

Oncologie thoracique : revue annuelle

Thoracic oncology : annual review

J.-P. Sculier, T. Berghmans et A.-P. Meert

Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'ULB

RESUME

L'objectif de l'article est de revoir la littérature publiée au cours de l'année académique 2011-12 dans le domaine de l'oncologie thoracique. Sont envisagés en raison de nouvelles publications originales : épidémiologie, dépistage, nodule pulmonaire, diagnostic et bilan, traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, cancers bronchiques à petites cellules, pronostic, soins palliatifs et fin de vie, organisation de la prise en charge, mésothéliome.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 100-11

ABSTRACT

The objective of this paper is to review the literature published in 2011-12 in the field of thoracic oncology. Are discussed because of new original publications : epidemiology, screening, pulmonary nodule, diagnosis and assessment, treatment of lung cancer non-small cell, small cell lung cancer, prognosis, palliative care and end of life, organization of care, mesothelioma.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 100-11

Key words : thoracic oncology

Il est de tradition de présenter au cours du congrès annuel de la Société Européenne de Pneumologie (*European Respiratory Society* - ERS) le bilan des publications au cours de l'année écoulée. En septembre 2012, il est revenu à notre équipe de faire ce rapport pour l'oncologie thoracique et nous en présentons ici la synthèse. Notre intention est de refaire chaque année à la même époque cette revue de littérature.

EPIDEMIOLOGIE

Une étude réalisée pour les pays de l'Union européenne¹ prédit que, par rapport à 2007, la mortalité par cancer bronchique va diminuer en 2012 de 10 % chez l'homme (tout en restant la première cause de mort par cancer) mais augmenter de 7 % chez la femme (en devenant ainsi la deuxième cause de mort par cancer). Ce changement s'explique par les mesures prises pour restreindre la consommation du tabac. Des données américaines² vont dans le même sens en montrant qu'entre 1975 et 2000, les mesures antitabac ont évité chez les hommes et les femmes respectivement environ 550.000 et 250.000 morts par cancer bronchique. Cette amélioration ne doit cependant pas masquer que ce cancer reste aux Etats-Unis un problème de santé publique majeur et qu'il faut poursuivre la lutte contre le tabagisme. En ce qui concerne les types histologiques, un travail réalisé

dans le sud-est de l'Angleterre³ montre une régression relative des cancers à petites cellules qui ne représentent plus que 10 % de l'ensemble des cancers bronchopulmonaires.

En se basant sur la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), des épidémiologistes européens ont construit un modèle de risque de développer un cancer pulmonaire⁴ en tenant compte d'un ensemble de facteurs de risque (tabagisme, facteurs professionnels, polymorphisme génétique, etc.). L'importance du tabagisme (âge de début, durée, intensité) est de très loin le meilleur facteur prédictif. Selon une méta-analyse, l'emphysème détecté par tomodensitométrie thoracique s'avère un facteur de risque significatif⁵. Les facteurs professionnels sont aussi importants d'après une étude cas-témoins française⁶, notamment par exposition à l'amiante, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, à la silice cristalline et aux gaz d'échappement de diesel. Ces derniers ont d'ailleurs été classés en 2012 par l'Agence Internationale de Recherche contre le Cancer à Lyon comme agent carcinogène de type 1 (niveau de preuve suffisant). L'année 2013 sera l'Année européenne de l'Air et l'ERS a publié dix principes pour de l'air propre⁷ : " nous avons le droit de respirer de l'air respirable comme nous avons le droit de boire de l'eau potable ". Parmi ces principes, il est demandé de prendre des mesures

pour combattre la pollution externe émise par la combustion du diesel.

DEPISTAGE

D'importants résultats d'études américaines ont été publiés en 2011. D'une part, le volet cancer pulmonaire de la grande étude randomisée⁸ dite PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) a montré que, dans une population de 154.901 participants, la radiographie de thorax annuelle de dépistage n'améliore pas la mortalité par cancer bronchique. Les données du bras contrôle ont cependant permis de développer un modèle de prédiction du risque utilisable pour sélectionner des sujets à dépister⁹. D'autre part, l'étude randomisée dite NSLT (*National Lung Screening Trial*) portant sur 53.454 sujets à haut risque¹⁰ a montré un bénéfice du dépistage annuel par tomodensitométrie thoracique à bas débit de dose en termes de réduction de mortalité par cancer bronchique. En pratique, par rapport à la radiographie de thorax, il faut dépister 265 sujets pour éviter une mort par cancer bronchique.

Le suivi à long terme des patients dépistés a fait l'objet d'une étude japonaise¹¹ portant sur 25.385 sujets avec 210 cancers détectés entre 1998 et 2006. 97 % ont pu être opérés et la survie s'avère excellente : 90 % à 5 ans (97 % pour les stades IA). Dans le contexte de l'*International Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP), portant sur plus de 48.000 sujets à risque, les investigateurs se sont intéressés aux cancers à petites cellules détectés¹². Des 48 cas dont 27 diagnostiqués au premier examen et les autres lors des contrôles annuels, 44 étaient asymptomatiques. Il y avait 16 stades IA, 5 stades II, 20 stades III et 7 stades IV, distribution très différente de celle observée en situation de soins où les stades IV représentent la majorité. La survie globale à 5 ans est de 36 % (69 % dans les stades IA).

Une nouvelle méthode de dépistage a eu un retentissement médiatique international fort important : le recours aux chiens renifleurs¹³. Ces chiens spécialement dressés sont capables d'identifier avec une bonne précision des patients porteurs d'un cancer bronchique et faire la distinction avec d'autres maladies pulmonaires chroniques (BPCO), l'alimentation et l'odeur du tabac. La sensibilité dans l'étude était de 71 % et la spécificité de 93 %. La recherche porte maintenant sur l'identification de la signature moléculaire de l'air exhalé que les chiens identifient.

NODULE PULMONAIRE

Qu'il soit détecté lors d'un examen de dépistage ou de la mise au point d'un autre problème médical (incidentalome), le nodule pulmonaire pose un problème de diagnostic. Beaucoup sont bénins et il faut donc éviter des interventions chirurgicales inutiles. L'approche probabiliste (bayésienne) basée sur les caractéristiques cliniques du sujet et tomodensitométriques du nodule a fait l'objet d'un nouveau modèle,

notamment pour les petits nodules (< 1 cm) et les nodules non solides (en verre dépoli), dans le cadre de l'étude italienne de dépistage COSMOS¹⁴, permettant de mieux définir les intervalles pour la répétition des contrôles.

L'obtention d'un diagnostic anatomopathologique par ponction transthoracique est associée à un risque non négligeable de complications. L'analyse d'une banque de données américaine comptant 15.865 procédures réalisées en 2006 a révélé une fréquence de 15 % de pneumothorax (dont 6,6 % nécessitent un drainage) et de 1 % d'hémorragies¹⁵. Le recours à des techniques endobronchiques est moins risqué : échoendoscopie pour repérer le nodule, objet d'une très bonne méta-analyse rapportant une sensibilité de 73 %¹⁶ ou navigation électromagnétique dont le rendement gagne si on la couple à une échoendoscopie selon une étude randomisée japonaise¹⁷, la rentabilité diagnostique passant de 67 % à 80 %. Une autre voie de recherche est le recours à l'identification de marqueurs dans des prélèvements sanguins. L'équipe de Massion aux Etats-Unis¹⁸ a ainsi proposé une signature protéomique sérique qui améliore de 15 % un index de discrimination pour des nodules < 1 cm.

DIAGNOSTIC ET BILAN

Le bilan nécessite notamment un examen anatomopathologique et la détermination de l'extension de la tumeur pour en établir le stade TNM. Une étude randomisée danoise¹⁹ comparant le *staging* avec une tomographie à émission de positrons (TEP) couplée à une tomodensitométrie (TDM) au seul *staging* invasif classique (médiastinoscopie et/ou biopsie ganglionnaire médiastinale par échoendoscopie) a montré le bénéfice apporté par la TEP-TDM pour le diagnostic du N. Vu les faux positifs, tout ganglion positif doit faire l'objet d'un prélèvement, comme le confirme d'ailleurs le rapport de l'analyse d'un objectif secondaire d'une autre étude randomisée²⁰. De plus, dans une autre publication²¹ apparaît un rôle inattendu de la TEP, à savoir le diagnostic de la présence d'autres tumeurs (20 pour 649 patients évalués) que le primitif pulmonaire, notamment au niveau colique, ce qui peut avoir un impact non négligeable sur la prise en charge thérapeutique.

Suite à la classification multidisciplinaire IASLC/ATS/ERS de l'adénocarcinome pulmonaire²², l'obtention de quantité suffisante de matériel s'avère nécessaire, notamment pour réaliser la recherche d'anomalies génétiques (mutations pour EGFR, translocations pour EML/Alk). Un consensus canadien basé sur une revue systématique a été publié en 2011 à ce sujet²³. Il s'avère possible de déterminer le type histologique exact en utilisant des prélèvements cytologiques obtenus par ponction à l'aiguille (transthoracique ou par échoendoscopie) par analyse de la morphologie avec ou sans immunohistochimie comme le suggère une étude de petite taille²⁴. Les prélèvements sont habituellement obtenus par biopsie à la pince, brossage

ou ponction à l'aiguille. Une nouvelle technique de biopsie, la cryobiopsie endobronchique, s'avère supérieure à la biopsie à l'aiguille selon une étude multicentrique randomisée sur une population de 598 patients²⁵, le taux de diagnostic passant de 85 à 95 %.

TRAITEMENT DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES

Sur base d'une revue systématique de la littérature, l'ELCWP (*European Lung Cancer Working Party*) a publié des recommandations sur les critères intermédiaires permettant d'évaluer précocement l'efficacité d'un traitement donné et donc en pratique de prédire une augmentation de la survie, voire la guérison²⁶. Il s'agit de la réponse objective, du temps sans progression, de la durée de réponse, du contrôle local, du *downstaging*, de la réponse pathologique complète, du TNM pathologique après chirurgie et de certains marqueurs circulants.

Chirurgie

Plusieurs travaux ont comparé une résection sublobaire à la lobectomie. Tous sont de nature rétrospective avec des comparaisons indirectes. Dans la banque de données américaines SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), collectées entre 1998 et 2007 et comptant 14.473 patients avec une tumeur de stade I traitée par segmentectomie anatomique ou lobectomie²⁷, cette dernière approche confère un avantage de survie à 5 ans statistiquement significatif, même après ajustement pour les autres facteurs pronostiques dont la taille tumorale. D'autres séries étatsuniennes vont dans le même sens, que tous les cas soient pris en considération²⁸ ou que l'analyse se limite à des tumeurs de taille < 2 cm²⁹. Cependant, en cas de comorbidité contre-indiquant une lobectomie, la segmentectomie donne pour des tumeurs de stade IA, des résultats proches de ceux rapportés avec la lobectomie réalisée chez des patients fonctionnellement aptes³⁰. Dans l'état actuel de nos connaissances, la résection sublobaire doit donc rester une option uniquement pour les patients à risque fonctionnel.

Une étude randomisée a comparé pour des stades IB à IIIA la seule chirurgie à une chimiothérapie d'induction par cisplatine et gemcitabine suivie de chirurgie³¹. Cette étude, qui a enregistré 270 patients, a été précocement arrêtée pour manque de recrutement. Les auteurs ont cependant observé une amélioration statistiquement significative de la survie dans les stades IIB/IIIA. En cas de chimiothérapie première, une revue systématique de littérature avec méta-analyse³² rapporte une mortalité à 30 et à 90 jours accrue en cas de pneumectomie droite par rapport à la pneumectomie gauche. En fait, la chimiothérapie adjuvante, administrée après la chirurgie, est l'option actuellement la plus prescrite. Une étude de la pratique en Ontario au Canada montre que les résultats obtenus par cette approche en routine sont similaires à ceux des essais cliniques randomisés³³.

Le volume d'interventions chirurgicales réalisées dans l'hôpital et la spécialité du chirurgien qui réalise l'opération sont des facteurs qui peuvent influencer le pronostic du patient. Une revue systématique de littérature avec méta-analyse³⁴ suggère que la mortalité postopératoire est inversement proportionnelle au volume opératoire de l'hôpital et qu'elle est réduite si l'intervention est réalisée par un chirurgien thoracique par rapport à un chirurgien général. Les auteurs n'ont pas pu définir de seuil minimal d'interventions nécessaires pour observer de meilleurs résultats.

Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique peut être, dans certaines situations, une alternative à la chirurgie. S'il n'existe pas encore d'études randomisées comparant les deux approches, nous disposons de comparaisons indirectes et de résultats à long terme. Des auteurs japonais³⁵ ont rapporté des résultats avec un suivi d'un minimum de 5 ans dans une série de 66 patients traités par 48 Gy administrés en 4 séances. Le taux de survie à 5 ans est de 44,6 % et 16 patients n'ont pas récidivé à 5 ans. Des rechutes tardives ont été observées chez 4 patients, la plus tardive étant survenue à 109 mois.

Cette technique peut être appliquée pour des nodules pulmonaires avec une haute probabilité de malignité mais dont on n'a pas preuve formelle de malignité. Une étude japonaise³⁶ a comparé 58 de ces cas à 115 autres où le diagnostic de cancer bronchique non à petites cellules avait pu être formellement obtenu. Des résultats similaires ont été obtenus en termes de contrôle local, survie sans rechute et survie globale.

Chimiothérapie systémique des stades avancés

Une étude multicentrique italienne a comparé des schémas à 2 (doublets) ou 3 (triplets) agents cytotoxiques avec ou sans cisplatine³⁷. Un total de 433 patients ont à cette fin été randomisés entre un traitement par gemcitabine - cisplatine, gemcitabine - vinorelbine, gemcitabine - ifosfamide - cisplatine ou gemcitabine - ifosfamide - vinorelbine. L'étude montre une supériorité de survie si le patient reçoit du cisplatine dans son traitement. L'utilisation d'un triplet n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

Dans l'arsenal disponible pour le traitement des cancers bronchiques, le pémétréxed est le seul agent chimiothérapeutique encore protégé par un brevet. Les études randomisées disponibles concernant ce médicament proviennent quasiment uniquement des dossiers d'enregistrement. Il est donc important de disposer de données académiques de vérification. Dans cette optique, une étude d'implémentation réalisée dans des conditions de pratique de routine³⁸ a permis de confirmer les résultats rapportés en termes de réponse, survie et toxicité. Un des créneaux pour ce médicament est le traitement d'entretien, c'est-à-dire sa poursuite jusqu'à progression après un traitement d'induction. Dans cette optique, une étude randomisée commerciale appelée PARAMOUNT³⁹ a comparé à un placebo la

poursuite du pémétréxed en cas de non-progression après 4 cycles d'induction par cisplatine - pémétréxed. Un total de 539 patients ont été randomisés et une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée, la médiane passant de 2,6 à 3,9 mois, au prix de plus de toxicité. Les auteurs n'ont pas rapporté l'analyse de survie globale dans l'article.

Il faut noter que des auteurs chinois ont rapporté une méta-analyse sur les traitements d'entretien⁴⁰. Ils montrent un avantage pour les traitements d'entretien mais ont mélangé tous les types de traitement, y compris ceux par inhibiteurs de tyrosine kinase. Il est donc difficile d'en tirer une application pratique.

La chimiothérapie personnalisée où l'on propose au patient un schéma " sur mesure " en se guidant par des caractéristiques moléculaires de sa tumeur est une approche qui fait l'objet de nombreux travaux⁴¹. Les capacités de réparation de l'ADN peuvent prédire l'efficacité des dérivés du platine. Des méta-analyses ont montré l'absence de prédiction des polymorphismes génétiques ERCC1 (*excision repair cross complementation group 1*) C118T / C8092A et ERCC2 (*excision repair cross complementation group 2*) Lys751Gln / Asp312Asn⁴² ou XRCC1 (*X-ray repair cross-complementing group 1*) Arg399Gln et Arg194Trp⁴³. Par contre, les capacités de réparer l'ADN de l'hôte contre l'agression du cisplatine, évaluées sur les lymphocytes circulants, sont un facteur de mauvais pronostic, les meilleurs réparateurs ayant une moins bonne survie⁴⁴. Le gène RRM1 (ribonucleotide reductase M1) peut prédire l'efficacité de la gemcitabine et une méta-analyse a montré qu'une expression faible ou nulle de ce gène est associée à un taux supérieur de réponse sans pour autant parvenir à un seuil de prédiction⁴⁵. L'expression de la β -tubuline de classe III a été rapportée associée à la prédiction de l'efficacité de la vinorelbine et/ou du paclitaxel comme proposé par une méta-analyse chinoise⁴⁶ mais une analyse groupée de 4 études de chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et vinorelbine n'a pas confirmé cette notion⁴⁷. Enfin, l'efficacité du pémétréxed pourrait être prédite par la présence d'un réarrangement du gène *Alk* (*anaplastic lymphoma kinase*)^{48,49} ou la faible expression de thymidilate synthétase⁵⁰. Aucun de ces marqueurs ne peut cependant encore être utilisé en routine par absence de définition d'un seuil d'efficacité reproductible.

Immunothérapie

Des données préliminaires d'études de phase I^{51,52} suggèrent que l'anticorps anti-PD-L1 a une activité antitumorale dans les cancers non à petites cellules. Cet anticorps agit en bloquant la liaison entre la protéine PD-1 (*Programmed death 1*) et son ligand PD-L1. PD-1 est un récepteur co-inhibiteur des lymphocytes T et son ligand PD-L1 est exprimé sélectivement par certaines tumeurs et par des cellules du microenvironnement tumoral. En bloquant la liaison entre ces deux molécules, l'anticorps anti-PD-L1

permettrait de libérer la réponse immune. Plusieurs réponses de cancers bronchiques ont été documentées au cours des études de phase I.

Inhibiteurs de tyrosine kinase et autres thérapies ciblées

Véritable progrès thérapeutique, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) font partie du traitement de base des CBNPC (essentiellement des adénocarcinomes) avec une mutation activatrice du gène EGFr (thérapie ciblée). Il faut noter que, dans cette situation, la chimiothérapie et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont sans résistance croisée et l'administration des ITK aura le même effet sur la survie globale qu'ils soient administrés en première intention ou en rattrapage. L'étude randomisée réalisée avec le géfitinib, dite IPASS⁵³, a montré que la survie sans progression était supérieure en cas de traitement par géfitinib si la mutation est présente (sans impact sur la survie car probablement beaucoup de patients traités initialement par chimiothérapie ont ensuite reçu l'ITK) mais supérieure avec la chimiothérapie si elle est absente. Pour l'autre ITK commercialisé en Europe, l'erlotinib, des études randomisées chez des patients porteurs d'une tumeur avec une mutation activatrice ont également montré des résultats similaires, avec amélioration de la survie sans progression si l'on commence le traitement avec l'ITK^{54,55} mais pas de la survie globale s'il y a traitement croisé avec la chimiothérapie comme le montre très bien l'essai EURTAC⁵⁴. Reste à déterminer laquelle de ces deux molécules est supérieure par un essai comparatif.

Par contre, ces substances n'ont pas d'effet important dans les tumeurs non mutées ou sans recherche de mutations. De nouvelles publications d'études randomisées vont dans ce sens, que ce soit en première ligne par rapport à la chimiothérapie chez des patients non fumeurs⁵⁶ ou en traitement d'entretien après 4 cycles de chimiothérapie d'induction à base de dérivés du platine⁵⁷. Par ailleurs, d'autres études randomisées n'ont pas permis de montrer d'effets bénéfiques pour les ITK sunitinib⁵⁸ et vandetanib^{59,60}, utilisés seuls ou en association avec l'erlotinib.

Des innombrables autres publications sur le sujet, nous retiendrons les informations suivantes. D'après une étude rétrospective taïwanaise⁶¹, l'erlotinib peut apporter un bénéfice en cas d'épithélioma épidermoïde : dans une série de 92 patients, les auteurs ont observé 16 réponses objectives et ont documenté des cas de mutations complexes d'EGFr (2/27). La sensibilité aux ITK est conservée en cas de rechute chez des patients qui en ont reçu en traitement adjuvant après chirurgie pour une tumeur avec mutation activatrice⁶². En cas de progression de la maladie sous ITK, l'arrêt de l'ITK sans mise en route d'emblée d'un autre traitement peut faire flamber la maladie⁶³.

Un nomogramme a été développé sur base des données cliniques (caractéristiques histologiques et du tabagisme) pour prédire chez les non-asiatiques la

réponse au traitement par ITK et la présence de mutations activatrices⁶⁴. Cette approche peut être utile pour les patients pour lesquels on ne dispose pas de matériel tissulaire adéquat. C'est la présence de mutations activatrices du gène EGFr (délétion au niveau de l'exon 19 et/ou mutation ponctuelle L858R au niveau de l'exon 21) qui représente le meilleur facteur prédictif de l'efficacité⁶⁵. Il faut noter qu'en cas d'adénocarcinome, ces mutations sont relativement fréquentes chez les hommes et les fumeurs et ignorer ces groupes de patients reviendrait à en rater l'identification dans plus de 50 % des cas⁶⁶. La présence de la mutation dite de résistance (T790M) avant l'administration de TKI prédit des durées de réponse plus courtes⁶⁷. Par contre, l'abondance relative en mutations activatrices est un bon facteur de prédiction d'efficacité⁶⁸. Pour les épithéliomas épidermoïdes, un nombre élevé de copie d'EGFr détectées par FISH révélant une polysomie ou une amplification du gène est aussi un bon prédicteur⁶⁹. Une réponse métabolique précoce au 2^e jour à la TEP semble prédire l'efficacité dans le traitement des adénocarcinomes⁷⁰.

La recherche des mutations est donc cruciale. Elle peut être rapidement effectuée en routine même sur du matériel paucicellulaire comme le rapporte une étude britannique⁷¹ : sur 755 échantillons, la prévalence des mutations a été de 13 % et le taux d'échec technique de 5,4 %. Une grosse étude japonaise (862 adénocarcinomes pulmonaires) n'a pas démontré d'hétérogénéité en termes de mutations d'EGFr au sein des tumeurs primitives ni entre celles-ci et les métastases⁷². Des techniques d'identification avec des anticorps dirigés contre la protéine mutée, d'utilisation plus simple que les analyses génétiques, semblent prometteuses⁷³. D'autres méthodes s'avèrent également intéressantes comme l'identification des mutations dans l'ADN plasmatique circulant^{74,75}.

Le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase active contre la protéine de fusion induite par la translocation des gènes EML4/Alk. Cette anomalie génétique - touchant environ 5 % des tumeurs⁷⁷ - est considérée comme exclusive des mutations de Kras et d'EGFr dans les adénocarcinomes bronchiques, l'absence de ces trois anomalies génétiques ("triple nul") étant la situation la plus fréquente. Des études ont déjà identifié les mutations de cette protéine de fusion responsables de résistance acquise au crizotinib⁷⁸. Ce médicament pourrait aussi être actif sur les adénocarcinomes porteurs de réarrangement au niveau du gène ROS1⁷⁹. Le crizotinib vient d'avoir, en juillet 2012, un avis d'enregistrement favorable de l'agence européenne du médicament.

Une autre mutation, présente dans 3 % des adénocarcinomes, porte sur le gène BRAF codant pour kinase contre laquelle des inhibiteurs sont en voie de développement. Dans une étude portant sur 697 adénocarcinomes⁸⁰, les mutations de BRAF identifiées sont V600E (50 %), G469A (39 %) et D594G (11 %) et sont plus fréquentes chez les fumeurs et ex-fumeurs.

Tumeurs oligométastatiques

Les tumeurs oligométastatiques sont des tumeurs habituellement avec une seule métastase que l'on peut traiter chirurgicalement tout comme la tumeur primitive. Le cas des métastases cérébrales uniques est connu de longue date. Les métastases surrenaliennes, si elles sont uniques, peuvent également faire l'objet d'une résection à condition que la tumeur primitive soit contrôlée. Dans une étude rétrospective américaine avec 37 cas, une survie à 5 ans de 34 % est rapportée avec la surrenalectomie en cas de lésion secondaire unique⁸¹. Pour les autres localisations, une revue systématique⁸² a identifié 62 cas traités par métastasectomie (hépatique, digestive, thyroïdienne, osseuse, ...) dans la littérature avec un taux de survie à 5 ans de 50 %. Cette approche curative, même si elle peut rarement être proposée, ne doit donc pas être oubliée.

Sujet âgé

Les données s'accumulent en faveur de traitements non minimalistes chez le sujet âgé. Dans une étude cas-témoins conduite dans la banque de données de la Société française de Chirurgie thoracique⁸³, la mortalité à 30 et 60 jours des patients > 70 ans est comparable à celle des plus jeunes mais est plus marquée à 90 jours tout en restant acceptable pour les auteurs. Même chez les octogénaires, la chirurgie adaptée semble faisable sans risque excessif⁸⁴. Chez les sujets de plus de 75 ans, l'administration d'une chimiothérapie préopératoire est associée à plus de morbidité postopératoire⁸⁵.

Pour les stades III, dans le registre du Limbourg hollandais⁸⁶, la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie séquentielle, voire concomitante, apparaît faisable chez les patients > 75 ans avec des taux de survie de 15 à 20 % suivant les modalités thérapeutiques, taux qui se comparent honorablement avec ceux obtenus chez les patients plus jeunes. Des données allant dans le même sens ont été obtenues par l'analyse de la banque américaine de données SEER⁸⁷.

Pour les stades avancés, une étude randomisée française a comparé une chimiothérapie par carboplatine - paclitaxel au seul paclitaxel⁸⁸. Un total de 451 patients âgés de 70 à 89 ans ont été randomisés et une amélioration significative de la survie a été obtenue avec l'association, la médiane de survie passant de 6,2 à 10,3 mois. L'abord du sujet âgé doit donc se baser sur son état général et ses comorbidités et non sur son âge administratif.

LES CANCERS BRONCHIQUES A PETITES CELLULES

Le traitement chimiothérapique de référence en 1^e ligne est une association d'étoposide avec un dérivé du platine. Une méta-analyse des données individuelles des études randomisées comparant des associations à

base de cisplatine et de carboplatine (4 essais, 663 patients) n'a pas mis en évidence de différence en termes de survie⁸⁹. Une étude randomisée allemande⁹⁰ n'a pas montré de meilleurs résultats si on remplace l'étoposide par l'irinotécan en combinaison avec du carboplatine. Une méta-analyse comparant les essais contrôlés publiés sur cette question est en faveur de l'irinotécan mais avec une forte hétérogénéité liée à des différences entre les études conduites en Extrême-Orient et chez les Européens⁹¹. En rattrapage, comme le montre une revue systématique⁹² portant sur 21 études (1.692 patients), il convient de distinguer les tumeurs sensibles (rechute au-delà de 90 jours suivant la chimiothérapie de 1^e ligne) et réfractaires (rechute endéans les 90 jours). L'activité de la chimiothérapie de rattrapage est modeste en cas de tumeurs réfractaires, elle est meilleure pour les tumeurs sensibles.

Une étude registre néerlandaise montre que les résultats s'améliorent modérément mais de façon continue au cours du temps entre 1997 et 2007 quelle que soit la tranche d'âge sauf pour les octogénaires, grâce probablement à une augmentation de la radiochimiothérapie dans les formes limitées⁹³. Les mêmes auteurs constatent cependant que la majorité des sujets âgés de > 75 ans ne reçoivent pas de chimiothérapie pour diverses raisons et qu'il conviendrait probablement de mieux sélectionner les candidats au traitement en recourant à des outils gériatriques⁹⁴.

Une revue systématique sur la valeur prédictive de certaines caractéristiques moléculaires des cellules tumorales (ERCC1, topoisomérases II et protéines de multirésistance) met en évidence de multiples problèmes de méthodologie et de validation, empêchant toute conclusion pratique⁹⁵.

PRONOSTIC

La recherche à la mode consiste à identifier des groupes de marqueurs moléculaires, appelés signatures, qui peuvent prédire un événement qui est souvent le pronostic. Souvent mises en évidence sur la tumeur par différentes techniques, des signatures ont été proposées pour prédire le pronostic d'adénocarcinomes de stade I (5 gènes, immunohistochimie)⁹⁶, la survie sans rechute en cas de cancers non à petites cellules réséqués (4 gènes, microdamiers)⁹⁷, la survie de ces cancers à un stade précoce (2 séries de 117 et 133 gènes, microdamiers)⁹⁸, le pronostic de la chimiothérapie adjuvante (2 gènes méthylés)⁹⁹. De plus, on peut établir dans le sang des signatures recherchées sur l'ADN tumoral circulant (8 gènes, microarray)¹⁰⁰ ou des microARN dans le plasma (8 miR, microdamiers)¹⁰¹. Ces signatures sont cependant grevées de nombreux problèmes méthodologiques¹⁰² et n'ont pas encore trouvé d'application pratique.

Les facteurs pronostiques plus classiques continuent d'être étudiés¹⁰³. Une étude japonaise de registre avec plus de 11.000 cas chirurgicaux et une

survie à 5 ans de 69 %¹⁰⁴ a apporté des arguments de validation pour la nouvelle classification TNM de 2009. Dans les adénocarcinomes de stade I, le tabagisme est de mauvais pronostic¹⁰⁵. Dans les stades T1aN0M0, le rapport de disparition de la tumeur lors du passage de la fenêtre parenchymateuse à la fenêtre médiastinale en TDM est un facteur pronostique significatif¹⁰⁶. Dans les stades IB, ce sont l'atteinte pleurale viscérale et l'invasion tumorale intravasculaire qui sont de mauvais pronostic¹⁰⁷. Pour le N, le nombre de ganglions enlevés à l'intervention et le nombre d'atteints¹⁰⁸, la présence d'un envahissement microoculte¹⁰⁹, le rapport du nombre de ganglions N1 atteints¹¹⁰ sont des facteurs pronostiques indépendants. Le sexe¹¹¹, le tabagisme¹¹², la capacité à l'exercice dans les stades métastatiques¹¹³, le niveau d'éducation dans les stades avancés¹¹⁴, le score initial de qualité de vie¹¹⁵ ont tous une valeur pronostique indépendante. Il en est de même pour certains des sous-types histologiques de la nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires¹¹⁶. Les classifications pronostiques basées sur des variables classiques pour les cancers à petites cellules ont été validées¹¹⁷.

Des marqueurs moléculaires peuvent avoir une valeur pronostique. Nous n'en citerons que quelques-uns à titre d'exemple : l'ADN circulant¹¹⁸, les cellules tumorales circulantes^{119,120}, les mutations de BRAF¹²¹, le CYFRA 21-1¹²², la protéine p16¹²³, VEGF et ses récepteurs¹²⁴. Des modèles pronostiques anatomico-clinico-moléculaires sont proposés¹²⁵.

LES SOINS PALLIATIFS ET LA FIN DE VIE

Aux Etats-Unis, une étude randomisée a montré que la majorité des malades atteints d'un cancer bronchique à un stade métastatique avaient une mauvaise perception de leur pronostic¹²⁶ et que l'introduction précocement des soins palliatifs permettait d'améliorer la compréhension de leur situation et donc leur prise de décision quant à leur avenir. Cette approche permet d'ailleurs une meilleure prise en charge dans les structures de soins palliatifs quand la situation devient terminale¹²⁷.

En Europe, dans certains pays, la prise en charge palliative se fait par les médecins généralistes. Ainsi en Belgique et aux Pays-Bas¹²⁸, la plupart des patients passent leur dernière année de vie à leur domicile et beaucoup y meurent. Une grande majorité des patients présentent des problèmes de détresse physique et psychologique en fin de vie. Notons également que l'annonce de diagnostic de cancer du poumon est dure à vivre. En Suède¹²⁹, elle est associée à un risque douze fois supérieur et de morts cardiovasculaires dans la semaine qui la suit et de suicides dans les trois mois.

SUIVI

Il n'y a pas d'études permettant de bien définir le suivi des patients après le traitement d'un cancer bronchique ainsi que le rapporte une revue

systematique de littérature dont les auteurs recommandent de façon pressante la conduite d'investigations sur le sujet¹³⁰. Des auteurs coréens ont évalué l'apport de la TEP-TDM annuelle couplée à une TDM thoracique biannuelle à bas débit de dose¹³¹. Dans leur groupe de 358 patients, il y a eu 111 récurrences dont certaines n'ont été détectées que par la TEP. Par contre, pour les petits nodules pulmonaires, la TDM à bas débit de dose s'avère supérieure. Notons également qu'aux Pays-Bas, une mortalité à long terme supérieure à celle attendue pour une population générale a été observée, probablement causée par les autres méfaits du tabagisme¹³².

Organisation de la prise en charge

L'organisation des soins est un sujet qui prend une place de plus en plus importante. Actuellement, on recommande une prise en charge centrée sur une consultation multidisciplinaire mais il manque de preuves pour affirmer l'efficacité d'une telle approche. Une étude australienne portant sur près de 1.000 patients¹³³ a comparé les résultats obtenus suivant l'existence ou non d'une consultation multidisciplinaire initiale ou non. Cette consultation augmente significativement la prescription de traitements radiothérapeutiques et chimiothérapeutiques sans mise en évidence d'amélioration de la survie. Par contre, en cas de consultation multidisciplinaire, une étude américaine¹³⁴ montre que le non-respect du projet thérapeutique proposé est associé à des pertes de chances de survie. Une autre publication américaine va dans le même sens en cas de non-respect des recommandations pour la chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules¹³⁵.

La réalisation d'audits au niveau d'une région ou d'un pays, méthode très populaire au Royaume-Uni¹³⁶ ou aux Pays-Bas¹³⁷, permet de mettre en évidence des problèmes d'accès ou de soins, responsables de résultats thérapeutiques hétérogènes, et l'impact sur la survie des programmes de soins. Ces études ont pu montrer une amélioration de la survie si le nombre de résections chirurgicales augmente¹³⁸ ou si de la chimiothérapie est prescrite dans les cancers à petites cellules¹³⁹. On peut également réaliser des analyses comparatives (*benchmarking*) entre services ou institutions. Treize services de chirurgie thoracique espagnols ont fait ainsi l'objet d'un tel audit mettant en évidence une grande variabilité des pratiques dont l'amélioration pourrait permettre de meilleurs résultats.

LE MESOTHELIOME

La pneumectomie extrapleurale n'améliore pas la survie pour les mésothéliomes pleuraux comme l'a montré un essai randomisé britannique dit MARS¹⁴¹. La chimiothérapie, par contre, semble avoir amélioré la survie globale comme le suggère une étude de registre hollandaise avec une amélioration de 3 mois de la survie médiane en dix ans¹⁴². Cet effet est également mis en évidence dans une autre étude de registre mais

australienne¹⁴³. A noter l'intérêt potentiel des inhibiteurs d'histone désacétylase pour potentialiser la chimiothérapie comme le suggère une étude de phase II de deuxième ligne¹⁴⁴. Enfin, une méta-analyse des données individuelles des études réalisées¹⁴⁵ a évalué la valeur diagnostique du taux sanguin de mésothéline. Sa faible sensibilité en limite l'intérêt.

CONCLUSIONS

Les principaux apports de la littérature de cette année peuvent se résumer en 3 grands points. D'abord on note une diminution de la mortalité par cancer bronchique dans les pays industrialisés. Ce résultat est lié aux mesures antitabac qui mettent comme attendu du temps à agir. Rappelons qu'en Belgique, la loi contre le tabagisme dans les espaces publics remonte à 1987, c'est-à-dire à 25 ans de l'écriture de cet article. Deuxièmement, des études américaines ont relancé le dépistage par la tomographie thoracique. Les études contrôlées européennes devront confirmer la diminution rapportée de mortalité. Enfin, les thérapies ciblées, surtout par inhibiteurs de tyrosine kinase, s'avèrent un traitement de choix des cancers bronchiques non à petites cellules au stade avancé lorsque la cible génétique est exprimée par la tumeur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La VC, Negri E : European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 1044-52
2. Moolgavkar SH, Holford TR, Levy DT *et al.* : Impact of reduced tobacco smoking on lung cancer mortality in the United States during 1975-2000. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 541-8
3. Riaz SP, Lichtenborg M, Coupland VH, Spicer J, Peake MD, Moller H : Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 280-4
4. Hoggart C, Brennan P, Tjonneland A *et al.* : A risk model for lung cancer incidence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 ; 5 : 834-46
5. Smith BM, Pinto L, Ezer N, Sverzellati N, Muro S, Schwartzman K : Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer : A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 58-63
6. Wild P, Gonzalez M, Bourgard E *et al.* : Occupational risk factors have to be considered in the definition of high-risk lung cancer populations. *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 1346-52
7. Brunekreef B, Nnesi-Maesano I, Ayres JG *et al.* : Ten principles for clean air. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 525-8
8. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA *et al.* : Screening by chest radiograph and lung cancer mortality : the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011 ; 306 : 1865-73
9. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE *et al.* : Lung cancer risk prediction : Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1058-68
10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD *et al.* : Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 395-409

11. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T *et al.* : Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 197-202
12. Austin JH, Yip R, D'Souza BM, Yankelevitz DF, Henschke CI : Small-cell carcinoma of the lung detected by CT screening : stage distribution and curability. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 339-43
13. Ehmann R, Boedeker E, Friedrich U *et al.* : Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer : revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 669-76
14. Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M *et al.* : Lung Cancer Risk Prediction to Select Smokers for Screening CT : a Model Based on the Italian COSMOS Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 ; 4 : 1778-89
15. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG : Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule : an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011 ; 155 : 137-44
16. Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB : Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer : systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 902-10
17. Ishida T, Asano F, Yamazaki K *et al.* : Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions : a randomised trial. *Thorax* 2011 ; 66 : 1072-7
18. Pecot CV, Li M, Rajanbabu R *et al.* : Added value of a serum proteomic signature in the diagnostic evaluation of lung nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 ; 21 : 786-92
19. Fischer BM, Mortensen J, Hansen H *et al.* : Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT : a randomised trial. *Thorax* 2011 ; 66 : 294-300
20. Darling GE, Maziak DE, Inculet RI *et al.* : Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer : results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1367-72
21. Lin M, Ambati C : The management impact of clinically significant incidental lesions detected on staging FDG PET-CT in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) : an analysis of 649 cases. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 344-9
22. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M *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 ; 6 : 244-85
23. Ellis PM, Blais N, Soulieres D *et al.* : A Systematic Review and Canadian Consensus Recommendations on the Use of Biomarkers in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1379-91
24. Wallace WA, Rassel DM : Accuracy of cell typing in nonsmall cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. *Eur Respir J* 2011 ; 38 : 911-7
25. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ *et al.* : Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy : a multicentre trial. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 685-90
26. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M *et al.* : Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer : ELCWP recommendations. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 9-28
27. Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D'Cunha J : Survival after lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer : a population-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 1943-50
28. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Nerenz DR, Jaklitsch MT, Rogers SO : Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1621-9
29. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT *et al.* : Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 1819-23
30. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA *et al.* : Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 93 : 381-7
31. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF *et al.* : Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 172-8
32. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC : An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 143 : 55-63
33. Booth CM, Shepherd FA, Peng Y *et al.* : Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer : practice patterns and outcomes in the general population of Ontario, Canada. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 559-66
34. von Meyenfeldt EM, Gooiker GA, van Gijn W *et al.* : The relationship between volume or surgeon specialty and outcome in the surgical treatment of lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1170-8
35. Matsuo Y, Shibuya K, Nagata Y *et al.* : Preliminary Report of Late Recurrences, at 5 Years or More, after Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 453-6
36. Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Aoki Y, Oku Y, Handa H : Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation : Comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 77-82
37. Boni C, Tiseo M, Boni L *et al.* : Triplets versus doublets, with or without cisplatin, in the first-line treatment of stage IIIB-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients : a multicenter randomised factorial trial (FAST). *Br J Cancer* 2012 ; 106 : 658-65
38. Jungels C, Berghmans T, Meert AP, Lafitte JJ, Scherpereel A, Sculier JP : Traitement de rattrapage par pémétrexed pour les CBNPC : étude rétrospective d'implémentation. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 21-7
39. Paz-Ares L, De MF, Dediú M *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. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 247-55
40. Zhang X, Zang J, Xu J *et al.* : Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011 ; 140 : 117-26
41. Vilmar AC, Sorensen JB. Customising chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer : daily practice and perspectives. *Eur Respir Rev* 2011 ; 20 : 45-52

42. Yin M, Yan J, Voutsina A *et al.* : No evidence of an association of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 370-7
43. Wu J, Liu J, Zhou Y *et al.* : Predictive Value of XRCC1 Gene Polymorphisms on Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 3972-81
44. Wang LE, Yin M, Dong Q *et al.* : DNA repair capacity in peripheral lymphocytes predicts survival of patients with non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4121-8
45. Gong W, Zhang X, Wu J *et al.* : RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 374-80
46. Zhang HL, Ruan L, Zheng LM, Whyte D, Tzeng CM, Zhou XW : Association between class III beta-tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer : A meta-analysis. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 9-15
47. Reiman T, Lai R, Veillard AS *et al.* : Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer : analysis of four randomized trials. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 86-93
48. Camidge DR, Kono SA, Lu X *et al.* : Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 774-80
49. Lee JO, Kim TM, Lee SH *et al.* : Anaplastic lymphoma kinase translocation : a predictive biomarker of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1474-80
50. Sun JM, Han J, Ahn JS, Park K, Ahn MJ : Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1392-9
51. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ *et al.* : Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2455-65
52. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR *et al.* : Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2443-54
53. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S *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 ; 29 : 2866-74
54. Rosell R, Carcereny E, Gervais R *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. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 239-46
55. Zhou C, Wu YL, Chen G *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. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 735-42
56. Han JY, Park K, Kim SW *et al.* : First-SIGNAL : First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1122-8
57. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV *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 ; 47 : 2331-40
58. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A *et al.* : Sunitinib Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : A Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2070-8
59. Lee JS, Hirsh V, Park K *et al.* : Vandetanib Versus Placebo in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer After Prior Therapy With an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor : A Randomized, Double-Blind Phase III Trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1114-21
60. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA *et al.* : Phase III Trial of Vandetanib Compared With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1059-66
61. Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Chen HY, Chang GC : Retrospective study of erlotinib in patients with advanced squamous lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 128-33
62. Oxnard GR, Janjigian YY, Arcila ME *et al.* : Maintained Sensitivity to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer Recurring after Adjuvant Erlotinib or Gefitinib. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 6322-8
63. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ : Disease Flare after Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancer and Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib : Implications for Clinical Trial Design. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 6298-303
64. Girard N, Sima CS, Jackman DM *et al.* : Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2012 ; 39 : 366-72
65. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M *et al.* : Prospective Molecular Marker Analyses of EGFR and KRAS From a Randomized, Placebo-Controlled Study of Erlotinib Maintenance Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4113-20
66. D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML *et al.* : Incidence of EGFR Exon 19 Deletions and L858R in Tumor Specimens From Men and Cigarette Smokers With Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2066-70
67. Su KY, Chen HY, Li KC *et al.* : Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 433-40
68. Zhou Q, Zhang XC, Chen ZH *et al.* : Relative Abundance of EGFR Mutations Predicts Benefit From Gefitinib Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3316-21
69. Lee Y, Shim HS, Park MS *et al.* : High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 1760-8
70. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I *et al.* : Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography at Two Days of Gefitinib Treatment Predicts Clinical Outcome in Patients with Adenocarcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 220-8

71. Leary AF, Castro DG, Nicholson AG *et al.* : Establishing an EGFR mutation screening service for non-small cell lung cancer - sample quality criteria and candidate histological predictors. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 61-7
72. Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T : Heterogeneous Distribution of EGFR Mutations Is Extremely Rare in Lung Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2972-7
73. Masciaux C, Wynes MW, Kato Y *et al.* : EGFR Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer Predicts Response to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor : A Novel Antibody for Immunohistochemistry or AQUA Technology. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 7796-807
74. Brevet M, Johnson ML, Azzoli CG, Ladanyi M : Detection of EGFR mutations in plasma DNA from lung cancer patients by mass spectrometry genotyping is predictive of tumor EGFR status and response to EGFR inhibitors. *Lung Cancer* 2011 ; 73 : 96-102
75. Yam I, Lam DC, Chan K *et al.* : EGFR Array : Uses in the Detection of Plasma EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 1131-40
76. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K *et al.* : Quantitative Detection of EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA Derived from Lung Adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 7808-15
77. Paik JH, Choi CM, Kim H *et al.* : Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer : a proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 403-9
78. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL *et al.* : Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 1472-82
79. Bergethson K, Shaw AT, Ignatius Ou SH *et al.* : ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 863-70
80. Paik PK, Arcila ME, Fara M *et al.* : Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring BRAF Mutations. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2046-51
81. Raz DJ, Lanuti M, Gaissert HC, Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC : Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 1788-92
82. Salah S, Tanvetyanon T, Abbasi S : Metastatectomy for extracranial extra-adrenal non-small cell lung cancer solitary metastases : systematic review and analysis of reported cases. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 9-14
83. Rivera C, Falcoz PE, Bernard A, Thomas PA, Dahan M : Surgical management and outcomes of elderly patients with early stage non-small cell lung cancer : a nested case-control study. *Chest* 2011 ; 140 : 874-80
84. Rivera C, Dahan M, Bernard A, Falcoz PE, Thomas P : Surgical treatment of lung cancer in the octogenarians : results of a nationwide audit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 ; 39 : 981-6
85. Rivera MP, Detterbeck FC, Socinski MA *et al.* : Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2009 ; 135 : 1588-95
86. Wanders R, Steevens J, Botterweck A *et al.* : Treatment with curative intent of stage III non-small cell lung cancer patients of 75 years : a prospective population-based study. *Eur J Cancer* 2011 ; 47 : 2691-7
87. Davidoff AJ, Gardner JF, Seal B, Edelman MJ : Population-based estimates of survival benefit associated with combined modality therapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 934-41
88. Quoix E, Zalcman G, Oster JP *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 ; 378 : 1079-88
89. Rossi A, Di MM, Chiodini P *et al.* : Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer : The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1692-8
90. Schmittel A, Sebastian M, Fischer von WL *et al.* : A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1798-804
91. Shao N, Jin S, Zhu W : An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 470-2
92. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z *et al.* : A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 866-72
93. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Siesling S, Koning CC, Coebergh JW, Groen HJ : Treatment and survival of patients with small-cell lung cancer : small steps forward, but not for patients > 80. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 954-60
94. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, van de Schans SA, Coebergh JW, Groen HJ : Chemotherapy in elderly small-cell lung cancer patients : yes we can, but should we do it ? *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 821-6
95. Knez L, Sodja E, Kern I, Kosnik M, Cufer T : Predictive value of multidrug resistance proteins, topoisomerases II and ERCC1 in small cell lung cancer : a systematic review. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 271-9
96. Kadara H, Behrens C, Yuan P *et al.* : A five-gene and corresponding protein signature for stage-I lung adenocarcinoma prognosis. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 1490-501
97. Mitra R, Lee J, Jo J *et al.* : Prediction of Postoperative Recurrence-Free Survival in Non-Small Cell Lung Cancer by Using an Internationally Validated Gene Expression Model. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 2934-46
98. Chen DT, Hsu YL, Fulp WJ *et al.* : Prognostic and predictive value of a malignancy-risk gene signature in early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 1859-70
99. de Fraipont F, Levallet G, Creveuil C *et al.* : An Apoptosis Methylation Prognostic Signature for Early Lung Cancer in the IFCT-0002 Trial. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 2976-86
100. Rotunno M, Hu N, Su H *et al.* : A gene expression signature from peripheral whole blood for stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 ; 4 : 1599-608
101. Silva J, Garcia V, Zaballos A *et al.* : Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 617-23
102. Jordan B : Des signatures sans valeur ? *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 547-50

103. Grivaux M, Zureik M, Marsal L *et al.* : Five-year survival for lung cancer patients managed in general hospitals. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 : e31-8
104. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H *et al.* : Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004 : demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1229-35
105. Maeda R, Ishii G, Yoshida J, Hishida T, Nishimura M, Nagai K : Influence of cigarette smoking on histological subtypes of stage I lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 743-50
106. Shimada Y, Yoshida J, Hishida T, Nishimura M, Ishii G, Nagai K : Predictive Factors of Pathologically Proven Noninvasive Tumor Characteristics in T1aN0M0 Peripheral Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2012 ; 141 : 1003-9
107. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K : Poor prognostic factors in patients with stage IB non-small cell lung cancer according to the seventh edition TNM classification. *Chest* 2011 ; 139 : 855-61
108. Saji H, Tsuboi M, Yoshida K *et al.* : Prognostic impact of number of resected and involved lymph nodes at complete resection on survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1865-71
109. Rusch VW, Hawes D, Decker PA *et al.* : Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer : report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4313-9
110. Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, Wisnivesky JP : The Number of Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor in Patients With N1 Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2011 ; 140 : 433-40
111. Sagerup CM, Smastuen M, Johannesen TB, Helland A, Brustugun OT : Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival : a population study of 40,118 cases. *Thorax* 2011 ; 66 : 301-7
112. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K : The prognostic impact of cigarette smoking on patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 735-42
113. Jones LW, Hornsby WE, Goetzinger A *et al.* : Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 248-52
114. Di Maio M., Signoriello S, Morabito A *et al.* : Prognostic impact of education level of patients with advanced non-small cell lung cancer enrolled in clinical trials. *Lung Cancer* 2012 ; 76 : 457-64
115. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ *et al.* : Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1498-504
116. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA : Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival ? : A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 1496-504
117. Paesmans M, Lafitte JJ, Lecomte J *et al.* : Validation and comparison of several published prognostic systems for patients with small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2011 ; 38 : 657-63
118. Sirera R, Bremnes RM, Cabrera A *et al.* : Circulating DNA is a useful prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 286-90
119. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L *et al.* : Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 525-32
120. Krebs MG, Sloane R, Priest L *et al.* : Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1556-63
121. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S *et al.* : Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 3574-9
122. Edelman MJ, Hodgson L, Rosenblatt PY *et al.* : CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung cancer in a prospective trial : CALGB 150304. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 649-54
123. Tong J, Sun X, Cheng H *et al.* : Expression of p16 in non-small cell lung cancer and its prognostic significance : a meta-analysis of published literatures. *Lung Cancer* 2011 ; 74 : 155-63
124. Pajares MJ, Agorreta J, Larrayoz M *et al.* : Expression of tumor-derived vascular endothelial growth factor and its receptors is associated with outcome in early squamous cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1129-36
125. Lopez-Encuentra A, Lopez-Rios F, Conde E *et al.* : Composite anatomical-clinical-molecular prognostic model in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 136-42
126. Temel JS, Greer JA, Admane S *et al.* : Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer : results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2319-26
127. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA *et al.* : Effect of Early Palliative Care on Chemotherapy Use and End-of-Life Care in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 394-400
128. Meeussen K, Van den BL, Echteld MA *et al.* : End-of-Life Care and Circumstances of Death in Patients Dying As a Result of Cancer in Belgium and the Netherlands : A Retrospective Comparative Study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4327-34
129. Fang F, Fall K, Mittleman MA *et al.* : Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1310-8
130. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E : What is the Most Effective Follow-up Model for Lung Cancer Patients ? A Systematic Review. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 821-4
131. Choi SH, Kim YT, Kim SK *et al.* : Positron emission tomography-computed tomography for postoperative surveillance in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 1826-32
132. Janssen-Heijnen ML, van Steenberghe LN, Steyerberg E, Visser O, De Ruyscher DK, Groen HJ : Long-Term Excess Mortality for Survivors of Non-small Cell Lung Cancer in the Netherlands. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 496-502
133. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ : Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer ? *Cancer* 2011 ; 117 : 5112-20
134. Osarogiagbon RU, Phelps G, McFarlane J, Bankole O : Causes and consequences of deviation from multidisciplinary care in thoracic oncology. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 : 510-6
135. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE : Factors associated with adherence to chemotherapy guidelines in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012 ; 75 : 255-60

136. Rich AL, Tata LJ, Stanley RA *et al.* : Lung cancer in England : Information from the National Lung Cancer Audit (LUCADA). *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 16-22
137. van der Drift MA, Karim-Kos HE, Siesling S *et al.* : Progress in Standard of Care Therapy and Modest Survival Benefits in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Patients in the Netherlands in the Last 20 Years. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 291-8
138. Riaz SP, Luchtenborg M, Jack RH *et al.* : Variation in surgical resection for lung cancer in relation to survival : population-based study in England 2004-2006. *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 54-60
139. Rich AL, Tata LJ, Free CM *et al.* : How do patient and hospital features influence outcomes in small-cell lung cancer in England ? *Br J Cancer* 2011 ; 105 : 746-52
140. Freixinet JL, Varela G, Molins L *et al.* : Benchmarking in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 ; 40 : 124-9
141. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D *et al.* : Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma : clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 763-72
142. Damhuis RA, Schroten C, Burgers JA : Population-based survival for malignant mesothelioma after introduction of novel chemotherapy. *Eur Respir J* 2012 ; 40 : 185-9
143. Musk AW, Olsen N, Alfonso H *et al.* : Predicting survival in malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2011 ; 38 : 1420-4
144. Scherpereel A, Berghmans T, Lafitte JJ *et al.* : Valproate-doxorubicin : promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 129-35
145. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J *et al.* : Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma : an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 1541-9

Correspondance et tirés à part :

J.-P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : sculier@bordet.be

Travail reçu le 23 août 2012 ; accepté dans sa version définitive le 31 août 2012.