

112006151/1

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 151/1

ROLE DE L'AGE DANS LA PRISE EN CHARGE
DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DU CANCER
BRONCHIQUE PRIMITIF DANS LE SERVICE DE
PATHOLOGIE RESPIRATOIRE DU C.H.U. DE LIMOGES



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2006

Par

Stéphanie BOUTOT-EYLLIER

Née le 14 septembre 1978, à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD Président
Monsieur le Professeur MELLONI Juge
Monsieur le Professeur VERGNENEGRE..... Juge
Monsieur le Docteur DRUET-CABANAC Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur CHARMES..... Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSEESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOIGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ÉCONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Héléne
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie – Chirurgie Digestive
Biologie Cellulaire
Hématologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Biophysique et Médecine Nucléaire
Laboratoire Cytologie et Histologie
Biologie Cellulaire
Thérapeutique
Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

A Monsieur le Professeur BONNAUD
Professeur des Universités
Ancien Doyen de la Faculté de Médecine
Pneumologue des Hôpitaux
Chef de service de Pathologie Respiratoire

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de présider ce jury de Thèse.

Pour la valeur de l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de nos études,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur MELLONI

Professeur des universités

Pneumologue des Hôpitaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Pour vos qualités humaines et d'enseignement,

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur VERGNENEGRE

Professeur des universités

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail.

Pour l'originalité de votre enseignement,

Veillez trouver ici l'expression de ma très grande gratitude.

A Monsieur le Docteur CHARMES

Praticien Hospitalier

Chef de service

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce sujet, et pour votre disponibilité comme enseignant,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur DRUET-CABANAC

MCU-PH

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience, vos qualités humaines et professionnelles je vous suis extrêmement reconnaissante.

Votre disponibilité et votre rigueur ont permis la réalisation de ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de mes remerciements les plus respectueux.

A Madame le Docteur PONS et à Madame BOUMERICHE,

Je tiens à vous remercier de m'avoir accueilli, guidé et aider pour la réalisation de ce travail.

A mes amies, Marie-Hélène, Stéphanie et Florence.

A Nicole, Jean-Pierre, Laurent et Olivier,

Merci pour votre réconfort tout au long de ce travail.

A Maman et Papa,

Je leur suis éternellement reconnaissante pour leur présence et leur soutien sans faille durant mes études.

A Sandrine et Frederic,

Merci d'être toujours là ...

A David,

Les mots ne suffiraient pas, alors ...

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	10
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....	11
I. INTRODUCTION	15
INTRODUCTION.....	16
II. ETAT DE LA QUESTION.....	18
II.1 Le cancer primitif du poumon.....	19
II.1.1 <i>Epidémiologie</i>	19
II.1.1.1 Incidence	19
II.1.1.2 Mortalité.....	20
II.1.2 <i>Facteurs de risques</i> :.....	22
II.1.2.1 Le tabagisme	22
II.1.2.2 Tabagisme passif.....	22
II.1.2.3 Autres facteurs de risque.....	23
II.1.3 <i>Un cas particulier : la femme</i>	24
II.1.4 <i>Diagnostic</i>	25
II.1.4.1 Etape clinique [Vaylet, 2004]	25
II.1.4.2 Etapes radiologiques [Frija, 2004]	27
II.1.4.3 Etape biologique [Vaylet, 2004]	30
II.1.4.4 Etape histologique.....	30
II.1.4.5 Etape préthérapeutique.....	34
II.1.5 <i>Traitement et pronostic</i>	39
II.1.5.1 Pronostic [Guigay, 2004]	39
II.1.5.2 Les traitements	40
II.2 Le cancer bronchique du sujet âgé.....	44
II.2.1 <i>Les particularités diagnostiques en gériatrie</i>	44
II.2.2 <i>Les facteurs limitants</i>	46
II.2.3 <i>Traitement du cancer bronchique du sujet âgé</i>	47

II.2.3.1	CBNPC opérable (stade I, II, IIIa)	47
II.2.3.2	CBNPC avancés ou métastatiques (stade IIIb et IV)	48
II.2.3.3	CBPC	49
III.	OBJECTIFS	52
III.1	Objectif principal	53
III.2	Objectifs secondaires	53
IV.	METHODOLOGIE	54
IV.1	Type, durée et lieu d'étude	55
IV.2	Constitution de la population d'étude	55
IV.2.1	<i>Critères d'inclusions</i>	55
IV.2.2	<i>Critères d'exclusions</i>	55
IV.3	le recueil des données	55
IV.3.1	<i>la fiche de recueil</i>	56
IV.3.1.1	Données socio-démographiques	56
IV.3.1.2	Facteurs de risque	57
IV.3.1.3	Bilan du cancer du poumon	57
IV.3.1.4	Bilan clinique et paraclinique initial	57
IV.3.1.5	Prise en charge thérapeutique	59
IV.3.1.6	Evolution du patient	59
IV.3.2	<i>Déroulement pratique</i>	59
IV.4	methodologie statistique	60
V.	RESULTATS	61
V.1	Analyse descriptive	62
V.1.1	<i>Données sociodémographiques</i>	62
V.1.2	<i>Facteurs de risque</i>	62
V.1.3	<i>Les antécédents personnels ou familiaux de cancer</i>	62
V.1.4	<i>Bilan du cancer</i>	63
V.1.4.1	Modes de découverte	63
V.1.4.2	Histopathologie du cancer	64
V.1.4.3	Bilan d'extension et stade	64
V.1.5	<i>Bilan préthérapeutique</i>	66
V.1.6	<i>Prise en charge</i>	68
V.1.6.1	chirurgie	68

V.1.6.2	radiothérapie	70
V.1.6.3	chimiothérapie.....	70
V.1.6.4	Résumé des prises en charge thérapeutiques	71
V.1.6.5	facteurs de croissance hématopoïétiques	72
V.1.6.6	Les complications survenant au cours du traitement	72
V.1.7	<i>Evolution</i>	74
V.1.7.1	Evolution de la maladie	74
V.1.7.2	Prise en charge en soins palliatifs	74
V.1.8	<i>L'état aux dernières nouvelles</i>	74
V.2	Les sujets âgés de 70 ans ou plus.....	75
V.2.1	<i>Données sociodémographiques</i>	75
V.2.2	<i>évaluation gériatrique</i>	76
V.2.2.1	Données anthropométriques.....	76
V.2.2.2	<i>Le Performans Status-ECOG</i>	76
V.2.2.3	Les activités quotidiennes (ADL)	76
V.2.2.4	Score de Charlson	77
V.2.2.5	Données biologiques	77
V.2.2.6	Evaluation gériatrique standardisée (egs)	78
V.2.3	<i>La prise en charge thérapeutique en fonction de l'EGS</i>	78
V.2.3.1	Chirurgie de la tumeur	78
V.2.3.2	Radiothérapie	79
V.2.3.3	Chimiothérapie.....	80
V.2.3.4	Combinaisons des traitements.....	80
V.3	Analyse comparative des sujets de 70 ans ou plus aux sujets de moins de 70 ans..	81
V.3.1	<i>facteurs de risque et expositions</i>	81
V.3.2	<i>Bilan du cancer</i>	81
V.3.3	<i>Caractéristiques cliniques et biologiques</i>	82
V.3.4	<i>Prise en charge et évolution des patients</i>	83

VI. DISCUSSION **86**

VI.1	Rappel des principaux résultats	87
VI.2	Validité interne.....	88
VI.3	Validité externe.....	91
VI.3.1	<i>Caractéristique sociodémographique et tabagisme</i>	91

VI.3.2	<i>Le choix de l'age pour la constitution des sous échantillons</i>	91
VI.3.3	<i>Le choix des éléments de l'évaluation gériatrique</i>	92
VI.3.4	<i>prise en charge thérapeutique de première intention</i>	93
VI.4	Conclusion	94
VII.	REFERENCES	95
VIII.	ANNEXE	113
IX.	SERMENT D'HIPPOCRATE	118

LISTE DES ABBREVIATIONS

- ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire
ADH : Hormone Antidiurétique
ADL : Activities Daily Living
ASCO : American Society of Clinical Oncology
AUC : Area Under Curve
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BEH : Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CAV-EP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Cisplatine + Etoposide
CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CBP : Cancer Bronchique Primitif
CBPC : Cancer Bronchique à Petites Cellules
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIMO-2 : Classification Internationale des Maladies en Oncologie
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
DLCO : Capacité de Diffusion Intrapulmonaire de Monoxyde de Carbone
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGF : Epidermal Growth Factor
EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée
ET : Ecart Type
FRANCIM : Réseau français des Registres des Cancers
IADL : Instrumental of Activities Daily Living
IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer
InVS : Institut national de Veille Sanitaire
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MMS : Mini Mental Status
MNA : Mini Nutritional Assesment
NSE : Neuron-Specific Enolase
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé
p : significativité

PA : Paquet Année

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PORT : Postoperative Radiotherapy

PS : Performans Status

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SIME : Service de l'Information Médicale et d'Evaluation

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomodensitométrie par Emission de Positons

TTF-1 : Thyroid Transcriptor Factor 1

VEMS : Volume Expiré et Maximal au Cours de la 1^{re} Seconde de l'expiration forcée

¹⁸F-FDG : 2-¹⁸F-fluoro-2-déoxy-D-glucose

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau I : Nombre de nouveaux cas et incidence des cancers du poumon	19
Tableau II : Nombre de nouveaux cas et incidence des cancers du poumon	20
Tableau III : Nombre de décès et mortalité par cancers du poumon.....	21
Tableau IV : Nombre de décès et mortalité par cancers du poumon en Limousin, 2000 (source Registre des cancers du Limousin).....	21
Figure 1 : Cancer du poumon en France chez les femmes de 20 à 95 ans et plus, taux de mortalité standardisés et leurs intervalles de prédiction de 1975 à 2019 sur la population mondiale estimée par un modèle âge cohorte [Eilstein <i>et al.</i> , 2003].....	25
Tableau V : Classification histologique des carcinomes pulmonaires [World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer, 1999].....	33
Tableau VI : Classification TNM [Mountain, 1997].....	36
Tableau VII : Classification en stade [Trédaniel, 2004]	37
Figure 2 : Schéma de synthèse du déroulement pratique de l'étude.....	60
Tableau VIII : Distribution des localisations des antécédents personnel de cancer.....	63
Tableau IX : Distribution des différents signes cliniques au moment du diagnostic.....	63
Tableau X : Répartition histopathologique des CBNPC.....	64
Tableau XI : Distribution des différents examens réalisés lors du bilan d'extension.....	64
Tableau XII : Répartition des localisations métastatiques au moment du diagnostic.....	65
Tableau XIII : Répartition des différents stades.....	65
Tableau XIV : Constantes biologiques réalisées lors du bilan pré-thérapeutique.....	66
Figure 3 : Répartition par classe de l'index de masse corporelle.....	66
Figure 4 : Distribution de l'autonomie par classes.....	67
Tableau XV : Répartition du PS-ECOG par classes.....	67
Tableau XVI : Répartition des principales comorbidités.....	68

Figure 5 : Répartition par nombre de comorbidité.....	68
Figure 6 : Répartition des différents gestes de chirurgie curatrice.....	69
Figure 7 : Répartition des différents gestes de chirurgie exploratrice.....	69
Tableau XVII : Distribution des complications chirurgicales.....	69
Figure 8 : Répartition par organes cibles irradiés.	70
Tableau XVIII : dose moyenne par séquence, nombre moyen de séances et dose moyenne totale par organe cible.	70
Tableau XIX : Description des protocoles de première ligne de chimiothérapie.	71
Tableau XX : Combinaisons des différents traitements.....	71
Figure 9 : Répartition en fonction du nombre de complications.....	72
Tableau XXI : Répartition des complications digestives.....	72
Tableau XXII : Distribution des différentes complications hématologiques.....	73
Tableau XXIII : Répartition par site métastatique.	74
Figure 10 : Analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier.....	75
Tableau XXIV : Répartition en fonction du PS-ECOG chez les 70 ans ou plus.....	76
Tableau XXV : Répartition des patients selon leur autonomie chez les 70 ans ou plus.	76
Tableau XXVI : Répartition des principales comorbidités chez les 70 ans ou plus.	77
Figure 11 : Répartition par nombre de comorbidité chez les 70 ans ou plus.	77
Tableau XXVII : Données biologiques chez les 70 ans ou plus.	78
Tableau XXVIII : Répartition selon le groupe EGS chez les 70 ans ou plus.	78
Figure 12 : Répartition des patients opérés en fonction de l'EGS chez les 70 ans ou plus.	79
Figure 13 : Répartition des patients radiothérapés selon l'EGS chez les 70 ans ou plus.....	79

Tableau XXIX : Dose par séquence, nombre de séquences et dose totale reçue de radiothérapie selon l'EGS chez les 70 ans ou plus.....	79
Tableau XXX : Répartition par protocole de 1 ^{ère} ligne et par EGS chez les 70 ans ou plus....	80
Tableau XXXI : Combinaison des traitements en fonction de l'EGS chez les 70 ans ou plus.	80
Tableau XXXII : Descriptions et comparaisons des facteurs de risque et des expositions en fonction de l'âge.....	81
Tableau XXXIII : Caractéristiques du bilan du cancer et comparaisons en fonction de l'âge.	82
Tableau XXXIV : Caractéristiques cliniques, biologiques et comparaisons en fonction de l'âge.	83
Tableau XXXV : Prise en charge, évolution et comparaisons en fonction de l'âge.....	84
Figure 14 : Analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier en fonction de l'âge.....	85

I. INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer bronchique primitif (CBP) est un problème majeur de santé publique, dont le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans, tous stades confondus, de l'ordre de 12 %. En terme de mortalité, il représentait, en 2000, en France, la première cause de décès par cancer avec 27 164 décès (18,1 % de l'ensemble des décès par cancer). Il est le cancer masculin le plus fréquent dans le monde. Depuis 11 ans, son incidence continue d'augmenter de 3 % par an, en particulier chez la femme, suivant en cela l'évolution de l'épidémie tabagique [Remontet *et al.*, 2002]. Le principal facteur de risque du CBP retrouvé dans plus de 90 % des cas, est le tabac. On distingue 2 entités histologiques de CBP, les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers à petites cellules. Ces deux groupes ont des caractéristiques cliniques, thérapeutiques et pronostique différentes.

Le vieillissement d'une population va majorer le risque de survenue de cancer. En France, les plus de 70 ans représentaient, en 2001, une proportion de 23,1 % et les plus de 75 ans, 14,7 % de la population (INSEE, 2001). Les projections faites au niveau européen montrent que plus de la moitié des cancers surviendront, dans les années à venir, parmi cette population dont l'espérance de vie s'allonge. Le vieillissement des patients, pris en charge pour un cancer, pose de nombreux problèmes, que ce soit au diagnostic ou lors des traitements. Dans de nombreuses études, il a été retrouvé un retard au diagnostic et/ou des allègements thérapeutiques chez les plus âgés [Pignon, 2003]. Ces modifications du traitement n'étaient pas toujours explicables par le degré d'altération générale. La décision thérapeutique pour cette population est délicate, en raison de sa grande hétérogénéité. Chez les personnes cancéreuses dites « âgées », les variations interindividuelles sont très marquées mais l'âge, à lui seul, ne devrait pas être un critère de décision médicale.

Le Limousin reste une région particulière en raison de la structure d'âge de sa population. En 2001, la proportion de sujet âgé de plus de 70 ans était de 34,1 % et de 22,5 % pour les plus de 75 ans (INSEE 2001). Les données sur le cancer du poumon en Limousin sont analysées par le Registre des Cancers du Limousin. En 2000, le nombre de nouveaux cas enregistrés par le Registre, était de 288. Il se situait au 5^{ème} rang de l'ensemble des cancers. En terme de mortalité, en 2000 il était la 1^{ère} cause de décès par cancer, soit 15,1 % de l'ensemble des décès par cancer. Au CHU de Limoges, une majorité des CBP sont pris en charge dans le service de Pathologie Respiratoire (Pr BONNAUD). Afin de mieux appréhender et comprendre les facteurs qui influencent la prise en charge thérapeutique des

patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire (en particulier le rôle de l'âge), il a été réalisé une enquête dans le service de Pathologie Respiratoire du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2004.

II. ETAT DE LA QUESTION

II.1 LE CANCER PRIMITIF DU POUMON

II.1.1 EPIDEMIOLOGIE

II.1.1.1 Incidence

En France : grâce au réseau français des Registres des Cancers (FRANCIM), il a été montré que l'incidence du cancer du poumon a augmenté de façon constante au cours des 2 dernières décennies. Cette évolution le place au 2^{ème} rang chez l'homme et au 4^{ème} rang chez la femme. Cette augmentation est nettement plus marquée chez la femme même si le taux reste inférieur à celui des hommes. Entre 1978 et 2000, le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence chez l'homme était de + 0,58 % et de + 4,36 % chez la femme [Remontet *et al.*, 2002]. Le nombre de nouveaux cas avait évolué, entre 1980 et 2000, de 16 395 à 23 152 chez les hommes et de 1 629 à 4 591 chez les femmes, comme le montrent les tableaux I.

	1980	1985	1990	1995	2000
Nombre de nouveaux cas					
Homme	16 395	17 766	19 315	21 291	23 152
Femme	1 629	2 081	2 703	3 532	4 591
Incidence					
Homme	47,4	48,9	50,1	51,1	52,2
Femme	3,7	4,5	5,6	6,9	8,6

Incidence : pour 100 000 habitants

Tableau I : Nombre de nouveaux cas et incidence des cancers du poumon en France entre 1980 et 2000 (source FRANCIM).

En Limousin : le Registre Général des Cancers du Limousin, assure depuis 1998, la surveillance épidémiologique des cancers en Limousin. Les données recueillies résultent d'une active collaboration avec les laboratoires d'anatomopathologies, les départements d'information médicale, les caisses d'assurances maladies et de tous les médecins qui ont notifiés au registre des cas de cancers. En 2000, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon était en Limousin de 288 nouveaux cas et représentait la 2^{ème} localisation chez

l'homme et la 7^{ème} chez la femme. Les taux d'incidence standardisés étaient de 59,5 nouveaux cas pour 100 000 hommes et de 10,4 nouveaux cas pour 100 000 femmes. L'incidence chez les hommes était plus élevée que chez les femmes quelque soit l'âge. L'âge médian était de 66 ans chez les hommes et de 69 ans chez les femmes au moment du diagnostic. Le taux d'incidence maximum était situé entre 70 et 74 ans. Les résultats par département sont présentés tableau II.

Lieu	Sexe	Nombre de nouveaux cas	Taux brut d'incidence	Taux d'incidence standardisés (France)	Taux d'incidence standardisés (Europe)	Taux d'incidence standardisés (Monde)
Limousin						
	Homme	239	69,6	59,5	51,9	36,4
	Femme	49	13,3	10,4	9,4	6,7
Haute-Vienne						
	Homme	113	66,4	60,2	52,2	36,9
	Femme	24	13,0	10,7	9,8	6,9
Corrèze						
	Homme	73	64,7	54,4	48,6	33,8
	Femme	14	11,7	8,7	7,3	5,5
Creuse						
	Homme	53	87,5	65,1	55,9	39,1
	Femme	11	17,3	13,0	12,4	8,8

Taux pour 100 000 habitants

Tableau II : Nombre de nouveaux cas et incidence des cancers du poumon en Limousin, 2000 [source Registre des Cancers du Limousin].

II.1.1.2 Mortalité

En France : avec 27 164 décès, dont 83 % chez l'homme, ce cancer se situe au 1^{er} rang et constitue 18,1 % des décès par cancer. Les taux de mortalités standardisés étaient de 48,9 chez l'homme et de 7,5 chez la femme. Entre 1978 et 2000, le nombre de décès a évolué de 15 473 à 22 649 chez les hommes et de 1 997 à 4 515 chez les femmes comme le montrent les tableaux III [Remontet *et al.*, 2002].

	1980	1985	1990	1995	2000
Nombre de décès					
Homme	15 473	16 834	18 469	20 549	22 649
Femme	1 997	2 367	2 873	3 564	4 515
Mortalité					
Homme	42,7	44,2	45,6	47,2	48,9
Femme	3,8	4,3	5,1	6,1	7,5

Mortalité: pour 100 000 habitants

Tableau III : Nombre de décès et mortalité par cancers du poumon en France entre 1980 et 2000 (source FRANCIM).

En Limousin : en terme de mortalité, le cancer du poumon représentait en 2000 la 1^{ère} cause de décès par cancer, avec 357 décès, soit 15 % de l'ensemble des décès par cancer. Il constituait la 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'homme (19,9 % des décès). Il existait des disparités infra régionales avec une sur représentation des décès chez l'homme en Creuse et chez la femme en Corrèze. La répartition des décès et des taux de mortalité sont présentés dans le tableau IV.

Lieu	Sexe	Nombre de Décès	Taux brut de mortalité	Taux de mortalité standardisés (France)	Taux de mortalité standardisés (Europe)	Taux de mortalité standardisés (Monde)
Limousin						
	Homme	294	85,6	75,8	60,1	41,1
	Femme	63	17,1	12,2	9,5	6,5
Haute-Vienne						
	Homme	133	78,2	74,5	56,7	38,4
	Femme	30	16,3	12,1	8,7	6,0
Corrèze						
	Homme	93	82,4	71,3	57,1	38,4
	Femme	23	19,2	14,2	12,2	8,4
Creuse						
	Homme	68	112,3	87,4	73,8	52,3
	Femme	10	15,8	9,0	7,0	4,6

Taux pour 100 000 habitants

Tableau IV : Nombre de décès et mortalité par cancers du poumon en Limousin, 2000 [source Registre des cancers du Limousin)].

Ces données illustrent une des particularités du cancer du poumon qui est l'existence d'un rapport « mortalité sur incidence » proche de 1.

II.1.2 FACTEURS DE RISQUES :

II.1.2.1 Le tabagisme

Depuis les études épidémiologiques sur le cancer du poumon, le tabac est un facteur de risque indiscutable [Doll et Hill ; Winder et Graham, 1950]. La fraction attribuable au tabagisme dans la survenue des cancers bronchiques est évaluée à 91,0 % chez l'homme et à 56,8 % chez la femme. Actuellement on ne peut plus parler de seuil de consommation en dessous duquel le risque n'existerait pas [Fielding et Phenow, 1988]. Le risque lié au tabac augmente bien sur avec le volume quotidien de la consommation, mais le facteur majeur pour le risque cancérigène est la durée d'exposition au risque. Des études américaines [Thun *et al.*, 2000] et européennes [Simonato *et al.*, 2001] mettent particulièrement bien en évidence cette relation entre durée et risque. En effet, l'excès de risque est proportionnel à la dose mais surtout à la durée. Ainsi, doubler la dose double le risque mais doubler la durée revient à multiplier l'excès de risque par 16 à 32. Il apparaît clairement que l'augmentation du risque est linéaire avec celle de la dose quotidienne, tandis que l'augmentation de la durée de la consommation tabagique engendre une croissance exponentielle du risque.

Au rôle prépondérant de la durée du tabagisme, s'ajoute l'effet propre de l'âge de début de l'intoxication tabagique. Il apparaît naturel de penser qu'une exposition précoce de l'arbre bronchique, aux différents éléments toxiques de la fumée du tabac, augmente le risque de survenue du cancer. De ce fait, la précocité de l'âge du début de l'exposition au tabac s'ajoute à l'effet de la durée de celle-ci (après ajustement sur la durée et la consommation cumulée). Le risque de cancer du poumon augmente alors de 2,3 chez l'homme et de 1,8 chez la femme chez les sujets ayant fumé avant l'âge de 15 ans par rapport à ceux qui ont commencé après 20 ans [Peto *et al.*, 2000]

II.1.2.2 Tabagisme passif

A l'heure actuelle, le tabagisme passif est considéré comme un facteur de risque du cancer du poumon. Il résulte de l'inhalation involontaire, par un sujet non fumeur, de la fumée

dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs fumeurs. C'est en 1981 qu'ont été publiées les premières études traitant de l'apparition d'éventuels cancers bronchiques primitifs chez des fumeurs passifs [Trichopoulos *et al.*, 1981]. Dès 1986, 2 rapports américains, l'un par l'administration du ministère de la santé [US Department of Health and Human Services, 1986], et l'autre par la National Academy of Sciences [National Research Council, 1986], concluaient déjà que le tabagisme environnemental pouvait être à l'origine de cancers bronchiques chez le non fumeur. La même année, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) avait énoncé que les observations effectuées à cette date sur les non fumeurs étaient compatibles avec un risque accru du fait du tabagisme passif [International Agency for Research on Cancer, 1986]. Cependant, la connaissance de la composition des différents courants de la fumée, ajoutée aux relations quantitatives entre la dose et l'effet que l'on connaît pour les carcinogènes, permettait déjà de conclure que le tabagisme passif exposait à un risque de cancer chez le non fumeur. Parmi les évaluations les plus récentes de l'intensité du risque cancérigène pour le poumon de l'exposition passive à la fumée de tabac, il faut individualiser, d'une part, celle publiée par Hackshaw *et al.* en 1997 [Hackshaw *et al.*, 1997], et d'autre part, celle publiée par l'Agence Californienne pour la protection de l'environnement (California EPA) sous l'égide du National Cancer Institute des Etats Unis [National Cancer Institute, 1999]. La première étude concluait à une augmentation de 26 % (IC_{95 %} : 7–47) du risque de cancer bronchique pour un non fumeur exposé à la fumée de tabac environnementale. La deuxième, quant à elle, retrouvait une augmentation de 20 % du risque de cancer chez le fumeur passif. L'existence d'une relation dose–effet a été démontrée. Elle se traduit par une augmentation du risque variant entre 17 % chez les hommes non fumeurs exposés à la fumée sur leur lieu de travail [Boffetta, 2002] et 23 % chaque fois que la consommation quotidienne du conjoint augmentait de 10 cigarettes [Hackshaw *et al.*, 1997].

Tenant compte de ces résultats, l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) a reconnu définitivement, lors d'une réunion d'expert en juin 2002, le rôle cancérigène pour le poumon du tabagisme passif [International Agency for Research on Cancer, 2004].

II.1.2.3 Autres facteurs de risque

Il existe d'autres facteurs de risques que le tabagisme (actif ou passif). Ils sont divers mais parmi eux, les facteurs de risques professionnels sont à connaître. Il s'agit de l'exposition professionnelle à des composés cancérigènes. Ceux déjà identifiés sont répertoriés, mais d'autres ne sont pas encore reconnus comme tel, imposant donc une vigilance de tous les

instants dans le milieu professionnel. En France, l'institut de veille sanitaire (InVS) estime que 2 731 à 6 051 nouveaux cas de cancers du poumon pourraient être liés à un facteur professionnel [Imbernon, 2003]. Le plus important et le plus incriminé d'entre eux est l'exposition à l'amiante. Cette exposition est retrouvée dans des secteurs d'activités variés tels que la production de matériaux contenant de l'amiante, les chantiers navals, mais aussi la plomberie, la mécanique automobile ... Les effets de l'amiante conjugués à ceux du tabagisme sont multiplicatifs pour le risque de cancer du poumon [Hammond, 1979]. Des facteurs de risques professionnels, autres que l'amiante, peuvent être à l'origine de cancer mais leur imputabilité reste difficile à préciser.

Des études sur d'autres facteurs de risques présumés sont en cours (race, pollution atmosphérique ou l'alimentation, ...).

II.1.3 UN CAS PARTICULIER : LA FEMME

Le Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire (BEH) 41–42 de l'année 2003 fait le point sur l'incidence et la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000 [Eilstein *et al.*, 2003]. Une augmentation nette de la mortalité due à ce cancer dans la population féminine au cours des 20 dernières années est mise en évidence et ceci devrait même s'aggraver pour les 20 prochaines années. En effet, dans la population féminine, l'incidence et la mortalité augmentent respectivement de + 4,5 % et de + 2,9 % par an. Chez la femme, on retrouve bien sûr comme facteur de risque principal le tabac. Face à cette augmentation constante de la mortalité par cancer du poumon chez les femmes en France, une étude a été réalisée afin d'obtenir des projections, pour 2019, du nombre de décès par cancer du poumon et des taux de mortalité, par classe d'âge et pour l'ensemble de la population. Ainsi, si nous représentons l'évolution de la mortalité pour la France (standardisée sur la population mondiale) sur la période étudiée (1975–2019), la tendance est une pente croissante comme le montre la figure 1.

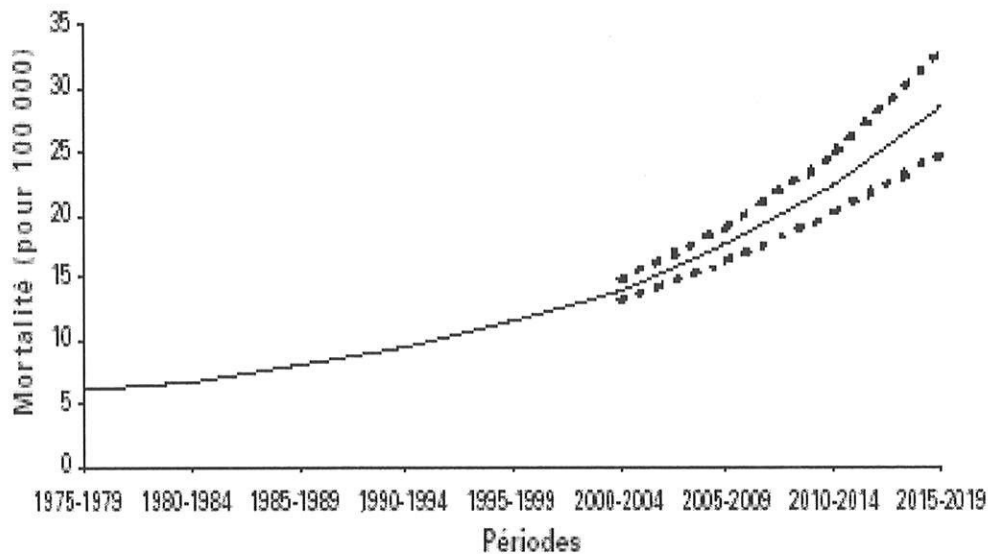


Figure 1 : Cancer du poumon en France chez les femmes de 20 à 95 ans et plus, taux de mortalité standardisés et leurs intervalles de prédiction de 1975 à 2019 sur la population mondiale estimée par un modèle âge cohorte [Eilstein *et al.*, 2003].

On peut noter un accroissement du taux de mortalité de 103 % entre 2000 et 2019. De ce fait, le nombre de décès prévisibles, par cancer du poumon chez les femmes, devrait atteindre 11 800 décès annuel vers 2015–2019 et dépasser la mortalité par cancer du sein actuellement 1^{ère} cause de décès par cancer chez la femme.

II.1.4 DIAGNOSTIC

II.1.4.1 Etape clinique [Vaylet, 2004]

Le diagnostic doit être évoqué devant des symptômes respiratoires peu spécifiques chez un patient le plus souvent tabagique. Tout d'abord la toux qui est souvent banalisée chez le tabagique car elle est rarement le motif de consultation, mais c'est lorsqu'elle devient importante ou quinteuse que le sujet prendra l'avis de son médecin. L'expectoration qui peut l'accompagner, est aussi habituelle dans la bronchite chronique du fumeur. La plupart du temps elle inquiète le sujet et l'amène à consulter lorsqu'elle devient abondante ou purulente. Certaines formes d'expectorations sont plus spécifiques d'un type de cancer, comme l'expectoration muqueuse abondante pour le carcinome bronchiolo-alvéolaire. L'hémoptysie, plus rare, mais qui inquiète plus rapidement le patient, est peu abondante et peut prendre différents aspects. Elle doit amener le médecin à pratiquer des explorations par endoscopie

même si la radiographie pulmonaire est normale. Si la fibroscopie est négative, dans le cas d'une hémoptysie chez un fumeur, des contrôles et un suivi régulier doivent être réalisés.

A coté de ces signes qui sont directement liés à la tumeur elle même, le diagnostic peut être évoqué devant d'autres manifestations en rapport avec l'extension loco-régionale de la tumeur ou en rapport avec l'extension métastatique. Le syndrome cave supérieur témoigne de la compression de la veine cave supérieure par la masse tumorale elle même ou par des adénopathies. Ce syndrome peut être évoqué devant des céphalées, des vertiges, des acouphènes, une cyanose de la face et l'œdème en pèlerine qui prend le visage et le cou. Il se rencontre essentiellement dans les cancers à petites cellules. La douleur est un symptôme fréquent et un motif de consultation. Elle nécessite la réalisation d'un examen radiologique lorsqu'elle est fixée et d'horaire inflammatoire. Certaines tumeurs entraînent des manifestations neurologiques par compression ou engainement des racines nerveuses ou des nerfs périphériques. Par exemple, on peut voir une dysphonie par atteinte du nerf récurrentiel gauche, ou bien un hoquet persistant ou une ascension de la coupole diaphragmatique sur un cliché pulmonaire si le nerf phrénique est atteint. Dans le syndrome de Pancoast Tobias, pour les tumeurs de l'apex, on retrouve une compression du plexus brachial avec des manifestations douloureuses de type radiculaire C₈-D₁ et l'atteinte du ganglion stellaire sympathique avec la destruction des deux premiers arcs costaux. L'altération de l'état général, avec l'amaigrissement, l'asthénie, un fébricule ou l'anorexie, peut être associé à une forme métastatique et de mauvais pronostic.

Les syndromes paranéoplasiques peuvent se rencontrer dans le cancer primitif du poumon. On les retrouve dans 10 % des cas et ils accompagnent essentiellement les carcinomes à petites cellules. Leur survenue peut être différée et précéder la révélation du cancer initial. Ils régressent après chirurgie curative mais réapparaissent en cas de rechutes [Honorat *et al.*, 1999]. Ces syndromes sont dus à la production par la tumeur d'un peptide dit hormone-like, ou par la production tumorale d'auto anticorps. Les plus fréquents sont l'hippocratisme digital acquis, le syndrome de Schwartz-Bartter avec sécrétion inappropriée d'ADH et l'hyponatrémie qui en résulte. On peut citer également l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (maladie de Pierre-Marie) qui associe douleur articulaire symétrique des poignets ou des genoux avec un hippocratisme digital et des troubles vasomoteurs.

Dans certains cas, les premières manifestations du cancer bronchique sont dues à une localisation métastatique. En effet, il peut être retrouvé d'emblée une localisation secondaire dans 50 % des cas de CBNPC et dans 70 % des cas de CPC [Bizieux *et al.*, 2003].

L'interrogatoire doit rechercher un tabagisme et préciser sa quantité, sa durée et son âge de début. On recherchera également une exposition professionnelle. On doit noter lors du premier examen clinique, le poids, afin d'évaluer un éventuel amaigrissement ainsi que les indices d'activités pour quantifier le retentissement de la maladie sur l'autonomie du patient.

II.1.4.2 Etapes radiologiques [Frija, 2004]

Imagerie standard et Tomodensitométrie (TDM)

Tout patient suspecté de cancer bronchique doit bénéficier d'une série d'examen radiologiques afin de préciser la nature et l'extension tumorale. La radiographie thoracique standard, avec des clichés de face et de profil, est réalisée devant tout symptôme évocateur. Même si elle est normale, elle doit être complétée par une tomodensitométrie thoracique avec des coupes sur les surrénales. La TDM thoracique est une des étapes obligatoires du bilan du cancer du poumon. Elle comprend l'injection d'un produit de contraste et associe des coupes médiastinales et parenchymateuses. Elle explore le foie et les surrénales de façon systématique par des coupes sus méso-coliques. Ces deux examens sont un temps essentiel du diagnostic initial et permettent également le suivi de l'évolution de la maladie. Sur les clichés radiologiques, standards ou TDM, on distingue les tumeurs périphériques et les tumeurs centrales qui ont chacune leurs caractéristiques radiologiques.

Les tumeurs périphériques ont des critères radiologiques propres et des modes de progression particuliers. Elles prennent l'aspect d'une opacité dont les contours sont très variables. Ils peuvent être réguliers ou irréguliers, arrondis ou lobulés, lisses ou spiculés. Le contenu est le plus souvent homogène. Le pronostic de ces tumeurs n'est pas dû à l'aspect radiologique mais à son histologie. Le diamètre moyen est de 1,9 cm et elles siègent le plus souvent dans les lobes supérieurs (72 %) majoritairement à droite (45 %). Elles sont plus souvent situées dans le segment dorsal ou apical (60 %) et sont cachées par la clavicule dans 22 % des cas [Shah *et al.*, 2003]. Pour les tumeurs périphériques, la tomodensitométrie a un rôle capital avant la réalisation de la fibroscopie car elle permet de déterminer leur topographie lobaire ou segmentaire. Grâce au TDM multicoupe, il est possible de mesurer la tumeur (en mm³), ce qui est beaucoup plus précis. Ceci permet d'affiner la surveillance en mesurant la variation de volume et le temps de doublement. Le temps de doublement d'une tumeur maligne varie entre 30 et 400 jours. C'est une caractéristique importante car lorsqu'on surveille un nodule isolé par TDM, et que son volume est stable pendant 2 ans, cela équivaut à

un temps de doublement de 730 jours. On peut alors dire qu'il est très probablement bénin. Le syndrome de Pancoast Tobias constitue une localisation particulière pour les tumeurs périphériques. Dans ce syndrome, le problème est d'évaluer par imagerie la sévérité de l'extension à la paroi avec l'atteinte osseuse. Il existe une lyse costale mais également, il peut y avoir un envahissement du canal rachidien cervical avec un risque de gravité majeur de compression médullaire. Pour rechercher l'ostéolyse à ce niveau, la tomодensitométrie et l'IRM sont supérieurs.

L'évaluation de l'extension ganglionnaire peut poser problème en TDM. Le seul critère fiable de malignité est le franchissement capsulaire, avec l'infiltration périganglionnaire, et l'infiltration de la graisse, qui constitue une carcinose médiastinale. La taille ou le volume du ganglion ne peuvent être considérés à eux seuls comme des critères de malignité. En effet, plus un ganglion est gros et plus le risque qu'il soit métastatique augmente. Mais un ganglion satellite d'une tumeur maligne peut être volumineux car il est inflammatoire. La description des adénopathies au TDM doit être prudente. Elle doit se limiter à la description des ganglions et ne pas en donner une interprétation en qualité de malin ou bénin. Un ganglion normal doit être plat et un ganglion qui grossit est le siège d'une pathologie. Cependant, on peut trouver des ganglions arrondis de 5 mm de diamètre qui seront malins malgré leur petit volume et des gros ganglions plats de 1,5 cm de haut qui seront bénins.

La tomодensitométrie est également utilisée pour obtenir une histologie tumorale. Lorsque la fibroscopie est négative, il est possible de réaliser une ponction biopsie percutanée à l'aiguille fine sous contrôle tomодensitométrique.

Tomодensitométrie par émission de positons (TEP)

Actuellement la stratégie diagnostique du cancer du poumon se voit bouleverser par l'utilisation de la tomographie par émission de positons. Le maximum de son intérêt est obtenu lorsqu'on l'associe à la tomодensitométrie [Vaansteenkiste et Stroobants, 2004]. Leur association est supérieure en terme de performance diagnostique qu'une tomодensitométrie seule ou qu'une TEP seule. Elle l'est aussi par rapport à une confrontation d'un examen tomодensitométrique et d'une TEP non réalisée simultanément [Lardinois *et al.*, 2003]. Il est montré que la TEP couplée à la tomодensitométrie améliore la localisation des foyers de fixations, notamment dans les régions ganglionnaires, en particuliers hilaires, mais aussi pour détecter les métastases à distance [Cheran *et al.*, 2004].

Quand les nodules pulmonaires font moins de 1 cm de diamètre, la sensibilité de la TEP est diminuée. Il existe des faux négatifs avec la TEP seule. Dans les tumeurs de type adénocarcinomes, plus la composante bronchiolo-alvéolaire est importante, moins la tumeur fixe le radio-traceur. Dans ce cas, la tomодensitométrie couplée à la TEP permet le diagnostic [Marom *et al.*, 2002]. Les faux positifs sont eux dus à des foyers inflammatoires non malin, comme l'histiocytose sinusale et tous les types de granulomes (tuberculose, sarcoïdose, ...). Grâce à la TEP, il n'est plus obligatoire de demander la confirmation histologique d'un nodule pulmonaire isolé de plus de 15 mm de diamètre qui ne fixe pas le radio-traceur mais oblige à une surveillance étroite de ce nodule pendant au minimum un an. En revanche, ceux qui ont moins de 10 mm de diamètre augmentent le risque de faux négatifs et imposent une plus grande prudence pour leur diagnostic par la TEP couplée à la TDM. Le TEP couplé la tomодensitométrie dans le bilan d'extension médiastinale des cancers pulmonaires non à petites cellules est supérieure à la TDM seule ou à l'IRM. La TEP couplée à la TDM est intéressante lorsqu'il n'y a pas de fixation médiastinale, ceci permet d'exclure avec une très grande probabilité un envahissement ganglionnaire et facilite l'indication chirurgicale [Gupta *et al.*, 2000]. Le suivi de la réponse au traitement d'un cancer du poumon est plus efficace avec la TEP [McDonald *et al.*, 2003]. Couplée à la TDM, la TEP paraît être l'examen le plus sensible pour détecter les récives à condition de laisser un délai de 2 mois après une chirurgie et un délai de 6 mois après une radiothérapie. La TEP permet également le bilan d'extension des cancers à petites cellules notamment en présence de syndrome paranéoplasique [Crotty *et al.*, 2001].

Malgré le coût de cet examen, elle permet des économies car elle affine la décision médicale. Elle permet de détecter des métastases non diagnostiquées par les autres examens d'imagerie et évite ainsi des interventions chirurgicales coûteuses et dans ce cas là inutiles. Associée à la tomодensitométrie la TEP permet de mieux adapter la thérapeutique et d'en contrôler son efficacité.

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Elle rejoint la tomодensitométrie et elle a les mêmes limites qu'elle pour définir le caractère néoplasique des adénopathies médiastinales [Webb *et al.*, 1991]. L'angiographie par IRM permet une étude plus précise des vaisseaux que la TDM. Elle reste le meilleur examen pour l'étude des tumeurs de l'apex car elle permet une exposition de cette région dans les meilleurs plans de l'espace [Freundlich *et al.*, 1996].

II.1.4.3 Etape biologique [Vaylet, 2004]

Il n'existe pas à proprement parler de signe biologique spécifique au cancer bronchique. Cependant il sera réalisé systématiquement au diagnostic un bilan à la recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hyponatrémie ou d'une hypercalcémie. Un bilan métabolique rénal complètera cette analyse pour préciser le terrain. En ce qui concerne la recherche des marqueurs tumoraux, elle n'a pas d'intérêt pour le diagnostic, mais ils sont plus utilisés dans le suivi de la maladie. La NSE a une valeur pronostique dans le cancer à petites cellules. Elle est élevée dans plus de 70 % des CBPC et son taux est assez bien corrélé avec l'extension de la maladie. Le Cyfra 21-1 a une valeur pronostique indépendante dans le CBNPC, et est élevé dans les carcinomes épidermoïdes. L'ACE est lui plus fréquemment augmenté dans les adénocarcinomes ou en présence de métastases hépatiques [Société de Pneumologie de Langue Française, 1997].

II.1.4.4 Etape histologique

Les moyens d'obtention du diagnostic histologique [Vaylet, 2004]

Le diagnostic de pathologie néoplasique peut être évoqué par la clinique et l'imagerie, mais il doit être confirmé par une preuve cytologique et histologique afin de préciser le type de cancer. Les données anatomopathologiques sont fondamentales car elles sont à la base de l'orientation thérapeutique. La stratégie du diagnostic histologique est fonction de la situation tumorale [Ninane et Bosschaerts, 1998]. L'examen clé est l'endoscopie bronchique. Pour les tumeurs périphériques, l'endoscopie peut ne pas être suffisante et le diagnostic sera alors obtenu par l'analyse de prélèvements réalisés par voie transthoracique [Diaz-Gimenez, 1998]. La chirurgie peut être aussi un moyen diagnostique. Il peut s'agir, selon les localisations tumorales, d'une médiastinoscopie, d'une thoracoscopie voire d'une thoracotomie. Dans certains cas, lorsque la masse tumorale n'est pas accessible facilement, l'histologie peut être obtenue par des prélèvements réalisés sur des localisations métastatiques viscérales ou ganglionnaires.

L'endoscopie souple permet actuellement, une exploration étendue de l'arbre bronchique et même de ses divisions les plus distales [Baldeyrou, 2000] et reste l'examen indispensable au diagnostic du CBP. En respectant les contres indications et les

recommandations de bonne pratique, il est bien toléré par les patients après anesthésie locale [British Thoracic Society, 2001]. Après un temps d'observation de l'ensemble de l'arbre bronchique et de la zone suspectée, des prélèvements sont réalisés sous contrôle de la vue. Ces prélèvements peuvent être faits sous forme de biopsies à la pince, de brossages, de lavages bronchiques ou de ponctions trans-bronchiques. Si la tumeur est plus périphérique et non accessible à l'endoscopie simple, il est possible de réaliser cet examen sous amplificateur de brillance. Ceci permet de guider les instruments dans les bonnes bronches segmentaires et sous segmentaires [Fabre *et al.*, 1988]. Enfin, l'endoscopie permet de rechercher d'éventuelles localisations secondaires endo-bronchiques, grâce à l'utilisation d'endoscope capable de détecter et d'analyser les zones d'auto-fluorescence bronchique correspondant à des lésions précoces de type micro invasif ou *in situ* [Sutedja *et al.*, 2001].

Les grands types anatomopathologiques [Validire, 2004]

La définition anatomopathologique des différents types histologiques du cancer du poumon repose sur la classification adoptée conjointement en 1999 par l'OMS et l'Association Internationale d'Etude du Cancer du Poumon (IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer) [Brambilla ; Travis, 2002]. Les quatre principaux types histologiques des cancers du poumon sont :

1 - Carcinome épidermoïde

Ils représentaient 50 % des tumeurs pulmonaires mais sont en diminution. Ce sont des tumeurs épithéliales malignes avec différenciation malpighienne. Ils sont plus ou moins bien différenciés selon que la kératinisation est présente ou non. La classification OMS individualise quatre sous groupes (papillaires, à cellules claires, à petites cellules et basaloïde qui est différent du basaloïde à grandes cellules, de plus mauvais pronostic).

2 - Adénocarcinome

Ils tendent à devenir le sous-type prédominant notamment en raison des modifications du tabagisme et de l'augmentation du tabagisme féminin. Il s'agit de tumeurs malignes épithéliales d'architecture glandulaire et/ou avec micro sécrétion intra cytoplasmique. Ils sont le plus souvent polymorphes avec coexistence de différents types d'architectures. On distingue

cinq sous types (acineux, papillaire, bronchiolo-alvéolaire, solide et mixte). Dans la nouvelle classification, le carcinome bronchiolo-alvéolaire est défini comme une prolifération tumorale de cellules mucineuses et non mucineuses, maligne, se développant à la surface des alvéoles, sans réaction stromale, ni infiltration des parois inter alvéolaires dont la vascularisation et le réseau élastique sont préservés. Ceci implique que ce type de carcinome est une tumeur non infiltrante et donc « *a priori* » de bon pronostic puisque sans pouvoir métastatique. Le diagnostic définitif de ce type histologique ne peut être fait que sur une pièce de résection chirurgicale afin d'éliminer la présence d'un contingent invasif, au sein de la masse tumorale. La reconnaissance du caractère primitif d'un adénocarcinome pulmonaire se fait grâce au TTF-1. Ce marqueur cellulaire est exprimé dans 85 % des adénocarcinomes pulmonaires primitifs mais dans aucun adénocarcinome métastatique, à l'exception de certaines formes de cancers thyroïdiens.

3 - Tumeurs neuroendocrines malignes

Les tumeurs neuroendocrines justifient leur regroupement clinique et pronostique mais sont éclatées à différents niveaux dans la classification. Leur diagnostic repose sur leur aspect morphologique évocateur, la taille des cellules, le nombre de mitoses et la présence éventuelle de nécrose. Elles sont constituées par :

- Les tumeurs carcinoïdes typiques.
- Les tumeurs carcinoïdes atypiques.
- Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules.
- Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules.
- Les carcinomes non à petites cellules avec différenciation neuroendocrine.

4 - Les carcinomes à grandes cellules

C'est un diagnostic d'exclusion qui comporte outre la catégorie "sans autre indication" cinq sous types :

- Neuroendocrines à grandes cellules.
- Basaloïde.
- Lymphoépithéliale.
- A grandes cellules claires.
- A grandes cellules rhabdoïdes.

Le tableau V reprend la classification histologique des carcinomes pulmonaires.

LESIONS PRE-INVASIVES	
Dysplasie épithéliale/Carcinome <i>in situ</i> Hyperplasie atypique adénomateuse Hyperplasie neuroendocrine diffuse idiopathique	
TUMEURS MALIGNES	
Carcinome épidermoïde	
Variante :	Papillaire A cellules claires A petites cellules Basaloïde
Carcinome à petites cellules	
Variante :	Carcinome à petites cellules composite
Adénocarcinome	
	Acineux Papillaire Bronchiolo-alvéolaire Non mucineux (clara/pneumocyte type II) Mucineux Mixte mucineux/non mucineux ou intermédiaire Adénocarcinome solide à sécrétion mucineuse Adénocarcinomes mixtes Variante : Bien différencié de type fœtal Mucineux ("colloïde") Cystadénocarcinome mucineux A cellules en bague à chaton A cellules claires
Carcinome à grandes cellules	
Variante :	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite Carcinome basaloïde Carcinome de type lympho-épithélial Carcinome à cellules claires Carcinome à grandes cellules de phénotype rhabdoïde
Carcinome adéno-squameux	
Carcinomes pléomorphes, sarcomatoïdes ou avec des éléments sarcomateux	
	Carcinome à cellules fusiformes et/ou géantes Carcinome pléomorphe Carcinome à cellules fusiformes Carcinome à cellules géantes Carcinosarcome Blastome pulmonaire Autres
Tumeur carcinoïde	Carcinoïde typique Carcinoïde atypique
Carcinome de type salivaire	Carcinome muco-épidermoïde Carcinome adénoïde kystique Autres
Carcinomes inclassables	

Tableau V : Classification histologique des carcinomes pulmonaires [World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer, 1999].

II.1.4.5 Etape préthérapeutique

Bilan d'extension du cancer [Trédaniel *et al.*, 2004]

Cette étape détermine le stade clinique de la tumeur et permet d'évaluer l'état général et la fonction respiratoire du patient.

L'examen clinique et l'interrogatoire constituent le point de départ de cette évaluation, car en fonction des données recueillies, on orientera notre choix vers certains examens complémentaires. A savoir que chez un patient asymptomatique, il sera tout de même retrouvé des localisations métastatiques dans 2,5 à 5,0 % des cas [Spiro *et al.*, 2002]. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon controlatéral, le foie, le cerveau, le squelette et les glandes surrénales [Quint *et al.*, 1996].

Le bilan d'extension reste un sujet délicat, d'autant plus que pour le cancer du poumon, il n'a pas été démontré un allongement de survie chez les patients ayant des examens systématiques par rapport à ceux où les examens sont guidés par la présence de signes cliniques. D'autre part, la recherche de métastases à distance permet d'améliorer la qualité de vie en épargnant une intervention chirurgicale inutile dans les cas où elle serait positive.

A l'avenir, on devrait aboutir à une attitude standardisée grâce à l'utilisation de la tomographie à émission de positons qui permet en un seul examen l'exploration quasi complète de l'ensemble de l'organisme [Rohren *et al.*, 2004] Tous ces progrès techniques et les avancées thérapeutiques devraient justifier plus facilement la réalisation de ce bilan car il ne peut être légitime d'imposer une intervention chirurgicale, ou même une radiothérapie, à un patient dont le caractère localisé du cancer n'aurait pas été confirmé. Nous avons déjà vu dans l'étape radiologique les différents examens d'imagerie disponibles et surtout les prometteuses avancées diagnostiques de la TEP au ^{18}F -FDG.

La présence de signes cliniques ou biologiques à l'examen initial, justifie la pratique d'examen. Ceci montre tout l'intérêt d'un interrogatoire minutieux et d'un examen clinique exhaustif. La majorité des patients symptomatiques au diagnostic seraient atteints d'une forme avancée [American Thoracic Society et European Respiratory Society, 1997].

La probabilité d'une atteinte cérébrale en l'absence de signe clinique est faible [Kormas *et al.*, 1992]. Mais il est montré également que l'absence de signe neurologique n'exclue pas totalement la possibilité d'une atteinte cérébrale [Ferrigno et Buccheri, 1994]. En pratique, il apparaît nécessaire de faire pratiquer une IRM cérébrale à tout patient susceptible de bénéficier de l'exérèse chirurgicale de leur cancer du poumon ou si le scanner retrouvait une

lésion cérébrale unique pouvant également bénéficier d'un traitement neurochirurgical [Earnest *et al.*, 1999].

L'exploration hépatique peut être faite par l'échographie, le scanner ou l'IRM. L'échographie reste l'examen de débrouillage. En cas de suspicion de métastase, elle est suivie d'un scanner avec injection de produit de contraste. L'IRM serait l'examen de choix pour caractériser une métastase hépatique mais sa faible disponibilité explique sa rare utilisation en pratique [Mahfouz *et al.*, 1996].

L'exploration des surrénales s'effectue grâce aux coupes abdominales sus-mésocoliques systématiques lors du scanner multi-coupe qui explore la tumeur bronchique initiale. Le diagnostic différentiel avec une hypertrophie bénigne de la glande se fait grâce à l'IRM, beaucoup plus sensible et spécifique dans cette indication que le scanner [Schwartz *et al.*, 1998].

L'examen de choix pour la recherche de localisations osseuses est la scintigraphie osseuse car elle permet en une seule fois l'exploration de l'intégralité du squelette. Sa valeur prédictive négative est de 90 % en l'absence d'anomalie clinique [Silvestri *et al.*, 2003]. Il sera également nécessaire d'obtenir une histologie de cette localisation si elle est le seul obstacle à la chirurgie curative du cancer.

Classification TNM et stades [Trédaniel^a, 2004]

La classification TNM, modifiée en 1997 [Mountain, 1997], est reconnue et utilisée de façon universelle. Elle permet de standardiser la description des situations pathologiques, d'en refléter le pronostic, d'en orienter la thérapeutique et de faciliter la recherche clinique et la comparaison des résultats [Leong *et al.*, 1999]. Cette classification est représentée tableau VI. Elle est applicable à tous les cancers bronchiques, et pourtant on l'utilise volontiers pour les cancers non à petites cellules alors que les cancers à petites cellules sont classés de façon dichotomique en cancers localisés au thorax et cancers diffus quand ils sont métastatiques.

Tumeur primitive (T)

TX : tumeur qui ne peut être évaluée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou le lavage bronchique mais non détectable en endoscopie ou par imagerie

T0 : absence de tumeur primitive

Tis : carcinome *in situ*

T1 : tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou la plèvre viscérale, sans mise en évidence par l'endoscopie d'une extension plus proximale qu'une bronche lobaire (c'est-à-dire sans atteinte d'une bronche principale)

T2 : tumeur présentant l'un quelconque de ces critères de taille ou d'extension :

- taille supérieure à 3 cm dans sa plus grande dimension
- extension à une bronche principale 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 qui s'étend à la région hilare mais respecte une partie du poumon

T3 : - tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit directement l'une des structures suivantes : paroi thoracique (ce qui inclut les tumeurs de l'apex), diaphragme, plèvre médiastinale, feuillet pariétal du péricarde
- tumeur dans une bronche principale à moins de 2 cm de la carène mais sans l'envahir
- atélectasie ou pneumopathie obstructive de tout le poumon

T4 : - tumeur, quelle que soit sa taille, envahissant l'une des structures suivantes: médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, carène, œsophage, corps vertébral

- tumeur accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique malin
- tumeur associée à la présence de nodule(s) tumoral(aux) situé(s) dans le même lobe pulmonaire (homolatéral) que la tumeur primitive

Ganglions régionaux (N)

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

Métastase(s) (M)

MX : la présence de métastase à distance ne peut être évaluée à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance; la présence de nodules tumoraux métastatiques situés dans le même poumon que la tumeur primitive, mais dans un autre lobe qu'elle, la fait classer M1.

Lorsque la classification est établie avant un acte chirurgical, à l'aide des moyens cliniques et d'imagerie, elle est qualifiée de clinique (clinical) et précédée d'un « c ». Si le malade est opéré, la classification établie par le pathologiste sur la pièce opératoire est qualifiée de pathologique (pathological) et précédée d'un « p ».

Tableau VI : Classification TNM [Mountain, 1997].

La classification en stade est présentée tableau VII. Cette répartition en stade permet d'établir des groupes particuliers par la similitude des traitements et de l'espérance de vie des patients.

- **Le stade I** regroupe les patients chez qui on n'a retrouvé aucune certitude d'atteinte ganglionnaire régionale ni métastase à distance. Ce sont eux, les meilleurs candidats à une exérèse chirurgicale. Au sein de ce groupe on différencie deux sous groupes, le IA qui rassemble les sujets qui ont la plus petite tumeur possible, soit T1N0M0, avec le meilleur pronostic, et le stade IB représenté par des patients ayant une tumeur de type T2N0M0 de moins bon pronostic.

- **Le stade II** est avant tout le stade de l'atteinte ganglionnaire, limitée aux adénopathies intra pulmonaires localisées à l'intérieur de la ligne de réflexion de la plèvre, avec des ganglions intaparenchymateux, péri bronchiques, ou hilaires. Il reste tout de même chirurgical et est également divisé, comme le stade I, en deux sous groupes en fonction du pronostic.

- **Le stade III** correspond à la catégorie des cancers localement avancés. La première partie, stade IIIA, est encore considérée comme un stade chirurgical car, anatomiquement, le malade est encore opérable. La deuxième partie, IIIB, n'offre plus de possibilité chirurgicale, car les tumeurs sont plus grosses et/ou mal situées (T4), et d'autre part, elles s'accompagnent d'adénopathies médiastinales controlatérales ou d'adénopathies scaléniques ou sus claviculaires.

- **Le stade IV**, comme pour toutes les localisations tumorales, est défini par la présence d'une ou plusieurs localisations métastatiques.

STADE	SOUS-GROUPES TNM	STADE	SOUS-GROUPES TNM
0	Carcinome <i>in situ</i>	III B	T4 N0 M0
I A	T1 N0 M0		T4 N1 M0
I B	T2 N0 M0		T4 N2 M0
II A	T1 N1 M0		T1 N3 M0
II B	T2 N1 M0	T2 N3 M0	T3 N3 M0
	T3 N0 M0	T4 N3 M0	
III A	T3 N1 M0	IV	Tx Nx M1
	T1 N2 M0		
	T2 N2 M0		
	T3 N2 M0		

Tableau VII : Classification en stade [Trédaniel, 2004]

Evaluation du patient [Bergeron, 2004]

Les patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire du fait de leur âge et du tabagisme, présentent une fréquence double à celle retrouvée dans la population générale, de morbidités notamment cardiovasculaires et respiratoires [Janssen-Heijnen *et al.*, 1998]. L'objectif du bilan pré thérapeutique est d'apprécier les risques encourus par le patient pendant et après le traitement que se soit de la chirurgie, de la radiothérapie, et/ou de la chimiothérapie.

L'évaluation de la fonction respiratoire est essentielle et obligatoire avant tout geste chirurgical, et avant une irradiation curative thoracique. La présence de symptômes de bronchite chronique doit conduire à la mise en place d'un traitement spécifique (aérosols, kinésithérapie...) afin que l'évaluation fonctionnelle respiratoire puisse se faire chez un patient au meilleur de sa condition. L'étude spirométrique va permettre de mesurer le VEMS (volume expiré maximal au cours de la première seconde de l'expiration forcée), qui semble être le meilleur paramètre permettant de prévoir les complications chirurgicales après résection pulmonaire [Bolliger et Perruchoud, 1998]. Le VEMS doit être supérieur à 80 % de la valeur théorique pour que le traitement chirurgical puisse avoir lieu sans autres évaluations. La mesure de la diffusion intra pulmonaire du monoxyde de carbone ou DLCO est complémentaire de celle des débits expiratoires. Elle est particulièrement indiquée si un VEMS normal contraste avec l'existence d'une dyspnée d'effort et/ou la constatation radiologique d'une pathologie pulmonaire infiltrative. Une DLCO supérieur à 80 % de la théorique s'accompagne d'un taux très limité de complications pulmonaires post opératoires [Ferguson *et al.*, 1988].

En ce qui concerne la fonction cardiaque, tout patient ayant des antécédents cardiaques ou avec des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de diabète et/ou d'insuffisance rénale doit bénéficier d'explorations cardiologiques (ECG, échographie cardiaque et coronarographie si besoin).

Le tabagisme poursuivi est un facteur de risque de complication postopératoire, et son arrêt plusieurs semaines avant la chirurgie, aurait un effet inverse. Un diabète doit être recherché surtout s'il est nécessaire d'utiliser des corticoïdes dans la thérapeutique. L'insuffisance rénale est évaluée par le dosage de la créatinémie et surtout par le calcul de la clairance de la créatinine. Elle nécessitera une adaptation des drogues si une chimiothérapie est indiquée. L'altération de l'état général avec un amaigrissement supérieur à 10 % du poids habituel, et un indice d'activité réduit, sont corrélés à un mauvais pronostic du cancer. Il est

également essentiel de rechercher d'éventuels foyers infectieux profonds avant de débiter une chimiothérapie.

L'autonomie du patient doit être évaluée de façon rigoureuse. Le *performans status* permet une approche de la qualité de l'autonomie. Il peut être calculé selon l'échelle ECOG (de 0 à 5) ou selon celle de Karnofsky (de 10 % à 100 %). D'autres indicateurs viennent compléter cette évaluation [Birim *et al.*, 2003]. L'âge à lui seul ne doit pas être un facteur limitatif pour le traitement [Smetana, 1999].

II.1.5 TRAITEMENT ET PRONOSTIC

II.1.5.1 Pronostic [Guigay, 2004]

Le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire est trop souvent tardif puisqu'il est porté à un stade inopérable dans 66 % des cas. Le pronostic global de ce type de cancer reste péjoratif avec une survie à cinq ans inférieure à 15 %, tous stades confondus.

Pour les CBNPC, le facteur pronostic essentiel est la possibilité ou non d'une exérèse chirurgicale. Chez les malades opérés, les données anatomopathologiques d'envahissement vasculaire et lymphatique sont des facteurs de mauvais pronostic. L'âge élevé est un sujet de controverse. A l'inverse, un âge de survenue de cancer inférieur à 40 ans est décrit comme péjoratif car il est associé fréquemment à des stades avancés [Natali *et al.*, 1991].

Les CBPC ont une évolution qui leur est propre. Du fait de leur temps de doublement court, le pronostic vital du patient est rapidement engagé en l'absence de chimiothérapie. Bien que la majorité des malades répondent au traitement, 80 % des patients rechutent dans les deux ans qui suivent le diagnostic. Pour ce type de cancer, le facteur pronostic indépendant est le stade de la maladie, avec une survie médiane estimée à 15 mois pour les formes localisés et à 7 mois pour les formes diffuses. Pour les formes localisées, les facteurs de « bon pronostic » sont un bon *performans status*, élément majeur là aussi, l'âge inférieur à 60 ans, le sexe féminin et un taux de LDH sérique normal au moment du diagnostic [Paessmans *et al.*, 2000].

II.1.5.2 Les traitements

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

Au moment du diagnostic, 20 % des patients sont en stade I ou II, 20 à 30 % en stade IIIa ou IIIb et le reste sont en stade IV [Bizieux *et al.*, 2003].

1 - Les CBNPC opérables [Gossot, 2004]

Pour les stades I, II ou IIIa la chirurgie est le traitement de première intention. Il est réalisé, selon l'extension, une lobectomie ou une pneumonectomie, exérèses dites larges et opposées aux exérèses restreintes qui sont la segmentectomie ou la résection cunéiforme également appelée « Wedge ». Les exérèses larges sont supérieures aux autres en termes de récurrence locale et de survie [Ginsberg *et al.*, 1995]. Sur le plan carcinologique, les lobectomies sont équivalentes aux pneumonectomies. Les premières sont préférables en terme de mortalité et de morbidités précoces et tardives. La mortalité globale des lobectomies pulmonaires pour cancer est de 2 à 6 %. La mortalité des pneumonectomies est comprise entre 4 à 10 %. Les principales complications sont l'hémorragie postopératoire nécessitant une reprise chirurgicale dans 5 % des cas et l'empyème de la cavité de pneumonectomie. Son incidence varie entre 5 et 12 % [Deschamps *et al.*, 1996]. Certaines tumeurs étendues aux organes de voisinages (T4) ou à la paroi thoracique (T3) peuvent être, de nos jours, prise en charge par la chirurgie. L'envahissement localisé d'une ou plusieurs cotes n'est pas une contre indication à la chirurgie. L'envahissement du péricarde est traitée par une péricardectomie partielle suivit d'une reconstruction par une prothèse. Parmi les gros vaisseaux du médiastin, l'envahissement complet de l'aorte reste une contre indication chirurgicale. La chirurgie seule aboutit à un taux de survie à 5 ans, de 63 % seulement, pour le stade T1N0M0. [Mountain, 1997].

La chimiothérapie adjuvante pourrait être une solution, mais celle ci n'a toujours pas démontré son intérêt tant en terme de rechute locale que de survie.

Une méta-analyse [Port Meta-analysis Trialist Group, 1998] et une étude canadienne [Okawara *et al.*, 2004] concluent que la radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée et qu'elle serait délétère sur les stades I et II. L'association radiothérapie chimiothérapie néo adjuvante n'apporte aucune amélioration en terme de survie qu'une chimiothérapie seule [Keller *et al.*, 2000].

2 - Les CBNPC non opérables : stades IIIb [Hennequin, 2004]

Les stades IIIb comprennent un groupe hétérogène de présentations cliniques qui sont inopérables du fait de l'extension locorégionale tumorale. Ils représentent 25 à 40 % des patients. C'est dans ce groupe que les approches thérapeutiques sont les plus diverses. Elles peuvent aller de l'abstention thérapeutique aux stratégies plus complexes qui associent ou pas radiothérapie et chimiothérapie.

La radiothérapie conventionnelle exclusive était le seul traitement de référence jusqu'aux années 1990. Le protocole standard était et reste l'application de 60 grays en 6 semaines à raison de 2Gy/jours, 5 jours par semaine. L'association séquentielle de la chimiothérapie à la radiothérapie apporte un bénéfice réel. Il existe différentes possibilités de combiner ces deux thérapeutiques et elles sont évaluées par différentes études. Une méta-analyse a confirmé un avantage limité mais significatif de la chimiothérapie associée à l'irradiation [Armstrong et McGybney, 2000]. Les résultats obtenus confirment un bénéfice absolu en survie de 3 % à 2 ans et de 2 % à 5 ans. La chimio-radiothérapie séquentielle apparaît donc comme une amélioration de la stratégie thérapeutique, mais elle reste modeste. En effet, les taux de survies observés sont de l'ordre de 20 à 25 % à 2 ans et restent inférieurs à 10 % à 5ans.

La chimiothérapie peut être utilisée à dose radio-sensibilisante pour améliorer la supra additivité de la combinaison radio/chimiothérapie. La radio sensibilisation améliore le contrôle local, mais le taux de dissémination métastatique reste identique et le gain en survie est de faible amplitude.[Schaake-Koning *et al.*, 1992]. Le traitement standard des CBNPC non opérables, utilise des doses cytotoxiques pour la chimiothérapie, de façon concomitante à la radiothérapie. Le schéma le plus utilisé associe cisplatine, etoposide et irradiation concomitante [Bonomi, 1992]. Des schémas moins agressifs associant carboplatine et etoposide oral ont été conçus pour les patients plus fragiles (amaigrissement important, fonction rénale altérée, ...).

3 - Les CBNPC métastatiques : stade IV [Trédaniel^b, 2004]

La chimiothérapie est la base du traitement pour les CBNPC métastatiques. Elle est plus efficace qu'un traitement symptomatique mais elle permet un gain de survie modeste et une amélioration de la qualité de vie qui est un critère majeur, vue que la survie à 20 mois des stades IV n'excède pas 6 %. [Souquet *et al.*, 1993].

Le cisplatine reste l'élément principal de cette chimiothérapie. L'association d'autres molécules au cisplatine est supérieure au cisplatine seul. Les monothérapies (vinorelbine, gemcitabine) donnent des résultats moins bons en terme de réponse mais restent assez proches en terme de médiane de survie de celles des associations. Elles peuvent être utilisées de préférence chez le patient âgé avec un indice de performance altéré. La chimiothérapie de seconde ligne peut être proposée aux patients qui gardent un bon indice de performance après l'échec ou la toxicité de la première ligne.

Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC)

En 1960, le British Medical Council a réalisé un essai comparant la chimiothérapie et la radiothérapie en terme de survie. Les durées de survie médiane s'élevaient à 199 jours pour la chirurgie et 300 jours en cas d'irradiation. Ces résultats pouvaient s'expliquer par le manque de performance du bilan d'extension réalisé à l'époque, mais ils témoignaient que pour ce type d'histologie, la chirurgie n'est pas indiquée en première intention.

La chimiothérapie multiplie par trois la survie des patients avec un taux de guérison de 5 à 10 % et une médiane de survie de 14 à 17 mois, avec 25 % de survie à 2 ans, et 6 à 10 % au delà de 30 mois. La chimiothérapie en première intention est une bithérapie à base de cisplatine et étoposide. La durée moyenne recommandée pour la chimiothérapie est de 4 à 6 cycles et il n'y a pas d'intérêt à poursuivre le traitement d'induction par une chimiothérapie d'entretien [Osterlind, 2001]. Lors de la première cure, la dose des produits cytotoxiques semble jouer un rôle sur la survie. La radiothérapie associée à la chimiothérapie de façon alternée ou concomitante, constitue le traitement standard des CBPC et permet une amélioration significative de la survie avec un bénéfice de 5,4 % à 3 ans. Il est souhaitable que cette radiothérapie soit la plus précoce possible par rapport au début de la chimiothérapie [Price, 2003]. La dose optimale est d'environ 45 grays et celle ci doit être délivrée de façon concomitante à la chimiothérapie. L'irradiation cérébrale prophylactique est une étape du traitement du CBPC chez les patients répondeurs complets au traitement d'induction. L'encéphale est un site privilégié des disséminations métastatiques.

Les formes disséminées représentent une partie importante des CBPC et relèvent d'une chimiothérapie exclusive. De nombreux essais ont montré la supériorité de la chimiothérapie sur le traitement symptomatique pour les formes disséminées [Agra *et al.*, 2004]. Les drogues utilisées sont les mêmes que pour les formes localisés. Cependant, ici, on

utilisera les bithérapies voire même des tri ou quadrithérapies qui donnent de meilleurs résultats avec une augmentation de la toxicité acceptable.

Le traitement symptomatique dans les CBP

Aux cotés des traitements agressifs vis à vis de la maladie, il faut y associer les moyens thérapeutiques qui assurent une prise en charge globale des patients. La radiothérapie peut être utilisée dans un but symptomatique à effet antalgique sur des métastases invalidantes (osseuse essentiellement, cérébrales et rarement hépatiques hyperalgiques). La corticothérapie a plusieurs effets. Elle diminuera la spasticité bronchique à composante inflammatoire, l'œdème cérébral en cas de localisation métastatique et aura même un effet antalgique à forte dose. Les antalgiques tiennent une part importante du traitement des CBP et doivent être largement utilisés. Dans la plupart des cas l'intensité des douleurs engendrées par le cancer nécessite l'utilisation des morphiniques. Les diphosphonates sont indiqués en cas de métastases osseuses pour leur effet préventif et curatif des hypercalcémies secondaires. Les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie seront contrôlés par diverses thérapeutiques selon leur modalité d'apparition. En fait, ce traitement symptomatique aura pour but de prendre en charge les effets secondaires de la maladie et des traitements.

Les espoirs de traitements

La recherche génétique a permis de connaître et de comprendre les anomalies génétiques à l'origine du développement des cancers bronchiques primitifs. La compréhension de ces anomalies, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques en offrant de nouvelles cibles pour les traitements. C'est le cas en particulier des récepteurs tyrosine-kinase des facteurs de croissances tumoraux dont l'activation entraîne une prolifération cellulaire anormale. Des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs sont en cours de développement. Certains comme l'IRESSA[®], administrables per os, font parti de protocoles d'essais thérapeutiques qui paraissent encourageants. L'herceptin[®] est un anticorps monoclonal humanisé, qui bloque l'activité d'un récepteur surexprimé dans 10 % des CBNPC. Cet anticorps, déjà utilisé dans le cancer du sein, est en cours d'évaluation dans le cancer du poumon. Une autre voie de recherche s'oriente vers les inhibiteurs de l'angiogénèse. Toutes ces voies de recherches sont un réel espoir dans le cancer du poumon

qui reste une maladie ou les thérapeutiques actuelles sont souvent insuffisantes en terme de guérison et de survie des patients.

II.2 LE CANCER BRONCHIQUE DU SUJET AGE

En 2006, un sujet de 70 ans a une espérance de vie de 15 ans si c'est une femme, et 12 si c'est un homme. Cependant, la vraie question est l'espérance de vie d'un patient précis pour lequel il est décidé de débiter un traitement. Dans le cancer du poumon, cette question est d'autant plus importante que les thérapeutiques sont agressives et que les taux de survie sont médiocres. Il est donc indispensable d'évaluer de façon globale, l'état du patient afin de lui assurer une survie dans des conditions de qualité de vie acceptables. Pour les patients âgés, certaines idées reçues sur leur fragilité, leur empêchent d'accéder aux examens, jugés trop contraignants. Elles limitent également le traitement par crainte de la iatrogénicité, et entraînent une prise en charge inefficace [Fentiman *et al.*, 1990].

II.2.1 LES PARTICULARITES DIAGNOSTIQUES EN GERIATRIE

Dès l'interrogatoire, nous pouvons être confronté à des difficultés du fait d'une surdité, fréquente chez les personnes d'un certain âge. Les troubles de mémoires peuvent parasiter le recueil de données. La durée de l'interrogatoire peut être un problème en soi, car il doit être suffisamment long pour être précis. De ce fait, il fatigue la personne âgée qui risque d'être troubl e et moins vigilante aux différentes questions. [Bouchon, 2004]

L'examen clinique est délicat du fait qu'à cet âge, un état polypathologique est fréquent. Il devient alors difficile d'interpréter la survenue d'un symptôme, qui pourrait être rattaché par erreur à une pathologie préexistante alors qu'en fait, il serait l'une des premières manifestations d'une nouvelle maladie. Par exemple, une dyspnée récente pourrait être rattachée à une origine cardiaque, en cas d'insuffisance cardiaque chronique, alors qu'elle serait en fait témoin d'une compression bronchique d'origine tumorale.

Le sujet âgé peut être fragilisé par certains nombres de facteurs. Ceux reconnus comme signes de fragilités peuvent être classés en différentes catégories :

- Les facteurs somatiques avec l'âge, les polyopathologies, les polymédications, la dénutrition et la perte musculaire, les troubles de la marche, les troubles sensoriels et les problèmes d'incontinence.
- Les facteurs cognitifs regroupant les démences et autres troubles confusionnels et troubles du comportement.
- Les facteurs psychiques avec le syndrome dépressif.
- Les facteurs d'autonomie.
- Les facteurs socio-économiques.

Parmi tous ces critères, on pourrait individualiser 4 critères majeurs :

- Age supérieur à 85 ans.
- Des comorbidités supérieures à 3.
- Au moins un des troubles suivant :
 - Troubles de la marche, chutes, incontinence, confusion mentale, démence.
- Au moins une activité de la vie quotidienne perturbée.

Pour rechercher ces facteurs de fragilité, l'examen clinique est complété par certains tests, qui associés constituent l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) [Balducci et Extermann, 2000]. L'EGS comporte différents tests, dont les principaux sont les suivants :

- Activité de la vie quotidienne (ADL) avec 6 items.
- Activité instrumentale de la vie quotidienne (IADL) avec 14 items.
- Grille AGGIR : 10 items.
- Minimal mental status (MMS) : coté sur 30 points avec évaluation de l'orientation temporelle et spatiale, les capacités d'apprentissage et d'encodage, le calcul, le langage et les praxies constructives.
- L'échelle de dépression gériatrique : 15 items.
- L'évaluation nutritionnelle (MNA) : 30 items.

Tout ceci participe à une meilleure connaissance du patient dans sa globalité, afin de lui permettre l'accès à des thérapeutiques adaptées aussi bien au niveau de l'efficacité que de la tolérance. Pour le cancer bronchique, l'évaluation du sujet âgé doit être orientée en fonction des pathologies associées, fréquemment liés au tabagisme. Chez les patients atteints de cancer

bronchique, l'évaluation gériatrique standardisée est capitale. En effet, des études ont montré que les patients, qui ont des tests perturbés de façon significative, aux mêmes âges et aux mêmes stades, présentent une surmortalité [Firat *et al.*, 2002].

Le *performans status* fait parti des facteurs pronostics majeurs du cancer du poumon. A coté de cela, d'autres indices ont été évalués pour appréhender de façon simplifiée l'état de santé des patients.

Parmi eux, il existe le score de Charlson (comorbidités) qui était destiné initialement pour être utilisé chez les femmes atteintes du cancer du sein. Il existe une variante adaptée aux personnes âgées qui est utilisée pour le cancer pulmonaire [Charlson *et al.*, 1994].

Il faut également considérer l'état des principales fonctions physiologiques qui vieillissent avec l'âge et qui pourrait être altéré par les traitements. La fonction rénale doit être quantifié par la clairance de la créatinine et non pas par la créatinémie seule. La clairance diminue de 10 ml/min tous les 10 ans. La valeur normale est de 120 ml/min +/- 20 et on parle d'insuffisance rénale en dessous de 50 ml/min.

L'évaluation de la fonction hépatique, par le dosage de la bilirubinémie et des transaminases est indispensable avant l'utilisation de certaines drogues cytotoxiques. Pour le calcul des doses de chimiothérapie, il faudra également prendre en compte la diminution de l'eau intracellulaire chez la personne âgée, de même que la diminution de l'albuminémie en cas de dénutrition. Chez le sujet âgé, la fonction médullaire est altérée de façon physiologique par l'âge.

L'examen clinique, les tests de l'EGS, le Charlson et les examens biologiques permettent de déterminer un âge physiologique qui doit être la référence pour le choix de la thérapeutique à mettre en route.

II.2.2 LES FACTEURS LIMITANTS

Plusieurs études ont montré que les cancers chez les plus de 70 ans sont diagnostiqués à un stade plus tardif. Ce fait peut s'expliquer de plusieurs façons. La population âgée est souvent isolée des campagnes d'information et de dépistage des cancers. Le médecin peut ne pas reconnaître la pathologie cancéreuse chez le sujet âgé, polypathologique, et retarder les explorations adéquates. Il est également courant d'entendre que le cancer chez le sujet âgé évolue plus lentement que chez le jeune. Cela est faux car nombre d'études ont montré que le comportement biologique des tumeurs ne dépend pas de l'âge du patient. Une autre idée reçue est que l'efficacité des traitements serait affaiblie par l'âge. Une étude concernant les cancers

colorectaux [Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000] montrait que les patients âgés de plus de 70 ans pouvaient bénéficier des mêmes traitements sans mortalité ou morbidité additionnelle.

Chez le patient âgé, la peur des complications iatrogènes est un élément qui freine l'instauration de traitements lourds. Vu l'augmentation de l'espérance de vie, cette attitude peut limiter la survie chez les patients en bon état général. Pour le cancer du poumon, il existe de grandes disparités entre les traitements délivrés aux sujets âgés et ceux délivrés aux sujets plus jeunes (augmentation des traitements hors protocole avec le vieillissement des patients) [Fry *et al.*, 1999].

II.2.3 TRAITEMENT DU CANCER BRONCHIQUE DU SUJET AGE

Diab *et al.*, ont analysé un certains nombres d'études sur les modalités thérapeutiques utilisées chez les personnes de plus de 70 ans [Diab *et al.*, 2002].

II.2.3.1 CBNPC opérable (stade I, II, IIIa)

Des séries, datant du début des années 80, étudiant le traitement chirurgical pour ces stades évolutifs, montrent une relation entre l'âge avancé et le taux de complication chirurgicale [Sherman et Guidot, 1987]. Ceci peut s'expliquer par la faiblesse technique de la chirurgie thoracique de l'époque, puisque des études plus récentes ont montré une nette diminution du taux de complication post opératoires chez le sujet âgé. [Regnard *et al.*, 1998]. Les complications post opératoire étaient spécifiques du terrain, et l'analyse, *a posteriori*, des facteurs de risques opératoires retrouvait l'altération initiale du VEMS et la perte de poids récente mais ne mettait en évidence dans aucun cas, le rôle de l'âge. Après une évaluation soigneuse des comorbidités et de la fonction respiratoire du patient, il n'est pas licite de refuser une intervention chirurgicale potentiellement curatrice sur le seul critère d'âge avancé de ce patient. Ceci d'autant plus que la chirurgie lui permettra de retrouver son autonomie physique et psychique initiale.

II.2.3.2 CBNPC avancés ou métastatiques (stade IIIb et IV)

Pour ces stades, il n'y a que très peu d'études incluant des sujets âgés. L'intérêt de la chimiothérapie chez des patients âgés par rapport aux soins palliatifs est admis. Ceci tient compte des effets secondaires potentiels de la chimiothérapie qui peuvent être des obstacles à la réalisation des protocoles chez le sujet âgé. L'âge joue un rôle pour la toxicité hématologique puisque le vieillissement entraîne un affaiblissement de la fonction médullaire. Cependant, ceci peut être pallier par l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaire et de l'érythropoïétine humaine recombinante qui sont aussi efficaces chez le sujet âgé que chez le sujet plus jeune [Chatta, 1993]. Leur utilisation permettrait de maintenir une dose intensité acceptable.

La toxicité rénale est essentiellement une tubulopathie secondaire aux sels de platines. Thyss *et al.*, ont recherché si l'âge était un facteur aggravant la toxicité rénale des sels de platines [Thyss *et al.*, 1994]. Dans toutes les études, la dose de cisplatine est comprise entre 60 mg/m^2 et 80 mg/m^2 ce qui est légèrement inférieur aux doses utilisées chez les plus jeunes. Les patients inclus avaient une fonction rénale normale. Les résultats ne montraient aucune corrélation entre l'âge et les altérations de la fonction rénale chimio-induite, à condition que les patients aient une fonction rénale normale à l'initiation du traitement. Des formules mathématiques permettent une adaptation des doses de façon indirecte, comme la formule de Calvert pour la dose de carboplatine [Calvert *et al.*, 1989] ou du modèle de Freyer [Freyer *et al.*, 1995] qui permet d'adapter les doses en fonction de l'aire sous la courbe (AUC).

Deux études présentées à l'ASCO en 1999 ont évalué les protocoles de chimiothérapie « classiques » en comparant les sujets de plus de 70 ans aux sujets de moins de 70 ans [Lippe *et al.*, ; Nguyen *et al.*, 1999]. Les doses intensités étaient comparables dans les deux groupes et il n'a pas été démontré de différence significative entre les réponses des sujets âgés et celles des plus jeunes.

De plus en plus d'études testent des protocoles de type monothérapie pour les patients les plus âgés. Dans une étude randomisée, Gridelli *et al.*, comparaient la vinorelbine, utilisée seule, (30 mg/m^2 hebdomadaire), aux soins palliatifs chez les plus de 70 ans (avec *performans status* à l'inclusion entre 0 et 2) [Gridelli *et al.*, 1999]. Les résultats obtenus chez 161 patients montraient une différence significative en terme d'amélioration des symptômes en faveur de la vinorelbine. De plus, Depierre *et al.*, apportaient un élément supplémentaire en montrant que la forme orale de la vinorelbine, donnait des résultats équivalents à la forme injectable, en terme de taux de réponse et de toxicité, chez des patients atteints de CBNPC inopérables

[Depierre *et al.*, 2000]. Cette forme galénique pourrait être intéressante car pour des résultats similaires sur le plan carcinologique, elle améliorerait nettement la qualité de vie et permettrait un maintien à domicile.

Pour les stades inopérables, la radiothérapie peut être utile chez les sujets âgés, mais là aussi, son utilisation est modulée avec l'âge. Une étude menée par le registre des cancers de l'Ontario montrait que son utilisation à titre adjuvant ou palliatif diminuait, avec l'âge, plus que ne le justifie le degré d'altération de l'état général. En effet, 25 % des sujets, de plus de 75 ans inclus, bénéficiaient d'une radiothérapie à titre palliatif contre 54 % pour le groupe des 45 à 55 ans [Tyldesley *et al.*, 2000]. Lonardi *et al.*, ont analysé l'intérêt d'une radiothérapie chez les plus de 75 ans [Lonardi *et al.*, 2000]. Les résultats montraient un contrôle local de qualité, un possible gain en survie et une tolérance acceptable. La tolérance de la radiothérapie est l'objet de nombreuses études, et là aussi, l'âge n'est pas à lui seul un facteur de risque de complications aiguës ou tardives [Pignon *et al.*, 1998]. Les seuls facteurs pronostiques de survenue d'oesophagite, étaient l'existence d'une dysphagie initiale et le bifractionnement [Maguire *et al.*, 1999]. Cette façon de délivrer la radiothérapie n'est pas intéressante chez le sujet âgé, en raison d'une majoration de toxicité immédiate et des déplacements pluriquotidiens qui altèrent la qualité de vie. D'autre part, raccourcir la durée du traitement, par hypofractionnement de la dose totale, peut majorer le risque de survenue de toxicités tardives, mais ceci peut être un compromis envisageable pour un stade avancé, où l'indication est palliative. A cet âge, il peut être difficile de subir la contrainte, des déplacements et de l'immobilisation lors des séances. Pour la radiothérapie adjuvante ou palliative, l'âge ne doit pas à lui seul limiter son indication. Elle doit être adaptée à l'état général du sujet et à sa fonction respiratoire. Chez le sujet âgé, on préférera son mode conventionnelle dans un but palliatif, et son mode conformationnel dans un but curatif pour des tumeurs limitées chez des patients inopérables [Noordijk *et al.*, 1988].

II.2.3.3 CBPC

Pour ce type histologique, 25 % des patients ont plus de 70 ans. Compte tenu de la très bonne réponse initiale au traitement, il n'est pas logique d'y renoncer sur le seul critère de l'âge surtout si le patient est par ailleurs en très bon état général. La réponse au traitement « classique » des sujets âgés, ne semble pas différer de celle des patients plus jeunes. Si la dose initiale est élevée, la réponse en terme de survie est meilleure [Arriagada *et al.*, 1993].

Les poly-chimiothérapies donnent de meilleurs résultats que les monothérapies. Ces deux éléments, de meilleur pronostic pour les CBPC, sont des facteurs limitants chez le sujet âgé.

L'étude de Siu *et al.*, avait comme objectif de comparer une radiothérapie séquentielle associée à une chimiothérapie CAV-EP, *versus* une radiothérapie associée aux mêmes molécules, mais sur un mode alterné. En dehors du fait que les résultats en terme de réponse n'étaient pas différents, cet essai a montré que la dose totale de chimiothérapie délivrée était plus faible pour les sujets âgés et ceci soit par réduction de dose, soit par omission de cure. Il n'était pas retrouvé de différence entre les deux modes de radiothérapie, mais des doses plus faibles étaient réservées aux plus âgés [Siu *et al.*, 1996]. Une autre étude a montré qu'une chimiothérapie, à base de cisplatine et étoposide associée à une radiothérapie précoce, donnait des résultats comparables entre les sujets jeunes et ceux de plus de 70 ans avec une hématotoxicité plus marquée pour les plus âgés [Yuen *et al.*, 2000].

Le carboplatine peut être une alternative au cisplatine chez les sujets avec une fonction rénale altérée. Sa toxicité rénale est limitée dans la mesure où il y a une adaptation de la dose selon la formule de Calvert. Des études récentes montrent également que lorsqu'il est associé à l'étoposide, le carboplatine donne des résultats similaires à l'association usuelle cisplatine – étoposide. Cette association est d'autant plus intéressante qu'elle peut être administrée à des sujets dont l'état général et/ou la fonction rénale sont altérés [Okamoto *et al.*, 1999]. Une étude randomisée [Souhami *et al.*, 1997] a comparé une chimiothérapie *per os* (étoposide 100 mg deux fois par jour pendant cinq jours tous les 21 jours) à une chimiothérapie intraveineuse (cisplatine – étoposide), et conclue que la forme IV reste supérieure en terme de qualité de vie et de durée de la réponse.

La diversité des protocoles, de chimiothérapie ou de radiothérapie, rapportée par les différentes études concernant les sujets âgés, illustre le manque de traitement standardisé pour les classes d'âge les plus élevées. Etant donné l'espérance de vie actuelle du patient de 70 ans, nous ne pourrions plus, par crainte des effets secondaires, priver ces patients de traitements qui amélioreraient significativement leur survie et leur qualité de vie. C'est là où la notion d'âge physiologique, avec l'évaluation globale des comorbidités et de l'autonomie du sujet prend toute son importance. En raison des données épidémiologique du cancer du poumon et des estimations démographiques pour la population française, les patients qui seront atteints du cancer du poumon, et que nous devons traiter dans plusieurs années, seront des personnes de plus de 70 ans. Il apparaît donc indispensable d'avoir à notre disposition, des protocoles

thérapeutiques standardisés et adaptés à cette classe d'âge. C'est pour cela qu'il est impératif qu'un plus grand nombre d'étude et d'essais thérapeutiques soient faits dans ce sens.

Le Limousin est une région où la population est âgée et où la majorité des patients atteints de cancers du poumon sont pris en charge au CHU de Limoges dans le service de Pathologie Respiratoire (Pr Bonnaud). Afin de mieux appréhender et comprendre les facteurs influençant la prise en charge thérapeutique des personnes atteintes d'un cancer broncho-pulmonaire (en particulier le rôle de l'âge), il sera réalisé une analyse de tous les dossiers de ces patients hospitalisés dans le service de Pathologies Respiratoires durant les années 2002 à 2004.

III. OBJECTIFS

III.1 OBJECTIF PRINCIPAL

- Evaluer le rôle de l'âge dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de cancer primitif du poumon vus dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre 2002 et 2004.

III.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

1 - Evaluer les informations disponibles dans les dossiers de patients atteints de cancer bronchique.

2 – Décrire la prise en charge diagnostique, thérapeutique et l'évolution des patients atteints de cancer primitif du poumon vus dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre 2002 et 2004.

3 – Etudier les paramètres gériatriques notés dans les dossiers et réaliser une évaluation gériatrique (*a posteriori*) des patients de 70 ans ou plus vus dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre 2002 et 2004.

4 – Comparer la prise en charge diagnostique, thérapeutique et l'évolution des patients atteints de cancer primitif du poumon vus dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre 2002 et 2004 en fonction de l'âge (70 ans).

IV. METHODOLOGIE

IV.1 TYPE, DUREE ET LIEU D'ETUDE

L'étude réalisée était une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique rétrospective. Elle s'est déroulée de mars à juillet 2006 et portait sur des dossiers de patients atteints de cancers broncho-pulmonaires hospitalisés dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2004. L'ensemble des dossiers a été consulté au Registre des Cancers du Limousin.

IV.2 CONSTITUTION DE LA POPULATION D'ETUDE

IV.2.1 CRITERES D'INCLUSIONS

Ont été inclus, tous les patients dont le diagnostic de certitude histologique ou cytologique de cancer bronchopulmonaire primitif a été porté. Les patients dont le dossier a été discuté lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au terme de laquelle le diagnostic ou la suspicion de diagnostic de cancer bronchopulmonaire a été retenu, ont également été inclus. La prise en charge devait avoir eu lieu au CHU de Limoges

IV.2.2 CRITERES D'EXCLUSIONS

Ont été exclus, tous les patients dont la prise en charge a été réalisée en dehors du CHU de Limoges, les patients venus que pour un avis ou pour la réalisation d'un geste ponctuel (par exemple, une désobstruction au laser), les patients atteints de tumeurs autres que primitives (métastases pulmonaires), les patients dont le diagnostic avait été réalisé avant le 1^{er} janvier 2002 ou après le 31 décembre 2004.

IV.3 LE RECUEIL DES DONNEES

Après accord du Chef de Service de Pathologie Respiratoire (Pr Bonnaud), le Service de l'Information Médicale et d'Evaluation (SIME) chargé de la gestion du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a fourni une liste nominative de tous les

patients hospitalisés dans le service de Pathologie respiratoire entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2004 et codés en diagnostic principal, reliés ou associés avec les codes C34.0 à 9 (Classification Internationale des Maladies 10^{ème} Edition, OMS). Les données du PMSI comprenaient le nom, le prénom, la date de naissance, le diagnostic principal, le diagnostic relié, les diagnostics associés et les dates d'hospitalisations.

A partir de cette liste, il a été possible de consulter, dans les locaux du Registre des Cancers, les logiciels SIM-Millénum (codage du PMSI), Sharedoc et Crossway (dossier médical commun) afin d'obtenir le numéro de chacun des dossiers et de les sortir des archives du service de Pathologie Respiratoire.

Tous les dossiers « papiers » et « informatiques » ont été consultés dans les bureaux du Registre (par Stéphanie Boutot-Eyllier et Mme le Dr Pons). Il a été imprimé tous les documents nécessaires et complémentaires, pour chaque patient, à partir des logiciels du dossier médical commun informatisé (Sharedoc et Crossway).

A partir des données du PMSI, 380 dossiers étaient éligibles. Après vérification des critères d'inclusions, 363 dossiers ont été retenus.

IV.3.1 LA FICHE DE RECUEIL

Une fiche permettant un recueil standardisé des données a été élaborée par un groupe multidisciplinaire associant des pneumologues du service de Pathologie Respiratoire (Pr Bonnaud, Pr Vergnenègre, Dr Granet-Dupuy), les médecins du Registre des Cancers du Limousin (Dr Druet-Cabanac et Dr Pons) et l'attachée de Recherche Clinique du Registre (Mme Boumérique). Cette fiche se composait de six parties (données socio-démographiques, exposition à certains facteurs de risque, maladie cancéreuse, bilan clinique et paraclinique initial, prise en charge thérapeutique et évolution de la maladie (annexe).

IV.3.1.1 Données socio-démographiques

Les données recueillies étaient le nom, le prénom, la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence.

IV.3.1.2 Facteurs de risque

Les données recueillies étaient la notion de tabagisme et le nombre de paquets-années, la profession la plus longtemps exercée et sa durée, la notion d'exposition à l'amiante, la notion d'antécédent personnel ou familial de cancer.

IV.3.1.3 Bilan du cancer du poumon

Les données recueillies étaient le mode de découverte (devant l'existence de signes cliniques ou de façon fortuite sans signe clinique évocateur), en cas de signes cliniques le ou les types de symptômes et la date des 1^{ers} symptômes (cette notion a permis de calculer le délai entre la date des 1^{ers} symptômes et la date de diagnostic), la date de diagnostic du cancer (elle correspondait à la date de confirmation de l'histopathologie si un examen anatomopathologique avait été réalisé, la date de l'examen complémentaire ayant suspecté la tumeur ou la date de RCP en absence de confirmation histopathologique), la localisation codée à partir de la classification internationale des maladies (CIM 10), la morphologie codée à partir de l'ICO-3^{ème} édition, le type histologique, la réalisation du bilan d'extension (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, échographie, scintigraphie, PetScan), les résultats du bilan d'extension (adénopathies, métastases, classification TNM), le stade, et la recherche de récepteurs (NSE, CYFRA, ACE).

IV.3.1.4 Bilan clinique et paraclinique initial

Les données recueillies étaient celles présentes au moment du diagnostic. Elles concernaient le poids, le poids habituel (il a été calculé la variation de poids par rapport au diagnostic), la taille. Il a été calculé l'index de masse corporelle ($\text{poids} / \text{taille}^2$), l'autonomie du patient (par le calcul des Activities of Daily Living (ADL)). Chaque item était coté oui = 1 et non = 0. Un score égal à 6 correspondait à un individu totalement autonome et un score égal à 0 correspondait à un patient totalement dépendant (les items recueillis étaient se lave seul, s'habille seul, va aux toilettes seul, se déplace seul, s'alimente seul, est continent), le *Performans status*-ECOG (coté de 0 si pas de restriction dans les activités quotidiennes à 4 si invalide et au lit toute la journée), l'existence de comorbidités (la liste des comorbidités recueillies a permis de calculer le score de Charlson), des données biologiques ont été

recherchées afin d'évaluer l'état physiologique des patients (il s'agissait de la clearance de la créatinine (ml/mn), de l'albuminémie (g/l), de la bilirubinémie (mg/l), du nombre d'hématies ($10^{12}/l$), de l'hémoglobine (g/dl)), des données paracliniques comme la réalisation d'une échographie cardiaque avec la fraction d'éjection ventriculaire (%), d'une fibroscopie bronchique ou d'explorations fonctionnelles respiratoires en prévision d'une chirurgie. Grâce à ces données, il a été possible, pour les patients âgés de plus de 70 ans, de les classer selon l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) ou comprehensive geriatric assessment (CGA) développée par Balducci et Extermann [Balducci et Extermann, 2000]. Les critères pour classer les patients étaient les suivants :

- **EGS 1 permettant une prise en charge standard** : il s'agit de patients autonomes sans antécédents particuliers, ne présentant aucun critère de fragilité, ni d'altération des critères physiologiques. Ces patients s'intègrent dans la population générale plus jeune et peuvent recevoir un traitement standard.

- Absence de co-morbidité cardiaque ou pulmonaire sévère (grade >2)
- Absence de co-morbidité non traitée
- ADL > 4/6
- Age < 80ans
- Perte de poids inférieure à 15 % du poids
- Clearance de la créatinine > 50 ml/min

- **EGS 2 : la prise en charge sera à discuter en fonction des éléments de l'évaluation gériatrique.** Il s'agit d'un groupe intermédiaire pouvant présenter une dépendance partielle et la présence d'une ou 2 comorbidités non équilibrées ou non traitées (un seul des critères est suffisant pour définir un niveau 2).

- Une ou deux co-morbidités non équilibrées ou non traitées
- ADL < 4/6
- Age supérieur à 80 ans
- Perte de 15- 25 % du poids du corps
- Clearance de la créatinine inférieure à 50 ml /min

- **EGS 3** : il s'agit de patients souvent fragiles, dépendants, présentant plus de 3 comorbidités et vivant pour la plupart en institution (un seul des items est suffisant pour définir un niveau 3).

- Plus de 2 co-morbidités non équilibrées ou non traitées
- ADL inférieur à 4
- Perte de plus de 35 % du poids du corps
- Clearance de la créatinine < 30 ml/min

IV.3.1.5 Prise en charge thérapeutique

Les données recueillies étaient le passage en réunion de concertation pluridisciplinaire, (date et décisions), la notion d'un traitement chirurgical (date, type de chirurgie, complications post-chirurgicales), la notion de radiothérapie (date, organes, doses, nombre de séances), la notion de chimiothérapie (date, 1^{ère} ligne et doses (mg/m²), nombre de cycles administrés), la notion d'autres traitements (facteurs de croissance, transfusions), la notion de survenue de complications au cours des traitements (digestives, hématologiques, rénales, neurologiques, cardiaques, cutanées, ...).

IV.3.1.6 Evolution du patient

Les données recueillies étaient la notion de progression locale et la date, la notion d'apparition d'adénopathie(s) ou de métastase(s) (localisation et date), la notion de passage en unité de soins palliatifs et la date, l'état aux dernières nouvelles (si décédé, toujours vivant ou perdu de vue), la date aux dernières nouvelles (si le patient était décédé, la date des dernières nouvelles était égale à la date du décès), les causes du décès si décédé.

IV.3.2 DEROULEMENT PRATIQUE

Après obtention des listings par le PMSI et la vérification des critères d'inclusion, différentes sources d'information ont été consultées (dossiers des malades, données du Registre des Cancers du Limousin, comptes-rendus du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Limoges, comptes-rendus des réunions de concertation pluridisciplinaire du service de Pathologie Respiratoire (Dr Demonet), informations du dossier médical commun informatisé (CrossWay et ShareDoc). Le déroulement pratique est résumé figure 2.

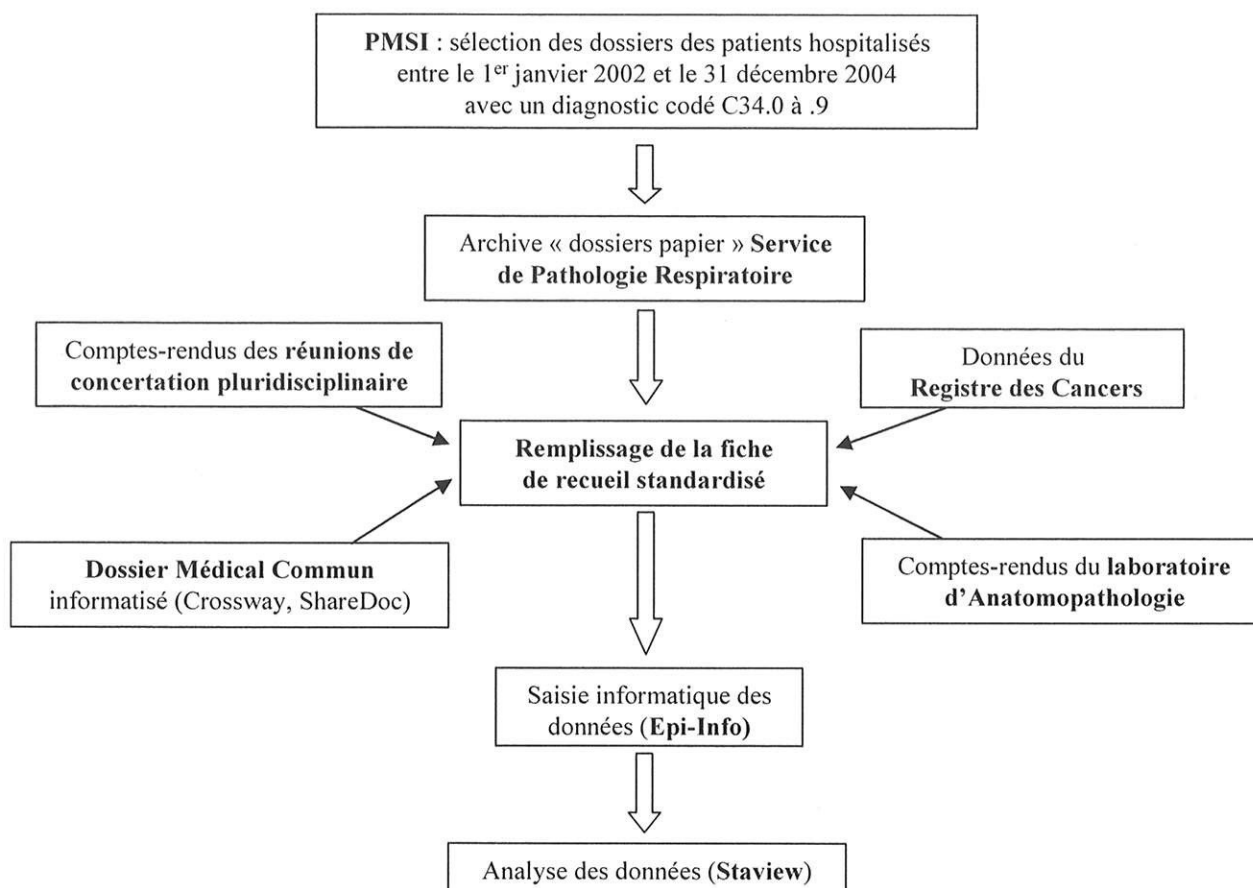


Figure 2 : Schéma de synthèse du déroulement pratique de l'étude.

IV.4 METHODOLOGIE STATISTIQUE

L'ensemble des fiches a été saisi à partir du logiciel EPI INFO 2000 (version française : ENSP Epiconcept-InVS, 2000) et analysé sur le logiciel statview 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, USA). Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement. Les comparaisons des fréquences ont été faites à l'aide du test du chi-2 de Pearson, ou chi-2 de Yates ou de Fisher selon les effectifs théoriques. Les comparaisons des distributions ont été réalisées grâce au test de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour réaliser l'analyse de survie. Le seuil de significativité était de 5 %.

V. RESULTATS

V.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

Au total nous avons inclus 363 dossiers de patients atteints d'un cancer broncho pulmonaire pris en charges dans le service de pathologie respiratoire du CHRU de Limoges durant la période du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2004. La répartition par années des 363 dossiers consultés était la suivante : 122 dossiers en 2002 (33,6 %) ; 113 dossiers en 2003 (31,1 %) ; 128 dossiers en 2004 (35,3 %).

V.1.1 DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Sur les 363 patients inclus, 57 étaient des femmes (15,7 %) et 306 des hommes (84,3 %) (sex-ratio (H/F) = 5,4). L'âge moyen des femmes était de 59 ans (\pm 12,4) et de 64 ans (\pm 12,2) pour les hommes. Les femmes étaient significativement plus jeunes que les hommes ($p = 0,02$). Dans la population d'étude, 116 avaient plus de 70 ans (32 %). Il n'existait pas de différence significative du nombre des plus 70 ans selon le sexe. La répartition en fonction du lieu de résidence mettait en évidence que 79,8 % des patients habitaient en Limousin et que 95,3 % des patients vivaient à domicile.

V.1.2 FACTEURS DE RISQUE

Concernant le tabagisme, 69,3 % étaient fumeurs, 24,6 % étaient des ex-fumeurs et 6,1 % n'avaient jamais fumé. Le nombre moyen de paquets-années (PA) était de 43,7 PA (\pm 22,1) et se répartissait en 45,3 PA (\pm 21,7) chez les fumeurs et de 39,4 PA (\pm 22,6) chez les ex-fumeurs. Une exposition professionnelle à l'amiante était retrouvée chez 11 patients (3 %).

V.1.3 LES ANTECEDENTS PERSONNELS OU FAMILIAUX DE CANCER

Il était retrouvé un antécédent personnel de cancer chez 41 patients (11,3 %) dont les localisations sont regroupées dans le tableau VIII ; 25 patients (6,9 %) avaient des antécédents familiaux de pathologie cancéreuse.

Localisations	Effectif	%
ORL	13	31,7
Génitaux H	11	26,8
Digestif	6	14,6
Cutanée	2	4,9
Hémopathie maligne	2	4,9
Sein	2	4,9
Urologique	2	4,9
Génitaux F	1	2,4
Poumon in situ	1	2,4
SNC	1	2,4
Total	41	100,0

Tableau VIII : Distribution des localisations des antécédents personnel de cancer.

V.1.4 BILAN DU CANCER

V.1.4.1 Modes de découverte

Le diagnostic de cancer a été fait devant la présence de signes cliniques chez 332 patients (92,5 %) ou de manière fortuite pour 27 patients (7,5 %). Le tableau IX résume la distribution des différents signes cliniques retrouvés au moment du diagnostic.

Symptômes	Effectif (n = 332)	%
Toux	147	44,3
AEG	132	39,8
Dyspnée	122	36,7
Douleur	95	28,6
Hémoptysie	80	24,1
Pneumonie	42	12,7
Manifestation métastati	10	3,0
Sd de Pancoast Tobias	8	2,4
Signes neurologiques	6	1,8
Sd cave supérieur	5	1,5

Tableau IX : Distribution des différents signes cliniques au moment du diagnostic.

Le délai moyen entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic du cancer était de 1,9 mois (\pm 2,6 mois).

V.1.4.2 Histopathologie du cancer

Parmi ceux qui avait un examen histopathologique positif (315), il existait une majorité de cancer bronchique non à petites cellule (CBNPC) (285 soit 90,5 %). Pour 48 patients (13,2 %) de la population d'étude, il n'était pas retrouvé de confirmation histologique. La répartition histopathologique des CBNPC est présentée tableau X.

Type histopathologique des CBNPC	Effectif	%
Adénocarcinome	117	41,1
Epidermoïde	109	38,2
Grandes cellules	7	2,5
Autres	52	18,2
Total	285	100,0

Tableau X : Répartition histopathologique des CBNPC.

Concernant les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC) (30 soit 9,5 %), 16 (53,3 %) étaient des formes « diffuses » et 14 (46,7 %) des formes « localisées ».

V.1.4.3 Bilan d'extension et stade

Le tableau XI présente les différents examens d'imagerie réalisés lors du bilan d'extension.

Examens	Effectif	%
TDM thoracique	348	95,9
Echographie abdominale	323	89,0
TDM cérébrale	316	87,1
Scintigraphie osseuse	263	72,5
Petscan	77	21,2
IRM cérébrale	19	5,2
IRM thoracique	8	2,2

Tableau XI : Distribution des différents examens réalisés lors du bilan d'extension.

Concernant la fibroscopie, elle était réalisée chez 324 patients (89,3 %). Les marqueurs tumoraux étaient demandés dans 219 cas. Les plus fréquents étaient : NSE (154 soit 70,3 %) ; Cyfra 21 (172 soit 78,5 %) ; ACE (156 soit 71,2 %).

La présence de métastases, au moment du diagnostic, était retrouvée chez 173 patients. La répartition par localisation est résumée tableau XII.

Métastases	Effectif (n = 173)	%
Os	62	35,8
SNC	57	32,9
Poumon	53	30,6
Foie	42	24,3
Surrénales	27	15,6

Tableau XII : Répartition des localisations métastatiques au moment du diagnostic.

Parmi les différents stades du cancer, le stade IV était le plus fréquent (173 cas). La répartition par stade est présentée tableau XIII.

Stade	Effectif	%
I a	8	2,5
I b	26	8,0
II a	7	2,2
II b	30	9,2
III a	23	7,1
III b	58	17,8
IV	173	53,2

Tableau XIII : Répartition des différents stades.

V.1.5 BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Des explorations fonctionnelles respiratoires ont été réalisées chez 194 patients (53,4 %) et une échographie cardiaque chez 4 patients (1,1 %).

Les constantes biologiques réalisées lors du bilan pré-thérapeutique sont résumées tableau XIV.

Constantes biologiques	Effectif	%	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Clearance de la créatinine (ml/mn)	276	76,0	95,0	36,8	91,0
Albuminémie (g/l)	54	14,9	35,2	8,5	35,7
Bilirubinémie (mg/l)	206	56,7	9,9	17,2	7,0
Hématies (millions/ μ l)	336	92,6	4,3	0,6	4,3
Hémoglobinémie (g/100ml)	338	93,1	13,2	7,0	13,0

Tableau XIV : Constantes biologiques réalisées lors du bilan pré-thérapeutique.

Concernant les données biométriques, elles n'étaient retrouvées que pour 302 patients. L'index de masse corporelle moyen était de 23,8 (\pm 4,6). Sa répartition par classe est présentée figure 3.

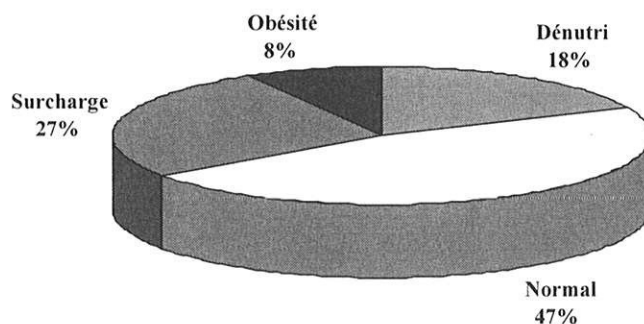


Figure 3 : Répartition par classe de l'index de masse corporelle.

La différence moyenne de poids habituel par rapport au poids au moment du diagnostic était de - 5,2 kg (\pm 5,1 kg) (étendue allant de + 5 kg à - 18 kg). Le % moyen de variation du poids était de - 8,5 % (\pm 8,9 %) avec une étendue allant de - 38,3 % à + 8,1 %.

Concernant l'évaluation de l'autonomie des patients, il a été possible de l'évaluer chez 301 patients. L'activité quotidienne (ADL) moyenne était de 5,5 (\pm 1,4). La répartition par classe est représentée figure 4.

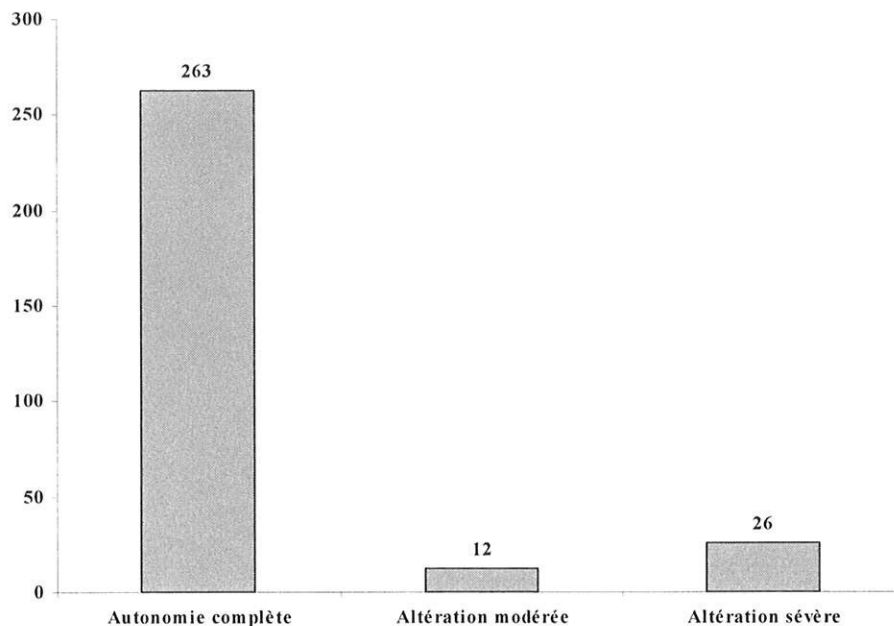


Figure 4 : Distribution de l'autonomie par classes.

Le *Performans status* (PS) (selon l'échelle ECOG) a été calculé pour 299 patients. La répartition du PS-ECOG par classes est présentée tableau XV.

PS - ECOG	Effectif	%
0-1 - Activité normale ou discrètement réduite (- de 25 %)	262	87,6
2 - Activité réduite de 25 à 50 %	18	6,0
3-4 - Grabataire ou allitement près de 75 % de la journée	19	6,4

Tableau XV : Répartition du PS-ECOG par classes.

Concernant la présence de comorbidités au moment du diagnostic, l'insuffisance respiratoire chronique et les pathologies cardiovasculaires prédominaient. La répartition des comorbidités est résumées tableau XVI.

Types de comorbidités	Effectif	%
Bronchopneumopathie chronique obstructive	117	32,2
Pathologie cardiovasculaire	53	14,6
Diabète	34	9,4
Insuffisance rénale modérée à sévère	31	8,5
Pathologie cérébrovasculaire	17	4,7
Insuffisance hépathique modérée à sévère	2	0,6

Tableau XVI : Répartition des principales comorbidités.

Le poids des comorbidités est évalué par le score de Charlson qui a été réalisé. Le score moyen de Charlson était de 0,8 ($\pm 0,9$) (étendue de 0 à 5). Près de la moitié des patients ne présentait aucune comorbidité (181 patients soit 49,9 %). La répartition par nombre de comorbidité est résumée figure 5.

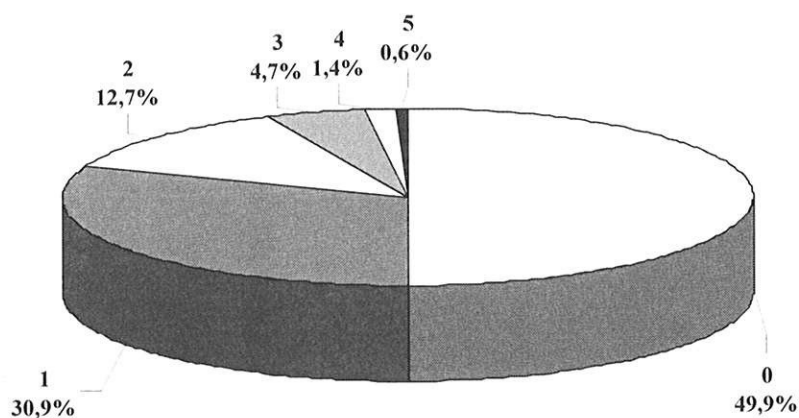


Figure 5 : Répartition par nombre de comorbidité.

V.1.6 PRISE EN CHARGE

Au total 308 patients (84,8 %) ont été vus en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

V.1.6.1 chirurgie

Une chirurgie a été réalisée chez 102 patients. Un geste curatif a été pratiqué chez 82 patients (80,4 %) et un geste uniquement diagnostique chez 20 patients (19,6 %). Les gestes

effectués lors de la chirurgie curatrice ou de la chirurgie exploratrice sont représentés figures 6 et 7.

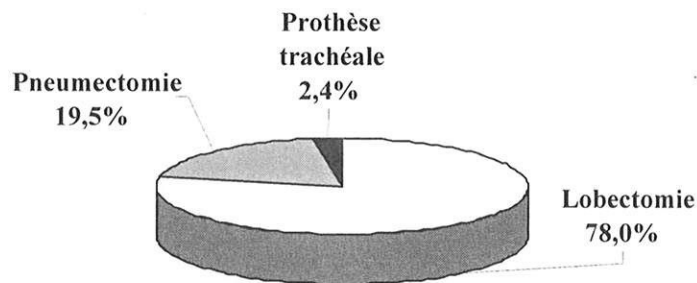


Figure 6 : Répartition des différents gestes de chirurgie curatrice.

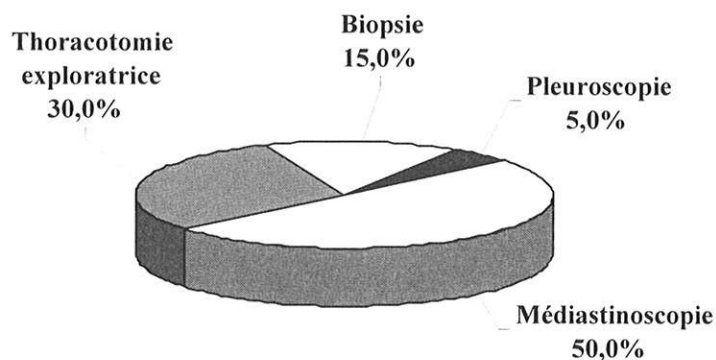


Figure 7 : Répartition des différents gestes de chirurgie exploratrice.

Des complications sont survenues chez 15 des 82 patients opérés de chirurgie curatrice (18,3 %). Les différentes complications observées sont présentées dans le tableau XVII.

Complications	Effectif	%
Pneumothorax	3	20,0
Atélectasie	2	13,3
Epanchement pleural	2	13,3
Surinfection pulmonaire	2	13,3
Décès per opératoire	1	6,7
Choc hémorragique	1	6,7
Hématome pariétal	1	6,7
Péricardite	1	6,7
Fièvre	1	6,7
Décompensation surrénalienne	1	6,7

Tableau XVII : Distribution des complications chirurgicales.

V.1.6.2 radiothérapie

Une radiothérapie a été réalisée chez 192 patients (52,9 %). La répartition, par organes cibles, est présentée figure 8.

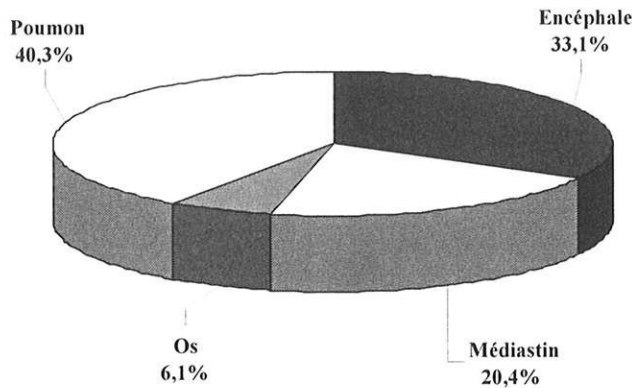


Figure 8 : Répartition par organes cibles irradiés.

Par organe cible, la dose moyenne par séquence, le nombre moyen de séances et la dose moyenne totale sont présentés tableau XVIII.

Organe cible	Dose moyenne/séquence (ET)	Nombre moyen de séances (ET)	Dose moyenne totale (ET)
Encéphale	3,1 (0,4)	9,8 (0,8)	29,7 (1,6)
Médiastin	2,3 (0,6)	21,1 (9,3)	45,0 (19,2)
Os	3,0 (0,5)	12,9 (8,6)	35,1 (14,2)
Poumon	2,2 (0,8)	24,3 (9,4)	49,4 (17,5)

ET : Ecart-type

Tableau XVIII : dose moyenne par séquence, nombre moyen de séances et dose moyenne totale par organe cible.

V.1.6.3 chimiothérapie

Une chimiothérapie a été effectuée chez 251 patients. Le nombre moyen de cycle réalisé était de 3,6 (\pm 2,0). Seule la première ligne de chimiothérapie a été étudiée. La description des protocoles de première ligne de chimiothérapie est présentée tableau XIX.

Chimiothérapie	Effectif	%
CARBOPLATINE + ETOPOSIDE	8	3,2
CARBOPLATINE + GEMZAR	3	1,2
CARBOPLATINE + NAVELBINE	14	5,6
CARBOPLATINE + TAXOL	16	6,4
CISPLATINE + 5 FU	2	0,8
CISPLATINE + ETOPOSIDE	42	16,7
CISPLATINE + GEMZAR	53	21,1
CISPLATINE + IRINOTECAN	1	0,4
CISPLATINE + NAVELBINE	57	22,7
CISPLATINE + TAXOL	23	9,2
GEMZAR	1	0,4
GEMZAR + TAXOL	16	6,4
IRESSA	1	0,4
NAVELBINE + TAXOL	4	1,6
SAMARIUM	1	0,4
TAXOL	9	3,6

Tableau XIX : Description des protocoles de première ligne de chimiothérapie.

V.1.6.4 Résumé des prises en charge thérapeutiques

Les combinaisons des différents traitements (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) sont résumées tableau XX.

Traitement	Effectif	%
Radiothérapie + Chimiothérapie	122	36,4
Chimiothérapie seule	89	26,6
Chirurgie + Chimiothérapie + Radiothérapie	33	9,9
Chirurgie	28	8,4
Radiothérapie seule	23	6,9
Traitement symptomatique seul	19	5,7
Chirurgie + Radiothérapie	14	4,2
Chirurgie + Chimiothérapie	7	2,1

Tableau XX : Combinaisons des différents traitements.

V.1.6.5 facteurs de croissance hématopoïétiques

Des facteurs de croissance ont été utilisés pour 61 patients tous produits confondus. L'EPO seule avait été utilisée pour 42 patients (68,9 %), le G-CSF pour 13 patients (21,3 %) et l'association des 2 produits pour 6 patients (9,8 %).

V.1.6.6 Les complications survenant au cours du traitement

Au total, 159 patients n'avaient présentés aucune complication lors de leur traitement. La répartition en fonction du nombre de complications est résumé figure 9.

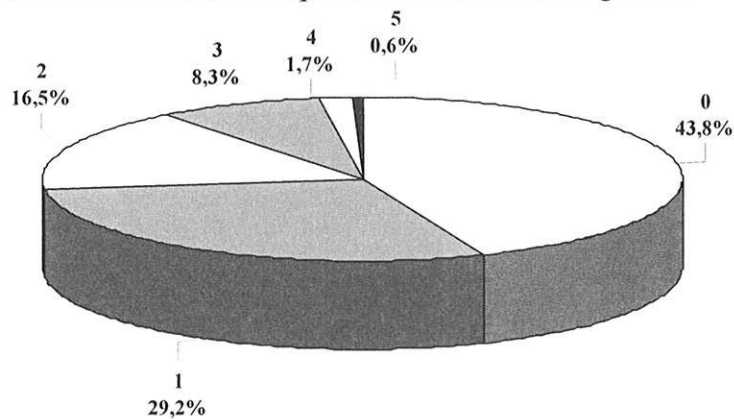


Figure 9 : Répartition en fonction du nombre de complications.

Des complications digestives étaient survenues chez 87 patients et sont présentées tableau XXI.

Complications digestives	Effectif	%
Vomissement	21	24,1
Oesophagite	14	16,1
Nausées	13	14,9
Dysphagie	12	13,8
Candidose oropharyngée	9	10,3
Diarrhée	6	6,9
Douleur abdominale	5	5,7
Hépatite	3	3,4
Ictère	2	2,3
Hématémèse	1	1,1
Ascite	1	1,1

Tableau XXI : Répartition des complications digestives.

Des signes de toxicités hématologiques ont été retrouvés chez 68 patients et sont présentés tableau XXII.

Troubles hématologiques	Effectif	%
Anémie	29	42,6
Aplasie	17	25,0
Neutropénie	16	23,5
Thrombopénie	5	7,4
Agranulocytose fébrile	1	1,5

Tableau XXII : Distribution des différentes complications hématologiques.

Des complications uro-néphrologiques ont été retrouvées chez 12 patients : 4 présentaient une hématurie, 7 une insuffisance rénale aiguë et 1 une pyélonéphrite.

Des troubles neurologiques étaient retrouvés chez 32 patients. Il s'agissait d'accidents vasculaires (AVC ou AIT) pour 5 patients, 3 avaient présenté des crises comitiales, 3 une compression médullaire, une myasthénie et un syndrome confusionnel sans autre précision. Une atteinte nerveuse périphérique était retrouvée chez 19 patients (paresthésies, polyradiculonévrites ou neuropathies périphériques).

Des complications cutanées étaient présentes chez 13 patients. Les plus fréquentes étaient l'alopecie (5 cas), des poussés d'eczéma (4 cas), une poussée de dermite radique. L'acné et les problèmes de rash cutané ou d'érythème ont été retrouvés chez un seul patient.

Des complications cardiaques ont été notées chez 33 patients. Les complications les plus fréquentes étaient une pathologie thromboembolique (15 phlébites et 3 embolies pulmonaires), 4 patients ont présentés une péricardite et 4 une poussée d'insuffisance cardiaque.

V.1.7 EVOLUTION

V.1.7.1 Evolution de la maladie

Des informations sur l'évolution de la maladie ont pu être trouvées pour 173 patients (47,6 %). 103 patients ont présenté une progression tumorale locale (59,5 %). Des adénopathies sont apparues chez 29 patients et chez 124 patients des métastases ont été détectées. Le tableau XXIII présente les sites de localisation métastatique.

Site métastatique	Effectif (n = 173)	%
Hépatique	30	17,3
Cérébrale	38	22,0
Osseuse	45	26,0
Surrénale	11	6,4
Pulmonaire	26	15,0

Tableau XXIII : Répartition par site métastatique.

V.1.7.2 Prise en charge en soins palliatifs

L'unité de soins palliatifs a pris en charge 84 patients. Le délai moyen de prise en charge en Unité de soins palliatifs par rapport au diagnostic, tout stade et tout âge confondu, était de 8 mois.

V.1.8 L'ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES

L'analyse de l'état des patients aux dernières nouvelles montrait que 300 patients (82,6 %) étaient décédés, 15 (4,2 %) étaient perdus de vue et 48 (13,2 %) étaient vivants. L'analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier est présentée figure 10. La médiane de survie était de 8,4 mois ($\pm 0,8$).

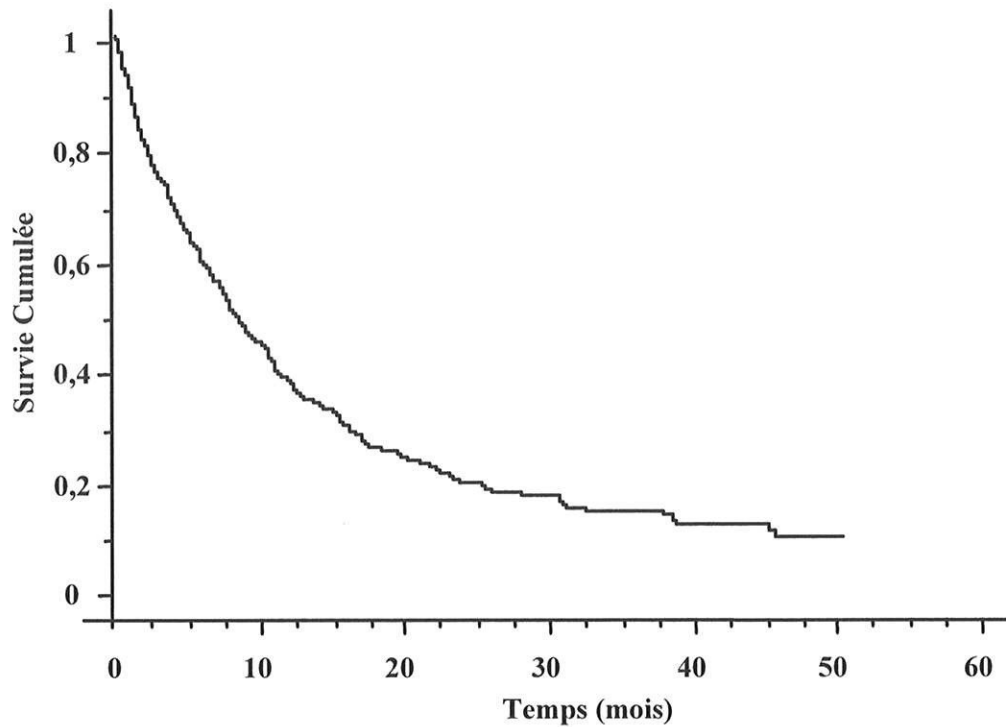


Figure 10 : Analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier.

V.2 LES SUJETS AGES DE 70 ANS OU PLUS

Parmi les 363 patients inclus, 116 (31,9 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. L'analyse dans ce chapitre ne concerne que ces 116 sujets.

V.2.1 DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

L'âge moyen était de 74,3 années ($\pm 5,3$). Il existait une majorité d'hommes (sex-ratio = 7,9) avec une répartition de 103 hommes (88,8 %) et de 13 femmes (11,2 %). La répartition selon le tabagisme était de 49,5 % de fumeurs, 43,0 % d'ex-fumeurs et 7,5 % de non fumeur. Le nombre de paquets années moyen était de 46,1 ($\pm 26,0$) Parmi les fumeurs, les femmes fumaient significativement plus que les hommes (57,1 PA *versus* 45,1 PA) ($p < 0,01$).

V.2.2 EVALUATION GERIATRIQUE

V.2.2.1 Données anthropométriques

La mesure du poids n'a été retrouvée que pour 55 patients (47,4 %). Le calcul du BMI moyen était de 24,2 kg/m², le pourcentage de perte de poids moyen était de 9,7 % du poids initial.

V.2.2.2 Le Performans Status-ECOG

Il a été possible d'évaluer le *Performans status* chez 95 personnes (soit 81, 9% des plus de 70 ans). Les résultats sont présentés sur le tableau XXIV.

PS - ECOG	Effectif	%
0-1 - Activité normale ou discrètement réduite (- de 25 %)	70	73,7
2 - Activité réduite de 25 à 50 %	13	13,7
3-4 - Grabataire ou allitement près de 75 % de la journée	12	12,6

Tableau XXIV : Répartition en fonction du PS-ECOG chez les 70 ans ou plus.

V.2.2.3 Les activités quotidiennes (ADL)

Les scores ADL ont pu être calculés pour 83,6 % des patients (97) de plus de 70 ans. Le score ADL moyen était de 4,9 (\pm 1,9). Le tableau XXV présente la répartition des patients selon leur autonomie.

Autonomie quotidienne (ADL)	Effectif	%
Autonomie complète	74	76,3
Altération modérée	3	3,1
Altération sévère	20	20,6

Tableau XXV : Répartition des patients selon leur autonomie chez les 70 ans ou plus.

V.2.2.4 Score de Charlson

Chez les patients de 70 ans ou plus, le score moyen de Charlson était de 1,2 (\pm 1,1). Les principales comorbidités permettant de calculer le score de Charlson sont présentées tableau XXVI.

Types de comorbidités	Effectif	%
Bronchopneumopathie chronique obstructive	47	40,5
Pathologie cardiovasculaire	26	22,4
Insuffisance rénale modérée à sévère	20	17,2
Diabète	17	14,7
Pathologie cérébrovasculaire	8	6,9
Insuffisance hépatothique modérée à sévère	0	0,0

Tableau XXVI : Répartition des principales comorbidités chez les 70 ans ou plus.

Près des deux tiers des patients ne présentaient aucune ou 1 seule comorbidité (78 patients soit 67,2 %). La répartition par nombre de comorbidité est résumée figure 11.

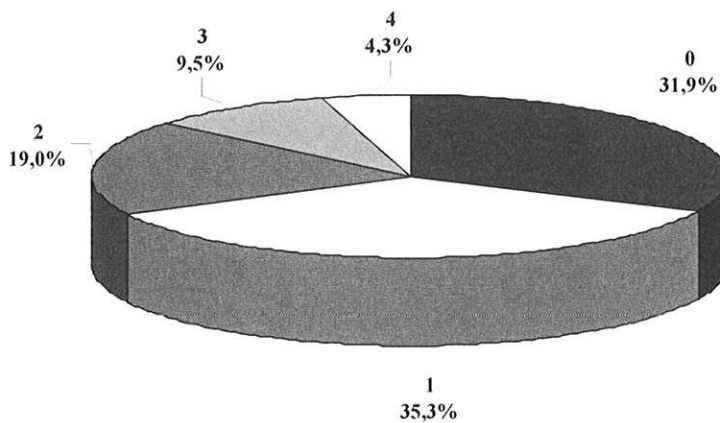


Figure 11 : Répartition par nombre de comorbidité chez les 70 ans ou plus.

V.2.2.5 Données biologiques

L'analyse de la clearance de la créatinine était réalisée au début de la prise en charge pour 68,1 % de ces patients. Elle était normale ($>$ 50 ml/min) dans 74,7 % des cas et il existait une insuffisance rénale ($<$ 50 ml/min) pour 25,3 % d'entre eux. Les valeurs moyennes sont résumées tableau XXVII.

Constantes biologiques	Effectif	%	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Clearance de la créatinine (ml/mn)	79	68,1	71,5	27,2	67,3
Albuminémie (g/l)	25	21,6	37,7	8,5	31,9
Bilirubinémie (mg/l)	69	59,5	11,6	23,1	8,0
Hématies (millions/ μ l)	109	94,0	4,3	0,6	4,3
Hémoglobulinémie (g/100ml)	109	94,0	12,7	1,7	12,8

Tableau XXVII : Données biologiques chez les 70 ans ou plus.

V.2.2.6 Evaluation gériatrique standardisée (egs)

A partir des critères de Balducci et Extermann [Balducci et Extermann, 2000], les patients ont été classés en 3 groupes (en fonction des critères de fragilité et physiologiques notés dans les dossiers). La répartition selon les groupes est résumée tableau XXVIII.

Evaluation gériatrique standardisée (EGS)	Effectif (n = 109)	%
EGS 1 : patient autonome sans antécédent et sans critère de fragilité	29	26,6
EGS 2 : patient avec dépendance relative avec une ou 2 comorbidités	47	43,1
EGS 3 : patient fragile dépendant avec plus de 3 comorbidités	33	30,3

Tableau XXVIII : Répartition selon le groupe EGS chez les 70 ans ou plus.

V.2.3 *LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN FONCTION DE L'EGS*

V.2.3.1 Chirurgie de la tumeur

Une chirurgie de la tumeur a été pratiquée chez 21 patients (18,1 %) de 70 ans ou plus. La répartition en fonction de l'EGS est présentée figure 12.

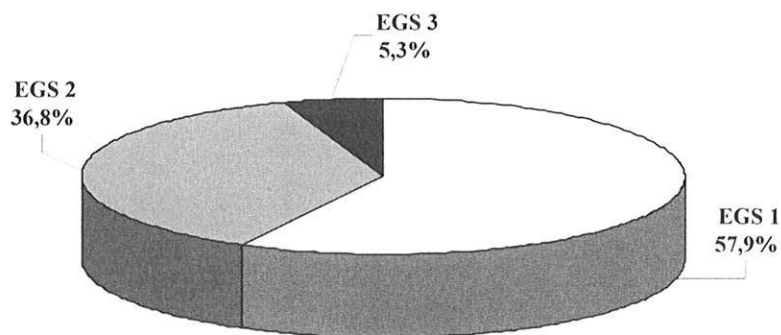


Figure 12 : Répartition des patients opérés en fonction de l'EGS chez les 70 ans ou plus.

V.2.3.2 Radiothérapie

Une radiothérapie a été effectuée chez 46 patients (39,7 %) de 70 ans ou plus. La répartition en fonction de l'EGS est présentée figure 13. La dose par séquence, le nombre de séquences et la dose totale reçue de radiothérapie sont présentés tableau XXIX.

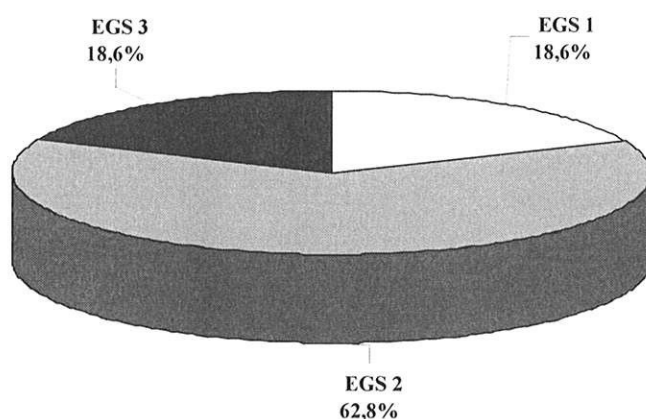


Figure 13 : Répartition des patients radiothérapés selon l'EGS chez les 70 ans ou plus.

Radiothérapie	EGS 1	EGS 2	EGS 3
Dose moyenne/séquence (ET)	2,2 (0,4)	2,4 (0,6)	2,6 (0,5)
Nombre moyen de séance (ET)	26,0 (10,7)	18,4 (10,6)	18,0 (11,1)
Dose moyenne totale (ET)	54,0 (17,7)	40,6 (18,1)	42,3 (17,2)

Tableau XXIX : Dose par séquence, nombre de séquences et dose totale reçue de radiothérapie selon l'EGS chez les 70 ans ou plus.

V.2.3.3 Chimiothérapie

Au total, 57 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie. La répartition par protocole de 1^{ère} ligne et par EGS est résumée tableau XXX.

Chimiothérapie	Total	%	EGS 1	%	EGS 2	%	EGS 3	%
CARBOPLATINE + ETOPOSIDE	6	10,5	0	0,0	5	20,0	1	10,0
CARBOPLATINE + GEMZAR	1	1,8	0	0,0	1	4,0	0	0,0
CARBOPLATINE + NAVELBINE	4	7,0	2	9,5	1	4,0	1	10,0
CARBOPLATINE + TAXOL	2	3,5	1	4,8	1	4,0	0	0,0
CISPLATINE + 5 FU	1	1,8	1	4,8	0	0,0	0	0,0
CISPLATINE + ETOPOSIDE	7	12,3	0	0,0	3	12,0	4	40,0
CISPLATINE + GEMZAR	7	12,3	4	19,0	3	12,0	0	0,0
CISPLATINE + NAVELBINE	10	17,5	7	33,3	1	4,0	1	10,0
CISPLATINE + TAXOL	2	3,5	1	4,8	1	4,0	0	0,0
GEMZAR	1	1,8	1	4,8	0	0,0	0	0,0
GEMZAR + TAXOL	6	10,5	2	9,5	3	12,0	1	10,0
NAVELBINE + TAXOL	3	5,3	0	0,0	3	12,0	0	0,0
TAXOL	7	12,3	2	9,5	3	12,0	2	20,0

Tableau XXX : Répartition par protocole de 1^{ère} ligne et par EGS chez les 70 ans ou plus.

V.2.3.4 Combinaisons des traitements

Les combinaisons des traitements en fonction de l'EGS sont résumées tableau XXXI.

Traitement	EGS 1	EGS 2	EGS 3
Radiothérapie + Chimiothérapie	4	13	3
Chimiothérapie seule	12	11	7
Chirurgie + Chimiothérapie + Radiothérapie	2	1	0
Chirurgie	4	3	1
Radiothérapie seule	0	10	5
Traitement symptomatique seul	0	5	10
Chirurgie + Radiothérapie	2	3	0
Chirurgie + Chimiothérapie	3	0	0

Tableau XXXI : Combinaison des traitements en fonction de l'EGS chez les 70 ans ou plus.

V.3 ANALYSE COMPARATIVE DES SUJETS DE 70 ANS OU PLUS AUX SUJETS DE MOINS DE 70 ANS

V.3.1 FACTEURS DE RISQUE ET EXPOSITIONS

Les descriptions et comparaisons des facteurs de risque et des expositions en fonction de l'âge des patients sont présentées tableau XXXII.

Variabiles	Patients < 70 ans (n = 247)	Patients ≥ 70 ans (n = 116)	<i>p</i>
Sexe			
Hommes	203 (82,2 %)	103 (88,8 %)	0,10
Femmes	44 (17,8 %)	13 (11,2 %)	
Tabagisme			
Fumeur	189 (76,5 %)	53 (45,8 %)	< 0,001
PA (moy. (± ET))	42,8 (± 20,4)	46,1 (± 26,0)	0,57
Exposition à l'amiante	9 (3,6 %)	2 (1,7 %)	0,31
Antécédent personnel de cancer	22 (8,9 %)	19 (16,4 %)	0,036

p : significativité ; PA : paquets-années ; Moy. Moyenne ; ET : écart-type

Tableau XXXII : Descriptions et comparaisons des facteurs de risque et des expositions en fonction de l'âge.

V.3.2 BILAN DU CANCER

Les différentes caractéristiques du bilan du cancer (mode de découverte, signes cliniques, délai moyen entre les 1^{ers} symptômes et le diagnostic, le type histopathologique, le stade et l'existence de métastases) et les comparaisons en fonction de l'âge sont présentées tableau XXXIII. Il n'existait pas de différence significative dans la prise en charge pré-thérapeutique (tomodensitométrie cérébrale ou thoracique, imagerie par résonance magnétique cérébrale ou thoracique, Pet-scan, fibroscopie bronchique, explorations fonctionnelles respiratoires) en fonction de l'âge.

Variables	Patients < 70 ans (n = 247)	Patients ≥ 70 ans (n = 116)	P
Mode de découverte			
Existence de signes cliniques	223 (90,2 %)	109 (93,9 %)	0,26
Signes cliniques			
Toux	101 (40,8 %)	46 (29,7 %)	0,82
Dyspnée	76 (30,8 %)	46 (29,7 %)	0,09
Hémoptysie	50 (20,2 %)	30 (25,9 %)	0,23
Pneumopathie	26 (10,5 %)	16 (13,8 %)	0,36
Altération de l'état général	82 (33,2 %)	50 (43,1 %)	0,06
Douleurs	74 (30,0 %)	21 (18,1 %)	0,02
Délai (en mois) entre 1^{ers} symptômes et diagnostic (moy. (± ET))	2,1 (± 3,0)	1,8 (± 1,9)	0,97
Histopathologie			
Carcinome bronchique non à petites cellules	206 (90,4 %)	79 (90,8 %)	0,90
<i>Adénocarcinome</i>	91 (44,2 %)	26 (32,9 %)	
<i>Epidermoïde</i>	75 (36,4 %)	34 (43,0 %)	
Carcinome bronchique à petites cellules	22 (9,6 %)	8 (9,2 %)	
<i>Diffus</i>	12 (54,5 %)	4 (50,0 %)	
<i>Localisé</i>	10 (45,5 %)	4 (50,0 %)	
Absence de confirmation histopathologique	19 (7,7 %)	29 (25,0 %)	< 0,001
Stade	(n = 225)	(n = 100)	0,54
I	25 (11,1 %)	9 (9,0 %)	
II	22 (9,8 %)	15 (15,0 %)	
IIIa	14 (6,2 %)	9 (9,0 %)	
IIIb	42 (18,7 %)	16 (16,0 %)	
IV	122 (54,2 %)	51 (51,0 %)	
Métastase			
Hépatique	29 (23,8 %)	13 (25,5 %)	0,54
Cérébrale	49 (40,2 %)	18 (35,3 %)	0,41
Osseuse	49 (40,2 %)	13 (25,5 %)	0,26
Pulmonaire	33 (27,0 %)	20 (39,2 %)	0,05

p : significativité ; Moy. Moyenne ; ET : écart-type

**Tableau XXXIII : Caractéristiques du bilan du cancer
et comparaisons en fonction de l'âge.**

V.3.3 CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Les caractéristiques cliniques relevées lors du bilan diagnostique (index de masse corporelle, % de perte de poids par rapport au poids habituel, le *Performans status* – ECOG,

l'autonomie quotidienne, les comorbidités et les paramètres biologiques) et les comparaisons en fonction de l'âge sont présentées tableau XXXIV.

Variables	Patients < 70 ans (n = 247)	Patients ≥ 70 ans (n = 116)	<i>p</i>
Index de masse corporelle (moy. (± ET))	23,6 (± 4,7)	24,2 (± 4,0)	0,16
% de perte de poids / poids habituel (moy. (± ET))	8,1 (± 8,6)	9,7 (± 10,0)	0,73
Performans status - ECOG	(n = 204)	(n = 95)	< 0,001
0-1 - Activité normale ou discrètement réduite (- de 25 %)	192 (94,1 %)	70 (73,7 %)	
2 - Activité réduite de 25 à 50 %	5 (2,5 %)	13 (13,7 %)	
3-4 - Grabataire ou allitement près de 75 % de la journée	7 (3,4 %)	12 (12,6 %)	
Autonomie quotidienne (ADL)	(n = 204)	(n = 97)	< 0,001
Autonomie complète	189 (92,6 %)	74 (76,3 %)	
Altération modérée	9 (4,4 %)	3 (3,1 %)	
Altération sévère	6 (3,0 %)	20 (20,6 %)	
Comorbidités			
Bronchopneumopathie chronique obstructive	70 (28,3 %)	47 (40,5 %)	0,02
Pathologie cardiovasculaire	27 (10,9 %)	26 (22,4 %)	< 0,001
Insuffisance rénale modérée à sévère	11 (4,5 %)	20 (17,2 %)	< 0,001
Diabète	17 (6,9 %)	17 (14,7 %)	0,02
Pathologie cérébrovasculaire	9 (3,6 %)	8 (6,9 %)	0,17
Insuffisance hépatique modérée à sévère	2 (0,9 %)	0 (0,0 %)	0,99
Score de Charlson (moy. (± ET))	0,6 (± 0,9)	1,2 (± 1,1)	< 0,001
Paramètres biologiques	(n = 197)	(n = 79)	
Clearance de la créatinine (ml/mn) (moy. (± ET))	104,4 (± 36,0)	71,5 (± 27,2)	< 0,001
Clearance de la créatinine ≤ 50 ml/mn	8 (4,0 %)	20 (25,3 %)	< 0,001
Albuminémie (g/l) (moy. (± ET))	35,6 (± 8,6)	34,7 (± 8,5)	0,44
Bilirubinémie (mg/l) (moy. (± ET))	9,1 (± 13,4)	11,6 (± 23,1)	0,44

p : significativité ; Moy. Moyenne ; ET : écart-type

Tableau XXXIV : Caractéristiques cliniques, biologiques et comparaisons en fonction de l'âge.

V.3.4 PRISE EN CHARGE ET EVOLUTION DES PATIENTS

Quelque soit l'âge des patients, plus de 80 % des dossiers étaient examinés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients de moins de 70 ans bénéficiaient significativement plus souvent d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie. A l'inverse, les patients de 70 ans ou plus recevaient plus fréquemment un traitement symptomatique. La prise en charge, l'évolution et les comparaisons en fonction de l'âge sont présentées tableau XXXV.

Variables	Patients < 70 ans (n = 247)	Patients ≥ 70 ans (n = 116)	p
Réunion de concertation pluridisciplinaire	206 (83,4 %)	102 (87,9 %)	0,26
Prise en charge			
<i>Chirurgie de la tumeur</i>	61 (24,7 %)	21 (18,1 %)	0,16
<i>Radiothérapie</i>	146 (59,8 %)	46 (40,0 %)	< 0,001
Nombre de séances (moy. (± ET))	17,1 (± 9,5)	19,3 (± 10,6)	0,30
Dose par séquence (moy. (± ET) en Gray)	2,6 (± 0,8)	2,4 (± 0,6)	0,47
Dose totale (moy. (± ET) en Gray)	39,7 (± 16,1)	42,8 (± 17,6)	0,35
<i>Chimiothérapie</i>	194 (78,5 %)	57 (49,1 %)	< 0,001
Bithérapie avec "Carboplatine"	28 (14,4 %)	13 (22,8 %)	0,13
Bithérapie avec "Cisplatine"	151 (77,8 %)	27 (47,4 %)	< 0,001
Bithérapie avec "Taxol"	46 (23,7 %)	13 (22,0 %)	0,89
Monothérapie	4 (2,1 %)	8 (14,0 %)	< 0,001
<i>Facteurs de croissance</i>	39 (15,8 %)	22 (19,0 %)	0,45
<i>Traitements symptomatiques</i>	3 (1,3 %)	16 (15,4 %)	< 0,001
<i>Soins palliatifs</i>	57 (23,1 %)	27 (23,3 %)	0,96
Evolution			
<i>Progression locale</i>	80 (61,5 %)	23 (53,5 %)	0,35
<i>Apparition de métastases</i>	97 (68,3 %)	27 (57,4 %)	0,17
<i>Décès</i>	205 (83,0 %)	95 (81,9 %)	0,79

p : significativité ; Moy. Moyenne ; ET : écart-type

Tableau XXXV : Prise en charge, évolution et comparaisons en fonction de l'âge.

L'analyse de l'état des patients aux dernières nouvelles montrait que 48 patients (13,2 %) étaient vivants à la date de point de l'étude. La répartition des vivants à la date de point de l'étude selon l'âge était la suivante : 70,8 % avaient moins de 70 ans et 29,2 % avaient 70 ou plus. Concernant les perdus de vue, il n'existait pas de différence selon l'âge (53,3 % avaient moins de 70 ans et 46,7 % avaient 70 ans ou plus). L'analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier est présentée figure 14. La médiane de survie était significativement plus longue pour les moins de 70 ans (9,4 mois (± 1,5)) que pour les 70 ans ou plus (5,9 mois (± 0,5)) ($p = 0,01$).

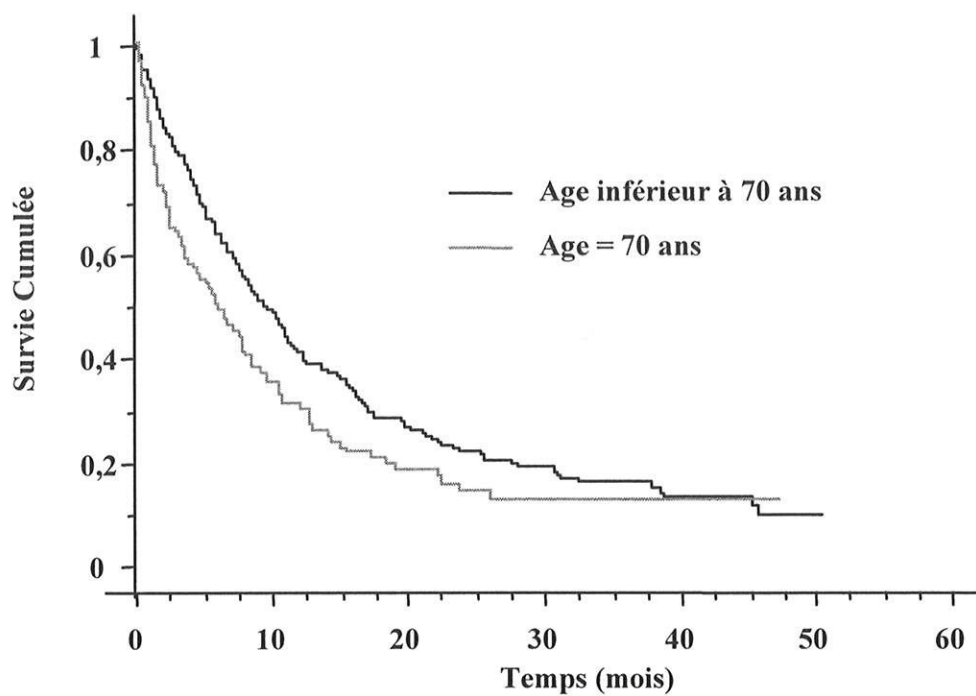


Figure 14 : Analyse de survie par la méthode de Kaplan-Meier en fonction de l'âge.

VI. DISCUSSION

VI.1 RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS

Parmi les 363 dossiers inclus dans cette étude, il y avait 57 femmes (15,7 %) et 306 hommes (84,3 %), soit un sex-ratio de 5,4. Les femmes étaient significativement plus jeunes que les hommes. Il a été retrouvé 116 patients âgés de 70 ans ou plus.

Pour les 70 ans ou plus, l'âge moyen était de 74,3 ans ($\pm 5,3$). Dans ce groupe, les fumeurs étaient moins nombreux mais le nombre de paquets-années était plus important (les femmes avaient une consommation tabagique plus élevée). L'évaluation gériatrique réalisée *a posteriori* retrouvait, un PS-ECOG supérieur à 2 pour 77,4 %, un score ADL moyen de 4,9 ($\pm 1,9$). Le calcul du score de Charlson montrait que 67,2 % des 70 ans ou plus de l'étude, n'avaient aucune comorbidité au diagnostic. Les 70 ans ou plus, avaient des clearances de la créatinine les plus basses, les scores ADL les plus bas et les PS-ECOG les plus altérés. A partir des critères de Balducci et Extermann, les patients de 70 ans ou plus étaient répartis en 3 groupes. La majorité (69,7 %) était dans les 2 premiers groupes (autonome, sans critère de fragilité ou faiblement dépendant, avec moins de 2 comorbidités). Le diagnostic était porté sans confirmation histopathologique chez 25 % des 70 ans ou plus, *versus* 7,7 % pour les moins de 70 ans ($p < 0,001$). Les adénocarcinomes étaient plus fréquents avant 70 ans et le type épidermoïde dominait après 70 ans. La dissémination métastatique pulmonaire était plus fréquente pour les 70 ans ou plus. La chirurgie était aussi pratiquée chez les 70 ans ou plus que chez les plus jeunes, pour les patients âgés elle était réservée aux patients EGS 1 et 2. La radiothérapie était moins réalisée après 70 ans. De même, la chimiothérapie était moins fréquemment réalisée pour ces patients. Les protocoles à base de cisplatine étaient significativement moins souvent délivrés chez les 70 ans ou plus. Pour ces patients il était préféré des monothérapies. L'analyse des combinaisons thérapeutiques réalisées montrait que les associations de 3 ou 2 traitements (chirurgie et radiothérapie et/ou chimiothérapie – radiothérapie et chimiothérapie) étaient plus fréquentes pour les moins de 70 ans et pour les patients EGS 1 et 2. Un traitement symptomatique était réalisé chez les patients ayant un état général altéré, et était plus fréquent chez les 70 ans ou plus ($p < 0,001$). L'analyse de survie retrouvait une médiane de survie plus courte pour les 70 ans ou plus.

VI.2 VALIDITE INTERNE

Nous avons réalisé une étude transversale épidémiologique rétrospective. Trois grandes parties ont été abordées : la description de la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon, la réalisation d'une évaluation gériatrique *a posteriori* des personnes de 70 ans ou plus et une comparaison de la prise en charge en fonction de l'âge (limite fixée à 70 ans).

Le type d'étude utilisé (transversale rétrospective) est soumis à de nombreux biais (sélection et information).

1 - Concernant les biais de sélection

Cette étude a permis de réaliser une approche qualitative et quantitative des cas de cancers du poumon pris en charge dans le service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges entre 2002 et 2004.

Une définition large dans les critères d'inclusion a été utilisée pour déterminer la notion de cancer du poumon et permettre ainsi d'inclure la majorité des cancers pris en charge. Ont été inclus tous les patients dont le diagnostic de certitude histologique ou cytologique de cancer bronchopulmonaire primitif a été porté mais également les patients dont le dossier avait été discuté lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) au terme de laquelle le diagnostic ou la suspicion de diagnostic de cancer bronchopulmonaire avait été retenu. En effet, pour 48 patients, il n'existait pas de confirmation histopathologique de la tumeur mais ils avaient été traités comme des cancers du poumon.

La durée de l'étude était de 3 ans (entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2004). Le choix de ces dates nous a permis d'inclure 363 dossiers dont 116 avaient plus de 70 ans. Notre objectif étant d'évaluer le rôle de l'âge, il était important de recruter un nombre suffisant de personnes âgées pour pouvoir réaliser des comparaisons entre les moins de 70 ans et les 70 ans ou plus.

Le lieu de l'étude constitue un biais pour la constitution de l'échantillon car il se limite au service de Pathologie Respiratoire du CHU de Limoges. Les patients pris en charge dans le service d'Oncologie du Pr Tubiana étaient exclus de notre étude. De ce fait, notre étude

n'est donc représentative que de l'activité du service investigué et non de l'ensemble de l'établissement.

2 - Concernant les biais d'information

La fiche de recueil a été élaborée par un groupe de médecin regroupant des épidémiologistes (Registre des Cancers) et des pneumologues (service de Pathologie Respiratoire). Cette fiche nous a permis un recueil standardisé des données. L'intervention de Gériatres n'a pas été demandé pour ce travail mais des contacts avaient été pris pour la réalisation d'un travail prospectif ultérieur. Les items du questionnaire concernant l'évaluation gériatrique prenaient en compte les réflexions du projet prospectif. Par exemple, dans la fiche, il manquait des données pour l'évaluation gériatrique, notamment le Mini Mental Status. Cette évaluation n'étant pas faite en routine, elle ne pouvait être enregistrée dans cette étude rétrospective. Seules les données notées dans les dossiers pouvaient être évaluées.

Les problèmes auxquels nous avons été souvent confrontés étaient liés à des problèmes de suivi des patients et du remplissage des dossiers médicaux. Par exemple, l'absence d'information sur la mesure du poids ou de la taille dans les dossiers était fréquente. Dans ce cas, nous avons recherché ces données sur la feuille de température quand elle était notée ou dans les dossiers de protocoles de recherche clinique lorsque les patients étaient inclus dans des essais cliniques. Pour les autres informations, nous avons compulsé l'ensemble des dossiers. Lorsque les dossiers de chimiothérapies étaient absents, les courriers des comptes-rendus d'hospitalisations de jour nous renseignaient sur les molécules utilisées. De même, il était souvent difficile de retrouver les modalités de la radiothérapie, car il n'existait pas de dossier particulier pour le suivi de ce traitement. Pour compléter le maximum d'information, il a été consulté les logiciels du dossier médical commun informatisé (ShareDoc et Crossway) en fonction des années de prise en charge. Si aucune information n'était retrouvée ni dans le dossier, ni dans les bases informatiques, ils étaient considérés comme non faits. Ceci peut expliquer que les résultats, en particulier, pour la réalisation de la fibroscopie, ne soient pas de 100 %. L'évaluation des ADL a fait surtout appel au dossier infirmier où ces données étaient le plus souvent présentes.

Du fait de la pathologie étudiée, un grand nombre de patients étaient décédés au moment de l'étude. Concernant la survie ou l'état aux dernières nouvelles, lorsque des données étaient manquantes, nous avons appelé les médecins traitants qui permettaient de préciser la date et l'état des dernières nouvelles. Les patients dont il n'était pas possible de préciser si ils étaient décédés, ont été considérés comme perdus de vue et pris comme tel dans l'analyse de survie.

La date du diagnostic choisit était celle du résultat histopathologique lorsqu'un examen anatomopathologique avait été réalisé. Cet examen est réalisé au début de la prise en charge la plupart du temps il n'est fait qu'une seule fois, ceci évitant les confusions éventuelles entre les dates. Dans l'étude de Virraly *et al.*, les auteurs définissaient la date du diagnostic comme étant celle de la signature du compte rendu histologique ou la date de l'examen extemporané en cas de chirurgie exploratrice [Virraly *et al.*, 2006]. Cependant, il existe pour un certain nombre de cas, des problèmes pour définir la date du diagnostic. En effet, comment définir cette date lorsque la notion de cancer n'apparaît que plusieurs mois après le début de la prise en charge thérapeutique ou quand le patient ne bénéficie pas d'examen anatomopathologique de la tumeur ? Dans notre travail, il a été décidé de prendre la date de l'examen histopathologique si il avait été réalisé, la date de la première réunion de concertation pluridisciplinaire où était notifié le cancer et où le cancer était pris en charge. Le choix de cette date a posé de grosses difficultés pour le calcul des délais qui n'ont pas pu être comparés entre les 2 groupes de patients en fonction de l'âge.

La participation des membres du Registre des Cancers du Limousin (Mme le Dr Pons et Mme Boumeriche), la possibilité de consulter l'ensemble des sources de données informatiques ou non du CHU de Limoges et l'appel des médecins traitants, nous ont permis de compléter le plus exhaustivement les fiches de recueil et d'avoir des données les plus fiables possibles. Néanmoins, ce type d'étude rétrospectif n'est pas le plus approprié et une étude prospective avec un recueil longitudinal des données de l'entrée des patients puis tout au long des différentes hospitalisations aurait permis d'être plus puissant (statistiquement) pour répondre aux objectifs.

VI.3 VALIDITE EXTERNE

VI.3.1 CARACTERISTIQUE SOCIODEMOGRAPHIQUE ET TABAGISME

Sur 363 dossiers, 15,7 % étaient des femmes et 84,6 % étaient des hommes. Les plus de 70 ans représentaient 32 % de l'échantillon initial. De plus, les femmes étaient en général plus jeune que les hommes et représentent 11,2 % des plus de 70 ans. Dans le groupe des 70 ans ou plus, on retrouvait plus de non-fumeurs ou d'ex-fumeurs mais la quantité de tabac cumulé (en paquets-années) était plus importante ce qui peut s'expliquer par la durée plus longue d'exposition au tabac pour les plus âgés. Dans une étude rétrospective parue en 2006 sur les cas de cancer bronchique, diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003 à l'hôpital Robert Ballanger (Seine Saint Denis), il était inclus 355 dossiers avec 15,8 % de femmes qui étaient en moyenne plus jeunes que les hommes. L'âge moyen des hommes était de 62 ans, et celui des femmes se répartissait autour de 49 ans pour les plus jeunes, et de 73 ans pour les plus âgés. Le nombre de paquets années moyen, était de 50 [Virraly *et al.*, 2006]. De même, l'étude KBP-2000 CHPG retrouvait une proportion des plus de 70 ans de 32,9 % de l'échantillon initiale (5 667 patients inclus) [Piquet *et al.*, 2003].

VI.3.2 LE CHOIX DE L'AGE POUR LA CONSTITUTION DES SOUS ECHANTILLONS

Dans la littérature, à notre connaissance, il n'est pas défini précisément d'âge pour définir le sujet âgé. Beaucoup d'études cherchent cependant un moyen pour préciser cet âge, de façon à établir des groupes de patients, pour faciliter l'étude des effets secondaires et l'efficacité des traitements. Il apparaît que 70 ans est une limite à partir de laquelle les fonctions biologiques principales se dégradent de façon significative [Weale, 1993]. De nombreuses études, évaluant les différentes modalités thérapeutiques pour le cancer bronchique primitif, prennent comme critère d'âge 70 ans. C'est le cas de deux études présentées à l'ASCO en 1999, qui évaluaient l'efficacité et les effets secondaires d'une association de chimiothérapie [Lippe ; Nguyen, 1999]. De même, l'étude KBP-2000 CHPG comparait des patients atteints de cancers bronchiques pulmonaires selon leur âge de plus ou moins 70 ans. Cette limite d'âge paraissait donc pertinente pour l'analyse des résultats de notre travail. Une limite d'âge de 75 ans aurait pu être utilisée dans notre travail mais la répartition entre les 2 sous-groupes aurait été disproportionnée (19 % avaient 75 ou plus).

VI.3.3 LE CHOIX DES ELEMENTS DE L'EVALUATION GERIATRIQUE

Du fait du type rétrospectif de l'étude, nous étions tributaires des informations contenues dans le dossier médical pour réaliser cette évaluation gériatrique. Dans la littérature en cancérologie, le *Performans status* (PS), selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ou bien selon celle de KARNOFSKY, permet l'évaluation de l'activité et de l'autonomie du patient [Karnofsky, 1948 ; Oken *et al.*, 1982]. Dans le cancer bronchique, le PS est considéré comme un facteur pronostic important et intervient dans la décision thérapeutique. En effet, la plupart des patients ayant un PS supérieur à 2 se voient attribuer des traitements « allégés » voire symptomatiques. Mais le PS seul peut être insuffisant pour l'évaluation globale des sujets âgés. Le Comprehensive Geriatric Assessment a été élaboré en 1996 pour l'oncogériatrie, mais reste peu utilisé en pratique clinique courante [Monfaldini *et al.*, 1996]. Dans notre étude il nous était impossible d'obtenir ces informations si elles n'étaient pas dans le dossier. Les éléments les plus retrouvés étaient le poids, le PS, les ADL, et les comorbidités. Ceci s'explique par le fait que ces données soient recueillies par les infirmières dans le dossier de soins.

L'étude réalisée par Dujon *et al.*, montrait que le PS était corrélé aux indices simples gériatriques, d'activité de la vie courante et instrumentale, nutritionnels et cognitifs, chez des patients âgés de plus de 65 ans et porteur d'un cancer broncho pulmonaire. Dans cette étude le PS apparaissait indépendant du score de Charlson. Ce dernier associé au MMS semblait être des critères d'évaluation pré-thérapeutiques, utilisables dans les situations où le PS est supérieur à 2 afin d'aider à la prise de décision thérapeutique [Dujon *et al.*, 2006]. Dans notre étude nous avons retrouvé plus de sujet de 70 ans ou plus pour les PS élevés (> à 2). C'est dans ce groupe également que les scores ADL étaient les plus faibles. Il existait une corrélation entre PS et ADL évoquée par Dujon et son équipe. L'analyse des comorbidités, mettait en évidence chez les 70 ans ou plus, une plus grande fréquence des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque) et du diabète de type 2. Pour les pathologies cardiovasculaires, ceci peut s'expliquer par le passé tabagique de ces patients. Le diabète de type 2 reste quant à lui une pathologie du sujet âgé. Une remarque importante est que la majorité des patients inclus, ne présentaient aucune comorbidité. Ceci pouvant s'expliquer par un « tri » pré-hospitalier des patients en trop mauvais état général. Ces derniers sont le plus souvent maintenus au domicile sans autre exploration, soit du fait du

médecin traitant ou sur la demande de la famille [Dujon *et al.*, 2006]. Les sujets de plus de 70 ans ont des Clearances de la créatinine plus basses. Ceci peut être dû aux répercussions rénales, de l'hypertension artérielle ou du diabète de type 2. Notre étude montrait, que les sujets de plus de 70 ans, atteints de CBP présentaient des caractéristiques cliniques et biologiques qui sont propres à leur âge. Elles doivent être évaluées et mesurées de façon précise pour orienter la décision thérapeutique. Ceci rejoint les travaux de KURTZ *et al.*, qui montrait une relation entre pronostic et état général initial [Kurtz *et al.*, 2000].

VI.3.4 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE PREMIERE INTENTION

Le traitement des sujets âgés pour le CBP, n'est toujours pas standardisé. Ceci s'illustre dans notre étude par les multiples protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie. Par rapport à l'étude KBP-2000 CHPG, notre travail retrouvait des similitudes et des différences. Dans notre travail, l'âge apparaissait également comme un facteur déterminant dans les indications thérapeutiques, notion qui apparaît dans d'autres publications [PIQUET *et al.*, 2003]. En effet, en première intention, la chimiothérapie était moins délivrée chez les plus de 70 ans. De nombreuses études suggèrent que l'âge ne modifie pas la réponse à la chimiothérapie que se soit en terme d'efficacité ou de tolérance [Hickish, 1995]. Ces études sont pour la plupart rétrospectives et leurs résultats mériteraient d'être confirmés par des études prospectives [Kanda *et al.*, 2000].

Contrairement à l'étude KBP-2000 CHPG, dans notre travail, la radiothérapie était moins fréquente chez les patients de plus de 70 ans. Bien que non significatif, le nombre de séances était plus important chez les plus âgés mais les doses totales délivrées étaient les mêmes. Ceci peut s'expliquer par le possible hyper fractionnement chez le sujet âgé afin de délivrer des doses moindres par séquences. Dans la littérature, la radiothérapie apparaît être une option thérapeutique chez le sujet âgé non opérable, avec une amélioration en terme de contrôle local et de gain en survie avec une tolérance correcte [Lonardi *et al.*, 2000]. Cependant, malgré de nombreuses études, des données plus précises sur son efficacité et sa tolérance, seraient nécessaires chez le sujet âgé, car ces patients sont en général exclus des essais thérapeutiques [Kennedy, 1991].

Les indications de la chirurgie, pour les patients inclus dans notre étude, ne semblaient pas être influencé par l'âge. Ceci est un fait différent par rapport à l'étude KBP-2000 CHPG et peut s'expliquer par l'élargissement des indications chirurgicales grâce à la grande

précision du bilan d'extension avec la réalisation du Petscan et de l'amélioration continue des techniques chirurgicales.

VI.4 CONCLUSION

Notre étude montrait que le sujet de 70 ans ou plus atteint de cancer bronchique primitif présentait des particularités cliniques. Ces particularités doivent être évaluées de façon plus systématique, grâce aux différentes échelles existantes en gériatrie, notamment avec le CGA adapté à l'oncogériatrie. De ces particularités cliniques, découle une prise en charge thérapeutique différente. La prise en charge thérapeutique doit être adaptée sans réduction de son efficacité et la qualité de vie des patients doit rester un critère de choix dans le traitement. Suite à ce travail, il apparaît nécessaire et important que tous les patients de 70 ans ou plus atteints de CBP puissent bénéficier d'une évaluation gériatrique afin de leur proposer une prise en charge adéquate et d'optimiser leur chance de survie tout en leur garantissant la meilleure qualité de vie.

VII. REFERENCES

AGRA Y., PECAYO M., SACRISTAN M., SACRISTAN A., SERRA C., BONFILL X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small lung cancer (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003 ; 4 : CD001990.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Pretreatment evaluation of non small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 : 320-32.

ARMSTRONG J., MCGIBNEY C. The impact of three dimensional radiation on the treatment of non small cell lung cancer. *Radioth Oncol* 2000 ; 56 : 157-67.

ARRIAGADA R., LE CHEVALIER T., PIGNON J.P., RIVIERE A., MONNET I., CHOMY P., TUCHAIS C., TARAYRE M., RUFFIE P. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1848-52.

BALDEYROU P. Endoscopie bronchique diagnostique : techniques et indications. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Pneumologie*, 2000 ; 6-000-H-10,

BALDUCCI L., EXTERMANN M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000 ; 5 : 224-37.

BERGERON A. Bilan médical pré-thérapeutique. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 146-52.

BIRIM O., MAAT A.P., KAPPETEIN A.P., VAN MEERBEECK J.P., DAMHUIS R.A., BOGERS A.J. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 23 : 30-4.

BIZIEUX-THAMINY A., HUREAUX J., URBAN T. Cancers bronchiques primitifs : bilan diagnostique et traitement. *Encycl Med Chir* 2003 ; 6-0675.

BOFFETTA P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002 ; 28 (supp 2) : 30-40.

BOLLIGER C.T., PERRUCHOUD A.P. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 198-212.

BONOMI P. Platinum etoposide therapy in non small cell lung cancer. *Oncology* 1992 ; 49 (supp 1) : 43-50.

BOUCHON J.P. Particularités diagnostiques et thérapeutiques en gériatrie. *Encycl Med Chir* 2004 ; 1 : 513-9.

BRAMBILLA E. Classification des cancers broncho pulmonaires (OMS 1999). *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 455-66.

BRITISH THORACIC SOCIETY. Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001 ; 56 (supp 1) : i1-i21.

CALVERT A.H., NEWELL D.R., GUMBRELL L.A., O'REILLY S., BURNELL M., BOXALL F.E., SIDDIK Z.H., JUDSON I.R., GORE M.E., WILTSCHAW E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1999 ; 7 : 169-80.

CHARLSON M.E., SZATROWSKI T.P., PETERSON J., GOLD J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 : 1245-51.

CHATTA M. Aging and neutrophil response to r met HUG-CSF. *ASCO* 1993 ; 12 : 108.

CHERAN S.K., HERNDON J.E., PATZ E.R. Comparison of whole body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 317-25.

COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000 ; 356 : 968-74.

CROTTY E., PATZ E.F. FDG-PET imaging in patients with paraneoplastic syndromes and suspected small cell lung cancer. *J Thorac Imaging* 2001 ; 16 : 89-93.

DEPIERRE A., JASSEM J., RAMLAU R., KARNICKA-MLODKOWSKA H., KRAWCZYK K., KRZAKOWSKI M., ZLATOUKAL P. Feasibility and safety of Navelbine oral with an inpatient dose escalation versus Navelbine intravenous in advanced/metastatic non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000 ; 29 : 29-31.

DESCHAMPS C., PAIROLERO P., ALLEN M., TRASTEK V. Management of postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula. *Chest Surg Clin N Am* 1996 ; 6 : 519-27.

DIAB S., GERINIERE L., CARRIE C., SOUQUET P.J. Traitement du cancer bronchique du sujet âgé. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 616-26.

DIAZ-GIMENEZ J.P. Diagnostic approach of solitary pulmonary nodules. Pulmonary endoscopy and biopsy techniques. *Eur Respir Monogr* 1998 ; 108 : 131-7.

DOLL R., HILL A.B. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *Br Med J* 1950 ; ii : 739-48.

DUJON C., AZARIAN R., AZARIAN V., PETIPRETZ P. Cancer bronchique du sujet âgé : performans status et/ou indices gériatriques. *Rev Mal Respir* 2006 ; [Epub ahead of print].

EARNEST F., RYU J.H., MILLER G.M., LUETMER P.H., FORSTROM L.A., BURNETT O.L., ROWLAND C.M., SWENSEN S.J., MIDTHUN D.E. Suspected non small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection - pilot study. *Radiology* 1999 ; 211 : 137-45.

ELSTEIN D., UHRY Z., CHERIE-CHALLINE L., ISNARD H. Mortalité par cancer du poumon chez les femmes en France, analyse de tendance et projection de 1975 à 2019. *Bull Epidémiol Hebdomadaire* 2003 ; 41-42 : 205-6.

FABRE C., LECLERC P., ATASSI K. Cancers broncho pulmonaires périphériques. *Presse Méd* 1998 ; 17 : 369-72.

FENTIMAN I.S., TIRELLI V., MONFARDINI S., SCHNEIDER M., FESTEN J., COGNETTI F., AAPRO M.S. Cancer in the elderly : why so badly treated ? *Lancet* 1990 ; 335 (8696) : 1020-2.

FERGUSON M.K., LITTLE L., RIZZO L., POPOVICH K.J., GLONEK G.F., LEFF A., MANJONEY D., LITTLE A.G. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 96 : 894-900.

FERRIGNO D., BUCCHERI G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non small cell lung cancer. *Chest* 1994; 106 : 607-14.

FIELDING J.E., PHENOW K.J. Health effects of involuntary smoking. *N. Engl J Med* 1988 ; 319 : 1452-60.

FIRAT S., BYHARDT R.W., GORE E. Comorbidity and karnofsky performance score are independant prognostic factors in stage III non small cell lung cancer : an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 357-64.

FREUNDLICH I.M., CHASE M.H., VARMA D.G. Magnetic resonance imaging of pulmonary apical tumors. *J Thorac Imaging* 1996 ; 11 : 210-22.

FREYER G., MAIRE P., ARDIET C., TRANCHAND B., DROZ J.P. Chimiothérapies cytotoxiques et sujets âgés : constats et perspectives. *Bull Cancer* 1995 ; 82 : 531-40.

FRIJA J. Imagerie. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 93-122.

FRY W., PHILIPS J.L., MENCK H.R. Ten year survey of lung cancer treatment and survival in hospital in the United States. *Cancer* 1999 ; 86 : 1867-76.

GINSBERG R.J., RUBINSTEIN L.V., FOR THE LUNG STUDY GROUP. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 615-23.

GOSSOT D. Chirurgie du cancer bronchique non à petites cellules. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 161-180.

GRIDELLI C., PERRONE F., GALLO C., and the ELVIS GROUP. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 66-72.

GUIGAY J. Eléments du pronostic. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 153-160.

GUPTAN C., TAMIM W.J., GRAEBER G.G., BISHOP H.A., HOBBS G.R. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorode oxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001 ; 120 : 521-7.

HACKSHAW A.K., LAW M.R., WALD N.J. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J* 1997 ; 315 : 980-8.

HAMMOND E.C., SELIKOFF I.J., SEIDMAN H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979 ; 330 : 473-90.

HENNEQUIN C. Prise en charge des stades IIIB. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 201-215.

HICKISH T.F., SMITH I.E., O'BRIEN M.E. Clinical benefit from palliative chemotherapy in non small cell lung cancer extends to the elderly and those with poor prognostic factors. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 28-33.

HONNORAT J., ROGEMONT V., ANTOINE J.C. Mécanisme des syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Med Int* 1999 ; 20 : 670-80.

IMBERNON E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Département santé travail – Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice 2003 : 28.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 83. Lyon, 2004.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 38. Lyon, 1986.

JANSSEN-HEIJNEN M.L., SCHIPPER R.M., RAZENBERG P.P., CROMMELIN M.A., COEBERGH J.W. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-base study. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 105-13.

KANDA A., YANAI M., HIRAI H., SUZUKI T., SASAKI H. Chemotherapy for older people with non small cell lung cancer. *Lancet* 2000 ; 48 : 1536-7.

KARNOFSKY D.A., ABELMANN W.H., CRAVER L.F. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948 ; 1 : 634-56.

KELLER S.M., ADAK S., WAGNER H., HERSKOVIC A., KOMAKI R., BROOKS B.J., PERRY M.C., LIVINGSTON R.B., JOHNSON D.H. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1217-22.

KENNEDY B.J. Needed: clinical trials for older patients. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 718-20.

KORMAS P., BRADSHAW J.R., JEYASINGHAM K. Preoperative computed tomography of the brain in non small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992 ; 47 : 106-8.

KURTZ Me., KURTZ J.C., STOMMEL M., GIVEN C.W., GIVEN B.A. Symptomatology and loss of physical functioning among geriatric patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manag* 2000 ; 19 : 249-56.

LARDINOIS D., WEDER W., HANY T.F., KAMEL E.M., KOROM S., SEIFERT B., VON SCHULTHESS G.K., STEINERT H.C. Staging of non small cell lung cancer with integrated positon-emission tomography and computed tomography. *N. Engl J Med* 2003 ; 348 : 2500-7.

LEONG S.S., ROCHA LIMA C.M., SHERMAN C.A., GREEN M.R. The 1997 international staging system for non small cell lung cancer. Have all the issues been addressed? *Chest* 1999 ; 115 : 242-8.

LIPPE P., SILVA R.R., MONTERUBBIANESI M.C., GIULODORI L., MARU D., CANCELLARI M.A., SANTO A., PASINI F., CETTO G.L., ROSSI D., PORFIRI E., CASCINU S., LELLERINO R. Advanced non small cell lung cancer in the elderly : symptoms-relief after weekly gemcitabine and cisplatin. *ASCO* 1999 ; 18 : 514a- 984.

LONARDI F., COELI M., PAVANOTO G., ADAMI F., GIOGA G., CAMPOSTINI F. Radiotherapy for non small cell lung cancer in patients aged 75 and over: safety, effectiveness and possible impact on survival. *Lung Cancer* 2000 ; 28 : 43-50.

MC DONALD S.L., HANSELL D.M. Staging of non small cell lung cancer: imaging of intra thoracic disease. *Eur J Radiol* 2003 ; 45 : 18-30.

MAGUIRE P.D., SIBLEY G.S., ZHOU S-M., JAMIESON T.A., LIGHT K.L., ANTOINE P.A., HERNDON J.E.II, ANSCHER M.S., MARKS L.B. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced oesphagal toxicity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999 ; 45 : 97-103.

MAHFOUZ A.E., HAMM B., MATHIEU D. Imaging of metastases to the liver. *Eur J Radiol* 1996 ; 6 : 607-14.

MAROM E.M., SARVIS S., HERNDON J.E. 2nd, PATZ E.F. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002 ; 223 : 453-9.

MONFARDINI S., FERRUCI L., FRATINO L., DEL LUNGO I., SERRAINO D., ZAGONEL V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly patients. *Cancer* 1996 ; 77 : 395-401.

MOUNTAIN C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7.

NATALI F., GUIGAY J., LAAMIM M., VAYLET F., L'HER P., GENERO- GYGAX M.L., ALLARD P. Primary bronchial cancer in subjects aged 40 or younger. *Rev Pneumol Clin* 1991 ; 47 : 80-4.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: the report of California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control monograph n° 10 : Bethesda, MD. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute, NIH Pub. N°. 99 – 4645, 1999.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC : National Academy Press, 1986.

NGUYEN B., SANDLER A., DENHAN C. The safety and efficacy of gemcitabine plus Cisplatin in the elderly chemo-naïve NSCLC patients as compared to those with age < 70 years. *ASCO* 1999 ; 18 : 471A-1818.

NINANE V., BOSSCHAERT S.T. L'abord endoscopique et invasif. *Rev Mal Resp* 1998 ; 15 : 351-62.

NOORDIJK E.M., CLEMENT E.P., HERMANS J. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1998 ; 13 : 83-9.

OKAMOTO H., WATANABE K., NISHIWAKI Y., MORI K., KUBITA Y., HAYASHI I., MASUTANI M., NAKATA K., TSUCHIYA S., ISOBE H., SAIJO N. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3540-5.

OKAWARA G., UNG Y.C., MARKMAN B.R., MACKAY J.A., EVANS W.K. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non small cell lung cancer: a systematic review and practice guide line. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 1-11.

OKEN M., CREECH R., TORMEY D., HORTON J., DAVIS T., McFADDEN E. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 ; 5 : 649-55.

OSTERLIND K. Chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 1026-43.

PAESMANS M., SCULIER J.P., LECOMTE J., THIRIAUX J., LIBERT P., SERGYSELS R., BUREAU G. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma : analysis of a serie of 763 patients included in 4 consecutive prospective trial with a minimum follow up of 5 years. *Cancer* 2000; 89 : 523-33.

PETO R., DARBY S., DEO H., SILCOCKS P., WHITLEY E., DOLL R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950 : combination of national statistics with two case – control studies. *Br Med J* 2000 ; 321 : 323-9.

PIGNON T. Pourquoi les personnes âgées sont-elles peu ou mal traitées ? In : HERY M. Traitement des tumeurs du sujet âgé. Ed Acanthe, Paris, 2003 ; 13-26.

PIGNON T., GREGOR A., KONING C.S., ROUSSEL A., VAN GLABEKKE M., SCALLIET. P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998 ; 46 : 239-48.

PIQUET J., BLANCHON F., GRIVAUX M., COLLON T., ZUREIK M., BARBIEUX H., BENICHOU-FLURIN M., BRETON J.L., COETMEUR D., DELCLAUX B., BRAUN D., HOMASSON J.P., MOUYSSSET F., RIOU R., LE POULAIN-DOUBLIEZ M., MARSAL L., et les membres du CHPG. Le cancer bronchique primitif du sujet âgé en France : résultats de l'étude KBP-2000 du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CHPG). *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 691-9.

PORT META ANALISYS TRIALISTS GROUP. Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer : systematic review and meta analysis of individual patient data from nine randomized controlled trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-263.

PRICE A. Lung cancer: 5 : state of the Art radiotherapy for lung cancer. *Thorax* 2003 ; 58 : 447-52.

QUINT L.E., TUMALA S., BRISSON L.J., FRANCIS I.R., KRUPNICK A.S., KAZEROONI E.A., IANNETTONI M.D., WHYTE R.I., ORRINGER M.B. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 62 : 246-50.

REGISTRE DES CANCERS DU LIMOUSIN. Données d'incidence : année 2000, Limoges, 2004 : 40p.

REGNARD J.F., CALANDUCCI F., DENET C. Résections pulmonaires pour cancer chez l'octogénaire. *Rev Mal Respir* 1998 ; 15 : 649-55.

REMONTET L., BUEMIE A., VELTEN M., JOUGLA E., ESTEVE J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. Institut de Veille Sanitaire, Paris, 2002 ; 217p.

ROHREN E.M., TURKINGTON T.G., COLEMAN R.E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004 ; 231 : 305-32.

SCHAAK E., KONING C., VAN DER BOGAERT W., DALESIO O. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable nonsmall cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-30.

SCHWARTZ L.H., GINSBERG M.S., BURT M.E., BROWN K.T., GETRAJDMAN G.I., PANICEK D.M. MRI as an alternative to CT-guided biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : 193-7.

SHERMAN S., GUIDOT C.E. The feasibility of thoracotomy for lung cancer in the elderly. *JAMA* 1987 ; 258 : 927-30.

SILVESTRI G.A., TANOUE L.T., MARGOLIS M.L., BARKER J., DETTERBECK F. The non invasive staging of non small cell lung cancer. The guide lines. *Chest* 2003 ; 123, supp 1 : 147S-56S.

SIMONATO L., AGUDO A., AHRENS W., BENHAMOU E. Lung cancer and cigarette smoking in Europe : an update of risk estimates and an assessment of inter country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001 ; 91 : 876-87.

SIU L.L., SHEPPERD F.A., MURRAY N., FELD R., PATER J., ZEE B. Influence of age on the treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 821-8.

SMETANA G.W. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 937-44.

SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANCAISE. Recommandations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mal Resp* 1997 ; 14 (supp 3) : 3S7-3S9.

SOUHAMI R.L., SPIRO S., RUDD R.M., RUIZ DE ELVIRA M.C., JAMES L.E., GOWER N.H., LAMONT A., HARPER P.G. Five days oral etoposide treatment for advanced small cell lung cancer : randomized comparison with IV chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997 ; 89 : 557-60.

SOUQUET P.J., CHAUVIN F., BOISSEL J.P., CELLERINO R., CORMIER Y., GANZ P.A. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer : a metanalysis. *Lancet* 1993 ; 342 : 19-21.

SPIRO S.G., PORTER J.C. Lung cancer where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1166-96.

SUTEDJA T.G., CODRINGTON H., RISSE E.K., BREUER R.H., VAN MOURIK J.C. GOLDING R.P., POSTMUS P.E. Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest* 2001; 120 : 1327-32.

THUN M.J., CALLE E.E., RODRIGUES C., WINGO P.A. Epidemiological research at the American Cancer Society. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 : 861-8.

THYSS A., SAUDES L., OTTO J., CREISSON A., GASPARD M.H., DASSONVILLE O., SCHNEIDER M. Renal tolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2121-5.

TRAVIS W.D. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2002 ; 23 : 65-81.

TREDANIEL J.^a Classification TNM. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 134-143.

TREDANIEL J.^b Chimiothérapie des stades IV. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 217-241.

TREDANIEL J., FRIJA J., VAYLET F. Bilan d'extension extrathoracique. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 123-133.

TRICHOPOULOS D., KALANDIDI A., SPARROS L., MAC MAHON B. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981 ; 27 : 1-4.

TYLDESLEY S., ZHANG-SALOMON S., GROOME P.A., ZHOU S., SCHULZE K., PASZAT L.F., MACKILLOP W.J. Association between age and utilisation of radiotherapy in Ontario. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000 ; 47 : 469-80.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General. DHHS Publication No (CDC) 87 – 8398. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Centers for Disease Control, 1986.

VAANSTEENKISTE J.K., STROOBANTS S.G. Positron emission tomography in the management of non small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004 ; 18 : 269-88.

VALIDIRE P. Anatomie pathologique. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 29-40.

VAYLET F. Présentation clinique et moyens d'obtention du diagnostic histologique des cancers bronchopulmonaires. In : TREDANIEL J. Le cancer du poumon Eds Masson, Paris 2004 ; 83-92.

VIRALLY J., CHOUDAT L., CHEBBO M., SARTENE R., JAGOT J.L., ELHADAD A., BRASSIER D., HABIB E., CHALMIN B., BOIRON C., BIENVENU L., DUPERRIN V., MATHIEU M. Epidémiologie et délais de prise en charge de 355 patients atteints de cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 43-8.

WEALE R.A. Have human biological functions evolved in support of life span? *Mechanisms of Aging Development* 1993 ; 69 : 65-77.

WEBB W.R., GATSONIS C., ZERHOUNI E.A. CT and MR imaging in staging non small cell lung bronchogenic carcinoma : report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991 ; 178 : 705-13.

WYNDER E.L., GRAHAM E.A. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty four proved cases. *JAMA* 1950 ; 143 : 329-46.

YUEN A., ZOU G., TURRISI A., SAUSE W., KOMAKI R., WAGNER H., AISNER S.C., LIVINGSTONR.B., BLUM R., JOHNSON D.H. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096 : cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung cancer. *Cancer* 2000 ; 89 : 1953-60.

VIII. ANNEXE

Comparaison des facteurs influençant la prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon dans le service de Pneumologie du CHU de Limoges entre 2002 et 2004

Fiche N° |__| : |__| : |__|

Dossier CHU N° |_____|

I- Données sociodémographiques

Nom : Prénom :

Nom de jeune fille :

Date de naissance : /__| / __| / ____| / Sexe : Homme ; Femme

Commune de naissance :

Commune de résidence : CP / ____| /

Type de résidence : (cocher la réponse) Domicile Institution

II- Facteurs de risque

Tabac : (Fumeur = 1 ; Ex-fumeur = 2 ; Non fumeur = 3) /__| / Si 1 ou 2, nombre de PA /__| /

Profession : (la plus longtemps exercée) Durée : /__| / ans

Si exposition à l'amiante, préciser :

Antécédent personnel de cancer : Oui ; Non Type :

Antécédent familial de cancer : Oui ; Non Type :

III- Bilan du cancer

Mode de découverte : (Signes cliniques = 1 ; Fortuit = 2) /__| /

Type 1^{ers} symptômes : (cocher si présents) Date 1^{ers} symptômes /__| / __| / ____| /

Toux ; Dyspnée ; Hémoptysie ; Pneumonie traînante ; AEG ; Douleur ;

Autre ; Si autre, préciser :

Date de diagnostic du cancer : /__| / __| / ____| /

Localisation : C34. ____| / Morphologie : M ____| /3

Type histologique : (CBNPC = 1 ; CBPC = 2 ; Pas de confirmation histologique = 3) /__| /

- **Si 1** : (Epidermoïde = 1 ; Adénocarcinome = 2 ; Grandes Cellules = 3 ; Autre = 4) /__| /

Si Autre, préciser :

- **Si 2** : (Localisé = 1 ; Diffus = 2) /__| /

- **Si 3**, préciser :

Bilan d'extension : (Cocher si réalisé)

TDM : Thoracique Cérébral Surrénales

IRM : Thoracique Cérébral Surrénales

Echographie abdominale Scintigraphie osseuse PetScan

Adénopathies : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/

Métastases : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/

Si oui, localisation : (Cocher si présent) Foie ; SNC ; Os ; Surrénale ; Poumon

TNM : T / ___/ ; N / ___/ ; M / ___/ Stade : / ___/

Recherche de récepteurs : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/

Si oui, lesquels : (Cocher les positifs) NSE ; CYFRA ; ACE ; Autre

IV- Bilan clinique et paraclinique initial (au moment du diagnostic)

Poids : / ___/ kg Taille : / ___/ m Poids habituel : / ___/ kg

Activities of Dayling Living : (Oui = 1 ; Non = 0) Performans Status : / ___/

Se lave seul / ___/ ; S'habille seul / ___/ ; Va aux toilettes seul / ___/

Se déplace seul / ___/ ; S'alimente seul / ___/ ; Est continent / ___/

Comorbidités : (Cocher si présente)

Insuffisance cardiaque gauche Insuffisance coronarienne

Atteinte valvulaire cardiaque Insuffisance respiratoire chronique

Atteinte vasculaire cérébrale Neuropathie périphérique

Insuffisance rénale chronique Hypertension artérielle

Diabète Collagénose

Arthrite chronique invalidante

Créatinémie : / ___/ $\mu\text{mol/l}$ Albuminémie : / ___/ g/l Bilirubinémie : / ___/ $\mu\text{mol/l}$

Hématies : / ___/ $10^{12}/\text{l}$ Hb : / ___/ g/dl

Fraction d'éjection ventriculaire : / ___/ %

Fibroscopie bronchique : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/ EFR : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/

V- Prise en charge thérapeutique

Réunion concertation pluridisciplinaire : (Oui = 1 ; Non = 0) Date RCP / ___/ ___/ ___/

Décision RCP : (Curatif = 1 ; Palliatif = 2) / ___/

Conclusion RCP :

Chirurgie : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/ Si oui, date chirurgie / ___/ ___/ ___/

Si contre-indication opératoire, préciser :

Type chirurgie : (Tumorectomie = 1 ; Lobectomie = 2 ; Pneumectomie = 3 ; Autres = 4) / ___/

Si Autres, préciser :

Complications post-chirurgicales : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/

Si oui, préciser :

Radiothérapie : (Oui = 1 ; Non = 0) / ___/ Si oui, date début radiothérapie / ___/ ___/ ___/

Type RT (Palliative = 1 ; Curative exclusive = 2 ; Curative post-opératoire = 3 ; Prophylactique = 4)

Organe₁ : Dose₁/Séq / ____ / (Gy) Nb₁ séance(s) / ____ / Type RT₁ / ____ /

Organe₂ : Dose₂/Séq / ____ / (Gy) Nb₂ séance(s) / ____ / Type RT₂ / ____ /

Organe₃ : Dose₃/Séq / ____ / (Gy) Nb₃ séance(s) / ____ / Type RT₃ / ____ /

Chimiothérapie : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Si oui, date début chimiothérapie / ____ / ____ / ____ /

CT de 1^{ère} ligne et doses (mg/m²) :

.....

.....

Nombre de cycles administrés : / ____ /

Autres traitements :

Facteurs croissance : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Si oui, date début fact. Croiss. / ____ / ____ / ____ /

Type de facteurs de croissance : (G-CSF= 1 ; EPO = 2 ; G-CSF + EPO = 3) / ____ /

Transfusion(s) culots globulaires : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Nb d'unités : / ____ /

Complications au cours du traitement : (Cocher si présentes)

Digestives Préciser :

.....

Hématologiques Préciser :

Rénales Préciser :

Neurologiques Préciser :

Cutanées Préciser :

Cardiaques Préciser :

Autres Préciser :

VI- Evolution

Progression locale : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Si oui, date progression locale / ____ / ____ / ____ /

Apparition d'adénopathie(s) : (Oui = 1 ; Non = 0)

/ ____ /

Apparition de métastase(s) : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Date apparition méta. / ____ / ____ / ____ /

Si oui, localisation méta. : (Cocher si présente) Foie ; SNC ; Os ; Surrénale ; Poumon

Passage en Unité de soins palliatifs : (Oui = 1 ; Non = 0) / ____ / Si oui, date USP / ____ / ____ / ____ /

Etat aux dernières nouvelles : (Décédé = 1 ; Vivant = 2 ; Perdu de vue = 3) / ____ /

Date aux dernières nouvelles : / ____ / ____ / ____ /

Si décédé, préciser :

Compléments d'information par l'investigateur :

IX. SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BOUTOT - EYLLIER Stéphanie. – Rôle de l'âge dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de cancer bronchiques primitifs dans le service de pathologie respiratoire du CHRU de Limoges. – (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2006)

Résumé

Introduction : la démographie de la population française et l'épidémiologie du cancer du poumon, font que le cancer du sujet âgé est devenu un problème de santé publique. De ce fait, il pose un certain nombre de questions auxquelles il faudra répondre dans les années à venir.

Objectif : notre objectif principal dans cette étude, était d'évaluer le rôle de l'âge, dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer bronchique primitif, dans le service de pathologie respiratoire du C.H.U. de Limoges.

Méthode : cette étude rétrospective a analysé la prise en charge de 363 patients, atteints d'un cancer bronchique primitif, pris en charge dans le service de pathologie respiratoire du Pr Bonnaud, entre le 01/01/02 et le 31/12/04. Les patients inclus étaient divisés en deux groupes selon leur âge. Le premier groupe correspondait aux patients, dit « jeunes », d'âge inférieur à 70 ans et les plus de 70 ans formaient un deuxième groupe de 116 sujets.

Résultats : les différentes étapes de la prise en charge ont été comparées entre ces deux groupes. La proportion de fumeurs était moins importante chez les plus de 70 ans, mais le nombre de paquet année était supérieur dans ce groupe. Le type histologique, le plus fréquent après 70 ans, était le carcinome épidermoïde. L'autonomie et l'activité étaient réduites après 70 ans. La radiothérapie et la chimiothérapie étaient réalisées moins fréquemment et selon des modalités particulières pour les sujets de 70 ans et plus. Ces derniers étaient plus rapidement pris en charge par l'unité de soins palliatifs.

Discussion : les patients âgés, atteints d'une néoplasie pulmonaire primitive présentent des caractéristiques cliniques (autonomie, comorbidité, etc.). Ces caractéristiques permettent de définir l'âge physiologique du patient. L'utilisation d'un dossier médicale onco gériatrique pourrait standardiser l'évaluation préthérapeutique, afin de guider la prise de décision médicale pour le traitement du cancer bronchique. Il servirait aussi à créer des groupes de patients qui auraient les mêmes particularités en termes d'autonomie, de comorbidités, et du type de cancer. Ces groupes pourraient faire l'objet d'essais thérapeutiques afin de faire progresser la recherche pour le traitement du cancer bronchique primitif.

Mots Clés

- Cancer bronchique primitif
- Epidémiologie
- Traitements
- Evaluation gériatrique
- Sujets âgés

Jury

Président	: Monsieur le Professeur BONNAUD
Juges	: Monsieur le Professeur MELLONI Monsieur le Professeur VERGNENEGRE
Directeur de Thèse	: Monsieur le Docteur DRUET-CABANAC
Membre invités	: Monsieur le Docteur CHARMES