

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012 N°163

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

ONCOLOGIE MEDICALE

Par

Carole GOURMELON

née le 26 juin 1982 à Brest

———Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2012

Caractéristiques des patients traités en première ligne dans le cadre d'un essai thérapeutique pour un cancer bronchique non à petites cellules avancé et comparaison aux patients traités hors essai : données issues de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO-Nantes) de 2005 à 2008.

Président : Monsieur le Professeur Jean-Yves Douillard

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jaafar Bennouna

I. Introduction.....	4
1. Epidémiologie et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules	4
2. Cancer bronchique et survie	7
3. Facteurs de risque de cancers bronchiques	9
4. Classification anatomopathologique des cancers bronchiques non à petites cellules	11
5. Stadification des cancers bronchiques : 7 ^{ème} édition de 2009 de la classification UICC	12
6. Prise en charge en première ligne métastatique des cancers bronchiques non à petites cellules	13
6.1. La première ligne métastatique : généralités.....	14
6.1.1. Les sels de platine.....	14
6.1.2. Les agents de troisième génération	17
6.2. Les traitements adaptés à l'histologie tumorale.....	18
6.2.1. Les carcinomes non épidermoïdes.....	19
6.2.1.1. Le pemetrexed.....	19
6.2.1.2. Le bevacizumab	20
6.2.2. Les carcinomes épidermoïdes	23
6.3. Les traitements adaptés aux anomalies moléculaires	24
6.3.1. Les inhibiteurs de l'EGFR	24
6.3.2. Translocation EML4-ALK et Crizotinib	27
6.4. Les traitements de maintenance.....	28
7. Les facteurs pronostiques des CBNPC avancés	33
7.1. Les facteurs cliniques.....	33
7.2. Les facteurs biologiques	34
II. Etude des CBNPC avancés diagnostiqués entre 2005 et 2008 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO-Nantes) et traités ou non dans le cadre d'un essai thérapeutique.....	35
1. Matériels et méthodes	35
1.1. Population	35
1.2. Analyse statistique	36
2. Résultats	37
2.1. Caractéristiques des patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique.....	37

2.2. Survie sans progression et survie globale des CBNPC métastatiques traités	43
2.2.1. Survie sans progression dans la population traitée	43
2.2.2. Survie globale de la population traitée	44
2.3. Survie sans progression et survie globale en fonction de l'histologie	46
2.3.1. Survie sans progression en fonction de l'histologie	47
2.3.2. Survie globale en fonction de l'histologie	49
2.3.3. Survie sans progression et survie globale en fonction de l'inclusion dans un essai	51
2.4. Les facteurs pronostiques	53
III. Discussion	55
1. Caractéristiques et survie des patients inclus dans un essai thérapeutique	55
1.1. Caractéristiques des patients inclus dans un essai thérapeutique	55
1.2. Survie des patients inclus dans un essai thérapeutique	57
2. Description des essais réalisés à l'ICO-Nantes et résultats	60
2.1. Description des essais.....	60
2.2. Essais réalisés et prise en charge actuelle des CBNPC avancés	64
3. Facteurs pronostiques.....	65
IV. Conclusion	67
V. Bibliographie	69
VI. Annexes	78
VII. Abréviations	83

I. Introduction

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente actuellement un problème de santé publique du fait de sa prévalence et de son mauvais pronostic. Il représente environ 80 à 85% de l'ensemble des cancers bronchiques.

1. Epidémiologie et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules

En France, l'institut de Veille Sanitaire (InVS) est en charge de la surveillance de l'état de santé de la population française et aide au recueil de l'ensemble des données d'incidence et de mortalité des cancers dans le pays. En 2008, l'InVS a publié les données de l'évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2005 (d'après plusieurs bases de données dont le réseau Francim - France Cancer Incidence Mortalité). La prochaine analyse doit être publiée en 2012 et concernera la période 1980-2010.

En 2005, on estimait à 230 000 le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués. Chez l'homme, le cancer bronchique se situe au deuxième rang en termes de fréquence derrière le cancer de la prostate. Chez la femme, il se situe au troisième rang après le cancer du sein, et le cancer colorectal. L'incidence du cancer a presque doublé en 25 ans.

En 2005, 30 651 nouveaux cas de cancers bronchiques, tous stades confondus, ont été diagnostiqués en France. Dans la population générale, ils représentaient 9,6% de l'ensemble des cas de cancers (4^{ème} rang). Le sex-ratio est de 1 pour 3,6 en faveur des hommes. L'évolution de son incidence est différente chez l'homme et la femme en grande partie à cause de l'évolution de la consommation de tabac. Chez l'homme, l'incidence a été en hausse jusqu'à la fin des années 1990 puis a amorcé une diminution à partir des années 2000 du fait de la baisse de la consommation de tabac. Chez la femme, l'incidence du cancer

bronchique est aujourd'hui en hausse avec une tendance à l'accélération même si l'incidence du cancer bronchique reste à ce jour plus importante chez l'homme (Figure 1).

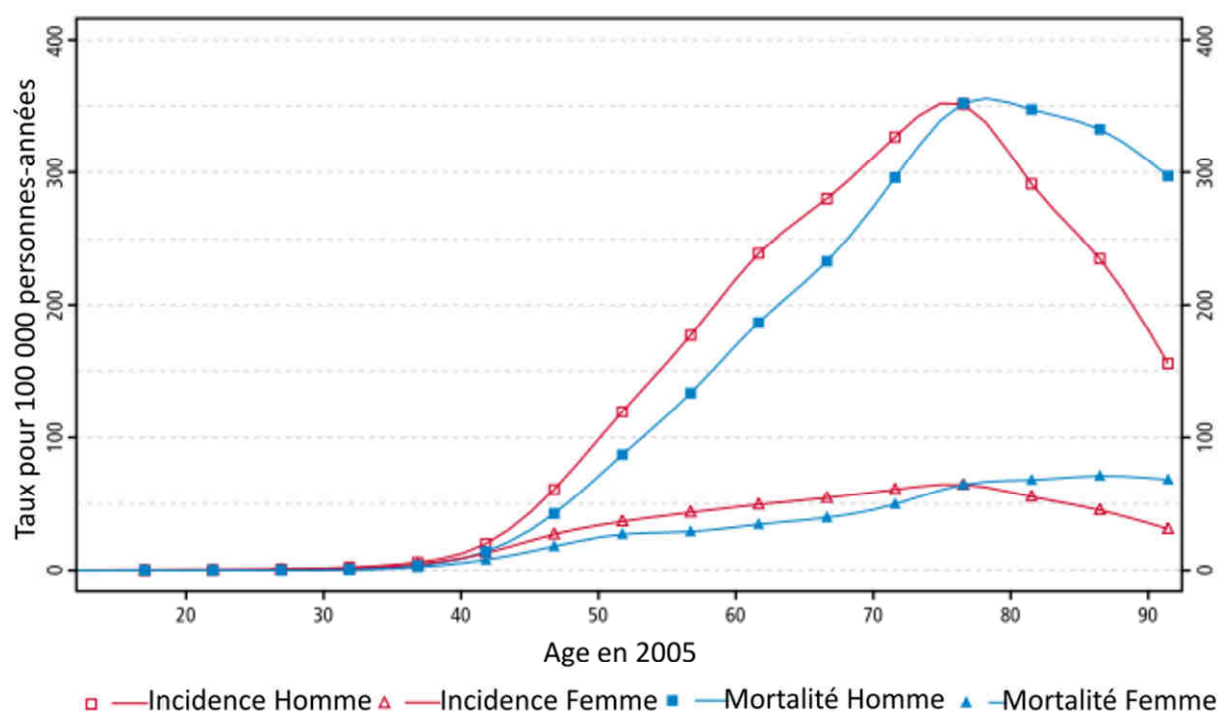


Figure 1 : Incidence et mortalité liées au cancer bronchique en France en 2005 (InVS 2008).

En termes de mortalité, on estime à 146 000 le nombre de décès par cancer en 2005, soit une augmentation de 13% en 25 ans. Le cancer bronchique reste actuellement au 1^{er} rang des décès par cancer avec 26 624 décès en 2005 (soit 18,3% de l'ensemble des décès par cancer) et 28 347 en 2006. Le CeperDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) évalue à 30 882 le nombre de décès par cancer du poumon pour l'année 2009. L'évolution de la mortalité est différente chez l'homme et la femme. Chez l'homme, la mortalité, en hausse jusqu'au début des années 90, amorce depuis une décroissance. Elle reste la première cause de décès par cancer chez l'homme. Au contraire, chez la femme, tout comme l'incidence, on observe depuis les années 70 une augmentation de la mortalité (Figure 2). Il s'agit de la deuxième cause de décès par cancer (1–3).

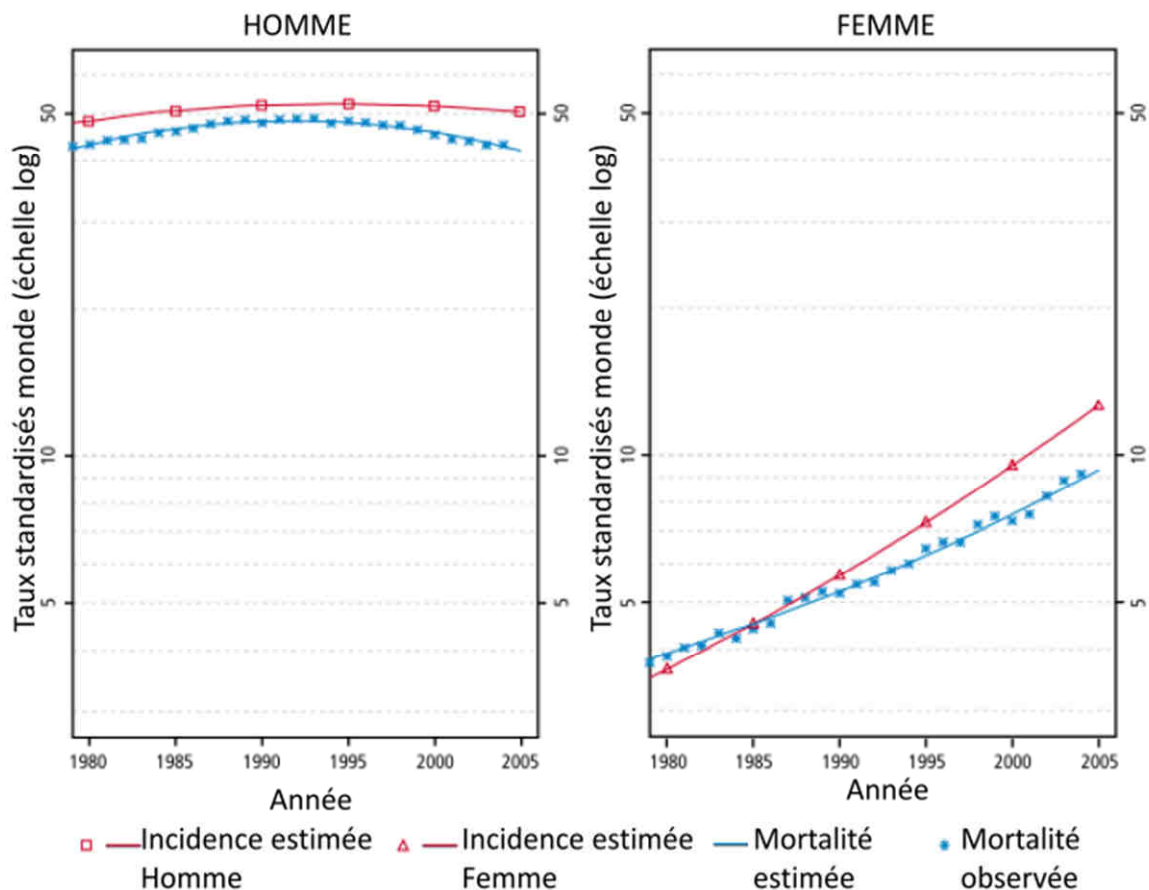


Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité chez l'homme et la femme (InVS 2008).

En Europe, l'incidence et la mortalité liées au cancer bronchique ont augmenté jusqu'à la fin des années 70. Actuellement, chez l'homme, elles sont en baisse. A contrario, l'incidence est en hausse chez la femme. La mortalité est aussi en augmentation mais reste pour le moment inférieure à celle de l'homme (4).

Aux Etats-Unis, la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), programme du NCI (National Cancer Institut), analyse l'évolution de l'incidence et de la mortalité des cancers bronchiques. L'incidence des cancers bronchiques est actuellement en baisse. Cette base de données évalue à environ 226 000 le nombre de nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires diagnostiqués (126 000 chez l'homme et 110 000 chez la femme) et à 160 000 le nombre de décès pour l'année 2012 (5).

A l'échelle mondiale, l'incidence du cancer bronchique était en hausse en 2008 avec 1,61 million de nouveaux cas. Cette hausse est, en partie, en lien avec l'augmentation de l'incidence dans les pays en voie de développement. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué (12,7% de l'ensemble des cancers). C'est le premier cancer chez l'homme et le quatrième chez la femme. C'est aussi la première cause de décès par cancer : 1,38 million par an, soit 18,2% des décès par cancer (1ère cause chez l'homme, 2ème chez la femme) (6).

2. Cancer bronchique et survie

Malgré l'amélioration de la prise en charge globale des cancers bronchiques, l'évolution, en particulier dans les stades avancés, reste sombre d'autant plus que le diagnostic est souvent fait à un stade avancé (environ 70%).

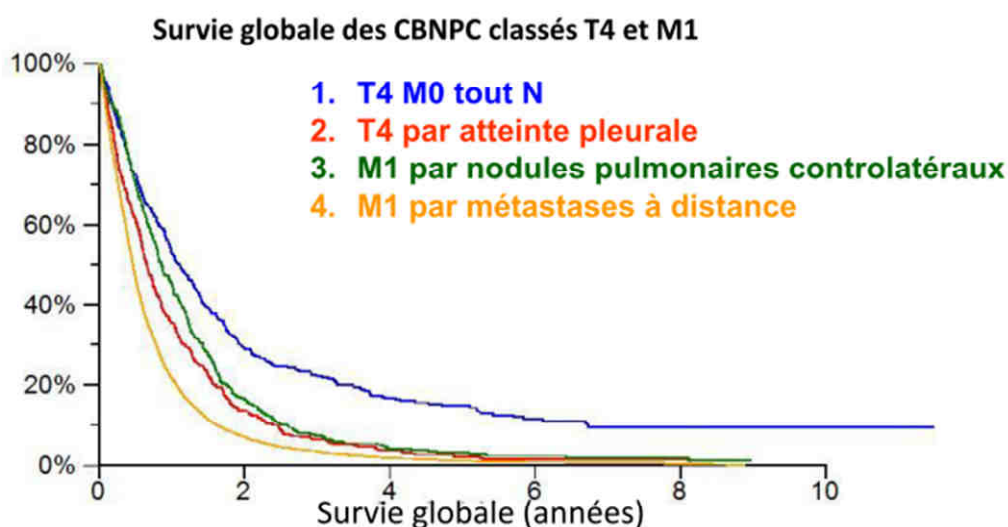
En France, selon le réseau Francim, le taux de survie à 5 ans (tous stades confondus) est inférieur à 20% sur la période de 1989 à 1997 (7,8). Même si peu de données sont disponibles sur la survie en fonction du stade de la maladie, ce paramètre est primordial pour expliquer les différences de survie. Sur les données françaises de 2005 de l'étude PETRI (Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France) qui a recueilli les cas de cancers bronchiques en Ile-de-France, les cancers bronchiques localisés sont de meilleur pronostic (survie relative à 5 ans des stades I : 47% et des stades II : 32%) que les tumeurs évoluées (survie à 5 ans des tumeurs de stade III : 22% et stade IV : 5%) (7).

Des résultats similaires sont retrouvés aux Etats-Unis sur la base de données SEER : les survies relatives à 5 ans sur la période de 2001 à 2007 sont respectivement de 52,2%, 24,3% et 3,6% pour les tumeurs localisées, localement avancées et métastatiques. Entre 2001 et

2007, la survie relative à 5 ans d'un cancer bronchique aux Etats-Unis était évaluée à 15,6% (5).

A l'échelle européenne, la base de données EUROCARE 4 regroupe les données de survie des cancers bronchiques colligées dans 23 pays d'Europe. La survie relative à 5 ans, tous stades confondus, est évaluée à 12% entre 1995 et 1999 et à 10,9% sur la période 2000-2002 (9,10).

A l'échelle internationale, l'étude de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) a recueilli rétrospectivement les données de près de 68 000 patients pris en charge pour un CBNPC entre 1990 et 2000. Cette étude confirme l'existence de différences de survie en fonction du stade évolutif de la maladie. Ces résultats sont à la base de la validation de la dernière révision de la classification TNM (T : extension locale, N : extension ganglionnaire régionale, M : extension métastatique). Par exemple, la classification des tumeurs T4 à M1 a été redéfinie en fonction des résultats de survie : les tumeurs par atteinte pleurale et les tumeurs M1 par atteinte pulmonaire controlatérale deviennent des tumeurs M1a tandis que les tumeurs M1 par atteinte métastatique à distance sont définies comme M1b (figure 3) (11,12).



	Décès / Nb de patients	Médiane de survie en mois	HR	p
T4 M0 tout N	332 / 339	13		
T4 par atteinte pleurale	462 / 488	8	1.70	<.0001
M1 par nodules pulmonaires controlatéraux	350 / 362	10	0.85	0.0235
M1 par métastases à distance	4149 / 4343	6	1.61 1.37*	<.0001 <.0001*

Figure 3 : Survie globale des patients inclus dans l'étude de l'IASLC et porteurs de CBNPC classés T4 et M1 selon la 6^{ème} révision de la classification TNM. Comparaison des survies globales entre les différents groupes : T4 M0 tout N, T4 par atteinte pleurale, M1 par atteinte pulmonaire controlatérale et M1 par atteinte métastatique à distance. La comparaison des survies se fait avec le groupe précédent.

* signifie que le groupe de comparaison est le groupe T4 par atteinte pleurale.

3. Facteurs de risque de cancers bronchiques

Le tabac est le facteur de risque principal de nombreux cancers. En France, en 2000, il est responsable de 27% des cancers chez l'homme et de 6% des cancers chez la femme (7). C'est le facteur de risque principal de survenue de cancers bronchiques : le tabac serait

responsable d'environ 90% de ces cancers chez l'homme et de 80% chez la femme. Une méta-analyse publiée en 2008 montre que le tabagisme augmente le risque de cancer bronchique selon un risque relatif de près de 9 (13). Ce risque augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées mais surtout en fonction du nombre d'années cumulées d'exposition au tabac (nombre de paquets-année). La date de début du tabagisme semble aussi jouer un rôle important, en particulier si le début de la consommation coïncide avec la puberté chez les filles par un effet cocarcinogène du tabac et des hormones. L'augmentation de la consommation féminine explique l'augmentation de l'incidence et de la mortalité par cancer bronchique dans cette population. A contrario, la baisse de consommation chez l'homme explique la baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer bronchique en particulier dans les pays développés. Le tabagisme passif augmente lui aussi le risque de survenue de cancer bronchique. La consommation de cannabis est aussi associée à un sur risque de cancer bronchique d'autant plus que sa consommation est souvent couplée à celle de tabac.

L'arrêt du tabac réduit le risque de survenue du cancer bronchique. Plus cet arrêt est précoce, plus la réduction du risque est importante. Le sevrage tabagique, quel que soit l'âge, a un intérêt en terme de réduction de ce risque mais, chez un ancien fumeur, le risque relatif ne revient jamais à 1 (14).

Les autres facteurs de risque sont surtout représentés par les expositions professionnelles. Le cancer bronchique est le plus fréquent des cancers professionnels. Le tableau des maladies professionnelles répertorie les agents suspects de favoriser le développement de cancers bronchiques. Parmi ces agents carcinogènes, l'amiante est le principal mis en cause : c'est un facteur de risque de cancer broncho-pulmonaire mais aussi de mésothéliome. Une personne exposée au tabac et à l'amiante aurait un risque de cancer bronchique multiplié par 50. D'autres agents carcinogènes sont décrits : les hydrocarbures aromatiques polycycliques, la silice cristalline et l'arsenic entre autres. L'exposition aux rayonnements ionisants chez les militaires exposés aux bombes atomiques et les travailleurs du nucléaire et des mines d'uranium est aussi reconnue comme favorisant le développement de cancers en particulier bronchiques. La mise en évidence de telles expositions et la déclaration de

maladie professionnelle sont primordiales pour le patient et sa famille. En effet, la reconnaissance d'une maladie professionnelle permet l'accès aux indemnités. La reconnaissance de maladie professionnelle par exposition à l'amiante ouvre droit à une indemnisation via le FIVA (Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante) créé en 2001 (15).

Parmi les agents de l'environnement, l'exposition au radon majore le risque de cancers bronchiques en particulier chez le fumeur (risque multiplicatif). La pollution atmosphérique est un facteur probable de cancer broncho-pulmonaire. L'irradiation médicale favorise le développement de cancers bronchiques.

4. Classification anatomopathologique des cancers bronchiques non à petites cellules

Les cancers bronchiques sont actuellement classés selon la quatrième édition de la classification proposée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2004 (annexe 1) (16). Cependant, une classification plus récente des adénocarcinomes bronchiques a été proposée en 2011 (17). Cette classification définit en particulier les adénocarcinomes in situ et à invasion minime (annexe 2). Le cancer bronchique à petites cellules est une entité à part en termes de caractéristiques, d'évolution et de traitements et il ne sera pas décrit dans ce chapitre car non abordé dans le travail suivant.

On s'intéresse aux cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80 à 85% des cancers bronchiques. Cette catégorie de cancers est principalement composée des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes et des carcinomes à grandes cellules. Certaines formes, telles que les carcinomes sarcomatoïdes, sont moins fréquemment trouvées. L'adénocarcinome est actuellement le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué. Son incidence est de 30 à 40%, en augmentation. Ce type de tumeur se

développe chez le fumeur mais aussi chez des patients indemnes de tabagisme. Le TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1) est positif dans 80 à 85% des cas d'adénocarcinome bronchique marquant le caractère bronchique primitif de la tumeur. Le deuxième type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde avec une incidence de 20 à 30%. L'incidence de cette forme histologique est actuellement en diminution en partie du fait de la modification des habitudes de consommation de tabac. En effet, le carcinome épidermoïde se développe préférentiellement chez les hommes consommant une quantité importante de tabac brun. Les carcinomes à grandes cellules représentent 10 à 20% des cancers broncho-pulmonaires. Ce terme n'est actuellement plus utilisé. Il est plus juste de définir ces cancers comme des CBNPC indifférenciés pour lesquels il n'a pas été mis en évidence de composante épidermoïde ou glandulaire (15).

5. Stadification des cancers bronchiques : 7^{ème} édition de 2009 de la classification UICC

La classification des cancers bronchiques est basée sur la classification TNM proposée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer Task Force on Lung Cancer) en 1973 et adoptée pour la première fois en 1974 par l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

La 7^{ème} et dernière révision de cette classification est parue en 2009. Cette version actuellement utilisée est basée sur les résultats de l'étude rétrospective IASLC international staging project (annexe 3) (18–21). Les modifications, par rapport à la 6^{ème} édition, ont porté sur la classification T et M. Elle reclasse les tumeurs T4 par nodules pulmonaires dans un même lobe en T3 et les tumeurs M1 par nodule pulmonaire homolatéral dans un autre lobe en T4. L'atteinte pleurale, classée précédemment T4, est actuellement définie comme M1a. Les tumeurs classées M1 par la présence d'un nodule pulmonaire controlatéral sont actuellement définies M1a. Les métastases à distance classées M1 deviennent M1b. Cette classification TNM permet de définir le stade de la maladie (annexe 4). Elle présente le double intérêt d'avoir une valeur pronostique et d'être une aide à la décision thérapeutique.

Nous nous intéresserons ici aux tumeurs classées M1a et M1b qui sont regroupées au sein des tumeurs stade IV.

Le traitement des formes étendues repose avant tout sur les traitements systémiques (chimiothérapies et thérapies ciblées). Les résultats des traitements restent modestes d'où la nécessité de poursuivre les essais thérapeutiques en priorisant les thérapies personnalisées en fonction du profil tumoral.

6. Prise en charge en première ligne métastatique des cancers bronchiques non à petites cellules

Nous ne décrivons dans ce chapitre que le traitement des CBNPC de stade IV, soit les cancers localement avancés non opérables ou métastatiques selon la 7^{ème} édition de la classification TNM de l'AJCC.

Le traitement de ces formes évoluées repose principalement sur les traitements systémiques : la chimiothérapie et les thérapies ciblées. La chirurgie n'a pas sa place hors du traitement curateur des formes localisées et de rares situations pauci-métastatiques. La radiothérapie thoracique a un intérêt dans la gestion des symptômes invalidants de la maladie.

Les différents traitements systémiques n'ont pas de but curatif et ont pour objectifs l'amélioration de la survie tout en préservant la qualité de vie. L'ESMO (European Society of Medical Oncology) et l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ont émis ces dernières années des recommandations pour la prise en charge de ces cancers bronchiques évolués (22,23). Une chimiothérapie ne doit être proposée qu'aux patients avec un état général conservé (Performance Status (PS) entre 0 et 2). Les patients avec un état général altéré ne tirent, en effet, pas bénéfice de ces traitements.

6.1. La première ligne métastatique : généralités

Le traitement de référence du CBNPC en première ligne métastatique est actuellement un doublet de chimiothérapie associant un sel de platine et un agent cytotoxique de troisième génération.

6.1.1. Les sels de platine

L'association de deux agents de chimiothérapie donne de meilleurs résultats en terme de réponse objective et de survie à 1 an qu'une monothérapie (24).

En l'absence de contre-indication, cette association doit comporter un sel de platine (25). Deux méta-analyses appuient cette recommandation (tableau 1). La première regroupe les données de 37 études comparant en première ligne métastatique un traitement à base de sels de platine à un traitement sans. Les taux de réponse et de survie globale à 1 an sont statistiquement meilleurs avec les sels de platine. Cette différence de survie n'est cependant pas retrouvée en comparant plus spécifiquement les traitements à base de sels de platine aux traitements combinant des agents de troisième génération (26). La seconde regroupe 11 études de phase III comparant un traitement à base de sels de platine à un traitement contenant au moins un agent cytotoxique de troisième génération. La survie à 1 an des patients recevant un sel de platine est statistiquement supérieure (27).

Méta-analyse	Nombre d'études	Type de traitements	Taux de réponse objective (%)	Taux de survie à 1 an (%)
D'addario JCO 2005 (26)	37	Sel de platine		34
			OR 1,62	29
		Traitement sans sel de platine	IC95% 1,46-1,8	OR 1,21
			p<0,0001	IC95% 1,09-1,35 p=0,0003
Pujol Lung Cancer 2006 (27)	11	Sel de platine		40
		Au moins un	OR 0,87	37
		agent de troisième génération	IC95% 0,73-0,99	OR 0,88
			p=0,049	IC95% 0,78-0,99 p=0,044

Tableau 1 : Méta-analyses comparant les associations de chimiothérapie avec ou sans sels de platine dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique.

OR : Odds Ratio, IC 95% : Intervalle de confiance de 95%

Deux sels de platine sont utilisés, le cisplatine et le carboplatine. En Europe, en l'absence de contre-indications, et sous réserve d'un bon état général (PS 0 ou 1), la préférence est donnée au cisplatine.

Une première méta-analyse publiée en 2004 objective des taux de réponse supérieurs avec le cisplatine sans mettre en évidence de différence significative en survie globale. Cependant, en sélectionnant les études comparant une combinaison de cisplatine ou de carboplatine avec un agent de troisième génération, une différence en survie globale est mise en évidence en faveur du cisplatine (28). Une deuxième méta-analyse publiée en 2007 a repris les résultats de 9 essais comparant les traitements à base de cisplatine et de carboplatine en première ligne métastatique. Le cisplatine améliore les taux de réponse

objective sans qu'une différence significative en termes de survie n'ait pu être mise en évidence. A nouveau, la sélection des études utilisant des agents de troisième génération montre une différence en survie en faveur du cisplatine (29) (tableau 2).

Méta-analyse	Nombre d'études	Traitements comparés	Taux de réponse objective	Taux de survie à 1 an
Hotta JCO 2004 (28)	8	Cisplatine	OR 1,36	HR 1,050
		versus	IC95% 1,15-1,61	IC95% 0,907-1,216
		Carboplatine	p<0,001	p=0,515
		Idem seulement avec les agents de 3ème génération	OR 1,38 IC95% 1,14-1,67 p=0,001	HR 1,106 IC95% 1,005-1,218 p=0,039
Ardizzoni JNCI 2007 (29)	9	Cisplatine	OR 1,37	HR 1,07
		versus	IC95% 1,16-1,61	IC95% 0,99-1,15
		Carboplatine	p<0,001	p=0,1
		Idem seulement avec les agents de 3ème génération		HR 1,11 IC 95% 1,01-1,21

Tableau 2 : Méta-analyses comparant les essais de chimiothérapie avec cisplatine ou carboplatine en première ligne métastatique des CBNPC.

HR : Hazard Ratio

Le choix de la molécule est aussi lié au profil de tolérance recherché et aux éventuelles contre-indications existantes. Le profil de tolérance du carboplatine est meilleur avec une moindre toxicité rénale, digestive (nausées et vomissements) et neurologique (ototoxicité, neuropathie périphérique). En termes de toxicité hématologique, le carboplatine entraîne plus de thrombopénie (29). L'existence d'une défaillance viscérale (insuffisance rénale ou cardiaque en particulier) ou d'une surdité préexistante contre-indique l'utilisation du cisplatine. Le carboplatine comporte lui peu de contre-indications.

Au total, l'utilisation du cisplatine est préférée si l'état général et les antécédents du patient le permettent.

6.1.2. Les agents de troisième génération

Les agents cytotoxiques de troisième génération utilisés dans le traitement du CBNPC sont la vinorelbine, la gemcitabine, les taxanes (docétaxel et paclitaxel) et le pemetrexed. Ces traitements ont été comparés entre eux sans qu'aucune combinaison n'ait réellement montré sa supériorité par rapport aux autres. Par ailleurs, toutes les combinaisons n'ont pas été comparées entre elles.

L'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a comparé en première ligne métastatique, dans une étude prospective randomisée, un traitement par cisplatine-paclitaxel, dit traitement de référence, à trois autres combinaisons à base de sels de platine et d'agents de troisième génération (cisplatine-gemcitabine, cisplatine-docétaxel et carboplatine-paclitaxel). Cette étude a inclus 1207 patients. Aucune différence en termes de taux de réponse ou de survie globale (objectif principal de l'étude) n'a été objectivée entre les différents bras de l'étude (30). Cette absence de différence est confirmée par Scagliotti qui, dans une étude de phase III, a comparé un traitement de référence par cisplatine-vinorelbine à deux autres combinaisons : cisplatine-gemcitabine et carboplatine-paclitaxel.

Aucune différence en taux de réponse, survie sans progression ou survie globale n'a été mise en évidence (31).

Certaines études semblent, cependant, montrer des tendances. L'étude TAX 326, réalisée en première ligne métastatique, montre que l'association cisplatine-docétaxel semble supérieure à l'association cisplatine-vinorelbine en termes de survie globale médiane (32). De plus, une méta-analyse regroupant sept études et comparant des traitements à base de docétaxel à des traitements avec vinca-alcaloïdes est aussi en faveur du docétaxel. Ces résultats doivent être tempérés par l'absence, dans certaines de ces études, de sel de platine et par la variabilité du vinca alcaloïde utilisé (vinorelbine ou la vindesine) (33).

Le doublet à base de sels de platine est donc le traitement de référence en première ligne mais la prise en charge des CBNPC est en évolution, actuellement guidée par l'histologie, la mise en évidence de cibles moléculaires et l'élaboration de nouvelles stratégies de traitements.

6.2. Les traitements adaptés à l'histologie tumorale.

Les traitements sont actuellement guidés par l'histologie tumorale. On distingue particulièrement les tumeurs épidermoïdes des tumeurs non épidermoïdes (adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules).

6.2.1. Les carcinomes non épidermoïdes.

6.2.1.1. Le pemetrexed

Le pemetrexed, analogue de l'acide folique, a une place centrale dans le traitement des tumeurs non épidermoïdes. Une étude de phase III, publiée en 2008, a comparé un schéma par cisplatine-gemcitabine à un schéma par cisplatine-pemetrexed et a objectivé que ce dernier traitement n'est pas inférieur en termes de survie globale sur l'ensemble de la population traitée. L'analyse rétrospective de sous-groupes objective une survie globale statistiquement supérieure pour les adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules avec le cisplatine-pemetrexed, alors que les carcinomes épidermoïdes bénéficient eux du traitement par cisplatine-gemcitabine (tableau 3) (34). Le pemetrexed est donc utilisé en cas de tumeur non épidermoïde. Il n'a pas sa place dans le traitement des tumeurs épidermoïdes.

		Cisplatine Pemetrexed	Cisplatine Gemcitabine	HR (IC 95%)
Population totale	SSP (mois)	4,8	5,1	1,04 (0,94-1,15)
	SG (mois)	10,3	10,3	0,94 (0,84-1,05)
Carcinome épidermoïde	SSP (mois)	4,4	5,5	1,36 (1,12-1,65)
	SG (mois)	9,4	10,8	1,23 (1-1,51)
Carcinome non épidermoïde	SSP (mois)	5,3	4,7	0,9 (0,79-1,02)
	SG (mois)	11,8	10,4	0,81 (0,7-0,94)

Tableau 3 : Résultats de l'étude de non infériorité comparant un traitement par cisplatine-pemetrexed à un traitement par cisplatine-gemcitabine en première ligne métastatique des CBNPC. Etude de la survie sans récurrence et de la survie globale sur la population totale et en fonction de l'histologie (34).

SSP : survie sans progression, SG : survie globale

6.2.1.2. Le bevacizumab

Le bevacizumab, anticorps monoclonal ciblant le VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor), est le deuxième traitement qui a permis un gain en survie en première ligne métastatique pour les tumeurs bronchiques non épidermoïdes. Il est actuellement utilisé en première ligne métastatique pour ce type tumoral en association à un doublet à base de sels de platine. Les principales contre-indications du bevacizumab, en dehors de l'histologie

épidermoïde, sont un antécédent d'hémoptysie, l'atteinte des axes vasculaires et/ou trachéobronchiques principaux et l'existence d'une cavitation tumorale.

Une première étude de phase III (ECOG 4599) a objectivé un gain en survie sans progression et survie globale en première ligne métastatique grâce à l'ajout du bevacizumab au carboplatine-paclitaxel. Les carcinomes épidermoïdes étaient exclus de l'étude (35). L'étude de la survie dans le sous-groupe des adénocarcinomes confirme l'efficacité du bevacizumab sur ce type tumoral (36). L'étude de phase III AVAIL a été menée sur une population semblable. L'association du bevacizumab au cisplatine-gemcitabine en première ligne améliore la survie sans progression (objectif principal de l'étude) sans avoir d'impact sur la survie globale (tableau 4) (37,38). Ces deux études prévoyaient une maintenance par bevacizumab jusqu'à progression ou effets secondaires intolérables. Une méta-analyse présentée en 2010 confirme l'intérêt en survie sans progression et survie globale du bevacizumab (Figure 3) (39). De plus, deux larges études de cohortes, les études SAIL et ARIES, ont confirmé ces résultats. Elles ont aussi confirmé que le bevacizumab, en association à la chimiothérapie, a un profil de tolérance correct, sous réserve d'un respect des contre-indications (40,41).

Etudes	Schéma	Nombre Patients	Réponse objective (%)	SSP mois	HR (IC 95%)	SG mois	HR (IC 95%)
ECOG4599 Sandler NEJM 2006 (35)	Carboplatine	444	15	4,5		10,3	
	Paclitaxel						
	Carboplatine	434	35	6,2	0,66 (0,57-0,77)	12,3	0,79 (0,67-0,92)
	Paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg						
AVAIL Reck JCO 2009 (38) Reck Ann Oncol 2010 (37)	Cisplatine	347	22	6,2		13,1	
	Gemcitabine						
	Cisplatine	345	38	6,8	0,75 (0,64-0,87)	13,6	0,93 (0,78-1,11)
	Gemcitabine Bevacizumab 7,5 mg/kg						
	Cisplatine	351	35	6,6	0,85 (0,73-1)	13,4	1,03 (0,86-1,23)
	Gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg						

Tableau 4 : Etudes de phase III étudiant le bevacizumab en association à la chimiothérapie en première ligne métastatique des CBNPC de type non épidermoïde.

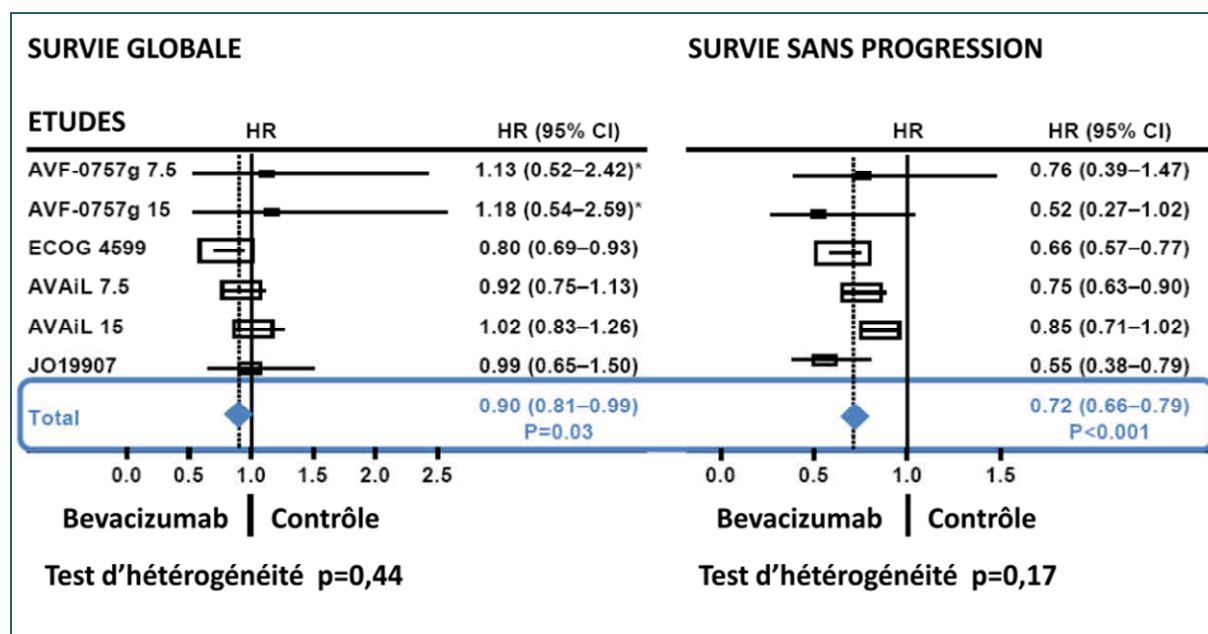


Figure 3 : Méta-analyse reprenant les essais étudiant le bevacizumab en première ligne métastatique des CBNPC de type non épidermoïde (Soria, ESMO, 2010) (39).

6.2.2. Les carcinomes épidermoïdes

Le traitement de référence est une combinaison d'un sel de platine et d'un agent de chimiothérapie de 3^{ème} génération (paclitaxel, docétaxel, vinorelbine, gemcitabine). L'étude de Scagliotti montre un bénéfice en survie sans progression et survie globale avec le cisplatine-gemcitabine par rapport au cisplatine-pemetrexed chez les patients porteurs d'une tumeur épidermoïde (tableau 3) (34). Le pemetrexed et le bevacizumab n'ont pas leur place dans le traitement de ces tumeurs.

6.3. Les traitements adaptés aux anomalies moléculaires

6.3.1. Les inhibiteurs de l'EGFR

Deux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) : le gefitinib et l'erlotinib, sont actuellement disponibles en première ligne métastatique. Ces TKI ont permis une amélioration de la survie chez les patients porteurs d'une mutation activatrice du gène de l'EGFR. Les mutations activatrices les plus fréquentes sont, dans 45% des cas, une délétion au niveau de l'exon 19 (au niveau des acides aminés 747-749) et, dans environ 40% des cas, la mutation ponctuelle L858R dans l'exon 21 (substitution de la leucine par une arginine au niveau du codon 858). D'autres mutations activatrices existent mais sont plus rares : dans 5% des cas, la mutation se situe au niveau de l'exon 18. Il existe, par ailleurs, des mutations conférant une résistance aux TKI de l'EGFR, en particulier la mutation T790M au niveau de l'exon 20. On considère que 10 à 15% des patients caucasiens présentent une mutation activatrice de l'EGFR.

Le gefitinib a obtenu en juin 2009 son AMM (Autorisation de mise sur le marché) en première ligne de traitement pour les CBNPC métastatiques porteurs d'une mutation activatrice du gène de l'EGFR. Cette AMM a été obtenue sur la base de plusieurs études, dont l'étude IPASS, qui ont montré que le gefitinib améliorait le taux de réponse objective et la survie sans progression avec un profil de toxicité acceptable dans les CBNPC présentant une mutation activatrice de l'EGFR en première ligne métastatique (tableau 5) (42–46). Il est important de garder à l'esprit que l'ensemble de ces études ont été menées sur des populations asiatiques.

Etudes	Schéma	Nombre patients	Réponse objective (%)	SSP mois	HR (IC 95%)	SG mois	HR (IC 95%)
IPASS	Gefitinib	132	71,2	9,5	0,48	21,6	1
Mok	Carboplatine	129	47,3	6,3	(0,36-0,64)	21,9	(0,76-1,33)
NEJM 2009 (42)	Paclitaxel						
First-SIGNAL	Gefitinib	26	84,6	8	0,554	27,2	1,043
Han	Cisplatine	16	37,5	6,3	(0,27-1,1)	25,6	(0,5-2,2)
JCO 2012 (44)	Gemcitabine						
NEJ-002	Gefitinib	114	73,7	10,8	0,3	30,5	
Maemondo	Carboplatine	110	30,7	5,4	(0,22-0,41)	23,6	
NEJM 2010 (45)	Paclitaxel						
WTOG-3405	Gefitinib	86	62	9,2	0,49	NR	
Mitsudomi	Cisplatine	86	32	6,3	(0,34-0,71)	NR	
Lancet oncol 2010 (46)	Docétaxel						

Tableau 5 : Etudes de phase III comparant le gefitinib à une chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des CBNPC en première ligne métastatique.

Pour les études IPASS et First-SIGNAL, les résultats ne concernent que la population porteuse d'une mutation de l'EGFR.

Plus récemment, l'erlotinib a obtenu son AMM dans la même indication. Ce second TKI de l'EGFR a montré une amélioration de la survie sans progression en première ligne par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine (étude OPTIMAL) (47). La plupart des études ont été réalisées sur des populations asiatiques mais récemment l'étude EURTAC a étudié l'erlotinib sur une population caucasienne européenne. Après sélection des patients porteurs de mutations activatrices de l'EGFR, ceux-ci étaient randomisés entre un traitement à base de sels de platine et l'erlotinib. Ce dernier traitement améliorait de façon significative, comme dans les populations asiatiques, la survie sans progression par rapport au traitement conventionnel (tableau 6) (48).

Etudes	Schéma	Nombre Patients	Réponse objective (%)	SSP Mois	HR (IC 95%)	SG mois	HR (IC 95%)
OPTIMAL Zhou Lancet Oncol 2011 (47)	Erlotinib	82	83	13,1	0,16	NR	
	Cisplatine	72	36	4,6	(0,1-0,26)	NR	
	Gemcitabine						
EURTAC Rosell Lancet Oncol 2012 (48)	Erlotinib	86	58	9,7	0,37	19,3	1,04
					(0,25-0,54)		(0,65-1,68)
	Sels de	87	15	5,2		19,5	
	platine + Docétaxel ou Gemcitabine						

Tableau 6 : Etudes de phase III comparant l'erlotinib à une chimiothérapie dans le traitement de première ligne métastatique du CBNPC.

Les TKI de l'EGFR ont, par ailleurs, globalement, un meilleur profil de tolérance que les traitements conventionnels et leur utilisation peut se discuter chez des patients présentant un état général altéré qui ne permet pas la réalisation d'une chimiothérapie. La durée du traitement dépend de la tolérance et de la réponse au traitement. Ils sont prescrits jusqu'à progression.

6.3.2. Translocation EML4-ALK et Crizotinib

Environ 5% des CBNPC présentent une translocation EML4-ALK. Ce réarrangement oncogénique est retrouvé préférentiellement chez les patients jeunes, non ou faiblement fumeurs et porteurs d'un adénocarcinome. Cette anomalie est exclusive des mutations de l'EGFR et de KRAS. Le réarrangement d'EML4 (Echinoderm Microtubule-associated protein-like 4) et d'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) donne un gène codant pour la protéine chimérique ALK-EML4, elle-même responsable d'une prolifération cellulaire et d'une résistance à l'apoptose.

Le crizotinib est un TKI inhibiteur d'ALK et de c-MET. Les taux de réponse obtenus avec ce traitement en phase I et phase II sont particulièrement élevés. Son utilisation a donc été autorisée en Août 2011 aux Etats-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) dans le traitement des CBNPC localement avancés ou métastatiques avec un réarrangement de ALK. En France, ce traitement a été mis à disposition en janvier 2012 dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) dite de cohorte pour le traitement des CBNPC avancés présentant un réarrangement d'ALK (tableau 7) (49,50).

Des essais de phase III, dont l'étude PROFILE 1007, sont en cours testant le crizotinib chez des patients porteurs d'un CBNPC avancé avec un réarrangement d'ALK (51).

Etude	Phase	Nombre patients	Réponse complète et partielle	Réponse complète et partielle + stabilité	Survie sans progression	Probabilité survie globale
Camidge ASCO 2011 (49)	I	119	61%	88%	10 mois (8,2-14,7)	à 6 m: 90% à 12m: 81%
Crino PROFILE1005 ASCO 2011 (50)	II	136	50%	85% à 8 semaines	NR	NR

Tableau 7 : Efficacité du crizotinib dans le traitement de CBNPC métastatiques porteurs de la translocation EML4-ALK.

6.4. Les traitements de maintenance

En dehors des patients porteurs d'une mutation de l'EGFR, la première ligne de traitement des CBNPC avancés repose sur un sel de platine associé à un cytotoxique de troisième génération. Ce type de traitement ne peut être poursuivi au-delà de 4 à 6 cycles pour une question de tolérance et d'efficacité. Actuellement, chez les patients stables ou répondeurs, après une première ligne de chimiothérapie, un traitement de maintenance peut se discuter (52).

Le concept de maintenance peut s'envisager de deux manières, soit une maintenance continue qui consiste à poursuivre une molécule déjà utilisée en première ligne (agent

cytotoxique ou thérapeutique ciblée), soit une « switch maintenance » où l'on introduit un traitement non utilisé en phase d'induction. De manière générale, cette maintenance est poursuivie jusqu'à progression ou effets secondaires intolérables. Celle-ci n'a été étudiée qu'après traitement par sels de platine.

La maintenance de continuation semble indiquée chez les patients répondeurs après la chimiothérapie d'induction. L'intérêt du bevacizumab en maintenance est difficile à prouver car les études réalisées avec cet anticorps programmaient d'emblée la poursuite du traitement jusqu'à progression. Cependant, son intérêt semble réel chez les patients porteurs d'un carcinome non épidermoïde et répondeurs ou stables à la fin de la phase d'induction (tableau 4) (35,37).

La poursuite de la gemcitabine améliore la survie sans progression sans améliorer la survie globale en cas de réponse initiale à la chimiothérapie d'induction (53–55). La maintenance par paclitaxel n'a pas montré d'intérêt (56). L'étude PARAMOUNT montre que la maintenance par pemetrexed, après 4 cycles de cisplatine-pemetrexed, améliore la survie sans progression et la survie globale des patients porteurs de carcinome non épidermoïde (57,58). L'étude AVAPERL, étude randomisée de phase II, montre que la poursuite du bevacizumab en association au pemetrexed améliore la médiane de survie sans progression par rapport à la poursuite du bevacizumab seul. Les résultats de survie globale ne sont pas encore disponibles. (Tableau 8) (59).

Etudes	Schéma d'induction	Maintenance	SSP Mois	HR (IC 95%)	SG mois	HR (IC 95%)
Brodowicz Lung cancer 2006 (53)	Cisplatine	Gemcitabine	3,6	0,69	10,2	0,84
	Gemcitabine	Contrôle	2	(0,56-0,86)	8,1	(0,52-1,38)
Perol IFCT-GFPC ESMO 2010 (54)	Cisplatine	Gemcitabine	1,9	0,56	12,1	0,89
	Gemcitabine	Contrôle	3,8	(0,44-0,72)	10,8	(0,69-1,15)
Belani ASCO 2010 (55)	Carboplatine	Gemcitabine	7,4	1,09	8	0,97
	Gemcitabine	Contrôle	7,7	(0,81-1,45)	9,3	(0,72-1,3)
Belani JCO 2003 (56)	Carboplatine	Paclitaxel	8,7	0,76	17,2	0,85
	Paclitaxel	Contrôle	6,7	(0,33-1,75)	13,8	(0,42-1,73)
Paz-Ares PARAMOUNT Lancet oncol 2012 (57) Paz-Arez ASCO 2012 (58)	Cisplatine	Pemetrexed	3,9	0,64	13,9	0,78
	Pemetrexed	Placebo	2,6	(0,51-0,81)	11	(0,64-0,96)
Barlesi AVAPERL ESMO 2011 (59)	Cisplatine	Pemetrexed	7,4	0,48	NA	NA
	Pemetrexed	Bevacizumab		(0,35-0,66)		
	Bevacizumab	Bevacizumab	3,7		NA	

Tableau 8 : Essais de maintenance de continuation par chimiothérapie après chimiothérapie d'induction dans le CBNPC avancé.

La « switch maintenance » a été étudiée avec des agents cytotoxiques et des TKI de l'EGFR. En situation métastatique, après une première ligne de chimiothérapie, le docétaxel est utilisable pour l'ensemble des CBNPC (60). La vinorelbine n'a pas montré d'intérêt en traitement de maintenance (61). Le pemetrexed a lui montré son intérêt en maintenance en termes de survie sans progression et survie globale dans les tumeurs non épidermoïdes. (Tableau 9) (62).

Parmi les TKI, l'erlotinib a montré son intérêt en maintenance chez les patients stables ou répondeurs en fin de chimiothérapie à base de platine. L'utilisation de ce TKI, quel que soit le statut mutationnel EGFR ou l'histologie, améliorait la survie sans progression par rapport aux patients qui ne bénéficiaient pas de la maintenance. De plus, il existe une différence statistiquement significative en termes de survie globale en faveur de l'erlotinib chez les patients ayant une maladie stable après traitement par cisplatine (Tableau 9) (54,63–66).

Etudes	Schéma d'induction	Maintenance	SSP mois	HR (IC 95%)	SG mois	HR (IC 95%)
Westeel J Natl Cancer Inst 2005 (61)	Cisplatine	Vinorelbine	5	0,77	12,3	1,08
	Mitomycine	Contrôle	3	(0,55-1,07)	12,3	(0,79-1,47)
	Ifosphamide					
Fidias JCO 2009 (60)	Carboplatine	Docétaxel	5,7	0,71	12,3	0,84
	Gemcitabine	Contrôle	2,7	(0,55-0,92)	9,7	(0,65-1,08)
Ciuleanu Lancet 2009 (62)	Traitement à base de platine	Pemetrexed	4	0,6	13,4	0,79
		Placebo	2	(0,49-0,73)	10,6	(0,65-0,95)
ATLAS Miller ASCO 2009 (63)	Traitement à base de platine + Bevacizumab	Bevacizumab	4,6	0,72	15,9	0,9
		Erlotinib		(0,59-0,88)		(0,74-1,09)
		Bevacizumab	3,7		13,9	
SATURN Cappuzzo Lancet Oncol 2010 (64) Coudert Ann Oncol 2012 (65)	Chimiothérapie à base de platine	Erlotinib	2,8	0,71	12	0,81
		Placebo	2,5	(0,62-0,82)	11	(0,7-0,95)
Perol IFCT-GFPC ESMO 2010 (54)	Cisplatine	Erlotinib	2,9	0,69	11,4	0,87
	Gemcitabine	Contrôle	1,9	(0,54-0,88)	10,8	(0,68-1,13)
EORTC Gaafar Eur J Cancer 2011 (66)	Chimiothérapie à base de platine	Gefitinib	4,1	0,61	10,9	0,81
		Placebo	2,9	(0,45-0,83)	9,4	(0,59-1,12)

Tableau 9 : Etudes de « switch maintenance » après chimiothérapie d'induction dans le CBNPC avancé.

7. Les facteurs pronostiques des CBNPC avancés

Le pronostic des CBNPC avancés est sombre. Les facteurs pronostiques ont été largement étudiés en particulier dans le cadre des essais thérapeutiques. Du fait de ce biais de sélection, les résultats obtenus ne sont donc pas toujours applicables à la population générale. De plus, ces travaux sont, pour la plupart, issus d'analyses rétrospectives de ces études, ce qui pose le problème de l'exhaustivité et de la qualité des données.

7.1. Les facteurs cliniques

Parmi les facteurs liés à l'hôte, l'état général, défini en oncologie par le PS, est un des facteurs pronostiques majeurs. Le PS est en effet un des éléments déterminant la capacité et l'intérêt à administrer un traitement à un patient (67,68).

L'âge et le sexe seraient des facteurs pronostiques. Cependant, la valeur pronostique de ces deux paramètres est moins clairement établie (69). La valeur pronostique négative de l'âge serait en partie expliquée par l'augmentation avec l'âge de la prévalence des comorbidités en particulier cardiovasculaires (70). Les femmes auraient, à caractéristiques égales, une meilleure survie.

L'existence de symptômes liés à la maladie tels que la douleur, la dyspnée ou un Indice de Masse Corporelle (IMC) insuffisant en rapport avec une perte de poids initiale importante est un facteur de mauvais pronostic (71–73).

Une maladie oligométastatique est de meilleur pronostic qu'une maladie polymétastatique (67). De plus, les CBNPC métastatiques classés M1a (atteinte métastatique parenchymateuse pulmonaire, pleurale et/ou péricardique) ont un meilleur pronostic que les CBNPC classés M1b (extension métastatique extra-pulmonaire) (12).

Enfin, la réponse au traitement de première ligne peut être considérée comme un élément pronostique. Plusieurs études retrouvent une corrélation entre la réponse au traitement de première ligne et la survie. Les patients répondeurs ont une survie globale significativement meilleure par rapport aux non-répondeurs (74,75).

7.2. Les facteurs biologiques

Sur le plan biologique, certains paramètres, en particulier les marqueurs de l'inflammation, signalent une maladie de mauvais pronostic. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une anémie, une thrombocytose ou l'augmentation des LDH (Lactate déshydrogénase) sont considérées dans la littérature comme des facteurs de mauvais pronostic (76–80). L'hypercalcémie ainsi que l'hypoalbuminémie semblent aussi être facteurs de mauvais pronostic (81).

L'expression par les cellules tumorales du TTF1 est un facteur de bon pronostic en termes de survie dans plusieurs études. Ces résultats sont confirmés dans le sous-groupe des adénocarcinomes (82,83).

II. Etude des CBNPC avancés diagnostiqués entre 2005 et 2008 à l’Institut de Cancérologie de l’Ouest (ICO-Nantes) et traités ou non dans le cadre d’un essai thérapeutique.

1. Matériels et méthodes

1.1. Population

Cette étude rétrospective inclut les nouveaux cas de CBNPC d’emblée métastatiques diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2008. Il s’agit d’une étude réalisée sur un seul centre : l’ICO-Centre René Gauducheau (Institut de Cancérologie de l’Ouest-Centre René Gauducheau) à Saint Herblain (France).

Seuls les CBNPC stade IV selon la 7^{ème} édition de l’AJCC ont été inclus. Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire devait être confirmé histologiquement. Le diagnostic de maladie métastatique est défini par l’existence d’une preuve histologique ou par l’imagerie (PETscan, scanner et/ou scintigraphie osseuse). Cette étude exclut les cancers bronchiques à petites cellules, les cancers bronchiques non métastatiques (non stade IV), ainsi que les cancers bronchiques traités précédemment à un stade localisé (non stade IV) et secondairement métastatiques durant la période de recueil des données.

Les caractéristiques initiales du patient ont été recueillies : le PS, l’âge, le poids et l’IMC au diagnostic. Seuls les antécédents significatifs ont été collectés : les antécédents de cancer et de radiothérapie, les antécédents cardiovasculaires (maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et l’existence d’un diabète. L’existence d’un tabagisme actif (en cours ou sevré), d’un alcoolisme et la notion d’exposition à l’amiante ont aussi été recueillies.

Les caractéristiques de la maladie au diagnostic et lors de l'évolution ont été recueillies (histologie, nombre et sites des métastases, caractéristiques biologiques), ainsi que les traitements reçus (nombre de lignes de traitements, types de traitements, durée et réponse aux traitements, inclusion ou non dans un essai thérapeutique).

Les sites métastatiques ont été catégorisés en 9 localisations comptant chacune pour un site métastatique : métastases cérébrales, métastases pulmonaires et pleurales, métastases péricardiques, métastases hépatiques, métastases surrénaliennes, métastases abdominales autres (= métastases autres 1), métastases osseuses, métastases ganglionnaires (hors métastases ganglionnaires médiastinales seules) et métastases des parties molles (= métastases autres 2).

1.2. Analyse statistique

En analyse descriptive, les paramètres quantitatifs ont été résumés par leur moyenne +/- l'écart-type et les paramètres qualitatifs par la fréquence de leurs modalités respectives.

Les survies sont définies de la date du diagnostic jusqu'à la date de décès pour la survie globale et de la date de diagnostic à la date de début d'une nouvelle thérapeutique pour la survie sans progression. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour décrire la survie globale et la survie sans progression dans les différentes populations définies, c'est-à-dire la population totale traitée, la population traitée dans le cadre d'un essai en première ligne et la population traitée hors essai en première ligne. Cette étude de la survie a ensuite été réalisée dans deux sous-groupes de patients : les patients porteurs d'un adénocarcinome et ceux porteurs d'une tumeur de type non adénocarcinome.

Les comparaisons entre groupes d'intérêt ont utilisé le test de Student (ou de Mann-Whitney si nécessaire) pour les paramètres quantitatifs, le test de Chi² de Pearson (ou de Fisher si

nécessaire) pour les paramètres qualitatifs et enfin le test du logrank (ou de Breslow si nécessaire) pour les paramètres de survie.

L'analyse multivariée de survie a utilisé le modèle de régression semi-paramétrique de Cox. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée par la méthode de Schoenfeld.

L'ensemble des analyses a été faite grâce aux logiciels SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et Stata SE 10.1 (Statacorp, College Station, Texas, USA). Les tests ont été faits de façon bilatérale avec une limite de significativité fixée à 5%.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques des patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2008, 390 patients pris en charge à l'ICO-Nantes remplissaient les critères de sélection de notre étude. 27 patients n'ont jamais reçu de traitement de chimiothérapie ou de thérapie ciblée. Parmi les 363 patients ayant bénéficié d'un traitement, 79 d'entre eux ont été traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique, ce qui représente pour le Centre un taux d'inclusion de 21,8%. Les 27 patients qui n'ont pas reçu de traitement présentaient un état général ne permettant pas la réalisation de ce dernier. Au vu de leur évolution rapidement défavorable, ils ont été exclus de l'étude.

Les caractéristiques au diagnostic des patients traités sont décrites dans les tableaux 10, 11 et 12. Une comparaison des caractéristiques des patients traités ou non dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique a été réalisée.

L'âge moyen au diagnostic est similaire dans les deux groupes, en moyenne 60 ans. La proportion de patients âgés de 70 ans et plus est peu différente entre les deux groupes : 19% des patients traités dans le cadre d'un essai et 21,8% des patients traités hors essai ont 70 ans ou plus. Le ratio homme/femme est similaire dans les deux groupes : 24,1% des patients inclus dans un essai et 26,1% des patients traités hors essai sont des femmes.

L'état général des patients inclus dans un essai est meilleur. Parmi les 356 patients pour lesquels le PS est disponible, 91.1% de ceux inclus dans un essai en première ligne métastatique et 76,5% des patients traités hors essai ont un PS 0 ou 1 (Tableau 10).

Caractéristiques Patients	Tous patients traités	Essai thérapeutique	Hors essai thérapeutique	p
Age				
< 70 ans	286 (78,8%)	64 (81%)	222 (78,2%)	0.58
≥ 70 ans	77 (21,2%)	15 (19%)	62 (21,8%)	
Age (années)	60.3 ± 10.8	59.9 ± 9.6	60.5 ± 11.2	0.66
Sexe				
Homme	270 (74,4%)	60 (75,9%)	210 (73,9%)	0.72
Femme	93 (25,6%)	19 (24,1%)	74 (26,1%)	
PS				
0-1	284 (79,8%)	72 (91,1%)	212 (76,5%)	0.004
≥ 2	72 (20,2%)	7 (8,9%)	65 (23,5%)	
Médecin (taux d'inclusion)				
N1	31 (8,5%)	20 (25,3%)	11 (3,9%)	0,0001
N2	85 (23,4%)	39 (49,4%)	46 (16,1%)	
N3	61 (16,8%)	10 (12,7%)	51 (18%)	
N4	86 (23,7%)	5 (6,3%)	81 (28,5%)	
N5	100 (27,6%)	5 (6,3%)	95 (33,5%)	
BMI				
< 18.5 kg/m ²	28 (8,2%)	3 (3,8%)	25 (9,5%)	0.11
≥ 18.5 kg/m ²	313 (91,8%)	75 (96,2%)	238 (90,5%)	

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des patients suivis pour un CBNPC selon l'inclusion ou non dans un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

Caractéristiques Tumorales	Tous patients traités	Essai thérapeutique	Hors essai thérapeutique	p
Histologie				
Adénocarcinome	270 (74,4%)	50 (63,3%)	220 (77,5%)	0.005
C épidermoïde	39 (10,7%)	17 (21,5%)	22 (7,7%)	
Grandes cellules	38 (10,5%)	7 (8,9%)	31 (10,9%)	
Autres	16 (4,4%)	5 (6,3%)	11 (3,9%)	
Stade				
M1a	80 (22%)	16 (20,3%)	64 (22,5%)	0.67
M1b	283 (88%)	63 (79,7%)	220 (77,5%)	
Nb sites métastatiques	1.90 ± 1.02	2.01 ± 1.08	1.86 ± 1.01	0.25
Nb sites métastatiques				
1	164 (45,2%)	31 (39,2%)	133 (46,8%)	0.48
2	110 (30,3%)	26 (32,9%)	84 (29,6%)	
≥3	89 (24,5%)	22 (27,9%)	67 (23,6%)	
Métastases poumon				
Non	161 (44,4%)	28 (35,4%)	133 (46,8%)	0.072
Oui	202 (55,6%)	51 (64,6%)	151 (53,2%)	
Métastases cerveau				
Non	257 (70,8%)	77 (97,5%)	180 (63,4%)	<0.0001
Oui	106 (29,2%)	2 (2,5%)	104 (36,6%)	
Métastases foie				
Non	310 (85,4%)	64 (81%)	246 (86,6%)	0.21
Oui	53 (14,6%)	15 (19%)	38 (13,4%)	
Métastases surrénale				
Non	272 (74,9%)	60 (75,9%)	212 (74,6%)	0.81
Oui	91 (25,1%)	19 (24,1%)	72 (25,4%)	
Métastases os				
Non	239 (65,8%)	44 (55,7%)	195 (68,7%)	0.032
Oui	124 (34,2%)	35 (44,3%)	89 (31,3%)	
Métastases autres 1				
Non	322 (88,7%)	70 (88,6%)	252 (88,7%)	0.98
Oui	41 (11,3%)	9 (11,4%)	32 (11,3%)	
Métastases autres2				
Non	338 (93,1%)	72 (91,1%)	266 (93,7%)	0.43
Oui	25 (6,9%)	7 (8,9%)	18 (6,4%)	
Métastases péricarde				
Non	345 (95%)	75 (94,9%)	270 (95,1%)	0.96
Oui	18 (5%)	4 (5,1%)	14 (4,9%)	
Métastases ganglions				
Non	335 (92,3%)	62 (78,5%)	273 (96,1%)	<0.0001
Oui	28 (7,7%)	17 (21,5%)	11 (3,9%)	

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques tumorales des patients porteurs d'un CBNPC selon l'inclusion ou non dans un essai thérapeutique en 1^{ère} ligne métastatique.

Le nombre de métastases, que les patients soient ou non traités dans le cadre d'un essai, est similaire (en moyenne 2 sites métastatiques). Cependant, les patients inclus dans un essai présentent moins de métastases cérébrales et osseuses et plus d'atteintes ganglionnaires (exclusion des ganglions médiastinaux). Les patients traités dans le cadre d'un essai semblent avoir plus de métastases pulmonaires sans que le seuil de significativité ne soit atteint.

La répartition des histologies diffère selon l'inclusion ou non dans un essai. La proportion de carcinome épidermoïde est plus importante chez les patients inclus dans un essai (essai : 21,5% versus hors essai : 7,7%, $p=0,001$) et les adénocarcinomes sont plus fréquents hors essai (hors essai : 77,5% versus essai : 63,3%, $p=0,011$) (Tableau 11).

Les bilans biologiques au diagnostic diffèrent peu que les patients soient inclus ou non dans un essai. Seule la thrombocytose est plus fréquemment objectivée chez les patients traités hors essai thérapeutique (Tableau 12).

Caractéristiques Biologiques	Tous patients traités	Essai thérapeutique	Hors essai thérapeutique	P
Hémoglobine				
< 11 gr/dl	52 (14,8%)	9 (11,5%)	43 (15,7%)	0.36
≥ 11 gr/dl	300 (85,2%)	69 (88,5%)	231 (84,3%)	
Plaquettes				
> 400000/mm ³	111 (31,6%)	35 (44,9%)	76 (27,8%)	0.004
≤ 400000/mm ³	240 (68,4%)	43 (55,1%)	197 (72,2%)	
Leucocytes				
> 10000/mm ³	162 (46%)	37 (47,4%)	125 (45,6%)	0.78
≤ 10000/mm ³	190 (54%)	41 (52,6%)	149 (54,4%)	
PNN				
>7000/mm ³	173 (50,1%)	41 (52,6%)	132 (49,4%)	0.63
≤7000/mm ³	172 (49,9%)	37 (47,4%)	135 (50,6%)	
Phosphatases alcalines				
> normale	51 (16,4%)	13 (16,9%)	38 (16,2%)	0.90
≤ normale	260 (83,6%)	64 (83,1%)	196 (83,8%)	
Phosphatases alcalines				
> 3 normale	4 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (1,3%)	0.99
≤ 3 normale	307 (98,7%)	76 (98,7%)	231 (98,7%)	
Protides				
< 60 g/l	16 (4,9%)	3 (3,9%)	13 5(5,2%)	0.65
≥ 60 g/l	312 (95,1%)	74 (96,1%)	238 (94,8%)	
Albumine				
< 40 g/l	153 (83,2%)	57 (78,1%)	96 (86,5%)	0.14
≥ 40 g/l	31 (16,8%)	16 (21,9%)	15 (13,5%)	
Calcémie				
> 2.6 mmol/l	23 (6,7%)	8 (10,3%)	15 (5,7%)	0.16
≤ 2.6 mmol/l	318 (93,3%)	70 (89,7%)	248 (94,3%)	
LDH				
> normale	54 (29,2%)	21 (29,6%)	33 (29,5%)	0.93
≤ normale	131 (70,8%)	50 (70,4%)	81 (72,3%)	

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques biologiques des patients porteurs d'un CBNPC selon l'inclusion ou non dans un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

En analyse multivariée, un PS à 0 ou 1, l'absence de métastase cérébrale et l'existence d'une atteinte ganglionnaire sont des facteurs d'inclusion dans un essai thérapeutique en première ligne métastatique (tableau 13).

Caractéristiques	Odd Ratio	P	IC 95%
PS 0-1 versus ≥ 2	0,2759	0,004	0,1149-0,6626
Plaquettes $\geq$ versus $<$ 400000/mm³	1,6370	0,097	0,9146-2,9300
Métastases cérébrales non versus oui	0,0517	0,000	0,0123-0,2173
Métastases ganglionnaires non versus oui	5,3240	0,000	2,1273-13,3245

Tableau 13 : Facteurs pronostiques indépendants d'inclusion d'un patient porteur d'un CBNPC dans un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

2.2. Survie sans progression et survie globale des CBNPC métastatiques traités

2.2.1. Survie sans progression dans la population traitée

La médiane de survie sans progression (SSP) des CBNPC métastatiques d'emblée recevant un traitement de première ligne métastatique est de 5.8 mois (IC 95% : 5-6.2 mois) (Figure 4). Il n'existe pas de différence significative en termes de survie sans progression entre les patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique et ceux traités hors essai (6.2 mois versus 5.4 mois, $p = 0.57$) (Figure 5).

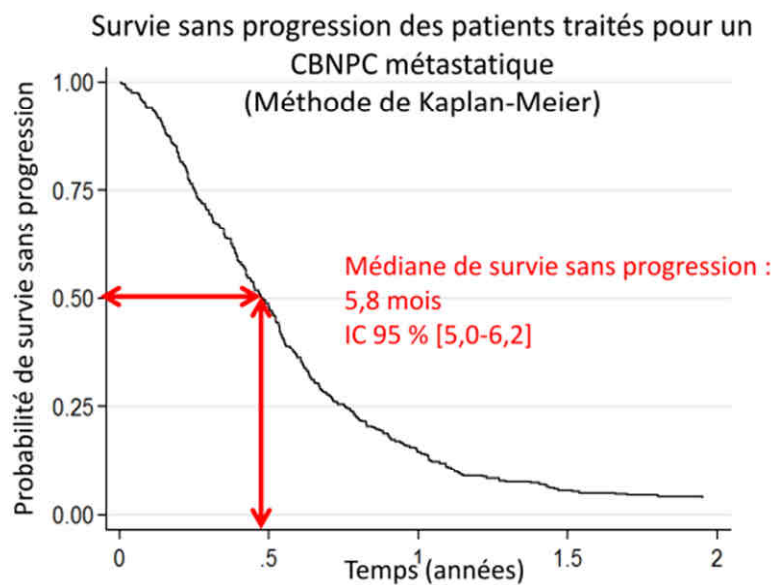


Figure 4 : Survie sans progression des CBNPC recevant un traitement de première ligne métastatique.

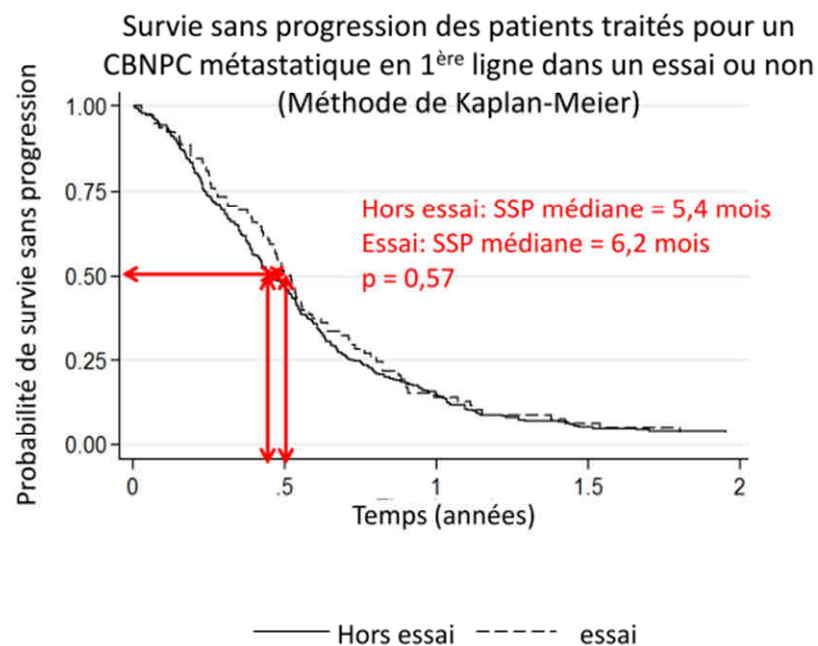


Figure 5 : Comparaison de la survie sans progression des CBNPC métastatiques traités selon l’inclusion ou non dans un essai thérapeutique en première ligne.

2.2.2. Survie globale de la population traitée

La médiane de survie globale des patients porteurs d’un CBNPC métastatique d’emblée et recevant au moins un traitement en situation métastatique est de 9.4 mois (IC 95% : 8.5–10.2 mois) (Figure 6). La survie globale des patients traités en première ligne dans le cadre d’un essai thérapeutique n’est pas différente sur le plan statistique de celle des patients traités hors essai (10.6 mois versus 9.1 mois, $p = 0.295$) (Figure 7).

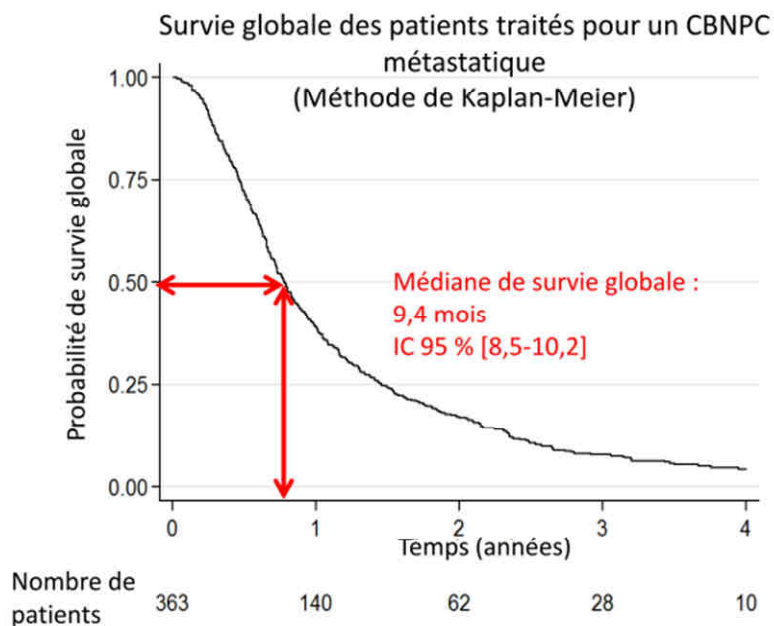


Figure 6 : Survie globale de la population totale des CBNPC métastatiques traités.

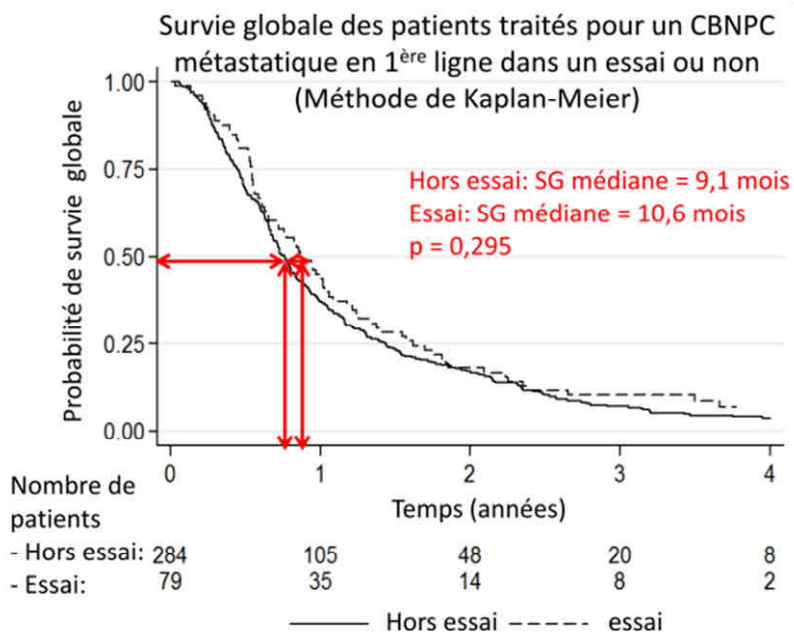


Figure 7 : Comparaison de la survie globale des CBNPC métastatiques traités selon l'inclusion ou non dans un essai thérapeutique en première ligne.

	Population totale traitée	Essai thérapeutique	Hors essai thérapeutique
Survie sans progression (médiane en mois)	5,8 IC 95% [5,0-6,2]	6,2 IC 95% [5,4-6,9]	5,4 IC 95% [4,9-6,2]
P			0,57
Survie globale (médiane en mois)	9,4 IC 95% [8,5-10,2]	10,6 IC 95% [7,8-12,7]	9,1 IC 95% [8,2-10,1]
P			0,295

Tableau 14 : Comparaison de la survie sans progression et de la survie globale des patients porteurs d'un CBNPC avancé selon qu'ils aient été traités ou non dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

2.3. Survie sans progression et survie globale en fonction de l'histologie

La survie des patients traités a été étudiée en fonction des groupes histologiques.

La survie des patients porteurs d'un adénocarcinome a été comparée à celle des patients porteurs de tumeurs non adénocarcinomeuses (carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules et carcinomes autres).

2.3.1. Survie sans progression en fonction de l'histologie

La survie sans progression des tumeurs non-adrénocarcinomeuses et des adénocarcinomes ne diffèrent, ni sur l'étude de l'ensemble de la population traitée (SSP médiane : 6,2 mois versus 5,7 mois, HR 0,85, IC 95% [0,67-1,08], $p=0,192$) (Figure 8), ni sur l'étude de la seule population traitée hors essai (SSP médiane : 6,6 mois versus 5,1 mois, HR 0,97, IC 95% [0,73-1,29], $p=0,839$) (Figure 9). Par contre, la survie sans progression des patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique est significativement meilleure chez les patients porteurs d'un adénocarcinome en comparaison aux autres histologies (SSP médiane des non-adrénocarcinomes : 5,5 mois versus adénocarcinomes : 6,6 mois, HR 0,52, IC 95% [0,32-0,85], $p=0,009$) (Figure 10).

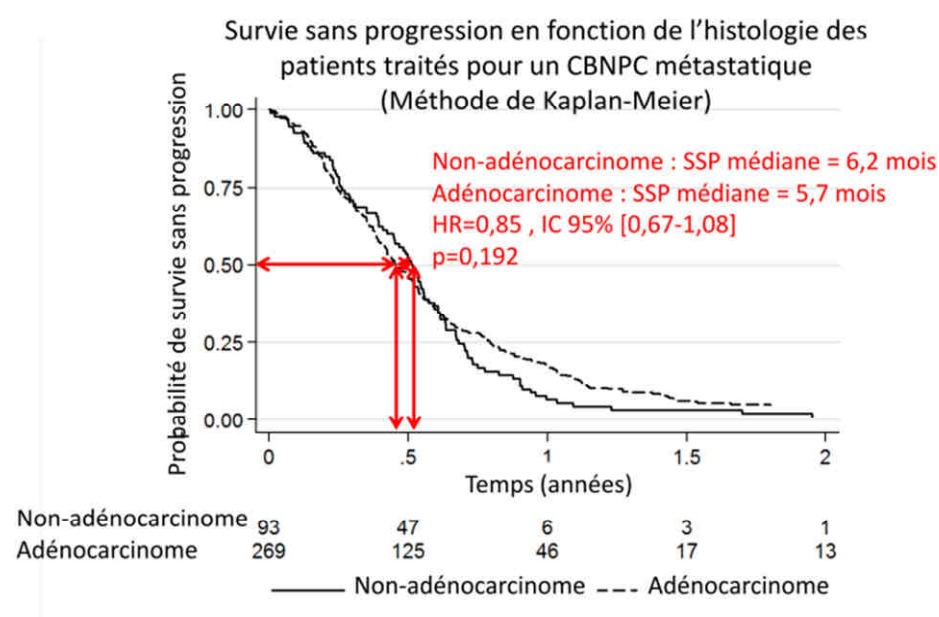


Figure 8 : Comparaison de la survie sans progression en première ligne métastatique des adénocarcinomes et des tumeurs non adénocarcinomeuses d'emblée évolués.

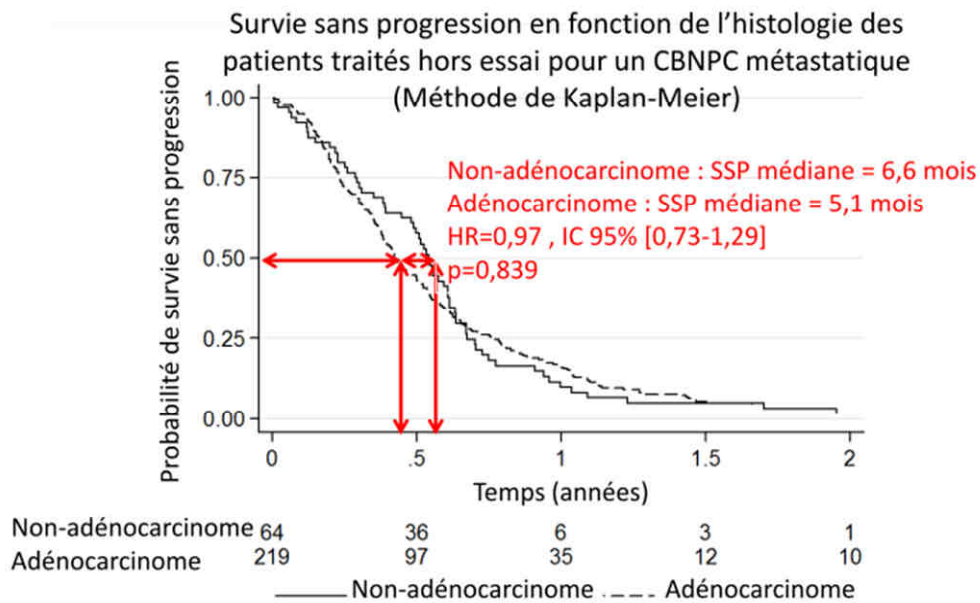


Figure 9 : Comparaison de la SSP en 1^{ère} ligne métastatique des adénocarcinomes et des non adénocarcinomes traités hors essai thérapeutique en 1^{ère} ligne.

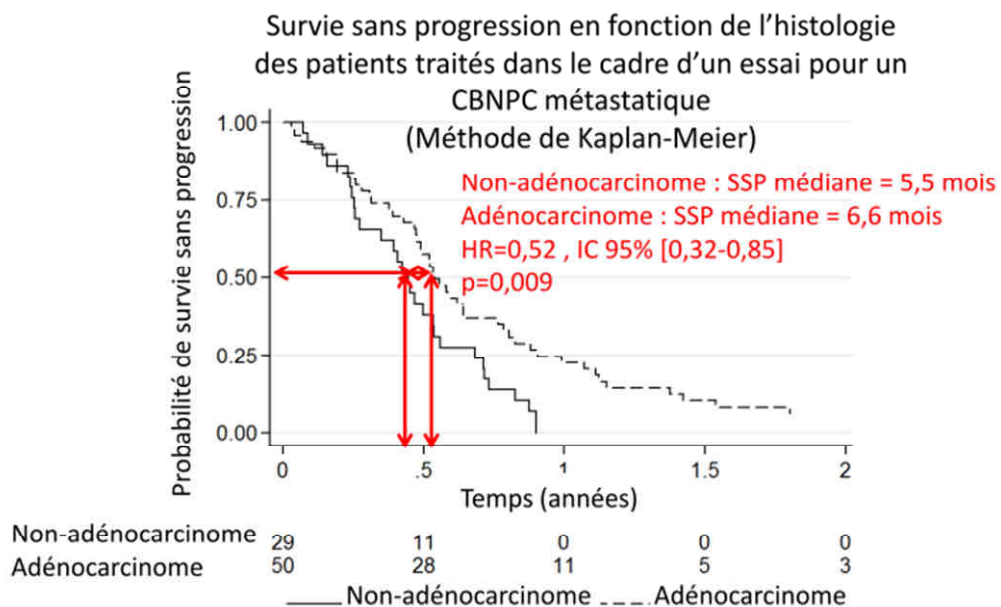


Figure 10 : Comparaison de la survie sans progression en 1^{ère} ligne métastatique des adénocarcinomes et des non adénocarcinomes traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne.

2.3.2. Survie globale en fonction de l'histologie

Les adénocarcinomes d'emblée métastatiques qui bénéficient d'un traitement ont une survie globale meilleure que les autres types histologiques (SG médiane : 8,9 mois versus 9,7 mois, HR 0,77, IC 95% [0,6-0,98], $p=0,035$) (Figure 11). Cette différence est retrouvée chez les patients traités en première ligne métastatique dans le cadre d'un essai thérapeutique (SG médiane : 7,4 mois versus 12,4 mois, HR 0,58, IC 95% [0,36-0,94], $p=0,028$) (Figure 13). Par contre, hors essai thérapeutique, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes histologiques (Figure 12).

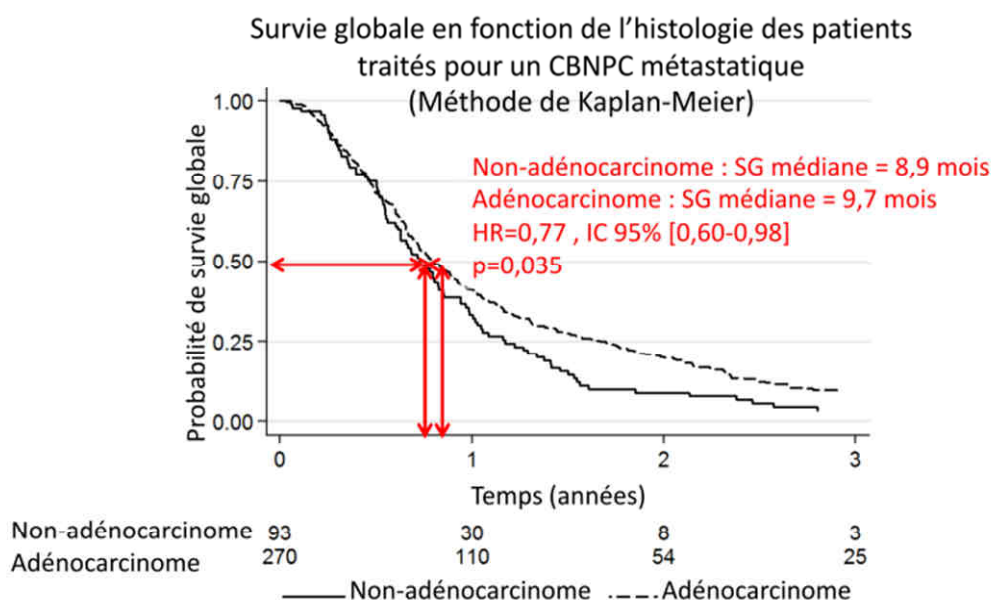


Figure 11 : Comparaison de la survie globale des adénocarcinomes et des tumeurs non adénocarcinomateuses d'emblée évolués et traités.

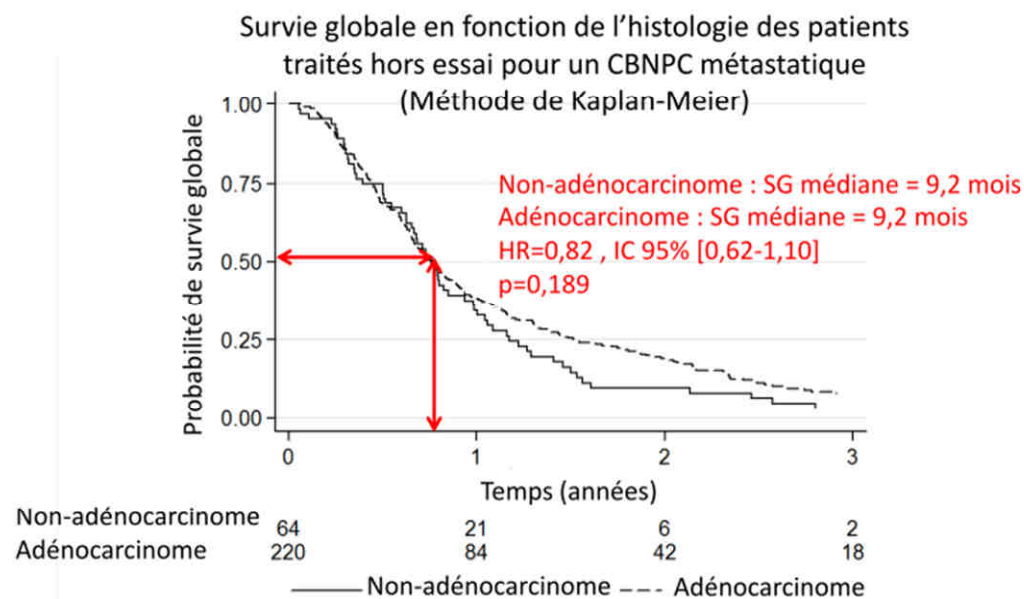


Figure 12 : Comparaison de la survie globale des adénocarcinomes et des tumeurs non adénocarcinomateuses d'emblée évolués et traités en première ligne hors essai thérapeutique.

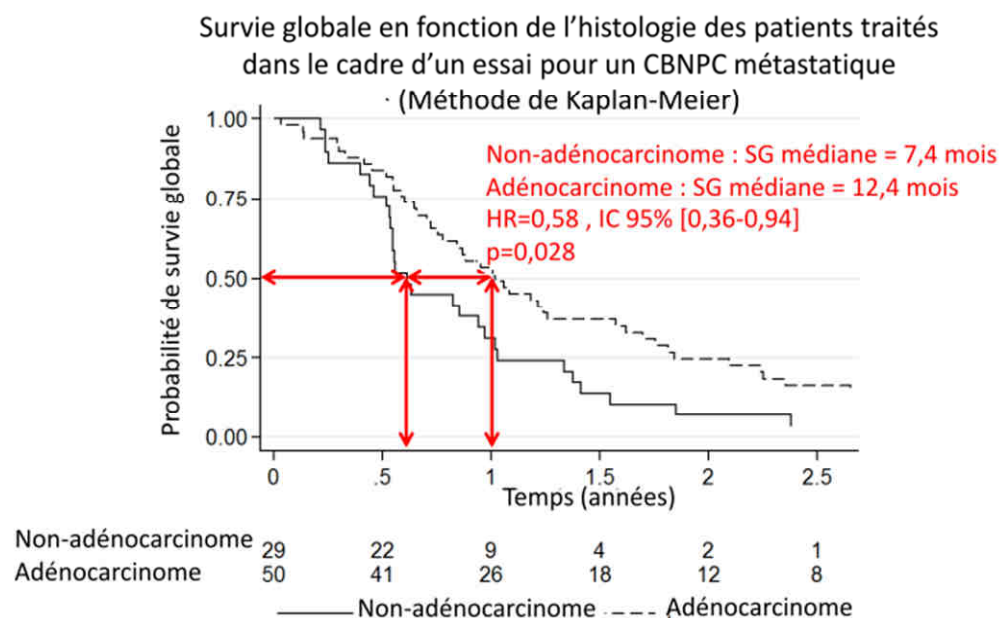


Figure 13 : Comparaison de la survie globale des adénocarcinomes et des tumeurs non adénocarcinomateuses d'emblée évolués et traités en première ligne dans un essai thérapeutique.

2.3.3. Survie sans progression et survie globale en fonction de l'inclusion dans un essai

Dans chacun des sous-types histologiques définis (adénocarcinomes et non adénocarcinomes), les survies sans progression et survies globales des patients traités en première ligne métastatique dans le cadre ou non d'un essai thérapeutique ont été comparées.

Dans les deux groupes histologiques, il n'y a pas de différence significative en survie que les patients aient été traités en première ligne dans le cadre d'un essai thérapeutique ou non. Les patients porteurs de tumeurs de type non adénocarcinomes semblent avoir une survie sans progression et une survie globale moins bonnes lorsqu'ils sont traités en première ligne métastatique dans le cadre d'un essai thérapeutique. Ces résultats ne sont cependant pas significatifs (Tableau 15).

Pour les patients porteurs d'un adénocarcinome, les résultats sont différents. La survie sans progression et la survie globale sont meilleures chez les patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique. Les patients porteurs d'un adénocarcinome et traités dans le cadre d'un essai ont une survie globale médiane de 12,4 mois alors que, hors essai, elle est de 9,2 mois (HR 0,77, IC 95% [0,56-1,07], $p=0,068$). Ces résultats sont proches de la significativité (Tableau 15).

	Population totale	Essais	Hors essai
SSP médiane (mois) adénocarcinome	5,7	6,6	5,1
HR (IC 95%)		0,79 (0,57-1,08)	
P		0,075	
SG médiane (mois) adénocarcinome	9,7	12,4	9,2
HR (IC 95%)		0,77 (0,56-1,07)	
P		0,068	
SSP médiane (mois) non-adénocarcinome	6,2	5,5	6,6
HR (IC 95%)		1,41 (0,90-2,23)	
P		0,306	
SG médiane (mois) non-adénocarcinome	8,9	7,4	9,2
HR (IC 95%)		1,06 (0,68-1,66)	
P		0,733	

Tableau 15 : Comparaison dans les deux groupes histologiques (adénocarcinomes et non adénocarcinomes) des SSP et SG des patients selon l'inclusion ou non dans un essai thérapeutique en première ligne métastatique.

2.4. Les facteurs pronostiques

L'analyse des facteurs pronostiques de survie globale a été réalisée sur deux groupes de patients : ceux traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique et ceux traités hors essai.

Le choix des facteurs étudiés en analyse multivariée est basé sur les critères connus comme pronostiques dans la littérature et sur certains des critères pour lesquels un $p < 0,15$ était trouvé en analyse univariée.

Ainsi, les critères suivants ont été étudiés : le PS (0-1 versus 2-3-4), le stade (M1a versus M1b), le nombre de sites métastatiques (1 versus 3 ou plus), le TTF1 (+ versus -), l'IMC (supérieur à 18,5 kg/m² versus inférieur ou égal à 18,5 mg/kg²), le taux de plaquettes (inférieur à 400 000/mm³ versus supérieur ou égal à 400 000/mm³) et le taux d'albumine (supérieur à 40 g/l versus inférieur ou égal à 40 g/l).

Facteurs pronostiques	P	Intervalle de confiance 95%
TTF1 + versus -	0,000	1,792-6,608
Albumine > 40 versus ≤ 40 gr/L	0,003	1,485-6,624
M1a versus M1b	0,014	1,242-6,570

Tableau 16 : Facteurs pronostiques de survie globale chez les patients traités en première ligne métastatique dans le cadre d'un essai thérapeutique (analyse multivariée).

Facteurs pronostiques	p	Intervalle de confiance 95%
PS 0-1 versus 2-3-4	0,003	1,316-3,724
Plaquettes < 400 000 versus ≥ 400 000/mm³	0,002	1,343-3,705
Nombre de métastases : 1 versus 3 et plus	0,015	1,142-3,387

Tableau 17 : Facteurs pronostiques de survie globale chez les patients traités en première ligne métastatique hors essai thérapeutique (analyse multivariée).

Les facteurs pronostiques de survie globale mis en évidence en analyse multivariée sont des facteurs connus dans la littérature. Ces facteurs sont différents dans les deux groupes de patients définis. Pour les patients inclus dans un essai, le TTF1+, un taux d'albumine supérieur ou égal à 40 g/l et une maladie exclusivement pulmonaire (M1a) sont des facteurs de bon pronostic. Hors essai, le PS 0 ou 1, un taux de plaquettes inférieur à 400 000/mm³ et une maladie oligométastatique sont des facteurs de bon pronostic.

III. Discussion

1. Caractéristiques et survie des patients inclus dans un essai thérapeutique

1.1. Caractéristiques des patients inclus dans un essai thérapeutique

Cette étude monocentrique, réalisée sur la période 2005-2008, montre, qu'entre les patients suivis pour un CBNPC métastatique et traités en première ligne dans le cadre d'un essai thérapeutique et ceux traités hors essai, il existe des différences de profil en faveur de ceux traités dans un essai. Les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont des patients sélectionnés.

Dans cette étude, les patients traités en première ligne métastatique dans un essai présentent un meilleur état général que les patients traités hors essai. Par ailleurs, ils présentent moins de métastases cérébrales que les patients traités hors essai. Or les patients présentant des métastases cérébrales d'un cancer bronchique ont une survie moindre que les patients indemnes (84). De plus, les patients porteurs d'un adénocarcinome étaient moins inclus dans les essais que ceux porteurs d'un carcinome épidermoïde. Une des explications à ces deux constatations est qu'on retrouve bien plus de métastases cérébrales au diagnostic chez les patients porteurs d'un adénocarcinome : 88 métastases cérébrales au diagnostic sur 270 patients porteurs d'un adénocarcinome, soit 32,6% métastases initiales et 5 patients avec des métastases cérébrales initiales sur 39 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde, soit 12,8% métastases cérébrales. Enfin, la mise en évidence de métastases cérébrales est, dans la plupart des essais thérapeutiques, un critère d'exclusion. Cela explique le peu de métastases cérébrales et la moindre proportion d'adénocarcinomes retrouvés dans le groupe essai thérapeutique.

De plus, la proportion de carcinomes épidermoïdes dans les deux groupes est probablement plus importante qu'elle ne le serait de nos jours. En effet, actuellement, l'incidence des carcinomes épidermoïdes est en baisse, alors que l'incidence des carcinomes non-épidermoïdes et en particulier des adénocarcinomes est en hausse.

Les patients inclus dans un essai présentent moins de métastases osseuses. Cet effet est probablement en partie lié à la nécessité de respecter un intervalle libre, variable selon les essais, entre un traitement de radiothérapie et l'inclusion dans la plupart des essais. Or, parmi ces traitements, ceux réalisés à visée antalgique au niveau osseux sont aussi pris en compte.

Dans cette étude, la moyenne d'âge des patients est de 60 ans. Il n'y a pas de différence entre les patients inclus ou non dans les essais. Cette moyenne d'âge est inférieure à l'âge moyen au diagnostic qui est évalué, en France comme dans les Pays de la Loire selon l'observatoire régional, à 65 ans environ (85). Cette différence peut être liée au fait que les patients les plus âgés ne sont pas forcément adressés pour prise en charge thérapeutique dans les Centres de lutte contre le cancer. Le recrutement diffère de celui d'un service de pneumologie.

D'autres études ont confirmé l'existence de différences entre les populations incluses dans les essais thérapeutiques et le reste de la population.

L'étude rétrospective présentée par Cottin montre que les caractéristiques des patients traités hors essai pour un cancer bronchique à petites cellules sont différentes de celles des patients traités dans le cadre d'un essai. La plupart de ces différences se révèlent être des contre-indications à l'inclusion du patient dans l'essai : elles sont retrouvées chez 93% de la population non incluse dans un essai. Les patients traités hors essai ont plus fréquemment un état général altéré, sont plus âgés, présentent plus souvent des antécédents de cancers ou encore des contre-indications à certains agents de chimiothérapie. Seule une minorité de patients traités hors essai est théoriquement éligible à un essai thérapeutique. Dans cette

étude, la survie médiane est significativement meilleure chez les patients traités dans le cadre d'un essai (86).

Des constatations similaires sont faites chez les patientes incluses dans l'étude AGO-OVAR-7 pour le traitement des cancers de l'ovaire. Les patientes sélectionnées, mais non incluses, sont plus âgées, ont eu moins de chirurgie radicale et ont plus souvent une maladie résiduelle macroscopique (87).

En 2009, Sorbye montre que les patients pris en charge pour un cancer colorectal métastatique et inclus dans un essai thérapeutique ne présentent pas les mêmes caractéristiques que les patients non inclus (meilleur PS, moins de douleurs ou d'amaigrissement) et que leur survie globale est meilleure (88).

Dans notre étude, la population de patients ne recevant pas de traitement a été exclue volontairement, les caractéristiques et la survie de ces patients étant très différentes de celles des deux autres groupes de patients définis. La grande majorité de ces patients n'ont pas reçu de traitement du fait de l'impossibilité d'en recevoir en rapport avec un état général altéré ou l'existence de comorbidités majeures.

1.2. Survie des patients inclus dans un essai thérapeutique

Dans ce recueil, les patients traités en première ligne métastatique dans le cadre d'un essai thérapeutique ont tendance à avoir une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale sans qu'aucune différence significative n'ait cependant pu être mise en évidence avec les patients traités hors essai. Cette absence de différence en survie est en partie liée au défaut de puissance de l'étude.

L'absence de différence en survie peut aussi être expliquée par des modalités d'évaluation des patients différentes selon qu'ils étaient inclus ou non dans un essai. En effet, les patients

inclus dans un essai sont évalués de façon plus rigoureuse et plus fréquente que ceux traités hors essai. Ces évaluations plus fréquentes pourraient défavoriser le groupe de patients inclus dans les essais par la détection plus précoce de progression. Ce biais peut être une des raisons expliquant l'absence de différence de survie sans progression entre les deux groupes de patients. Cette constatation a par contre moins d'impact sur la survie globale, surtout si la détection précoce des récidives permet un accès plus facile à une deuxième ligne de traitement. En effet, les patients hors essai ont probablement moins accès à une deuxième ligne de traitement du fait de la plus grande fréquence d'un PS détérioré ou d'une symptomatologie invalidante lors de la rechute.

L'impact de l'inclusion en première ligne métastatique dans un essai thérapeutique a aussi été étudié en fonction de l'histologie. Deux sous-groupes ont ainsi été définis : les adénocarcinomes et les non-adénocarcinomes. Le deuxième groupe comporte les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes indifférenciés qui, dans notre étude, présentaient tous trois des survies sans progression et survies globales similaires. Cette analyse montre des résultats divergents en fonction de l'histologie.

Dans le groupe des adénocarcinomes, les patients traités dans le cadre d'un essai ont tendance à avoir une SSP et une SG meilleure que les patients traités hors essai. Cependant, ces résultats restent non significatifs. A contrario, dans le groupe des non adénocarcinomes, aucune différence n'est objectivée en termes de SSP et SG entre les deux groupes de patients. Il existe même une tendance inverse avec des médianes de survie meilleures chez les patients traités hors essai. Il existe donc une tendance à l'amélioration de la SG chez les patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique en particulier chez les patients porteurs d'un adénocarcinome.

Par ailleurs, l'étude de ces groupes histologiques montre que les adénocarcinomes d'emblée évolués ont une survie globale meilleure que les autres CBNPC de type non adénocarcinomes quand on étudie l'ensemble de la population traitée (essai et hors essai). Chez les patients traités hors essai, cette différence de survie entre adénocarcinomes et non adénocarcinomes n'est plus retrouvée. Chez les patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique, les SSP et SG sont statistiquement différentes en faveur des

adénocarcinomes. Les patients porteurs d'un adénocarcinome serait donc ceux qui bénéficieraient le plus de l'inclusion dans un essai thérapeutique.

En 2008, une méta-analyse des essais de chimiothérapie menée dans le CBNPC s'est intéressée au rôle prédictif et pronostique de l'histologie. Elle montre que l'histologie adénocarcinome est probablement un facteur de bon pronostic mais aussi un facteur de réponse aux traitements de chimiothérapie (89).

A un stade plus précoce de la maladie, l'étude ANITA montre déjà une corrélation entre l'histologie (adénocarcinome versus non adénocarcinome), le traitement reçu et la survie. Cette étude a validé le cisplatine-vinorelbine comme traitement adjuvant après traitement chirurgical des CBNPC stade IB à IIIA (90). L'étude rétrospective de sous-groupes montre que les patients porteurs d'un adénocarcinome ont une survie moindre que les patients porteurs d'une tumeur de type non adénocarcinome dans le bras surveillance seule alors que dans le bras chimiothérapie, les survies sont similaires. Dans ce cadre pathologique, l'histologie adénocarcinome pourrait être un facteur de mauvais pronostic. Mais ce type histologique semble aussi prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie adjuvante avec l'arrière pensée que ces patients bénéficieraient plus de la chimiothérapie que les non adénocarcinomes (91).

A un stade plus avancé, Scagliotti a montré que certains agents plus récents comme le pemetrexed sont plus efficaces chez les adénocarcinomes (34). Dans l'étude Glob3, l'analyse rétrospective de la survie des patients avec un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde met en évidence une différence de survie dans les deux bras de traitement (cisplatine-vinorelbine et cisplatine-docétaxel) en faveur des adénocarcinomes (92). Par ailleurs, dans la méta-analyse publiée par Ardizzoni, les tumeurs non épidermoïdes semblent être les tumeurs qui bénéficient le plus des traitements à base de cisplatine (29).

2. Description des essais réalisés à l'ICO-Nantes et résultats

2.1. Description des essais

Les résultats des essais thérapeutiques dans lesquels les patients suivis à l'ICO-Nantes ont été inclus entre 2005 et 2008 sont décrits dans le tableau 18. L'essai AVASQ n'y est pas décrit du fait de son interruption précoce.

Parmi ces études, deux étudiaient les stratégies de traitement, trois l'action des antiangiogéniques, une l'action d'un agoniste de Toll-like récepteur et une autre un inhibiteur d'IGFR1.

L'essai IFCT personnes âgées est une étude de phase III qui a comparé chez des patients âgés de 70 à 89 ans un traitement par carboplatine-paclitaxel à une monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine. La survie sans progression et la survie globale sont meilleures dans le groupe recevant la bithérapie (SG : 10,3 mois versus 6,2 mois, HR=0,64, IC95% [0,52-0,78], $p<0,0001$) au prix d'une toxicité plus importante (93).

L'étude de phase III publiée en 2008 par Scagliotti compare, en première ligne métastatique, chez les patients porteurs d'un CBNPC, un doublet par cisplatine-gemcitabine au doublet par cisplatine-pemetrexed. Cette étude a atteint son objectif de non infériorité. Les survies sans progression et survies globales sont comparables. L'analyse de sous-groupes montre un avantage aux tumeurs non épidermoïdes avec le cisplatine-pemetrexed et, à l'inverse, un avantage pour les tumeurs épidermoïdes avec le cisplatine-gemcitabine. Dans cette étude, les patients porteurs de métastases cérébrales symptomatiques étaient exclus et un délai de 4 semaines après toute radiothérapie devait être respecté (34).

De 2005 à 2008, la moitié des essais thérapeutiques réalisés en première ligne métastatique sur le Centre testaient différents agents ciblant la vascularisation. Les résultats ont été divers en fonction de l'agent testé et du type tumoral ciblé.

L'essai ATTRACT-1 (94) a étudié l'apport d'un agent destructeur de la vascularisation : l'ASA404 (Vadimezan) en association à une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel en première ligne métastatique. Cet agent diffère des autres antiangiogéniques par son mécanisme d'action : l'ASA404 agit directement sur les vaisseaux tumoraux pour les détruire au lieu d'inhiber la croissance de ceux-ci (mécanisme classique d'action des agents antiangiogéniques). Une maintenance par ASA404 était programmée à l'inclusion. Cette association n'a pas montré d'amélioration de la SSP et de la SG par rapport au groupe contrôle dans le cadre du traitement des CBNPC stade IIIB et IV.

L'étude NEXUS, étude de phase III randomisée et réalisée en double aveugle, a étudié l'apport d'un antiangiogénique, le sorafénib, au traitement par cisplatine-gemcitabine. Le sorafénib a une double action : inhibition de l'angiogénèse et inhibition de la croissance tumorale. Une maintenance par sorafénib était programmée à l'inclusion. La présence de métastases cérébrales était un critère d'exclusion. Initialement, tous les CBNPC pouvaient être inclus dans l'étude. Cependant, en février 2008, les carcinomes épidermoïdes ont été exclus suite aux données de tolérance de l'étude ESCAPE (95). Les résultats définitifs ne prennent en compte que les tumeurs non épidermoïdes. Ceux-ci ne montrent pas de différence en survie globale (objectif principal) entre les deux traitements. Les patients ayant reçu le sorafénib ont par contre une SSP meilleure (96). A noter que l'étude de Scagliotti ne trouvait pas d'amélioration de la survie sur une population similaire.

Plusieurs essais ont été menés avec le bevacizumab, anticorps anti-VEGF.

L'essai AVAIL (37) montre que l'ajout du bevacizumab au cisplatine-gemcitabine, en première ligne métastatique chez des patients porteurs de tumeurs non épidermoïdes, améliore la survie sans progression sans effet sur la survie globale. L'objectif principal de cet essai était la survie sans progression. La dose de 7,5 mg/kg/21 jours était équivalente à 15 mg/kg/21 jours pour le bevacizumab en termes d'efficacité et moins toxique. La présence de métastases cérébrales était un critère d'exclusion.

L'essai AVASQ est un essai de phase II étudiant l'impact de la radiothérapie thoracique avant traitement par bevacizumab dans une population de CBNPC de type épidermoïde. L'étude a été interrompue précocement en raison de la survenue d'hémoptysie. Actuellement, les tumeurs de type épidermoïde sont une contre-indication aux traitements antiangiogéniques.

Une étude de phase III a étudié l'apport d'un agoniste des Toll-like récepteur 9 (TLR), le PF 3512676 dans le traitement des CBNPC avancés. Les agonistes des TLR activent les cellules Natural Killer, les neutrophiles, la différenciation des lymphocytes T et l'ADCC. Un traitement par carboplatine-paclitaxel+/-agoniste de TLR9 a été testé en première ligne métastatique des CBNPC. Cette étude excluait les patients porteurs de métastases cérébrales. Elle n'a pas montré d'amélioration de la SG et de la SSP (97).

Enfin, l'étude ouverte randomisée de phase III A4021016 de PFIZER a étudié l'intérêt de l'association d'un inhibiteur d'IGFR1 au carboplatine-paclitaxel dans le traitement de première ligne métastatique des CBNPC. Cet essai est basé sur l'action inhibitrice d'un anticorps dirigé contre le récepteur IGFR1, qui a un rôle primordial dans la croissance tumorale. Les carcinomes épidermoïdes ayant la plus forte expression de l'IGFR1 à leur surface, les adénocarcinomes ont été exclus de l'étude. L'inhibiteur de l'IGFR1 étudié est le CP 751-871 (Figitumumab). Cette étude a été arrêtée après inclusion de 681 patients suite à une analyse intermédiaire montrant une meilleure survie dans le groupe contrôle. L'essai a été marqué par de nombreux effets secondaires grade III/IV dans le bras avec figitumumab (98).

Etude Phase	Schémas de traitement	Nb patients	Histologie	PS	Age moyen	SSP médiane	SG médiane
IFCT-0501 personnes âgées Quoix Lancet 2011 (93)	Carboplatine Paclitaxel	4	Toute histologie	0-2	76,9	6,1	* 10,1
	Vinorelbine ou Gemcitabine					3 p<0,000001	6,2 p<0,00004
ATTRACT-1 Lara JCO 2011 (94)	Carboplatine Paclitaxel ASA404	5	Toute histologie			5,5	* 13,4
	Carboplatine Paclitaxel Placebo					5,5 p=0,727	12,7 p=0,535
NEXUS Eisen ESMO 2010 (96)	Cisplatine Gemcitabine Sorafénib	33	Après février 2008 : exclusion des carcinomes épidermoïdes	0-1	60	6	* 12,4
	Cisplatine Gemcitabine Placebo					5,5 p=0,008	12,5 p=0,401
AVAIL Reck JCO 2009 (38) Reck Ann Oncol 2010 (37)	Cisplatine Gemcitabine Placebo	19	Tumeurs non épidermoïdes	0-1	59	* 6,2	13,1
	Cisplatine Gemcitabine Bevacizumab 7,5 mg/kg					6,8 p=0,0003	13,6 p=0,42
	Cisplatine Gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg					6,6 p=0,0456	13,4 p=0,761
Scagliotti JCO 2008 (34)	Cisplatine Pemetrexed	10	Toute histologie (résultats par histologie : tableau 1)	0-1	61,1	4,8	* 10,3
	Cisplatine Gemcitabine					5,1	10,3
Hirsh JCO 2011 (97)	Carboplatine Paclitaxel PF3512676	3	Toute histologie	0-1		4,8	* 10
	Carboplatine Paclitaxel					4,7 p=0,79	9,8 p=0,56
Jassem ASCO 2010 (98)	Carboplatine Paclitaxel Figitumumab	2	Exclusion des adénocarcinomes				* 8,5
	Carboplatine Paclitaxel						10,3

Tableau 18 : Essais thérapeutiques réalisés à l'ICO-Nantes de 2005 à 2008 en première ligne de traitement du CBNPC avancé. * : objectif principal de l'étude, SSP et SG médianes en mois

Ces résultats peuvent en partie expliquer les survies retrouvées chez les patients traités entre 2005 et 2008.

L'absence de différence en survie globale entre les patients traités ou non dans le cadre d'un essai peut être expliquée par le trop faible nombre de patients inclus dans notre étude mais aussi par l'existence de plusieurs essais thérapeutiques négatifs entre 2005 et 2008. Sur les 7 essais analysables (Essai AVASQ exclu du fait de son arrêt précoce), 4 étaient négatifs. Les essais positifs sont l'essai AVAIL et deux essais de stratégie : l'essai IFCT personnes âgées et l'essai de Scagliotti (essai de non infériorité).

Les patients porteurs d'un adénocarcinome ont une survie meilleure que les patients traités pour une tumeur non adénocarcinomateuse. Les essais positifs comme l'essai AVAIL qui n'inclut que des tumeurs non épidermoïdes et l'étude de Scagliotti avec le sous-groupe de patients traités par pemetrexed, peuvent expliquer que cette amélioration ne soit retrouvée que chez les patients inclus dans un essai.

L'absence de différence en survie entre les patients inclus ou non dans un essai chez les non adénocarcinomes peut s'expliquer par les essais négatifs menés chez les carcinomes épidermoïdes (essai avec l'inhibiteur de l'IGFR1) et l'inclusion dans des essais avec des agents antivasculaires (ATTRACT-1).

2.2. Essais réalisés et prise en charge actuelle des CBNPC avancés

Les résultats de ces sept essais thérapeutiques ont modifié la prise en charge actuelle des CBNPC avancés.

L'essai IFCT personnes âgées a validé, chez les personnes de plus de 75 ans et en bon état général, l'utilisation d'une bithérapie à base de carboplatine.

L'essai de Scagliotti a objectivé des différences d'efficacité des traitements en fonction de l'histologie tumorale. L'étude de sous-groupes a validé l'utilisation du pemetrexed dans les tumeurs non épidermoïdes. Ce traitement n'a pas d'indication dans le carcinome épidermoïde, où la gemcitabine s'est révélée plus efficace.

Parmi les trois essais avec des agents ciblant la vascularisation tumorale, seul l'un d'entre eux, l'essai AVAIL, était positif. D'autres essais avec le bevacizumab sont venus confirmer la place du bevacizumab en première ligne métastatique.

Actuellement, le bevacizumab est le seul antiangiogénique validé dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes.

Les essais avec l'ASA404 et le sorafénib sont des échecs et leur développement dans le traitement du CBNPC est actuellement arrêté. Une autre étude de phase III, l'étude ESCAPE, n'a pas montré de bénéfice clinique à l'ajout du sorafénib au traitement de première ligne des CBNPC. Cependant, cet agent est actuellement validé dans d'autres localisations tumorales : l'essai SHARP objective une amélioration de la SG dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (99). Le sorafénib a aussi montré un gain en SG dans le traitement du carcinome rénal (100).

Les agonistes de TLR9 n'ont pas leur place dans le traitement du CBNPC au vu des résultats négatifs de l'essai. Ce résultat est confirmé par l'étude négative publiée par Manegold qui testait l'agoniste de TLR9 en plus d'un traitement par cisplatine-gemcitabine dans le CBNPC avancé (101).

Au vu de l'absence d'efficacité et de la toxicité des inhibiteurs d'IGFR1, ce traitement n'a, pour le moment, pas d'indication en clinique.

Ces constatations confirment la nécessité d'adapter les traitements actuels à l'histologie et aux cibles moléculaires connues. Sans cette étape de sélection, de nombreux essais resteront négatifs au vu de l'hétérogénéité des tumeurs bronchiques.

3. Facteurs pronostiques

Cette étude met en évidence des facteurs pronostiques du CBNPC avancé déjà validés dans la littérature. Cependant, ceux-ci diffèrent en fonction de l'inclusion ou non dans un essai en première ligne.

Chez les patients traités hors essai, les critères de bon pronostic sont le PS à 0 ou 1, l'absence de thrombocytose et l'existence d'un seul site métastatique. Plusieurs essais ont

déjà validé la thrombocytose, reflet d'un syndrome inflammatoire, comme facteur de mauvais pronostic (79,102,103).

Pour les patients inclus dans un essai, les facteurs de bon pronostic sont le TTF1+, un taux d'albumine normal et une atteinte exclusivement pulmonaire (M1a). Le marquage TTF1 a été trouvé à plusieurs reprises comme facteur de bon pronostic en particulier chez les patients porteurs d'un adénocarcinome (104,105).

IV. Conclusion

L'étude des caractéristiques des patients porteurs d'un CBNPC avancé et traités de 2005 à 2008 à l'ICO-Nantes, selon qu'ils aient été traités ou non dans le cadre d'un essai en première ligne de traitement, a mis en évidence des différences entre ces populations. 363 patients ont été étudiés et 79 d'entre eux ont été traités en première ligne métastatique dans le cadre d'un essai thérapeutique. Les patients traités dans le cadre d'essais thérapeutiques sont des patients sélectionnés avec un profil pronostique favorable : leur état général est meilleur ; ils présentent moins de métastases cérébrales et osseuses. Ces patients ne sont donc pas le reflet de la population générale traitée.

La survie des patients traités dans le cadre d'un essai en première ligne semble meilleure, même si la différence entre les deux groupes n'est pas significative dans cette étude.

La survie des patients porteurs d'un adénocarcinome est meilleure quel que soit le traitement reçu en comparaison aux patients porteurs de tumeurs non adénocarinomateuses. Cette différence est encore plus nette chez les patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique alors qu'elle n'est plus retrouvée chez les patients traités hors essai thérapeutique.

La survie globale des patients porteurs d'un adénocarcinome est améliorée lorsqu'ils sont traités dans le cadre d'un essai. Cette différence n'est pas retrouvée chez les patients porteurs de tumeurs non adénocarinomateuses.

Les patients traités pour un CBNPC avancé et plus particulièrement pour un adénocarcinome semblent bénéficier de l'inclusion dans un essai thérapeutique. L'absence de différence significative dans notre étude et la négativité de plusieurs essais récents de phase III sont potentiellement liées à l'absence de sélection suffisante des patients qui ont bénéficié des traitements. Actuellement, il est indispensable que les traitements, en particulier dans le

cadre d'essais thérapeutiques, soient basés sur la connaissance des mécanismes d'action et sur la mise en évidence de cibles thérapeutiques adaptées à la pratique clinique.

Les données de cette étude montrent que, globalement, il n'y a pas de perte de chance pour les patients inclus dans les essais et qu'il existe même un bénéfice potentiel, ce qui doit inciter à inclure les patients dans des essais thérapeutiques, seuls moyens de validation ou non de l'innovation thérapeutique.

V. Bibliographie

1. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut de veille sanitaire; 2008 dec p. 132. Available at: www.invs.sante.fr
2. Hill C, Doyon F, Mousannif A. Evolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Institut de veille sanitaire; 2009 may p. 272. Available at: www.invs.sante.fr
3. Colonna M, Bossard N, Mitton N, Remontet L, Belot A, Delafosse P, et al. Some interpretation of regional estimates of the incidence of cancer in France over the period 1980--2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 dec;56(6):434-40.
4. Borràs JM, Fernandez E, Gonzalez JR, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C, et al. Lung Cancer Mortality in European Regions (1955--1997). *Ann Oncol*. 2003 jan 1;14(1):159-61.
5. Surveillance Epidemiology and End Results. 2012 [last accessed 24 jun 2012]. Available at: <http://seer.cancer.gov/statistics/>
6. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010 dec 15;127(12):2893-917.
7. Mazeau-Woynar V, Cerf N. Survie attendue des patients atteints de cancers en France: état des lieux. *Inca*; 2010 apr.
8. Réseau Francim. Survie des patients atteints de cancer en France. : Étude des registres de cancers du réseau FRANCIM. Springer Editions; 2006.
9. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995--1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer*. 2009 apr;45(6):931-91.
10. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007 sep;8(9):784-96.
11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007 aug;2(8):706-14.
12. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 aug;2(8):686-93.

13. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2008 jan 1;122(1):155-64.
14. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 jun 26;328(7455):1519.
15. Depierre A. Cancers broncho-pulmonaires: Mise au point. John Libbey Eurotext; 2006.
16. Travis WD, Cancer IA for R on, Pathology IA of. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC; 2004.
17. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 feb;6(2):244-85.
18. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 feb;15(1):4-9.
19. Sculier J-P. Diagnostic. The new TNM classification for lung cancer. *Rev Mal Respir*. 2008 oct;25(8 Pt 2):3S40-47.
20. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007 aug;2(8):694-705.
21. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol*. 2010 jun;17(6):1471-4.
22. Felip E, Gridelli C, Baas P, Rosell R, Stahel R. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann. Oncol*. 2011 jul;22(7):1507-19.
23. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2009 dec 20;27(36):6251-66.
24. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria J-C, Le Chevalier T, Pignon J-P. Benefits of Adding a Drug to a Single-Agent or a 2-Agent Chemotherapy Regimen in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer A Meta-Analysis. *JAMA*. 2004 jul 28;292(4):470-84.
25. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010 jun 16;21(Suppl 5):v116-v119.
26. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J. Clin. Oncol*. 2005 may 1;23(13):2926-36.

27. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006 mar;51(3):335-45.
28. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2004 oct 1;22(19):3852-9.
29. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007 jun 6;99(11):847-57.
30. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2002 jan 10;346(2):92-8.
31. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2002 nov 1;20(21):4285-91.
32. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. *JCO*. 2003 aug 15;21(16):3016-24.
33. Douillard J-Y, Laporte S, Fossella F, Georgoulas V, Pujol J-L, Kubota K, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*. 2007 oct;2(10):939-46.
34. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2008 jul 20;26(21):3543-51.
35. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006 dec 14;355(24):2542-50.
36. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 sep;5(9):1416-23.
37. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann. Oncol*. 2010 sep;21(9):1804-9.

38. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J. Clin. Oncol.* 2009 mar 10;27(8):1227-34.
39. Soria J-C, Mauguen A, Reck M, Sandler A, Nishio M, Johnson D, et al. Meta-analysis of randomized phase II/III trials adding bevacizumab to platin-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 3758 ESMO 2010. 2010 may.
40. Kumar P, Fischbach NA, Brahmer J, Spigel DR, Beatty S, Teng S, et al. Baseline (BL) radiographic characteristics and severe pulmonary hemorrhage (SPH) in bevacizumab (BV)-treated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pt): Results from ARIES, an observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7619).
41. Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakakis N, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2010 aug;11(8):733-40.
42. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009 sep 3;361(10):947-57.
43. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011 jul 20;29(21):2866-74.
44. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2012 apr 1;30(10):1122-8.
45. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010 jun 24;362(25):2380-8.
46. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 feb;11(2):121-8.
47. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2011 aug;12(8):735-42.
48. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012 mar;13(3):239-46.

49. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, Shaw AT, Lafrate AJ, Maki RG, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 2501).
50. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7514).
51. ClinicalTrials.gov. [last accessed 24 jun 2012]. Available at: <http://clinicaltrials.gov/>.
52. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2011 jan 10;29(28):3825-31.
53. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer*. 2006 may;52(2):155-63.
54. Pérol M, Zalcman G, Monnet I, Le Caer H, Fournel P, Falchero H, et al. Final results from the IFCT-GFPC 0502 phase III study: maintenance therapy in advanced NSCLC with either gemcitabine (G) or erlotinib (E) versus observation (O) after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy (CT), with a predefined second-line treatment. Abstract 4766 ESMO 2010.
55. Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, Ramalingam SS, Bordoni R, Greenberg R, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7506).
56. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J. Clin. Oncol*. 2003 aug 1;21(15):2933-9.
57. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012 mar;13(3):247-55.
58. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA7507).
59. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V. Final efficacy outcomes for patients with advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer randomized to continuation maintenance with bevacizumab or bevacizumab plus pemetrexed after first-line bevacizumab-cisplatin-pemetrexed treatment". *ECCO-ESMO 2011; Abstract LBA34*.

60. Fidas PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 feb 1;27(4):591-8.
61. Westeel V, Quoix E, Moro-Sibilot D, Mercier M, Breton J-L, Debieuvre D, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 apr 6;97(7):499-506.
62. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 oct 24;374(9699):1432-40.
63. Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinar F. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002).
64. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010 jun;11(6):521-9.
65. Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu Y-L, Giaccone G, Brugger W, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2012 feb;23(2):388-94.
66. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur. J. Cancer.* 2011 oct;47(15):2331-40.
67. Paesmans M. Les facteurs pronostiques. *Revue Des Maladies Respiratoires.* 2008 oct;25(8):99-106.
68. Marijon H, Bouyon A, Vignot S, Besse B. [Prognostic and predictive factors in lung cancer]. *Bull Cancer.* 2009 apr;96(4):391-404.
69. Hsu L-H, Chu N-M, Liu C-C, Tsai SYC, You D-L, Ko J-S, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer.* 2009 nov;66(2):262-7.
70. Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, et al. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J. Clin. Oncol.* 2008 jan 1;26(1):54-9.
71. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann. Oncol.* 2006 nov;17(11):1698-704.

72. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest*. 2002 sep;122(3):1037-57.
73. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2006 aug 15;107(4):781-92.
74. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. *Eur. J. Cancer*. 1997 dec;33(14):2326-32.
75. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2006 sep;7(9):741-6.
76. Tibaldi C, Vasile E, Bernardini I, Orlandini C, Andreuccetti M, Falcone A. Baseline elevated leukocyte count in peripheral blood is associated with poor survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prognostic model. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2008 oct;134(10):1143-9.
77. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J. Clin. Oncol*. 1995 may;13(5):1221-30.
78. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur. J. Cancer*. 2009 jul;45(11):1950-8.
79. Gonzalez Barcala FJ, Garcia Prim JM, Moldes Rodriguez M, Alvarez Fernandez J, Rey Rey MJ, Pose Reino A, et al. Platelet count: association with prognosis in lung cancer. *Med. Oncol*. 2010 jun;27(2):357-62.
80. Watine J, Friedberg B, Charet J-C. Variables biologiques et stratification des patients porteurs de cancer bronchopulmonaire à petites cellules : recommandations pour les essais cliniques et les guides de bonne pratique. *Annales de Biologie Clinique*. 2004 mar 1;62(2):189-96.
81. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer*. 2008 mar;9(2):116-21.
82. Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, Martin B, Meert A-P, Haller A, et al. Thyroid transcription factor 1--a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol*. 2006 nov;17(11):1673-6.
83. Martins SJ, Takagaki TY, Silva AGP, Gallo CP, Silva FBA, Capelozzi VL. Prognostic relevance of TTF-1 and MMP-9 expression in advanced lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2009 apr;64(1):105-9.

84. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996 oct 15;78(8):1781-8.
85. La situation du cancer en France en 2010. Collection Rapports et synthèses. Inca. 2010 nov.
86. Cottin V, Arpin D, Lasset C, Cordier JF, Brune J, Chauvin F, et al. Small-cell lung cancer: patients included in clinical trials are not representative of the patient population as a whole. *Ann. Oncol*. 1999 jul;10(7):809-15.
87. Harter P, du Bois A, Schade-Brittinger C, Burges A, Wollschlaeger K, Gropp M, et al. Non-enrolment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background. *Ann. Oncol*. 2005 nov;16(11):1801-5.
88. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Björkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer*. 2009;115(20):4679-87.
89. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol*. 2008 dec;3(12):1468-81.
90. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, 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 sep;7(9):719-27.
91. Bennouna J, Senellart H, Hiret S, Vaissiere N, Douillard J-Y. Impact of histology on survival of resected non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving adjuvant chemotherapy: subgroup analysis of the adjuvant vinorelbine (NVB) cisplatin (CDDP) versus observation in the ANITA trial. *Lung Cancer*. 2011 oct;74(1):30-4.
92. Tan EH, Rolski J, Grodzki T, Schneider CP, Gatzemeier U, Zatloukal P, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol*. 2009 jul;20(7):1249-56.
93. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 sep 17;378(9796):1079-88.
94. Lara PN Jr, Douillard J-Y, Nakagawa K, von Pawel J, McKeage MJ, Albert I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vandetanib (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol*. 2011 aug 1;29(22):2965-71.
95. Scagliotti G, Novello S, Pawel J von, Reck M, Pereira JR, Thomas M, et al. Phase III Study of Carboplatin and Paclitaxel Alone or With Sorafenib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*. 2010 oct 4;28(11):1835-42.

96. Eisen T, Santoro A, Gatzemeier U, Paz-Ares L, Bennouna J, Liao M, et al. Sorafenib (S) + Gemcitabine/Cisplatin (GC) vs GC Alone in the First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Phase III NSCLC Research Experience Utilizing Sorafenib (NExUS) Trial. ESMO 2010.
97. Hirsh V, Paz-Ares L, Boyer M, Rosell R, Middleton G, Eberhardt WEE, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin with or without PF-3512676 (Toll-like receptor 9 agonist) as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011 jul 1;29(19):2667-74.
98. Jassem J, Langer CJ, Karp DD, Mok T, Benner RJ, Green SJ, et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 7500).
99. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008 jul 24;359(4):378-90.
100. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009 jul 10;27(20):3312-8.
101. Manegold C, van Zandwijk N, Szczesna A, Zatloukal P, Au JSK, Blasinska-Morawiec M, et al. A phase III randomized study of gemcitabine and cisplatin with or without PF-3512676 (TLR9 agonist) as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2012 jan;23(1):72-7.
102. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1996 sep;9(9):1826-30.
103. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration.* 2004 apr;71(2):170-3.
104. Barlési F, Pinot D, Legoffic A, Doddoli C, Chetaille B, Torre J-P, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br. J. Cancer.* 2005 aug 22;93(4):450-2.
105. Li X, Wan L, Shen H, Geng J, Nie J, Wang G, et al. Thyroid transcription factor-1 amplification and expressions in lung adenocarcinoma tissues and pleural effusions predict patient survival and prognosis. *J Thorac Oncol.* 2012 jan;7(1):76-84.

VI. Annexes

Carcinome épidermoïde
- Papillaire - A cellules claires - A petites cellules - Basaloïde
Carcinome à petites cellules
Carcinome combiné à petites cellules
Adénocarcinome
Adénocarcinome sous-type mixte
Adénocarcinome acineux
Adénocarcinome papillaire
Carcinome bronchioalvéolaires
- Non-mucineux - Mucineux - Mixte (mucineux et non mucineux ou indéterminé)
Adénocarcinome solide avec formation de mucine
- Adénocarcinome fœtal - Adénocarcinome mucineux (colloïde) - Cystadénocarcinome mucineux - Adénocarcinome à cellules indépendantes - Adénocarcinome à cellules claires
Carcinome adénoquameux
Carcinome sarcomatoïde
- Carcinome pléomorphe - Carcinome à cellules fusiformes - Carcinome à cellules géantes - Carcinosarcome - Blastome pulmonaire
Tumeur carcinoïde
- Carcinoïde typique - Carcinoïde atypique
Carcinome de type carcinome des glandes salivaires
- Carcinome mucoépidermoïde - Carcinome adénoïde kystique
Carcinome épithélial-myoépithélial

Annexe 1 : Classification histologique des cancers bronchiques (OMS 2004).

Lésions préinvasives

- Hyperplasie atypique adénomateuse
- Adénocarcinome in situ (anciennement bronchioloalvéolaire)
 - Non mucineux
 - Mucineux

Adénocarcinomes à invasion minime

Tumeurs ≤ 3 cm à prédominance lépidique avec invasion ≤ 5 mm ou $\leq 10\%$ de la tumeur)

Adénocarcinomes invasifs

- Prédominance lépidique
- Prédominance acineuse
- Prédominance papillaire
- Prédominance micropapillaire
- Prédominance solide

Annexe 2 : Classification des adénocarcinomes bronchiques (2011).

Tumeur primitive	
Tx	Tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0	Absence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 3 cm ou moins dans sa grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans mise en évidence par examen endoscopique d'invasion d'une bronche souche
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : - Atteinte de la bronche souche mais restant à distance d'au moins 2 cm de la carène - Extension à la plèvre viscérale - Association à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre le poumon complet
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 7 cm Ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (incluant les tumeurs de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal Ou tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir Ou tumeur associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier Ou tumeur avec nodule tumoral distinct dans le même lobe
T4	Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène Ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon homolatéral
Ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	L'envahissement ganglionnaire régional ne peut être évalué
N0	Absence de ganglion régional métastatique
N1	Atteinte métastatique des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, et envahissement des ganglions intrapulmonaires par extension directe de la tumeur primitive
N2	Atteinte métastatique des ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou des ganglions sous-carénaires
N3	Atteinte métastatique des ganglions médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homo-et controlatéraux, ou des ganglions sus-claviculaires
Métastases à distance	
Mx	La présence de métastase à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ou tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement malin pleural ou péricardique
M1b	Métastases à distance

Annexe 3 : Classification TNM du cancer bronchique de l'AJCC-7^{ème} édition (2009).

Stade	Correspondance TNM
Occulte	Tx N0 M0
0	Tis N0 M0
IA	T1a, b N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T1a, b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T1, T2 N2 M0 T3 N1, N2 M0 T4 N2 M0
IIIB	Tous T, N3 M0 T4 N0, N1 M0
IV	Tous T, tous N, M1a, b

Annexe 4 : Classification par stade des cancers bronchiques.

Activité	Performance Status
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe 5 : Classification OMS du Performance Status (PS).

VII. Abréviations

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AJCC : American Joint Committee on Cancer Task Force on Lung Cancer

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBPNC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CepiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EML4 : Echinoderm Microtubule-associated protein-like 4

ESMO : European Society of Medical Oncology

FDA : Food and Drug Administration

FIVA : Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante

Francim : France Cancer Incidence Mortalité

HR : Hazard Ratio

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC 95% : Intervalle de confiance de 95%

IMC : Index de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

NCI : National Cancer Institut

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PETRI : Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France

PS: Performance Status

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TKI : Inhibiteur de Tyrosine kinase

TTF1 : Thyroid Transcription Factor 1

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor

NOM : GOURMELON

PRENOM : Carole

TITRE DE THESE : Caractéristiques des patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique pour un cancer bronchique non à petites cellules avancé et comparaison aux patients traités hors essai : données issues de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO-Nantes) de 2005 à 2008.

RESUME

Le cancer bronchique non à petites cellules métastatique est une pathologie incurable dont le pronostic est sombre. Les traitements systémiques développés ces dernières années ont cependant sensiblement amélioré la survie. Cette étude a comparé la survie des patients selon qu'ils aient été traités ou non dans le cadre d'un essai thérapeutique en première ligne métastatique. Parmi les 363 patients inclus dans l'étude, 79 ont été traités dans le cadre d'un essai. Il existe une tendance, non significative, à l'amélioration de la survie chez les patients traités dans un essai. Les patients porteurs d'un adénocarcinome, en opposition aux non adénocarcinomes, semblent bénéficier de l'inclusion dans un essai. Ces résultats confirment que dans des pathologies graves avec peu de ressources thérapeutiques comme le cancer bronchique non à petites cellules il est nécessaire d'inclure les patients dans des essais.

MOTS-CLES

CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES METASTATIQUE-ESSAI THERAPEUTIQUE-CHIMIOTHERAPIE- ADENOCARCINOMES