancers. Sa première version pour le cancer bronchique a été proposée en 1974 par Mountain puis a été remaniée par ce même auteur en 1986 et 1997. Cette dernière mise à jour est parue dans Chest[4] après son adoption par le American Joint Committee on Cancer et par l'Union Internationale Contre le Cancer.

Cette classification se base sur le volume et l'extension locale de la tumeur primitive (T pour Tumor), sur la dissémination lymphatique (N pour Nodes) et sur la présence de métastases à distance (M pour Metastases). Son objectif est d'identifier des groupes de tumeurs au pronostic et au traitement globalement similaire.

Le tableau ci-dessous présente la classification TNM actuellement en vigueur.

| LA TUMEUR PRIMITIVE | |
|---|--|
| Tx | Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le liquide de lavage bronchique mais non visualisable par l'imagerie ou la fibroscopie bronchique. |
| T0 | Absence de preuve de tumeur primitive. |
| Tis | Carcinome in situ. |
| T1 | Tumeur ≤ 3 cm dans sa grande dimension sans envahissement de la plèvre ou d'une bronche souche. |
| T2 | Tumeur qui présente l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • mesure plus de 3 cm de grand axe, • envahit une bronche souche à plus de 2 cm de la carène, • envahit la plèvre viscérale, • est à l'origine d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive ne concernant pas la totalité du poumon. |
| T3 | Tumeur qui quelle que soit sa taille présente l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • envahit la paroi thoracique (incluant les tumeurs de l'apex), le diaphragme, la plèvre médiastinale ou le péricarde, • envahit la bronche souche à moins de 2 cm de la carène mais sans envahir cette dernière, • associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive intéressant la totalité du poumon. |
| T4 | Tumeur qui quelle que soit sa taille, <ul style="list-style-type: none"> • envahit l'une des structures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ le médiastin, ➤ le cœur ou les gros vaisseaux, ➤ la trachée ou la carène, ➤ l'œsophage, ➤ les vertèbres, • ou s'accompagne d'un épanchement pleural ou péricardique malin ou d'une deuxième localisation tumorale dans le même lobe. |
| LES GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX | |
| Nx | Evaluation impossible des ganglions lymphatiques régionaux. |
| N0 | Pas de métastase ganglionnaire régionale. |
| N1 | Métastase(s) ganglionnaire(s) hilare(s) ou péri bronchique(s) ou intra pulmonaire(s) homolatérale(s) y compris par extension directe de la tumeur primitive. |
| N2 | Métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) médiastinale(s) ou sous-carénaire(s). |
| N3 | Métastase(s) ganglionnaire(s) controlatérale(s) médiastinale(s) ou hilare(s), scalénique(s) homo ou controlatérale(s) ou sus-claviculaire(s). |
| LES METASTASES A DISTANCE | |
| Mx | La présence de métastase(s) à distance ne peut pas être évaluée. |
| M0 | Absence de métastase à distance. |
| M1 | Présence de métastase(s) à distance. |

Tableau n°4 : Classification TNM du cancer bronchique.

Cette classification est encore en cours de modification puisqu'une nouvelle version devrait voir le jour courant 2009.

La sixième édition était fondée sur les données de patients traités pour 82% d'entre eux au MD Anderson Cancer Center et pour les autres dans un autre centre américain réduisant ainsi cette base de données à des renseignements nationaux.

Face à ce constat, un projet de révision de cette classification a été initié par le IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) qui a chargé le CRAB (Cancer Research And Biostatistics office) de développer une base de données internationale de grande taille regroupant des patients traités pour un cancer bronchique.

Plus de 100 000 patients originaires de quatre régions géographiques (Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie) ont été soumis au CRAB et environ 81 000 ont été retenus. Ces patients issus de sources de données variables (registres, essais cliniques, séries chirurgicales) ont été traités entre 1990 et 2000. Le choix de ces dates est basé sur l'absence de modification majeure du traitement en fonction du stade TNM sur cette période et sur le recours de façon standard au scanner pour la stadification de la maladie.

L'article de Rami-Porta[32] traite des propositions concernant les modifications du T. Pour cela 18 198 patients de cette nouvelle base de données ont été étudiés avec un accès pour 15 414 d'entre eux aux données anatomopathologiques.

Une analyse statistique particulière (running log-rank statistic) a permis de définir des valeurs cut-off de taille pour les stades T1 et T2 en fonction desquelles les survies ont été comparées. Ces résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

| | SURVIE MEDIANE EN MOIS | SURVIE A 5 ANS |
|---------------------------|------------------------|----------------|
| pT1 ≤ 2cm (pT1a) | 118 | 71% |
| pT1 > 2cm et ≤ 3cm (pT1b) | 91 | 62% |
| pT2 > 3cm et ≤ 5cm (pT2a) | 56 | 49% |
| pT2 > 5cm et ≤ 7cm (pT2b) | 37 | 40% |
| pT2 > 7cm (pT2c) | 22 | 28% |
| pT3 | 24 | 31% |

Tableau n°5 : Comparaison des survies des CBNPC M0 en fonction de pT quel que soit le type de résection chirurgicale et le statut pN, étude de Rami-Porta.

Cette étude met en exergue une différence significative :

- ✓ entre le pT1a et les pT1b ($p < 0,0001$),
- ✓ entre les pT1b et les pT2a ($p < 0,0001$),
- ✓ entre les pT2a et les pT2b ($p < 0,0001$),
- ✓ entre les pT2b et les pT2c ($p < 0,0001$).

Il n'existe pas de différence entre les pT2c et les pT3 ($p = 0,1597$).

Ces constatations se retrouvent à l'identique dans le sous groupe des patients pN0 avec les mêmes p sauf que dans ce sous groupe, il existe une différence significative entre les pT2c et les pT3 ($p < 0,0176$).

| | SURVIE MEDIANE EN MOIS | SURVIE A 5 ANS |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| pT1 ≤ 2cm (pT1a) | Non rapportée | 77% |
| pT1 > 2cm et ≤ 3cm (pT1b) | 113 | 71% |
| pT2 > 3cm et ≤ 5cm (pT2a) | 81 | 58% |
| pT2 > 5cm et ≤ 7cm (pT2b) | 56 | 49% |
| pT2 > 7cm (pT2c) | 29 | 35% |
| pT3 | 36 | 41% |

Tableau n°6 : Comparaison des survies des CBNPC R0 N0 M0 en fonction de pT, étude de Rami-Porta.

L'analyse s'est aussi intéressée à la survie des tumeurs classées pT4. Les survies médianes et à 5 ans de ces cancers sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

| | SURVIE MEDIANE EN MOIS | SURVIE A 5 ANS |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| pT3 | 24 | 31% |
| pT4 par nodule dans le même lobe | 21 | 28% |
| pT4 par dissémination pleurale | 18 | 11% |
| pT4 par autres facteurs | 15 | 22% |
| pM1 par nodule homolatéral mais dans un lobe différent | 18 | 22% |

Tableau n°7 : Comparaison des survies des CBNPC M0 en fonction de pT quel que soit le type de résection chirurgicale et le statut pN, étude de Rami-Porta.

Ces chiffres aboutissent à une différence significative entre les pT4 par nodule dans le même lobe et les pT4 par autres facteurs ($p=0,0029$) alors qu'il n'existe pas de différence :

- ✓ entre les pT3 et les pT4 par nodule dans le même lobe ($p=0,2838$),
- ✓ entre les pT4 par dissémination pleurale et les pT4 par autres facteurs ($p=0,2904$),
- ✓ entre les pM1 par nodule homolatéral dans un lobe différent et les pT4 par autres facteurs ($p=0,4115$).

Il faut noter que le stade T4 par dissémination pleurale est plus souvent clinique que pathologique (respectivement 471 et 275 cas dans cette étude). Or, la survie médiane de ces T4 cliniques (cT4) est de 8 mois et la survie à 5 ans de 2% alors que celle des cT4 par autres facteurs est de 13 mois avec une survie à 5 ans de 14%. Cela aboutit donc à une différence significative ($p<0,0001$) si l'on tient compte du stade clinique alors qu'il n'en existait pas lors de la comparaison des stades anatomopathologiques.

Au vu de ces constatations, l'auteur propose les modifications suivantes :

- ✓ subdivision du stade T1 en T1a pour les tumeurs de moins de 2 cm et T1b pour celles mesurant entre 2 et 3 cm (puisque'il existe une différence significative de survie entre ces deux groupes),
- ✓ subdivision du stade T2 en T2a pour les tumeurs de 3 à 5 cm et T2b pour les tumeurs entre 5 et 7 cm (puisque'il existe une différence significative de survie entre ces groupes) et les tumeurs T2c correspondant aux tumeurs T2 de plus de 7 cm pourraient être classées T3 vu l'absence de différence significative de survie entre ces deux groupes,
- ✓ reclassement en T3 et non T4 comme actuellement, lorsqu'il existe deux nodules dans un même lobe (puisque'il n'existe pas de différence significative de survie entre les pT4 de ce type et les pT3),
- ✓ reclassement en T4 et non M1 lorsqu'il existe deux nodules dans des lobes différents mais homolatéraux (puisque'il n'existe pas de différence significative entre le pT4 et ces pM1),
- ✓ reclassement des épanchements ou nodules pleuraux et des épanchements péricardiques malins en M1 plutôt qu'en T4 compte tenu d'une survie statistiquement inférieure aux T4.

Les analyses de la même base de données internationale concernant le statut ganglionnaire n'a pas mis en évidence d'arguments en faveur d'une modification des stades N de la classification. En effet, on retrouve des différences nettes de survie en fonction du stade cN ou pN (rapportées dans le tableau ci-dessous) qui suggère donc que ces catégories sont adéquates.

| | SURVIE MEDIANE EN MOIS | SURVIE A 5 ANS |
|-----|-------------------------------|-----------------------|
| pN0 | 77 | 56% |
| pN1 | 34 | 38% |
| pN2 | 21 | 22% |
| pN3 | 12 | 6% |

Tableau n°8 : Survie des CBNPC en fonction du pN, étude de Rami-Porta.

Il semble toutefois exister, dans cette analyse, des différences de survie au sein de ces catégories sans qu'une conclusion claire ne puisse être apportée au vu des faibles effectifs de chaque groupe.

| | SURVIE A 5 ANS |
|--|-----------------------|
| Tumeur avec une zone N1 envahie | 48% |
| Tumeur avec plusieurs zones N1 ou une zone N2 envahies | 34% et 35% |
| Tumeur avec plusieurs zones N2 envahies | 20% |

Tableau n°9 : Survie des CBNPC en fonction du pN1 et pN2 subdivisé, étude de Rami-Porta.

Il existe dans cet échantillon une différence significative de survie :

- ✓ entre les tumeurs qui n'envahissent qu'une seule zone N1 et celles qui envahissent plusieurs,
- ✓ entre les tumeurs qui envahissent plusieurs zones N2 et celles qui n'en envahissent qu'une.

En revanche, on ne retrouve pas de différence significative de survie entre les tumeurs envahissant plusieurs zones N1 ou une seule zone N2.

Comme expliqué précédemment, ces résultats sont à pondérer par les faibles effectifs et nécessitent d'être complétés par des analyses prospectives de plus grande ampleur.

Les propositions de modifications de la classification TNM peuvent donc être résumées dans ce tableau :

| | SELON L'ANCIENNE CLASSIFICATION | SELON LA FUTURE CLASSIFICATION |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Tumeurs ≤ 2cm* | T1 | T1a |
| Tumeurs > 2 et ≤ 3cm* | T1 | T1b |
| Tumeurs > 3 et ≤ 5cm* | T2 | T2a |
| Tumeurs > 5 et ≤ 7cm* | T2 | T2b |
| Tumeurs > 7cm* | T2 | T3 |
| Deux nodules dans un même lobe | T4 | T3 |
| Deux nodules homolatéraux dans des lobes différents | M1 | T4 |
| Epanchement pleural ou péricardique ou nodule pleural malins | T4 | M1 |

Tableau n°10 : Proposition de révision pour la 7^{ème} classification TNM, étude de Rami-Porta.

*en l'absence de critères les surclassant.

2. Classification en stades

Cette classification est à la fois pronostique et thérapeutique, elle a été proposée par Moutain et a été publiée dans Chest en 1997[4].

| STADE | CORRESPONDANCE TNM |
|-------|--|
| 0 | Carcinome in situ |
| IA | T1 N0 M0 |
| IB | T2 N0 M0 |
| IIA | T1 N1 M0 |
| IIB | T2 N1 M0, T3 N0 M0 |
| IIIA | T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0 |
| IIIB | Tous les N3 et les T4 M0. |
| IV | Tous les M1 quels que soient T et N. |

Tableau n°11 : Classification en stades du cancer bronchique selon Moutain.

E. Survie

Les survies en fonction du stade ont été publiées dans Chest en 1997 dans l'article de Mountain[4] et sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

| | POURCENTAGE DE SURVIVANTS | |
|-------|---------------------------|---------|
| | à 2 ans | à 5 ans |
| cIA | 86 | 67 |
| cIB | 76 | 57 |
| cIIA | 70 | 55 |
| cIIB | 56 | 39 |
| cIIIA | 40 | 23 |
| cIIIB | 13 | 5 |
| cIV | 6 | 1 |

Tableau n°12 : Survie à 2 et 5 ans des patients atteints de cancers bronchiques en fonction du stade clinique.

Dans cette étude, on comptait :

- ✓ 47,2% d'adénocarcinomes,
- ✓ 33,9% de carcinomes épidermoïdes,
- ✓ 3,1% de carcinomes à grandes cellules,
- ✓ 11,9% de carcinomes à petites cellules,
- ✓ 3,9% de cancers bronchiques dont le type n'était pas spécifié.

F. Traitement des stades IA à IIIA

1. La chirurgie

Le traitement chirurgical doit toujours être privilégié lorsqu'il est possible en termes d'opérabilité du patient et de résécabilité de la tumeur.

L'opérabilité est définie par la réalisation d'un bilan respiratoire pour prédire au mieux le VEMS postopératoire et d'un bilan cardiologique. Ces critères sont d'abord cliniques mais nécessitent d'être complétés par des examens tels que :

- ✓ un bilan gazeux artériel,
- ✓ des EFR (explorations fonctionnelles respiratoires) complètes (comportant une pléthysmographie et une étude du transfert du monoxyde de carbone),
- ✓ un électrocardiogramme,
- ✓ éventuellement une scintigraphie pulmonaire, une échographie cardiaque et une épreuve d'effort.

La consultation auprès de l'anesthésiste permet ensuite de faire le point sur le reste des comorbidités éventuelles du patient.

La résécabilité est, quant à elle, liée au stade de la maladie. Ainsi, les cancers bronchiques non résécables sont caractérisés par l'un des critères suivants :

- ✓ le statut N3,
- ✓ le statut T4 sauf quelques T4 N0 sélectionnés,
- ✓ le statut métastatique sauf en cas de résécabilité thoracique et d'une métastase cérébrale ou surrénalienne unique résécable elle aussi.

Les cancers bronchiques potentiellement résécables correspondent donc aux stades I, II et IIIA essentiellement.

La chirurgie, lorsqu'elle a été retenue, se doit d'être carcinologiquement satisfaisante et doit pour cela comporter une exérèse anatomique lobaire ou pulmonaire et un curage ganglionnaire médiastinal homolatéral.

Au décours de la chirurgie, il est nécessaire de discuter d'un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

2. La chimiothérapie adjuvante

Les recommandations récentes de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology)[5] basées sur une revue de la littérature préconisent une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine, en standard, pour les CBNPC après résection chirurgicale carcinologiquement satisfaisante des stades IIA, IIB ou IIIA.

Aucune recommandation n'aborde la conduite à tenir pour les tumeurs dont la résection est incomplète que ce soit microscopiquement (ce qui correspond à une résection R1) ou macroscopiquement (résection R2) car les essais de chimiothérapie adjuvante n'incluaient pas ces patients. De même, l'ASCO n'a pas édité de recommandation sur l'utilisation de l'UFT (Uracil-Tegafur) en adjuvant car les essais testant ce traitement ont tous été menés dans des populations japonaises et les résultats n'ont jamais été confirmés dans des populations occidentales.

Enfin, les patients de plus de 75 ans peu inclus, eux aussi, dans les essais ne font pas l'objet de recommandations particulières.

Les publications qui ont permis d'aboutir à ces recommandations vont être analysées ci-dessous.

a. Les essais cliniques

i. Les essais conduits avant 2000

Avant 2000, les résultats des études de chimiothérapie adjuvante se sont révélés décevants puisqu'ils n'ont pas apporté la preuve d'un bénéfice en survie.

Le tableau n°13 résume ces études.

| | EFFECTIF | TYPE DE CHIMIOTHERAPIE | STADES | SURVIE GLOBALE | SURVIE SANS RECIDIVE | SOUS GROUPES |
|-----------------------------|----------|------------------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------------|---|
| Niiranen[33] JCO 1992 | 110 | CAP, 6 cycles | T1, T2, T3 N0 | NS | NS | DS en survie globale pour le stade T2N0 |
| Feld[34] JNCI 1993 | 269 | CAP, 4 cycles | T1 N1, T2 N0 | NS | NS | - |
| Ohta[35] JTCS 1993 | 209 | CDDP+VDS | III | NS | NS | - |
| Figlin[36] Chest 1994 | 188 | CAP immédiatement ou différé | II, III | NS | NS | - |
| Wada[37] EJCS 1999 | 225 | CDDP+VDS+MMC puis UFT | T1, T2 N0, N1 | bénéfice absolu de 5,7% mais NS | NS | DS en survie globale pour le stade T1N0 |

Tableau n°13 : Caractéristiques des études de chimiothérapie adjuvante avant 2000.

Abréviations : NS : différence non significative ; DS : différence significative.

L'étude monocentrique de Niiranen[33] a inclus, entre 1982 et 1987, 110 patients opérés d'un CBNPC de stade T1 à T3N0. Ces patients ont été randomisés dans les 4 à 6 semaines post opératoires soit dans le bras surveillance pour 56 d'entre eux, soit dans le bras chimiothérapie par 6 cycles de CAP (400mg/m² de cyclophosphamide à J1, 40mg/m² d'adriamycine à J1 et 40mg/m² de cisplatine à J1, J1=J28). La compliance à la chimiothérapie dans cet essai a été faible puisque 70% des patients ont reçu au moins trois cycles mais seulement 57% ont reçu le traitement complet et ceci essentiellement du fait d'une mauvaise tolérance digestive avec quasiment 30% de refus de traitement de la part des patients. En effet, si la toxicité hématologique n'a pas été un frein à la réalisation du traitement, la toxicité non hématologique et en particulier les vomissements de grade 3-4 ont concerné 44% des patients. Les résultats sur la survie globale à 5 ans ne sont pas statistiquement différents entre les deux bras (67% dans le bras chimiothérapie versus 56% dans le bras surveillance, p=0,05). Il existerait un avantage en survie pour les patients avec une tumeur classée T2 (p=0,002).

L'étude de Feld[34] a comparé 4 cycles de CAP à l'absence de traitement post opératoire. La même chimiothérapie que dans l'étude de Niiranen[33] était donc utilisée mais avec des doses de cisplatine de 60mg/m² au lieu de 40 et des cycles réalisés toutes les 3 semaines plutôt que toutes les 4 semaines. On comptait 269 patients dans cette étude et pas de différence significative en termes de survie globale ou sans récurrence. La compliance était

encore une fois médiocre du fait de la toxicité digestive avec seulement 53% des patients du bras chimiothérapie qui ont pu recevoir les 4 cycles et parmi eux seulement 57% à dose pleine.

L'étude de Ohta[35], publiée la même année, a randomisé 209 patients opérés d'un CBNPC de stade III. Ils étaient inclus soit dans le bras chimiothérapie par cisplatine et vindésine soit dans le bras surveillance. Là encore, aucune différence significative en survie globale (35% de survie à 5 ans dans le bras chimiothérapie versus 41% dans le bras surveillance) ou sans récurrence (37% à 3 ans dans le bras chimiothérapie versus 42% dans le bras surveillance) n'a été mise en évidence entre les groupes.

L'étude de Figlin[36] comparait une chimiothérapie immédiate, c'est-à-dire, réalisée dans les 35 jours post opératoires à une chimiothérapie retardée administrée à la première récurrence pour des patients opérés d'un CBNPC de stade II ou III (à l'exclusion des T4 par épanchement pleural malin). Il convient de préciser que parmi les stades II de la classification en vigueur au moment de l'étude, on retrouvait les T3 N1 et les T1, T2, T3 N2 actuellement classés en stades III. La chimiothérapie correspondait à 4 cycles de CAP aux mêmes doses que dans l'étude de Feld[34] mais les cycles duraient 28 jours et non 21. Parmi les 188 patients randomisés, 94 l'ont été dans le bras chimiothérapie immédiate et autant dans le bras de traitement retardé. A la récurrence, s'il s'agissait d'une récurrence locale, les patients recevaient une radiothérapie et s'il s'agissait d'une rechute systémique, les patients du bras « traitement retardé » recevaient la chimiothérapie de type CAP alors que ceux traités en adjuvant étaient sortis du protocole. Une fois de plus, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative de survie globale et de survie sans récurrence entre les deux groupes.

Enfin, l'étude de Wada[37] se proposait de comparer une chimiothérapie adjuvante à une surveillance en post opératoire d'une résection carcinologiquement satisfaisante d'un CBNPC de stade I ou II. La chimiothérapie testée comportait deux phases, l'une intraveineuse avec du cisplatine, de la vindésine et de la mitomycine et l'autre orale, après les deux cycles de chimiothérapie intraveineuse, par UFT (Uracile + Tégafur) pendant un an. Les inclusions ont eu lieu entre août 1988 et juillet 1990 et 225 patients ont été randomisés (116 dans le

bras surveillance et 109 dans le bras chimiothérapie). Les survies globale et sans récurrence à 5 ans n'étaient pas significativement différentes entre les deux bras de traitement ($p=0,39$ et $p=0,46$ respectivement). Il ressortait seulement une différence pour le sous groupe des stades IA dont la survie à 5 ans était de 75,3% en l'absence de chimiothérapie adjuvante et de 90,7% lorsqu'elle était réalisée soit une différence significative avec un $p=0,03$. Ce résultat semble cependant très difficile à interpréter au vu du résultat négatif sur l'objectif principal et de l'absence de stratification prévue au départ.

ii. Les essais conduits depuis 2000

| | EFFECTIF | STADES | CHIMIOThERAPIE | DOSE DE PLATINE | RADIOTHERAPIE | SG | p pour SG | SSP | SOUS GROUPES | DECES TOXIQUES |
|---|----------|--------------------------|---|--|--|---|--------------------|--|--|----------------|
| ALPI[38] Scagliotti 2003, JNCI | 1209 | I à IIIA | (CDDP+MMC+VDS) 3 cycles 34% de traitement complet | 100mg/m ² à J1 ; J1=J21 | Autorisée post CT 30% des patients (22% en totalité) | NS | 0,589 | NS | Pas de différence selon le stade | 0 |
| BLT[39] Waller 2004, EJCS | 307* | I à III | (CDDP+MMC+IFO ou VBT) ou (CDDP+VDS ou VNB) 3 cycles 40% de traitement complet | 50mg/m ² à J1 ; J1=J21 dans le bras 3 drogues 80mg/m ² à J1 ; J1=J21 dans le bras 2 drogues | Autorisée post CT 14% des patients | NS | 0,90 | NS | Pas de différence selon le stade | 3% |
| IALT[40, 41] Arriagada 2004, NEJM | 1867 | I à III | (CDDP+VDS ou VBT ou VNB ou VP16) 3 ou 4 cycles 73,8% ont reçu au moins 240mg/m ² | 100 à 120mg/m ² quand 3 cycles 80 à 100mg/m ² quand 4 cycles | Autorisée post CT 25% des patients | Bénéfice absolu=4,1% à 5 ans puis NS à 7,5 ans | <0,03 puis 0,10 | Bénéfice absolu de 5,1% à 5 ans et reste positif à 7,5 ans | Bénéfice pour les stades III | 0,8% |
| JBR-10[7, 42] Winton 2005, NEJM | 482 | IB et II sauf T3N0 | (CDDP+VNB) 4 cycles 48% de CDDP complet | 50mg/m ² à J1 et J8 ; J1=J28 | Non | Bénéfice absolu=15% à 5 ans | 0,04 | Bénéfice absolu de 12% à 5 ans | Bénéfice pour les stades II et IB ≥ 4cm | 0,8% |
| ANITA 01[43] Douillard 2006, Lancet oncology | 840 | IB à IIIA | (CDDP+VNB) 4 cycles 50% de traitement complet | 100mg/m ² à J1 ; J1=J28 | Autorisée pour les N+ post CT 28% des patients | Bénéfice absolu=8,6% à 5 ans, 8,4% à 7 ans | 0,017 | Bénéfice absolu de 5,5% à 5 ans | Bénéfice pour les stades II et IIIA | 2% |
| Kato[6] 2004, NEJM | 999 | I | UFT 2 ans 61% de traitement complet | 0 | Non | Bénéfice absolu=3% à 5 ans | 0,04 | NS | Bénéfice pour les stades IB | 0 |
| Roselli[44] 2006, Int J Cancer | 140 | IB | (CDDP+VP16) 6 cycles 63% de traitement complet | 100mg/m ² à J1 | Non | Bénéfice absolu=24% à 10 ans | 0,02 | Bénéfice absolu de 25% à 10 ans | - | 0 |
| CALGB9633[45] Strauss 2004, JCO | 344 | IB | (Carbo+TXL) 4 cycles 57% de traitement complet | Carboplatine AUC 6 à J1 ; J1=J21 | Non | NS | 0,125 | NS | Bénéfice pour les IB ≥ 4cm | 0 |

Tableau n°14 : Etudes de chimiothérapie adjuvante depuis 2000.

*les 59 patients avec résection incomplète de leur tumeur, les 2 patients non opérés et les 13 patients qui ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante ont été exclus.

L'étude de Scagliotti[38] a inclus 1209 patients traités dans 66 centres italiens et 6 centres européens entre janvier 1994 et janvier 1999. Ils étaient randomisés entre un bras chimiothérapie adjuvante (mitomycine C 8mg/m² à J1 + vindésine 3mg/m² à J1 et J8 + cisplatine 100mg/m² à J1) et un bras surveillance. La survie globale, objectif principal, était de 55,2 mois dans le bras chimiothérapie versus 48 mois dans le bras surveillance soit une différence non statistiquement significative (HR=0,96 ; IC95% : 0,81 à 1,13, p=0,589). De même, la survie sans progression ne s'est pas révélée différente entre les deux groupes (HR=0,89 ; IC95% : 0,76 à 1,03, p=0,128). Ce traitement était assez mal toléré puisque seulement 69% des patients ont reçu les trois cycles (n=350) de chimiothérapie et parmi eux plus de la moitié (n=177) a eu des adaptations de posologie. La négativité de cet essai pourrait être en partie liée à sa fermeture prématurée (à 93% de l'échantillon planifié) en raison d'un faible taux d'inclusion dans les 6 derniers mois.

L'essai anglais de Waller[39] a randomisé 307 patients traités dans 52 centres du Royaume-Uni et 4 au-delà entre novembre 1995 et novembre 2001. Quatre protocoles de chimiothérapie adjuvante étaient autorisés :

- ✓ 3% des patients ont reçu cisplatine (80mg/m² J1) + vindésine (3mg/m² J1 J8),
- ✓ 22% cisplatine (80mg/m² J1) + vinorelbine (30mg/m² J1 J8),
- ✓ 33% cisplatine (50mg/m² J1) + mitomycine C (6mg/m² J1) + ifosfamide (3g/m² J1),
- ✓ 43% cisplatine (50mg/m² J1) + mitomycine C (6mg/m² J1) + vinblastine (6mg/m² J1).

Cet essai n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale (HR=1,02 ; IC95% : 0,77 à 1,35, p=0,90) et de survie sans progression (HR=0,97 ; IC95% : 0,74 à 1,26, p=0,81) entre le groupe surveillance et le groupe chimiothérapie et ce quel que soit le stade de la maladie. Cette étude n'était probablement pas assez puissante pour pouvoir détecter une différence significative (puissance de 20% pour détecter une différence de 5% en survie).

L'étude IALT[40] a été menée dans 33 pays (148 centres) de février 1995 à décembre 2000. Elle testait 4 protocoles de chimiothérapie à base de cisplatine (80 à 120mg/m² fonction du

nombre de cycles) associé à une deuxième drogue répartie comme suit :

- ✓ 6% des patients recevaient de la vindésine,
- ✓ 11% de la vinblastine,
- ✓ 27% de la vinorelbine,
- ✓ et 56% de l'étoposide.

A 5 ans, la survie globale était statistiquement plus longue dans le bras chimiothérapie (44,5% versus 40,4%, HR=0,86 ; IC95% : 0,76 à 0,98, p<0,03) et il en était de même pour la survie sans progression. L'analyse de sous groupe était en faveur d'un bénéfice pour les stades III exclusivement. Cependant, l'actualisation de cette étude publiée en 2008[41] avec un suivi médian de 7,5 ans ne retrouve plus de bénéfice sur la survie globale (HR=0,91 ; IC95% : 0,81 à 1,02, p=0,10) alors qu'il persiste un bénéfice en survie sans progression (HR=0,88 ; IC95% : 0,78 à 0,98, p=0,02). L'auteur explique ces résultats par un surcroît de mortalité tardive en rapport avec la toxicité à long terme de la chimiothérapie qui pourrait être majorée dans cette population de patients porteurs, en général, de nombreuses comorbidités.

L'étude de Winton[7] a été menée entre juillet 1994 et avril 2001 au Canada et aux Etats-Unis. Elle a randomisé 482 patients entre 4 cycles de chimiothérapie par cisplatine (50mg/m² à J1 J8) + vinorelbine (25mg/m² à J1 J8 J15 J21), J1=J28 et une surveillance postopératoire. Environ un an après le début des inclusions (en août 1995), un amendement a diminué la dose de vinorelbine de 30 à 25mg/m² compte tenu de la toxicité hématologique et seuls 18 patients ont reçu 30mg/m². La survie globale est statistiquement plus longue dans le groupe chimiothérapie (94 mois versus 73 mois ; HR=0,69 ; IC95% : 0,52 à 0,91, p=0,04), ce qui correspond à un bénéfice absolu de 15% à 5 ans (69% versus 54%, p=0,03). De même, la survie sans progression est statistiquement différente entre les deux groupes (61% dans le bras chimiothérapie versus 49%, HR=0,60 ; IC95% : 0,45 à 0,79, p<0,001). Enfin, l'analyse de sous groupes ne retrouve pas de bénéfice pour les stades IB (p=0,79) alors qu'il existe pour les stades II (p=0,004). L'actualisation de cette étude à 9,3 ans publiée récemment sous forme d'abstract[42] montre la persistance du bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale (HR=0,78 ; IC95% : 0,61 à 0,99, p=0,04) et la survie sans progression (HR=0,73 ; IC95% : 0,55 à 0,97, p=0,03). Ce bénéfice est retrouvé pour les stades II (HR=0,68 ; IC95% : 0,5 à 0,92, p=0,01 pour les N1 et HR=1,03 ; IC95% : 0,7 à 1,52, p=0,87 pour les N0) et pour les

stades I de plus de 4cm. Il n'existe pas d'augmentation du risque de décès par d'autres causes que le cancer dans le bras chimiothérapie ($p=0,62$).

L'étude ANITA 01[43] a été conduite dans 101 centres de 14 pays entre décembre 1994 et décembre 2000. Elle randomisait les patients entre un bras chimiothérapie par cisplatine ($100\text{mg}/\text{m}^2$ à J1) + vinorelbine ($30\text{mg}/\text{m}^2$ à J1 J8 J15 J22), J1=J28 et un bras surveillance. La survie globale, objectif principal, est statistiquement supérieure dans le bras chimiothérapie avec une survie médiane de 65,7 mois versus 43,7 mois dans le bras surveillance ($\text{HR}=0,80$; IC95\% : 0,66 à 0,96, $p=0,017$) soit un bénéfice absolu de 8,4% à 7 ans. De même, la survie sans progression est statistiquement différente entre les deux groupes ($\text{HR}=0,76$; IC95\% : 0,64 à 0,91, $p=0,002$). Les analyses de sous groupes retrouvent une différence significative pour les stades IIIA et II mais pas pour les stades IB.

Par ailleurs, trois essais prospectifs, randomisés et contrôlés ont testé la chimiothérapie adjuvante spécifiquement pour les tumeurs de stade IB :

- ✓ l'étude de Roselli[44] parue en 2006 dans l'International Journal of Cancer,
- ✓ l'étude CALGB 9633[45] dont la dernière publication date de janvier 2009 dans le Journal of Clinical Oncology,
- ✓ et l'étude de Kato[6] parue en 2004 dans le New England Journal of Medicine.

L'étude de Roselli[44] a randomisé entre janvier 1988 et décembre 1994 tous les types histologiques de CBNPC de stade IB entre 6 cycles de chimiothérapie de type cisplatine ($100\text{mg}/\text{m}^2$ à J1) + étoposide ($120\text{mg}/\text{m}^2$ de J1 à J3), J1=J28 et chirurgie seule. Seuls 140 patients ont été inclus, 63% ont reçu la dose totale de chimiothérapie prévue par le protocole et le suivi médian a été de 10 ans. On observe un bénéfice absolu en survie globale et en survie sans progression de 24 et 25% à 10 ans respectivement. En revanche, le sous groupe de patients avec résection chirurgicale minimale, correspondant à une résection atypique n'emportant pas au minimum un lobe, ne semble pas bénéficier de la chimiothérapie en termes de survie globale à 10 ans. Aucun décès toxique n'est à noter dans cette étude et on dénombre 23% de toxicité de grade 3 correspondant à des symptômes digestifs à type de nausées ou de vomissements mais jamais à une neutropénie. Les résultats de cet essai sont surprenants et doivent donc être pris avec précaution du fait :

- ✓ de l'importance jamais observée jusqu'alors, du bénéfice en survie globale,
- ✓ du faible effectif de l'étude,
- ✓ de son caractère monocentrique.

Le deuxième essai qui a étudié spécifiquement la chimiothérapie adjuvante dans le cadre des CBNPC de stade IB est l'étude CALGB 9633 (Cancer and Leukemia Group B 9633)[45]. Elle a inclus 344 patients entre septembre 1996 et novembre 2003 et avait pour objectif principal la comparaison de la survie globale des patients traités par chirurgie seule à celle des patients traités par chirurgie et chimiothérapie adjuvante de type carboplatine (AUC 6 à J1) + Taxol (200mg/m² à J1) administrée toutes les trois semaines pour quatre cycles. En novembre 2003, il existait un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, avec un suivi médian de 36 mois à ce moment là, ce qui a conduit à arrêter prématurément l'essai comme cela était spécifié dans le protocole (cette analyse intermédiaire était prévue avec utilisation de la fonction de dépense alpha de Lan-DeMets). La différence entre les deux groupes n'était alors plus significative à 6 ans aussi bien en survie globale qu'en survie sans progression. Cette non significativité trouve probablement son explication dans l'une des raisons suivantes :

- ✓ l'arrêt prématuré, qui a diminué la puissance de l'étude,
- ✓ l'utilisation du carboplatine qui n'est peut-être pas aussi efficace que le cisplatine comme c'est le cas en situation métastatique,
- ✓ la réelle absence de bénéfice pour les tumeurs de stade IB.

Seule l'analyse du sous groupe de patients avec une tumeur de taille supérieure ou égale à 4cm montre un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en survie globale (risque relatif ou RR=0,69 ; IC90% : 0,48-0,99) et en survie sans progression (RR=0,69 ; IC90% : 0,49-0,97). Ces analyses de sous groupes doivent cependant être interprétées avec une grande prudence dans le cadre d'un essai non concluant sur l'objectif principal et parce qu'elles conduisent inexorablement à une inflation du risque alpha en l'absence de stratification définie « a priori » dans le protocole. De plus, le cut-off à 4cm est difficile à intégrer dans le raisonnement surtout depuis les travaux sur la nouvelle classification TNM qui n'utilisent pas cette valeur pour distinguer les tumeurs de pronostic différent mais les chiffres de 2, 3, 5 et 7cm.

Enfin, l'essai de Kato[6] comparait une chimiothérapie adjuvante par UFT (250mg/m²/jour) pendant deux ans à une surveillance simple avec pour objectif principal la survie globale. Entre janvier 1994 et mars 1997, 999 patients ont été inclus dont 61% ont reçu la dose totale de chimiothérapie. Le suivi médian était de 6 ans. Le bénéfice absolu à 5 ans est de 3% avec une toxicité acceptable puisqu'aucune toxicité de grade 4 n'a été observée et que seulement 2% de toxicité (selon les critères japonais) de grade 3 ne correspondant jamais à une neutropénie ont été retrouvés. Une analyse de sous groupe prévu par le protocole a mis en évidence une différence significative de survie globale à 5 ans pour les tumeurs de stade IB (p=0,005) mais pas pour les tumeurs de stade IA (p=0,87). La survie sans progression, quant à elle, n'était pas statistiquement différente entre ces deux groupes. Il reste à préciser que cet essai n'a pas été réalisé en intention de traiter puisque vingt patients randomisés n'ont pas été inclus dans l'analyse même si l'auteur note que l'analyse de survie reste significative avec les 999 patients.

iii. L'avenir

De nouvelles molécules associées à une meilleure sélection des patients pourraient contribuer à augmenter le bénéfice en survie des traitements adjuvants.

D'autres drogues telles que le pemetrexed (Alimta®) ou le S1 (un autre dérivé du 5FU) sont actuellement testées en phase adjuvante. C'est aussi le cas de certaines thérapeutiques ciblées telles que des anti-VEGF comme le bevacizumab (Avastin®) ou le pazopanib et des anti-EGFR comme l'erlotinib (Tarceva®). Enfin, des essais de vaccinothérapie avec, par exemple, des anti-MAGE-A3 sont en cours.

A terme, les traitements proposés seront probablement sélectionnés selon l'expression ou non de facteurs moléculaires pronostiques et/ou prédictifs de chaque tumeur, conduisant à un traitement personnalisé.

b. Les méta-analyses

| | EFFECTIF | TYPE DE META ANALYSE | TYPE DE CHIMIOTHERAPIE | SURVIE GLOBALE | DECES TOXIQUE | ANALYSE DE SOUS GROUPES |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|--|-----------------------|---------------|-------------------------------------|
| NSCCCG[46] 1995 BMJ | 14 essais 4357 patients | Sur données individuelles | A base d'alkylants ou d'UFT ou de CDDP | NS | Non rapporté | Non rapporté |
| Sedrakyan[47] 2004 JTCS | 19 essais 7200 patients | Sur données publiées | A base de CDDP ou d'UFT | HR=0,87 p<0,0001 | Non rapporté | Bénéfice avec le CDDP et avec l'UFT |
| Hotta[48] 2004 JCO | 11 essais 5716 patients | Sur données publiées | A base de CDDP ou d'UFT | HR=0,872 p=0,001 | 0,6% | Bénéfice avec le CDDP et avec l'UFT |
| Hamada[49] 2005 JCO | 6 essais 2003 patients | Sur données individuelles | A base d'UFT | HR=0,74 p=0,001 | Non rapporté | Non rapporté |
| Stewart[50] 2007 abstract | 30 essais 8147 patients | Sur données individuelles | A base de CDDP et/ou UFT | HR=0,86 p<0,000001 | Non rapporté | Bénéfice avec le CDDP et avec l'UFT |
| Pignon[51] 2007 JCO | 5 essais 4584 patients | Sur données individuelles | A base de CDDP | HR=0,81 p<0,005 | 0,9% | Bénéfice pour les stades II et III |

Tableau n°15 : Caractéristiques des méta-analyses traitant de la chimiothérapie adjuvante des CBNPC.

Tous les Hazard Ratio (HR) décrits sont inclus dans l'intervalle de confiance.

Abréviations : NS : différence non significative.

La première étude qui a évoqué un avantage potentiel de la chimiothérapie adjuvante est la méta-analyse publiée en 1995 dans le British Medical Journal par le Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group[46]. Cette méta-analyse a exploité les données individuelles actualisées de 9387 patients issus de 52 essais randomisés dont les périodes d'inclusion s'étalaient du 1^{er} janvier 1965 au 31 décembre 1991. Seize essais comparaient la chirurgie seule (carcinologiquement satisfaisante) à la même chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante réalisée dans les six semaines postopératoires. Parmi ces études, 8 testaient une chimiothérapie à base de cisplatine, 5 une chimiothérapie à base d'agents alkylants et 3 un traitement comportant de l'UFT. La chimiothérapie à base de cisplatine semble avoir un effet positif avec un bénéfice absolu de 5% à 5 ans en survie globale sans que le seuil de significativité soit atteint (HR=0,87, IC95% de 0,74 à 1,02 ; p=0,08). Il se dessine aussi dans cette étude une tendance en faveur d'une chimiothérapie à base d'UFT sans qu'aucune conclusion ne puisse être faite en raison de l'absence de significativité et du faible effectif de patients dans ce sous groupe. Enfin, aucun bénéfice n'est retrouvé lorsque la chimiothérapie est à base d'alkylants. Malgré l'absence de significativité, ces résultats ont tout de même

encouragé la réalisation d'autres essais qui ont été à l'origine de nouvelles méta-analyses comparant la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine ou d'UFT à une surveillance.

Celle de Sedrakyan[47] a été publiée en 2004 et regroupait 19 essais soit 7200 patients correspondant aux 12 essais de la méta-analyse de 1995 et à 7 nouveaux essais publiés entre 1995 et 2004 (qui représentaient 2456 patients dans le bras chimiothérapie et 2432 patients dans le bras contrôle). Le bénéfice de la chimiothérapie exprimée en diminution de la mortalité à 5 ans était alors de 13% (HR=0,87 ; IC95% : 0,81 à 0,93, p<0,0001). Une analyse de sous groupe permet de faire la distinction entre le bénéfice obtenu grâce à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et celui d'une chimiothérapie à base d'UFT. Pour la chimiothérapie à base de cisplatine, quatre nouveaux essais se sont ajoutés à ceux de la méta-analyse de 1995 permettant d'obtenir une significativité en termes de bénéfice absolu à 5 ans de 4% (HR=0,89 ; IC95% : 0,82 à 0,96, p=0,003). Pour la chimiothérapie à base d'UFT, les trois nouvelles études ont aussi permis d'obtenir un bénéfice absolu à 5 ans significatif de 3,5% (HR=0,83 ; IC95% : 0,73 à 0,95, p=0,006).

La différence de bénéfice entre ces deux types de chimiothérapie pourrait s'expliquer par une plus grande fréquence des tumeurs de stade I dans les essais testant l'UFT et donc une plus faible mortalité à 5 ans dans le bras contrôle (80% de survie à 5 ans pour les bras contrôle des essais avec UFT versus 45% pour les bras contrôle des essais avec cisplatine).

La deuxième méta-analyse publiée en 2004 est celle de Hotta[48]. Elle regroupe les essais randomisés, testant la chimiothérapie adjuvante dans le CBNPC, publiés après la méta-analyse de 1995 (donc après 1992) et jusqu'en 2004. Cela correspond à 11 essais et 5716 patients. On retrouve un avantage en survie globale en faveur de la chimiothérapie adjuvante (HR=0,872 ; IC95% : 0,805 à 0,944, p=0,001). Ce bénéfice existe à la fois pour la chimiothérapie à base de cisplatine (HR=0,891 ; IC95% : 0,815 à 0,975, p=0,012) et pour la chimiothérapie par UFT seul (HR=0,799 ; IC95% : 0,668 à 0,957, p=0,015). Par ailleurs, la toxicité reste limitée avec 0,6% de décès toxique ce qui équivaut à 16 cas et 14% de neutropénie de grade 4 avec la chimiothérapie à base de cisplatine.

La méta-analyse d'Hamada[49] publiée en 2005 a inclus tous les essais randomisés comparant une chimiothérapie adjuvante par UFT seul à une surveillance post opératoire

pour des CBNPC totalement réséqués de stade I à III conduits sur la période s'étendant de décembre 1985 à mars 1997. Les essais ou les bras des essais qui testaient une chimiothérapie intraveineuse suivie de l'administration d'UFT étaient exclus. Six essais conduits par 5 groupes japonais ont été inclus dans cette méta-analyse regroupant 1002 patients dans le bras contrôle et 1001 dans le bras traitement. La survie globale s'avère statistiquement différente entre les deux bras (HR=0,74 ; IC95% : 0,61 à 0,88, p=0,001). Il faut cependant préciser que cette étude ne regroupait que des essais japonais avec plus de 80% d'adénocarcinomes qui étaient le plus souvent de stade I (95%) et que la population était composée de presque 50% de femmes. Ces résultats sont donc difficilement applicables à une population occidentale en raison des caractéristiques des tumeurs et des différences potentielles sur le plan pharmacogénétiques entre les japonais et les non japonais.

La méta-analyse de Stewart du Medical Research Council[50] est basée sur des données individuelles. Elle a regroupé 30 essais randomisés (équivalent à 8147 patients) qui testaient une chimiothérapie adjuvante versus une chirurgie seule. Parmi les 30 essais, 15 utilisaient une chimiothérapie à base de cisplatine sans UFT, 8 une chimiothérapie à base d'UFT sans cisplatine et 7 une chimiothérapie à base de ces deux molécules. Les essais qui utilisaient les agents alkylants au long court ont été exclus de cette méta-analyse au vu des résultats de 1995. Il existe alors un bénéfice absolu de la chimiothérapie sur la survie à 5 ans de 4% (HR=0,86 ; IC95% : 0,81 à 0,93, p<0,000001). Ce bénéfice se retrouve aussi pour la survie sans récurrence qu'elle soit locale (HR=0,76 ; IC95% : 0,66 à 0,87) ou à distance (HR=0,83 ; IC95% : 0,74 à 0,93) avec un bénéfice plus important pour la récurrence locale. Cet effet n'est pas dépendant du type de chimiothérapie, de l'âge, du sexe ou du type histologique.

Enfin, cinq essais (ALPI, BLT, IALT, NCIC-CTG JBR-10, ANITA-01) ont été poolés dans l'étude LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)[51] qui incluait tous les essais randomisés de plus de 300 patients, conduits après la méta-analyse de 1995 et jusqu'en 2006. Ces essais devaient comparer soit une chimiothérapie à base de cisplatine à une surveillance soit une chimiothérapie à base de cisplatine et une radiothérapie adjuvantes à une radiothérapie adjuvante exclusive. Les essais qui évaluaient d'autres chimiothérapies adjuvantes que celle citée précédemment ou qui testaient une radiothérapie concomitante ont été exclus. Au

total, cette analyse a regroupé 4584 patients avec un suivi médian de 62,4 mois. Presque un tiers d'entre eux a reçu de la radiothérapie et la compliance à la chimiothérapie a été correcte puisque 59% des patients du bras expérimental ont reçu au moins 240mg/m² de cisplatine. Cette étude retrouve un bénéfice absolu en survie globale de 5,4% à 5 ans et en survie sans progression de 5,8% à 5 ans. L'analyse des sous groupes semble montrer que la chimiothérapie serait efficace pour les tumeurs de stade II et III, qu'elle serait inefficace pour les stades IB et même délétère pour les stades IA. Les patients avec un Performans Status à 2 ne paraissent pas bénéficier non plus de ce traitement. Enfin, 0,9% de décès toxiques sont rapportés et 32% de toxicité de grade 4 correspondant pour l'essentiel à des neutropénies (28%).

c. Conclusion

En définitive, pour les stades IA la chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée car trop peu de patients ont été inclus dans les essais (environ 350) ce qui rend les résultats peu fiables, d'autant que :

- ✓ dans les deux grandes études positives de chimiothérapie adjuvante (ANITA[43] et JBR-10[7]), ils n'étaient pas inclus ,
- ✓ l'analyse de sous groupes de l'étude IALT[40] ne retrouve pas d'argument en faveur d'un bénéfice pour ce stade,
- ✓ les études ALPI[38] et BLT[39], non concluantes sur l'objectif principal, n'ont pas réussi à mettre en évidence de bénéfice quel que soit le stade de la maladie,
- ✓ et surtout, dans l'analyse poolée LACE[51], il n'existe pas de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante qui apparaît même délétère pour ce stade.

Pour les tumeurs de stades IB, plusieurs études montrent un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à savoir :

- ✓ l'étude de Roselli[44] avec les réserves émises plus haut,
- ✓ les études de Kato[6] et de Hamada[49] qui testaient l'UFT, molécule qui n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché en Europe et qui n'a jamais été testée sur des populations occidentales,
- ✓ la méta-analyse de Stewart[50] qui retrouve un bénéfice pour ce stade mais ce résultat est à pondérer par la proportion importante d'essais asiatiques inclus avec

un taux disproportionné de femmes porteuses d'adénocarcinomes et traitées à base d'UFT,

- ✓ l'étude CALGB 9633[45], négative sur l'objectif principal, semble retrouver par l'analyse de sous groupes un bénéfice pour les tumeurs de ce stade qui mesureraient plus de 4cm tout comme l'actualisation de l'étude de Winton[7].

Face à ces études qui évoquent un bénéfice pour ce stade, trois grands travaux bien menés méthodologiquement et testant la chimiothérapie à base de cisplatine (ANITA[43], JBR-10[7] et LACE[51]) ne retrouvent pas de bénéfice pour les stades IB ce qui a donc abouti à l'absence de recommandation d'un tel traitement par l'ASCO pour ces tumeurs.

Pour les tumeurs de stades II et IIIA, les résultats concordants des essais ANITA[43], JBR-10[7] (positive pour les stades II mais où les stades III n'étaient pas inclus) et des méta-analyses LACE[51] et Stewart[50] ont abouti à la recommandation de la chimiothérapie adjuvante pour ces stades.

Le type de chimiothérapie retenu par les recommandations de l'ASCO est une chimiothérapie à base de cisplatine. En effet, la chimiothérapie à base d'alkylants n'apporte aucun bénéfice dans la méta-analyse de 1995[46] et est même délétère avec une augmentation du risque de décès de 15% correspondant à un détriment absolu de 5% à 5 ans.

Le doublet n'est pas défini de manière évidente mais il semble que la vinorelbine soit intéressante au vu des études ANITA 01[43] et JBR-10[7], inclus dans la méta-analyse LACE[51] et qui testaient cette association.

Par ailleurs, le rythme de cette chimiothérapie peut être guidé par l'étude de Gebbia[52] publiée en 2008 dans Lung Cancer. Cet essai a testé chez des patients porteurs d'un CBNPC de stade IIIB ou IV en première ligne de traitement une chimiothérapie à base de cisplatine et de vinorelbine selon les deux modalités présentées dans le tableau n°16.

| | VINORELBINE | | CISPLATINE | | INTERVALLE ENTRE DEUX CURES |
|--------------------------|---------------------|-----------|----------------------|------|-----------------------------------|
| | posologie | date | posologie | date | |
| Schéma 1 hebdomadaire | 25mg/m ² | J1, 8, 15 | 100mg/m ² | J1 | 4 semaines |
| Schéma 2 | 30mg/m ² | J1, 8 | 80mg/m ² | J1 | 3 semaines |

Tableau n°16 : Schéma de l'étude de Gebbia.

Cette étude met en évidence une moindre toxicité du schéma 2 qui reste tout aussi efficace comme le montre le tableau ci-dessous :

| | SCHEMA 1 HEBDOMADAIRE | SCHEMA 2 | DIFFERENCE STATISTIQUE |
|--------------------------|-----------------------|----------|------------------------|
| Taux de réponse | 34% | 32% | NS |
| Survie sans progression | 4,5 mois | 4,6 mois | NS |
| Survie médiane | 9,45 mois | 10 mois | NS |
| Survie à 1 an | 31% | 36% | NS |
| Survie à 2 ans | 10% | 11% | NS |
| Neutropénie de grade 3-4 | 68% | 34% | p=0,0001 |
| Neutropénie fébrile | 12% | 5% | p=0,026 |
| Arrêt de traitement | 16% | 3% | p=0,0009 |

Tableau n°17 : Efficacité et toxicité des 2 schémas de traitement de l'étude de Gebbia.

Abréviations : NS : différence non significative.

L'auteur propose donc de préférer le schéma réalisé toutes les 3 semaines avec 80mg/m² de cisplatine à J1 et 30mg/m² de vinorelbine à J1 et J8 aussi bien en métastatique, comme c'est le cas dans cette étude, qu'en adjuvant.

En résumé, la frise suivante replace dans le temps l'ensemble des études de chimiothérapie adjuvante précédemment citées.

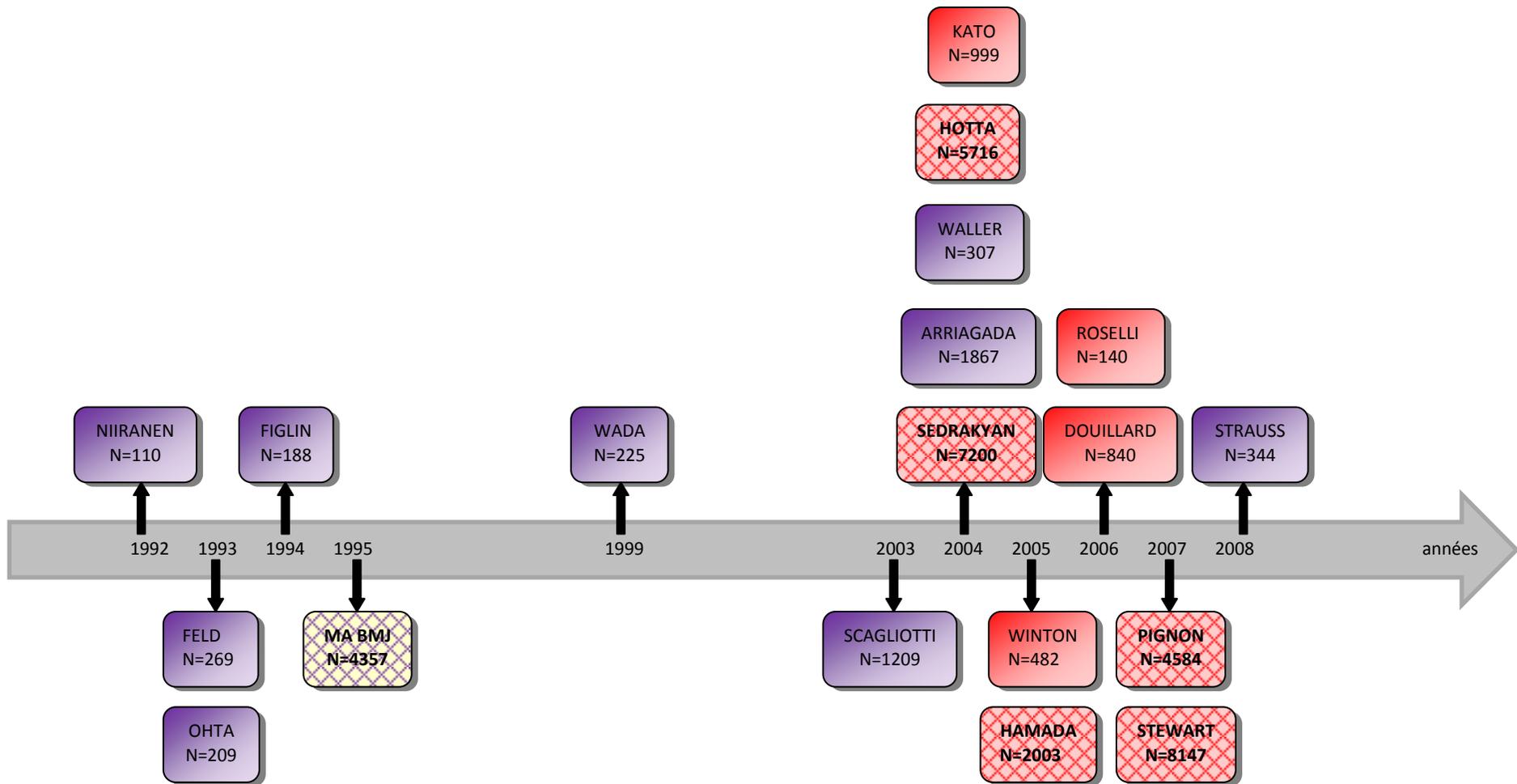


Figure n°3 : Chronologie des études traitant de la chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC rééqués.

Sont figurées en violet les études négatives et en rouge les positives.

Les méta-analyses sont représentées en hachuré.

3. La radiothérapie adjuvante

La radiothérapie thoracique adjuvante est proposée pour les stades II en cas d'atteinte de la paroi thoracique (donc les pT3N0) et pour les stades IIIA (correspondant au stade pT3N1 et aux stades N2). Ces recommandations reposent essentiellement sur les résultats de la méta-analyse (sur données individuelles) publiée en 1998[53] et mise à jour en 2005[54] qui a comparé l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante à celle d'une chirurgie seule. En 1998, cette méta-analyse regroupait 9 études (2128 patients) et montrait un effet délétère ($p=0,001$) de la radiothérapie adjuvante avec une augmentation de 21% du risque de décès. L'analyse de sous-groupes montrait que l'effet délétère était plus important pour les stades I. L'actualisation en 2004 de ce travail a abouti à l'intégration dans cette méta-analyse d'une étude randomisée de 104 patients conduite entre 1989 et 1997. Le même effet délétère a alors été retrouvé avec une augmentation du risque de décès de 18% ($p=0,002$). Cet effet délétère se retrouve pour les stades I et II alors que pour les stades III il n'est pas possible de conclure quant à l'effet de ce traitement.

Il semble que la radiothérapie adjuvante ne doive pas être réalisée de façon concomitante à la chimiothérapie car la toxicité est alors majorée comme c'est le cas dans l'essai de Keller[55] qui a comparé une radiothérapie adjuvante à une radiochimiothérapie adjuvante concomitante. Cette étude a regroupé 488 patients qui ont été randomisés entre avril 1991 et février 1997 après résection d'un CBNPC de stade II ou IIIA. La chimiothérapie utilisée comportait du cisplatine à $60\text{mg}/\text{m}^2$ (J1) et de l'étoposide à $120\text{mg}/\text{m}^2$ (J1, J2, J3) réalisés toutes les 4 semaines et ceci pour 4 cycles. La compliance était correcte puisque 69% des patients qui ont reçu la radiochimiothérapie ont eu les quatre cycles (éventuellement avec des adaptations de doses). Le suivi médian était de 44 mois. Il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitement que ce soit pour la survie globale ($p=0,56$) ou pour la survie sans récurrence ($p=0,58$). En revanche, la toxicité est bien supérieure dans le bras de traitements concomitants avec 60% de neutropénie de grade 4 versus 1% dans le bras radiothérapie même si cela ne se traduit pas par une différence significative en termes de décès toxiques (1,6% dans le bras concomitant versus 1,2% dans le bras radiothérapie).

G. Intérêt diagnostique, prédictif et pronostique de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire

L'immunohistochimie n'est pas indispensable au diagnostic des formes communes de cancers bronchiques où la morphologie est suffisante. Elle doit, en revanche, être considérée comme une aide pour préciser la nature des tumeurs indifférenciées et surtout pour distinguer, les tumeurs primitives, des métastases. Il est donc indispensable de trouver des marqueurs le plus spécifiques possibles du poumon et suffisamment sensibles pour être reproductibles, fiables et utilisables en routine.

De plus, de façon encore non usuelle, l'immunohistochimie et la biologie moléculaire peuvent apporter des arguments pronostiques et prédictifs de la réponse à la chimiothérapie.

Un facteur pronostique se définit comme un facteur qui par sa présence ou son absence influence le pronostic de la maladie alors qu'un facteur prédictif correspond à un facteur qui conditionne la réponse à un traitement.

1. Le TTF-1

Il s'agit du Thyroid Transcription Factor 1[56] qui a été identifié en 1989. L'anticorps dirigé contre cet antigène porte le même nom. Son expression est très spécifique des tissus thyroïdien et pulmonaire et des tumeurs affectant ces organes : tumeurs folliculaires et carcinomes médullaires pour la thyroïde et particulièrement les adénocarcinomes primitifs pour le poumon. Il trouve donc sa place dans la distinction entre tumeurs primitives bronchiques et métastases.

Environ 75% des adénocarcinomes bronchiques primitifs sont TTF-1 positifs alors que les adénocarcinomes issus d'autres organes ne le sont pas. Il n'en reste pas moins que la morphologie reste indispensable au préalable car 11% des carcinomes épidermoïdes, 50% des carcinomes à grandes cellules et les carcinomes bronchiques à petites cellules sont eux aussi positifs pour le TTF-1.

Il faut noter que sa négativité n'élimine pas l'origine pulmonaire de l'adénocarcinome.

Enfin, le mésothéliome n'est jamais TTF-1 positif ce qui est une aide au diagnostic dans les cas où la morphologie est d'interprétation difficile.

2. La Napsin A

La Napsin A[56] est une protéinase qui est normalement exprimée dans le poumon sain par les pneumocytes de type II et dans les tubules rénaux. L'anticorps polyclonal dirigé contre elle porte le même nom. Elle est exprimée dans le cytoplasme et est fortement positive dans plus de 80% des adénocarcinomes bronchiques primitifs. Les cancers les moins différenciés sont, le plus souvent, moins marqués par cet anticorps que les cancers bien différenciés. De plus, les carcinomes épidermoïdes tout comme les carcinomes bronchiques à petites cellules ne le sont pas du tout.

La sensibilité de ce marqueur semble supérieure à celle du TTF-1 puisqu'il marque 90% des adénocarcinomes avec une expression plus importante et plus diffuse que ce dernier.

Sa spécificité ne s'avère, en revanche, pas supérieure à celle du TTF-1 puisque 10% des cancers du rein et de la thyroïde sont marqués par cet anticorps même si la majorité de ces expressions apparaît comme de faux positifs probablement liés aux biotines intrinsèques de ces tumeurs.

Enfin, d'autres adénocarcinomes tels que ceux du sein, du pancréas, du tractus biliaire et du colon peuvent être marqués par cet anticorps mais, dans les rares cas où ils le sont, la coloration est, en général, granuleuse alors qu'elle ne l'est pas pour les adénocarcinomes primitifs bronchiques.

3. L'EGFR et l'HER-2

Ce sont deux membres de la famille des récepteurs Erb-B qui sont transmembranaires et ont une activité tyrosine kinase. Lorsqu'ils sont activés par leur ligand, ils activent la voie RAS-RAF-PI3K qui joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire et la survie cellulaire.

L'étude de Ceppi[57], publiée en 2006 dans *Annals of oncology* ne retrouve pas de corrélation entre l'expression de l'EGFR et l'âge, le sexe, le type histologique et la perte de poids. Il n'existe pas non plus de lien entre l'expression de ce gène et la survie mais sa forte expression est associée à un stade plus élevé ($p=0,009$).

Une méta-analyse publiée en 2005[58] rapporte un effet délétère sur la survie de la surexpression de l'HER-2. Cette étude regroupait l'ensemble des articles publiés en anglais entre janvier 1990 et août 2004 qui traitaient de l'influence sur la survie de l'expression d'HER-2 dans les CBNPC avec un suivi médian d'au moins deux ans. Sur la période choisie, 44 articles portaient sur l'association entre le statut HER-2 et la survie mais seuls 20 répondaient à l'ensemble des critères d'éligibilité correspondant à 2579 patients. Le statut de HER-2 était obtenu par immunohistochimie dans 18 de ces 20 études. Le pourcentage de tumeurs HER-2 positives dans cette méta-analyse était de 35 (soit 906 des 2579 patients) allant de 12 à 78% avec un taux variable en fonction du type histologique du cancer. En effet, 38% des adénocarcinomes étaient HER-2 positifs contre 16% des carcinomes épidermoïdes et 17,9% des carcinomes à grandes cellules ($p < 0,0001$). La différence de survie (correspondant au taux de survie des patients dont les tumeurs ne surexpriment pas l'HER-2 moins celui des patients dont les tumeurs le surexpriment) est significative à 3 et 5 ans en faveur d'un rôle péjoratif de la surexpression de l'HER-2. Ce résultat est encore plus marqué dans le sous groupe des adénocarcinomes comme le montre le tableau ci-dessous :

| | | DIFFERENCE DE SURVIE | VALEUR STATISTIQUE |
|---------|-----------------|----------------------|---------------------------------------|
| A 1 an | | 2,7% | IC95% 1,3 à 6,7, $p=0,1787^*$ |
| A 3 ans | | 15,2% | IC95% 5,8 à 24,5, $p=0,0015^\dagger$ |
| A 5 ans | Tous CBNPC | 16,4% | IC95% 7,9 à 14,8, $p=0,0001^\dagger$ |
| | Adénocarcinomes | 26% | IC95% 16 à 36,1, $p < 0,0001^\dagger$ |

Tableau n°18 : Différence de survie des CBNPC en fonction de l'expression d'HER-2 à 1, 3 et 5 ans.

* : différence non significative,

† : différence significative.

Les résultats de cette méta-analyse sont cependant à modérer par :

- ✓ les critères d'inclusion des articles qui ont imposé que seuls les articles publiés et en anglais soient éligibles.
- ✓ le test d'hétérogénéité inter-études qui est positif pour les différences de survie à 3 et 5 ans.

4. L'ERCC1 et le RRM1

a. L'ERCC1

L'ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation group 1 protein) est une enzyme qui conditionne la voie de réparation de l'ADN par excision de nucléotides. Cette voie de réparation reconnaît et supprime les adduits d'ADN induits par le cisplatine (mono-brins, double-brins, intra ou inter-brins). Sa détection se fait par immunohistochimie avec un anticorps qui induit un marquage nucléaire.

Il s'agit là d'un facteur prédictif de la réponse à un traitement et non d'une aide au diagnostic.

L'étude de grande ampleur de Olausson[59] parue dans le New England Journal of Medicine en 2006 a analysé l'expression de l'ERCC1 chez 761 (73%) des 1045 patients inclus dans l'étude IALT[40]. Ces patients avaient tous été opérés d'un CBNPC de stade I à III et avaient été randomisés soit, pour 389 d'entre eux (51%), dans le bras chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (associée à de l'étoposide ou un vinca-alcaloïde) ; soit, pour 372 d'entre eux (49%) dans le bras contrôle où ils ne recevaient aucune chimiothérapie. L'objectif de cette analyse était la détermination de facteurs prédictifs d'un bénéfice à une chimiothérapie adjuvante par cisplatine. La détermination du statut ERCC1 a été réalisée par immunohistochimie. Sur le plan histologique, on dénombre 56% de carcinomes épidermoïdes et 32% d'adénocarcinomes avec 335 tumeurs (44%) qui expriment l'ERCC1 et cette expression est corrélée à trois facteurs :

- ✓ l'âge ($p=0,03$),
- ✓ le type histologique ($p<0,001$)
- ✓ et l'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,01$).

En effet, son expression se révèle plus importante :

- ✓ chez les patients âgés de 55 à 64 ans,
- ✓ pour les carcinomes épidermoïdes
- ✓ et en cas d'infiltration de la plèvre viscérale.

De plus, lorsque la tumeur est ERCC1 négative, la survie globale et sans maladie à 5 ans des patients qui ont reçu de la chimiothérapie est significativement plus élevée que celle des patients du bras contrôle (HR=0,65 ; IC95% : 0,50-0,86, $p=0,002$ pour la survie globale et

HR=0,65 ; IC95% : 0,50 à 0,85, p=0,001 pour la survie sans progression). En revanche, cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe des tumeurs ERCC1 positives (HR=1,14 ; IC95% : 0,84-1,55, p=0,40).

Enfin, pour le groupe de patients qui n'a pas reçu de chimiothérapie, la survie est significativement plus élevée lorsque les tumeurs expriment fortement l'ERCC1 (HR=0,66 ; IC95% : 0,49-0,90, p=0,009).

L'absence d'expression d'ERCC1 serait donc non seulement un facteur de mauvais pronostic mais aussi un facteur prédictif de bonne réponse au cisplatine avec allongement de la survie globale et de la survie sans progression.

Le tableau suivant expose les données de survie de cette étude en fonction du statut ERCC1 et de la réalisation éventuelle d'une chimiothérapie :

| | ERCC1+ | | VALEUR STATISTIQUE | ERCC1- | | VALEUR STATISTIQUE |
|------------------------|---------------------|---------------|--|---------------------|---------------|---|
| | Bras chimiothérapie | Bras contrôle | | Bras chimiothérapie | Bras contrôle | |
| Survie médiane globale | 50 mois | 55 mois | HR=1,14 IC95% : 0,84 à 1,55 p=0,40 | 56 mois | 42 mois | HR=0,65 IC95% : 0,50 à 0,86 P=0,002 |
| Survie globale à 5 ans | 40% | 46% | | 47% | 39% | |

Tableau n°19 : Survie des CBNPC en fonction du statut ERCC1 déterminé par immunohistochimie et du traitement par chimiothérapie adjuvante à base de Cisplatine.

Cette étude est d'autant plus intéressante que la détermination du statut ERCC1 s'est faite par immunohistochimie contrairement aux études antérieures de Simon[60] et Lord[61] qui se basaient sur de la biologie moléculaire (extraction de l'ARN sur tissu congelé puis amplification par Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR). Il semble que la modification de la méthode de détermination de ce facteur ne modifie pas la valeur à lui accorder.

En effet, l'étude de Simon[60] se plaçait dans le même contexte que l'étude de Olausen puisqu'elle avait pour but d'évaluer l'effet de l'expression intratumorale d'ERCC1 sur la survie des CBNPC réséqués de façon complète. Les 51 patients inclus avaient été opérés entre février 1991 et janvier 2001 d'une tumeur de stade IA à IIIB et n'avaient reçu

aucune chimiothérapie adjuvante sauf pour l'un d'entre eux. L'importance de l'expression de l'ERCC1 était déterminée en fonction de sa valeur par rapport à la médiane des valeurs retrouvées dans l'échantillon. Si l'expression était supérieure à la médiane, elle était dite forte alors qu'elle était considérée comme faible en cas de valeur inférieure. On retrouve alors une survie médiane plus longue en cas d'expression forte de l'ERCC1.

La deuxième étude évoquée est celle de Lord[61] qui se donnait pour but de rechercher une association entre le niveau d'expression du gène ERCC1 et l'évolution clinique des patients atteints de CBNPC de stade IIIB ou IV après chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine. Les 56 patients analysés ont été inclus entre octobre 1998 et septembre 2000 et l'auteur décrit une meilleure survie pour les patients qui ont une expression faible d'ERCC1.

Les graphiques ci-dessous reprennent les résultats de ces trois études[59-61] avec pour but de montrer la même tendance pronostique (à savoir le meilleur pronostic des tumeurs avec expression d'ERCC1 élevée) et prédictive (à savoir une amélioration de la survie des tumeurs avec une expression faible d'ERCC1 lorsqu'une chimiothérapie est réalisée).

Les survies médianes entre les études ne peuvent pas être directement comparées surtout parce qu'il s'agit d'études différentes mais aussi parce que les stades inclus ne sont pas les mêmes. En effet, les études de Olausen[59] et de Simon[60] incluaient des tumeurs de stades I à III alors que l'étude de Lord incluaient les tumeurs de stades IIIB et IV.

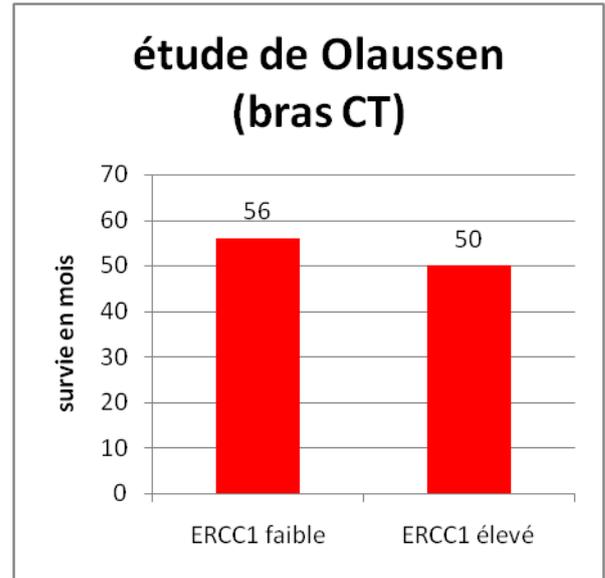
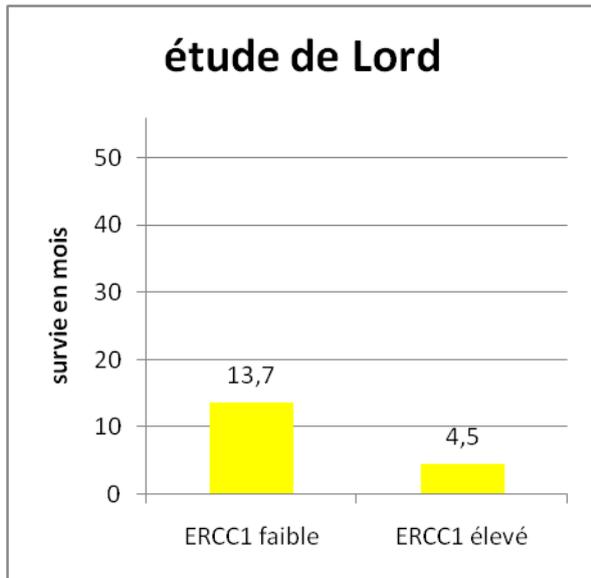


Figure n°4 : Survie en fonction de l'expression d'ERCC1 lorsqu'une chimiothérapie est réalisée.

La différence de survie entre les tumeurs ERCC1+ et ERCC1- n'est pas significative dans l'étude de Olausen.

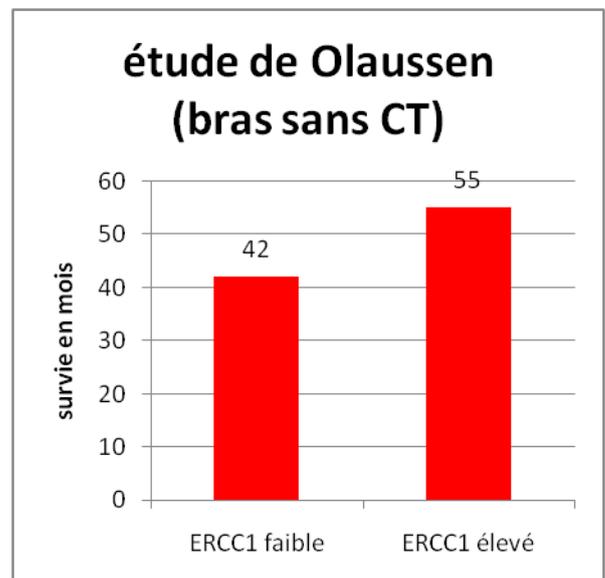
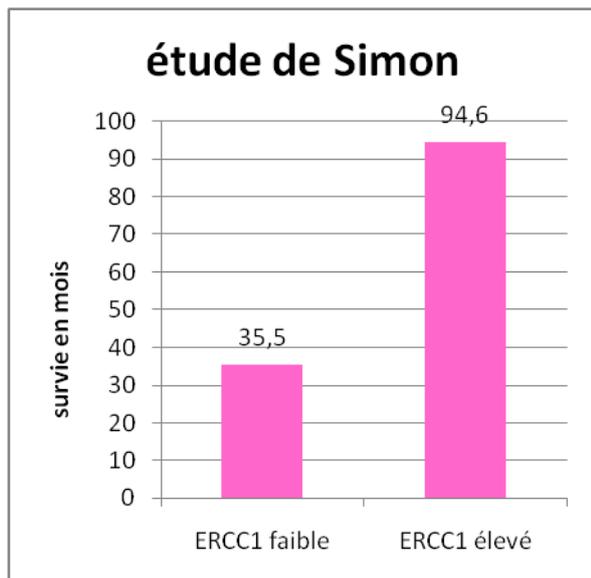


Figure n°5 : Survie en fonction de l'expression d'ERCC1 en l'absence de chimiothérapie.

La différence de survie entre les tumeurs ERCC1+ et ERCC1- est significative dans ces deux études.

b. Le RRM1

Le RRM1 (Ribonucleotide Reductase M1 polypeptide) est impliqué dans la carcinogénèse, la progression tumorale, la synthèse et la réparation de l'ADN. Le gène du même nom code, en effet, pour l'une des deux sous-unités de la ribonucléotide réductase qui est une enzyme essentielle à la production de déoxyribonucléotides nécessaires à la synthèse d'ADN à la phase S du cycle cellulaire.

L'étude de Ceppi[57] a analysé 61 des 156 patients inclus entre 1999 et 2003 dans un essai clinique monocentrique réalisé à Turin qui comparait une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine (reçue par 70% des patients) à une chimiothérapie par gemcitabine seule dans le cadre d'un CBNPC de stade avancé. En analyse univariée, lorsque l'expression d'ERCC1 est faible (c'est à dire inférieure à la médiane obtenue pour l'échantillon), la survie des patients est statistiquement plus longue ($p=0,0032$) et il en est de même pour une faible expression de RRM1 ($p=0,039$). De plus, en cas de faible expression de ces deux gènes par une même tumeur, la survie est significativement plus élevée que lorsqu'un de ces gènes est surexprimé ($p=0,0345$).

Seul le niveau d'expression de l'ERCC1 ressort lors de l'analyse multivariée et dans l'analyse de sous groupes, cet effet apparaît limité aux stades IV et au groupe de patients ayant reçu une chimiothérapie à base de cisplatine. Il faut préciser qu'il existe une tendance identique pour les stades III mais qui reste non significative probablement de par le faible effectif.

L'article de Bepler[62] regroupe les résultats d'une étude in vitro de lignées cellulaires de cancers bronchiques avec différents niveaux d'expression du RRM1 et d'une étude clinique de patients porteurs d'un CBNPC de stade III et traités par deux cycles de chimiothérapie de type carboplatine et gemcitabine. L'étude in vitro met en évidence une augmentation de la sensibilité à la gemcitabine en cas de moindre expression de RRM1 et une résistance à cette drogue en cas de surexpression. L'étude clinique se donnait pour but de corroborer ces résultats. Elle a inclus 40 patients entre novembre 2003 et janvier 2006 dont seulement 35 ont été analysés. Elle a alors mis en évidence une meilleure réponse à la chimiothérapie lorsque le niveau d'expression de RRM1 était faible et le même résultat était retrouvé avec l'ERCC1. Ces résultats sont à modérer cependant par l'absence de

randomisation de cet essai alors qu'il se donne pour objectif de déterminer un facteur prédictif de réponse.

L'étude de Simon[63] parue en 2007 a cherché à adapter la chimiothérapie des cancers bronchiques de stade avancé au niveau d'expression d'ERCC1 et de RRM1 en choisissant un doublet parmi quatre drogues (carboplatine, gemcitabine, vinorelbine, docétaxel). Entre février 2004 et décembre 2005, 85 patients ont été enregistrés mais seulement 53 ont pu être traités selon les modalités suivantes :

- ✓ 12 dans le bras gemcitabine-carboplatine (en cas d'expression faible d'ERCC1 et de RRM1),
- ✓ 20 dans le bras gemcitabine-docétaxel (en cas d'expression faible de RRM1 et forte d'ERCC1),
- ✓ 7 dans le bras docétaxel-carboplatine (en cas d'expression forte de RRM1 et faible d'ERCC1),
- ✓ 14 dans le bras docétaxel-vinorelbine (en cas d'expression forte de RRM1 et d'ERCC1).

Les patients ont eu le même devenir quelque soit le bras de traitement ($p=0,98$ pour la survie globale et $p=0,58$ pour la survie sans progression) ce qui suggère que l'adaptation de la chimiothérapie pourrait permettre de récupérer le mauvais pronostic lié à l'expression de certains gènes.

L'étude menée par Zheng[64] et parue en septembre 2007 dans le New England Journal of Medicine a évalué la survie sans maladie et la survie globale de 187 patients atteints de CBNPC (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes et carcinomes à grandes cellules) de stade I et en résection complète. Les patients qui avaient reçu un traitement néoadjuvant ou adjuvant étaient exclus de cette étude. L'objectif principal était de déterminer l'association entre l'expression de RRM1 et la survie. Là encore l'expression de RRM1 était déterminée par biologie moléculaire (après isolement de l'ARN_m et amplification par RT-PCR). Les résultats sont indiqués dans le tableau n°20.

| | EXPRESSION ELEVEE DE RRM1 | EXPRESSION FAIBLE DE RRM1 | VALEUR STATISTIQUE | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------|
| | | | EN UNIVARIE | EN MULTIVARIE |
| Survie sans maladie | >120 mois | 54,5 mois | p=0,004 | p=0,03 |
| Survie globale | >120 mois | 60,2 mois | p=0,02 | p=0,11 |

Tableau n°20 : Survie des CBNPC de stade I après chirurgie complète en fonction du degré d'expression de RRM1.

Il existe une différence significative de survie globale et de survie sans maladie en fonction du niveau d'expression de RRM1 en analyse univariée mais cette association ne ressort, en analyse multivariée, que pour la survie sans maladie. Par ailleurs, seuls les patients dont les tumeurs expriment fortement, à la fois RRM1 et ERCC1, bénéficient d'un avantage en survie significatif ($p=0,01$ pour la survie sans maladie et $p=0,02$ pour la survie globale) par rapport à tous les autres qui ont donc soit une surexpression d'un seul de ces deux gènes ou une expression faible des deux avec une différence entre les autres groupes qui n'est pas significative.

L'ensemble de ces études a aussi recherché un lien entre l'expression d'ERCC1 ou de RRM1 et le type histologique du cancer bronchique.

Dans l'étude de Lord[61], il n'existe pas de différence significative ($p=0,10$) d'expression de ces gènes en rapport avec le type histologique si l'on considère les quatre types représentés (adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes à grandes cellules et cancers de type histologique non précisé). En revanche, si l'on compare juste les carcinomes épidermoïdes aux adénocarcinomes, l'expression apparaît significativement plus élevée pour les carcinomes épidermoïdes ($p=0,015$). Le même résultat est obtenu dans l'analyse d'Olaussen[59] et au contraire, dans l'étude de Simon[60], les carcinomes épidermoïdes ont un plus faible taux d'expression d'ERCC1 que les adénocarcinomes ou que les carcinomes à grandes cellules.

Enfin, plusieurs études[57, 63, 64] ont montré qu'il existe une corrélation entre le niveau d'expression de RRM1 et celle d'ERCC1.

Au final, il ressort de ces différentes études que ces deux marqueurs seraient à la fois des facteurs pronostiques de la survie et des facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie comme le résume le tableau ci-dessous :

| | EFFECTIF | BRAS CT | BRAS CONTROLE | STADES | RESULTATS |
|----------------------------------|---------------|---|----------------------------|------------|---|
| OLAUSSEN[59] NEJM 2006 | 761 (IALT) | Oui, adjuvante CDDP + VP16 ou Vinca- alcaloïdes | Oui, Chirurgie seule | I à III | -ERCC1 négatif=prédictif d'une meilleure réponse à la CT -ERCC1 positif=meilleur pronostic |
| SIMON[60] Chest 2005 | 51 | non | Chirurgie seule | I à III | -Expression forte d'ERCC1 = meilleur pronostic |
| LORD[61] Clin Can Res 2002 | 56 | Oui, CDDP + GMZ | Non | IIIB et IV | -Expression faible d'ERCC1 = prédictif de meilleure réponse à la CT |
| CEPPI[57] Ann Oncol 2006 | 61 | Oui, CDDP + GMZ vs GMZ seul | Non | III et IV | -Expression faible d'ERCC1 = prédictif de meilleure réponse au CDDP pour les stades IV |
| BEPLER[62] JCO 2006 | 35 | Oui, carboplatine + GMZ | Non | III | -Expression faible de RRM1 = prédictif de meilleure réponse à la CT -Expression basse d'ERCC1 = prédictif d'une meilleure réponse à la CT |
| SIMON[63] JCO 2007 | 53 | Oui, 4 bras selon expression d'ERCC1 et RRM1 | Non | IIIB et IV | -Pas de différence de survie entre les 4 bras suggérant une correction du mauvais pronostic des tumeurs avec expression faible d'ERCC1 et RRM1 par une CT adaptée |
| ZHENG[64] NEJM 2007 | 187 | non | Chirurgie seule | I | -Expression forte de RRM1 et ERCC1 = meilleur pronostic |

Tableau n°21 : Rôle pronostique et prédictif de l'expression d'ERCC1 et de RRM1.

5. La bêta tubuline de classe III

La bêta tubuline est, avec l'alpha tubuline, un des constituants des hétérodimères des microtubules nécessaires à la division cellulaire.

La bêta tubuline de classe III (β tubIII) est quasiment spécifique à l'âge adulte des cellules nerveuses puisqu'elle est très peu exprimée dans les autres tissus mais on peut retrouver, dans certains cancers, des anomalies de son expression.

L'étude de Sève[65] a cherché à déterminer si l'expression de la β tubIII influençait le pronostic des patients et la réponse à une chimiothérapie adjuvante comportant un poison du fuseau tel que la vinorelbine. Pour cela, il a étudié le niveau d'expression de la β tubIII sur les échantillons de tumeurs des patients inclus dans l'essai JBR-10[7] et a corrélié ce niveau d'expression au devenir des patients dans le groupe traité en adjuvant par une chimiothérapie à base de cisplatine et de vinorelbine et dans le groupe contrôle. Seuls 265 des 482 patients inclus dans la JBR-10 ont pu être analysés. La valeur de la β tubIII était classée en haute ou basse en fonction de son niveau par rapport à la médiane des valeurs de l'échantillon. Lorsque l'expression de la β tubIII est élevée, on remarque alors que :

- ✓ à l'échelle de l'ensemble de la population étudiée, la survie sans récurrence est moins bonne mais qu'il n'existe pas de différence significative en termes de survie globale,
- ✓ dans le groupe des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie (correspondant à 125 patients), les survies sans récurrence et globale sont moins bonnes,
- ✓ pour les patients ayant reçu la chimiothérapie, on ne retrouve aucune différence de survie par rapport au groupe avec un niveau bas.

L'auteur a ensuite considéré l'ensemble des patients avec une expression élevée de β tubIII, soit 68 patients ayant reçu de la chimiothérapie et 65 inclus dans le bras contrôle. Il apparaît alors un avantage en termes de survie sans récurrence pour ceux qui ont eu de la chimiothérapie (HR=0,45 ; IC95% : 0,27-0,75, p=0,002) et une tendance en faveur d'un avantage en survie globale sans que cela soit significatif. Pour les expressions faibles de β tubIII, il ne ressort aucune différence associée à la réalisation ou non de la chimiothérapie.

Ces résultats suggèrent donc qu'une expression élevée de la β tubIII dans les CBNPC réséqués serait associée à un moins bon pronostic mais qu'un traitement par cisplatine et vinorelbine

pourrait permettre d'outrepasser cet effet délétère par une meilleure réponse attendue. Il faut malgré tout rester prudent vis-à-vis de ces résultats compte tenu :

- ✓ du faible nombre de patients inclus (seuls 55% des patients inclus dans la JBR-10 ont pu être analysés),
- ✓ du test d'interaction entre le statut de la β tubIII et le traitement qui est négatif,
- ✓ des résultats opposés des essais qui ont évalué le rôle de la β tubIII dans les stades avancés de CBNPC[66] et où l'une expression élevée de la β tubIII est associée à une plus faible réponse aux chimiothérapies à base de taxanes ou de vinorelbine et à une survie plus courte alors que chez les patients qui n'ont pas reçu ce traitement le taux de β tubIII n'est pas prédictif.

Aussi, même s'il est possible que la β tubIII ait un rôle différent en fonction du stade de la maladie, il reste nécessaire d'attendre des études de plus grandes ampleurs pour utiliser cet outil potentiellement pronostique et prédictif en pratique clinique.

6. L'ES1

Il s'agit d'un nouvel anticorps encore utilisé à titre expérimental[56] qui marquerait les cancers bronchiques qui ne sont pas TTF-1 positifs comme, par exemple, les cancers peu différenciés incluant les carcinomes à grandes cellules.

II. Les adénocarcinomes bronchiques

A. Définition

L'adénocarcinome est une tumeur épithéliale maligne différenciée dans le sens glandulaire.

La différenciation glandulaire est appréciée sur trois critères :

- ✓ l'architecture (acineuse ou tubulaire, papillaire, alvéolaire),
- ✓ la cytologie (polarité cellulaire, noyau souvent rond avec nucléole),
- ✓ et la présence éventuelle d'une mucosécrétion.

Les adénocarcinomes forment un groupe très hétérogène en termes de morphologie.

Ils sont très fréquemment de localisation périphérique (nodule parenchymateux périphérique en regard d'une plèvre rétractée) contrairement aux carcinomes épidermoïdes qui sont le plus souvent hilaires ou juxta hilaires.

B. Epidémiologie

Ils se développent plus souvent que les autres types histologiques chez des sujets ayant peu ou pas fumé.

Leur fraction attribuable au tabagisme est de 77% dans l'étude européenne de Simonato[11] pour les cas masculins alors qu'elle est de 91% toutes histologies confondues. Pour les cas féminins, cette fraction attribuable au tabagisme est de 29% alors qu'elle est de 56,8% toutes histologies confondues.

Les particularités épidémiologiques des adénocarcinomes sont résumées dans le tableau ci-dessous :

| | | CBNPC (toutes histologies confondues) | | ADENOCARCINOMES | |
|--|-------------|---------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | | Cas masculins | Cas féminins | Cas masculins | Cas féminins |
| Fraction attribuable au tabagisme | | 91% | 56,8% | 77% | 29% |
| Risque relatif de cancer | Fumeurs | 23,9 | 8,7 | 8 | 4,1 |
| | Ex-fumeurs* | 7,5 | 2 | 3,5 | 1,1 |
| Variation de l'incidence entre 1985 et 1997[3] | | stabilité | X 1,75 | X 2 | X 2 |

Tableau n°22 : Particularités épidémiologiques des adénocarcinomes par rapport à la totalité des cancers bronchiques non à petites cellules.

*correspond à un arrêt de la consommation depuis plus de deux ans.

La publication de Devesa[3] parue en 2005 a montré le doublement sur une période courte des cas d'adénocarcinomes (de 7 à 15 pour 100 000 personnes-année chez l'homme et de 1,5 à 3,2 chez la femme) alors que parallèlement, les cas de carcinomes épidermoïdes diminuent dans la population masculine (passant de 32 à 15 pour 100 000 personnes-année) ce qui fait actuellement des adénocarcinomes le type histologique de cancer bronchique le plus fréquent chez l'homme.

Cette tendance se retrouve dans l'ensemble des pays d'Europe.

C. Classification des adénocarcinomes

La classification histologique de référence des cancers bronchiques est la classification OMS révisée en 2004 par l'IARC[67].

Cette classification distingue plusieurs types d'adénocarcinomes selon leur architecture : les adénocarcinomes mixtes, acineux, papillaires, compacts, bronchioloalvéolaires et des variantes rares.

1. Les adénocarcinomes mixtes

Ils se définissent comme des adénocarcinomes comportant plusieurs des sous-types histologiques reconnus (chaque sous-type devant représenté au moins 10% de la surface tumorale).

Ils représentent environ 80 à 90% des adénocarcinomes réséqués d'après Kerr[68]. Les tumeurs volumineuses seraient quasiment toujours de ce type. Ces chiffres sont probablement sous-estimés du fait d'un échantillonnage insuffisant des pièces opératoires.

2. Les adénocarcinomes acineux

Ils sont caractérisés par des acini et des tubes composés de cellules cuboïdes ou cylindriques qui peuvent produire de la mucine.

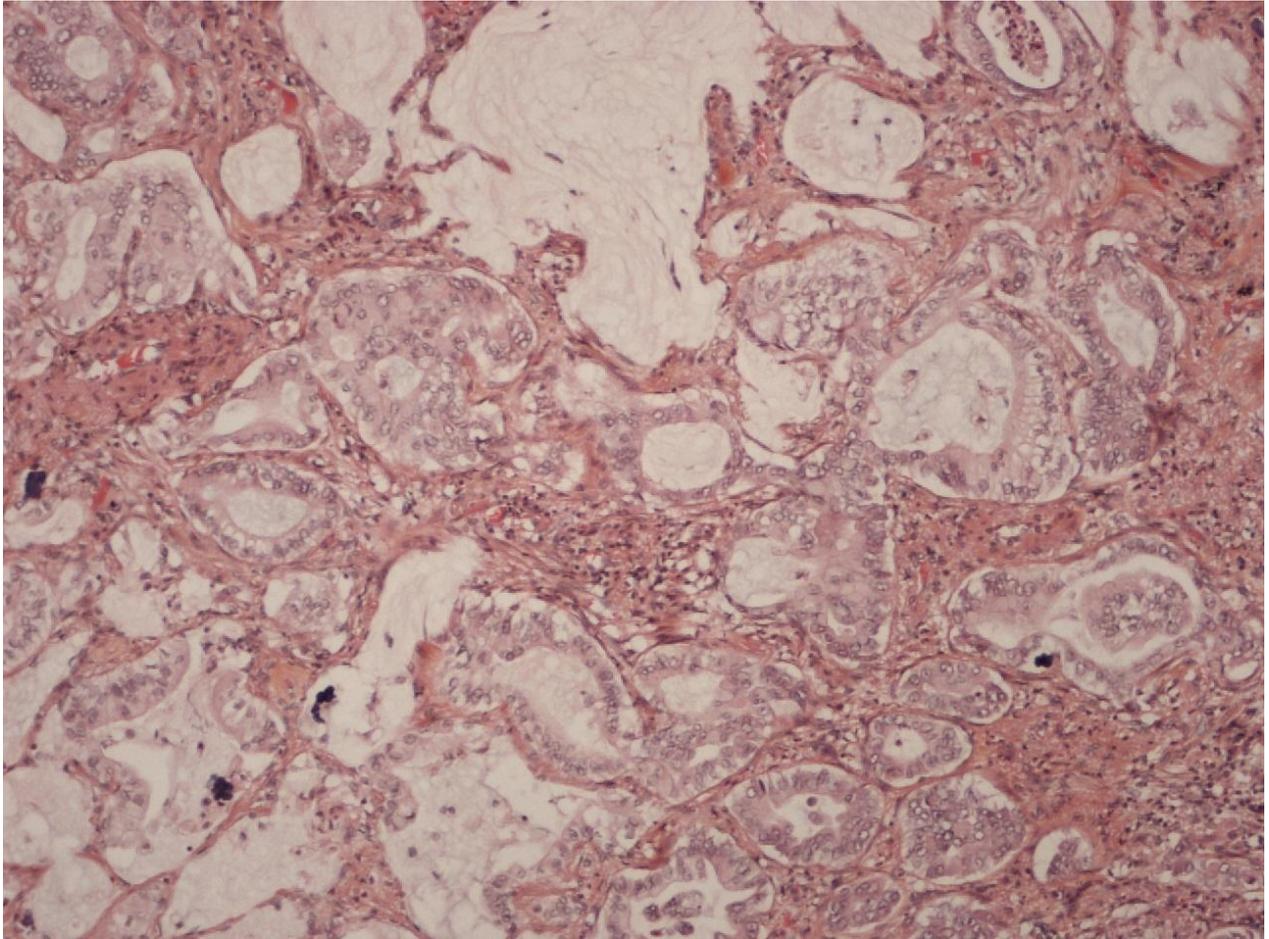


Photo n°1 : Adénocarcinome de type acineux (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 40.

3. Les adénocarcinomes papillaires

Ils sont constitués de papilles avec des structures secondaires ou tertiaires remplaçant l'architecture alvéolaire normale et qui infiltrent le parenchyme pulmonaire. Les cellules peuvent être cuboïdes ou cylindriques, mucineuses ou non. On peut y trouver associé un contingent micropapillaire fait de touffes de papilles sans axe fibrovasculaire.

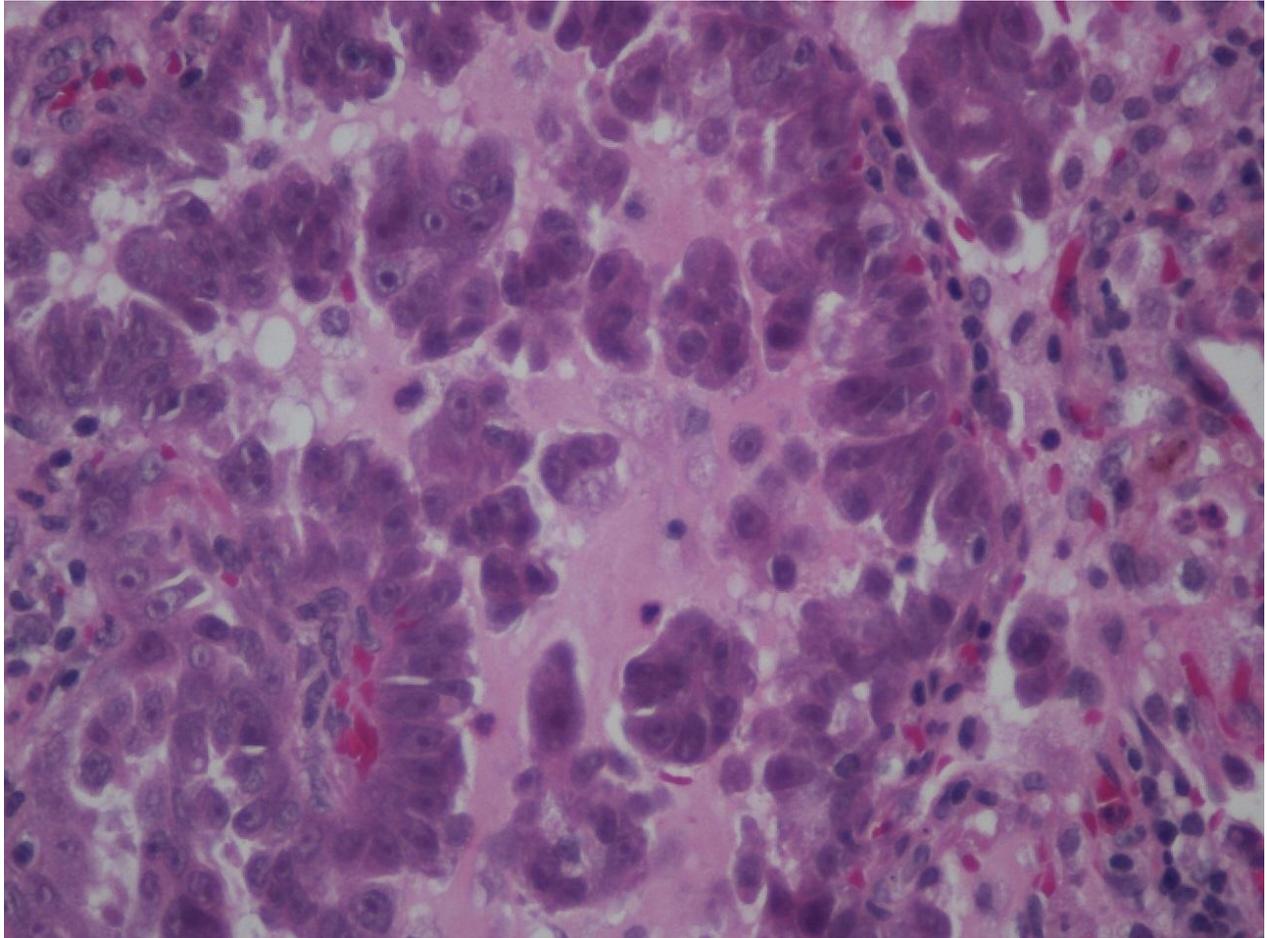


Photo n°2 : Adénocarcinome micropapillaire (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 40.

Ce sous-type histologique fait l'objet de recherche concernant son rôle pronostique. L'étude monocentrique et japonaise de Yokose[69] a étudié 200 cas d'adénocarcinomes de 3cm ou moins et a pu établir que le sous-type papillaire apparaissait comme un facteur pronostique défavorable en analyse multivariée ($p=0,043$). L'abstract de Kerr[70] publiée en 2007 va dans ce sens avec une survie à 5 ans moins bonne en cas de contingent papillaire prédominant mais sans atteindre la significativité ($p=0,13$) et ce sur une population anglaise de 170 patients porteurs d'adénocarcinomes de stades I à III. Deux autres études sont plutôt en faveur d'un rôle pronostique favorable de ce sous-type papillaire. La première est l'étude de Yim[71] qui a analysé les données de 141 patients américains porteurs d'un adénocarcinome de stade I ou II. Dans le sous groupe des adénocarcinomes invasifs sans contingent de carcinome bronchioloalvéolaire (KBA), le taux de décès le plus bas (10%) est retrouvé pour le sous-type papillaire alors qu'il est de 14% pour les acineux, de 27% pour les compacts et de

63% pour les micropapillaires. Les effectifs étant trop faibles, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée. La deuxième étude, de Motoï[72] présente des résultats significatifs. Elle a comparé la survie à 5 ans de 100 patients porteurs d'un adénocarcinome de stade I à III. Lorsque le sous-type prédominant est le sous-type papillaire (les tumeurs de ce groupe étant toutes de stade I), la survie à 5 ans est supérieure à celle des autres tumeurs (95,8% et 71,6% respectivement, $p=0,047$).

Le contingent micropapillaire fait aussi l'objet d'investigation bien qu'il ne corresponde pas à un sous-type reconnu par la classification OMS révisée en 2004. L'étude de Miyoshi[73] a colligé les données de 344 cas d'adénocarcinomes de stade I à IV réséqués entre 1986 et 1995 et les a divisés en deux groupes en fonction de la présence ($\geq 6\%$) ou non ($\leq 5\%$) d'un contingent micropapillaire. 40% des cas ont un contingent micropapillaire. Pour les stades I, la survie à 5 ans du groupe avec contingent micropapillaire est de 79% alors qu'elle est de 93% dans le groupe sans cette composante ce qui est statistiquement significatif ($p=0,004$). Cette différence de survie à 5 ans se retrouve pour toutes les tumeurs N0 alors que dans le groupe des tumeurs avec envahissement ganglionnaire elle n'est pas retrouvée. Hoshi[74] a étudié 110 cas d'adénocarcinomes de stade I et a mis en évidence une survie à 5 ans moins bonne lorsqu'un contingent micropapillaire est présent (73,5% versus 90,7%, $p=0,02$). Enfin, l'étude de Sanchez-Móra[75] a évalué le rôle pronostique d'un contingent micropapillaire en divisant 92 adénocarcinomes de stade I en deux groupes en fonction de la présence ($\geq 5\%$) ou non ($< 5\%$) d'un contingent micropapillaire. La survie à 5 ans est là aussi statistiquement différente entre les deux groupes et en faveur d'un mauvais pronostic du contingent micropapillaire (54% versus 77%, $p=0,03$).

Au total, le rôle pronostique du sous-type papillaire est encore à préciser mais il semble bien que la présence d'un contingent micropapillaire grève la survie des patients.

4. Les carcinomes bronchioloalvéolaires (KBA)

La classification OMS 2004 insiste sur la définition précise et restrictive de ce sous-type d'adénocarcinome qui est rare à l'état pur (3%)[67].

Les cellules de ce sous-type sont dites à croissance lépidique ce qui correspond à une progression le long des structures alvéolaires préexistantes sans qu'il y ait d'invasion pleurale, vasculaire (sanguine ou lymphatique) ou stromale. Ces carcinomes peuvent être mucineux de type I (cellules cylindriques à noyau refoulé en position basale par une vacuole

intracytoplasmique) ou non mucineux de type II (cellules de Clara et/ou pneumocytes de type II); rarement, il peut s'agir d'une association des deux.

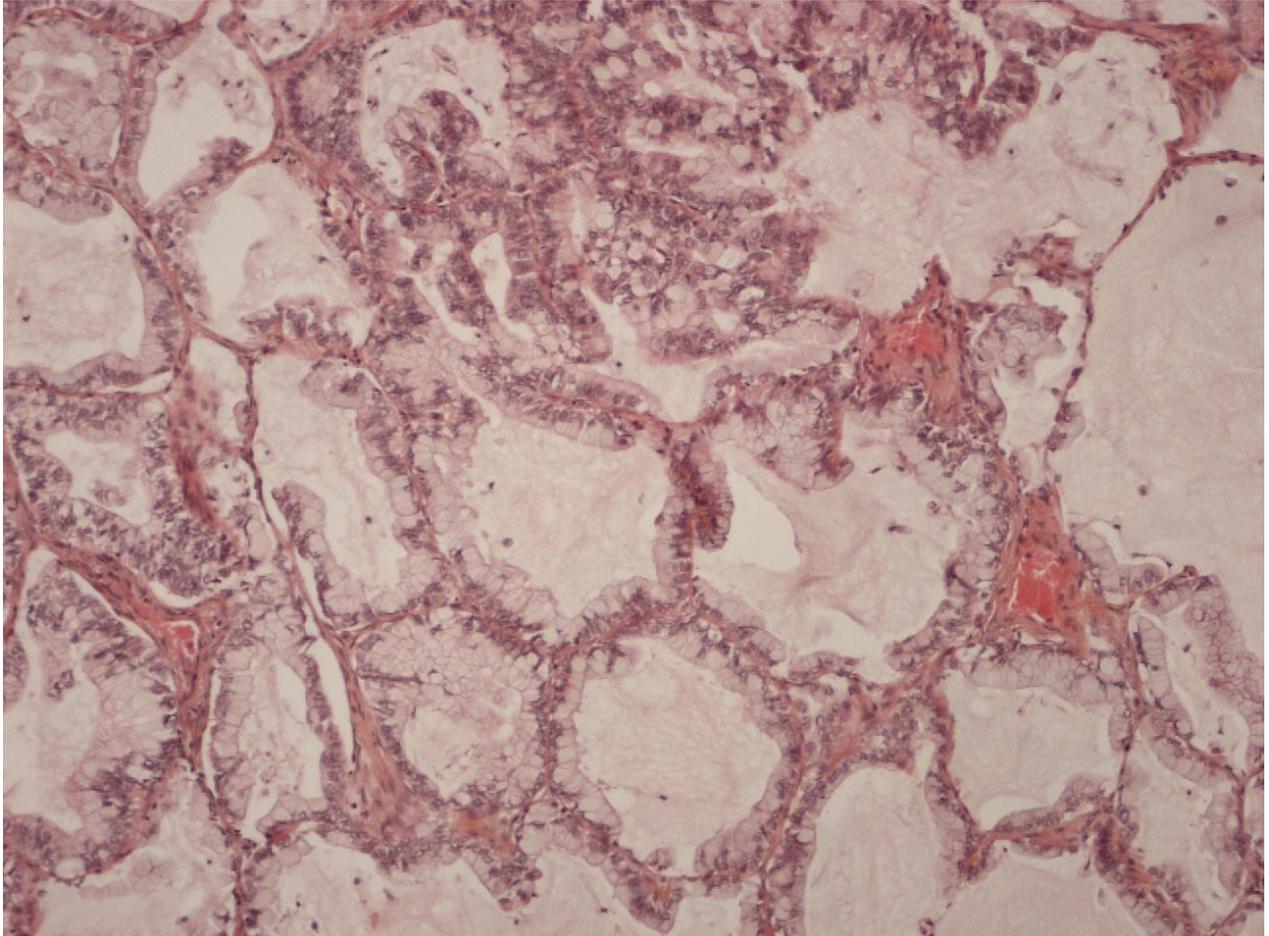


Photo n°3 : Carcinome bronchioloalvéolaire mucineux (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 40.

Le rôle pronostique de ce sous-type est une voie de recherche importante. Trois études montrent le pronostic favorable de ce contingent :

- ✓ l'étude de Yokose[69] conclut à un meilleur pronostic des adénocarcinomes de 3cm ou moins lorsqu'ils comportent plus de 75% de KBA,
- ✓ l'étude de Kerr[70] est, elle aussi, en faveur d'une meilleure survie lorsque le KBA est prédominant sans que cela soit significatif,
- ✓ l'étude de Sakao[76] a colligé 82 adénocarcinomes de stade I à III de 2cm ou moins en excluant les KBA purs et la survie à 5 ans est moins bonne pour les adénocarcinomes qui comportent moins de 10% de KBA par rapport à ceux qui en comportent plus de 90% (71,4% versus 94,4% respectivement, $p=0,009$).

5. Les adénocarcinomes compacts avec mucosécrétion

Ils sont d'architecture massive (lobules) sans formation d'acini, de tube ou de papille. Les cellules sont polygonales avec une sécrétion de mucine observée dans au moins 5 cellules. Ils coexistent rarement avec le carcinome bronchioloalvéolaire[68].

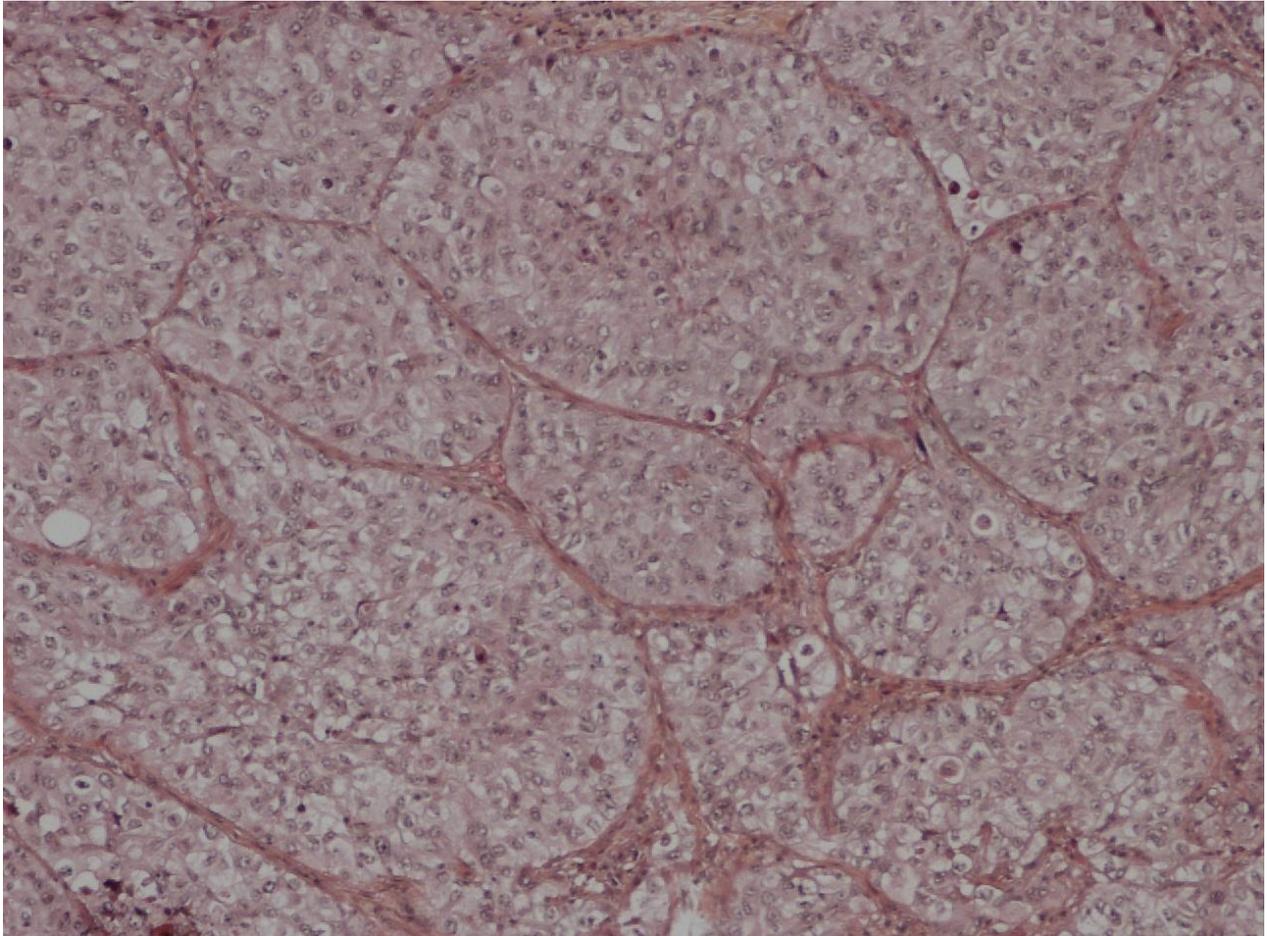


Photo n°4 : Adénocarcinome de type compact (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 40.

Dans deux études récentes, ce sous-type apparaît comme un facteur de mauvais pronostic. L'étude de Kerr[70], citée précédemment, retrouve, dans la population des adénocarcinomes de stade I à III, une tendance en faveur d'une moins bonne survie lorsque ce sous-type prédomine sans que cela soit significatif. L'étude de Motoi[72] arrive aux mêmes conclusions mais de façon significative et ce pour les mêmes stades (survie à 5 ans de 31,8% quand le contingent compact est prédominant et 65,5% lorsqu'il ne l'est pas, $p=0,001$).

6. Les variantes

Ces sous-types sont rares voire exceptionnels. Dans l'étude de Motoï[72], ils ne sont jamais retrouvés de façon pure ou prédominante.

a. Les adénocarcinomes de type foetal

Ils sont définis par des tubes riches en glycogène avec des cellules non ciliées comme les cellules des tubules pulmonaires foetaux. Ils peuvent prendre un aspect de tumeur endométrioïde de par les vacuoles de glycogène. Ils comportent des morules rondes faites de cellules polygonales avec un cytoplasme abondant éosinophile et finement granulé. Ils sont très rarement associés à un autre sous-type histologique.

b. Les adénocarcinomes colloïdes

Ils sont très proches des lésions de même type du tractus gastro-intestinal caractérisées par des flaques de mucus contenant des îlots d'épithélium néoplasique.

c. Les cystadénocarcinomes mucineux

Ce sont des tumeurs circonscrites parfois partiellement encapsulées avec au centre du mucus et un épithélium qui croît le long des parois alvéolaires.

d. Les adénocarcinomes à cellules en bague à chaton

Ils représentent souvent un contingent minoritaire de la tumeur en association avec d'autres sous-types histologiques. Le principal diagnostic différentiel est celui d'une métastase d'un cancer du tractus digestif.

e. Les adénocarcinomes à cellules claires

De rares formes pures sont observées. Ils doivent être différenciés des métastases d'adénocarcinome rénal.

7. Prévalence des différents sous-types d'adénocarcinome

Le tableau ci-dessous rapporte la prévalence de chaque sous-type histologique d'adénocarcinomes dans les deux études les plus récentes qui se sont intéressées à leur rôle pronostique.

| SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES PREDOMINANTS | Motoï[72] | Kerr[70] |
|--|-----------|----------|
| Acineux | 31% | 46% |
| Compact | 25% | 22% |
| Papillaire | 37% | 11% |
| KBA | 7% | 17% |

Tableau n°23 : Prévalence des différents sous-types histologiques d'adénocarcinome.

L'étude de Motoï[72] a colligé le pourcentage de tumeurs comportant chacun des sous-types histologiques décrits quelle qu'en soit la proportion :

| | POURCENTAGE DE TUMEURS POSSEDANT UN CONTINGENT DU SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE |
|------------------------------|---|
| Acineux | 88% |
| Papillaire | 78% |
| Micropapillaire | 61% |
| Compact | 54% |
| KBA | 51% |
| A cellules claires | 16% |
| Colloïde | 6% |
| A cellules en bague à chaton | 3% |
| De type fœtal | 2% |

Tableau n°24 : Prévalence, toutes proportions confondues des différents sous-types histologiques d'adénocarcinomes.

D. Degré de différenciation et atypies cytologiques

Les adénocarcinomes peuvent être bien, moyennement ou peu différenciés et avoir des atypies cytologiques faibles, modérées ou marquées.

On distingue, en général, trois grades pour les adénocarcinomes papillaires et acineux. Le grade 1 correspond aux tumeurs bien différenciées, le grade 2 aux tumeurs moyennement différenciées et le grade 3 aux peu différenciées.

Le carcinome bronchioalvéolaire, en revanche, est pratiquement toujours bien ou moyennement différencié et l'adénocarcinome compact peu différencié.

Enfin, si dans une même tumeur, on met en évidence plus d'un grade de différenciation, le moins différencié doit être rapporté dans le compte-rendu.

III. L'infiltration de la plèvre viscérale

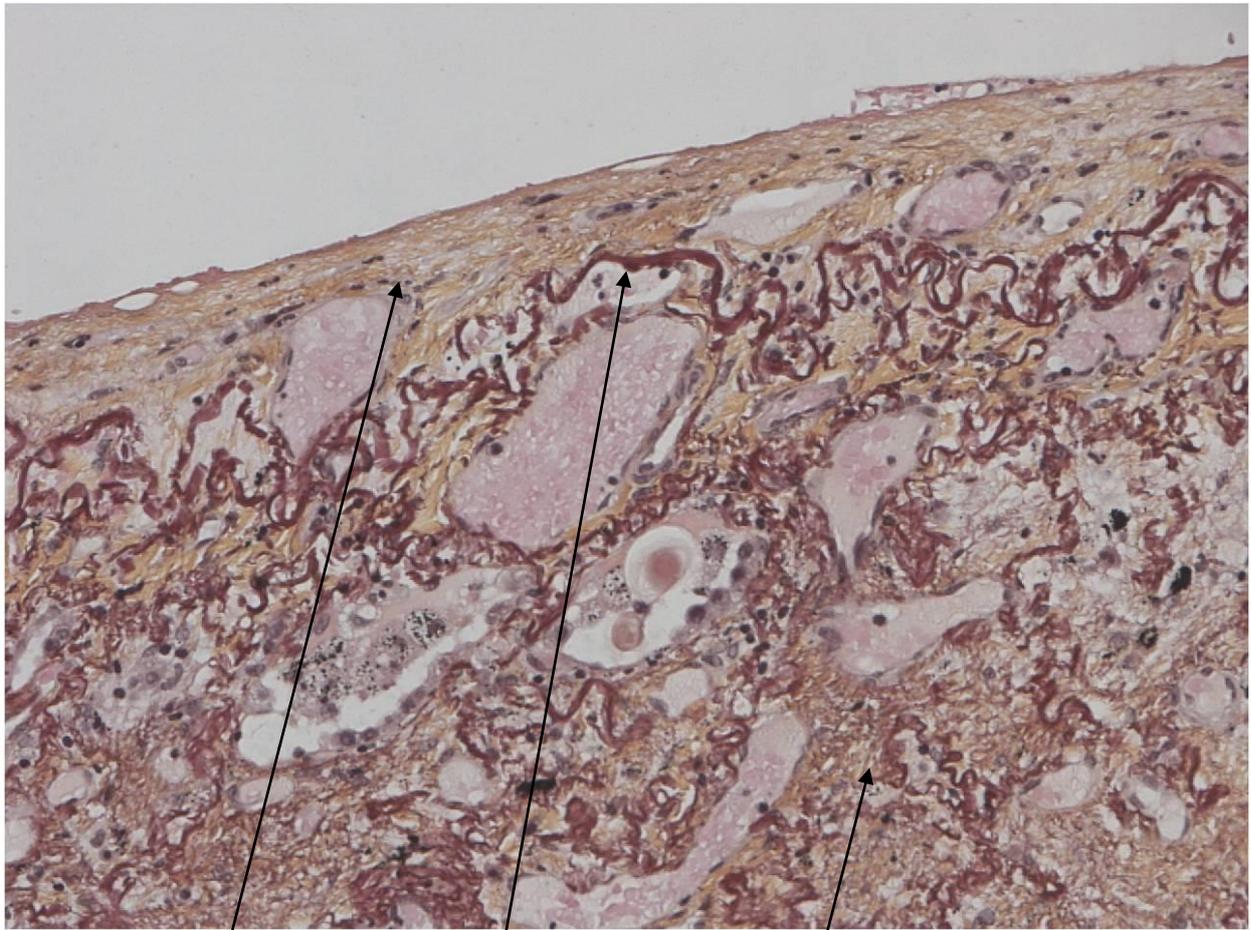
A. La plèvre, définition

La plèvre se développe à partir de la cavité coelomique et possède donc la même origine mésodermique que les autres séreuses (péricarde, péritoine et vaginale testiculaire).

Les plèvres droite et gauche sont indépendantes et chacune d'elles correspond à une fine membrane séreuse comportant deux feuillets qui enveloppent les poumons :

- ✓ le feuillet viscéral, adhérent au parenchyme pulmonaire dont il est presque indissociable, qui s'insinue dans les scissures interlobaires et qui est séparé du parenchyme pulmonaire par une limitante élastique,
- ✓ le feuillet pariétal qui tapisse la face profonde de la cavité thoracique et qui est constitué de trois parties : la plèvre costale, la plèvre diaphragmatique et la plèvre médiastinale.

Ces deux feuillets se continuent l'un avec l'autre sans interruption au niveau du hile pulmonaire en formant une ligne de réflexion qui se poursuit au dessous des pédicules pulmonaires pour former le ligament pulmonaire (ou ligament triangulaire). Ils délimitent entre eux une cavité virtuelle, la cavité pleurale, qui n'apparaît réellement que lorsqu'elle est comblée par de l'air ou du liquide.



plèvre

limitante élastique

poumon

Photo n°5 : La plèvre viscérale (coloration Hemalun-Phloxine-Safran-Weigert).

Grossissement = x 20.

B. Classifications de l'infiltration de la plèvre viscérale

C'est en 1988 qu'Hammar[77, 78] a suggéré une hiérarchisation de l'infiltration de la plèvre viscérale , comme suit :

- ✓ les tumeurs intra parenchymateuses très à distance de la plèvre se classent px,
- ✓ les tumeurs p0 n'envahissent pas la plèvre viscérale ou l'atteignent mais sans franchir sa limitante élastique,
- ✓ les tumeurs p1 envahissent la plèvre viscérale et s'étendent au-delà de la limitante élastique sans atteindre la surface de la plèvre,
- ✓ les tumeurs p2 sont les tumeurs exposées à la surface pleurale mais qui n'infiltrant pas les structures adjacentes et notamment pas la plèvre pariétale,
- ✓ les tumeurs p3 envahissent les structures anatomiques adjacentes dont la plèvre pariétale.

Dans cette classification, les tumeurs p0 correspondent au stade TNM pT1, les tumeurs p1 et p2 au stade pT2 et les tumeurs p3 au stade pT3.

La classification de Hammar a été adoptée par la Japanese Lung Cancer Society[79] à l'exception du stade px qui n'a pas été repris et de la différence qui est faite entre les tumeurs p1 et p2 à savoir que les p1 sont classées en stade TNM pT1 et les p2 en pT2.

L'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) ne détaille pas la classification de l'infiltration de la plèvre viscérale et distingue les tumeurs infiltrant la plèvre des tumeurs qui ne l'infiltrant pas. On peut cependant considérer que les tumeurs infiltrant la plèvre viscérale correspondent aux tumeurs p1 et p2 de la classification de Hammar.

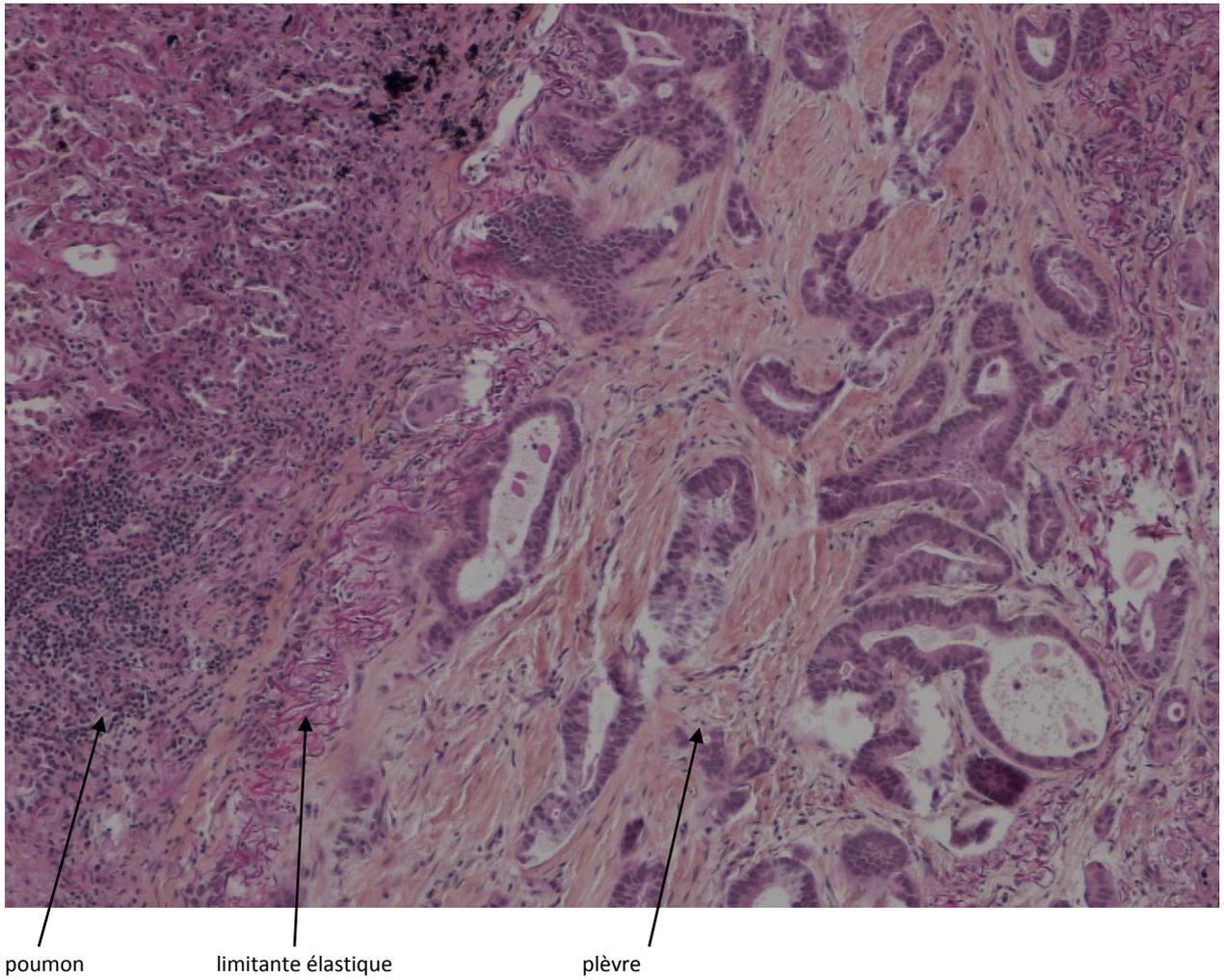


Photo n°6 : Infiltration de la plèvre viscérale p1 (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 20.

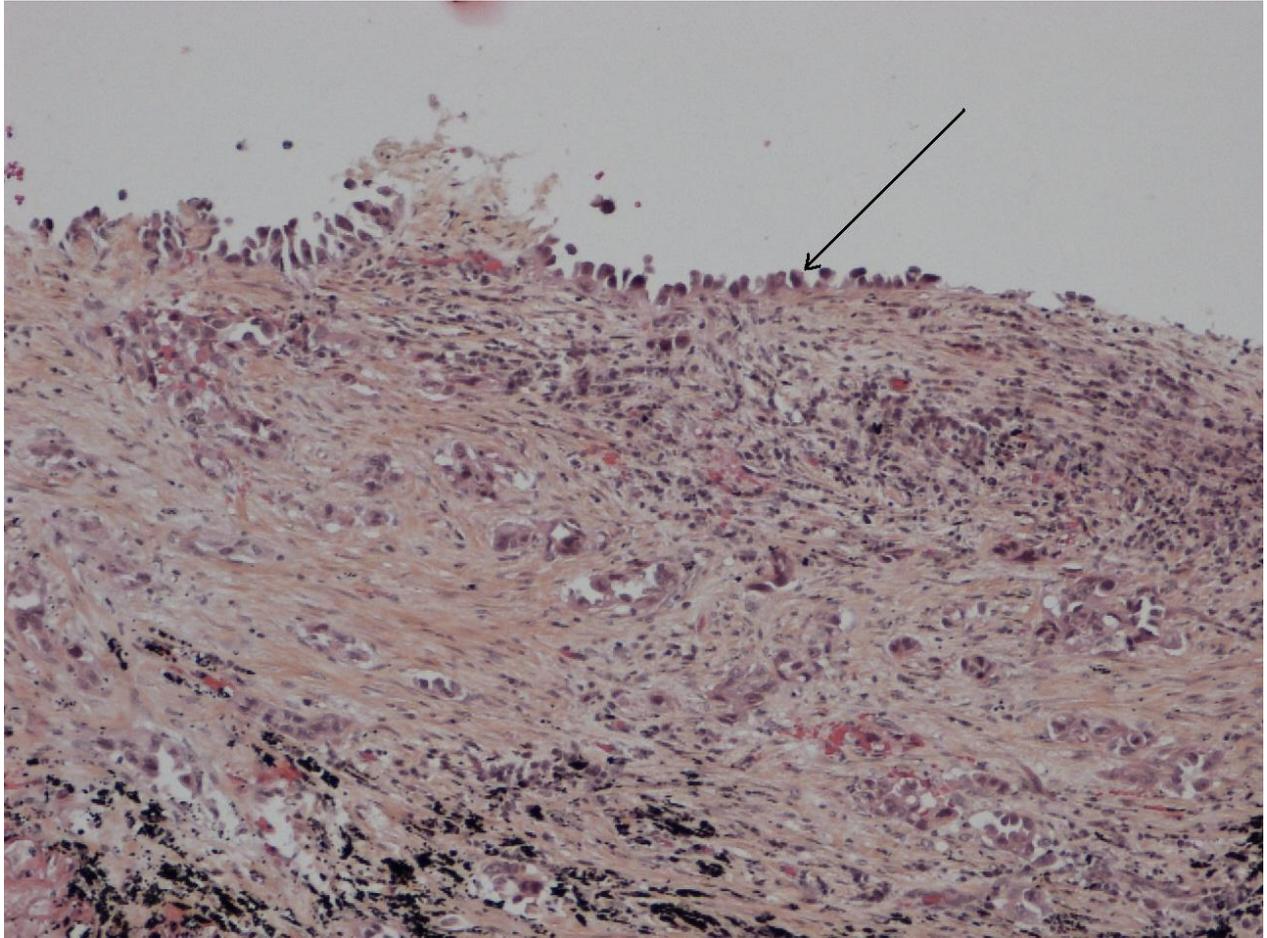


Photo n°7 : Infiltration de la plèvre viscérale p2 avec cellules à la surface pleurale (coloration Hemalun-Phloxine-Safran).

Grossissement = x 20.

La flèche désigne les cellules à la surface de la plèvre viscérale.

C. Moyens de détection de l'infiltration de la plèvre viscérale

Une étude publiée en 1999[80] a cherché à montrer l'insuffisance des colorations standards dans l'identification de l'infiltration de la plèvre viscérale. Elle a repris de façon rétrospective tous les cas de cancers bronchiques réséqués à l'hôpital de Pittsburgh en 1993. Sur les 57 cancers réséqués, 26 ont été inclus. Les autres étaient exclus car ils étaient situés loin de la plèvre ou infiltraient la plèvre pariétale ou encore parce que les blocs de paraffine n'étaient pas retrouvés et les colorations supplémentaires n'étaient donc pas réalisables. Aucune étude des fibres élastiques n'avait été effectuée au diagnostic initial pour les 26 cas inclus.

Une coloration de Verhoef-Van Gieson (VVG) a été réalisée pour tous les cas afin de mettre en évidence la limitante élastique de la plèvre viscérale. Cette coloration a permis de confirmer le statut des 6 cas qui avaient été décrits comme infiltrant la plèvre viscérale. Pour les 20 autres cas dont l'infiltration était indéterminée en coloration standard et à la relecture, 8 se révélaient infiltrer la plèvre viscérale. Parmi les 8 cas infiltrant la plèvre viscérale, 7 étaient déjà classés pT2 ou plus de par leur taille ou de par un nodule satellite et leur stade n'a donc pas été modifié par la nouvelle coloration. En revanche, une tumeur est passée d'un stade pT1 à un stade pT2. Pour les 12 autres cas n'infiltrant pas la plèvre viscérale en VVG, 2 avaient été décrits faussement dans le compte-rendu initial comme envahissant la plèvre : un cas est passé d'un stade pT2 à un stade pT1, l'autre est resté pT2 du fait de sa taille. Ainsi, 2 des 26 cas (soit 4%) ont vu leur stade se modifier par la coloration des fibres élastiques ce qui correspond à 10% (2/20) des cas indéterminés en coloration standard. Il semble donc qu'il y ait un réel intérêt à réaliser des colorations spécifiques des fibres élastiques dans les cas douteux ou difficiles pour mieux appréhender l'infiltration de la plèvre viscérale.

D. Rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale

1. Les études

La plupart des études qui ont cherché à montrer un rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale sont asiatiques. Les caractéristiques de ces études, toutes rétrospectives sont colligées dans le tableau n°25.

| | N | STADES | % ADENOCARCINOME | % DE CHAQUE STADE | % IPV+ | RESULTATS |
|---|-------|----------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|---|
| Manac'h[81] 2001 Ann Thorac Surg | 1281 | T1, T2 N0, N1, N2 M0 | 34% | 54,5%=IA, IB 19%=IIA, IIB 26,5%=IIIA | 19,1% (25,5% des adénocarcinomes) | DS entre IPV+ et IPV- en SG même pour les IB |
| Kang[82] 2003 EJCS | 439 | T2 Tous N M0 | 46% de non épidermoïdes | 53,3%=IB 21,6%=IIB 25,1%=III | 26% 23% des IB | DS entre IPV+ et IPV- en SG |
| Osaki[83] 2004 Ann Thorac Surg | 474 | T1, T2 N0 à N2 M0 | 61,2% | Non renseigné | 27,2% | DS entre IPV+ et IPV- en SG à 5 ans |
| Khan[84] 2004 Ann Thorac Surg | 98 | T1, T2 N1 M0 | 26,5% | 13%=IIA 87%=IIB | 26% | IPV+ est un facteur de mauvais pronostic indépendant |
| Shimizu[85] 2004 JTCS | 1653 | T1, T2, T3 Tous N M0 | 60% | Non renseigné | 25% T3 exclus | p1=p2 IPV+ et >3cm=T3 |
| Shimizu[86] 2005 JTCS | 1074 | T1, T2 N0, N1, N2 M0 | 82% | Non renseigné | 26,8% | Chez les N0 : DS en SG entre IPV- et IPV+ |
| Hung[87] 2007 JTCS | 445 | T1 et T2≤3cm N0 M0 | 50,8% | Au moins 16,2%de IB* | 16,2% | Pas de DS en SG et SSP entre IPV- et IPV+ |
| Mizuno[88] 2008 Lung Cancer | 413 | T1, T2 N0 M0 | 100% | 74%=IA 26%=IB | 28,3% des IB | DS entre IPV- et IPV+ en SG à 5 ans |
| Ou[89] 2008 Chest | 19702 | T1, T2 N0 M0 | 39% parmi les IB | 46%=IA 54%=IB | Moins de 43%† | T2 IPV+ et <3cm=T1 DS entre les T2 IPV+ et IPV- quand >3cm |
| Sakakura[90] 2008 Ann Thorac Surg | 1245 | Tous stades | 62,7% | 30,2%=IA 21,3%=IB 18,8%=IIIA‡ | 60% des 1088 déterminations | p0=p1 p1≠p2 |
| Miyoshi[91] 2009 JTCS | 258 | T1, T2 N0 M0 | 72% | 68%=IA 32%=IB | 14% | IPV+ est un facteur de mauvais pronostic indépendant |
| Shim[92] 2009 Lung Cancer | 1046 | T1 à T3 Tous N M0 | 39,1% | IA=16,8% IB=29,5% T3N0=5,4% | 35% | DS fonction IPV pour les T2>5cm et ≤7cm et les T2N0>3 et ≤5cm |

Tableau n°25 : Caractéristiques des essais étudiant le rôle pronostique de la plèvre viscérale.

Abréviations: IPV+: infiltration de la plèvre viscérale, IPV- : absence d'infiltration de la plèvre viscérale.

*car il y a 16,2% de tumeurs qui infiltrent la plèvre viscérale mais il existe d'autres critères faisant surclasser les tumeurs en T2 (atélectasie, pneumopathie obstructive, envahissement de la bronche souche à plus de 2cm de la carène)

†car 43% des IB ont l'un des 3 critères suivants : infiltration de la plèvre viscérale, pneumopathie obstructive ou atélectasie sans que la distinction ne soit faite entre ces sous groupes

‡les autres stades sont répartis comme suit : 11,4% de IIB, 10,8% de IIIB, 3,5% de IIA, 3,9% de IV

Ces différentes études ont servi de support à la genèse de propositions concernant l'infiltration de la plèvre viscérale dans la prochaine classification TNM.

L'étude de Manac'h[81] a inclus de façon rétrospective 1281 patients opérés à visée curative d'un CBNPC de stade I à IIIA dans deux hôpitaux français entre avril 1984 et décembre 1996. Les patients qui avaient reçu un traitement néoadjuvant étaient exclus mais un peu plus d'un tiers des patients (35,5%) a reçu une radiothérapie adjuvante. Les patients ont été séparés en deux groupes en fonction du statut infiltré (p1 et p2) ou non (px ou p0) de la plèvre viscérale et leur survie a été comparée. La survie globale s'avère statistiquement différente entre les deux groupes avec à 10 ans une survie à 33,8% dans le groupe sans infiltration de la plèvre viscérale et à 27,9% dans le groupe avec infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,00002$). De plus, l'infiltration de la plèvre viscérale est plus fréquente pour les tumeurs de plus de 5cm ($p=0,0001$) et les tumeurs N2 par rapport aux tumeurs N0 ou N1 ($p=0,01$). Enfin, elle apparaît comme un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale à 5 ans lorsque les tumeurs sont N0 (stade IB) ou N2 (stade IIIA) ($p=0,0005$ et $0,03$ respectivement) mais ce facteur ne ressort pas pour les tumeurs N1 (stade IIB) ($p=0,24$).

L'étude de Kang[82], réalisée en Corée, a colligé 439 dossiers de patients présentant un CBNPC classé T2 (quel que soit le statut ganglionnaire) et opérés de façon curative entre 1990 et 2001. Les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de l'état infiltré (p1 et p2) ou non (px et p0) de la plèvre viscérale et comparés en termes de taille tumorale, de type histologique, de statut ganglionnaire et de survie :

- ✓ une infiltration de la plèvre viscérale a été observée dans 26% des cas (23% des stades IB) et il y en a autant parmi les tumeurs de plus de 3cm que parmi les tumeurs inférieures à cette taille ($p=0,37$),

- ✓ 23% des carcinomes épidermoïdes infiltraient la plèvre viscérale contre 30% des non-épidermoïdes ce qui ne constitue pas une différence significative ($p=0,11$). Cependant, la tendance à une plus grande fréquence de l'infiltration des non-épidermoïdes pourrait s'expliquer par le caractère plus périphérique des adénocarcinomes,
- ✓ l'infiltration de la plèvre viscérale apparaissait associée, avec une plus grande fréquence, à une atteinte ganglionnaire de type N2 ou N3 ($p=0,009$) mais pas N1,
- ✓ enfin, la survie était significativement plus élevée à 5 et 10 ans en l'absence d'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,0006$) et cela est significatif aussi dans le sous groupe des stades IB ($p=0,0018$). Ces résultats sont rapportés dans les tableaux n°26.

| | STADE IB | | | STADE T2 TOUS N | |
|--------------------|----------|----------|--------------------|-----------------|----------|
| | Sans IPV | Avec IPV | | Sans IPV | Avec IPV |
| Survie à 5 ans | 63% | 44% | Survie à 5 ans | 50% | 36% |
| Survie à 10 ans | 60% | 28% | Survie à 10 ans | 45% | 22% |
| Valeur statistique | p=0,0018 | | Valeur statistique | p=0,0006 | |

Tableaux n°26 : Survie à 5 et 10 ans des CBNPC en fonction du stade et de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Kang.

L'étude de Osaki[83] a analysé la survie de 474 patients opérés d'un CBNPC de stades pT1 et pT2 afin de clarifier la définition de l'infiltration de la plèvre viscérale. La survie à 5 ans des tumeurs p0 est de 68% contre 43,9% pour les p1 et 54,9% pour les p2. Il existe donc une différence de survie statistiquement significative entre les tumeurs p0 et les tumeurs p1 ($p=0,0004$) et entre les p0 et les p2 ($p=0,013$) alors que les p1 et les p2 n'ont pas des survies différentes ($p=0,61$). L'auteur propose alors de considérer que les statuts p1 et p2 correspondent à une infiltration de la plèvre viscérale. Enfin, l'infiltration de la plèvre viscérale apparaît comme un facteur pronostique indépendant dans cette étude.

L'étude de Khan[84] avait pour but de rechercher, spécifiquement pour les CBNPC de stades II à l'exclusion des T3N0, les déterminants histologiques de la survie. L'analyse s'est portée sur 98 patients opérés entre janvier 1991 et décembre 1997 à l'hôpital de Nottingham. Les

traitements néoadjuvants ou adjuvants n'étaient pas autorisés. Parmi les différents critères histologiques étudiés (type histologique, nombre de ganglions envahis et leur topographie, invasion vasculaire, infiltration de la plèvre viscérale, nécrose cellulaire, grade), trois ressortent en analyse uni et multivariée comme des facteurs de mauvais pronostic. Il s'agit de l'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,002$ en univarié et $p=0,02$ en multivarié), du type histologique non épidermoïde ($p=0,005$ en univarié et $p=0,01$ en multivarié) et de l'invasion vasculaire ($p=0,002$ en univarié et $p=0,005$ en multivariée).

L'étude japonaise de Shimizu[85] de 2004 a étudié 1653 cas consécutifs de patients opérés de façon curative entre 1979 et 2001 d'un CBNPC de stade T1, T2 ou T3 quel que soit le statut ganglionnaire. La survie globale était recueillie avec les résultats suivants :

- ✓ la survie des tumeurs avec infiltration p1 de la plèvre viscérale n'est pas statistiquement différente de celle des tumeurs avec une infiltration p2 et ce quelle que soit la taille de la tumeur ($\leq 3\text{cm}$ ou $>3\text{cm}$),

| | p1 \leq 3cm | p2 \leq 3cm | | p1 > 3cm | p2 > 3cm |
|--------------------|---------------|---------------|--------------------|----------|----------|
| Survie à 5 ans | 63% | 42% | Survie à 5 ans | 39% | 35% |
| Valeur statistique | p=0,20 | | Valeur statistique | p=0,47 | |

Tableaux n°27 : Survie à 5 ans des CBNPC en fonction de leur taille et de l'infiltration p1 ou p2 de la plèvre viscérale, étude de Shimizu.

- ✓ la survie des T2 de plus de 3cm p1 ou p2 n'est pas statistiquement différente de celle des tumeurs T3,

| | T2, p1 > 3cm | T3 | | T2, p2 > 3cm | T3 |
|--------------------|--------------|-----|--------------------|--------------|-----|
| Survie à 5 ans | 39% | 36% | Survie à 5 ans | 35% | 36% |
| Valeur statistique | p=0,38 | | Valeur statistique | p=0,90 | |

Tableaux n° 28 : Survie à 5 ans des CBNPC de stade T3 et de stade T2 > 3cm avec infiltration de la plèvre viscérale, étude de Shimizu.

- ✓ en revanche, les tumeurs p0 ont une survie plus longue que les tumeurs p1 ou p2 et cette différence est valable pour le groupe des tumeurs ≤3cm et le groupe de celles >3cm.

| | p0 ≤ 3cm | p1 ≤ 3cm | | p0 > 3cm | p1 > 3cm |
|--------------------|-------------------------------|----------|--------------------|-------------------------------|----------|
| Survie à 5 ans | 79% | 63% | Survie à 5 ans | 60% | 39% |
| Valeur statistique | p<0,01, même p entre p0 et p2 | | Valeur statistique | p<0,01, même p entre p0 et p2 | |

Tableaux n°29 : Survie à 5 ans des CBNPC en fonction de leur taille et de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Shimizu.

Ces trois résultats sont aussi valables dans le sous groupe des tumeurs N0 et les auteurs concluent :

- ✓ qu'il n'est pas nécessaire de faire une distinction entre les atteintes p1 ou p2 de la plèvre viscérale,
- ✓ qu'il faut continuer de classer pT2 les tumeurs de moins de 3cm avec infiltration de la plèvre viscérale car elles ont un moins bon pronostic que les tumeurs p0 de même taille,
- ✓ qu'il faut proposer de classer pT3 les tumeurs de plus de 3cm avec infiltration de la plèvre viscérale car elles ont le même pronostic que ces dernières.

L'article du même auteur paru en 2005[86] avait pour objectif, en considérant le rôle pronostique péjoratif retrouvé dans l'étude précédente, d'évaluer les relations entre l'infiltration de la plèvre viscérale et d'autres facteurs clinicopathologiques. Ce travail a utilisé la même cohorte de patients que l'étude précédente à l'exception des tumeurs T3 et/ou N3 qui ont été exclues. Les patients étaient alors répartis en deux groupes selon que la plèvre était infiltrée ou non et cela sans qu'aucune distinction ne soit faite entre les infiltrations p1 et p2 au vu des résultats de l'étude de 2004. Parmi les facteurs étudiés dans ce travail, on retrouve, associés à une plus grande fréquence d'infiltration de la plèvre viscérale :

- ✓ la taille tumorale supérieure à 3cm,

- ✓ le statut N1 ou N2 par rapport au statut N0 alors que l'étude de Kang ne retrouvait pas d'association plus fréquente avec les N1.

En termes de survie globale, les patients dont les tumeurs infiltrèrent la plèvre viscérale ont une survie significativement moins élevée que ceux dont les tumeurs ne l'envahissent pas.

| | TUMEURS T1 ou T2, N0, N1 ou N2, M0 | | VALEUR STATISTIQUE |
|-----------------|------------------------------------|----------|--------------------|
| | Sans IPV | Avec IPV | |
| Survie à 5 ans | 76% | 49,8% | p<0,0001 |
| Survie à 10 ans | 53,2% | 37% | |

Tableau n°30 : Survie à 5 et 10 ans des CBNPC en fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Shimizu.

Ce facteur a un rôle pronostique péjoratif quels que soient la taille tumorale et le statut ganglionnaire malgré sa plus grande fréquence pour les tumeurs de plus de 3cm et les tumeurs avec envahissement ganglionnaire. Ces résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

| | TUMEURS > 3cm | | | TUMEURS ≤ 3cm | |
|--------------------|---------------|----------|--------------------|---------------|----------|
| | Sans IPV | Avec IPV | | Sans IPV | Avec IPV |
| Survie à 5 ans | 62,5% | 42,6% | Survie à 5 ans | 81,9% | 57,1% |
| Survie à 10 ans | 46,7% | 26,8% | Survie à 10 ans | 57,5% | 51,4% |
| Valeur statistique | p<0,0001 | | Valeur statistique | p<0,0006 | |

Tableaux n°31 : Survie à 5 et 10 ans des CBNPC en fonction de leur taille et de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Shimizu.

| | TUMEURS N0 | | | TUMEURS N+ | |
|--------------------|------------|----------|--------------------|------------|----------|
| | Sans IPV | Avec IPV | | Sans IPV | Avec IPV |
| Survie à 5 ans | 84,5% | 63,7% | Survie à 5 ans | 42,2% | 33,2% |
| Survie à 10 ans | 65,2% | 50,2% | Survie à 10 ans | 13% | 22,4% |
| Valeur statistique | p<0,0001 | | Valeur statistique | p=0,042 | |

Tableaux n°32 : Survie à 5 et 10 ans des CBNPC N0 et N+ en fonction de l'IPV, étude de Shimizu.

L'étude taïwanaise de Hung[87] avait pour objectif d'évaluer les facteurs pronostiques influençant la survie globale et la survie sans maladie des patients opérés d'un CBNPC de stade I ≤ 3 cm. 445 patients (parmi les 970 opérés pour un CBNPC de stade I) correspondant à ces critères et opérés entre janvier 1980 et décembre 2000 ont été inclus. Dans cette étude, les seuls facteurs qui ressortent à la fois en analyse univariée et multivariée sur la survie globale et sur la survie sans maladie sont la taille tumorale, l'index tabagique et le nombre de ganglions examinés. L'infiltration de la plèvre viscérale n'apparaît pas comme significativement pronostique (HR=1,016 ; IC95% : 0,913 à 1,130, p= 0,0776). L'auteur propose alors que les tumeurs classées IB par l'atteinte pleurale mais ≤ 3 cm soient traitées comme les IA.

L'étude de Mizuno[88], menée au Japon, se proposait de définir un sous groupe de tumeurs, parmi les adénocarcinomes de stade IB, qui aurait un meilleur pronostic. 413 patients opérés de façon curative entre juillet 1992 et mars 2000 ont été analysés. L'infiltration de la plèvre viscérale est le seul facteur anatomopathologique indépendant qui ressort dans cette étude. Les embolies vasculaires ou lymphatiques et le pourcentage de carcinome bronchioloalvéolaire qui semblaient influencer en univarié ne ressortent pas en analyse multivariée. La survie des patients avec un adénocarcinome de stade IB sans infiltration de la plèvre viscérale n'est pas statistiquement différente de celle des patients avec un adénocarcinome de stade IA alors qu'elle l'est de celle des patients avec une tumeur de stade IB infiltrant la plèvre viscérale (tableaux n°33).

| | IA | IB sans IPV |
|--------------------|--------------------|-------------|
| Survie à 5 ans | 92,7% | 89,3% |
| Valeur statistique | NS, p non rapporté | |

| | IA | IB avec IPV |
|--------------------|---------|-------------|
| Survie à 5 ans | 92,7% | 62,5% |
| Valeur statistique | p<0,001 | |

| | IB sans IPV | IB avec IPV |
|--------------------|-------------|-------------|
| Survie à 5 ans | 89,3% | 62,5% |
| Valeur statistique | p<0,001 | |

Tableaux n°33 : Survie à 5 ans des adénocarcinomes de stade IA et IB en fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Mizuno.

L'étude de Ou[89] avait pour but de rechercher un lien entre le rôle pronostique des critères non basés sur la taille qui font classer les tumeurs T2 et la taille tumorale. C'est le registre des cancers de Californie qui a servi de support à ce travail. L'ensemble des patients porteurs d'un CBNPC de stade IA ou IB inscrits dans ce registre entre 1989 et 2003 ont été analysés regroupant ainsi 10545 cas de stade IB et 9157 de stade IA. 51,1% des tumeurs T2 l'étaient par leur taille (correspondant aux T2S dans cette étude), 43,2% par infiltration de la plèvre viscérale ou atelectasie hilare ou pneumopathie obstructive (T2P) et 5,7% par envahissement de la bronche souche à plus de 2cm de la carène (T2C). En analyse multivariée, les tumeurs classées T2P qui mesurent moins de 3cm ont le même pronostic que les IA et ont un risque de mortalité diminué par rapport au T2S (HR=0,89 ; IC95% : 0,82 à 0,96) alors que les tumeurs T2P de plus de 3cm ont un moins bon pronostic en termes de survie que les T2S (HR=1,16 ; IC95% : 1,08 à 1,24). Les tumeurs T2C n'ont pas une survie statistiquement différente des T2S. L'infiltration de la plèvre viscérale apparaît donc ici comme un facteur pronostique dépendant de la taille tumorale.

L'étude de Sakakura[90] se donnait pour objectif de proposer une nouvelle classification des CBNPC en fonction de leur taille et du degré d'infiltration de la plèvre viscérale. Elle a donc répertorié l'ensemble des patients opérés d'un CBNPC dans un centre japonais entre janvier 1982 et décembre 2000 et ce quel que soit la classification TNM du cancer. Les tumeurs ont été analysées en fonction de leur taille et de leur statut vis à vis de la plèvre viscérale et ont été réparties en sous groupes. Le pronostic des tumeurs varie en fonction de leur taille et de l'infiltration de la plèvre viscérale et notamment en fonction du type p1 ou p2 de l'infiltration.

| | ≤ 3cm | > 3 et ≤ 5cm | > 5cm |
|--------------------|------------------------------|--------------|-------|
| Survie à 5 ans | 67,7% | 51,4% | 35,3% |
| Valeur statistique | p<0,0001 entre chaque groupe | | |

Tableau n°34 : Survie des CBNPC tous stades confondus en fonction de la taille tumorale, étude de Sakakura.

| | p0 | p1 |
|--------------------|-------|-------|
| Survie à 5 ans | 67,9% | 61,9% |
| Valeur statistique | NS | |

| | p1 | p2 |
|--------------------|----------|-------|
| Survie à 5 ans | 61,9% | 39,2% |
| Valeur statistique | p<0,0001 | |

| | p2 | p3 |
|--------------------|-------|-------|
| Survie à 5 ans | 39,2% | 30,6% |
| Valeur statistique | NS | |

Tableaux n°35 : Survie des CBNPC tous stades confondus en fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale, étude de Sakakura.

Abréviation : NS : différence non significative.

Cette catégorisation a été appliquée aux tumeurs pT2 et retrouve :

- ✓ une différence significative entre les tumeurs pT1 et les tumeurs pT2 de 3 à 5cm et p0 ou p1,
- ✓ une différence significative entre les tumeurs pT2, p0 ou p1, de 3 à 5cm et les tumeurs pT2, p2 ou de plus de 5cm.

Ces différences sont valables pour les N0 et pour les N1. Les tableaux suivants résument les propositions de l'auteur concernant la classification TNM.

| ACTUELLEMENT | p0 | p1 OU p2 |
|----------------|-----------------|-----------------|
| ≤ 3cm | T1 IA*/ IIA† | T2 IB*/ IIB† |
| > 3cm ou ≤ 5cm | | |
| > 5cm | | |

| PROPOSITIONS | p0 OU p1 | p2 |
|----------------|------------------|-------------------|
| ≤ 3cm | T1 IA*/ IIA† | T2b IIA*/ IIB† |
| > 3cm ou ≤ 5cm | T2a IB*/ IIB† | |
| > 5cm | | |

Tableaux n°36 : Propositions de Sakakura pour une nouvelle classification des CBNPC en fonction de la taille et de l'infiltration de la plèvre viscérale.

* : si N0

† : si N1.

L'étude de Miyoshi[91] est un étude monocentrique qui a analysé de façon rétrospective 258 patients opérés de CBNPC de stade I avec pour but initial de montrer le rôle pronostique

sur la survie globale de l'invasion des vaisseaux intratumoraux. Différents critères ont été analysés :

- ✓ l'âge,
- ✓ la taille tumorale,
- ✓ l'infiltration de la plèvre viscérale (IPV),
- ✓ l'invasion vasculaire intratumorale (IVI),
- ✓ le sexe,
- ✓ le type histologique,
- ✓ l'étendue de la résection,
- ✓ le taux d'ACE préopératoire.

Parmi ces critères, les 4 premiers ressortent en analyse univariée et ont donc été inclus dans l'analyse multivariée où seules l'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,001$) et l'invasion vasculaire ($p=0,009$) apparaissent comme de facteurs pronostiques indépendants. Au sein des CBNPC de stade IB, l'IPV ressort aussi comme un facteur de mauvais pronostic avec une différence significative en survie globale ($p=0,007$) entre les tumeurs avec IVI et IPV et les tumeurs avec seulement l'un ou l'autre de ces facteurs ou aucun des deux.

L'étude de Shim[92] est une étude coréenne monocentrique qui a analysé, de façon rétrospective, les données de 1046 patients opérés entre 1990 et 2005. L'objectif était de rechercher l'impact de l'infiltration de la plèvre viscérale dans les différents sous groupes (déterminés en fonction de la taille tumorale) de la future classification TNM. L'infiltration de la plèvre viscérale a été définie par la méthode de Hammar et tous stades confondus, on retrouve une différence significative en survie globale entre les tumeurs p0 et p1 ($p=0,004$), p0 et p2 ($p<0,001$) et p2 et p3 ($p=0,045$). Il n'existe pas, en revanche, de différence significative entre les p1 et les p2 ($p=0,485$). Les différences de survie globale fonction de la taille tumorale et de l'infiltration de la plèvre sont les suivantes :

- ✓ pour les tumeurs $>3\text{cm}$ et $\leq 5\text{cm}$, il n'y a pas de différence significative entre les tumeurs dont la plèvre est infiltrée et les autres ($p=0,087$) sauf dans le groupe des tumeurs N0 ($p=0,035$),
- ✓ pour les tumeurs >5 et $\leq 7\text{cm}$, il existe une différence significative entre les tumeurs qui infiltraient la plèvre viscérale et les autres ($p=0,005$). Lorsque la plèvre viscérale est infiltrée, les tumeurs de cette taille n'ont pas une survie différente de celle de

tumeurs infiltrant la plèvre pariétale (p=0,471) et l'auteur propose alors de les classer T3. En l'absence d'infiltration de la plèvre viscérale il faudrait les classer T2b comme le propose Rami Porta[32],

- ✓ pour les tumeurs >7cm, la survie ne varie pas en fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale et elle est la même que celle des tumeurs infiltrant la plèvre pariétale.

2. Conclusion

Toutes ces études, en dehors de celle de Hung, sont en faveur d'un mauvais pronostic de l'infiltration de la plèvre viscérale. Cependant, elles ont pris en compte de nombreux stades rendant les analyses de sous groupes délicates.

Les études de Hung[87], Mizuno[88], Ou[89] et Miyoshi[91] ont étudié spécifiquement les stades IA et/ou IB comme la nôtre ce qui rendra les comparaisons plus aisées notamment avec celle de Mizuno qui n'a inclus que des adénocarcinomes.

Parmi les études présentées, quatre évoquent les relations entre la fréquence de l'infiltration de la plèvre viscérale et la taille tumorale ou le statut ganglionnaire ; ces données sont rapportées ci-dessous :

| | ASSOCIATION A LA TAILLE | ASSOCIATION AU STATUT N |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Manac'h[81] | Plus d'IPV quand > 5cm | Plus d'IPV quand N2 (vs N0/N1) |
| Kang[82] | Non | Plus d'IPV quand N2 ou N3 (vs N1) |
| Osaki[83] | Non | Non |
| Shimizu[86] | Plus d'IPV quand > 3cm | Plus d'IPV quand N1 ou N2 (vs N0) |

Tableau n°37 : Relation entre l'infiltration de la plèvre viscérale, la taille tumorale et le statut ganglionnaire.

IV. Etude du rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale

A. Matériels et méthodes

1. Population

Les patients présentant un adénocarcinome de stade pT1N0M0 (IA), pT2N0M0 (IB) ou pT3N0M0 (IIB) et ayant été opérés entre le 01/01/1999 et le 01/01/2005 dans le service de chirurgie thoracique du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont été colligés.

Ces patients ont été retrouvés grâce au système de gestion DIAMIC du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

Ont été exclus de l'étude :

- ✓ les cancers bronchiques qui ne correspondaient pas à des adénocarcinomes,
- ✓ les carcinomes bronchioloalvéolaires purs,
- ✓ les patients qui présentaient une atteinte ganglionnaire (N+) ou métastatique (M+),
- ✓ les tumeurs de stade T4,
- ✓ les patients qui avaient deux tumeurs bronchiques concomitantes de type histologique différent ou non,
- ✓ les patients qui avaient reçu un traitement néo adjuvant,
- ✓ les patients dont la chirurgie n'était pas en marges saines.

Une relecture de l'intégralité des lames de chaque patient a été effectuée et a permis de :

- ✓ classer les tumeurs selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2004[67] en définissant le type histologique prédominant,
- ✓ préciser l'infiltration ou non de la plèvre viscérale,
- ✓ classer l'infiltration de la plèvre lorsqu'elle existait selon Hammar[77, 78].

Des compléments de colorations par l'Hémalum-Phloxine-Safran-Weigert (fuschine-résorcine colorant les fibres élastiques en violet) à partir des blocs de paraffine archivés ont été

réalisés pour 8 patients afin de mettre en évidence plus facilement la limitante élastique de la plèvre et son infiltration.

Les données recueillies pour chaque patient étaient les suivantes :

- ✓ le sexe,
- ✓ l'âge,
- ✓ la date de la chirurgie,
- ✓ le type de chirurgie (pneumonectomie, lobectomie ou résection atypique),
- ✓ la latéralité de l'atteinte,
- ✓ la taille tumorale,
- ✓ le nombre de ganglions examinés,
- ✓ le sous-type histologique selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2004[67] avec définition :
 - du caractère pur ou mixte de l'adénocarcinome,
 - du type majoritaire pour les adénocarcinomes de type mixte,
 - du pourcentage de contingent de carcinome bronchioloalvéolaire (ou KBA) classé arbitrairement en :
 - classe 0 : pas de KBA,
 - classe 1 : moins de 20% de KBA,
 - classe 2 : entre 20 et 80% de KBA,
 - classe 3 : plus de 80% de KBA.
- ✓ l'infiltration ou non de la plèvre et sa catégorisation selon les critères de Hammar[77, 78] en p0, p1, p2 ou p3,
- ✓ la positivité ou non du TTF-1,
- ✓ le tabagisme et sa quantification en paquets-année,
- ✓ la présence ou non d'une exposition professionnelle,
- ✓ l'existence d'un traitement adjuvant,
- ✓ la date de récurrence,
- ✓ la topographie de la récurrence en distinguant les récurrences cérébrales des récurrences dans d'autres sites,
- ✓ la date de décès ou la date des dernières nouvelles (datant de décembre 2008 à mars 2009),

- ✓ la cause du décès,
- ✓ l'existence ou non d'un autre cancer et son type.

Ces données ont été obtenues grâce aux courriers de consultation du Centre René Gauducheau ou du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et lorsque celles-ci n'étaient pas disponibles ou étaient antérieures au 01/12/2008, elles étaient obtenues par appel du médecin traitant ou des patients eux-mêmes.

2. Analyse statistique

La survie globale est définie comme l'intervalle en années entre la date de résection chirurgicale et la date de décès ou des dernières nouvelles. La survie sans récurrence est définie comme l'intervalle en années entre la date de résection chirurgicale et la date de première récurrence quel qu'en soit le site.

Les survies ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du logrank.

Les liaisons entre les variables qualitatives ont été évaluées soit par le test du χ^2 soit par le test de Fisher pour les faibles effectifs.

La comparaison des moyennes des tailles tumorales du groupe avec infiltration de la plèvre viscérale et du groupe sans infiltration de la plèvre viscérale a été effectuée grâce au test de Student, l'effectif de ces deux groupes étant supérieur à 30.

La différence statistique est considérée comme significative si la valeur du p est inférieure à 0,05.

Toutes les données statistiques ont été analysées avec le logiciel Stata 10.1 (college station, Texas 77845 USA).

B. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Entre le 01/01/1999 et le 01/01/2005, 73 patients opérés d'un adénocarcinome bronchique de stade pT1, pT2 ou pT3N0M0 ont été identifiés. Cette cohorte comporte 49 hommes et 24 femmes de 58 ans d'âge moyen (extrêmes = 35-80 ans). Le tabagisme est retrouvé pour 91,8% de la population de l'étude mais pour 23 des 67 patients tabagiques ce facteur de risque s'associe à une exposition professionnelle. Aucun des patients non fumeurs de cette étude n'a été exposé professionnellement. Une lobectomie a été réalisée pour 83,6% de la population et seulement 3 patients ont reçu un traitement adjuvant correspondant pour 2 d'entre eux à une chimiothérapie dans le cadre de l'étude ANITA 01[43] et pour le dernier à une radiothérapie pariétale en regard d'une infiltration de la plèvre pariétale. 21,9% des patients ont eu au moins un autre cancer dont la moitié est liée au tabac (2 cancers bronchiques d'histologie différente du premier et 6 cancers ORL dont 1 cancer du larynx, 3 cancers des cordes vocales et 2 cancers d'origine indéterminée). L'ensemble des caractéristiques cliniques est rapporté dans le tableau n°38.

| CARACTERISTIQUES CLINIQUES | | N | % |
|----------------------------|-------------------------|---|------|
| Age | | | |
| | Moyen / Médian | 58,1 ans (60 F ; 57,2 H) / 57 ans (64 F ; 57 H) | |
| | Min / Max | 35 ans (38 F ; 35 H) / 80 ans (80 F ; 77 H) | |
| | < 70 ans | 61 | 83,6 |
| | ≥ 70 ans | 12 | 16,4 |
| Sexe | | | |
| | Hommes | 49 | 67 |
| | Femmes | 24 | 33 |
| Tabagisme | | | |
| | Oui | 67 | 91,8 |
| | Non | 6 | 8,2 |
| Exposition professionnelle | | | |
| | Oui | 23 | 31,5 |
| | Non | 50 | 68,5 |
| Autres cancers | | | |
| | Oui | 16 | 21,9 |
| | Non | 57 | 78,1 |
| Latéralité du cancer | | | |
| | Droite | 37 | 50,7 |
| | Gauche | 36 | 49,3 |
| Type de résection | | | |
| | Pneumonectomie | 4 | 5,5 |
| | Lobectomie | 61 | 83,6 |
| | Bilobectomie sup et moy | 5 | 6,8 |
| | Résection atypique | 3 | 4,1 |
| Traitement adjuvant | | | |
| | Non | 70 | 95,9 |
| | Chimiothérapie | 2 | 2,7 |
| | Radiothérapie | 1 | 1,4 |

Tableau n°38 : Caractéristiques cliniques des patients.

Abréviations : H : Hommes, F : Femmes, bilobectomie sup et moy : bilobectomie supérieure et moyenne.

La relecture des lames a abouti à la modification de deux critères, le type histologique et l'infiltration de la plèvre viscérale :

- ✓ trois tumeurs (initialement décrites comme des adénocarcinomes) ont été reclassées dans un type histologique différent : carcinome indifférencié à grandes cellules pour deux d'entre elles et carcinome neuroendocrine à grandes cellules pour la troisième,
- ✓ l'infiltration de la plèvre viscérale a été modifiée pour 16 des 73 patients comme le montre le tableau n°39.

| | STATUT DE L'INFILTRATION AVANT RELECTURE | STATUT DE L'INFILTRATION APRES RELECTURE |
|--|---|--|
| 18 tumeurs dont l'infiltration de la plèvre a été modifiée à la relecture des lames. | 5 tumeurs avec IPV | Pas d'IPV |
| | 5 tumeurs sans IPV | IPV |
| | 5 tumeurs avec infiltration non précisée | Pas d'IPV |
| | 2 tumeurs avec IPV | IPV et IPP* |
| | 1 tumeur avec IPV et IPP | IPV sans IPP† |
| 55 tumeurs sans modification du statut à la relecture des lames. | 1 tumeur avec infiltration non précisable | Idem‡ |
| | 27 tumeurs avec IPV | Idem |
| | 23 tumeurs sans IPV | Idem |
| | 4 tumeurs avec IPV et IPP | Idem |

Tableau n°39 : Statut de la plèvre avant et après relecture anatomopathologique.

*ces tumeurs sont donc passées du stade pT2 au stade pT3.

†cette tumeur est donc passée du stade pT3 au stade pT2.

‡cette tumeur a été considérée comme n'infiltrant pas la plèvre viscérale pour l'analyse statistique.

Quarante quatre tumeurs (60,3%) correspondent à des adénocarcinomes de stade IB, 21 (28,8%) à des stades IA et 8 (10,9%) à des stades IIB (pT3N0M0 exclusivement). Plus de la moitié des tumeurs (52,1%) sont TTF-1 positives correspondant à 80,8% des tumeurs pour lesquelles cette analyse immunohistochimique a été faite. 41% des adénocarcinomes de l'étude sont purs c'est à dire qu'ils ne possèdent qu'un seul des sous-types histologiques décrits (versus 59% des tumeurs qui sont dites mixtes car possédant au minimum deux des sous-types). Le sous-type le plus représenté est le sous-type acineux (20,5% d'acineux purs et 17,8% d'acineux prédominants). 53,4% des tumeurs infiltrent la plèvre viscérale correspondant à 70,5% des tumeurs de stade IB et 47,7% des tumeurs de stade I. Ces différentes caractéristiques histologiques sont rapportées dans le tableau n°40.

| CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS | | N | % | |
|--|--|----------------------|-------------|------|
| Nombre de ganglions réséqués | | | | |
| | Moyen / Médian | 5,6 / 5 | | |
| | Min / Max | 0 / 26 | | |
| Taille tumorale | | | | |
| | ≤ 20mm | 23 | 31,5 | |
| | > 20mm et ≤ 30mm | 19 | 26 | |
| | > 30mm et ≤ 50mm | 24 | 32,9 | |
| | > 50mm et ≤ 70mm | 7 | 9,6 | |
| | > 70mm | 0 | 0 | |
| | Moyenne / Médiane en mm | 31 / 28 | | |
| | Min en mm / Max en mm | 12 / 70 | | |
| Classification pT | | | | |
| | pT1 | 21 | 28,8 | |
| | pT2 | 44 | 60,3 | |
| | pT3 | 8 | 10,9 | |
| TTF-1 | | | | |
| | Positif | 38 | 52,1 | |
| | Négatif / Non fait | 9 / 26 | 12,3 / 35,6 | |
| Sous-types histologiques | | | | |
| | Compact | 9 | 12,3 | |
| | Papillaire | 1 | 1,4 | |
| | Acineux | 15 | 20,5 | |
| | Colloïde | 2 | 2,7 | |
| | A cellules claires | 3 | 4,1 | |
| | Mixte exprimé en fonction du sous-type prédominant | Acineux | 13 | 17,8 |
| | | Compact | 9 | 12,3 |
| | | Bronchioloalvéolaire | 14 | 19,2 |
| | | Papillaire | 5 | 6,8 |
| | | Cystadénocarcinome | 2 | 2,7 |
| Proportion de carcinome bronchioloalvéolaire | | | | |
| | Classe 0 | 41 | 56,2 | |
| | Classe 1 | 8 | 10,9 | |
| | Classe 2 | 20 | 27,4 | |
| | Classe 3 | 4 | 5,5 | |
| Infiltration de la plèvre viscérale | | | | |
| pT1 | p0 | 21 | 28,8 | |
| pT2 | p0 | 13 | 17,8 | |
| | p1 | 15 | 20,5 | |
| | p2 | 16 | 21,9 | |
| pT3 | p1 | 1 | 1,4 | |
| | p2 | 1 | 1,4 | |
| | p3 | 6 | 8,2 | |

Tableau n° 40 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs.

Dans cette étude, les tumeurs pT2 sont réparties de la façon suivante :

- ✓ 19 par infiltration de la plèvre viscérale exclusivement,
- ✓ 13 par la taille >30mm exclusivement,
- ✓ 12 pour les deux raisons,
- ✓ aucune par envahissement de la bronche souche à plus de 2cm de la carène ou par atélectasie ou par pneumopathie obstructive n'atteignant pas la totalité du poumon.

Les tumeurs pT3, quant à elles, sont réparties comme suit :

- ✓ 6 par infiltration de la plèvre pariétale,
- ✓ 2 par localisation apicale de la tumeur.

2. Survie globale et survie sans récurrence

Aucun décès post opératoire, c'est-à-dire survenant dans les 30 jours après la chirurgie, n'est retrouvé dans notre étude.

a. En fonction du sexe

Il n'existe pas de différence significative de survie entre les hommes et les femmes que ce soit pour la survie sans récurrence ou pour la survie globale ($p=0,632$ et $p=0,506$ respectivement).

b. En fonction de l'âge

Il existe une tendance en faveur d'un moins bon pronostic en survie globale lorsque l'âge augmente ($p=0,06$). Cette tendance n'est pas retrouvée sur la survie sans récurrence ($p=0,561$). Si on place le cut-off à 60 ans, on retrouve une différence significative en survie globale en faveur des patients les plus jeunes ($p<0,018$).

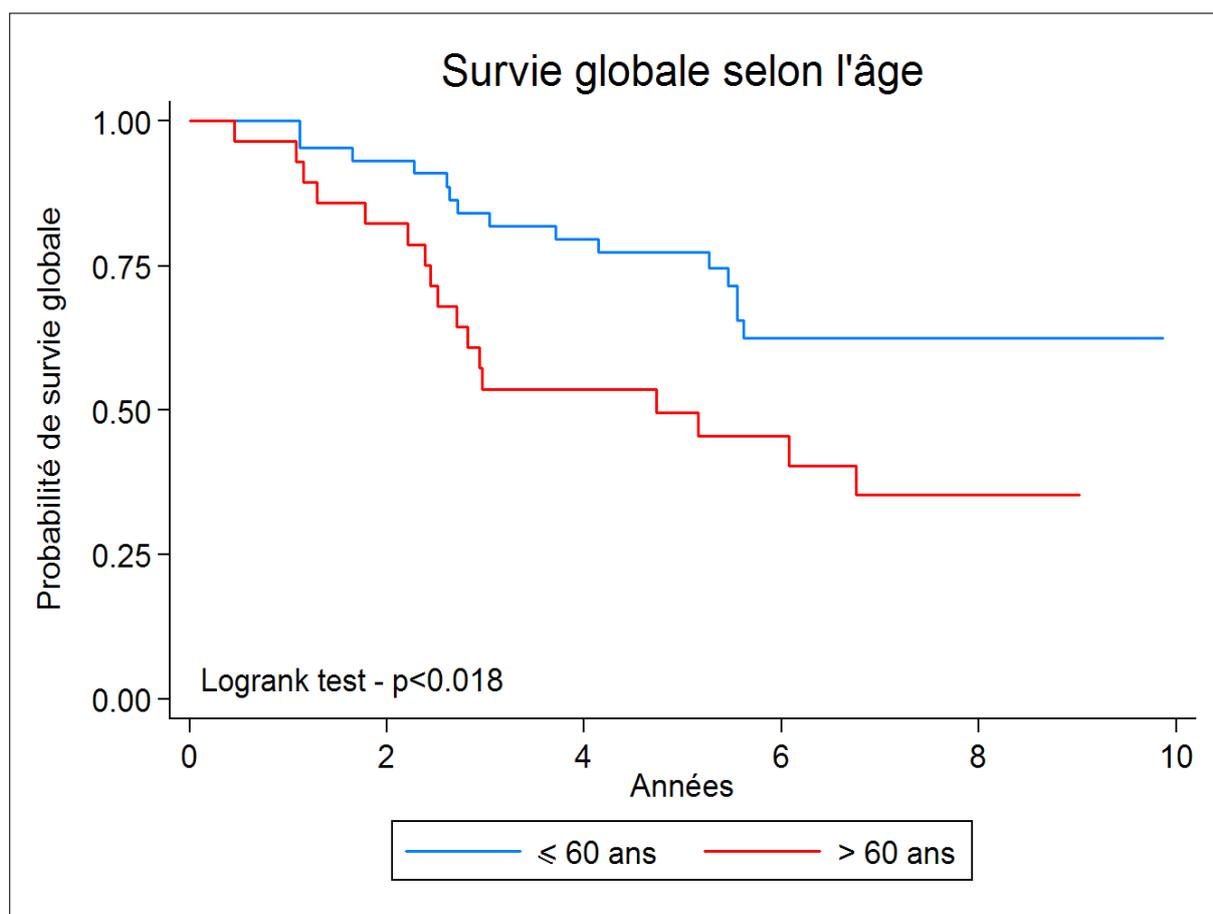


Figure n°6 : Survie globale des adénocarcinomes bronchiques de stades pT1, pT2, pT3N0M0 fonction de l'âge.

Les données de survie sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

| SURVIE GLOBALE | ≤ 60 ANS (n=45) | > 60 ANS (n=28) |
|----------------|-----------------|-----------------|
| A 1 an | 100% | 96,6% |
| A 2 ans | 93,2% | 82,2% |
| A 3 ans | 84,1% | 53,6% |
| A 4 ans | 79,6% | 53,6% |
| A 5 ans | 77,3% | 49,5% |
| A 6 ans | 62,5% | 45,3% |

Tableau n°41 : Survie globale en fonction de l'âge.

c. En fonction du sous-type histologique

Pour cette analyse, les sous-types histologiques comparés sont :

- ✓ les acineux purs et prédominants (n=28),
- ✓ les compacts purs et prédominants (n=18),
- ✓ les papillaires purs et prédominants (n=6),
- ✓ les carcinomes bronchioalvéolaires prédominants (n=14), (les purs étant exclus de notre étude).

Les sous-types variants (adénocarcinomes colloïdes, cystadénocarcinomes mucineux, adénocarcinomes à cellules claires, adénocarcinomes à cellules en bague à chaton, adénocarcinomes de type foetal) plus rares et correspondant à peu ou pas de patients dans notre étude n'ont pas été inclus pour cette analyse.

On retrouve une différence significative en survie globale ($p=0,032$) en fonction du sous-type histologique de l'adénocarcinome. Les adénocarcinomes acineux ont un moins bon pronostic que les trois autres sous-types principaux (figure n°7). Cette différence statistique n'est pas retrouvée pour la survie sans récurrence ($p=0,164$).

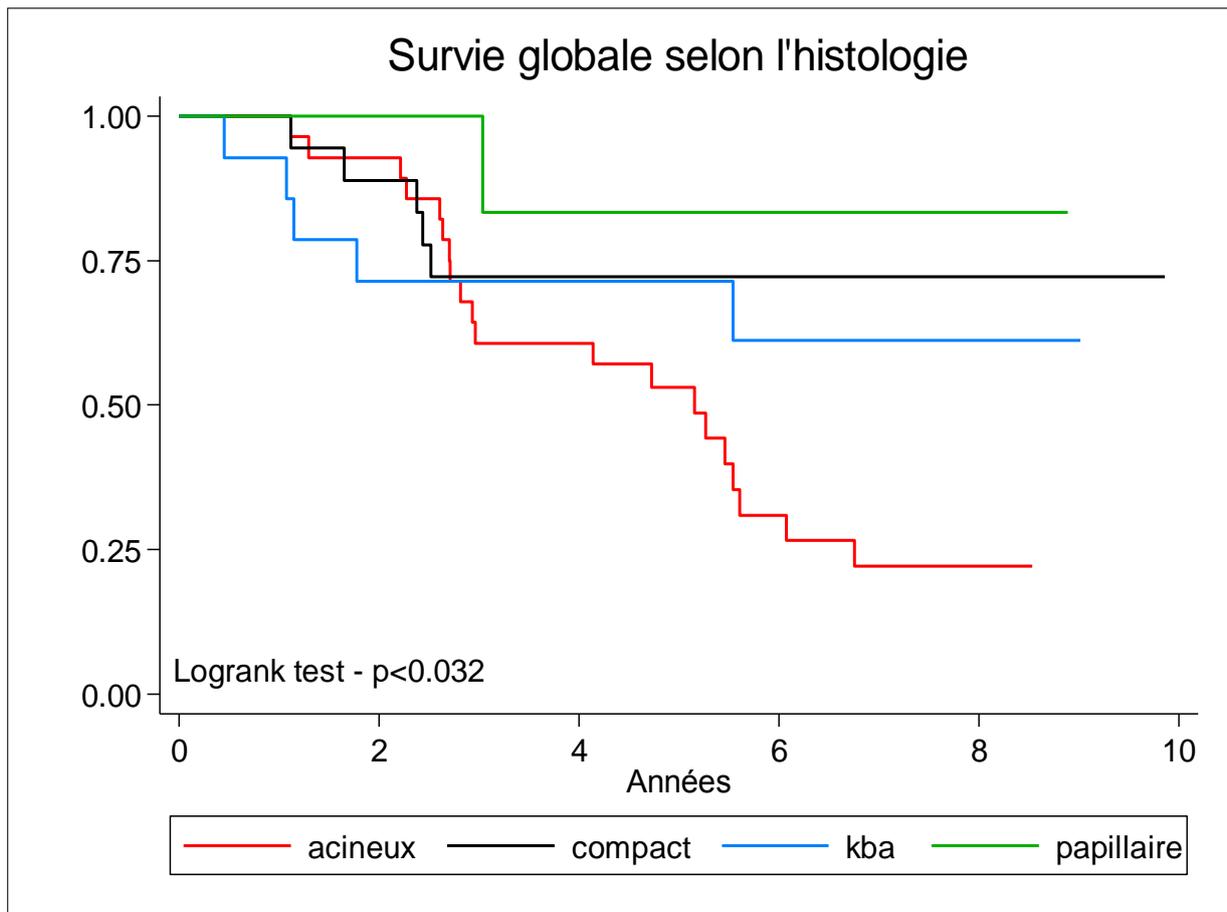


Figure n°7 : Survie des adénocarcinomes de stade pT1, pT2, pT3N0M0 fonction du sous-type histologique prédominant.

Les données de survie sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

| SURVIE GLOBALE | ACINEUX (n=28) | COMPACTS (n=18) | PAPILLAIRES (n=6) | KBA (n=14) |
|----------------|----------------|-----------------|-------------------|------------|
| A 3 ans | 60,7% | 72,2% | 100% | 71,4% |
| A 5 ans | 53,1% | 72,2% | 83,3 | 71,4% |
| A 6 ans | 31% | 72,2% | 83,3% | 61,2% |

Tableau n°42 : Survie globale en fonction du sous-type histologique de l'adénocarcinome.

d. En fonction de la proportion de carcinome bronchioloalvéolaire

On ne retrouve pas de différence en survie globale ($p=0,512$) et en survie sans récurrence ($p=0,408$) fonction de l'importance (classes 0 à 3 définies arbitrairement) du carcinome bronchioloalvéolaire au sein de la tumeur invasive.

e. En fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale

Pour l'ensemble de la population de l'étude, on retrouve une tendance en faveur d'une meilleure survie globale et sans récurrence en l'absence d'infiltration de la plèvre viscérale sans que cela soit significatif ($p=0,105$ et $p=0,091$ respectivement).

Pour toute la population des pT2, il n'existe pas de différence significative en survie globale ou sans récurrence fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,179$ et $p=0,132$ respectivement). Au sein des stades IB (pT2N0), nous avons distingué les stades pT2a ($>30\text{mm}$ et $\leq 50\text{mm}$, $n=19$) des stades pT2b ($>50\text{mm}$ et $\leq 70\text{mm}$, $n=6$), selon les critères de la future classification TNM[32].

Dans le sous groupe des pT2a, il existe une différence significative en survie globale (figure n°8 et tableau n°43) et en survie sans récurrence (figure n°9 et tableau n°44) fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale ($p=0,028$ et $p=0,031$ respectivement).

Seulement 6 tumeurs sont classées pT2b et cet effectif est donc trop faible pour pouvoir réaliser une analyse statistique.

Il n'y a pas de tumeur pT2 de plus de 70mm (futurs pT3 selon la nouvelle classification TNM[32]).

Enfin les tumeurs pT2 $\leq 30\text{mm}$ ($n=19$) qui sont donc classées pT2 par infiltration de la plèvre viscérale n'ont pas une survie globale différente des tumeurs pT1 ($n=21$), ($p=0,39$).

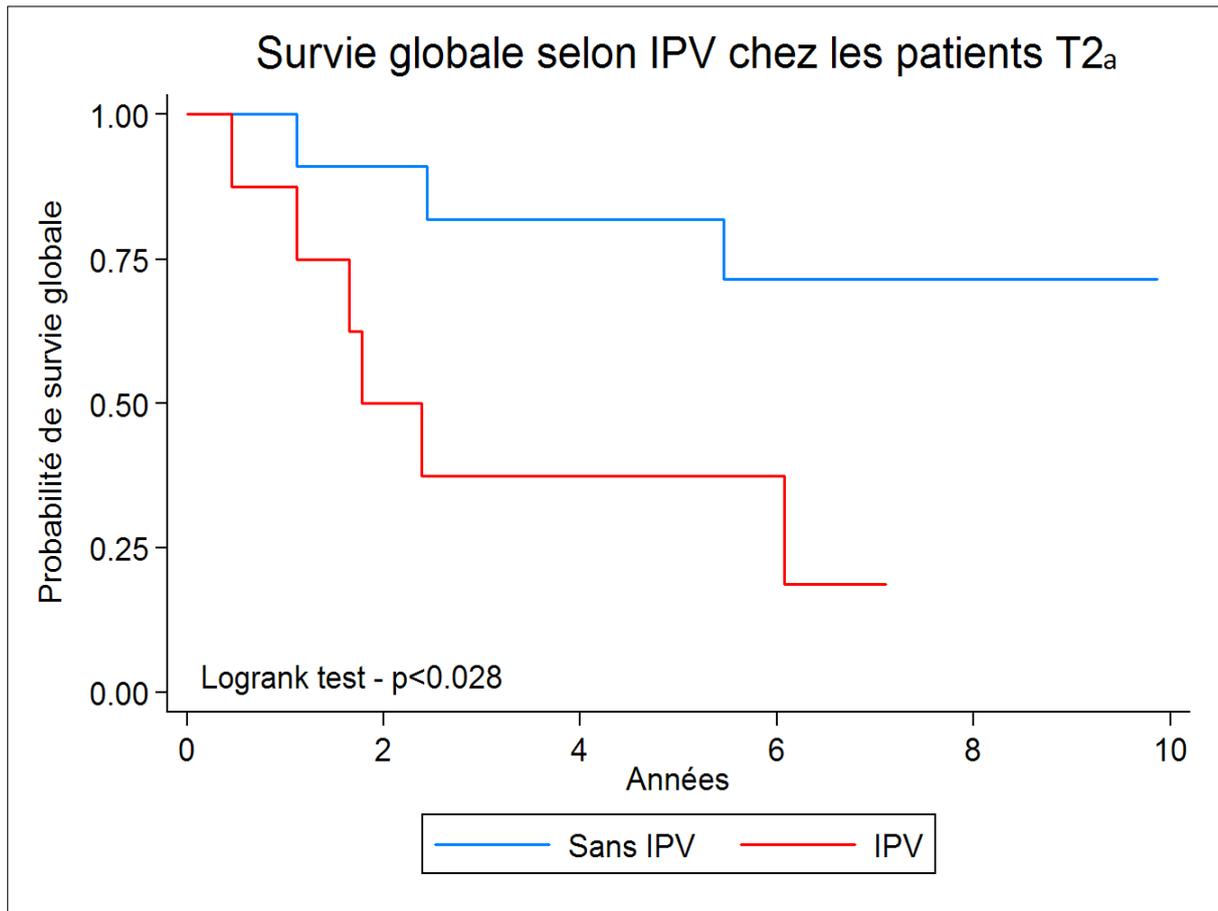


Figure n°8 : Survie globale des adénocarcinomes pT2a fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale.

| SURVIE GLOBALE | IPV (n=8) | Sans IPV (n=11) |
|----------------|-----------|-----------------|
| A 1 an | 87,5% | 100% |
| A 2 ans | 50% | 90,9% |
| A 5 ans | 37,5% | 81,8% |
| A 7 ans | 18,8% | 71,6% |

Tableau n°43 : Survie globale des adénocarcinomes de stade pT2a en fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale.

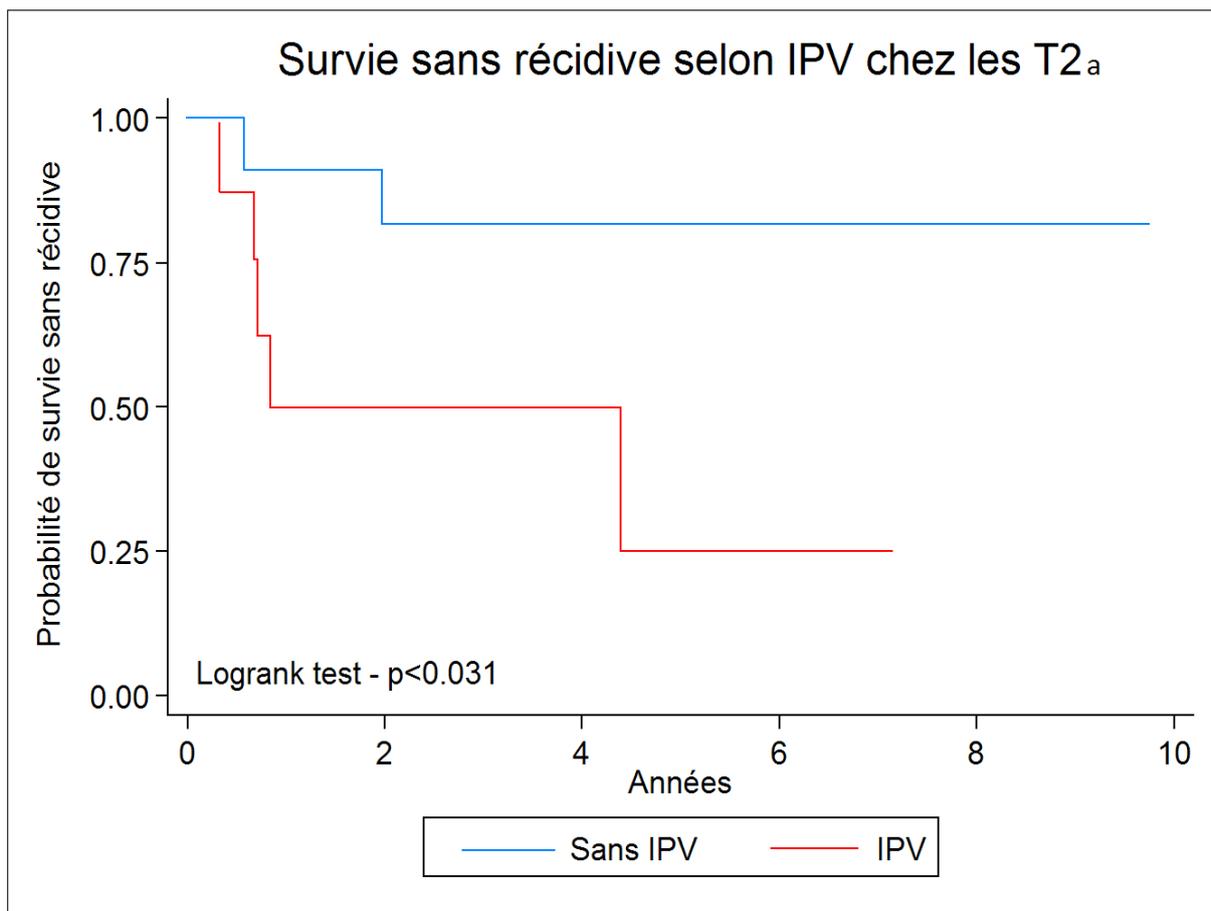


Figure n°9 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes pT2a fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale.

| SURVIE SANS RECIDIVE | IPV (n=8) | Sans IPV (n=11) |
|----------------------|-----------|-----------------|
| A 1 an | 50% | 90,9% |
| A 5 ans | 25% | 81,8% |

Tableau n°44 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes de stade pT2a fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale.

f. En fonction du nombre de ganglions examinés

Au sein des stades I, le nombre de ganglions examinés n'influence pas la survie globale ($p=0,39$).

g. En fonction du côté de la chirurgie

Il n'existe pas de différence significative de survie en rapport avec la latéralité de la chirurgie ($p=0,252$ pour la survie globale et $p=0,574$ pour la survie sans récurrence).

h. En fonction du site de récurrence

La récurrence cérébrale pure est définie comme une récurrence cérébrale exclusive. La récurrence extra cérébrale pure est définie comme une récurrence métastatique de n'importe quel type en dehors d'une récurrence cérébrale. La récurrence cérébrale impure est définie comme l'ensemble constitué des récurrences cérébrales pures et des récurrences notamment cérébrales.

La survie globale ne varie pas en fonction du site de récurrence ($p=0,536$). En revanche, la survie sans récurrence est plus courte lorsqu'il s'agit d'une récurrence cérébrale qu'elle soit pure ou non.

Ainsi, il existe une différence significative en termes de survie sans récurrence entre les patients qui rechutent sur le plan cérébral exclusivement et ceux qui rechutent en non cérébral exclusivement ($p=0,028$) (figure n°10 et tableau n°45). De même, il existe une différence significative en survie sans récurrence entre les patients qui rechutent en cérébral exclusivement et ceux qui rechutent ailleurs dont possiblement en cérébral ($p=0,038$). Enfin, il existe une tendance non significative en faveur d'une meilleure survie sans récurrence des patients qui rechutent en dehors du cerveau exclusivement par rapport à ceux qui rechutent au niveau cérébral exclusivement ou non ($p=0,18$) (figure n°11 et tableau n°46).

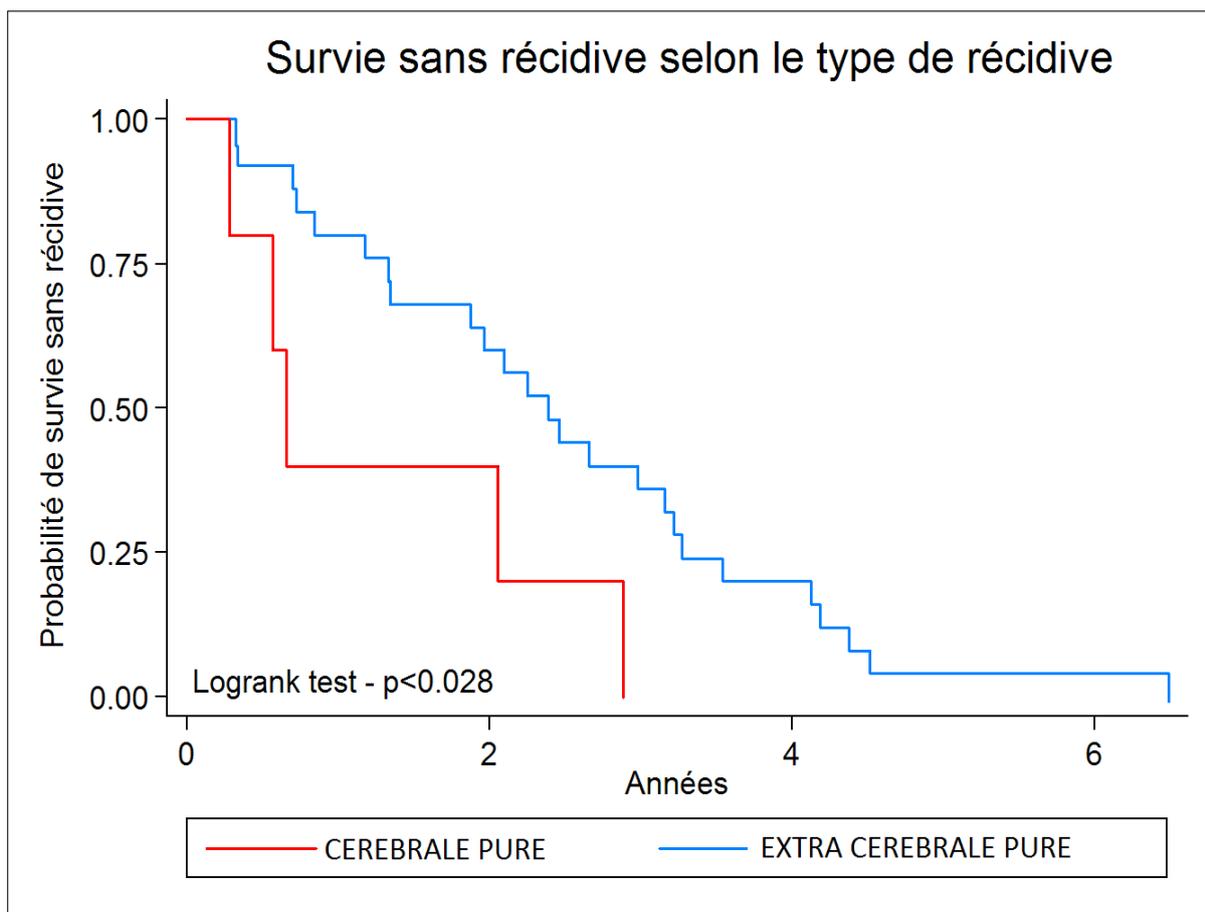


Figure n°10 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes de stades pT1, pT2, pT3N0M0 fonction de la localisation de la récurrence (cérébrale exclusivement ou extra cérébrale exclusivement).

| SURVIE SANS RECURRENCE | RECURRENCE CEREBRALE PURE (n=5) | RECURRENCE EXTRA CEREBRALE PURE (n=19) |
|------------------------|---------------------------------|--|
| A 1 an | 40% | 80% |
| A 2 ans | 40% | 60% |
| A 2,5 ans | 20% | 44% |
| A 4 ans | 0% | 20% |

Tableau n°45 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes de stades pT1, pT2, pT3N0M0 fonction du site de récurrence (cérébrale exclusivement ou extra cérébrale exclusivement).

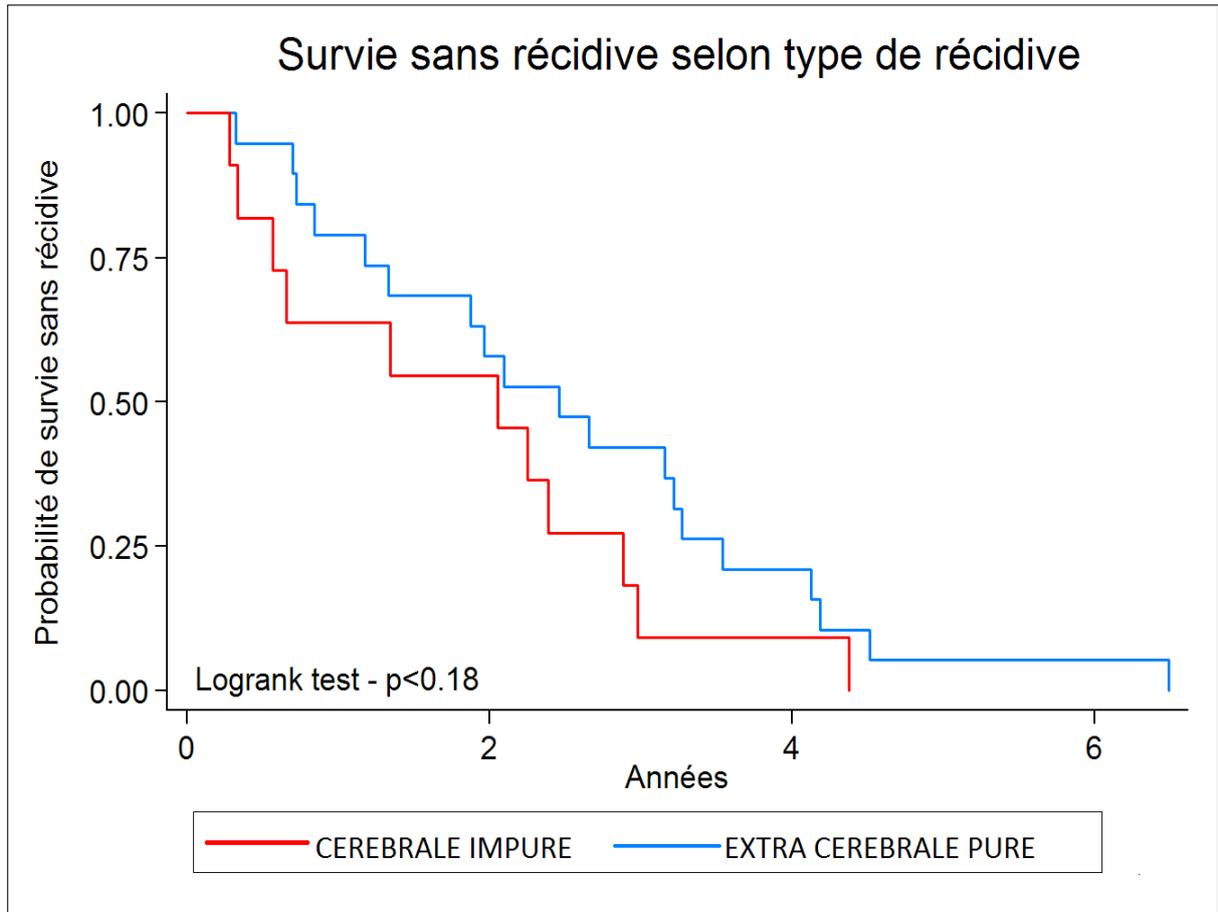


Figure n°11 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes de stades pT1, pT2, pT3N0M0 fonction du site de récurrence (cérébral notamment ou extra cérébral exclusivement).

| SURVIE SANS RECIDIVE | RECIDIVE CEREBRALE IMPURE (n=11) | RECIDIVE EXTRA CEREBRALE PURE (n=19) |
|----------------------|-------------------------------------|---|
| A 1 an | 63,6% | 79% |
| A 2 ans | 54,6% | 57,9% |
| A 3 ans | 9,1% | 42% |
| A 4 ans | 9,1% | 21,1% |
| A 5 ans | 0% | 5,3% |

Tableau n°46 : Survie sans récurrence des adénocarcinomes de stades pT1, pT2, pT3N0M0 fonction du site de récurrence (cérébral notamment ou extra cérébral exclusivement).

3. Liaisons entre les différents critères clinicopathologiques

a. Taille tumorale et infiltration de la plèvre viscérale

Il n'existe pas de différence significative entre la taille des tumeurs infiltrant la plèvre viscérale et celle des autres (taille moyenne des tumeurs infiltrant la plèvre viscérale=29mm, écart-type=13 et taille moyenne des tumeurs n'infiltrant pas la plèvre viscérale=33mm, écart-type =16 ; $p=0,29$).

b. Sous-type histologique et infiltration de la plèvre viscérale

L'infiltration de la plèvre viscérale n'est pas corrélée au sous-type histologique de l'adénocarcinome ($p=0,399$).

c. Topographie de la récurrence et infiltration de la plèvre viscérale

L'infiltration de la plèvre viscérale n'est pas corrélée au site de récurrence de la maladie ($p=0,410$).

d. Tabagisme et sous-type histologique

Chez les patients non tabagiques, on retrouve plus fréquemment que chez les autres (4 sur 6 versus 10 sur 67), des adénocarcinomes à composante bronchioloalvéolaire prédominante ($p=0,019$).

e. Sexe et sous-type histologique

Dans notre population, la répartition des différents sous-types histologiques n'est pas statistiquement différente entre les deux sexes ($p=0,113$). Au sein des adénocarcinomes à composante bronchioloalvéolaire, il n'existe pas non plus de différence significative ($p=0,279$) entre les deux sexes pour les classes 0 à 3 qui avaient été définies dans l'étude en fonction du pourcentage de ce sous-type au sein des tumeurs.

f. Topographie de la récurrence et sous-type histologique

Le sous-type histologique n'impacte pas sur le site de récurrence ($p=0,231$).

4. Résumé des résultats

La survie globale des adénocarcinomes bronchiques réséqués de stades pT1, pT2 et pT3N0M0 est moins bonne au-delà de 60 ans mais ne varie pas en fonction du sexe.

Les adénocarcinomes acineux ont une survie sans récurrence identique aux autres sous-types majeurs (compact, papillaire et bronchioloalvéolaire) mais ont une moins bonne survie globale.

L'infiltration de la plèvre viscérale diminue la survie globale et sans récurrence des adénocarcinomes de stade pT2a. L'évaluation de l'impact de l'infiltration de la plèvre viscérale n'est pas réalisable sur les pT2b du fait d'un trop faible effectif. Les tumeurs pT2 de 3cm ou moins et qui ont donc une plèvre viscérale infiltrée n'ont pas un pronostic différent des pT1.

La survie sans récurrence est plus courte lorsqu'il s'agit d'une récurrence cérébrale exclusive mais l'atteinte cérébrale ne modifie pas la survie globale.

C. Discussion

La population de cette étude est composée de 33% de femmes et même 34,1% si l'on ne considère que les stades IB. Cette proportion est proche de celles retrouvées dans la littérature : 39,6% dans l'étude de Mizuno[88] qui n'avait, elle aussi, inclus que des adénocarcinomes de stade IB et 36% dans l'étude de Miyoshi[91] qui n'avait inclus que des stades IB dont 72% étaient des adénocarcinomes.

Les survies globale et sans récurrence ne sont pas différentes entre les deux sexes, comme dans les deux études sus-citées, mais certaines publications font état d'un meilleur pronostic des femmes en termes de survie globale (Ou[89] et Hung[87]).

Un âge supérieur à 60 ans apparaît, dans notre étude, comme un facteur pronostique péjoratif à lui seul sur la survie globale mais pas sur la survie sans récurrence comme c'est le cas dans l'étude de Hung[87] qui avait inclus les stades pT1 et où l'âge avait un impact sans qu'il n'ait été défini de cut-off. Dans les études de Mizuno[88] et de Miyoshi[91] il n'était pas retrouvé d'impact pronostique de l'âge mais le cut-off était placé à 70 ans.

La part de patients exposée à un tabagisme actif est de 91,8% ce qui est concordant avec la fraction de cancer bronchique attribuable au tabagisme rapportée dans l'étude de Simonato[11] et dans le rapport de l'Académie de Médecine[10] (respectivement 91 et 83%).

Le taux d'exposition professionnelle à un ou plusieurs agents cancérigènes reconnus par les tableaux des maladies professionnelles est de 31,5% dans notre étude et donc proche des 13 à 29% rapportés par Imbernon[19].

Une lobectomie a été effectuée pour 83,6% des patients et pour 86% si on exclut les stades pT3 pour ne conserver que les stades I. Ce chiffre est superposable à celui de l'étude de Hung[87] (84,3%) qui n'avait inclus que des stades pT1 et pT2N0. Le chiffre de 94% rapporté dans l'étude de Miyoshi[91], qui elle aussi n'incluait que les stades I, est le pourcentage additionnant les lobectomies et les pneumonectomies ce qui se rapproche des 92,3% de lobectomies (ou bilobectomies) et pneumonectomies de notre étude pour ce même stade.

80,8% des adénocarcinomes testés en immunohistochimie pour le TTF-1 sont positifs ce qui est proche du chiffre de l’OMS[67] qui rapporte une positivité d’environ 75% des adénocarcinomes.

Le pourcentage d’adénocarcinomes mixtes de notre série est de 59% ce qui est bien inférieur aux 80 à 90% rapportés par Kerr[68]. Ceci pourrait être en rapport avec la petite taille des tumeurs analysées (80% d’entre elles mesurant 4cm ou moins) puisqu’il semble que l’hétérogénéité des adénocarcinomes augmente avec leur taille. Ce chiffre est probablement aussi en rapport avec l’échantillonnage insuffisant des pièces opératoires.

La prévalence des différents sous-types histologiques d’adénocarcinomes est rapportée ci-dessous et comparée aux données de Kerr[70] et Motoi[72] :

| | Notre série | | Kerr[70] | | Motoi[72] | |
|------------------------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|
| | Prédominant | Toute présence | Prédominant | Toute présence | Prédominant | Toute présence |
| Acineux | 38,3% | 71,2% | 44% | 90% | 31% | 88% |
| Compact | 24,6% | 30,1% | 28% | 58% | 25% | 54% |
| KBA | 19,2% | 43,8% | 16% | 42% | 7% | 51% |
| Papillaire | 8,2% | 23,3% | 12% | 41% | 37% | 78% |
| A cellules claires | 4,1% | 4% | - | - | 0% | 16% |
| Colloïde | 2,7% | 2,7% | - | - | 0% | 6% |
| A cellules en bague à chaton | 0% | 0% | - | - | 0% | 3% |
| Fœtal | 0% | 0% | - | - | 0% | 2% |
| Cystadénocarcinome mucineux | 2,7% | 2,7% | - | - | 0% | 0% |

Tableau n°47: Prévalence des différents sous-types d’adénocarcinomes.

Le pourcentage d’adénocarcinomes de type acineux et compact prédominant se rapproche beaucoup des chiffres des deux autres études. Les chiffres pour les adénocarcinomes de type bronchioloalvéolaire ou papillaire prédominant sont proches de ceux de Kerr[70]. En revanche, la prévalence, toute proportion confondue, de chaque sous-type est très variable

en fonction des études et dépend probablement de l'échantillonnage des pièces opératoires et donc de la taille de celles-ci.

La proportion de patients non tabagiques ayant un adénocarcinome infiltrant avec un contingent prédominant de carcinome bronchioalvéolaire (4/6 soit 66,7%) est plus importante que celle des patients tabagiques avec une prédominance de ce sous-type (10/67 soit 14,9%) ($p=0,019$). Ce chiffre est concordant avec ceux de la littérature[67].

Ce sont les adénocarcinomes de type acineux qui apparaissent de moins bon pronostic dans notre étude et ce de façon significative. Dans la littérature, il ressort plutôt un mauvais pronostic associé au sous-type compact[72] et à la présence d'un contingent micropapillaire[73-75]. La prévalence d'une composante micropapillaire était trop faible dans notre série pour pouvoir réaliser une analyse statistique fiable.

Il n'y a pas de différence de survie liée au pourcentage de carcinome bronchioalvéolaire au sein de la tumeur invasive comme c'est aussi le cas dans l'étude de Mizuno[88].

On ne retrouve pas de liaison entre la taille tumorale et l'infiltration de la plèvre viscérale comme dans les études de Osaki[83] et de Kang[82] et à l'opposé des résultats des études de Manac'h[81] et de Shimizu[86]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité (90,4%) des tumeurs de notre série mesure moins de 5cm.

Le nombre de ganglions examinés n'impacte pas sur la survie globale des stades I. Ce résultat est concordant avec les résultats de l'étude de Saji[93] parue récemment et pose la question de l'intérêt du curage ganglionnaire pour les stades I.

Notre étude conclut à un rôle pronostique péjoratif de l'infiltration de la plèvre viscérale sur la survie globale et la survie sans récurrence des stades pT2a (>3 et ≤5cm) de la future classification TNM[32] et ce de façon significative. Ceci est concordant avec les résultats de l'étude de Ou[89] qui avait mis en évidence une différence significative pour les tumeurs ≥30mm sans définir de limite supérieure et surtout avec l'étude de Shim[92] qui retrouve aussi une différence significative de survie globale pour ce même sous groupe fonction de l'infiltration de la plèvre viscérale.

La survie globale à 5 ans des adénocarcinomes de stade pT2a diffère donc en fonction de l'infiltration ou non de la plèvre viscérale (37,5% et 81,8% respectivement) tout comme la survie sans récurrence à 5 ans (25% et 81,8% respectivement). Dans l'étude de Rami-Porta[32] la survie globale à 5 ans des CBNPC (toutes histologies confondues) de stade pT2aN0M0 et en résection complète chirurgicale est à 58% sans distinction faite du caractère infiltré ou non de la plèvre viscérale ce qui est proche de la moyenne de nos deux survies (59,6%). Par ailleurs, les tumeurs pT2 de moins de 30mm et donc pT2 par infiltration de la plèvre viscérale ont une survie globale identique aux tumeurs pT1 comme dans les études de Hung[87] et de Ou[89].

Dans notre série nantaise d'adénocarcinomes bronchiques de stade pT1, pT2, pT3N0M0, l'infiltration de la plèvre viscérale apparaît comme un facteur de mauvais pronostic pour les tumeurs mesurant entre 3 et 5cm (futurs pT2a de la nouvelle classification TNM). Ce rôle pronostique n'est pas retrouvé pour les adénocarcinomes de 3cm ou moins, classés pT2 par infiltration de la plèvre viscérale et qui doivent donc être traités comme les stades pT1.

Il conviendrait d'étudier, sur une plus grande série, l'impact de l'infiltration de la plèvre viscérale pour préciser son influence sur la survie des tumeurs pT2b (entre 5 et 7cm) N0M0 ce qui n'a pas pu être fait dans ce travail faute d'un trop faible effectif.

Si l'infiltration de la plèvre viscérale s'avère bien être un facteur pronostique péjoratif pour l'ensemble des stades pT2N0M0 de plus de 3cm, cela pourrait ouvrir la voie à une étude prospective testant, dans cette population, l'impact d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie.

Bibliographie

1. Chinaud, F., *The incidence of lung cancer in metropolitan France between 1997 and 2002: data from the general scheme of the French national health fund*. Rev Med Ass Maladie, 2004. **35**(2): p. 69-79.
2. Hill, C. and F. Doyon, *[The frequency of cancer in France: mortality trends since 1950 and summary of the report on the causes of cancer]*. Bull Cancer, 2008. **95**(1): p. 5-10.
3. Devesa, S.S., et al., *International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising*. Int J Cancer, 2005. **117**(2): p. 294-9.
4. Mountain, C.F., *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1710-7.
5. Pisters, K.M., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline*. J Clin Oncol, 2007. **25**(34): p. 5506-18.
6. Kato, H., et al., *A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung*. N Engl J Med, 2004. **350**(17): p. 1713-21.
7. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **352**(25): p. 2589-97.
8. Ministère de la Santé, d.l.f.e.d.P.H., Ministère délégué à la recherche et aux Nouvelles Technologies., *Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer*. Paris: Direction Générale de la Santé 2003: p. 35-37.
9. Hill, C. and F. Doyon, *[The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]*. Bull Cancer, 2006. **93**(1): p. 7-11.
10. *Rapport sur les causes du cancer en France*. 2007, Académie Nationale de Médecine, Académie des sciences, CIRC, FNCLCC.
11. Simonato, L., et al., *Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity*. Int J Cancer, 2001. **91**(6): p. 876-87.
12. Hill, C., *Tabagisme et mortalité: aspects épidémiologiques*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2003(22-23).

13. ANAES, R.p., *Conférence de consensus. Arrêt de la consommation du tabac*. 8 et 9 octobre 1998.
14. Tredaniel, J., et al., [*The consequences of passive smoking in adults*]. *Rev Mal Respir*, 2006. **23 Suppl 2**: p. 4S67-4S73.
15. Hackshaw, A.K., M.R. Law, and N.J. Wald, *The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke*. *Bmj*, 1997. **315**(7114): p. 980-8.
16. Berthiller, J., et al., *Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb*. *J Thorac Oncol*, 2008. **3**(12): p. 1398-403.
17. Aldington, S., et al., *Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study*. *Eur Respir J*, 2008. **31**(2): p. 280-6.
18. De Lamberterie, G., et al., [*How do we reduce the under-reporting of occupational primary lung cancer*]. *Rev Mal Respir*, 2002. **19**(2 Pt1): p. 190-5.
19. Imbernon, E., *Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France*. 2003, Institut de veille sanitaire, Saint Maurice. p. 28.
20. Thompson, D.E., et al., *Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987*. *Radiat Res*, 1994. **137**(2 Suppl): p. S17-67.
21. Travis, L.B., et al., *Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(3): p. 182-92.
22. DeVita, V., *Cancer: principles and practice of oncology, lung cancer*, ed. 7th. 1999. 191.
23. Chanock, S.J. and D.J. Hunter, *Genomics: when the smoke clears*. *Nature*, 2008. **452**(7187): p. 537-8.
24. Hung, R.J., et al., *A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25*. *Nature*, 2008. **452**(7187): p. 633-7.
25. Thorgeirsson, T.E., et al., *A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease*. *Nature*, 2008. **452**(7187): p. 638-42.
26. Fontana, R.S., et al., *Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. **130**(4): p. 561-5.
27. Kubik, A. and J. Polak, *Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia*. *Cancer*, 1986. **57**(12): p. 2427-37.

28. Moro-Sibilot, D. and B. Milleron, *[Screening for bronchial carcinoma]*. Rev Mal Respir, 2002. **19**(6): p. 707-15.
29. Henschke, C.I., et al., *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. Lancet, 1999. **354**(9173): p. 99-105.
30. Swensen, S.J., et al., *Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(4): p. 508-13.
31. Blanchon, T., et al., *Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR)*. Lung Cancer, 2007. **58**(1): p. 50-8.
32. Rami-Porta, R., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer*. J Thorac Oncol, 2007. **2**(7): p. 593-602.
33. Niiranen, A., et al., *Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study*. J Clin Oncol, 1992. **10**(12): p. 1927-32.
34. Feld, R., L. Rubinstein, and P.A. Thomas, *Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(4): p. 299-306.
35. Ohta, M., et al., *Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **106**(4): p. 703-8.
36. Figlin, R.A. and S. Piantodosi, *A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung*. Chest, 1994. **106**(6 Suppl): p. 310S-312S.
37. Wada, H., et al., *Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer): a randomized clinical trial. West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG)*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(4): p. 438-43.
38. Scagliotti, G.V., et al., *Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(19): p. 1453-61.

39. Waller, D., et al., *Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(1): p. 173-82.
40. Arriagada, R., et al., *Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(4): p. 351-60.
41. Le Chevalier, T., et al., *Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 2008. p. 7507-.
42. Vincent, M.D., et al., *Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 2009. p. 7501-.
43. Douillard, J.Y., et al., *Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(9): p. 719-27.
44. Roselli, M., et al., *Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study*. Int J Cancer, 2006. **119**(4): p. 955-60.
45. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. J Clin Oncol, 2008. **26**(31): p. 5043-51.
46. *Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group*. Bmj, 1995. **311**(7010): p. 899-909.
47. Sedrakyan, A., et al., *Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(3): p. 414-9.
48. Hotta, K., et al., *Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Oncol, 2004. **22**(19): p. 3860-7.
49. Hamada, C., et al., *Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4999-5006.

50. Stewart, L.A., et al., *Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT)*. 2007. p. 7552-.
51. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
52. Gebbia, V., et al., *Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale)*. Lung Cancer, 2008. **61**(3): p. 369-77.
53. *Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials*. PORT Meta-analysis Trialists Group. Lancet, 1998. **352**(9124): p. 257-63.
54. Burdett, S. and L. Stewart, *Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis*. Lung Cancer, 2005. **47**(1): p. 81-3.
55. Keller, S.M., et al., *A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer*. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med, 2000. **343**(17): p. 1217-22.
56. Jagirdar, J., *Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(3): p. 384-96.
57. Ceppi, P., et al., *ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine*. Ann Oncol, 2006. **17**(12): p. 1818-25.
58. Nakamura, H., et al., *Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis*. Cancer, 2005. **103**(9): p. 1865-73.
59. Olausson, K.A., et al., *DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy*. N Engl J Med, 2006. **355**(10): p. 983-91.
60. Simon, G.R., et al., *ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer*. Chest, 2005. **127**(3): p. 978-83.
61. Lord, R.V., et al., *Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(7): p. 2286-91.

62. Bepler, G., et al., *RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(29): p. 4731-7.
63. Simon, G., et al., *Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2741-6.
64. Zheng, Z., et al., *DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 800-8.
65. Seve, P., et al., *Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(3): p. 994-9.
66. Seve, P. and C. Dumontet, *Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents?* Lancet Oncol, 2008. **9**(2): p. 168-75.
67. Travis WD, e.a., *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 2004, Lyon: IARC.
68. Kerr, K.M., *Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting*. Histopathology, 2009. **54**(1): p. 12-27.
69. Yokose, T., et al., *Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter*. Lung Cancer, 2000. **29**(3): p. 179-88.
70. Kerr, K., *Influence of tumour patterns in mixed-type adenocarcinoma on post-operative survival*. J Thorac Oncology, 2007. **2**(8): p. S801.
71. Yim, J., et al., *Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas*. Mod Pathol, 2007. **20**(2): p. 233-41.
72. Motoi, N., et al., *Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(6): p. 810-27.
73. Miyoshi, T., et al., *Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(1): p. 101-9.
74. Hoshi, R., et al., *Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas: a distinct cytologic sign of significantly poor prognosis*. Cancer, 2004. **102**(2): p. 81-6.

75. Sanchez-Mora, N., et al., *Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case series.* Hum Pathol, 2008. **39**(3): p. 324-30.
76. Sakao, Y., et al., *Prognostic significance of a histologic subtype in small adenocarcinoma of the lung: the impact of nonbronchioloalveolar carcinoma components.* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(1): p. 209-14.
77. Hammar, S., *Common tumors.* 1st ed. Pulmonary pathology, ed. H.S. In Dail DH. 1988, New York: Springer-Verlag. 727-845.
78. Hammar, S., *Common tumors.* 2nd ed. Pulmonary pathology, ed. H.S. In: Dail DH. 1994, New York: Springer-Verlag. 1123-278.
79. *The Japan Lung Cancer Society. General rule for clinical and pathological record of lung cancer,* ed. 5th. 1999, Tokyo: Kanehara.
80. Bunker, M.L., et al., *The diagnosis and significance of visceral pleural invasion in lung carcinoma. Histologic predictors and the role of elastic stains.* Am J Clin Pathol, 1999. **112**(6): p. 777-83.
81. Manac'h, D., et al., *Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor.* Ann Thorac Surg, 2001. **71**(4): p. 1088-93.
82. Kang, J.H., K.D. Kim, and K.Y. Chung, *Prognostic value of visceral pleura invasion in non-small cell lung cancer.* Eur J Cardiothorac Surg, 2003. **23**(6): p. 865-9.
83. Osaki, T., et al., *Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance.* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(5): p. 1769-73; discussion 1773.
84. Khan, O.A., et al., *Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 nonsmall cell cancer of the lung.* Ann Thorac Surg, 2004. **77**(4): p. 1173-8.
85. Shimizu, K., et al., *Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(6): p. 1574-8.
86. Shimizu, K., et al., *Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(1): p. 160-5.
87. Hung, J.J., et al., *Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(3): p. 638-43.
88. Mizuno, T., et al., *Identification of a low risk subgroup of stage IB lung adenocarcinoma patients.* Lung Cancer, 2008. **62**(3): p. 302-8.

89. Ou, S.H., et al., *Prognostic significance of the non-size-based AJCC T2 descriptors: visceral pleura invasion, hilar atelectasis, or obstructive pneumonitis in stage IB non-small cell lung cancer is dependent on tumor size*. Chest, 2008. **133**(3): p. 662-9.
90. Sakakura, N., et al., *Subcategorization of lung cancer based on tumor size and degree of visceral pleural invasion*. Ann Thorac Surg, 2008. **86**(4): p. 1084-90.
91. Miyoshi, K., et al., *Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(2): p. 429-34.
92. Shim, H.S., et al., *Prognostic significance of visceral pleural invasion in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer*. Lung Cancer, 2009.
93. Saji, H., et al., *Impact of number of resected and involved lymph nodes (LN) at the time of surgical resection on the survival of non-small cell lung cancer (NSCLC)*. 2009. p. 7514-.

NOM : HIRET **PRENOM** : Sandrine

Titre de Thèse : Infiltration de la plèvre viscérale par les adénocarcinomes bronchiques de stade IB : rôle pronostique ?

RESUME

La chimiothérapie adjuvante des CBNPC de stade II et IIIA est admise au vu de l'amélioration de la survie montrée dans plusieurs essais randomisés. Pour les stades IB, l'intérêt de ce traitement reste à établir. Cette étude a analysé le rôle pronostique de l'infiltration de la plèvre viscérale pour statuer sur son intérêt en tant que nouveau critère décisionnel de réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Une série nantaise de 73 patients porteurs d'adénocarcinomes de stades pT1 à pT3N0M0 réséqués entre le 01/01/1999 et le 01/01/2005 a été étudiée. La survie à 5 ans des stades pT2a (>3 et ≤5cm) est statistiquement meilleure en l'absence d'infiltration de la plèvre viscérale (81,8% versus 37,5%, $p < 0,028$). Les tumeurs pT2 ≤3cm ont le même pronostic que les pT1 et doivent donc être traités comme tels. Ces résultats ouvrent la voie à une étude prospective testant, chez les patients porteurs d'adénocarcinomes classés pT2N0M0, l'impact d'une chimiothérapie adjuvante.

MOTS-CLES

Adénocarcinomes bronchiques de stade IB – infiltration de la plèvre viscérale – rôle pronostique – chimiothérapie adjuvante.