

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE (2011)

THESE N°

APPORT PRONOSTIQUE DE LA TEP-TDM AU [18F]-FDG DANS LES CANCERS
BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES DE STADE II.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Pneumologie

Présentée et soutenue publiquement le : 21 Octobre 2011

par

Thomas EGENOD

Né le 09 février 1983 à Limoges

Directeur de thèse

M. le Professeur J. MONTEIL

Membres du jury

M. le Professeur B. MELLONI Président
M. le Professeur F. BONNAUD Juge
M. le Professeur J. MONTEIL Juge
M. le Professeur A. VERGNENEGRE Juge
M. le Docteur F. BERTIN Membre invité

2 rue du Dr Marcland
87025 LIMOGES cedex
Tél. 05 55 43 58 00
Fax. 05 55 43 58 01
www.unilim.fr

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

*C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel

ADENIS Jean-Paul (C.S)

ALAIN Sophie

ALDIGIER Jean-Claude (C.S)

ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

AUBARD Yves (C.S)

BEAULIEU Pierre

BEDANE Christophe (C.S)

BERTIN Philippe (C.S)

BESSEDE Jean-Pierre (C.S)

BONNAUD François (C.S)

BONNETBLANC Jean-Marie

BORDESSOULE Dominique (C.S)

CHARISSOUX Jean-Louis

CLAVERE Pierre (C.S)

CLEMENT Jean-Pierre (C.S)

COGNE Michel (C.S)

COLOMBEAU Pierre

CORNU Elisabeth

COURATIER Philippe

DANTOINE Thierry

DARDE Marie-Laure (C.S)

DAVIET Jean-Christophe

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)

DENIS François (Sur 31/08/2011)

DESSPORT Jean-Claude

DRUET-CABANAC Michel (C.S)

DUMAS Jean-Philippe (C.S)

DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)

ESSIG Marie

FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)

FEUILLARD Jean (C.S)

GAINANT Alain (C.S)

GAROUX Roger (C.S)

GUIGONIS Vincent

JACCARD Arnaud

JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile

LABROUSSE François (C.S)

LACROIX Philippe

LASKAR Marc (C.S)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)

MABIT Christian

MAGY Laurent

MARQUET Pierre

MATHONNET Muriel

MAUBON Antoine

MELLONI Boris (C.S)

MERLE Louis

MONTEIL Jacques (C.S)

MOREAU Jean-Jacques (C.S)

MOULIES Dominique (C.S) (Sur 31.08.2013)

MOUNAYER Charbel

NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)

PARAF François

PLOY Marie-Cécile (C.S)

PREUX Pierre-Marie

RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)

ROBERT Pierre-Yves

PHYSIOLOGIE

OPHTALMOLOGIE

BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE

NEPHROLOGIE

MEDECINE INTERNE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

THERAPEUTIQUE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

PNEUMOLOGIE

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

RADIOTHERAPIE

PSYCHIATRIE ADULTES

IMMUNOLOGIE

UROLOGIE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

NEUROLOGIE

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

PEDIATRIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

NUTRITION

MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL

UROLOGIE

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

NEPHROLOGIE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDOPSYCHIATRIE

PÉDIATRIE

HEMATOLOGIE

IMMUNOLOGIE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

MEDECINE VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

PEDIATRIE

ANATOMIE

NEUROLOGIE

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

CHIRURGIE DIGESTIVE

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

PNEUMOLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

NEUROCHIRURGIE

CHIRURGIE INFANTILE

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

OPHTALMOLOGIE

SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (**Sur 31/08/2011**)
STURTZ Franck (C.S)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis (C.S)
VANDROUX Jean-Claude (**Sur 31/08/2011**)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe (C.S)
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE - CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS:

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOUMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François
WEINBRECK Nicolas

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PHYSIOLOGIE
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ANATOMIE - CHIRURGIE DIGESTIVE
BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - HYGIENE HOSPITALIERE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE:

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.:

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A mon président de jury :

Mr le Professeur MELLONI,
Professeur des Universités, Pneumologie,
Chef de Service, Service de Pneumologie du CH LE CLUZEAU,
Je vous remercie du soutien sans faille que vous m'avez apporté dans ma formation, ainsi que de votre disponibilité. Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Croyez à ma plus vive reconnaissance et en mon plus profond respect.

A mon Directeur de thèse :

Mr le Professeur MONTEIL,
Professeur des Universités, Biophysique Médicale et Traitement de l'image,
Chef de Service, Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,
Je tiens à vous remercier pour l'aide compétente que vous m'avez apportée, pour votre patience et vos encouragements pour finir ce travail. Votre oeil critique m'a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections. Je vous exprime ici toute ma gratitude.

A mes juges :

Mr le Professeur Bonnaud,
Professeur des Universités, Pneumologie,
Médecin des hôpitaux
Service de Pneumologie du CH LE CLUZEAU,
Doyen honoraire
Merci de m'avoir donné l'envie de faire cette spécialité et de toujours progresser. Vous m'honorez en évaluant ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements respectueux.

Mr le Professeur Vergnenègre,
Professeur des Universités, Epidémiologie, Santé Publique,
Chef de service, service Epidémiologie – Economie de santé et prévention
Médecin des hôpitaux
Service de Pneumologie du CH LE CLUZEAU,
Je vous remercie pour votre encadrement et tout ce que vous m'avez transmis, permis et appris. Veuillez agréer l'expression de ma respectueuse considération.

Mr le Docteur Bertin,
Praticien Hospitalier,
Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire du CHU DUPUYTREN,
Avec gentillesse, comme d'habitude, vous avez accepté d'estimer ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude.

DEDICACES

A mes parents, je vous dois tout, sans vous je ne serais pas là.

A mon frère que j'aime.

A toute ma famille avec une pensée particulière pour mes grand-mères et Alaine.

A mes grands-pères à qui je pense.

A la famille Aubour.

A Guillaume, Arthur et Jean-Henri votre présence ici vaut mieux que tous les mots pour exprimer ce qui nous réunit.

Au « mambo » (dans l'ordre ou le désordre : Helen, Monsieur et madame Ours, Yann et Ludi, Antoine et Auré, Yannis et Cathy – et bien sûr Romain-, Judde et Coach, Fred et ses problèmes de cheveux, Jean-Mi et Anne-So, Nico et Alex, Manu) notre histoire ne fait que commencer...

A mes co-internes Elodie, Florent et bien sûr Christophe pour tous ces bons moments passés dans le service et en dehors.

A Mr le Dr Touraine,

Au plaisir de travailler avec vous toutes ces années, je vous remercie pour votre disponibilité quotidienne, ainsi que pour tout ce que vous m'avez appris.

A Magali,

Merci de ta gentillesse, de ton encadrement et pour tout ce que tu m'as transmis.

A Mr le Professeur Cadranel,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux dans votre service, pour m'avoir intégré dans votre équipe et pour tout ce que vous m'avez appris.

A Mr le Docteur KERROU

En mémoire de toutes ces heures passées à travailler à tes côtés, à tout ce que tu m'as appris, ainsi qu'à ta précieuse aide et tes conseils dans le cadre de la réalisation de cette étude. Malgré ton emploi du temps surchargé, tu as su te libérer pour lire et relire mes textes pendant des heures. Sache que je t'en suis redevable.

A Mme le Dr Delage

Merci pour la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de participer à notre travail.

A toute l'équipe médicale du service de pneumologie et de radiologie (Fabienne pour tous ces -longs- courriers tapés, Solange pour les dossiers, toutes les infirmières) : merci pour ces quatre années passées dans le service.

Et bien sûr, à Marine,

Pour tout ce que tu m'as apporté ainsi que tout ce que tu m'apporteras, pour tout ce qui nous unit et pour tout, tout simplement.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CANCEROGENESE BRONCHIQUE.

1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.
 - 1.1 L'hyperplasie, la métaplasie, les dysplasies et le CIS.
 - 1.2 L'hyperplasie adénomateuse atypique.
 - 1.3 L'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines.
2. CARACTERE NEOPLASIQUE ET EVOLUTION DES LESIONS.
 - 2.1 Formation du carcinome épidermoïde bronchique.
 - 2.2 Les adénocarcinomes pulmonaires.
 - 2.3 Les tumeurs carcinoïdes.
3. ANOMALIES MOLECULAIRES IMPLIQUEES DANS LA CARCINOGENESE PULMONAIRE.
 - 3.1 La carcinogénèse centrale ou épidermoïde.
 - 3.2 La carcinogénèse glandulaire ou périphérique.

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.

1. DEFINITION, HISTORIQUE.
2. NOUVELLE CLASSIFICATION DES TUMEURS BRONCHOPULMONAIRES EN 2011.
 - 2.1 La classification sur les prélèvements chirurgicaux de grande taille :
 - 2.2 Classification sur les prélèvements de petite taille.

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES EN FRANCE.

1. DONNEES RECENTES D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR CANCER DU POU MON EN FRANCE.
2. FACTEURS DE RISQUE.
 - 2.1 Expositions professionnelles.
 - 2.2 Le tabac.
 - 2.3 Autres facteurs de risque reconnus.
3. DEPISTAGE.
 - 3.1 L'examen cytologique des expectorations.
 - 3.2 Techniques radiologiques.

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.

1. BASES DU CHANGEMENT DE CLASSIFICATION.
2. LA CLASSIFICATION DE L'IASLC STAGING PROJECT.

- 2.1 Le descripteur T.
- 2.2 Le descripteur N.
- 2.3 Le descripteur M.
- 2.4 Le regroupement par stade.
- 2.5 Nouvelle classification TNM proposée.

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES, BILAN D'EXTENSION.

1. APPRECIATION DU T.
2. L'APPRECIATION DU N.
3. L'APPRECIATION DU M.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES DE STADE PRECOCE.

1. LA CHIRURGIE.
 - 1.1 Le bilan préopératoire.
 - 1.2 Type d'exérèse et voie d'abord.
2. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE.
 - 2.1 Essai de chimiothérapie adjuvante incluant les patients de tout stade.
 - 2.2 Essais de chimiothérapie adjuvante n'incluant que des patients de stade précoce.
 - 2.3 Synthèse.
3. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE ET DES TRAITEMENTS PERCUTANES.
4. NOUVELLE APPROCHE : LA VACCINOTHERAPIE ANTI-TUMORALE.

FACTEURS PRONOSTIQUES.

1. FACTEURS CLINIQUES.
2. FACTEURS BIOLOGIQUES.
3. FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES.
4. FACTEURS MOLECULAIRES.
 - 4.1 Facteurs pronostiques.
 - 4.2 Facteurs prédictifs de réponse au traitement.

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITON.

1. GENERALITES.
 - 1.1 Principes d'utilisation.
 - 1.2 Réalisation de l'examen.
2. UTILISATION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES.
 - 2.1 Bilan d'un nodule ou d'une masse.
 - 2.2 Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire avéré.

- 2.3 Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie.
- 2.4 Utilisation dans l'évaluation thérapeutique.
- 2.5 Détection de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence.
- 2.6 Impact clinique et économique.
- 2.7 Apport pronostique.

PRESENTATION DE L'ETUDE.

1. MATERIEL ET METHODE.

- 1.1 Recueil des données.
- 1.2 Patients.
- 1.3 Procédures diagnostiques et thérapeutiques.
- 1.4 Modalités de suivi, documentation de la récurrence.
- 1.5 La tomographie par émission de positons au [¹⁸F]-FDG.

2. OBJECTIFS.

- 2.1 Définitions : date d'origine, de point et mortalité opératoire.
- 2.2 Objectif primaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.
- 2.3 Objectif secondaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.
- 2.4 Facteurs pronostiques associés.

3. ANALYSE STATISTIQUE.

4. RESULTATS.

- 4.1 Caractéristiques des patients.
- 4.2 Survie sans récurrence.
- 4.3 Survie globale.
- 4.4 SUV et histologie.
- 4.5 SUV et Ki67.

5. DISCUSSION.

CONCLUSION.

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES.

TABLE DES ILLUSTRATIONS.

TABLE DES TABLEAUX.

INTRODUCTION

En France métropolitaine, en 2011, on estime à 207 000 le nombre de nouveaux diagnostics de cancer (incidence) chez l'homme. Cette estimation est de 158 500 chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 84 500 chez l'homme et à 63 000 chez la femme (1).

Parmi ceux-là, les cancers pulmonaires ont été les premières localisations tumorales concernées par l'essor de la TEP-TDM (Tomographie à Emission de Positons couplée à une Tomodensitométrie X). Combiné à sa forte incidence (32 000 nouveaux cas estimés en 2008), le cancer du poumon représente ainsi la première indication de la TEP-TDM en France (27% des indications de cet examen en 2007), (2).

Les carcinomes broncho-pulmonaires se caractérisent par leur très grande hétérogénéité histologique (nombreux sous-types histologiques et nombreuses formes mixtes). En pratique clinique, du fait de pronostics et d'attitudes thérapeutiques similaires, on distingue deux grands groupes de néoplasies broncho-pulmonaires. Les « cancers broncho-pulmonaires à petites cellules » sont moins fréquents (16,5% de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires) et représentent une entité à part, du fait de leur plus grande agressivité et de l'absence de place laissée, sauf exception, à la chirurgie dans la prise en charge thérapeutique des patients. Sous l'appellation « cancers bronchiques non à petites cellules » (CBNPC, 82,5% des cas) sont regroupés les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes (40% des cas), les adénocarcinomes (30%) et enfin les carcinomes à grandes cellules (12,5%). Ces types histologiques, bien que différents, sont caractérisés par leur temps de doublement plus lent et la possibilité d'un traitement chirurgical curateur pour les stades précoces.

Si le TEP-TDM est aujourd'hui une étape essentielle du bilan préopératoire, son intérêt pronostique est fortement suggéré dans la littérature (notamment au travers du standardized uptake value maximal ou SUVmax) mais n'a pas encore trouvé sa place dans les recommandations internationales car il existe de nombreux facteurs modifiant les résultats de cet examen.

L'objet de notre travail a donc été d'évaluer dans un premier temps l'apport pronostique du TEP-TDM dans le cadre des CBNPC de stade II. Dans un deuxième temps, nous avons tenté de rechercher une autre valeur qui, au sein de cette tomographie, serait d'avantage utilisable et enfin de voir s'il n'existait pas des facteurs intrinsèques à la tumeur qui entreraient en compte dans l'interprétation de l'examen.

CANCEROGENESE BRONCHIQUE.

Le mauvais pronostic des patients victimes d'un cancer bronchique s'explique en grande partie par le fait que le diagnostic est généralement fait à stade avancé. En effet, les diverses méthodes de dépistage testées à ce jour (radiographie du thorax, scanner du thorax, cytologie des expectorations) n'ont pas permis d'améliorer les taux de survie des patients concernés. La capacité à détecter ce cancer plus précocement, aux stades préneoplasiques, avant que l'angiogénèse, l'invasion et les micrométastases n'apparaissent, constitue un enjeu majeur puisqu'il permettrait d'améliorer considérablement le taux de guérison de ces pathologies.

A la lueur de ces constatations, afin de trouver de meilleures approches diagnostiques, des travaux considérables ont été menés grâce aux avancées en matière de biologie moléculaire afin de mieux comprendre les altérations moléculaires aboutissant à la transformation maligne des cellules. Ces avancées pourraient, à terme, être à la base du développement de techniques efficaces et non invasives pour la détection du cancer bronchique aux stades les plus précoces.

1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.

La troisième édition de la classification des tumeurs pulmonaires par l'Organisation Mondiale de la Santé publiée en 1999 (3) répertoriait trois types de lésions pré-invasives : les dysplasies et les carcinomes in situ (CIS), l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA) et l'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires (HDICNEP). Ces données sont à ce jour toujours valables.

1.1 L'hyperplasie, la métaplasie, les dysplasies et le CIS.

La classification de 1999 a apporté des critères précis pour distinguer les différents types de dysplasies et les CIS, lésions endobronchiques considérées comme les précurseurs des carcinomes épidermoïdes bronchiques.

Les dysplasies sont classées en légère, modérée ou sévère selon qu'un tiers, deux tiers ou la totalité de l'épaisseur de l'épithélium bronchique comportent des modifications cytologiques et architecturales et selon le degré de sévérité des anomalies cytonucléaires. Le CIS présente une atteinte de toutes les couches de l'épithélium et des atypies cellulaires très marquées. Il se distingue de la dysplasie sévère par l'absence complète de maturation et par la perte de l'orientation des cellules entre les parties basales et luminales de l'épithélium. Si cette classification est relativement bien reproductible par des experts, beaucoup d'auteurs éprouvent des difficultés à l'appliquer et préfèrent la simplifier en lésions de bas et haut grade, ces dernières comportant les dysplasies sévères et les CIS.

Il est possible que d'autres lésions pré-invasives soient également préneoplasiques et précèdent les dysplasies et le CIS : l'hyperplasie des cellules basales et la métaplasie malpighienne. L'hyperplasie des cellules basales se caractérise par le remplacement des cellules columnaires différenciées par des cellules moins différenciées (basaloïdes) et par une

pluristratification. Dans le cas de la métaplasie malpighienne, l'épithélium, pluristratifié, comporte des cellules avec une différenciation squameuse avec production de kératines spécifiques. La micropapillomatose se caractérise par l'invagination de digitations stromales centrées sur un capillaire dans un épithélium hyperplasique ou métaplasique.

L'ensemble de ces lésions se développe à partir des cellules basales de l'épithélium bronchique et l'on considère qu'il existe probablement un continuum entre l'hyperplasie des cellules basales, la métaplasie malpighienne, les 3 degrés de sévérité des dysplasies (légère, modérée et sévère), le CIS et le carcinome épidermoïde bronchique.

Ces lésions précoces sont par définition très souvent invisibles en bronchoscopie conventionnelle. Elles étaient donc, jusqu'à récemment, rarement détectées *in vivo* et l'étude de ces lésions précancéreuses était basée sur la dissection systématique de pièces opératoires ou de pièces autopsiques. Au début des années 1990, est apparue la technique d'endoscopie en autofluorescence, aussi appelée photodétection (travaux de l'équipe canadienne de Lam), basée sur les propriétés d'autofluorescence de la muqueuse bronchique et sa perte relative dans les lésions bronchiques précancéreuses. Cette technique permet ainsi de dévoiler des lésions précancéreuses qui gardent une apparence normale et sont donc invisibles en lumière blanche. Les zones où la fluorescence fait défaut, considérées alors comme suspectes, sont biopsiées pour être caractérisées sur le plan morphologique. Lam a ensuite montré sur de très grandes séries de patients que la technique de bronchoscopie en fluorescence était nettement plus sensible que la bronchoscopie conventionnelle en lumière blanche pour la détection des lésions intraépithéliales prénéoplasiques ou néoplasiques précoces (3).

1.2 L'hyperplasie adénomateuse atypique.

Cette lésion millimétrique est considérée comme un précurseur des adénocarcinomes, incluant les carcinomes bronchioloalvéolaires. L'HAA se développe à partir de cellules qui dérivent d'un progéniteur cellulaire capable de se différencier en pneumocytes de type II et en cellules de Clara.

La définition d'une HAA dans la classification de l'OMS de 1999 qui n'a pas été modifiée dans la réactualisation faite en 2011 est une prolifération localisée de cellules cuboïdales légèrement ou modérément atypiques le long des parois des alvéoles ou des bronchioles respiratoires et qui résulte en la formation de lésions focales en périphérie du poumon ne dépassant généralement pas 5 mm et le plus souvent en l'absence d'inflammation interstitielle ou de fibrose sous-jacente (4). Une autre lésion, l'hyperplasie adénomateuse, est considérée comme potentiellement prénéoplasique également et serait le précurseur de l'HAA.

Les HAA sont rarement visibles radiologiquement mais peuvent apparaître sur des scanners à haute résolution sous forme d'opacités en verre dépoli. Elles sont tout à fait asymptomatiques et sont parfois découvertes fortuitement lors de l'examen de pièces chirurgicales à proximité d'adénocarcinomes invasifs.

1.3 L'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines.

Il est possible, mais non démontré, que l'HDICNEP soit à l'origine du développement des tumeurs carcinoïdes. Cette lésion est très rare et se développe au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Elle consiste en une prolifération généralisée linéaire ou en nodules des cellules neuroendocrines pulmonaires qui peuvent être confinées dans l'épithélium

bronchique et bronchiolaire ou s'étendre en zone extraluminale locale pour former un tumorlet. Ces lésions peuvent être responsables d'images anormales au scanner thoracique et leur diagnostic différentiel doit être fait avec une simple prolifération de cellules neuroendocrines en association avec une pathologie bénigne ou à proximité d'une tumeur carcinoïde (5). Les HDICNEP sont souvent accompagnées de toux sèche et de dyspnée au long cours et sont souvent confondues avec un asthme léger. Elles peuvent être accompagnées d'un syndrome obstructif ou mixte (restrictif et obstructif) et à une diminution de la diffusion.

2. CARACTERE NEOPLASIQUE ET EVOLUTION DES LESIONS.

2.1 Formation du carcinome épidermoïde bronchique.

Les fumeurs développent des anomalies morphologiques des différents types décrits (hyperplasie, métaplasie, dysplasies légère, modérée et sévère, CIS et carcinome épidermoïde bronchique) (6), répartis de manière diffuse dans leurs voies aériennes. C'est le principe de la cancérisation en champ. Les travaux de Saccomanno et Auerbach sur les altérations morphologiques des cellules épithéliales bronchiques présentes dans les expectorations de patients à haut risque, ont clairement établi que la sévérité de ces anomalies est associée au développement de cancers invasifs (7).

La détection de telles lésions endobronchiques et leur nombre sont indicatifs du risque de développer un cancer bronchopulmonaire (8). Par ailleurs, la démonstration de l'acquisition cumulative et séquentielle d'anomalies moléculaires aux différents stades de ces lésions en corrélation avec leur degré de sévérité constitue un argument très important en faveur d'un processus de carcinogenèse à étapes multiples et successives (9). Des études cliniques de suivi bronchoscopique ont montré que le risque d'évolution péjorative des anomalies morphologiques vers un carcinome invasif est relatif au degré de sévérité des lésions. Si seulement 3,5 % à 9 % des dysplasies légères et modérées évoluent de manière péjorative (10), les dysplasies sévères donnent naissance à des tumeurs invasives dans 32 à 37 % des cas (11) et pas moins de 87 % des CIS progressent vers un carcinome épidermoïde invasif. L'ensemble de ces arguments soutient donc la nature prénéoplasique de ces lésions et l'on considère qu'il existe un continuum entre les différentes anomalies morphologiques, notamment sur la base de l'apparition séquentielle et cumulative d'anomalies moléculaires.

2.2 Les adénocarcinomes pulmonaires.

Des arguments similaires, tant épidémiologiques, que morphologiques, morphométriques, cytofluorométriques et génétiques supportent l'hypothèse que l'HAA est le précurseur du carcinome bronchioloalvéolaire, lui-même à l'origine du développement de l'adénocarcinome pulmonaire périphérique. Le taux d'HAA qui progresse vers un adénocarcinome n'est pas du tout documenté rendant la décision d'une chirurgie ou d'une surveillance difficile lors de la prise en charge des opacités en verre dépoli.

2.3 Les tumeurs carcinoïdes.

L'hypothèse selon laquelle l'HDICNEP serait le précurseur des tumeurs carcinoïdes repose sur la seule observation de la présence simultanée de ces lésions et de tumeurs carcinoïdes chez quelques patients. Cependant, aucune donnée histologique ni génétique ne confirme cette nature prénéoplasique ni ce mode d'évolution.

3. ANOMALIES MOLECULAIRES IMPLIQUEES DANS LA CARCINOGENESE PULMONAIRE.

Seules les carcinogénèses épidermoïdes et glandulaires ont fait l'objet d'études de biologies moléculaires. Aucune donnée n'existe pour la carcinogénèse carcinoïde.

3.1 La carcinogénèse centrale ou épidermoïde.

Au cours de la carcinogénèse épidermoïde bronchique, de nombreuses voies oncogéniques sont impliquées. Dès les stades les plus précoces jusqu'aux plus sévères, on observe le processus de carcinogénèse en étapes successives correspondant, au fur à mesure de l'apparition des anomalies, à l'acquisition séquentielle et cumulative d'anomalies moléculaires. Des anomalies moléculaires sont déjà détectées dans l'épithélium morphologiquement phénotypiquement normal du fumeur comme des délétions entraînant des pertes d'hétérozygotie des bras courts des chromosomes 3, une augmentation de l'expression de marqueurs de prolifération cellulaire ou même déjà de la protéine du gène suppresseur de tumeur p53. De nouvelles anomalies moléculaires s'ajoutent ensuite avec la sévérité croissante des lésions. Certaines altérations moléculaires n'apparaissent que plus tardivement, au stade du CIS ou même au stade invasif, comme la perte de Rb, qui n'est présente à aucun stade pré-invasif.

Cependant, dans beaucoup d'études, toutes les dysplasies (légères, modérées, sévères) sont regroupées en une seule catégorie ou définies de manière peu claire, ce qui empêche de déterminer leur chronologie précise. Il est pourtant important de distinguer les dysplasies légères et modérées des sévères comme nous l'avons dit précédemment en raison de potentiels évolutifs différents. La rareté de ces lésions, la difficulté de leur mise en évidence requérant soit un examen invasif qu'est la bronchoscopie, soit la dissection systématique très laborieuse des pièces opératoires, et leur petite taille expliquent probablement le faible nombre d'études publiées et le nombre restreint de cas sur lesquels elles ont été réalisées.

Ces études indiquent cependant que les voies moléculaires impliquées dans ce processus concernent tant des oncogènes (c-JUN) que des gènes suppresseurs de tumeur (FHIT (*fragile histidine triad*) ou p53). Toutes les voies oncogéniques sont déjà altérées avec des marqueurs impliqués dans la différenciation (cytokératines diverses), la prolifération cellulaire, la régulation du cycle cellulaire (cyclines D1 et E, p16), l'apoptose (p53 et ses voies de contrôle, BAX et bcl-2 et le rapport des expressions de ces deux protéines), l'inflammation (cyclo-oxygénase 2 (COX-2), et l'angiogénèse (EGFR, VEGF), l'invasion (diverses métallopeptidases (MMP) et inhibiteurs tissulaires de métallopeptidases (TIMP).

Des mécanismes d'ordre chromosomique (perte d'hétérozygotie, aneuploïdie), génique (mutations) et épigénétique (méthylations) sont impliqués dans la genèse précoce du carcinome épidermoïde bronchique. À ce jour, nous avons donc des informations parcellaires sur les lésions progénitrices de carcinome épidermoïde bronchique, mais de nombreuses questions restent à résoudre. Quelles sont les lésions parmi les différents stades qui sont réellement préneoplasiques ? Comment et pourquoi progressent-elles ? Est-il possible de les détecter de manière efficace par une technique non invasive ? Y a-t-il des traitements actifs pour prévenir leur progression ?

Une étude plus systématique de ces lésions à tous les stades successifs, basée sur de plus grandes séries d'échantillons, et les progrès réalisés dans la biologie moléculaire, pourrait permettre de répondre à ces questions.

3.2 La carcinogénèse glandulaire ou périphérique.

Certaines anomalies moléculaires présentes dans les HAA sont partagées avec les voies de cancérisation épidermoïde (p53, COX-2 ...), tandis que d'autres leur sont spécifiques (K-Ras). Une autre différence est la source de ces lésions pour en étudier la biologie. Étant périphérique, l'HAA n'est pas accessible par la bronchoscopie et n'est donc découverte que fortuitement lors d'examen de pièces opératoires. Mais ces lésions sont également étudiées chez la souris car, contrairement aux carcinomes épidermoïdes, les HAA, les carcinomes bronchioloalvéolaires et les adénocarcinomes sont facilement inductibles dans divers modèles murins, principalement par la mutation de K-Ras.

Certaines voies biologiques oncogéniques ont été impliquées dans les HAA comme l'aneuploïdie, la prolifération cellulaire (Ki-67), des régulateurs du cycle cellulaire (cycline D1, Rb, p21), le proto-oncogène K-Ras, le gène suppresseur de tumeur p53, la survivine, COX-2, l'activation de l'activité de la télomérase, des pertes d'hétérozygotie de 3p, 9p, 9q, 17p, 17q et c-erbB-2. Les données sont cependant plus parcellaires que celles concernant la biologie de la carcinogénèse épidermoïde. Les modèles murins permettraient de mieux étudier les HAA et des techniques nouvelles en développement laissent espérer que leur détection *in vivo* devienne plus aisée.

CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.

1. DEFINITION, HISTORIQUE.

La classification OMS des tumeurs du poumon selon le type histologique repose sur une analyse morphologique et propose une nomenclature standardisée. Son but est d'être simple, reproductible, universellement adoptée et de réduire au minimum les tumeurs inclassables. La première édition date de 1967 avec une révision en 1981. La troisième édition de 1999, proposée par vingt-quatre pathologistes reconnus, inclut les tumeurs du poumon et de la plèvre.

Elle a été revue et complétée en 2004 et étendue aux tumeurs de la plèvre, du thymus et du cœur (12). Par rapport à la classification de 1999, elle donne alors une définition restrictive du carcinome bronchiolo-alvéolaire, décrit différents sous-types d'adénocarcinomes, reconnaît le concept de tumeur endocrine du poumon, identifie cinq sous-types de carcinomes sarcomatoïdes, démembre l'entité carcinome à grandes cellules et apporte des précisions sur le profil génétique des tumeurs.

Jusqu'en 2004, les classifications étaient exclusivement anatomopathologiques. Néanmoins, en raison de progrès importants dans la compréhension de la cancérogenèse des adénocarcinomes bronchique (mutation d'EGFR) et des progrès thérapeutiques histo-guidés (pemetrexed et bevazicumab indiqués dans les formes non-épidermoïdes), une révision de la classification est devenue indispensable, réalisée en 2011 (13). Les lésions pré-invasives déjà traitées dans le chapitre précédent ne seront pas, en conséquence, détaillées ici.

2. NOUVELLE CLASSIFICATION DES TUMEURS BRONCHOPULMONAIRES EN 2011.

Dans ce document sont différenciés les prélèvements chirurgicaux, des prélèvements biopsiques/cytologiques de petite taille (biopsie bronchique, biopsie sous scanner, cytologie sous écho-endoscopie) avec des approches diagnostiques différentes. Ceci ayant pour but d'optimiser les analyses immuno-histochimiques et les recherches de mutations d'EGFR sur les prélèvements de petite taille.

2.1 La classification sur les prélèvements chirurgicaux de grande taille :

Les principales modifications de cette classification proviennent de la disparition du terme carcinome bronchiolo-alvéolaire qui est remplacé par plusieurs entités et la description d'un nouveau sous-type d'adénocarcinome appelé micropapillaire.

L'adénocarcinome in situ, correspond à une lésion pré-invasive, de moins de 3 cm,

composé de cellules tumorales se développant exclusivement le long des structures alvéolaires, appelé croissance lépidique. Il ne s'agit pratiquement que de lésions non-mucineuses (mucineux rare). Après exérèse de ces lésions, la survie à 5 ans est proche de 100%.

L'adénocarcinome minimal invasif correspond à une lésion de moins de 3 cm qui présente essentiellement une croissance lépidique (le plus souvent non-mucineux) avec quelques foyers d'invasion tissulaire (<5 mm dans sa plus grande dimension). La composante invasive se définit par un autre sous-type histologique que la croissance lépidique (acinaire, papillaire...) et le terme d'adénocarcinome micro-invasif ne peut pas être retenu en cas d'invasion lymphatique, vasculaire, pleural ou en cas de nécrose tumorale associées. Le traitement chirurgical permet d'obtenir une guérison dans pratiquement 100% des cas.

Ces termes d'adénocarcinome in situ ou d'adénocarcinome minimal invasif sont réservés après analyse de toute la pièce opératoire. En cas de biopsie d'une petite lésion, le terme « adénocarcinome à prédominance lépidique suspect d'adénocarcinome minimal invasif ou in situ » devrait être choisi.

Les adénocarcinomes invasifs correspondent à plus de 70% des adénocarcinomes réséqués. Ils sont classés selon le sous-type prédominant : à prédominance lépidique (antérieurement adénocarcinome avec composante BAC), acinaire, papillaire, micropapillaire, solide avec mucosécrétion. Le pourcentage de sous-types mineurs doit être reporté.

Une tumeur est définie comme invasive s'il existe une invasion lymphatique, vasculaire et/ou pleurale ou si une nécrose tumorale associée est notée. L'adénocarcinome micropapillaire, discuté lors de la classification de 2004, est introduit pour la première fois dans cette classification. Le pronostic de ce sous-type histologique est particulièrement défavorable. L'adénocarcinome solide avec mucosécrétion doit, lors de l'immunomarquage, montrer une sécrétion de mucine dans au moins 5% des cellules.

Les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux et non-mucineux présentent des importantes différences cliniques, radiologiques, pathologiques et génétiques. Ainsi les carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux présentent fréquemment une mutation de *ras* alors que les non-mucineux présentent plutôt des mutations d'*EGFR*. Pour cette raison, ces deux sous-types sont séparés dans cette nouvelle classification. Les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires non mucineux sont séparés en adénocarcinome in situ, micro-invasif ou invasif avec croissance à prédominance lépidique. De même, les anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires mucineux sont séparés en adénocarcinomes invasifs, in situ ou micro-invasif mucineux. Ils se différencient de l'adénocarcinome solide mucineux par leur architecture mais aussi par une extension essentiellement aérogène (multifocale, multilobaire voire bipulmonaire). D'autres variants rares d'adénocarcinomes sont décrits : sous-type colloïde, entérique ou fœtal.

2.2 Classification sur les prélèvements de petite taille.

Dans les prélèvements de petite taille, le but est d'optimiser les analyses immunohistochimiques et de permettre la recherche de mutations d'*EGFR*. En effet, différents traitements sont restreints à certains sous-types de cancers bronchiques : gefitinib aux cancers avec mutation d'*EGFR* et bevacizumab ou pemetrexed aux cancers non-épidermoïdes. L'approche diagnostique à partir d'un prélèvement de petite taille est donc différente : elle doit permettre de déterminer à partir de l'examen microscopique le sous-type histologique, adénocarcinome ou carcinome épidermoïde.

Les termes adénocarcinome in situ ou adénocarcinome minimal invasif ne doivent pas être utilisés pour des prélèvements de petite taille. L'analyse d'un prélèvement de petite taille peut en raison de l'hétérogénéité de la tumeur ne pas voir les foyers d'invasion tissulaire. Le terme d'adénocarcinome avec composante à croissance lépidique doit être préféré.

Le terme de carcinome à grandes cellules ne doit pas être utilisé sur les prélèvements de petite taille et en absence de l'analyse complète de la tumeur. En raison de l'hétérogénéité de la tumeur, une composante différenciée pourrait ne pas être détectée.

S'il s'agit d'une forme indifférenciée de CBNPC, il est recommandé d'effectuer un marquage immuno-histochimique. Ce marquage doit rester minimal pour préserver du tissu pour la recherche de mutation sur les prélèvements restants. Il est proposé d'effectuer un marquage de carcinome épidermoïde et un d'adénocarcinome.

Le marquage par TTF-1 semble particulièrement intéressant puisque il est positif dans 75 à 85% des adénocarcinomes pulmonaires. En plus, il permet de différencier les adénocarcinomes pulmonaires primitifs des adénocarcinomes métastatiques (sein, colon). Le marquage par CK7 oriente également vers l'adénocarcinome bronchique. Les marquages proposés pour l'orientation vers la forme épidermoïde sont p63, CK5 ou CK6.

Selon la nouvelle terminologie, le cancer bronchique non à petites cellules avec un marquage d'adénocarcinome positif (et négatif pour carcinome épidermoïde) doit être nommé « CBNPC en faveur d'un adénocarcinome », de même le CBNPC avec un marquage de carcinome épidermoïde positif doit être nommé « CBNPC en faveur d'un carcinome épidermoïde ».

La cytologie est une méthode diagnostique importante, en particulier pour distinguer les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes. Elle doit, si possible, être utilisée en association avec l'analyse histologique.

Le CBNPC sans différenciation après examen microscopique et immunomarquage doit être identifié par « cancer bronchique non à petites cellules sans différenciation particulière ».

En cas de suspicion de carcinome neuro-endocrine, un marquage par chromogranine, CD 56 et/ou synaptophysine doit être effectué. Comme le diagnostic de carcinome neuro-endocrine à grandes cellules est difficile sur des prélèvements de petite taille, il faut préférer le terme de « CBNPC, possiblement neuro-endocrine à grandes cellules ».

Antigène	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CK7	+ 100%	+/-	+ 100%	+ /-
CK20	-	-	+ 90%	-
CK5/6	-	+ 100%	-	-
34BE12	+/-	+ 100%	-	-
Chr	-	-	-	+/- 70%
Syn	-	-	-	+/- 84%
CD56	-	-	-	+ 90%
TTF1	+/- (70%)	-	+/-	+/-

Tableau 1: Aide de l'immunohistochimie dans le diagnostic des néoplasies bronchopulmonaires.

Chr = chromogranine

Syn = synaptophysine

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES EN FRANCE.

1. DONNEES RECENTES D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR CANCER DU POUMON EN FRANCE.

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en France avec près de 29100 décès en 2011. En terme d'incidence, avec 39500 nouveaux cas estimés de cancer en 2011, dont 70% survenant chez l'homme et 85% de cancers bronchiques non à petites cellules, le cancer du poumon représente presque 11% de l'ensemble des cancers incidents et se situe au quatrième rang des cancers les plus fréquents en France derrière la prostate, le sein et le colon-rectum (1). Il représente la première cause de décès par cancer (devant le cancer du colon-rectum, le cancer du sein et celui de la prostate) tous sexes confondus avec 28 700 décès en 2010 dont 40% avant l'âge de 65 ans.

Le cancer de la prostate est, avec 71 000 nouveaux cas, le cancer le plus fréquent chez l'homme devant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas). Le cancer du poumon reste le plus meurtrier (21 000 décès), devant le cancer colorectal (9200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès).

Chez la femme, le cancer du sein (53 000 nouveaux cas) est le cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). Le cancer du sein reste toutefois le plus meurtrier avec 11 500 décès en 2011 devant le cancer colorectal (8 300 décès). Le cancer du poumon avec 8100 décès se situe au troisième mais il faut noter que la mortalité est en constante augmentation.

Contrairement à la mortalité, les taux d'incidence sont des taux estimés à partir des données observés dans la vingtaine de départements français dotés d'un registre de cancers. En 2000, ces taux d'incidence étaient de 51,9 chez les hommes et de 9,5 chez les femmes. L'incidence a donc cessé d'augmenter chez les hommes mais chez les femmes, en revanche, la croissance de l'incidence ne cesse de s'accélérer depuis les années 1980, en moyenne de 5% par an. Chez les femmes, le risque cumulé de développer un cancer du poumon est passé de 0,3% pour les femmes nées en 1910 à 2,5% pour les femmes nées en 1950, soit une multiplication par un facteur 8 (14).

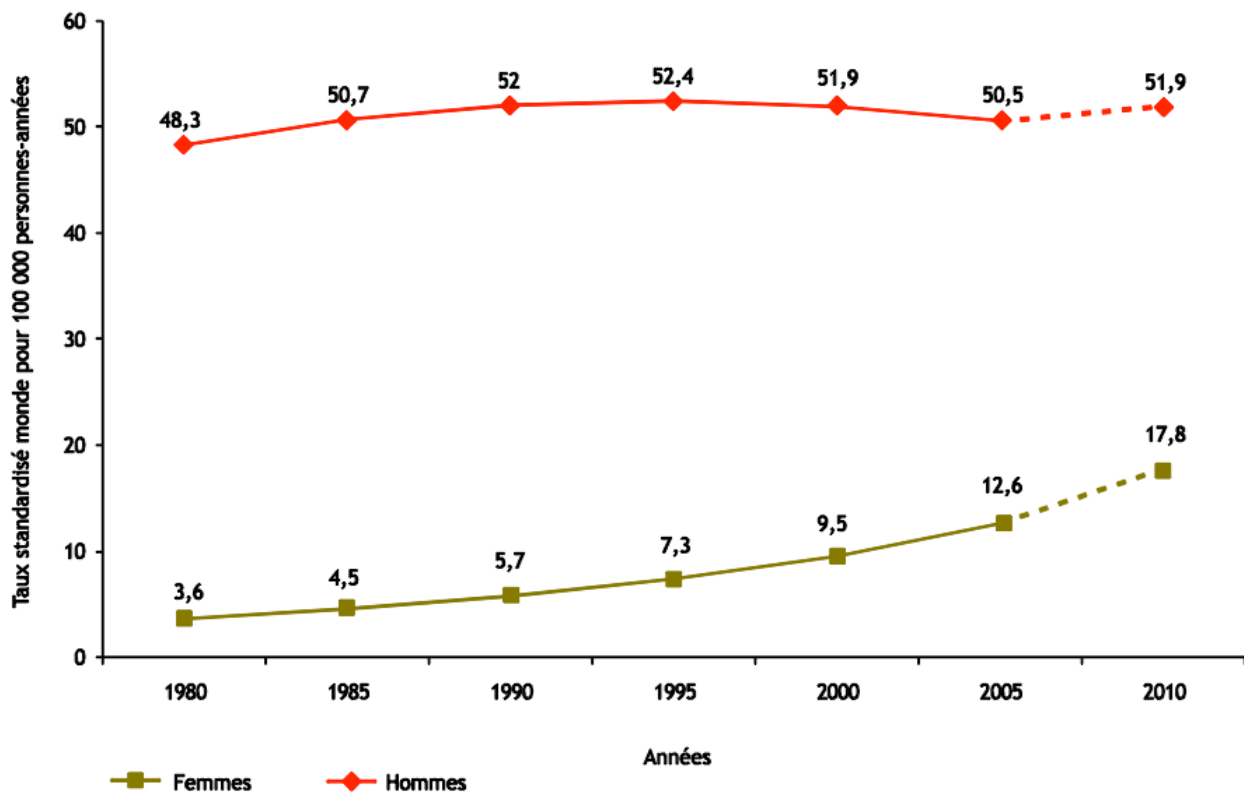


Figure 1 : Évolution de l'incidence (taux standardisés monde estimés), du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2010. (15)

Les quatre grands types histologiques (épidermoïdes 40%, indifférenciés à grandes cellules 12,5%, adénocarcinomes 30%, à petites cellules 16,5%) représentent la quasi totalité des cancers bronchiques primitifs en France (15). Les adénocarcinomes sont en augmentation constante et le type histologique le plus fréquent chez la femme.

Au moment du diagnostic, il y a actuellement 25% de cancers de stade précoce, 20% de stades III et environ 55% de stade IV (1).

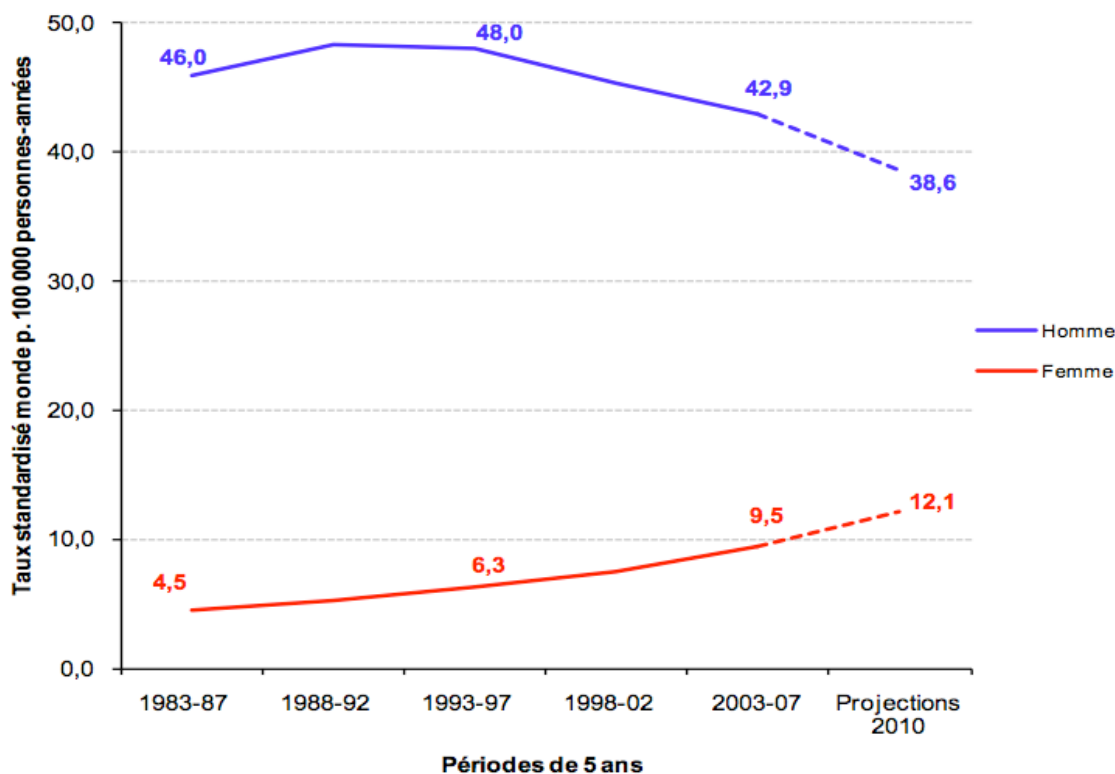


Figure 2 : Évolution par périodes de cinq ans du taux de mortalité observée par cancer du poumon entre les périodes 1983-87 et 2003-07. Projections pour l'année 2010. (15)

2. FACTEURS DE RISQUE.

2.1 Expositions professionnelles.

Les cancers pulmonaires constituent le contingent le plus important des cancers professionnels, le premier agent responsable étant l'amiante. Selon une étude récente de Bofetta dont est issu le **tableau 2**, les étiologies professionnelles représentent en France 12% des cancers broncho-pulmonaires chez l'homme et 6% chez la femme (17). Celles-ci font l'objet d'une étude permanente du Centre de International de Recherche sur le Cancer à Lyon qui classe les taches et les agents en cancérogènes certains (groupe 1), probables (groupe 2A), ou possibles (groupe 2B). Parmi ces agents, certains sont particulièrement étudiés du fait de leur fréquence. En effet, le nombre de cancers broncho-pulmonaires dus à un agent cancérogène dépend du niveau de risque lié à cette exposition, mais aussi à l'importance de l'exposition de la population à cet agent dans un contexte général ou professionnel.

	Hommes			Femmes		
	FA(%)	Cas	Décès	FA(%)	Cas	Décès
Amiante	5,4	1255	1116	3,8	151	140
HPA	3,0	697	619	0,3	13	12
Chrome	2,4	550	489	0,6	29	27
Solvants	0,6	134	119	-	-	-
Silice	0,5	108	96	0,07	3	3
Nickel	0,5	117	104	0,6	28	26
Radon	0,1	26	23	-	-	-
Cadmium	0,04	9	8	0,01	<1	<1

Tableau 2 : Fraction attribuable des cancers du poumon aux expositions professionnelles en France (nombre de cas et décès).

L'excès de risque de cancer broncho-pulmonaire en lien avec une exposition à l'amiante est connu depuis 1955, toutes les variétés de fibres étant mises en cause. L'évaluation de l'exposition se fait usuellement en utilisant la dose cumulée exprimée en fibres/ml multiplié par le nombre d'années. Mais, à l'instar du tabac, il est possible que la dose moyenne et la durée d'exposition ne jouent pas un rôle symétrique, la durée d'exposition jouant un rôle moins important que la dose moyenne d'exposition. Par ailleurs, il existe une interaction entre l'exposition à l'amiante et la consommation tabagique sur le risque de cancer du poumon.

Après l'amiante, les effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont certainement les agents cancérigènes les plus documentés, plusieurs secteurs d'activité étant associés à une exposition aux HAP comme la production de houille, les enrobés routiers et goudrons de houille. Néanmoins, en terme de fraction attribuable, l'impact des HAP est certainement moindre que celui des métaux parmi lesquels le chrome, le nickel, le cadmium et l'arsenic sont ceux dont les effets sont les mieux identifiés.

2.2 Le tabac.

Le tabac est le seul produit de consommation courante qui, utilisé de manière adéquate, et non par accident, tue la moitié de ses consommateurs. C'est la première cause de mortalité évitable dans le monde. Bien que la première association anti-tabac ait été créée en France dès 1868, l'industrie du tabac a été capable de retarder la prise de conscience de l'immensité du danger pendant toute la première moitié du XX^e siècle.

2.2.1 Prévalence du tabagisme.

La forte augmentation du prix du tabac en 2003 (8,3% en janvier, 18% en octobre) et 2004 (8,5% en janvier) a conduit à une baisse des ventes de tabac qui ont chuté de 33%, incluant une baisse des ventes de cigarettes de 27%. D'après une enquête de l'Institut National de Prévention et d'Information Sanitaire (INPES), la prévalence du tabagisme diminuait de 12%, le nombre de fumeurs passant de 15,3 millions à 13,5 millions (18). La prévalence du tabagisme des hommes de 12 à 75 ans (tabagisme occasionnel inclus) est passée de 33,1% en 2000 à 29,9% en 2005. Sur la même période, le tabagisme féminin (12-75

ans) est passé de 29,9% à 26,6%, celui des garçons de 17 ans de 41,9% à 33,6%.

2.2.2 Mortalité liée au tabac.

Le tabac tue plus de 5 millions de personnes par an, soit plus que la tuberculose, le VIH/sida et la malaria combinés. Le tabac a tué 100 millions de personnes au XX^e siècle. On considère qu'un fumeur sur deux, voire deux sur trois si le début du tabagisme est précoce, va mourir prématurément directement de son tabagisme. L'espérance de vie des fumeurs est réduite en moyenne de 10 ans. En 1999, il était estimé que 66 000 Français (59 000 hommes et 7 400 femmes) étaient victimes d'une mort prématurée liée à leur tabagisme (19) pendant que le tabagisme passif en tuait 3000 à 5000 de plus. Parmi ces 66 000 décès par an dus au tabac, on note 32 000 décès par cancer dont 19 000 cancer bronchiques chez les hommes et 2 500 décès par cancer dont 1 900 cancers bronchiques chez les femmes (20).

2.2.3 Tabac et cancer.

Le tabac est le principal agent cancérigène reconnu dans la survenue des cancers si l'on se penche sur la fraction attribuable (c'est-à-dire la proportion de cancers que l'on peut attribuer à l'exposition à un cancérigène donné) à chacun des dix principaux facteurs de risque (21).

Facteur de risque	Fraction attribuable
Tabac	24%
Alcool	7%
Infection (HPV, HBV, EBV, Helicobacter)*	4%
Exposition professionnelles	2%
Obésité, surpoids	2%
Inactivité physique	2%
Traitement hormonal substitutif	1%
Rayonnements ultra-violets	1%
Caractéristiques vie reproductive	0,4%
Polluants	0,2%
Total	35%

Tableau 3 : Fraction attribuable aux dix principaux facteurs de risque cancérigènes des différents cancers.

Le tabac a été reconnu comme facteur de risque de nombreux cancers mais, bien entendu, la principale néoplasie favorisée par le tabac est le cancer broncho-pulmonaire. Le risque existe même pour un faible nombre de cigarettes (1 à 4 par jour), (22).

Rappelons que le tabagisme passif est clairement associé à une augmentation du risque de cancer bronchique de près de 25%, ce risque étant d'autant plus important que l'exposition est prolongée (23). Les sujets soumis involontairement à la fumée de tabac subissent une exposition estimée entre 1 et 10 % de celle des fumeurs actifs à l'origine de l'exposition, l'élévation du risque de cancer bronchique par inhalation « passive » de fumée de cigarette a

été estimée entre 1,17 à 1,44, avec une relation dose effet basée sur l'exposition tabagique cumulée. Cette relation dose-effet se traduit par une augmentation du risque de 23 % chaque fois que la consommation quotidienne du conjoint augmente de 10 cigarettes.

De plus, les habitudes tabagiques, notamment l'augmentation de l'utilisation de tabac blond, moins chargé en nicotine, et des cigarettes avec filtre modifie l'épidémiologie même des néoplasies bronchiques. L'utilisation de ces cigarettes entraîne en effet une inhalation plus profonde de la fumée de tabac, qui atteindrait ainsi des cibles bronchiolaires et alvéolaires où se développent préférentiellement les adénocarcinomes expliquant ainsi leur augmentation croissante.

2.2.4 Les bénéfices du sevrage tabagique.

Le bénéfice du sevrage existe quel que soit l'âge d'arrêt, il est d'autant plus grand que l'arrêt est précoce. Ainsi, selon l'âge d'arrêt le bénéfice sera de 3, 6, 9 ou 10 années supplémentaires à vivre si l'arrêt est intervenu respectivement à 60, 50, 40, ou 30 ans (24).

Le risque de cancer après sevrage est classiquement divisé par 2 au bout de 5 ans et proche de celui du non fumeur après 10 ans, sans jamais l'atteindre. Ceci est modulé par la date d'arrêt et la durée du tabagisme. Cependant, le déclin du risque est plus lent chez les gros fumeurs et vis-à-vis de l'adénocarcinome (25).

Concernant le risque opératoire, le sevrage tabagique, s'il intervient 6 à 8 semaines avant l'intervention et s'il est poursuivi 2 à 4 semaines après, fait disparaître le sur-risque péri-opératoire. Une durée plus courte fait diminuer surtout les risques opératoires immédiats et cardio-vasculaires. , il ne faut pas oublier que le tabagisme péri-opératoire multiplie par 3 le risque infectieux et coronaire, par 2 le nombre de transferts en unité de réanimation et de complications respiratoires immédiates, et par 2 à 4 le risque de complications au site opératoire (26).

2.3 Autres facteurs de risque reconnus.

2.3.1 Influence du sexe.

Les femmes ont, à niveau de tabagisme équivalent, un risque relatif de cancer bronchique plus élevé que les hommes. Ainsi, dans l'étude récente française menée dans les centres hospitaliers généraux, les femmes atteintes de cancer bronchique avaient, au moment du diagnostic, une consommation cumulée de tabac et une durée du tabagisme significativement inférieure à celle des hommes. L'origine de cette susceptibilité supérieure à la fumée de tabac n'est pas connue (16).

Comme nous l'avons dit, la mortalité par cancer bronchique chez les femmes est en constante augmentation dans les pays occidentaux depuis 1975. Le taux d'accroissement est surtout marqué chez les femmes les plus jeunes, avec une progression de 56 % chez les femmes de moins de 65 ans entre 1985 et 1995, contre 5 % chez l'homme. Ainsi, parmi les sujets atteints de cancer bronchique, la proportion de femmes a été estimée en France à 13 % en 1990 et à plus de 16 % dans l'étude menée en 2000 dans les centres hospitaliers généraux. Ces données font craindre, dans les 20 prochaines années en France et en Europe, une mortalité par cancer bronchique chez la femme dépassant celle des cancers mammaires.

2.3.2 Influence de l'âge.

Dans les pays occidentaux, où la prévalence de cancer bronchique est importante, l'âge est un déterminant majeur du risque de développer un cancer de la sphère respiratoire. L'incidence des cancers bronchiques est ainsi multipliée par 90 chez l'homme et par 30 chez la femme lorsque l'on compare les âges de 35 et de 75 ans (16).

L'âge de survenue des cancers bronchiques est variable en Europe d'un pays à l'autre, résultant des habitudes tabagiques des populations. L'analyse des incidences dans les tranches d'âge inférieures à 45 ans, entre 45 et 65 ans et au-delà de 70 ans, montre que dans les 20 prochaines années, la Grèce, l'Espagne, la France et la Belgique présenteront l'incidence la plus élevée de cancer bronchique en Europe.

A l'inverse, comme cela est déjà le cas aux États-Unis, l'incidence devrait décroître chez l'homme dans les pays du Nord de l'Europe, et en particulier au Royaume-Uni, mais continuer à augmenter chez la femme.

2.3.3 Facteurs sociaux.

L'incidence des cancers du poumon varie entre les différents groupes sociaux. L'étude la plus récente dans ce domaine conduite dans les cinq pays nordiques européens (Danemark, Finlande, Norvège, Suède et Islande) montre chez les femmes un risque plus élevé chez les manutentionnaires et celles travaillant dans l'industrie du tabac, le sur-risque étant constant quel que soit le sous-type histologique. (27).

Dans ces études, françaises ou étrangères, la catégorie sociale des agriculteurs, exploitants et ouvriers présente de manière régulière une sous-incidence de cancers du poumon chez les femmes comme chez les hommes. Pour une part, les différences sociales d'incidence du cancer du poumon peuvent être comme pour tous les cancers rapportés à une exposition majorées ou minorées aux facteurs de risque environnementaux, y compris l'alimentation et la consommation de tabac. Pour une autre part, elles sont dues aux expositions professionnelles.

2.3.4 Pathologies respiratoires.

Plusieurs affections respiratoires ont été associées à un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire, en particulier la fibrose et les autres affections infiltrantes diffuses. L'incidence du cancer bronchique parmi les sujets atteints d'une pneumopathie infiltrante diffuse est multipliée par 8,25. Plus spécifiquement, la fibrose asbestosique semble être un facteur de risque du cancer bronchique, indépendamment du rôle de l'exposition professionnelle elle-même, en particulier pour le développement d'adénocarcinomes situés dans les parties inférieures des poumons. Après ajustement sur les habitudes tabagiques, l'âge et le sexe, et l'exposition, l'excès de risque a été estimé à 2 s'il existe des signes radiographiques de fibrose asbestosique, et à 1,5 s'il n'en existe pas. De même, l'excès de risque est estimé à 1,3 pour les sujets exposés à la silice, et à 2,3 en présence de signes radiographiques de silicose.

L'existence d'une bronchite chronique obstructive est un facteur de risque du cancer bronchique. Le risque relatif, tenant compte de la consommation tabagique cumulée et de l'âge, varie de 2,5 à près de 5, dépendant du degré d'obstruction bronchique (28). Il est en particulier de 2,1 [IC95% : 1,3-3,5] parmi les sujets dont le volume expiratoire maximal-seconde (VEMS) est inférieur à 84,5 % de la théorique (quartile inférieur) en comparaison aux

sujets dont le VEMS est supérieur à 103,5 % (quartile supérieur).

Enfin, un antécédent de tuberculose est associé au cancer bronchique avec un odd ratio (OR) de 1,5 [IC95% : 1,2-1,8] après prise en compte des habitudes tabagiques. Le risque croît avec l'ancienneté de la tuberculose avec des OR de 2,5 [IC95% : 1,2-5,2] et 2,8 [IC95% : 1,6-5,0] pour une ancienneté de 3-9 ans et 10-19 ans respectivement.

2.3.5 Susceptibilité génétique.

Plus de 80 % des fumeurs ne développeront pas de cancer bronchique au cours de leur existence, faisant poser la question d'une susceptibilité individuelle aux agents carcinogènes génétiquement transmise. Les données les plus avancées concernent l'impact des variations interindividuelles dans la capacité de métaboliser les carcinogènes de la fumée de cigarette.

Cependant, les données sont encore préliminaires et insuffisantes pour permettre une prédiction individuelle.

3. DEPISTAGE.

Un test de dépistage se doit d'être simple, non invasif, peu coûteux, bien accepté par les sujets à dépister et sa spécificité et sa sensibilité doivent être élevées. Le cancer bronchique est une pathologie qui répond aux critères établis par l'OMS révisés par l'ANAES en 2004 (29):

- c'est une maladie fréquente qui représente dans les pays industrialisés la première cause de décès par cancer, avec plus de 25 % des décès, responsable d'autant de morts que les cancers du colon, du sein, du pancréas et de la prostate réunis,
- c'est une maladie grave, puisque seulement 15 % des malades qui en sont atteints survivent, son diagnostic est tardif, car ses symptômes sont peu spécifiques et son pronostic est étroitement lié au stade puisque plus de 80 % des stades IA de petit volume sont curables.

Le dosage des marqueurs tumoraux sériques n'a ici aucune place : les élévations de taux de marqueurs tumoraux s'observent essentiellement dans les stades étendus, peu accessibles à un traitement curateur et leur valeur prédictive positive serait extrêmement faible. Ils ne sont donc recommandés ni dans le diagnostic ni dans le suivi des patients. L'endoscopie, elle, n'est pas utilisable en pratique de routine pour des raisons évidentes d'acceptabilité. Finalement, l'ensemble des études sur le dépistage des cancers bronchiques s'est organisé autour de deux grandes idées : la cytologie des expectorations et l'imagerie.

3.1 L'examen cytologique des expectorations.

L'examen cytologique des expectorations est théoriquement susceptible de détecter des cellules cancéreuses très longtemps avant l'expression clinique du cancer. Mais sa mise en application clinique n'a pas été réalisable en routine dans le cadre d'un dépistage en raison d'une trop faible sensibilité. Plus récemment, la connaissance de plusieurs anomalies génétiques associées avec les états précancéreux a conduit à la recherche dans l'expectoration d'identification de mutations géniques par des techniques de biologie moléculaire comme la Polymerase Chain Reaction (PCR) sans aucun effet sur la survie.

3.2 Techniques radiologiques.

La radiographie a été la technique la plus étudiée. Les radiophotographies utilisées dans un certain nombre d'études anciennes ont été abandonnées au profit des radiographies classiques à haute énergie de face et de profil qui ont une meilleure sensibilité, sont d'un coût acceptable et relativement peu irradiantes. Le scanner thoracique spiralé faiblement irradiant est utilisé depuis quelques années.

3.2.1 La radiographie pulmonaire.

La radiographie pulmonaire est, avec l'examen cytologique des expectorations une des deux seules techniques ayant fait l'objet d'études importantes menées depuis les années 50, dont aucune n'a apporté la preuve de son intérêt. En effet, l'analyse de ces données randomisées fait habituellement admettre que le dépistage du cancer bronchique est sans utilité, puisque la mortalité spécifique par cancer du poumon n'a été influencée ni par le dépistage cytologique, ni par le dépistage radiologique.

Si ceci est facilement démontré pour la cytologie, l'interprétation des données concernant le dépistage radiologique est plus délicat. Il est en effet paradoxal que le nombre de stades précoces, l'opérabilité et la survie des sujets dépistés soient meilleurs, mais que ceci ne se traduise pas par une diminution significative de la mortalité par cancer bronchique. Ce paradoxe est lié à un excès de cancers bronchiques dans les groupes dépistés. C'est cet excès qui est responsable du fait que, même si la fatalité de la maladie est diminuée, la mortalité spécifiquement liée au cancer broncho-pulmonaire n'est en revanche pas réduite.

Plusieurs autres explications ont été avancées : allongement artificiel de la durée d'une maladie de toute façon incurable (*lead-time bias*), découverte de cancers peu évolutifs (*length-time bias*), voire de cancers qui n'auraient pas été à l'origine de décès si on ne les avaient pas diagnostiqués (*overdiagnosis bias*) (30). Par ailleurs, le dépistage peut être à l'origine de la découverte de nodules bénins (faux positifs) induisant des examens invasifs, inutiles et coûteux. Ainsi, les données actuelles de la littérature ne permettent ni d'affirmer ni d'infirmier l'intérêt du dépistage radiologique du cancer bronchique.

3.2.2 Le scanner thoracique spiralé faiblement irradiant (scanner *low-dose*).

Cette technique, développée à la fin des années 1990, paraît intéressante dans ce contexte : elle est plus rapide, moins irradiante et sans injection.

Jusqu'à récemment, les données étaient à peu près identiques à celles que nous connaissions avec la radiographie pulmonaire : cet examen décelait des cancers de stade précoce dont l'opérabilité et la survie étaient supérieures à celles de sujets dont le cancer avait été découvert par symptômes (et le faisait même mieux que la radiographie pulmonaire) sans preuve de diminution de la mortalité spécifique par cancer bronchique.

En Novembre 2010, le National Cancer Institute annonçait une réduction de 20% de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire chez les fumeurs dépistés par scanner thoracique hélicoïdal à faible dose en comparaison aux fumeurs dépistés par radiographie du thorax (354 décès versus 442 décès), dans le cadre de l'essai national comparatif et randomisé NLST (National Lung Screening Trial). Jusqu'alors suggérés, les résultats de ce travail ont été récemment publiés (31). Menée à partir d'août 2002, l'étude a inclus 53 000 fumeurs asymptomatiques (30 PA), âgés de 55 à 74 ans, sélectionnés sur 33 sites et sur une période de

20 mois. Les participants avaient été assignés aléatoirement à l'une des deux stratégies de dépistage (scanner ou radiographie), avec trois examens d'imagerie (un par an pendant 3 ans) et un suivi sur 5 ans. En moyenne, sur les trois examens successifs, la fréquence des nodules non calcifiés était de 24,2% dans le groupe scanner thoracique versus 6,9% dans le groupe radiographie thoracique.

Avec un taux d'effets adverses très faible, l'incidence des cancers a été de 645 cas /100 000 personnes/année dans le groupe scanner alors qu'elle était de 572 cas/100 000 personnes/année dans le groupe radiographie. On retrouve comme dans les autres essais un excès de cancer souligné dans la discussion pouvant témoigner d'un certain degré de surdiagnostic. Il y a par ailleurs beaucoup plus de stades précoces dans le groupe scanner notamment de cancers de stade IA.

La réduction de mortalité spécifique par cancer broncho-pulmonaire était estimée à 20.0% (IC95% [6,8-26,7]) ; $p = 0.004$). Le nombre de scanners à effectuer pour prévenir un décès par cancer était de 320. La mortalité globale était également réduite de 6,7%. Cette réduction n'est pas expliquée mais témoigne en tout cas du fait que les investigations menées chez les faux positifs n'ont pas induit un excès de mortalité.

Ainsi la réduction de la mortalité spécifique par cancer du poumon grâce à un programme de dépistage par scanner low dose est maintenant prouvée par un grand essai prospectif. Il est possible que cette réduction soit pour une part due à la détection de cancers peu évolutifs mais ceci ne peut être formel.

Les conclusions de cet essai sont incontestables mais elle ne s'appliquent qu'à des sujets comparables : fumeurs de 55 à 75 ans, dont le tabagisme important (30 paquets/années) est toujours actif ou a cessé dans les 15 dernières années. Il est hors de question de les étendre à des sujets ayant fumé moins ou ayant arrêté il y a plus longtemps et il faut souligner que la gestion des faux positifs reste un enjeu majeur.

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.

Le système de classification a été inventé par un Français, Pierre Denoix, à la fin de la dernière guerre mondiale. Il a proposé de décrire les tumeurs selon leur extension locale (T), ganglionnaire (N) et métastatiques dans d'autres organes (M). Ce système a alors connu un extraordinaire succès. En 1953, l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) crée un comité pour la classification anatomique des tumeurs basée sur la TNM. Elle édite en 1968 la première édition de son manuel, la classification TNM des tumeurs malignes ; la septième et dernière édition datant de 2009.

Aux Etats-Unis, l'*American Joint Comitee on Cancer Task Force on Lung Cancer* (AJC) propose en 1973 un système de classification TNM pour les tumeurs pulmonaires, basé sur l'analyse de la banque de données réalisée par Clift Mountain, un chirurgien thoracique du centre anticancéreux M.D Anderson de Houston au Texas. En 1974, pour la deuxième édition de son manuel, l'UICC va adopter les propositions de l'AJC. D'autres changements consécutifs, toujours proposés par Mountain, seront réalisés pour les éditions ultérieures. Pour la sixième édition en 2002, aucune modification n'a été proposée et le système, officiellement en cours jusqu'à 2009, était toujours basé sur la proposition de 1997.

1. BASES DU CHANGEMENT DE CLASSIFICATION.

De nombreux auteurs de par le monde se sont rendus compte que cette classification était devenue inadéquate. Ainsi, dans les essais de l'*European Lung cancer Working Party* ; il avait été constaté que, pour les cancers bronchiques non à petites cellules de stade III, non résécables, et traités par une association de chimiothérapie et de radiothérapie, les tumeurs T1-2 N3 avaient le même pronostic que les stades IIIA, contrairement aux tumeurs T3-4 N3.

La classification recommandée par l'UICC reposait alors en fait sur une série chirurgicale ancienne (1975-1988) et unicentrique. Elle ne prenait pas en compte les protocoles thérapeutiques modernes (notamment la chimiothérapie d'induction ou adjuvante et les radiochimiothérapies) et l'imagerie moderne (tomodensitométrie, TEP ...).

On y retrouvait un important problème méthodologique lié à l'absence de traitement statistique des données : le seuil séparant les différents T et N avait été défini par des avis d'experts. Les résultats de Mountain n'ont pas été validés dans d'autres séries indépendantes et de façon internationale, que ce soit pour des stades pathologiques ou pour les stades cliniques sur la base desquels se prennent les décisions thérapeutiques pluridisciplinaires.

2. LA CLASSIFICATION DE L'IASLC STAGING PROJECT.

2.1 Le descripteur T.

La taille de la tumeur s'est avérée être un facteur pronostique important avec différents seuils définissant des pronostics différents : 2 cm, 3 cm, 5 cm et 7 cm. Les tumeurs de

plus de 7 cm de taille se sont avérées avoir un pronostic similaire aux T3. Il a donc été proposé de diviser les T1 en deux catégories T1_a et T1_b selon que la taille est inférieure ou supérieure à 2 cm et les T2 en T2_a et T2_b selon que la taille est supérieure ou inférieure à 5 cm en faisant passer celles supérieures à 7 cm dans les T3.

Les tumeurs classées T4 et M1 par l'existence d'un nodule pulmonaire ipsilatéral (respectivement dans le même lobe et un lobe différent de la tumeur primitive) se sont révélées de meilleur pronostic, équivalent à un T3 si située dans le même lobe ou à un T4 si située dans un autre lobe du même poumon. Enfin, les tumeurs T4 par atteinte pleurale ont un pronostic plus péjoratif que les autres T4 avec des survies respectives à 5ans de 2 et 14% ($p < 0,0001$) (32).

2.2 Le descripteur N.

La composante « N » du système de classification TNM du cancer bronchique est un élément fondamental du pronostic et du traitement des néoplasies broncho-pulmonaires. Actuellement, cette extension est classée « N0 » en cas d'absence de métastases ganglionnaire lymphatique régionale ; « N1 » en cas de métastases dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, « N2 » dès lors qu'il existe une métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires. Les patients sont classés « N3 » en cas de métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus-claviculaires ipsi ou controlatéraux. Notons ici que les ganglions jugulo-carotidiens classent le patient M1.

De façon surprenante, la catégorisation pathologique de l'atteinte ganglionnaire dans le cadre des cancers broncho-pulmonaires a longtemps été différente notamment entre le Japon et l'Amérique du Nord. Il est facile alors d'imaginer l'incidence thérapeutique de ces différences lorsqu'on mesure par exemple la controverse toujours présente du diagnostic et du traitement des stades IIIA-N2. Ainsi, l'IASLC s'est attelée à réconcilier les approches japonaise et nord-américaine et a établi une nouvelle cartographie ganglionnaire médiastinale.

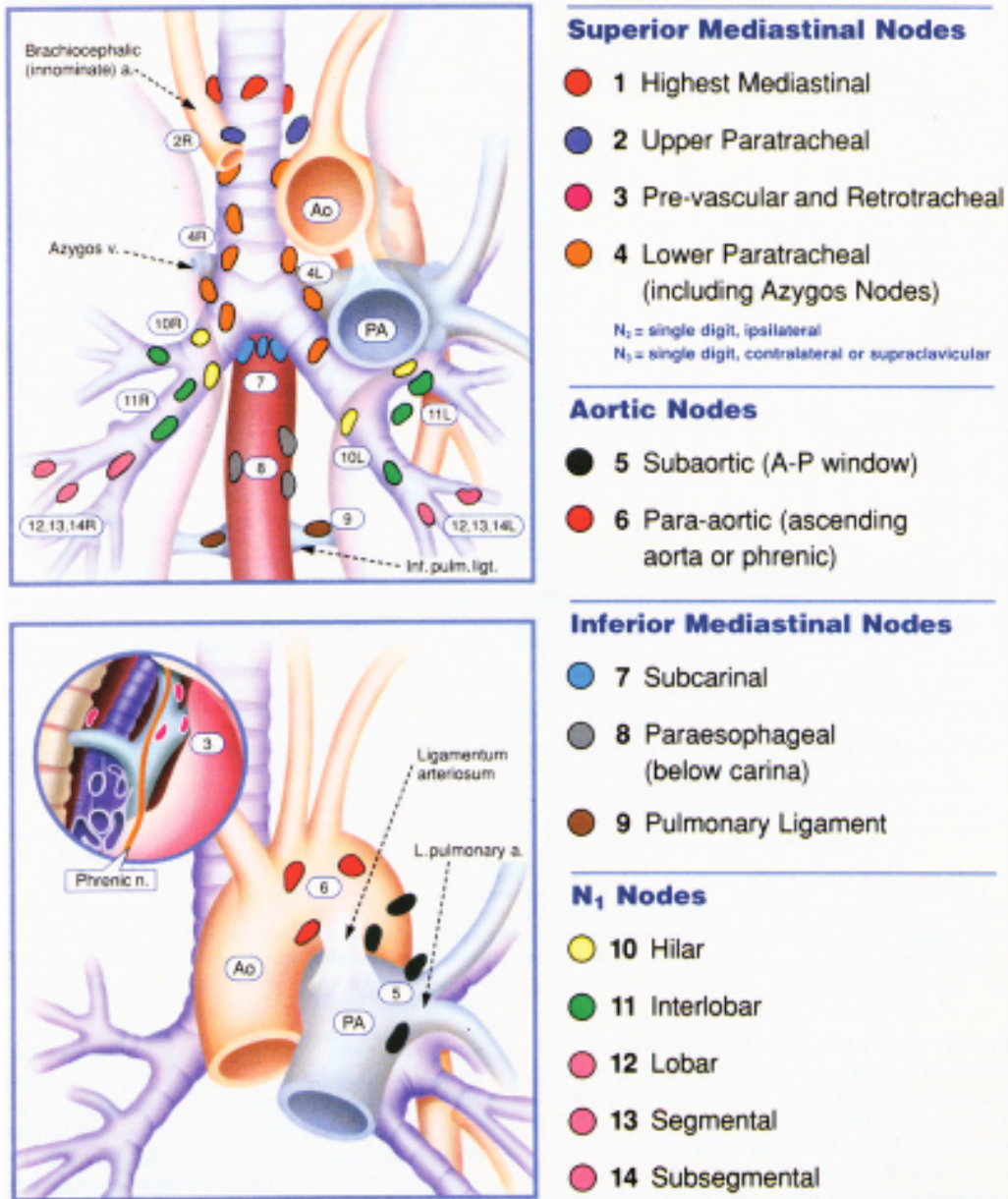


Figure 3 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'IALSC.

Les ganglions lymphatiques médiastinaux sont ainsi répartis en neuf niveaux numérotés de haut en bas (33) :

- *Cervicaux bas, sus-claviculaires, et fourchette sternale (#1)* : situés entre, en haut, la limite inférieure du cartilage cricoïde et, en bas, le bord supérieur des deux clavicules et du manubrium sternal, la ligne médiane de la trachée séparant les droits (#1R) et gauches (#1L)
- *2. Para-trachéaux hauts (#2)* : situés entre, en haut, l'apex pulmonaire et le bord supérieur du manubrium sternal et, en bas, pour les droits (#2R), le bord inférieur du tronc veineux innominé gauche dans sa portion pré-trachéale, et pour les gauches (#2L), le bord supérieur de la crosse aortique, le bord latéral gauche de la trachée séparant les droits (#2R) et les gauches (#2L)
- *3. Pré-vasculaires et rétro-trachéaux (#3)* : situés entre en haut, l'apex thoracique, en bas, le niveau de la carène. Le groupe pré-vasculaire (#3a) groupe des ganglions rétro-trachéaux (#3p) étant situé en arrière de la trachée
- *4. Para-trachéaux bas (#4)* : situés, à droite (#4), entre, en haut, le bord inférieur du tronc innominé gauche dans sa portion pré-trachéale, en bas, le bord inférieur de la trachée ; et à gauche (#4L), entre, en haut, le bord supérieur de la crosse aortique, en bas, le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche, à droite, le bord latéral gauche de la trachée, à gauche, le ligament artériel
- *5. Sous-aortiques (fenêtre aortico-pulmonaire, #5)* : situés à gauche du ligament artériel entre, en haut, la limite inférieure de la crosse aortique et, en bas, le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche
- *6. Para-aortiques (aorte ascendante ou nerf phrénique, #6)* : situés en avant et à côté de la crosse aortique entre, en haut, une ligne tangentielle au bord supérieur de la crosse aortique
- *7. Sous-carinaire (#7)* : situés entre, en haut, la carène trachéale et en bas, à droite, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire, à gauche, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure
- *8. Para-oesophagiens (#8)* : situés le long de l'oesophage sous la carène entre, en haut, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire à droite, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure à gauche et, en bas, le diaphragme
- *9. Ligament triangulaire (#9)* : situés au sein du ligament triangulaire entre, en haut, la veine pulmonaire inférieure et, en bas, le diaphragme
- *10. Hilaires (#10)* : immédiatement adjacents à la bronche souche et aux vaisseaux hilaires (artères et veines pulmonaires) entre, en haut, le bord inférieur de la crosse de la veine azygos à droite, le bord supérieur de l'artère pulmonaire à gauche, et, en bas, la région interlobaire
- *11. Interlobaires (#11)* : entre les origines des bronches lobaires, à droite #11s) supérieure droite et tronc intermédiaire ; #11i) moyenne et inférieure droite
- *12. Lobaires (#12)* : adjacents aux bronches lobaires
- *13. Segmentaires (#13)* : adjacents aux bronches segmentaires
- *14. Sous-segmentaires (#14)* : adjacents aux bronches sous-segmentaires

Les principales modifications apportées concernent :

- les limites supérieure et inférieure de chaque station, qui reposent désormais sur des repères radiologiques ou endoscopiques. Le niveau 1 est désormais individualisé et clairement séparé des ganglions intra-thoraciques (N2 vs N3)
- La division arbitraire entre la droite et la gauche, à partir de la ligne médiane de la trachée, a disparu, et désormais la frontière entre les adénopathies droites et gauches se situe sur le bord gauche de la trachée intra-thoracique
- La modification la plus significative sur le plan pratique, concerne le regroupement des stations ganglionnaires en 7 « zones nodables », qui régionalisent le drainage lymphatique, en rationalisant aussi bien l'appréhension diagnostique, qu'elle soit radiologique, métabolique, endoscopique ou écho-endoscopique, que thérapeutique lors du curage ganglionnaire. Ces zones sont dénommées « sus-claviculaires » (#1), « médiastinale supérieure » (#2R, 2L, 3a, 3p, 4R, 4L), « aortico-pulmonaire » (#5, 6), « sous-carinaire » (#7), « médiastinale inférieure » (#8, 9), « hilare » (#10, 11), et « périphérique » (#12, 13, 14).

2.3 Le descripteur M.

En cas d'atteinte pleurale, le pronostic est significativement moins bon que si la tumeur est T4M0 pour une autre raison, mais meilleur que lorsque la tumeur est M1 par métastases à distance sauf s'il s'agit de nodules pulmonaires controlatéraux, (34). Il a donc été décidé de considérer dorénavant l'atteinte pleurale comme M1 et de la regrouper en sous-stade M1a avec les M1 par atteinte péricardique et par nodules pulmonaires controlatéraux (l'envahissement pleural ou péricardique devant être confirmé par histologie).

2.4 Le regroupement par stade.

Outre les propositions déjà faites, les analyses statistiques par stades suggèrent de reclasser les T2aN1 en stade IIA (au lieu de IIIB), les T2bN0 en stade IIA (au lieu de IB) et les T4N0 et T4N1 en stade IIIA (au lieu de IIIB). Notons que des analyses statistiques soutiennent ces choix, le nouveau système proposé par la conférence d'experts prédisant mieux le pronostic que celui de la sixième édition.

2.5 Nouvelle classification TNM proposée.

Elle est validée depuis 2009 et internationalement utilisée depuis 2010.

T - Tumeur primitive

ITX : tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.

T0 : pas d'évidence de tumeur primitive.

Tis : carcinome *in situ*.

T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).

T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.

T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :

- atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène,
- invasion de la plèvre viscérale,
- présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon.

T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.

T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.

T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.

T4 : tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.

N - Ganglions lymphatiques régionaux

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.

N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.

N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaux.

N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.

M - Métastase à distance

MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.

M0 : absence de métastase à distance.

M1 : métastase à distance.

M1a : nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.

M1b : métastase à distance.

Figure 4 : Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC staging project.

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

Figure 5 : Nouvelle classification par stade proposée par l'IASLC staging project (regroupement par stades).

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES, BILAN D'EXTENSION.

Le diagnostic histologique doit être obtenu de la manière la moins invasive possible. Le bilan comprend systématiquement dans un premier temps une fibroscopie bronchique qui, si elle est négative impose d'autres investigations (ponction transpariétale, ponction ganglionnaire transbronchique, ponction de métastase, chirurgie diagnostique par médiastinoscopie ou médiastinotomie voire thoracoscopie).

La réalisation par la suite du bilan d'extension répond à un objectif principal qui est celui d'assurer la thérapeutique la plus adaptée à chaque patient. De l'exhaustivité de ce bilan va dépendre la justesse de la décision.

1. APPRECIATION DU T.

Elle peut se faire rarement par l'interprétation de la radiographie pulmonaire mais dans la très grande majorité des cas, c'est la tomодensitométrie thoracique qui appréciera au mieux le T. La définition d'un nodule est une opacité mesurant moins de 3 cm de diamètre (T1 dans la classification TNM). Lorsque cette opacité mesure plus de 3 cm, on parle alors de masse (classée T2 dans la classification). Le scanner permettra, en cas de trouble ventilatoire, de différencier dans une opacité la part liée à l'atélectasie et celle liée à la masse tumorale. De même, s'il existe un épanchement pleural associé, les trois composantes représentées par la tumeur, atélectasie et épanchement pleural seront bien identifiées.

Par ailleurs, seule la tomодensitométrie permet de noter les rapports avec les structures médiastinales. Ainsi, l'envahissement d'éléments tels que les gros vaisseaux (veine cave supérieure, artère pulmonaire, aorte) est parfaitement estimé par la tomодensitométrie pour peu que l'examen ait pu être fait avec injection de produit de contraste.

En revanche, l'envahissement pariétal, sauf s'il s'accompagne à l'évidence d'une destruction costale en regard, est apprécié de manière bien plus fine, dans les cas litigieux, par l'IRM thoracique. Le syndrome de Pancoast-Tobias en constitue l'exemple typique puisque l'IRM montrera parfaitement l'envahissement des vaisseaux sous claviers et du plexus brachial notamment.

La bronchofibroscopie qui permet en général d'effectuer le diagnostic histologique d'une tumeur permettra, en fonction de la situation endobronchique de cette dernière, de préciser le T. Une tumeur située à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir sera classée T3.

Le rôle de la TEP pour le T va essentiellement être de contribuer au diagnostic devant une hyperfixation du [¹⁸F]-FDG encore que de faux positifs peuvent s'observer dans les granulomatoses notamment. Il faut noter ici que, compte tenu de la résolution spatiale insuffisante, même lorsqu'elle est couplée à la tomодensitométrie, cet examen ne peut en aucun cas remplacer la tomодensitométrie thoracique avec coupes passant par les surrénales (sans et avec injection de produit de contraste iodé) qui sera donc réalisé systématiquement dans le bilan d'extension. En outre, en présence d'une pleurésie associée à la tumeur

bronchique, la TEP permettra de fortement suspecter son caractère malin devant une hyperfixation pleurale avec une exactitude de 90% (35).

2. L'APPRECIATION DU N.

Elle est primordiale puisqu'elle constitue l'élément clé de la décision thérapeutique pour les CBNPC non métastatiques. Si l'examen clinique permet parfois de classer une tumeur N3 par la palpation d'une adénopathie sus-claviculaire, c'est l'imagerie couplée parfois à des explorations invasives qui permettra la plupart du temps une évaluation précise.

Là encore, la tomодensitométrie se montre bien supérieure à la radiographie pulmonaire. La sensibilité et la spécificité sont toutefois loin d'être optimales et vont dépendre de la taille considérée comme pathologique. Actuellement, le seuil retenu comme pathologique est de 10 mm, valeur pour laquelle la sensibilité apparaît de 57% et la spécificité de 82% (36).

La TEP est nettement plus performante pour juger de l'envahissement médiastinal. Dans une méta-analyse de 39 études, la sensibilité médiane était de 85% et la spécificité de 90% par rapport à la tomодensitométrie (37). Cependant, en présence de ganglions augmentés de volume, la TEP est plus sensible et moins spécifique. Ainsi, l'intérêt de la TEP est de mieux sélectionner les patients pour lesquels une exploration invasive du médiastin est indiquée. Cette exploration sera en fonction de l'accessibilité des ganglions réalisée par médiastinoscopie (aire 2R, 4R, 2L, 4L et la 7), écho-endoscopie bronchique (aire 1, 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10, 11 et même parfois 12) ou écho-endoscopie oesophagienne (aire 3, 4L, 5, 7, 8 et 9).

Quoi qu'il en soit, il est très clair actuellement dans les recommandations internationales, notamment celles de l'INCA parues en 2011, qu'il convient de réaliser un TEP dès lors que le cancer bronchique paraît potentiellement opérable et de biopsier par la suite un ganglion médiastinal qui fixerait sur cet examen avant de récuser un malade du point de vue chirurgical.

A l'inverse, un patient présentant des signes cliniques évidents de métastase ne doit pas bénéficier, en dehors d'essais cliniques, d'une TEP qui ne changerait rien dans la décision thérapeutique.

3. L'APPRECIATION DU M.

Les sites métastatiques préférentiels du cancer bronchique sont le foie, l'os, le cerveau et les surrénales.

Les nodules surrénaux ne sont pas rares lorsqu'on réalise une tomодensitométrie thoracique accompagnée systématiquement de coupes surrénales. La probabilité qu'il s'agisse de nodules bénins est d'autant plus forte que le stade locorégional est précoce (38). Cette constatation fait que devant toute image surrénales suspecte, des explorations complémentaires allant jusqu'à la biopsie sont nécessaires si c'est le seul argument pour récuser un patient du point de vue chirurgical. La scintigraphie au [¹⁸F]-FDG est un bon examen pour différencier les lésions bénignes de lésions malignes, surtout si le nodule fait au moins 1 cm de diamètre.

La détection de métastases cérébrales fait appel à la tomодensitométrie en routine même si l'IRM est plus sensible. Selon la difficulté d'accès à cet examen, on le réservera à la

confirmation d'une éventuelle métastase cérébrale découverte en tomodensitométrie et qui serait opérable.

Certaines métastases osseuses peuvent être mises en évidence sur la tomodensitométrie réalisée lors du bilan initial (localisations rachidiennes, costales, scapulaires ...). La TEP est aussi sensible que la scintigraphie osseuse et plus spécifique lorsqu'elle est réalisée. Dans le cas contraire (métastases découvertes sur le scanner thoracique avec coupes passant sur les surrénales), une scintigraphie ne sera réalisée qu'en cas de point d'appel clinique.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES DE STADE PRECOCE.

Non concernés par l'étude, les stades III justifiant d'une radio-chimiothérapie dans la plupart des cas, et les stades IV traités par chimiothérapie ou thérapeutique ciblée uniquement ne seront pas abordés ici.

Les stades I et II sont appelés stades précoces car accessibles à une chirurgie curative, sous réserve que l'état du patient le permette. Dans le cas contraire, une radiothérapie exclusive ou un traitement percutané sont recommandés. La différence essentielle se situe actuellement dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades II bien que certains stades IB comportant des facteurs de mauvais pronostic (taille supérieure à 4 centimètres, envahissement pleural ou viscéral, index mitotique élevé, envahissement vasculaire ou lymphatique notamment) autorisent selon les centres un traitement adjuvant qui n'est à ce jour pas encore consensuel.

1. LA CHIRURGIE.

La chirurgie consiste en l'exérèse du territoire dans lequel le cancer s'est développé. Elle est actuellement parfaitement encadrée par les recommandations de la société française de chirurgie thoraco-vasculaire (39). Une grande variété de chirurgies existe :

- les wedges ou résections atypiques qui consistent en l'ablation de petits volumes du parenchyme
- les segmentectomies qui sont les plus petites exérèses dites réglées
- les lobectomies qui incluent les bilobectomies à droite et les lobectomies élargies à l'axe broncho-artériel
- les pneumonectomies

L'objectif technique de l'exérèse chirurgicale est la réalisation d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète dite « R0 » car il s'agit du facteur pronostique le plus important après chirurgie.

1.1 Le bilan préopératoire.

Si le bilan d'extension complet autorise un geste chirurgical, il convient alors de réaliser chez ces patients présentant pour la plupart un certain nombre de comorbidités un bilan fonctionnel adéquat. Ce bilan a pour but d'estimer le risque opératoire de la résection. Il faut alors identifier les actions ciblées pouvant diminuer ce risque ou en l'absence de telles actions orienter la prise en charge vers des techniques chirurgicales moins invasives mais moins bien validées, voire des thérapies palliatives. Quand le risque opératoire ne peut être diminué, son estimation précise permet au moins au patient de décider si son risque lui semble acceptable par rapport à ses chances de guérison.

1.1.1 Evaluation de la fonction respiratoire.

Historiquement, le bilan fonctionnel respiratoire a évolué de simples mesures spirométriques (le critère le mieux étudié et validé étant le volume expiré maximal en une seconde, ou VEMS) à l'estimation des valeurs spirométriques prédites en post-opératoire, par simple calcul basé sur le nombre de segments à réséquer ou de façon plus élaborée par des mesures scintigraphiques de la perfusion pulmonaire (40).

Quand elles sont exprimées en valeur absolue, un VEMS prédit postopératoire (VEMS ppo) de 1000 ml est considéré comme un seuil d'inopérabilité. Si on raisonne en pourcentage de la théorique, si le VEMS ppo calculé est supérieur ou égal à 40%, le risque opératoire d'une pneumonectomie est faible (entre 0 et 15%), (41).

L'évaluation des échanges gazeux s'est ensuite développée avec la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde carbone (DLCO) puis les prédictions des valeurs postopératoires de ces capacités de diffusion (42). Se sont ensuite ajoutées des mesures physiologiques à l'effort physique telles que la mesure de la consommation maximum en oxygène (43). Parallèlement, des outils simples comme le nombre de volées d'escalier qu'un patient peut monter, la distance parcourue en 6 ou 12 minutes ou le nombre d'aller-retours sur distance plate de 10 mètres sont devenus des instruments d'évaluation fonctionnelle codifiés et relativement bien validés.

Les recommandations des sociétés scientifiques peuvent être contradictoires sur certains points. Ainsi, les recommandations communes de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society* ne consacrent qu'un chapitre succinct au bilan fonctionnel préopératoire, limité à la seule mesure de la fonction respiratoire (44). Pour un patient sans comorbidité particulière ni dyspnée à l'effort, la spirométrie suffit. Un VEMS préopératoire (mesuré après bronchodilatateurs) supérieur à 1,5 litre pour une lobectomie et de 2 litres (ou 60% de la valeur prédite) pour une pneumonectomie est considéré comme suffisant. Pour tout patient ne remplissant pas ces critères, la *British Thoracic Society* (BTS) recommande d'ajouter la mesure du DLCO, une mesure de la saturation en oxygène à l'air ambiant et si une pneumonectomie est envisagée, une scintigraphie quantitative de perfusion pulmonaire permettant le calcul des valeurs prédites postopératoires (45).

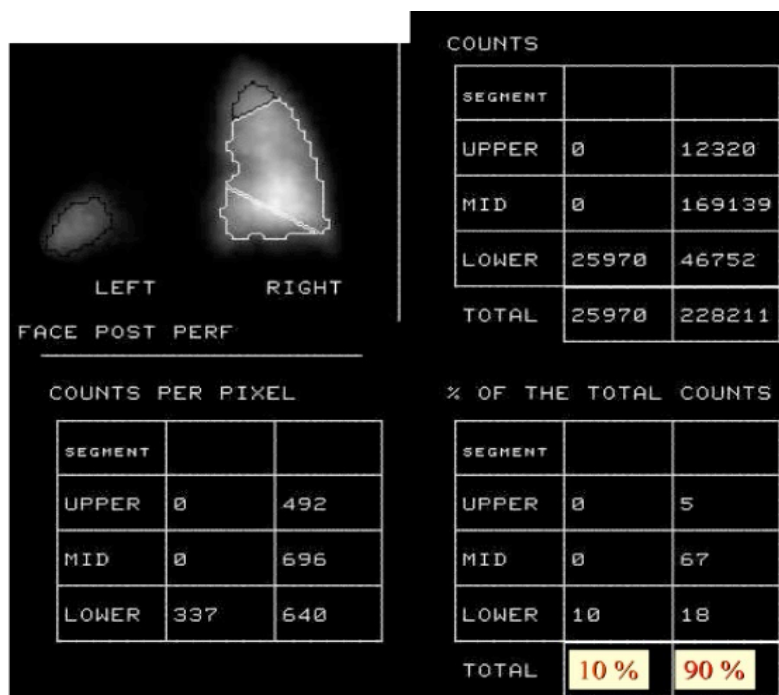
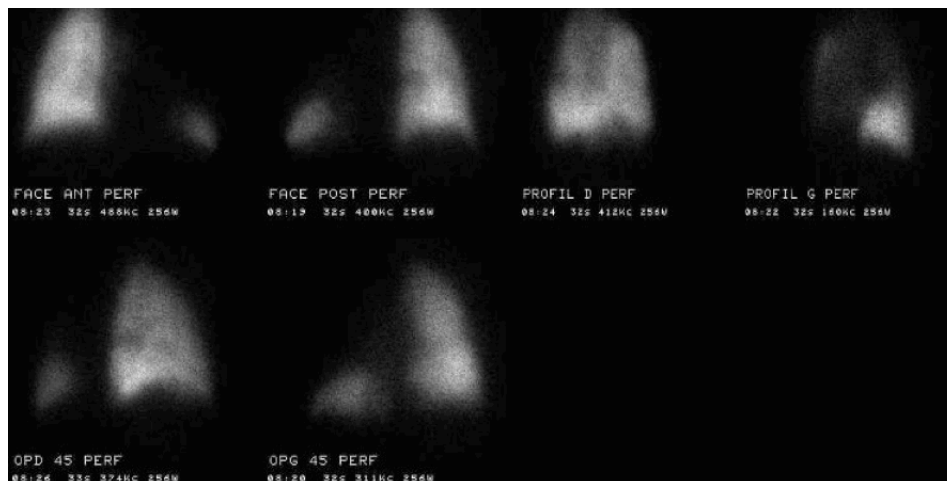


Figure 6 : Exemple de scintigraphie pulmonaire de perfusion avec fonctions séparées.

Plusieurs formules permettent d'estimer le VEMS postopératoire (40):

1. Formule « anatomique » :

$$\text{VEMS ppo} = \text{VEMS préopératoire} (1-X/19)$$

Où X est le nombre de segments à réséquer (10 à gauche et 9 à droite)

2. Formule « scintigraphique » :

$$\text{VEMS ppo} = \text{VEMS préopératoire} \times (1 - \text{contribution fonctionnelle du poumon à réséquer})$$

Les calculs basés sur la mesure scintigraphique sous-estiment d'environ 10% la valeur réelle du VEMS ppo et du DLCO postopératoire (DLCO ppo, calculée selon les mêmes formules) par rapport aux valeurs réelles mesurées 3 et 6 mois après l'intervention, ceci étant moins marqué pour la pneumonectomie que pour la lobectomie. Il a par ailleurs été montré que les performances des formules anatomiques et scintigraphiques sont équivalentes, ce qui est en faveur de la première, moins coûteuse (40).

Selon les critères de la *British Thoracic Society* (45), le patient est considéré comme :

- à risque normal si le VEMS ppo et le DLCO ppo sont supérieurs à 40%
- à haut risque si le VEMS ppo et le DLCO ppo sont inférieurs à 40%
- à risque intermédiaire si le VEMS ppo OU le DLCO ppo sont supérieurs à 40%, il est alors recommandé de réaliser des épreuves d'effort.

L'épreuve d'effort la plus utilisée est la mesure de la consommation maximale en oxygène ($VO_2\text{max}$), exprimée en pourcentage des valeurs prédites estimées par les formules anatomiques. Cette dernière, dans une analyse multivariée, paraît bien corrélée avec le risque de complications (46) et des valeurs seuils ont été définies :

- une $VO_2\text{max}$ supérieur à 20 ml/kg/minute équivaut à un risque opératoire faible
- une valeur inférieure à 10 ml/kg/minute signifie un risque très élevé et contre-indique en principe toute résection
- Les valeurs intermédiaires représentent une zone floue dans laquelle le risque est certes majoré mais de nombreuses séries ont montré qu'il était possible d'opérer avec des taux de complications acceptables.

Une revue récente de la littérature a ainsi permis d'établir les recommandations qui semblent les plus adéquates (47) :

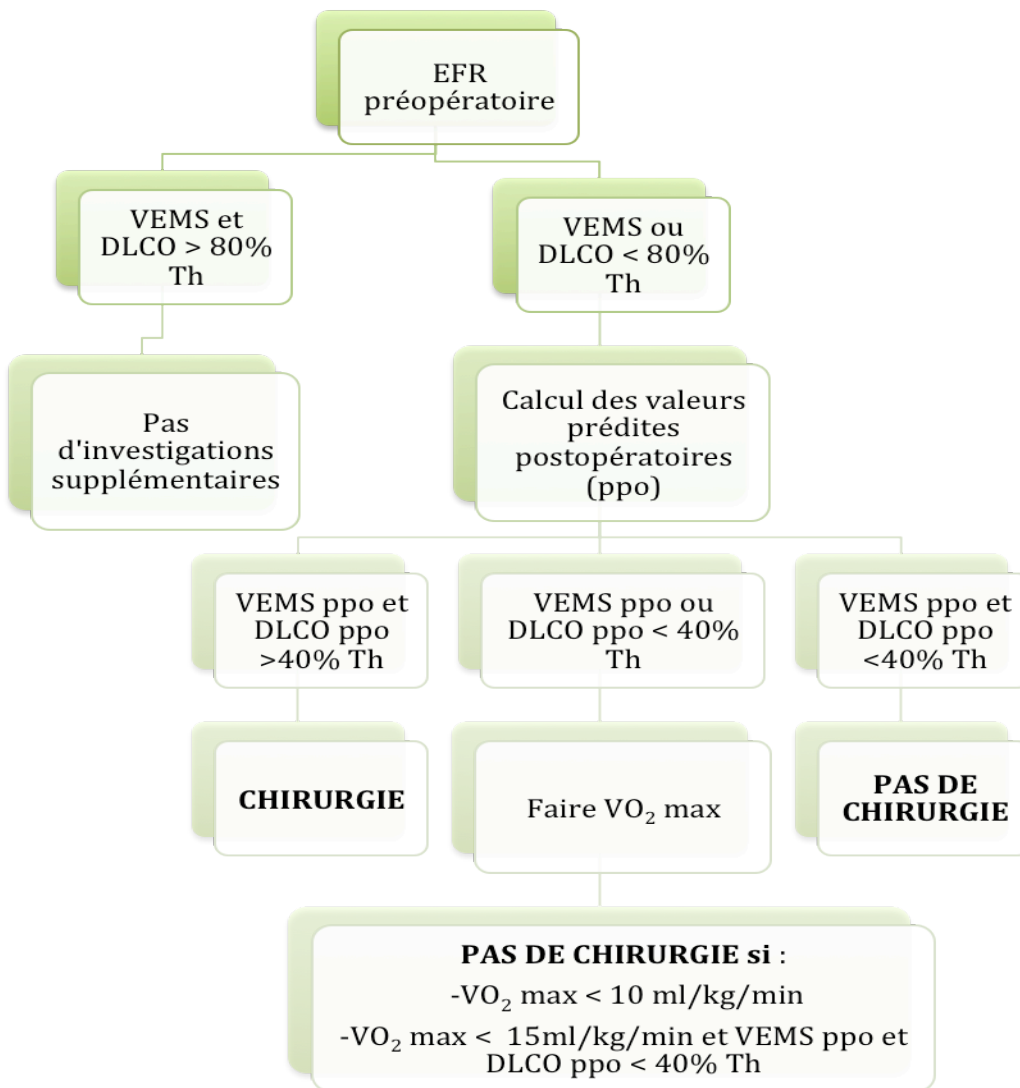


Figure 7 : Bilan respiratoire préopératoire d'une chirurgie pour néoplasie bronchopulmonaire : algorithme décisionnel.

1.1.2 Evaluation du risque lié aux comorbidités.

Pour une pneumonectomie, les maladies cardio-vasculaires et l'âge sont les principaux facteurs de risque pour une complication cardio-pulmonaire. L'évaluation du risque cardiologique est donc indispensable et bien codifiée. Le bilan cardiologique minimum devrait comprendre une anamnèse des facteurs de risque et un électrocardiogramme. Le bilan doit également rechercher d'autres comorbidités telles qu'anévrismes aortiques, sténoses carotidiennes, cirrhose hépatique, anémie préopératoire puisque cette dernière est un facteur de risque indépendant de mortalité après pneumonectomie (48). Cette anomalie biologique peut d'ailleurs facilement être corrigée même s'il n'est pas démontré que ceci diminuera le risque de mortalité.

Notons ici que plusieurs critères considérés autrefois comme des contre-indications à une résection pulmonaire ont depuis été rejetés devant l'absence de complication majeure chez la majorité des patients concernés (47), (49) :

- l'âge du patient ne contre-indique pas la chirurgie. De multiples séries chirurgicales ont montré que des octogénaires peuvent être opérés en toute sécurité pour autant qu'on se limite à réaliser des lobectomies et des résections sub-lobaires
- L'hypercapnie n'est pas une contre-indication si le patient est capable de fournir un effort physique ($VO_2 \text{ max} > 15 \text{ ml/kg/min}$)
- L'hypoxie et la désaturation à l'effort (de plus de 4%) sont des facteurs de risque insuffisamment étudiés qui requièrent une évaluation fonctionnelle complète
- L'hypertension artérielle pulmonaire modérée à l'effort (de 35 à 45 mmHg) n'est pas une contre-indication absolue pour une résection lobaire ou moindre. Les cathétérismes droits ont d'ailleurs été abandonnés dans ce contexte, le risque opératoire étant mieux apprécié par la mesure de la $VO_2 \text{ max}$.

Finalement, toute application trop sévère des critères fonctionnels d'inopérabilité peut priver un patient de son seul espoir de guérison alors que la grande majorité de ces patients à risque pourraient en réalité être opérés avec succès. Ainsi, dans un groupe de 12 patients inopérables sur des critères standard (VEMS ppo moyen de 700 ml, VO_2 moyen de 13,9 ml/kg/min), aucun décès n'est survenu après résection complète (50).

1.2 Type d'exérèse et voie d'abord.

Le choix de l'exérèse est, en règle générale, dicté par le T (siège et taille de tumeur), et par le N (degrés d'envahissement des ganglions intrapulmonaires, interbronchiques et hilaires), si bien que le plus souvent, le type de l'exérèse s'impose au chirurgien. Toutefois, c'est aussi dans ces stades précoces que le chirurgien, en fonction de la tumeur, mais aussi de ces connaissances techniques, pourra essayer de limiter l'importance du sacrifice parenchymateux, et donc la morbidité et la mortalité post-opératoires. Inversement, dans les T3, l'exérèse devra être étendue aux structures de voisinage envahies (plèvre et paroi thoracique, diaphragme, péricarde ...) et à la carène (bifurcation trachéale) pour les T3 bronchiques situés trop près à l'origine de la bronche souche gauche.

Ces exérèses sont habituellement réalisées par thoracotomie. L'abord le plus fréquemment utilisé est la thoracotomie postéro-latérale. Cette voie d'abord étant douloureuse et nécessitant le sacrifice du muscle grand dorsal, le recours à des thoracotomies dites d'épargne musculaire, se répand de manière de plus en plus large. Par ailleurs, beaucoup de cancers bronchiques non à petites cellules de petit stade peuvent bénéficier d'une minithoracotomie assistée par vidéo-thoracoscopie, Cette voie d'abord étant moins douloureuse et susceptible de diminuer la morbi-mortalité postopératoire avec le même résultat carcinologique. Malheureusement, une revue récente de la littérature n'a pas encore pu valider la supériorité escomptée de cette voie d'abord (51) même s'il est probable qu'il existe un biais d'apprentissage. Elle est actuellement considérée comme une alternative à l'exérèse par lobectomie ou résection infralobaire d'une tumeur de stade cIA chez les patients à haut risque opératoire (recommandation de grade C) et constitue incontestablement une technique d'avenir.



Figure 8 : Voie d'abord par thoracotomie postéro-latérale droite.

Les complications de ces chirurgies sont fréquentes et la mortalité postopératoire est de 2,1 à 3,7 %. La mortalité augmente avec l'importance de l'exérèse : wedges et segmentectomies inférieure à 1%, lobectomies de 2 à 2,9%, et pneumonectomies de 6 à 7,8% (52). En ce qui concerne :

- les pneumonectomies : la mortalité est plus élevée à droite qu'à gauche (53)
- les lobectomies : les complications sont plus fréquentes dans les bilobectomies inférieures et moyennes (54)
- les wedges et les segmentectomies : la mortalité est en fait très variable et peut être aussi élevée qu'après lobectomie (55), surtout quand elles sont la seule intervention réalisable chez des sujets à haut risque.

En effet, cette mortalité et la morbidité postopératoires sont certes liées à l'étendue de l'exérèse, mais sont aussi dépendantes de l'état des patients et des facteurs de risque qu'ils présentent. Ciblés par le bilan préopératoire, ces facteurs de risque sont essentiellement cardio-respiratoires. Alors que les complications cardiaques sont rarement mortelles et le plus souvent à type de trouble du rythme, les complications respiratoires sont elles le plus souvent graves à l'origine de la mortalité post-opératoire (56).

Actuellement, les wedges ne trouvent leur place que dans des cas particuliers (intervention à but diagnostique, exérèse de petites tumeurs sur poumon unique notamment), la survie sans récurrence (et globale) dans la littérature étant clairement moins importante qu'après une chirurgie moins conservatrice.

Les segmentectomies dites anatomiques (avec curage ganglionnaire) ont probablement une efficacité équivalente aux lobectomies pour les stades I de moins de 3

centimètres comme de nombreuses études, certes rétrospectives mais concernant des cohortes significatives de patients, tendent à le montrer (57).

La chirurgie des petits stades ne peut donc être indiquée que si l'état fonctionnel respiratoire du patient permet la réalisation de l'exérèse prévisible, sans que le sacrifice parenchymateux qu'elle nécessite ne mette en danger la vie du malade. Tout doit être fait pour obtenir une bonne préparation du patient avant l'intervention : celle-ci commence par l'arrêt total du tabagisme. Le tabagisme non seulement augmente les risques d'encombrement et de pneumopathie, mais aussi est délétère pour la cicatrisation des sutures et favorise les infections nosocomiales (58).

De nombreuses interventions pré ou postopératoires peuvent améliorer les chances de résection non compliquée. L'usage de protocoles cliniques rigoureux comprenant de la kinésithérapie respiratoire, la correction préopératoire de l'anémie ou de l'hypoalbuminémie, l'usage systématique de bronchodilatateurs, l'extubation précoce facilitée par analgésie continue via cathéter péridural ou sous-pleural, des toilettes bronchiques répétées (aspiration, fibroscopie), une kinésithérapie et mobilisation postopératoire précoce du patient ainsi qu'une prophylaxie anti-thrombotique systématique par héparine de bas poids moléculaire, diminuent les taux de complications post-opératoires (39).

Un point primordial est sans doute la prise en charge de la douleur. Une analgésie postopératoire optimale par péridurale thoracique ou cathéter sous-pleural paravertébral maintenu en place pendant les premiers jours postopératoires améliore significativement la fonction respiratoire et diminue significativement le risque de complications respiratoires postopératoires (59).

1.2.1 Lymphadénectomie médiastinale.

Le curage ganglionnaire médiastinal systématique est recommandé chez les malades à risque opératoire standard. Il permet une évaluation plus précise du statut ganglionnaire que ne peut faire l'échantillonnage systématique, améliore la survie globale et diminue le risque de récurrence, en particulier métastatique chez les malades ayant eu une résection complète d'un cancer de stade pI-IIIa, sans majorer le risque opératoire chez les malades à risque chirurgical standard (39).

Chez les sujets à risque chirurgical majoré par leur âge avancé, et/ou l'existence de comorbidités sévères, l'échantillonnage ganglionnaire systématique et les curages sélectifs « lobe-spécifiques » sont des options alternatives au curage systématique.

Le deuxième facteur pronostique postopératoire le plus important (après la résection complète) est le statut ganglionnaire. Un nombre minimal de 10 ganglions examinés et l'exploration d'au moins 3 sites médiastinaux différents est proposé pour une appréciation pertinente du statut pN dans certaines recommandations américaines alors que l'*European Society of Thoracic Surgeons* recommande elle un minimum de trois stations réséquées, dont la région sous-carinaire (60).

2. PLACE DE LA CHIMIOThERAPIE.

La chirurgie reste le traitement curatif de référence et de première intention pour les cancers bronchiques non à petites cellules de stades précoces. Le taux de guérison reste

cependant décevant puisque la survie à 5 ans qui est de l'ordre de 60-70% pour les stades I diminue à 40-45% pour les stades II. Le taux élevé de récurrences (locale et/ou métastatique) après chirurgie seule, a orienté la recherche vers des traitements péri-opératoires dans l'espoir d'augmenter la survie. Cette recherche s'est rapidement tournée vers la chimiothérapie puisque la radiothérapie post-opératoire est délétère dans les stades I-II (61).

Dans le cadre général des cancers bronchiques non à petites cellules, deux options s'offrent à l'administration de la chimiothérapie en adjonction à la chirurgie, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Elle peut être appliquée après résection de la tumeur (traitement adjuvant) dans les stades I et II ou avant la réalisation de l'acte chirurgical (traitement d'induction ou néo-adjuvant) dans les stades locorégionaux plus avancés (stades IIIA) ou dans les stades précoces afin d'obtenir une résecabilité chez les patients présentant une fonction respiratoire ne permettant pas une pneumonectomie, ce qui dépasse le cadre de nos propos.

Retenons tout de même une différence majeure : dans le cas de la chimiothérapie d'induction, la stadification est clinique, avec toutes les erreurs que cela comporte alors qu'en cas de traitement adjuvant, une classification anatomopathologique est disponible. Outre cette différence fondamentale, il existe d'autres différences propres aux patients. En effet, en cas de traitement d'induction, tous les patients potentiellement opérables peuvent bénéficier de la chimiothérapie qui, globalement est mieux tolérée que si elle est prescrite en situation adjuvante. En induction, plus de 80% des patients inclus dans des études randomisées (62) ont pu recevoir le traitement complet de chimiothérapie ce qui n'est pas le cas dans les suites de l'acte chirurgical.

2.1 Essai de chimiothérapie adjuvante incluant les patients de tout stade.

Après un premier essai publié en 2000 (63) qui comparait chimiothérapie (cisplatine-étoposide) et radiothérapie (50,4 Gy) à radiothérapie exclusive chez 488 patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules de stade II et IIIA qui s'est révélé négatif, tous les essais ultérieurement publiés ont comparé l'association chirurgie-chimiothérapie à la chirurgie seule.

L'étude Big Lung Trial (64) concernait 381 patients de stade I, II et III. Les principaux biais venaient d'une mauvaise compliance et d'un bras chimiothérapie hétérogène. Aucun bénéfice en faveur d'un traitement adjuvant n'a été démontré (HR = 1,02 ; IC 95% = 0,77-1,35 ; p = 0,90).

L'essai Alpi-EORTC regroupait 1209 patients de stade I, II et IIIA (65) recevant un triplet de chimiothérapie associant mitomycine C, vindesine et cisplatine tous les 21 jours. Là encore, non seulement la compliance n'était pas bonne (seulement 69% des patients ont reçu les 3 cycles de MVP) et aucun bénéfice n'a été mis en évidence en terme de survie (HR = 0,96 ; IC 95% = 0,81-1,13 ; p = 0,589).

L'étude pivot de la chimiothérapie adjuvante est sans conteste l'étude IALT (66) qui a été la première à démontrer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. Lors de ce travail, 1867 patients de stade I (36,5 %), II (24,2 %) et III (39,3 %) ont été randomisés entre chirurgie seule et chirurgie avec chimiothérapie adjuvante sous forme d'un doublet à base de cisplatine (le deuxième produit étant variable : vinorelbine, étoposide, vinblastine ou vindesine) : la survie globale était meilleure dans le bras chimiothérapie adjuvante (44,5% vs

40,4%) à 5 ans (HR= 0,86 ; IC 95 % = 0,76-0,98 ; p < 0,03). Il a par ailleurs été montré récemment qu'à 7 ans, ce bénéfice n'était plus retrouvé (67).

ANITA 1 était très similaire à l'étude IALT si ce n'est que le bras chimiothérapie ne comprenait qu'une association fixe comprenant du cisplatine et de la vinorelbine (68). Sur les 840 patients de l'étude, la survie médiane était de 65,7 mois (IC 95% 47,9-88,5) dans le groupe chimiothérapie et 43,7 mois (IC 95% 35,7-52,3) dans le groupe chirurgie seule. Deux différences majeures dans les résultats : la compliance était meilleure (dose intensité médiane 89% vs 59%) et surtout, le bénéfice constaté à 5 ans se maintenait à 7 ans.

2.2 Essais de chimiothérapie adjuvante n'incluant que des patients de stade précoce.

L'étude UFT (69), comptant parmi les nombreux essais japonais ayant évalué l'intérêt d'une pro-drogue du 5 fluoro-uracile utilisé ici chez les patients de stades I. 999 patients étaient randomisés entre un bras chirurgie seule et un autre bras comprenant une chimiothérapie adjuvante par uracil-tegafur pendant 24 mois. La différence de survie globale était statistiquement significative (p = 0,004) en faveur du groupe chimiothérapie avec un suivi moyen d'un peu plus de six ans (73 mois). Notons par ailleurs que cette différence était retrouvée au prix d'une toxicité minime (10/482 toxicités de grade III).

Dans l'essai CALGB 9633, incluant uniquement des patients de stade IB, l'association carboplatine et paclitaxel utilisée en situation adjuvante était considérée initialement comme positive (2004) avant d'être rapportée négative (2006). Il existait néanmoins une différence significative pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm (70).

Enfin, lors de l'étude JBR10, 482 patients de stade IB et II ont été inclus. La survie était significativement prolongée dans le bras chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) par rapport au groupe contrôle : 94 vs 73 mois (HR de décès : 0,69 ; p = 0,04). Ces résultats, contrairement à l'étude IALT, étaient retrouvés à moyen terme puisque le taux de survie à 5 ans était augmenté de 15% (69 vs 54%), (71).

2.3 Synthèse.

	n	Stade	Bénéfice significatif (gain de survie à 5 ans)	p
BLT	381	I, II, IIIA	Non (-)	0,90
ALPI- EORTC	1197	I, II, IIIA	Non (-)	0,589
IALT	1867	I, II, IIIA	Oui (4,1)	<0,03
UFT	999	I	Oui (2,5)	0,036
Intergroupe JBR 10	482	IB, II	Oui (15)	0,012
CALGB 9633	344	IB	Oui (12)	0,028
ANITA 1	840	IB, II, IIIA	Oui (8,6)	0,013
UFT Méta- analysis	2003	I, II	Oui (4,3)	<0,01

Tableau 3 : Essais randomisés de phase III sur la chimiothérapie adjuvante (72).

A la lecture de la littérature, le bénéfice de la chimiothérapie post-opératoire n'est plus à démontrer dans les stades II (et certains IIIA chirurgicaux d'emblée) puisque cela a été clairement établi avec un niveau de preuve élevé et même confirmé dans la méta-analyse de 2008 du groupe LACE (73) regroupant 4594 patients traités avec un doublet à base de cisplatine. Le gain en survie à 5 ans était estimé à 5,3% (p=0,0043) alors que le gain en survie sans progression était lui aussi amélioré (5,2% à 5 ans, p<0,0001). Le gain était nul pour les stades IA alors que la réduction du risque de récurrence était de 8% pour les stades IB et 17% pour les stades II et III.

Actuellement, hormis les essais japonais utilisant UFT, il n'y aucune donnée disponible pour les stades IA. En revanche, même si cela demande confirmation, il est probable que l'on augmente la survie des stades IB présentant une tumeur supérieure à 4 cm dans son plus grand axe, en utilisant une chimiothérapie adjuvante (74).

L'association cisplatine (80 à 100 mg/m²) associée à la vinorelbine est le traitement recommandé en adjuvant puisque le mieux étudié, à raison de 4 cycles tous les 21 jours ; la dose totale reçue de sel de platine devant être supérieure à 300 mg/m². Cependant, d'autres alternatives paraissent licites guidées par les contre-indications des deux drogues suscitées et les toxicités éventuelles comme cisplatine-gemcitabine ou cisplatine-taxanes (ces associations ayant démontré une efficacité similaire à l'association cisplatine-vinorelbine dans les stades IV).

Par ailleurs, il est probable que les études futures permettront au sein de ces groupes de définir les patients qui bénéficieront le plus de la chimiothérapie comme cela a pu être retrouvé dans l'étude IALT biologique (75) qui a montré dans une étude rétrospective confirmée par la suite que l'expression de ERCC1 (gène intervenant dans le processus de réparation des lésions de l'ADN induites par le cisplatine) au sein de la tumeur était un facteur

pronostique (dans le bras sans chimiothérapie, son expression était corrélée à une plus longue survie) et prédictif (le bénéfice de la chimiothérapie dans le bras adjuvant n'était observé qu'en l'absence d'expression de ce gène). D'autres marqueurs auront également un rôle dans la sélection des patients.

3. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE ET DES TRAITEMENTS PERCUTANES.

Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou à un refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale.

Une radiothérapie externe à visée curative est recommandée, ciblée exclusivement au volume tumoral. La scintigraphie au [¹⁸F]-FDG couplée à la tomодensitométrie est ici utile non pas pour délimiter les volumes mais pour décider du caractère néoplasique d'une image tomодensitométrique (on s'appuie donc ici sur sa valeur prédictive négative), préciser le contour tumoral en cas d'atélectasie, et caractériser une adénopathie (une adénomégalie inférieure à 16mm à la scanographie et négative en scintigraphie au [¹⁸F]-FDG n'est pas considérée comme pathologique (76).

D'après les données disponibles, la radiothérapie en condition stéréotaxique permet un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à une radiothérapie conformationnelle. Une radiothérapie en condition stéréotaxique doit donc être systématiquement envisagée (à l'exclusion des cas de tumeurs endobronchiques).

Pour les plus petites tumeurs, la radiofréquence semble permettre un taux de contrôle tumoral comparable à celui obtenu par radiothérapie conformationnelle. Il n'existe aucune donnée comparative avec la radiothérapie stéréotaxique.

Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique superficielle exclusive, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe.

4. NOUVELLE APPROCHE : LA VACCINOTHERAPIE ANTI-TUMORALE.

Les protéines MAGE-A3 sont exprimées dans une grande variété de tumeurs cancéreuses alors qu'elles ne le sont pas dans les cellules normales (sauf les cellules germinales mâles, le placenta et la peau en cours de cicatrisation). Ces protéines sont en ce sens considérées comme des antigènes spécifiques des tumeurs et des cibles idéales pour une immunothérapie anticancéreuse.

On estime actuellement que 30 à 60 % des CBNPC expriment MAGE-A3 (contre un nombre exceptionnel de cancers à petites cellules). Cette expression est variable en fonction du type histologique puisqu'elle est moindre avec les adénocarcinomes que dans les autres types de CBNPC et notamment les carcinomes épidermoïdes. Son rôle pronostic est contesté dans la littérature (résultats discordants).

Une étude de phase III randomisée (MAGRIT) est actuellement en cours pour des patients avec CBNPC stades IB, II ou IIIA, MAGE-A3 positifs et en résection complète. Elle devrait permettre de statuer sur l'intérêt de ce traitement en situation adjuvante notamment en terme de survie.

FACTEURS PRONOSTIQUES.

Au moment du diagnostic, il y a actuellement 25% de cancers de stade précoce, 20% de stades III et environ 55% de stade IV. Les survies respectives à 5 ans sont de 60-70% pour les stades I, 40-45% pour les stades II, 24% pour les stades III et 4% pour les stades IV (1). Le TNM est donc un facteur pronostic majeur et même le plus important.

Même au sein d'un même stade, les survies des populations paraissent hétérogènes. Ces constatations à l'intérieur même des CBNPC ont amené très tôt à rechercher des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à la chimiothérapie.

1. FACTEURS CLINIQUES.

L'âge et le performance status OMS (PS) sont deux facteurs pronostiques majeurs, intervenant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Ainsi, si le performance status est un facteur prédictif en terme de survie ; il est aussi et surtout un excellent indicateur de la survenue d'une toxicité sévère en cours de traitement, tout comme l'âge du patient. Pour ce qui est de l'état général, les recommandations de l'ASCO sont claires puisque pour les patients ayant un PS à deux, les données de la littérature appuient la prescription d'une monothérapie dès lors qu'il n'y a pas de preuves suffisantes en faveur de la prescription d'un doublet de chimiothérapie. L'âge en lui même n'est pas une contre-indication absolue et doit être pondéré en fonction de l'évaluation gériatrique et de certains scores comme le score de Charlson. Mais d'autres facteurs devraient être pris en compte au quotidien.

Dans une étude de cohorte portant sur 1 155 patients avec cancer bronchique (77), la poursuite du tabagisme est retrouvée comme facteur pronostique indépendant pour la survie, et ce indépendamment du niveau socio-économique et des comorbidités (médianes de survie de 0,76 an pour les fumeurs et de 1,01 an pour les ex- et les non- fumeurs).

Une autre étude portant sur 311 patients opérés d'un CBNPC, il est retrouvé trois facteurs de mauvais pronostic pour la survie : l'âge avancé, la présence de métastases ganglionnaires et la poursuite du tabagisme lors de l'intervention (78).

Enfin, plus de 50 % des patients atteints de cancer bronchique ont au moins 3 comorbidités influant sur la prise en charge thérapeutique et la survie (79). L'évaluation systématique de ces comorbidités devrait entrer dans la pratique.

2. FACTEURS BIOLOGIQUES.

L'anémie, dont l'impact sur la qualité de vie n'est plus à démontrer, a une valeur pronostique propre sur la survie, comme le démontre une méta-analyse récente ; elle augmente le risque de décès de 19 % chez les patients atteints de cancer bronchique (80) ce qui a justifié le développement et dorénavant la prescription des érythropoïétines de synthèses.

Il est clairement reconnu que les marqueurs tumoraux (ACE, NSE et Cyfra 21-1) n'ont pas d'indication dans le dépistage du cancer bronchique comme peut l'être le PSA dans l'adénocarcinome de prostate. Cependant, plusieurs études leur confèrent une valeur pronostique sur la survie. Concernant le Cyfra 21-1, une méta-analyse de 2004 conclut à sa valeur pronostique, un taux pré-thérapeutique sérique supérieur à 3,6 ng/mL étant prédictif d'une survie moindre quel que soit le traitement ultérieur (81).

3. FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES.

Divers facteurs histopathologiques ont été étudiés dans les CBNPC tels que le degré de différenciation cellulaire, la présence d'embols tumoraux sanguins ou lymphatiques, la présence de micrométastases (dans les ganglions, la moelle osseuse ou le sang), la réponse histopathologique à un traitement néo-adjuvant.

La différenciation de la prolifération carcinomateuse est classée selon quatre grades : bien différenciée (G1), moyennement différenciée (G2), peu différenciée (G3), indifférenciée (G4). À ce dernier groupe appartiennent par définition tous les carcinomes à grandes cellules. La valeur pronostique de la différenciation dans les CBNPC est controversée et, à la différence d'autres cancers, n'a pas d'impact clinique.

La présence d'embols tumoraux sanguins ou lymphatiques dans la tumeur réséquée a été évaluée dans de nombreuses séries chirurgicales prospectives ou rétrospectives, regroupant des nombres de patients très différents et de stade souvent hétérogène ; la valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans récurrence de ces embols reste controversée. Une étude de 2002 souligne d'ailleurs le risque de rechute sur un mode métastatique en cas d'embols tumoraux sanguins (82). Cependant, à l'heure actuelle, la notification d'embols tumoraux sanguins ou lymphatiques sur le compte-rendu anatomopathologique de la pièce opératoire n'est pas retenue en pratique clinique comme une indication formelle à une chimiothérapie adjuvante dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade I.

Une revue de la littérature de 2004 fait le point des données sur les micrométastases dans les cancers bronchiques (83). La valeur pronostique péjorative sur la survie sans récurrence ou la survie globale des micrométastases dans la moelle osseuse est controversée. Par contre, leur découverte dans des ganglions hilaires ou médiastinaux semble avoir un effet négatif sur la survie sans récurrence et la survie globale (84). La détection de ces micrométastases pourrait être une indication de chimiothérapie adjuvante mais ceci n'est, au jour d'aujourd'hui, pas recommandé dans les conférences de consensus.

La réponse à un traitement néoadjuvant est évaluée cliniquement le plus souvent par une nouvelle tomographie thoracique et histologiquement sur la pièce opératoire. La valeur pronostique propre du « downstaging médiastinal » sur la survie après traitement d'induction est bien démontrée dans une étude récente de phase II : la survie à 2 ans après 3 cycles de cisplatine-docetaxel en néo-adjuvant est de 32 % pour les patients restant N2, contrastant avec une survie de 73 % pour les patients devenus N0-N1 ; en analyse multivariée, le « downstaging » médiastinal ressort comme facteur pronostique majeur (85). Ce concept incite pour les CBNPC stade IIIAN2 (prouvés soit par échographie soit par médiastinoscopie) à ne proposer une résection chirurgicale qu'aux patients devenus cN0-N1 sous chimiothérapie d'induction. Une meilleure appréciation de la réponse aux traitements d'induction est nécessaire, en particulier au niveau ganglionnaire médiastinal.

4. FACTEURS MOLECULAIRES.

4.1 Facteurs pronostiques.

Les progrès réalisés dans la compréhension de l'oncogénèse ont conduit à évaluer l'intérêt pronostique de l'expression anormale dans la tumeur de facteurs de croissance et de leurs récepteurs, d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur, ainsi que de marqueurs de prolifération cellulaire, de néoangiogenèse, d'invasion ou de potentiel métastatique. La valeur pronostique de l'expression tissulaire de ces divers marqueurs moléculaires ou biomarqueurs est le plus souvent controversée.

L'analyse critique de la littérature concernant la valeur pronostique d'une expression anormale de p53, bcl-2, K-ras, erbB-2, de Rb ou de p16 par les cellules tumorales ne permet pas de définir un ou plusieurs biomarqueurs de valeur pronostique incontestable (86). L'impossibilité d'être catégorique provient non seulement de la grande hétérogénéité de l'expression de ces produits de gènes au sein d'une même tumeur mais aussi de la grande variabilité des techniques d'immunohistochimie utilisées, des critères de positivité retenus. Cependant, dans la méta-analyse de Martin et coll. regroupant 37 études (3983 patients) portant sur l'expression du ki-67 dans le CBNPC, quarante-neuf pour cent des tumeurs exprimaient cette protéine qui apparaissait comme facteur de mauvais pronostic dans la survie des patients présentant un CBNPC particulièrement dans les stades précoces (87).

4.2 Facteurs prédictifs de réponse au traitement.

La recherche de facteurs prédictifs de réponse aux traitements est en plein essor, qu'il s'agisse de traitements classiques par radiothérapie, chimiothérapie ou de traitements biologiques ciblés qui apportent un regain d'intérêt à ce concept.

4.2.1 HER2.

Comme pour le cancer du sein, la surexpression de HER2 est un facteur de mauvais pronostic. Dans une revue de la littérature (88), le taux de surexpression de HER2 dans 30 études (dont cinq dédiées aux adénocarcinomes) était de 31 %. HER2 a été retrouvé comme facteur pronostique péjoratif sur la survie dans 13 études et sans aucun impact sur le pronostic des malades dans 16 études. La méta-analyse qui a porté sur environ 4 500 malades à partir des études positives, jugées de bonne qualité, a confirmé le bon pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules ne surexprimant pas HER2 (HR : 1,55 ; IC : [1,29-1,86]).

Contrairement au cancer du sein, les données dans les cancers bronchiques non à petites cellules sont plus limitées quant à la corrélation entre la surexpression de ce gène et la réponse thérapeutique à un anticorps monoclonal anti-HER2. In vitro, la prédiction de la réponse au trastuzumab a été démontrée sur certaines lignées surexprimant HER2 en immunohistochimie ou par fluorescence in situ hybridation (FISH). À l'inverse, l'effet additif obtenu par la combinaison de trastuzumab à la chimiothérapie n'est pas corrélé au degré d'expression de HER2 (89, 90).

Ces données ont ensuite été confirmées par une étude translationnelle évaluant la réponse au traitement néoadjuvant (chimiothérapie avec ou sans radiothérapie) montrant une réponse plus modeste des patients ayant des tumeurs HER2+ en FISH (91).

A la lueur de ces constatations, les perspectives s'orientaient vers la possibilité

d'améliorer les résultats par un traitement ciblant HER2. Malheureusement, l'essai de phase II, comparant l'association de gemcitabine et de cisplatine avec ou sans trastuzumab chez 103 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec au moins un score 2+ en IHC, n'a montré aucune supériorité du bras trastuzumab (92). Ces résultats n'étaient pas induits par le protocole de chimiothérapie choisi puisqu'ils ont malheureusement été confirmés lors d'un essai utilisant l'association carboplatine et paclitaxel. Il convient toutefois de souligner que des taux de réponse intéressants étaient obtenus avec le trastuzumab chez les patientes ayant des tumeurs avec un score 3+.

4.2.2 p53 et cisplatine.

Deux études évaluant le statut p53 par immunohistochimie sur matériel biopsique concluent à une corrélation entre p53 mutée et non-réponse à une chimiothérapie contenant un sel de platine (93, 94). Ainsi, la restauration d'un p53 normal dans ces cancers pourrait, même si ce n'est qu'un concept, renverser cette résistance induite au cisplatine.

4.2.3 β Tub-III.

La présence de mutations du gène de β Tub-III semble être un facteur prédictif de non-réponse aux taxanes (docetaxel et paclitaxel) et aux vinca-alcaloïdes (vinorelbine). C'est en 1999 que cette donnée a été suggérée une première fois dans une étude portant sur 49 patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules (95). La mutation était décelée par RT-PCR chez 16 d'entre eux (33 %). La réponse à la chimiothérapie par paclitaxel était de 39,4 % en l'absence de mutations et de 0 % en présence de mutations ($p = 0,01$) ; la médiane de survie était respectivement de 10 mois et de 3 mois ($p = 0,001$).

Dans une étude de 2005 portant sur 19 patients, l'évaluation de l'expression de la β -tubuline et des isotypes I, II et III par immunohistochimie sur la tumeur montre qu'une expression élevée de β -tubuline classe III est de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence sous chimiothérapie avec un taxane (96). L'association entre β Tub-III, survie globale et survie sans progression était aussi retrouvée dans une étude rétrospective de 93 patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules métastatique traités par cisplatine-vinorelbine (97).

Ces données demandent toutefois à être validées sur de grandes séries prospectives et n'ont toujours pas trouvé de place dans la pratique.

4.2.4 Enzymes de synthèse et réparation de l'ADN.

Divers enzymes de synthèse et de réparation de l'ADN semblent impliqués dans la réponse à la chimiothérapie. La surexpression de ERCC1 (excision repair cross-complementing-1) est prédictive d'une non-réponse au cisplatine. Ainsi, dans une étude parue en 2006 (98), comprenant 761 patients opérés d'un cancer bronchique non-à-petites-cellules, l'analyse des pièces opératoires retrouvait une surexpression d'ERCC1 chez 335 patients (44%). L'utilisation du cisplatine augmentait significativement la survie chez les patients « ERCC1 négatifs » puisque le risque de décès était diminué ($HR = 0,65$; $IC\ 95\% = 0,50-0,86$; $p=0,002$) spécifiquement dans cette catégorie de patient mais pas lorsque la tumeur était « ERCC1 positive » ($HR=1,14$; $IC\ 95\% : 0,84-1,55$; $p=0,40$). A l'inverse, si la surexpression d'ERCC1 n'était pas favorable à une réponse au cisplatine, elle était, chez les sujets n'ayant pas reçu de chimiothérapie, synonyme d'une survie plus longue si l'on comparait aux tumeurs « ERCC1 négatives » ($HR=0,66$; $IC\ 95\% : 0,49-0,90$; $p=0,09$).

4.2.5 Sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (epidermal growth factor receptor).

Le gefitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs tyrosine-kinase de EGFR dont l'efficacité était jusqu'à peu reconnue dans les cancers bronchiques non à petites cellules en échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. Aucune corrélation n'était retrouvée entre l'expression de EGFR et la réponse clinique. En 2004, deux équipes américaines ont montré l'importance des mutations se produisant dans la partie du gène codant pour le domaine tyrosine kinase du récepteur (99). Progressivement, les essais se sont alors développés pour finalement valider récemment l'utilisation de ces traitement en première ligne chez les patients porteurs de la mutation. Les travaux de l'équipe de Rosell ont ainsi rapporté un taux de réponse de 54,5%, une survie sans progression de 9,4 mois et une survie globale de 22,9 mois chez les patients espagnols mutés traités par erlotinib (100).

4.2.6 RRM1T3.

RRM1T3 (sous-unité M1 régulatrice de la ribonucléotide transférase (RRM1) est un marqueur de sensibilité à la gemcitabine. L'expression de ce gène a été analysée lors de deux essais sur 75 et 100 prélèvements dont le but initial était de comparer plusieurs bras de chimiothérapie dont un par cisplatine et gemcitabine. Dans ce bras, les patients chez qui était retrouvée une forte expression de RRM1 avaient une survie sans progression et globale diminuée par rapport à ceux ayant une faible expression tumorale (101, 102). Ces différences n'étaient pas observées dans les autres bras de traitement. Ces données ont dans les suites étaient confirmées dans plusieurs essais notamment une étude prospective publiée en 2006 où une forte expression de RRM1T3 était associée à une moins bonne réponse à l'association carboplatine-gemzar chez 40 patients de stade III traités par chimiothérapie d'induction avant radiothérapie (103).

4.2.7 Autres voies.

D'autres voies sont à l'étude (EML4-ALK, HGF, IGF1R, B-Raf, VEGF...) et leur analyse simultanée, en pratique courante, dans les années futures permettra de trouver de nouveaux facteurs pronostics et de proposer un protocole personnalisé à des patients qui, au jour d'aujourd'hui, bénéficient du même traitement, l'exemple le plus récent étant le crizotinib pour les patients mutés pour EML4-ALK dont les résultats encourageants ont conduit à ne autorisation temporaire d'utilisation en 2011.

Notons pour finir que ces mutations ne trouvent pour l'instant leur place qu'en situation métastatique et que, par ailleurs, elles ne sont pas rares puisque dans les travaux du « Lung Cancer Mutation Consortium » portant sur une cohorte de 1000 patients, Kris M et al. lors d'une communication à l'ASCO en 2011 ont retrouvé 280 mutations activatrices sur 516 tumeurs testées complètement soit 54% des cas.

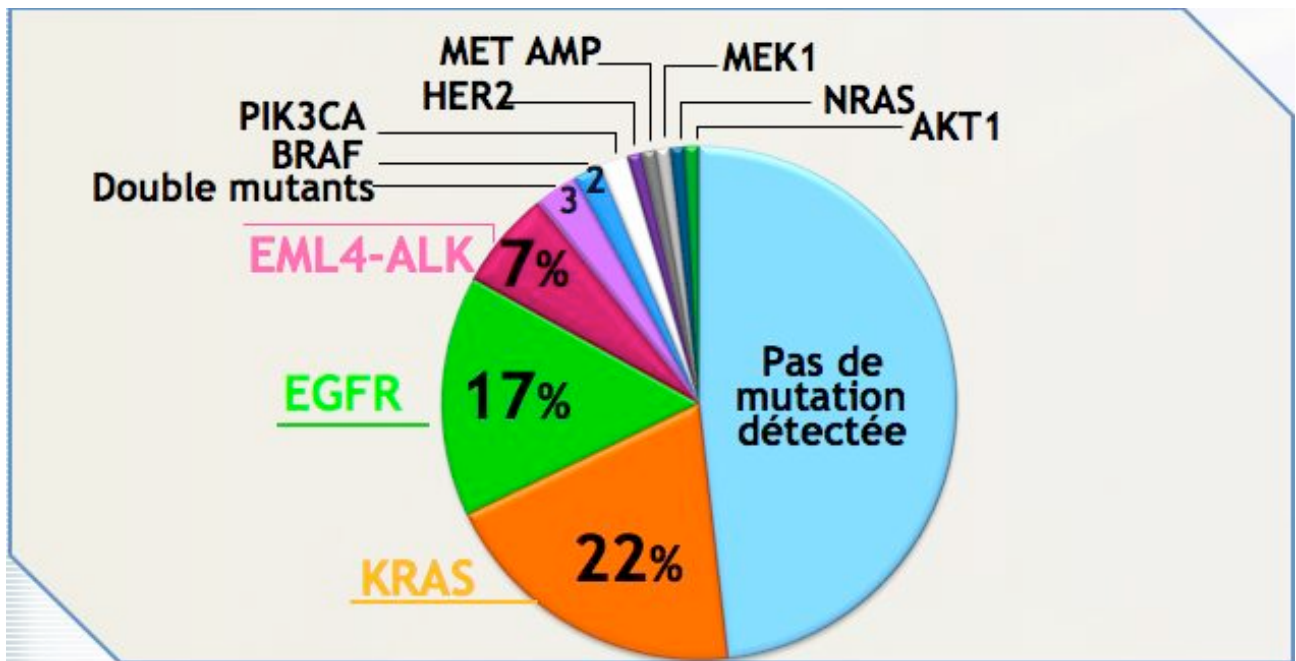


Figure 9: Identification des mutations activatrices sur 1000 patients : "The Lung Cancer Mutation Consortium", ASCO 2011-D'après la communication de Mark Kris-Abstract 7506.

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITON.

Développée dans les années 70 pour l'étude du cerveau et du cœur (analyse du débit sanguin, de la consommation en oxygène et des principaux métabolismes), la tomographie par émission de positons (TEP) est aujourd'hui principalement utilisée en cancérologie. En effet, un nombre croissant de publications montre l'intérêt de cette technique aux différentes étapes de la prise en charge d'un grand nombre de cancers, du bilan d'extension au suivi post-thérapeutique.

Les cancers thoraciques ont été les premières localisations tumorales concernées par l'essor de la tomographie par émission de positons au $[^{18}\text{F}]$ -FDG ou TEP-FDG. Combiné à sa forte incidence, le cancer du poumon représente ainsi la première indication de la TEP-FDG en France (27% des indications de cet examen en 2007), (104).

En oncologie thoracique, cet examen est utilisé pour :

- le diagnostic de malignité d'une lésion pulmonaire supérieure à 1cm sans critères définitifs de bénignité en imagerie
- le bilan d'extension des CBNPC
- l'optimisation des volumes irradiés avant traitement loco-régional
- l'évaluation de la réponse thérapeutique
- la détection de la maladie résiduelle et de la récurrence

Son utilisation à visée pronostique est fortement suggérée dans la littérature mais n'a pas encore trouvé sa place en pratique quotidienne.

1. GENERALITES.

1.1 Principes d'utilisation.

Le principe de la médecine nucléaire repose sur l'utilisation de molécules marquées par un radio élément. Le $[^{18}\text{F}]$ -FDG est un isotope radioactif émetteur de positons appartenant à la famille des halogènes. Il s'agit actuellement de l'émetteur de positons le plus utilisé en raison de sa demi-vie physique de 110 minutes qui permet son utilisation sans cyclotron à demeure. L'usage en cancérologie de cet analogue du glucose repose sur les particularités du métabolisme glucidique dans les cellules tumorales (105).

Dès 1930, des travaux ont montré l'augmentation de la glycolyse dans les cellules tumorales. Ainsi, le métabolisme glucidique est profondément perturbé dans les cellules tumorales, siège d'une augmentation de captation et d'une hyperconsommation de glucose. La fixation tumorale du traceur augmente pour atteindre un plateau au bout de 90 à 180 minutes selon le type histologique de la tumeur et le métabolisme individuel. La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour standardized uptake value) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du $[^{18}\text{F}]$ -FDG en tomographie par émission de positons. Cet index correspond à la fixation d'un traceur, normalisée par la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient. Il a été utilisé dès 1941 et fut alors désigné sous le nom d'absorption différentielle.

$$SUV_{\max} = \frac{[^{18}\text{F}]\text{FDG} \text{ dans la ROI (kBq.mL}^{-1}\text{)}}{\frac{\text{activité injectée (kBq)}}{\text{poids du patient (g)}}}$$

Le SUV est donc une quantité sans dimension, dont l'usage fréquent est dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotracer se répartissait uniformément dans l'organisme, le SUV serait identique en tout point et égal à 1. Tout écart traduit une répartition différente du radiotracer dans le volume dans lequel il est distribué.

Depuis l'an 2000, les caméras TEP nouvelle génération sont couplées à un scanner X (caméra TEP-TDM ou caméra hybride ou PET-CT en anglais) permettant l'acquisition des deux signaux au cours du même examen, augmentant ainsi la précision diagnostique. Une acquisition couplée à la respiration des patients est maintenant possible sur les dernières machines installées. La réalisation d'un examen TEP est ainsi le résultat d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse de la molécule, l'injection du traceur radioactif, la détection des rayonnements, la reconstruction tomographique, et enfin l'enchaînement d'un ensemble de corrections afin de fournir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient.

Plusieurs facteurs intratumoraux modifient le SUV, il a été prouvé que la captation du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ par les cellules tumorales était corrélée à la prolifération tumorale, au nombre de cellules tumorales viables, au degré d'oxygénation cellulaire, au degré de vascularisation tumorale et à l'inflammation du stroma péri-tumoral (106,107). Par ailleurs, cette captation n'est pas spécifique aux cellules tumorales et peut également se rencontrer dans les pathologies inflammatoires et infectieuses par accumulation notamment dans les macrophages comme nous le verrons plus tard.

En dehors des caractéristiques de la tumeur, un certain nombre de facteurs propres à l'examen modifient le calcul du SUV (mouvements du patient, anomalie de correction d'atténuation, protocole de mesure, temps après injection, taux de glycémie). Ce SUV ne représente donc qu'une approximation grossière du métabolisme du glucose. Cependant si l'on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles le SUV est toujours estimé avec la même méthode, une partie de la variabilité des biais est contrôlée. Ainsi ces biais sont similaires dans des conditions relativement reproductibles et les mesures peuvent donc être fiables dans ces conditions normalisées (108).

1.2 Réalisation de l'examen.

La réalisation d'une TEP-FDG nécessite le respect de quelques règles pour obtenir des images de qualité. Les patients doivent être à jeun depuis au moins 6 heures pour éviter toute interférence glucidique et minimiser la fixation physiologique myocardique. Les diabétiques mal équilibrés sont ainsi exclus en raison de la mauvaise pénétration intracellulaire du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$: l'hyperglycémie induit une compétition entre le glucose et le traceur pouvant diminuer sa captation par les cellules tumorales. L'hyperinsulinisme réactionnel induit par ailleurs la pénétration du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ dans les cellules myocardiques et musculaires striées diminuant d'autant sa disponibilité pour les cellules tumorales.

Après injection intraveineuse du $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$, les patients doivent rester au repos afin de réduire l'activité musculaire. Après une heure, correspondant au temps de métabolisation du

produit, les malades sont positionnés sur la table d'examen pour une durée totale allant de 20 à 30 minutes (pour une exploration s'étendant du menton au pelvis).

2. UTILISATION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES.

2.1 Bilan d'un nodule ou d'une masse.

Le nodule pulmonaire est défini comme une lésion grossièrement sphérique dont le diamètre est compris entre 4 et 30mm. Un certain nombre de critères cliniques, radiologiques, voire statistiques, pour éviter d'avoir recours à des gestes invasifs de contrôle histologique ont été envisagés. Mais leur performance reste insuffisante, car au terme de ces explorations, il s'avère que 30 à 40% des nodules opérés sont bénins (109).

Deux publications ont permis de définir l'apport de la TEP-FDG dans cette indication. Dans la méta-analyse de Gould de 2001, la sensibilité était de 96,8% pour une spécificité de 77,8% pour le diagnostic de malignité. La sensibilité était de 96% et la spécificité de 88% pour un diagnostic de bénignité. L'exactitude diagnostique pour la caractérisation d'un nodule pulmonaire était de 94% (35). Dans une deuxième étude (revue de la littérature de 1993 à 2000 publiée par Gambhir et al.) la sensibilité était de 96% pour une spécificité de 73% (valeur prédictive positive à 91%, valeur prédictive négative à 91%, exactitude diagnostique à 90%), (110). Ces deux études princeps, confirmées par la suite, ont assis la place de la TEP-FDG dans la caractérisation des nodules pulmonaires isolés de plus de 10mm.

Il existe toutefois des causes de faux négatifs. La taille des lésions en est une puisque la valeur de 10 mm bien qu'elle ne constitue pas un seuil absolu expose à un résultat faussement négatif. Inversement, un examen TEP-FDG positif pour un nodule infra-centimétrique rend ce dernier particulièrement suspect.

L'histologie est considérée comme la deuxième source de résultats faussement négatifs avec les cas particuliers des tumeurs carcinoïdes primitives et des anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires (adénocarcinome minimal invasif selon la nouvelle classification) qui ne fixent pas ou peu le [¹⁸F]-FDG.

Enfin, l'environnement de la lésion peut faire passer à tort un hypermétabolisme pour physiologique, c'est le cas notamment à proximité du tractus urinaire, ce qui revêt une importance particulière dans l'exploration des organes pelviens dont le col utérin.

Inversement, un hypermétabolisme peut être dû à des circonstances physiologiques comme sur les tractus urinaire et digestif, les vaisseaux, la graisse brune mais aussi au niveau des ovaires en période ovulatoire ou de l'endomètre en période menstruelle. En ce qui concerne le tractus urinaire, certains auteurs recommandent une diurèse forcée afin de minimiser les hypermétabolismes urétéraux (111) et une acquisition post-mictionnelle (112). L'injection intraveineuse de produits de contraste constituerait une alternative afin de mieux délimiter les organes abdomino-pelviens sur le TDM fusionné mais il n'existe pas encore de consensus quant à leur utilisation en routine clinique (113).

Certaines pathologies bénignes sont sources de faux positifs puisqu'elles peuvent s'accompagner d'une fixation significative du [¹⁸F]-FDG :

- pathologies infectieuses (pneumonie, aspergillose, tuberculose, abcès...),
- pathologies inflammatoires (sarcoïdose, asbestose, granulomatose...),
- modifications inflammatoires (post-radique, post-chirurgicale, symphyse pleurale, biopsie...)

Pour les petits nodules, peu métaboliques, ou au contraire, pour les nodules hypermétaboliques, certains auteurs ont proposé l'utilisation d'acquisition en deux temps, avec une acquisition tardive, centrée sur la lésion, réalisée deux ou trois heures après l'injection du traceur. Le rationnel qui sous-tend ces paramètres est basé sur l'augmentation de l'activité métabolique des lésions malignes dans le temps, contrairement aux lésions bénignes dont l'activité métabolique a tendance à stagner voire à décroître au cours du temps. Ainsi, en 2007, Xiu et coll., dans une série de 46 nodules présentant un SUV max inférieur à 2,5 (114), ont rapporté que l'analyse visuelle une heure après l'injection présentait une moins bonne exactitude en comparaison à l'analyse au temps tardif, tandis que la progression du SUVmax de plus de 10% au temps tardif donnait la meilleure exactitude de diagnostic de malignité, avoisinant les 85%. Les autres axes de travaux que ce soit l'utilisation de nouveaux traceurs (¹⁸F-fluorothymidine notamment) ou de la TEP-IRM devraient permettre d'augmenter la performance du TEP-TDM dans ce domaine.

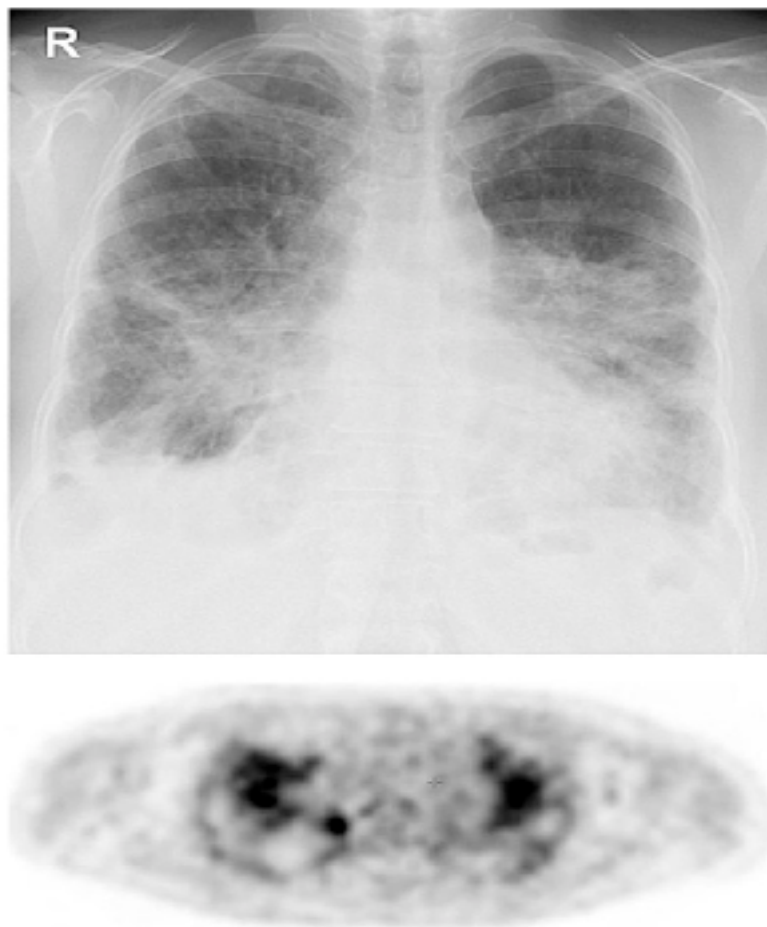


Figure 10 : Exemple de sarcoïdose de stade IV avec présence de signes d'activité sur la TEP-FDG.

2.2 Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire avéré.

Le bilan d'extension, comme dans toute néoplasie, guide la décision thérapeutique et le pronostic. La TEP-FDG représente ici une avancée majeure puisque la classification M est modifiée dans 11% des cas et la classification N dans 35% des cas soit une modification de la classification (N et/ou M) chez 34% des patients, (115).

2.2.1 Appréciation du T.

Pour ce qui est de l'extension locale tumorale, il a clairement été démontré que pour le bilan T, la TEP-TDM était supérieure à la TEP seule, la tomодensitométrie seule et même la relecture rétrospective des deux examens, (116). Ceci s'explique par une meilleure appréciation de certains éléments comme l'atteinte pariétale, l'envahissement médiastinal et la délimitation avec une éventuelle atélectasie.

2.2.2 Appréciation du N.

Dans le cas d'un CBNPC, les techniques habituellement utilisées n'identifient pas certaines localisations ganglionnaires, en raison d'un manque de sensibilité d'une part, et de leur manque de spécificité, d'autre part, car reposant essentiellement sur des critères de taille. La tomодensitométrie est à la fois peu sensible et peu spécifique pour l'étude de la malignité des adénopathies médiastinales : à la valeur seuil de 10-15mm pour le plus petit diamètre, la sensibilité est de 57% pour une spécificité de seulement 8% (117). Dans ce contexte, l'intérêt et les limites de la TEP-FDG ont fait l'objet de nombreux travaux. Dans les études de Vansteenkiste et coll. datant de 1998 (118) et celle de Pieterman et coll. de 2000 (119), la sensibilité de la TEP dans le bilan d'extension ganglionnaire était comprise entre 91 et 93% pour une spécificité comprise entre 86 et 95% (valeur prédictive positive de 74 à 93%, valeur prédictive négative de 95%, exactitude diagnostique entre 87 et 94%). Ces données, quelles que soient les études, sont constamment supérieures à celles de la tomодensitométrie. Compte tenu de l'excellent valeur prédictive négative, l'absence de fixation du [¹⁸F]-FDG témoigne d'un non-envahissement ganglionnaire, au risque de négliger les micro-envahissements, risque estimé à 7% en l'absence d'adénopathies sur la tomодensitométrie (37) mais à 21% pour les adénopathies de plus de 16mm (120).

En cas de fixation caractérisant une adénopathie classée N2 ou N3, un contrôle histologique est souhaitable afin d'éliminer un faux positif d'origine inflammatoire, la technique choisie dépendant de la localisation des ganglions et de l'accessibilité aux différentes techniques (médiastinoscopie, écho-endoscopie bronchique ou oesophagienne). Il ne faut pas méconnaître qu'avec l'augmentation de la taille des adénopathies, la sensibilité de la TEP-FDG augmente mais sa spécificité baisse. Pour cela, il n'est pas recommandé de réaliser un contrôle histologique d'une adénomégalie ne fixant pas le [¹⁸F]-FDG sous réserve que la tumeur principale fixe, qu'elle soit périphérique et qu'il n'y ait pas d'adénopathie hilair fixante (121). Ces limites de l'examen pourront probablement à l'avenir être contournées par l'utilisation de nouveaux traceurs ou grâce aux appareillages hybrides TEP-IRM.

2.2.3 Appréciation du M.

En ce qui concerne l'extension métastatique à distance, la recherche de métastases est effectuée par un certain nombre d'examens spécifiques d'organe (tomодensitométrie, scintigraphie, IRM), les sites métastatiques les plus fréquents étant l'os, le foie, les glandes surrénales et le cerveau. La fréquence et la diversité de cette diffusion métastatique de la maladie impose donc la réalisation de plusieurs examens qui peuvent être pour la plupart réunis en un seul : la TEP-TDM. D'un point de vue global, selon les séries, cet examen détecte

10 à 29% de lésions métastatiques méconnues par un bilan d'imagerie traditionnelle (122,123). L'analyse site par site précise encore plus l'apport de cet examen dans certaines situations.

En ce qui concerne le squelette, la TEP-FDG présente une meilleure sensibilité (93 contre 74%) et une meilleure spécificité (93 contre 68%) que la scintigraphie aux diphosphonates marqués au technétium 99m (124). En effet, les diphosphonates technétiés ne révèlent que la réaction ostéoblastique au niveau cortical alors que le [¹⁸F]-FDG permet d'identifier la lésion néoplasique elle-même, à la fois au niveau cortical et médullaire. La pratique d'une TEP-FDG dispense de la réalisation d'une scintigraphie osseuse en ne perdant pas de vue que l'on peut alors méconnaître des localisations distales.

La TEP-FDG rectifie les hypertrophies bénignes surrenaliennes, causes fréquentes de faux positifs en tomодensitométrie puisque sa valeur prédictive négative de la TEP-FDG est supérieure à 95% pour le diagnostic des métastases surrenaliennes (125).

Dans la prise en charge de l'épanchement pleural, la TEP-FDG occupe une place intermédiaire entre l'imagerie classique et la thoracoscopie qui reste l'examen de référence. Dans une série de 98 patients (126) présentant une pathologie pleurale sans étiologie précise après radiographie thoracique et thoracocentèse, Duysinx et coll. ont montré que la TEP-FDG a correctement identifié 31 des 35 pleurésies bénignes avec une absence d'hyperfixation du traceur. Quatre faux positifs furent retrouvés avec deux effusions parapneumoniques, une pleurésie tuberculeuse et une pleurésie urémique. Parmi les 63 pleurésies malignes, seules deux n'ont pas montré de fixation du traceur au niveau pleural (une métastase d'un cancer de prostate et un lymphome de bas grade). Toutes les pleurésies métastatiques de néoplasie pulmonaire et tous les mésothéliomes présentaient une fixation intense du [¹⁸F]-FDG au niveau pleural. La sensibilité de la TEP-FDG a été calculée à 97%, la spécificité à 88% (valeur prédictive positive et négative à 94%). Ces résultats, confirmés dans d'autres études permettent d'éliminer un envahissement pleural en cas de cytologie négative après plusieurs ponctions associé à une absence d'hyperfixation métabolique. A l'inverse, dans le cadre des pleurésies néoplasiques de primitif inconnu, la TEP-FDG aide à identifier le site primitif (principalement mammaire ou pulmonaire) dans 24 à 73% des cas (127).

En revanche, l'exploration du cerveau nécessite une imagerie spécifique en raison de la fixation physiologique intense du glucose dans cet organe.

2.3 Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie.

L'intérêt principal de la TEP-FDG dans l'optimisation des champs de radiothérapie réside d'une part dans la présence fréquente d'une zone d'atélectasie de poumon difficilement différenciable de la tumeur à laquelle elle est accolée en TDM seule et, d'autre part, à l'abandon progressif de l'irradiation prophylactique des chaînes ganglionnaires médiastinales au profit d'une irradiation sélective des chaînes envahies (bénéficiant de la supériorité de la TEP-FDG sur la tomодensitométrie).

Ces deux constatations, en réduisant les champs d'irradiation, permettraient théoriquement d'augmenter les doses délivrées et d'obtenir un meilleur contrôle tumoral.

La TEP-FDG modifie ainsi dans 49 à 62% des cas les champs de radiothérapie (128,129) et est désormais obligatoire avant toute radiothérapie à visée curative sous réserve que l'examen ait lieu en position de traitement sur le plan de radiothérapie.

2.4 Utilisation dans l'évaluation thérapeutique.

2.4.1 Critères d'évaluation.

Dans un premier temps, ce sont les critères EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), parus en 1999, qui ont été utilisés. L'analyse y était visuelle, associée à une mesure quantitative du SUVmax sur les principales cibles tumorales. Pour chaque lésion cible identifiée sur la TEP 1, la variation du SUVmax entre la TEP 1 et la TEP 2 était évaluée. La moyenne du Δ SUVmax de l'ensemble des cibles choisies résultait alors de l'ensemble de ces calculs.

Les patients étaient ainsi classés en quatre groupes, selon leur profil évolutif post-thérapeutique :

- **réponse métabolique complète** : normalisation de l'examen TEP avec disparition complète de la fixation du [18 F]-FDG dans la tumeur (indiscernable du tissu sain avoisinant),
- **réponse métabolique partielle** : diminution du SUVmax d'au moins 25 %,
- **réponse métabolique stable** : augmentation du SUVmax inférieure à 25 % et diminution inférieure à 25 % ; ou augmentation du plus grand diamètre de la cible métabolique inférieure à 20 %,
- **progression métabolique** : augmentation du SUVmax supérieure à 25 %, augmentation du plus grand diamètre de la cible métabolique supérieure à 20 % ou apparition de nouvelles cibles métaboliques.

Ce n'est qu'en 2009 que Wahl et son équipe ont élaboré, de nouveaux critères de réponse tumorale au traitement, les critères PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), (130), résultant d'un rapprochement entre les critères EORTC, décrits précédemment, et les critères radiologiques RECIST, (131).

Les points principaux en sont :

- pour renforcer la reproductibilité, il est rappelé l'importance du strict respect des conditions de préparation de l'examen, en particulier, vis-à-vis des traitements antidiabétiques. Les patients doivent être à jeun depuis 4 à 6 heures, la glycémie doit être inférieure à 11,1 mmol/L (soit 2 g/L) et l'examen doit être réalisé entre 50 à 80 minutes après l'injection. Il ne doit pas y avoir de correction via la glycémie,
- le SUV doit être calculé en fonction de la masse maigre permettant d'obtenir des données SUL (Standard Uptake Lean body mass),
- le bruit de fond doit être mesuré dans le lobe hépatique droit et consiste en des mesures du SUL moyen (SULmoy) et de la déviation standard dans une sphère de 3 cm de diamètre. Normalement, la variation d'intensité du bruit de fond hépatique ne doit pas varier de plus de 0.3 entre deux examens,
- le SULpeak correspond au SUL maximal dans une zone correspondant à un volume sphérique de 1 cm³, soit une sphère d'un diamètre de 1,2 cm, centré sur les lésions les plus intenses,
- la taille des lésions doit être idéalement supérieure à 2 cm pour plus de précision, afin de minimiser l'effet volume partiel,
- En cas de pathologie hépatique, on se réfère au bruit de fond médiastinal dans la région de l'aorte thoracique descendante, avec une formule de calcul de la ligne de base différente (2 fois le SUL moyen dans une ROI de 1 cm de diamètre),
- le SUL est déterminé pour au maximum 5 lésions, dont 2 au plus par organe ; on obtient alors la somme SUL ou SULtotal, sur laquelle qui sert de base pour calculer les variations de SUL entre deux examens,

- après traitement, ce sont les lésions avec le SULpeak le plus important qui sont évaluées; pas nécessairement les lésions de référence.

Les patients sont également classés selon quatre groupes :

Réponse métabolique complète :

- diminution de la fixation de toutes les lésions cibles de sorte qu'elle soit inférieure à la fixation hépatique moyenne et d'intensité équivalente au bruit de fond vasculaire,
- absence d'apparition de nouvelle lésion hypermétabolique,
- si progression selon RECIST : contrôle à distance souhaitable.

Réponse métabolique partielle :

- diminution de plus de 30 % du SULpeak, avec diminution d'au moins 0.8 unités de SUL,
- pas d'augmentation de la fixation de plus de 30 % dans les lésions cibles et non-cibles,
- absence d'apparition de nouvelle lésion.

Maladie stable :

- aucun des critères qualifiant pour la réponse métabolique complète ou partielle ainsi que pour la progression.

Maladie progressive :

- augmentation du SULpeak de plus de 30 %, avec augmentation supérieure à 0,8 unités de SUL,
- augmentation visible de l'étendue de la fixation,
- apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.

2.4.2 Etudes cliniques.

De Geus-Oei et coll. (132) ont réalisé une revue de la littérature concernant neuf études cliniques consacrées au sujet et publiées avant juillet 2006, qu'il s'agisse de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie ($n=2$), à la radiothérapie ($n=1$) ou à la combinaison des deux ($n=6$) dans les CBNPC localement avancés. Ils concluent qu'il existe un lien entre réduction importante du SUV et réponse au traitement et vont même plus loin en disant qu'une baisse d'activité métabolique constitue alors un meilleur facteur prédictif en termes de survie à long terme que l'analyse morphologique sur TDM seule. Une baisse du SUV de 20% ou plus après un cycle de chimiothérapie est associée à une plus longue survie sans progression et une meilleure médiane de survie globale. Les patients présentant en fin de traitement une réponse métabolique complète ont une meilleure survie globale que ceux qui présentent une réponse incomplète. Enfin, les patients classés répondeurs en TDM présentaient de manière significative une plus grande baisse de SUV que les non répondeurs.

L'examen pourrait avoir un rôle encore plus important dans l'évaluation des patients traités par thérapeutiques ciblées. Plusieurs études récentes rapportent l'intérêt de l'analyse TEP après traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase. Leur action est mise en évidence par une chute du SUV très précoce dès le septième, voire dès le deuxième jour, à un temps où les modifications anatomiques ne sont pas encore apparues. Ainsi, dans une étude parue en 2011 (133) comprenant 34 patients de stade IV, la survenue d'une réponse métabolique partielle sur une TEP-FDG réalisée sept jour après l'initiation du traitement était prédictive non seulement d'une plus longue survie sans progression ($p=0,02$) mais aussi d'une meilleure survie globale ($p=0,04$).

Toutefois, quelle que soit la thérapeutique utilisée, il n'existe pas de parallélisme absolu entre l'évolution du SUV et l'évaluation anatomopathologique, la sensibilité n'étant pas parfaite. De nombreuses études ont présenté une évaluation quantitative de la réponse au

traitement des CBNPC par TEP-TDM, à différentes étapes du traitement, en étudiant des critères d'évaluation différents. Conformément à la revue de la littérature de De Geus-Oei et coll., il apparaît qu'il existe une plus-value en terme d'information apportée par un examen TEP par rapport à une TDM dans l'évaluation de la réponse au traitement. Ces résultats sont confirmés par trois études monocentriques utilisant exclusivement la TEP-TDM (134-136) qui ont montré une amélioration significative de la sensibilité par rapport à la TEP seule (moyenne : 71%) sans perte de spécificité (moyenne : 90%).

La question posée alors est celle de la spécificité de l'examen dans ce contexte puisque parmi les multiples phénomènes plus ou moins complexes intervenant dans la réponse aux traitements antinéoplasiques, se pose le problème de la fixation résiduelle du [¹⁸F]-FDG sur les cellules macrophagiques détergeant des cellules néoplasiques, et responsables de foyers d'hyperfixation en TEP-FDG, en raison de leur activité énergétique. Ces foyers sont ainsi interprétés comme des faux positifs de l'examen, sous-estimant ainsi l'importance de la réponse au traitement. Ainsi, parmi les traceurs fluorés suivant d'autres voies métaboliques, le ¹⁸FluoroL-thymidine ([¹⁸F]-FLT) s'accumulant peu dans les foyers inflammatoires, pourrait permettre de suivre de façon plus spécifique la réponse thérapeutique en tant que marqueur de la prolifération cellulaire.

D'une façon globale, l'ensemble des études publiées montre une relation significative entre la variation du SUV et la réponse thérapeutique. Une décroissance du SUV serait associée à une réponse favorable, plus la décroissance serait rapide plus la réponse serait importante mais il faut souligner que cette pratique n'est pas encore recommandée en pratique courante.

2.5 Détection de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence.

Après un traitement initial à visée curative, un certain nombre de patients est considéré en rémission complète. La détection d'une récurrence précoce et fiable est capitale pour l'instauration de traitement de rattrapage en vue de prolonger la survie globale, une surveillance uniquement clinique retardant le diagnostic. L'imagerie non métabolique est souvent prise en défaut dans cette indication car elle ne peut par exemple pas différencier masse résiduelle ou récidivante active d'une masse inactive de nécrose, de fibrose en rapport avec les remaniements postopératoires ou secondaires à la radiothérapie. Tirant parti de l'activité métabolique des cellules effectivement présentes au sein du tissu étudié, la TEP-FDG a la capacité de détecter la récurrence après chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie de manière plus précoce et plus fiable que la TDM avec une sensibilité rapportée entre 98 et 100% et une spécificité entre 62 et 92% (137-138). L'étude d'Inoue et coll. (137) portant sur 39 lésions chez 38 patients étudiés par TEP-FDG après traitement d'un CBNPC, retrouvait une sensibilité de 100% et une spécificité de 62% dans ce contexte. Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique de la récurrence, la TEP-FDG change les modalités thérapeutiques dans 63% des cas dans la série de Hicks et coll. (138). Dans une étude prospective de 62 patients (139) opérés, publiée par Hellwig et coll., la sensibilité était de 93%, pour une spécificité de 89% et une exactitude diagnostique de 92% pour la détection de la récurrence avec la possibilité de sélectionner les candidats à une nouvelle intervention chirurgicale.

Ces résultats paraissent significatifs. Cependant, là encore, il est important de se rappeler que les phénomènes inflammatoires survenant dans les suites d'une chirurgie ou d'une radiothérapie doivent être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

2.6 Impact clinique et économique.

Une des principales études dans ce domaine portant sur 50 patients explorés en TEP-TDM remonte à 2003. L'équipe de Lardinois et al. (116) notait que la TEP-TDM fournissait des informations complémentaires par rapport à la TEP seule ou la TDM seule dans 41% des cas.

Par ailleurs, la stratégie thérapeutique est modifiée chez 40 à 50% des patients selon les études (140). Le travail de Subedi et coll. (141) résume assez bien l'impact de la TEP-TDM dans la prise en charge des CBNPC. Dans leur série rétrospective de 161 patients, la TEP permettait de rectifier le diagnostic pour des lésions initialement présumées malignes dans 10% des cas et révélait des métastases méconnues dans 16% des cas. Elle changeait la décision thérapeutique dans 41% des cas grâce à une nette amélioration du bilan d'extension ganglionnaire et métastatique, évitant ainsi un certain nombre de thoracotomies inutiles.

D'un point de vue médicoéconomique, l'examen TEP-FDG est un examen onéreux. Son impact sur la prise en charge thérapeutique impose de le prendre en compte dans le coût de la prise en charge globale du malade, du diagnostic initial à la fin de la prise en charge thérapeutique et non en tant qu'examen d'imagerie unitaire. De nombreuses études de coût-efficacité ont comparé les stratégies sans ou avec TEP il y a quelques années et plus récemment sans ou avec TEP-TDM (142-143) pour la prise en charge des CBNPC dans différents pays. Dans toutes ces études, l'emploi de la TEP-TDM était économiquement rentable indépendamment du système de santé étudié en raison de sa capacité à éviter des gestes invasifs ou des chirurgies devenus inutiles, (144).

2.7 Apport pronostique.

A la suite de l'utilisation de la TEP-FDG pour le diagnostic et le bilan d'extension des CBNPC, les informations qu'elle fournit ont été envisagées sous l'angle du pronostic de la maladie. Tout d'abord, l'amélioration de la connaissance du bilan d'extension permise par la TEP-FDG par rapport à la TDM présente en soi une valeur pronostique importante. Par ailleurs, l'intrication entre les différentes informations fournies par le [¹⁸F]-FDG telles l'activité métabolique, l'activité proliférative ou la viabilité tumorale permet d'expliquer ses performances concernant la valeur pronostique mais également ses limites puisque l'on mesure l'activité métabolique de très nombreuses cellules constituant de la tumeur (cellules malignes, inflammatoires et de soutien).

De très nombreuses études se sont intéressées à l'impact pronostique de la TEP-FDG dans les CBNPC, mais il existe une forte hétérogénéité entre elles concernant les critères de jugement utilisés (survie globale, survie sans récurrence, survie sans progression, survie médiane, taux de survie à deux ou trois ans, présence de métastases et réponse au traitement ...). Le principal critère étudié est le SUVmax même si d'autres critères ont été étudiés.

Les résultats concernant la survie sont aussi parfois discordants. Dans la méta-analyse de Berghmans et coll. (145) portant sur 1474 patients, la valeur pronostique d'un examen TEP préthérapeutique sur la survie des patients atteints de CBNPC a été étudiée. Les auteurs rapportent un bénéfice en terme de survie en cas de SUV bas et ce, quels que soient les modèles statistiques utilisés. Ces données ont par la suite été confirmées en 2010, dans une méta-analyse du même groupe (146). On constate au travers de ce travail que d'une part les valeurs seuils de SUVmax diffèrent selon les études, et que d'autre part, un certain nombre d'étude incluent des CBNPC de tous stades ce qui n'est probablement pas idéal.

On dénombre 10 études concernant uniquement les CBNPC de stade précoce (147-156). Elles ont toutes été publiées à partir de 2002 et concernent 66 (153) à 363 patients (152). Seule l'étude de Hanin et coll. publiée en 2008 (150) s'avère négative pour les stades II, bien qu'elle soit positive en survie globale pour les stades I. Dans la plupart de ces articles, il est retrouvé une association significative entre SUVmax et survie globale (147, 148, 150, 152, 153, 155, 156) et trois d'entre elles retrouvent un lien entre l'augmentation de la fixation tumorale et la survie sans récurrence (149, 151, 154). La plupart de ces travaux donnent leur résultat sous forme de seuil de SUVmax. L'originalité du travail de Agarwal et al. (152) vient de l'expression des résultats puisqu'ils concluent que chaque doublement de SUVmax déterminé sur TEP-TDM préopératoire est associé, pour ce qui est de la survie globale, à une augmentation du hazard ratio de 1,28. Enfin, nous notons que parmi ces études, deux équipes (147, 149) définissent un seuil différent pour les adénocarcinomes et les autres néoplasies bronchiques ce qui semble logique étant donné qu'il existe clairement des différences de fixation de $[^{18}\text{F}]$ -FDG en fonction des sous-groupes histologiques de CBNPC (157). Ces travaux concernent la fixation tumorale; dans une autre étude publiée concernant des patients IIIA N2 traités par chirurgie première (158), le SUV préthérapeutique déterminé au niveau ganglionnaire (N2) était considéré comme un facteur indépendant sur la survie globale mais le SUV tumorale n'était pas significativement corrélé à une meilleure survie globale.

D'autres outils que le SUVmax ont été utilisés pour apprécier la valeur pronostique sur la survie globale. La valeur pronostique du SUV_{50%} médian et du SUV_{70%} médian préthérapeutique sur la survie (valeur médianes du SUV calculées dans une zone délimitée par un contour d'isodensité de 50 et 70%) a été évaluée dans une étude parue en 2007. Dans ce travail portant sur 66 patients de tous stades il existait une valeur pronostique significative pour les deux critères d'évaluation. De même, De Jong et al. (153) dans leur étude portant sur les cancers broncho-pulmonaires de stade précoce notaient un lien significatif entre l'augmentation du SUV_{50%} médian, du SUV_{70%} médian et survie globale sans pouvoir définir de seuil. Le volume tumoral métabolique (VTM) ainsi que le volume tumoral brut (VTB) déterminés à partir d'un examen TEP préthérapeutique se sont avérés être eux aussi des facteurs pronostiques indépendants statistiquement significatifs (analyses multivariées, modèles de Cox) sur la survie sans progression et sur la survie globale concernant (respectivement $p = 0,0014$ et $p = 0,001$), (159). A notre connaissance, aucune étude n'a comparé SUVmax, SUVmean et VTM mais le SUVmax est incontestablement le facteur le plus étudié et considéré comme le plus instructif dans ce contexte.

En ce qui concerne le temps jusqu'à progression, Lee et al. (160) ont mis en exergue un bénéfice en cas de SUVmax préthérapeutique inférieur à 7,5 que ce soit en présence ou en l'absence de réponse à la chimiothérapie. Inversement, l'apport pronostique potentiel d'un examen TEP-TDM préthérapeutique via le SUVmax a été évalué par une étude incluant 208 patients de tous stades sur le risque de récurrence et de décès (161) mais aucun apport pronostique significatif n'a été rapporté sur ces deux critères de jugement chez ces 208 patients.

Enfin, dans deux études (159, 160) il existe une augmentation significative de la probabilité de survenue de métastases avec l'augmentation du SUVmax préthérapeutique chez 139 (162) et 107 patients (163).

PRESENTATION DE L'ETUDE.

Le traitement du CBNPC dépend du stade TNM (tumor-node-metastasis) de la maladie. Cette classification, revue par l'IASLC (32-34) en 2009, reste actuellement le meilleur outil pour déterminer la stratégie thérapeutique en estimant au mieux le pronostic. Il existe cependant des différences de survie et de récurrence, constatées au sein d'un même stade, que ce TNM, clinique (cTNM) comme pathologique (pTNM) n'explique pas. L'exemple type en est celui des stades I, considérés longtemps comme « guéris » après une résection chirurgicale complète et dont les taux de survie à 5 ans ne dépassent pas 67% pour les stades IA et 57% pour les IB, ne faisant ensuite que décroître avec l'extension tumorale initiale (55%, 30% et 23% à 5 ans pour les stades IIA, IIB et IIIA respectivement), (1).

La confirmation du bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine a permis dans les stades IIA et IIB d'augmenter ces taux de survie de 4 à 15 % en valeur absolue à 5 ans (67, 68, 69, 72). Il reste néanmoins difficile, en traitement adjuvant comme néo adjuvant, de préciser quels patients tireraient réellement bénéfice d'une chimiothérapie. Isoler, au sein d'un même stade, des profils d'« agressivité » tumorale différents permettrait de sélectionner les patients qui profiteraient au mieux d'un traitement complémentaire à la chirurgie.

En marge du stade TNM et d'éléments cliniques reconnus comme le *performans status* (PS) et la perte de poids (77-80), la valeur pronostique de nombreux autres facteurs cliniques, biologiques, histologiques ou génétiques a été évaluée sur ces dernières années mais sans qu'aucun ne soit validé de façon certaine pour autoriser une utilisation en routine. Les progrès en matière de biologie moléculaire ont permis d'isoler un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations sont impliquées dans l'oncogenèse des CBNPC (K-ras, c-erbB2, bcl2 et p53, Rb et p16), (4). Mais une revue de la littérature a conclu à l'absence de valeur pronostique clinique de ces anomalies moléculaires (86) même s'il faut souligner qu'une méta-analyse publiée en 2004 (87) conclut à une association entre l'élévation du Ki-67 et le déclin de la survie chez les patients porteurs d'un CBNPC opérés. Deux méta analyses ont suggéré un lien entre une survie globale altérée et l'existence d'une anémie (80) ou d'un taux pré thérapeutique élevé de CYFRA 21-1 (81), mais ces deux éléments ne sont pas utilisés en pratique courante. La présence d'embolus tumoraux sanguins sur la pièce opératoire pourrait être prédictive de récurrence métastatique dans les stades I et II (82) mais demeure un facteur de pronostic encore controversé. Et l'existence de micro métastases ganglionnaires, qui apparaît comme un facteur pronostic péjoratif en survie globale et sans récurrence, reste difficile à appliquer en routine (83,84).

Une autre voie d'exploration de la physiopathologie tumorale est celle du métabolisme glucidique dont les dérégulations dans l'oncogenèse sont connues depuis longtemps (105). Les cellules tumorales sont caractérisées par une consommation accrue de glucose, permise par l'augmentation de sa captation intracellulaire via une surexpression de son transporteur transmembranaire (famille des Glut) et par l'hyper activation de certaines enzymes de la glycolyse, notamment l'hexokinase. Il a été démontré, dans les CBNPC, que le degré d'expression des transporteurs GLUT1 et à moindre degré GLUT3, révélés par immunohistochimie, était lié à la survie et probablement à la prolifération tumorale (161).

Le déoxyglucose, marqué par le ¹⁸Fluor ([¹⁸F]-FDG) lors de son utilisation comme traceur radioactif au cours d'une tomographie par émission de positons, est un analogue du glucose qui, comme ce dernier, est transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée à travers le récepteur Glut et phosphorylé par l'hexokinase. Cette phosphorylation va bloquer sa dégradation au sein du cycle de Krebs et il va s'accumuler en intracellulaire, permettant une visualisation du tissu tumoral par la caméra de TEP. Le taux d'absorption du [¹⁸F]-FDG peut être évalué sous forme d'un indice de fixation normalisé au poids ou SUV. De nombreuses études regroupées dans la méta-analyse de Gould publiée en 2001 (35) ont démontré que ce SUV permettait de distinguer la malignité de la bénignité d'une lésion pulmonaire focale. Par extension, l'idée a émergé qu'il pouvait également refléter des degrés d'agressivité tumorale différents, parallèles à l'importance du métabolisme glucidique. Cette hypothèse s'est vu étayée par la mise en évidence de corrélations, établies dans le cancer bronchique, entre, d'une part, l'hyper expression de GLUT1 sur la tumeur, facteur péjoratif en terme de survie globale (164) et la quantité de [¹⁸F]-FDG absorbée par celle-ci (106) et d'autre part, entre l'intensité de fixation du [¹⁸F]-FDG et le temps de doublement tumoral (107), lui-même facteur de mauvais pronostic. D'autres publications ayant retrouvé un lien entre le taux d'absorption du [¹⁸F]-FDG et la prolifération cellulaire ou entre une fixation élevée de ce traceur avant toute chirurgie et la présence de facteurs histologique considérés comme péjoratifs sur la pièce opératoire (165), le SUV est donc apparu comme un facteur pronostique potentiel.

A ce jour, de nombreuses équipes ont déjà étudié, en rétrospectif, dans le cancer bronchique, tous types histologiques et tous stades confondus, la valeur pronostique pré thérapeutique de le SUV, en terme de survie globale et en terme de récidence.

Si l'on s'intéresse uniquement aux stades précoces, on retrouve 10 études spécifiquement dédiées aux stades I et/ou II (147-156) : une seule est négative (150). Les autres retrouvent une association significative que ce soit en terme de survie globale (147, 148, 150, 152, 153, 155, 156) ou sans récidence (149,151, 154). A l'intérieur de ce sous-groupe, deux équipes (147, 149) définissent un seuil différent pour les adénocarcinomes et les autres néoplasies bronchiques ce qui semble logique étant donné qu'il semble exister des différences de fixation de [¹⁸F]-FDG en fonction des sous- groupes histologiques de CBNPC (157).

Les résultats sont majoritairement positifs et il apparaît que le SUV est un facteur pronostic sans que l'on puisse réellement définir de seuil reproductible au-delà duquel le pronostic change (145,146). En effet, il existe de nombreux biais (mouvements du patient, anomalie de correction d'atténuation, protocole de mesure, temps après injection, taux de glycémie) dans la mesure du SUV même si l'on considère que ces biais sont similaires dans des conditions relativement reproductibles et les mesures peuvent donc être fiables dans ces conditions normalisées (108). Le SUV hépatique mesuré au niveau du foie droit, en l'absence de pathologie hépatique sous-jacente, est considéré comme constant (166). Dans cette recherche de reproductibilité, il a donc été proposé d'établir un ratio entre le SUV tumoral et le SUV hépatique (mesuré dans des conditions établies au préalable) afin de s'affranchir de ces biais.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer si les différents paramètres métaboliques de la tumeur primitive (SUVmax, SUVmean 50%, volume métabolique) pouvaient témoigner in vivo de l'agressivité tumorale et devenir un facteur pronostique supplémentaire avant tout traitement, en étudiant les patients des services de pneumologie de l'hôpital Dupuytren de Limoges et de l'hôpital Tenon à Paris qui est un des premiers centres français ayant bénéficié d'une caméra de TEP au [¹⁸F]-FDG. L'originalité de ce travail n'était pas de définir un seuil de

fixation, difficilement reproductible entre différents centres, mais de rapporter comme dans l'étude de Shiono et coll. (153) ce seuil au bruit de fond représenté par la fixation hépatique (SUVmax hépatique), ce rapport étant utilisable quel que soit le service dans lequel a eu lieu l'examen sous réserve que l'acquisition soit réalisé dans des conditions relativement standardisées. L'étude s'est concentrée sur les cancers bronchiques non à petites cellules de stades II, pour lesquels il existe une indication chirurgicale formelle mais chez qui l'émergence de nouveaux facteurs pronostiques voire prédictifs permettraient d'affiner les indications des traitements complémentaires péri opératoires.

1. MATERIEL ET METHODE.

1.1 Recueil des données.

L'accord préalable des différents chefs de service, en particulier ceux de Médecine nucléaire et de Pneumologie a été recueilli avant l'acquisition des données. Que ce soit pour le Centre Hospitalier Universitaire de Limoges ou celui de Tenon, la liste des patients a été obtenue grâce au croisement des données du service de pneumologie avec les listings de la pharmacie centrale (en charge de l'élaboration des chimiothérapies) et du service de chirurgie thoraco-vasculaire de l'hôpital concerné.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées au moyen du logiciel Excel mis à disposition sur Mac OS X. Les données ont été saisies dans des fichiers informatisés sur l'ordinateur de l'investigateur, et stockées sur un support amovible confidentiel. L'étude a été conduite dans le respect des recommandations en matière de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie en particulier en ce qui concerne les modalités de publication scientifique des résultats de l'étude (167).

1.2 Patients.

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies de façon rétrospective à partir d'une base de données regroupant de manière exhaustive tous les patients présentant un cancer broncho-pulmonaire primitif et pris en charge dans les deux unités déjà nommées. Chaque patient inclus devait avoir été opéré entre le 01/07/2005 et le 01/07/2009, et l'analyse histologique devait conclure qu'il s'agissait d'un stade pathologique IIA ou IIB selon la nouvelle classification IASLC de 2009 (T1N1, T2N1, T3N0), et avoir bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Lors de l'analyse initiale, 95 patients présentant un stade pIIA ou pIIB ont été consignés. Les critères d'exclusion étaient représentés par :

- L'absence d'évaluation TEP-FDG préopératoire imposée par des chirurgies d'hémostase sur des hémoptysies menaçantes ($n=3$)
- La réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante ($n=11$)
- La nécessité d'une radiothérapie postopératoire (ce qui ne permettait pas d'homogénéiser la prise en charge postopératoire) soit pour cause d'envahissement pleural pariétal ($n=4$) soit par envahissement microscopique des marges d'exérèse ($n=2$)
- Des critères histologiques : les adénocarcinomes minimal invasifs –anciens carcinomes bronchiolo-alvéolaires- ($n=5$) et tumeurs carcinoïdes ($n=2$) n'ont pas été analysés en raison de leur faible fixation du [^{18}F]-FDG
- Les décès dans les 30 jours suivant la chirurgie ($n=3$)

- Les patients pour lesquels aucun traitement postopératoire n'a été réalisé en raison soit d'un état général altéré soit d'un âge physiologique empêchant la réalisation d'un traitement adjuvant (n=6)
- Présence d'une pathologie hépatique

Les patients (n=3) présentant un antécédent de néoplasie, récent ou non, voire synchrone, n'ont pas été exclus dans la mesure où l'histologie du premier cancer et celle établie sur les prélèvements pulmonaires étaient strictement différentes, éliminant ainsi tout doute quant à la nature secondaire de la masse pulmonaire étudiée.

1.3 Procédures diagnostiques et thérapeutiques.

1.3.1 Preuve histologique.

La preuve histologique était obtenue, au mieux en préopératoire, par biopsies, prélevées au cours d'une fibroscopie bronchique ou au cours d'une ponction transthoracique guidée par scanner, ou en per opératoire, sur la pièce d'exérèse chirurgicale, si les deux techniques précédentes s'étaient avérées non contributives ou contre-indiquées.

L'analyse histologique était pratiquée selon des techniques standard. Dans le sous-groupe des patients présentant un adénocarcinome bronchique synchrone ou postérieur à un adénocarcinome d'une autre nature, la positivité du TTF1 en immunohistochimie permettait d'affirmer, de façon quasi certaine, l'atteinte pulmonaire primitive.

Pour cette étude, les types histologiques de CBNPC ont été regroupé en trois catégories : carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes et carcinomes bronchiques primitifs « autres » associant les carcinomes bronchiques primitifs peu différenciés, les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules purs ou mixtes et les carcinomes pléomorphes.

1.3.2 Bilan d'extension.

Le bilan d'extension locorégionale et à distance comprenait, pour tous les patients, outre la TEP au [¹⁸F]-FDG, un examen clinique complet, un scanner thoracique, un scanner ou une échographie abdominale, et une imagerie cérébrale par TDM ou IRM. L'atteinte osseuse n'était explorée qu'en cas de fixation suspecte lors de la TEP-TDM. S'il existait un doute sur une extension locorégionale, une médiastinoscopie avec biopsies ganglionnaires était réalisée avant toute décision d'exérèse chirurgicale.

Le stade TNM final, établi selon la classification internationale revue par l'IASLC en 2009, et la décision thérapeutique qui en découle, étaient validés en réunion de concertation multidisciplinaire.

1.3.3 Traitements chirurgicaux et périopératoires.

L'exérèse chirurgicale dépendait de la topographie et de l'étendue de la masse pulmonaire, allant de la lobectomie simple à la pneumonectomie, s'accompagnait obligatoirement d'un curage ganglionnaire médiastinal. Les résections chirurgicales atypiques n'ont pas été analysées car non carcinologiques.

L'utilisation d'une chimiothérapie néo adjuvante (patients inclus dans le protocole

IFCT 0002) a été considérée comme un critère d'exclusion car elle entraînait une méconnaissance du statut pathologique TNM initial. Une chimiothérapie adjuvante était par contre systématiquement administrée par définition. Sur les données de l'étude IALT (67), le traitement consistait en 3 à 4 cycles d'une association thérapeutique à base de sels de platine (il n'a été fait aucune restriction concernant le type de chimiothérapie adjuvante utilisé). La nécessité d'une radiothérapie post-opératoire constituait un critère d'exclusion (c'est-à-dire lorsque la chirurgie n'avait pu être carcinologique, notamment lors d'envahissement de la paroi thoracique ou des recoupes bronchiques, et lorsque les ganglions médiastinaux étaient métastatiques -pN2-).

1.4 Modalités de suivi, documentation de la récurrence.

Les patients étaient revus tous les 3 mois en consultation avec une radiographie thoracique. Tous les 6 mois s'intercalaient un contrôle de l'endoscopie bronchique et du scanner thoraco-abdominal, le tout pendant 3 ans. En cas de rémission complète au de-là de 3 ans, le suivi se faisait tous les ans avec une imagerie thoracique. Des explorations orientées étaient réalisées de façon plus précoce dès qu'une récurrence était suspectée. Une preuve histologique était apportée en cas de doute diagnostique.

La plupart des récurrences ont été documentées lors d'examen d'imagerie conventionnelle réalisés puisque la TEP-FDG n'est pas recommandée actuellement dans le suivi des patients souffrant de cancers bronchiques non à petites cellules. La majorité de ces examens était représentée par le scanner hélicoïdal avec injection de produit de contraste iodé mais on retrouvait parfois l'IRM cérébrale, la radiographie pulmonaire standard ou la scintigraphie osseuse. Cependant, la TEP-FDG est intervenue exceptionnellement dans ce contexte lors de récurrences sous forme de nodules pulmonaires isolés ou d'adénopathies médiastinales.

Pour cette étude, un recueil de l'état clinique de chaque patient a été réalisé dans les 3 mois précédant la date de point, soit lors d'une consultation dans le service soit par appel téléphonique auprès des médecins généralistes soit par contrôle du registre des décès auprès des mairies de naissance.

1.5 La tomographie par émission de positons au [¹⁸F]-FDG.

1.5.1 L'imagerie TEP-TDM au [¹⁸F]-FDG.

Les 59 patients avaient bénéficié d'une TEP-FDG en préopératoire, en moyenne 23 +/- 10 jours avant la chirurgie (minimum = 3 jours, maximum = 43 jours). Chaque patient était au repos musculaire complet, à jeun depuis au moins 6H. Avant chaque administration, les glycémies capillaires étaient consignées. Elles étaient toutes comprises entre 0,71 et 1,91 g/dL pour une moyenne de 1,03 +/- 0,24 g/dL.

L'activité injectée, calculée en fonction du poids se situait entre 3 et 6 MBq/Kg. L'acquisition de l'examen se faisait en moyenne 91 +/- 12 minutes après l'injection (minimum = 70, maximum = 115). Les patients étaient en décubitus dorsal, et l'acquisition se faisait, bras levés, de la base du crâne jusqu'à la racine des cuisses. L'acquisition durait en moyenne 30 minutes et sa durée dépendait du nombre de pas réalisés. L'acquisition tomographique permettait une localisation anatomique des anomalies scintigraphiques et fournissait une carte des coefficients d'atténuation du patient permettant la correction

d'atténuation des images scintigraphiques.

A Limoges, l'examen TEP-TDM a été réalisé sur un appareil Biograph 6 (Siemens Médical Solution, Erlangen, Germany). L'acquisition tomодensitométrique se faisait en mode hélicoïdal avec 6 détecteurs donnant des coupes de 3 mm tout les 2 mm d'épaisseur, avec un pitch de 1 mm, pour un voltage de 110 kV et une intensité adaptée au topogramme. Le champ de vue était de 700 mm. Il s'agissait d'une acquisition « Low Dose » avec un voltage et une intensité inférieurs à ceux des tomодensitométries diagnostiques. L'irradiation était donc également diminuée. L'acquisition TEP était réalisée avec 6 à 7 positions de lit de 3 minutes. Les données étaient reconstruites par algorithme itératif (4 itérations et 8 subsets), avec un post filtrage par un filtre gaussien de FWHM de 5 mm.

A Tenon, l'acquisition utilisait une caméra TEP-TDM Gemini Dual (Philips Healthcare) associant un tomographe à émissions de positions comportant des cristaux de GSO (Orthosilicate de Gadolinium) et un tomодensitomètre à 2 coupes (ou deux barettes) Brilliance (Philips Healthcare). La tomодensitométrie de transmission était réalisée à basse dose (120 Kvp, 30 à 50 mAs) avec des coupes jointives de 5 mm et un incrément de 2,5 mm, des pas d'acquisition TEP de 3 minutes par position (18 cm). Les images TEP ont été reconstruites en utilisant une matrice de 128 x 128, au moyen d'un algorithme itératif 3D RAMLA.

1.5.2 Interprétation des données.

L'interprétation des images pour les 59 examens d'évaluation thérapeutique initiale a été effectuée de manière standardisée. Une partie a été réalisée sur une console SIEMENS® (20 patients) et l'autre sur une console GEMINI® (39 patients) avec logiciel E-soft, permettant une analyse systématique des données TEP corrigées et non corrigées de l'atténuation, des données TDM dans les différentes fenêtres de densité ainsi que des données fusionnées TEP-TDM.

Sur les images corrigées, en coupes transversales, de la tumeur primitive, une zone d'intérêt (regions of interest ou ROIs) correspondant à la concentration la plus intense du [¹⁸F]-FDG, était dessinée manuellement. Le SUV maximal de la région ainsi cerclée était calculé en rapportant la fixation tumorale à l'activité totale injectée et au poids du patient, selon la formule donnée ci-dessous. Lorsqu'une tumeur était classée T3 par présence de deux nodules dans le même lobe, la valeur retenue de SUVmax entre ces deux nodules était la valeur la plus élevée considérée comme la plus représentative de l'agressivité tumorale.

$$SUV_{\max} = \frac{[^{18}\text{FDG}] \text{ dans la ROI (kBq.mL}^{-1}\text{)}}{\frac{\text{activité injectée (kBq)}}{\text{poids du patient (g)}}}$$

Pour déterminer les autres valeurs, il a été décidé de calculer le volume tumoral métabolique (VTM) correspondant aux pixels de tumeurs ayant un SUV supérieur ou égal de 50% du SUVmax. La *standardised uptake value* moyenne (SUVmean 50%) correspondait elle à la valeur médiane du SUV calculée dans une zone délimitée par un contour d'isodensité de 50%. Ce choix a été réalisé de façon arbitraire puisqu'il n'existe, au jour d'aujourd'hui, aucune valeur seuil faisant référence pour calcul de ces paramètres.

Etant donné le caractère bicentrique de l'étude, l'analyse des données a été rapportée à l'intensité de la fixation hépatique (SUVmax hépatique), calculée de façon standardisée (calcul du SUVmax sur une sphère de 3cm de diamètre dans le foie droit). Ainsi, nous avons défini :

- Un ratio SUVmax correspondant au SUVmax tumoral divisé par le SUVmax hépatique
- Un ration SUVmean 50% correspondant au SUVmean 50% tumoral divisé par le SUVmax hépatique

2. OBJECTIFS.

2.1 Définitions : date d'origine, de point et mortalité opératoire.

La date d'origine correspond à la date de la chirurgie et la date de point a été fixée au 01/07/2011. La mortalité opératoire a été définie comme tout décès survenant dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale. Les patients dans ce cas n'ont pas été retenus pour l'étude ($n=3$).

2.2 Objectif primaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si le ratio SUV max, le ratio SUVmean 50% et le VTM mesurés avant tout traitement, pouvaient être un facteur pronostique en terme de survie globale. Celle-ci était définie par la durée écoulée entre la date de la chirurgie et la date de décès, quelle que soit sa cause, ou la date des dernières nouvelles si le patient était toujours vivant.

2.3 Objectif secondaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.

L'objectif secondaire était d'évaluer si ces trois paramètres, toujours mesurés en préthérapeutique, pouvaient être pronostiques en terme de survie sans récurrence. Cette survie sans récurrence était définie par la durée écoulée entre la date de la chirurgie et la date de la première récurrence qu'elle soit locorégionale ou à distance, ou la date des dernières nouvelles si le patient était encore en rémission complète.

2.4 Facteurs pronostiques associés.

Tous les facteurs pronostiques potentiels, disponibles en pré-thérapeutique, ont été recueillis et testés en terme de survie globale et sans récurrence, soit l'âge, le sexe, le PS, le pourcentage d'amaigrissement, le niveau d'obstruction bronchique, l'existence d'une anémie, le type histologique, la stade T pathologique ainsi que l'existence d'un envahissement ganglionnaire et le stade TNM. Par ailleurs, la présence d'embols vasculaires et d'engainements périnerveux sur la pièce opératoire a également été évaluée. Le taux de lacticodehydrogénase (LDH) n'a pu être analysé car retrouvé chez seulement 13% des patients ($n=8$), son analyse étant donné son implication dans le cycle de Krebs aurait pu être intéressante dans ce contexte.

3. ANALYSE STATISTIQUE.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel de statistiques Medcalc® version 11.3.6© 1993-2010.

Pour cette étude, il a été décidé d'évaluer le ratio SUVmax, le ratio SUVmean 50% et le VTM comme des variables dichotomiques en déterminant, grâce à une courbe ROC (receiver operating characteristic curve), une valeur « seuil » ou « cutoff point », discriminante en terme de survie. Cette valeur seuil correspond au point de la courbe associant les meilleures sensibilité et spécificité, l'aire sous la courbe devant être supérieure à 0,5 pour que le modèle soit prédictif. Notons ici que les valeurs ont été arrondies à deux décimales après la virgule. Le même procédé a été appliqué pour déterminer la valeur seuil des autres variables quantitatives. La répartition des patients et de leurs caractéristiques clinico-biologiques, au sein des deux groupes ainsi obtenus, a été contrôlée par un test du χ^2 de manière à détecter des biais ou liens éventuels. La comparaison des moyennes, pour les variables quantitatives, a été réalisée par un test t de Student.

Les probabilités de survie globale et sans récurrence ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier, en censurant les patients qui étaient vivants à la fin de l'étude. Les courbes de survie, établies pour chaque facteur pronostique potentiel, ont été comparées par un test du log-rank. Les facteurs cliniques et para cliniques, sélectionnés comme facteurs pronostiques par l'analyse univariée, ont ensuite été intégrés à un modèle de Cox pour confirmer leur valeur pronostique indépendante en analyse multivariée. Un risque relatif d'évènements, décès ou récurrence, a été calculé pour chaque facteur de pronostic identifié. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour un p inférieur ou égal à 0,05 ($p \leq 0,05$).

Les patients ont été suivis dans les deux établissements sur un intervalle s'étendant de 371 jours (12,3 mois, décès chez un patient en récurrence précoce) à 2122 jours (70,7 mois = 5,9 ans). Le suivi minimal pour les patients n'ayant pas récidivé était de 730 jours soit deux années pleines et la médiane de suivi était de 38,4 mois.

4. RESULTATS.

4.1 Caractéristiques des patients.

4.1.1 Caractéristiques clinico-biologiques.

Sur les 59 patients, nous avons compatibilisé 48 hommes (81%) et 11 femmes (19%). La médiane pour l'âge était de 63 ans (minimum = 32, maximum = 76). L'âge moyen était de 62,7 +/- 9,8 ans, 53 patients présentaient un tabagisme actif ou passé (76%). Aucune différence n'a été faite entre les tabagiques actifs et sevrés. Parmi ces fumeurs, 41 (69%) présentaient une bronchopneumopathie obstructive, dont 8 (13%) de stade 1 (stade léger), 31 (53%) de stade 2 (stade modéré) et 2 patients (3%) de stade 3 (stade sévère).

Par définition, les patients étaient en bon état général puisque si 47% (n=27) d'entre eux présentaient un Performans Status (PS) supérieur à 0, seulement 6% (n=4) avaient un PS évalué à 2. Par ailleurs, 23,7% (n=14) de la population souffrait d'un amaigrissement de plus de 5% du poids initial dans les trois derniers mois.

Dans 13% (n=8), la survenue d'hémoptysies conduisait au diagnostic de cancer

bronchique ; les autres symptômes respiratoires (toux, dyspnée, pneumopathie) ont été réunis et regroupaient 47% des cas ($n=28$). Pour les autres patients, le symptôme initial conduisant à une consultation était une altération de l'état général (8%, $n=5$), un syndrome paranéoplasique (5%, $n=3$). Enfin, le diagnostic était effectué de manière fortuite chez 25% des patients ($n=15$).

Le taux d'hémoglobine était supérieur à 12 g/dL chez 71% des patients ($n=42$), inférieur pour 29% d'entre eux ($n=17$).

Caractéristiques	n patients	(%)
Âge (ans)		
Médian	63	
Moyen	62,7	
Extrêmes	(32 -76)	
Sexe		
Masculin	48	(81,1)
Féminin	11	(18,9)
Performans status initial		
0	32	(54)
1	24	(41)
2	3	(5)
Perte de poids (3 mois)		
<5%	45	(76,2)
5-10%	10	(16,9)
>10%	4	(6,7)
Tabac		
Oui	54	(90)
Nombre médian de PA		
Extrêmes	0-160	
Non	6	(10)
Hémoglobine au moment du diagnostic		
>12 g/dL	42	(71)
<12g/dL	17	(29)
Symptômes		
Hémoptysies	8	(13)
Autres signes respiratoires	28	(47)
Altération de l'état général	5	(8)
Syndrome paranéoplasique	3	(5)
Fortuit	15	(25)
VEMS		
>80%	26	(44)
50-80	31	(52,5)
<50	2	(3,5)

Tableau 4 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.

4.1.2 Caractéristiques histologiques.

La preuve histologique avait pu être apportée en pré opératoire dans 59% des cas,

pour 47% des patients par fibroscopie bronchique (n=28) et pour 12%, par ponction transthoracique sous TDM (n=7). Pour les patients restants (n=24), une chirurgie première avait été nécessaire soit parce que la ponction transthoracique était considérée comme trop risquée (en raison de la fonction respiratoire initiale ou de l'importance d'une dystrophie emphysémateuse), soit pour des raisons techniques (proximité vasculaire, impossibilité d'accéder à la lésion). Les différents types histologiques se répartissaient en 25 adénocarcinomes, 25 carcinomes épidermoïdes et 9 cancers bronchiques primitifs dits « autres », regroupant 2 carcinomes bronchiques primitifs peu différenciés, 1 carcinome pléomorphe et 7 carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules.

4.1.3 Types de résections et complications.

L'intervention chirurgicale s'était limitée à une lobectomie dans 66% des cas (n=39), une bi-lobectomie dans 7% des cas (n=4) et s'était soldée par une pneumonectomie dans 27% des cas (n=16). Un curage médiastinal était systématiquement pratiqué. Pour rappel, le délai moyen de réalisation de la TEP au [¹⁸F]-FDG était de 23 +/- 10 jours par rapport à la date de la chirurgie. Les complications sont réunies dans le tableau ci-dessous, les douleurs étant définies par l'utilisation d'antalgiques de niveau II au-delà de 14 jours post-opératoires.

Caractéristiques	n patients	(%)
Histologie		
Adénocarcinome	25	(42,4)
Epidermoïde	25	(42,4)
Autres	9	(15,2)
Localisation		
Lobe supérieur	32	(54,3)
Lobe moyen	2	(3,4)
Lobe inférieur	25	(42,3)
Moyen d'obtention		
Fibroscopie	28	(48,3)
Ponction transthoracique	7	(13,3)
Chirurgie	24	(38,4)
Type de chirurgie		
Lobectomie	39	(66)
Bilobectomie	4	(7)
Pneumonectomie	16	(27)
Complications		
Aucune	30	(50,8)
Douleurs	8	(13,5)
Détresse respiratoire	8	(13,5)
Sepsis	12	(20,4)
Evènement thrombo-embolique	1	(1,6)
Séjour post-op		
Pneumonectomie (n=16)		
Médiane	11	
Réanimation	5	(31,2)
Lobectomies/Bilobectomies (n=44)		
Médiane	7	
Réanimation	5	(11,4)

Tableau 5 : Histologie, moyen d'obtention, types de résection et complications.

4.1.4 Stade tumoral post-opératoire.

Au final, 52,6% des patients (n=31) présentaient un cancer bronchique de stade pathologique IIA (T1N1 : 7 patients, T2aN1 : 14 patients, T2bN0 : 10 patients) et 47,4% (n=28) un cancer bronchique de stade pathologique IIB (T2bN1 : 18 patients, T3N0 : 10 patients). Une médiastinoscopie avait été nécessaire chez 7 patients pour confirmer l'absence d'envahissement ganglionnaire.

Concernant l'analyse histologique, la présence d'embols vasculaires était mentionnée chez 31 patients (53%). Chez 19 patients, l'index ki-67 a été dosé, la valeur moyenne était de 33,4% (min=1, max= 80).

4.1.5 Traitement adjuvant.

Par définition, une chimiothérapie adjuvante était réalisée chez tous les patients inclus. La majorité des patients (82%) ont reçu 4 cures de chimiothérapie pour seulement 3 cures chez 15% des patients ($n=9$), l'administration de 3 cures étant justifiée soit par une tolérance médiocre ($n=2$) ou par l'inclusion dans un protocole. Aucune différence significative en terme de survie sans récurrence ($p=0,7002$) et de survie globale ($p=0,8054$) n'a été retrouvée entre les deux groupes. Chaque patient a reçu, selon les recommandations en cours, un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine. Aucune différence n'a été faite au sein d'un même groupe entre les patients recevant du carboplatine ou du cisplatine. 39% des patients ($n=23$) ont reçu une association cisplatine-vinorelbine pour 40,7% ($n=24$) traités par une association comprenant de la gemcitabine et du cisplatine. Les 12 patients restant (20,3%) étaient traités par du paclitaxel en association avec du carboplatine.

4.1.6 Données récurrence/décès.

Durant le suivi, 42% des patients ($n=25$) ont récidivé. Dans ce groupe, 7 patients présentaient une récurrence locale, 8 patients ont rechuté sur un mode loco-régional et 10 patients présentaient une évolution métastatique. Celle-ci survenait en moyenne à 591,6 jours (soit environ 20 mois) de la chirurgie et l'on notait 68% de récurrence dans les deux premières années.

Pour ce qui est des décès, 23,7% des patients ($n=14$ dont les 10 patients ayant présenté une récurrence métastatique) sont morts dans le suivi, en moyenne 874 jours (soit environ 29 mois) après la chirurgie. Dans ce groupe de patients décédés, on dénombre 4 adénocarcinomes, 8 carcinomes épidermoïdes et 2 patients du groupe « autres ».

Caractéristiques	n patients	(%)
Histologie		
Adénocarcinome	25	(42,4)
Epidermoïde	25	(42,4)
Autres	9	(15,2)
Embols vasculaires	31	(53)
Anatomopathologie		
Stade		
IIA	32	(56)
IIB	27	(44)
Taille de la tumeur		
T1a	1	(1,7)
T1b	6	(10,1)
T2a	14	(23,7)
T2b	28	(47,4)
T3	10	(17)
Envahissement ganglionnaire		
N0	20	(33,9)
N1	39	(66,1)
Récidive		
Absente	34	(58)
Présente	25	(42)
• Locale	7	
• Loco-régionale	8	
• Métastatique	10	
Décès		
Non	45	(76,3)
Oui	14	(23,7)
• Adénocarcinomes	4	
• Epidermoïdes	8	
• Autres	2	

Tableau 6 : Données anatomo-pathologiques, devenir des patients.

4.2 Survie sans récurrence.

4.2.1 Détermination des valeurs seuils ou « cutoffpoint ».

Après analyse de la courbe ROC, les valeurs seuils qui apparaissent comme les plus discriminantes en terme de survie sans récurrence sont :

- Ratio SUVmax : 3,54 (sensibilité : 80%, spécificité : 52,9% et aire sous la courbe : 0,684 avec $p = 0,0079$).
- Ratio SUVmean 50% : 2,08 (sensibilité : 84%, spécificité : 55,9% et aire sous la courbe : 0,708 avec $p = 0,0021$).
- Volume métabolique tumoral : 44cm³ soit un diamètre de 4,4 cm (sensibilité : 24%, spécificité : 91,2% et aire sous la courbe : 0,548 avec $p = 0,5431$).

4.2.2 Analyse univariée.

Les taux de survie sans récurrence à 4 ans des patients du groupe avec un ratio SUVmax « bas » versus « élevé » sont respectivement de 70,2% et 36,4% ($p=0,0171$) avec un risque relatif de récurrence de 3,09 en cas de rapport supérieur à 3,54 (IC_{95%} [1,40-6,82]). Nous constatons encore que la majorité des récurrences surviennent dans les deux premières années (taux de survie sans récurrence à 2 ans de 86,4% versus 60,1% en cas de rapport inférieur ou égal à 3,54 versus supérieur à 3,54).

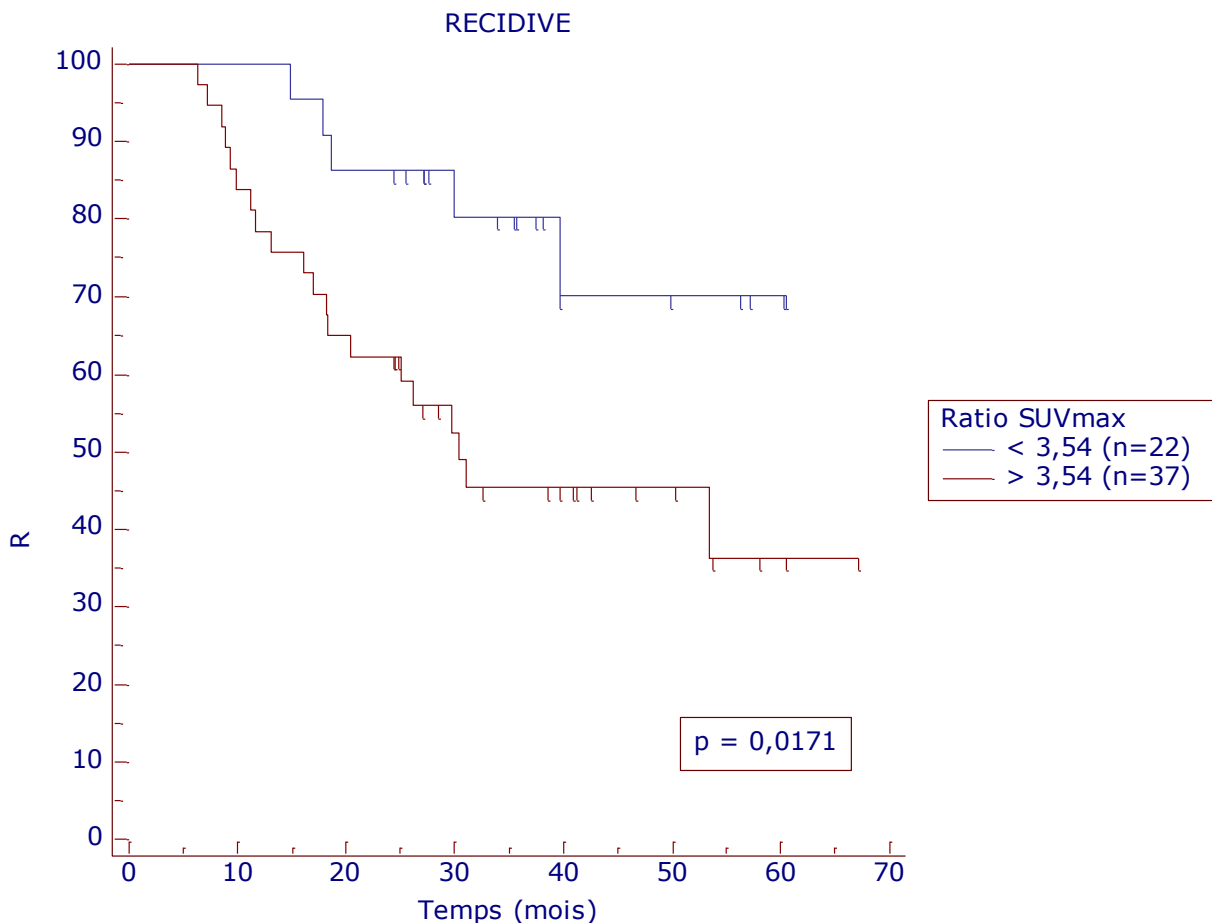


Figure 11 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence du ratio SUVmax.

Un ratio SUVmean 50% inférieur à 2,08 est synonyme de rémission à 4 ans dans respectivement 73,1% alors qu'elle n'est que de 35,9% des cas lorsqu'il est supérieur à ce seuil ($p=0,0108$). Le risque relatif de récurrence de 3,64 en cas de rapport élevé (IC_{95%} [1,64-8,10]).

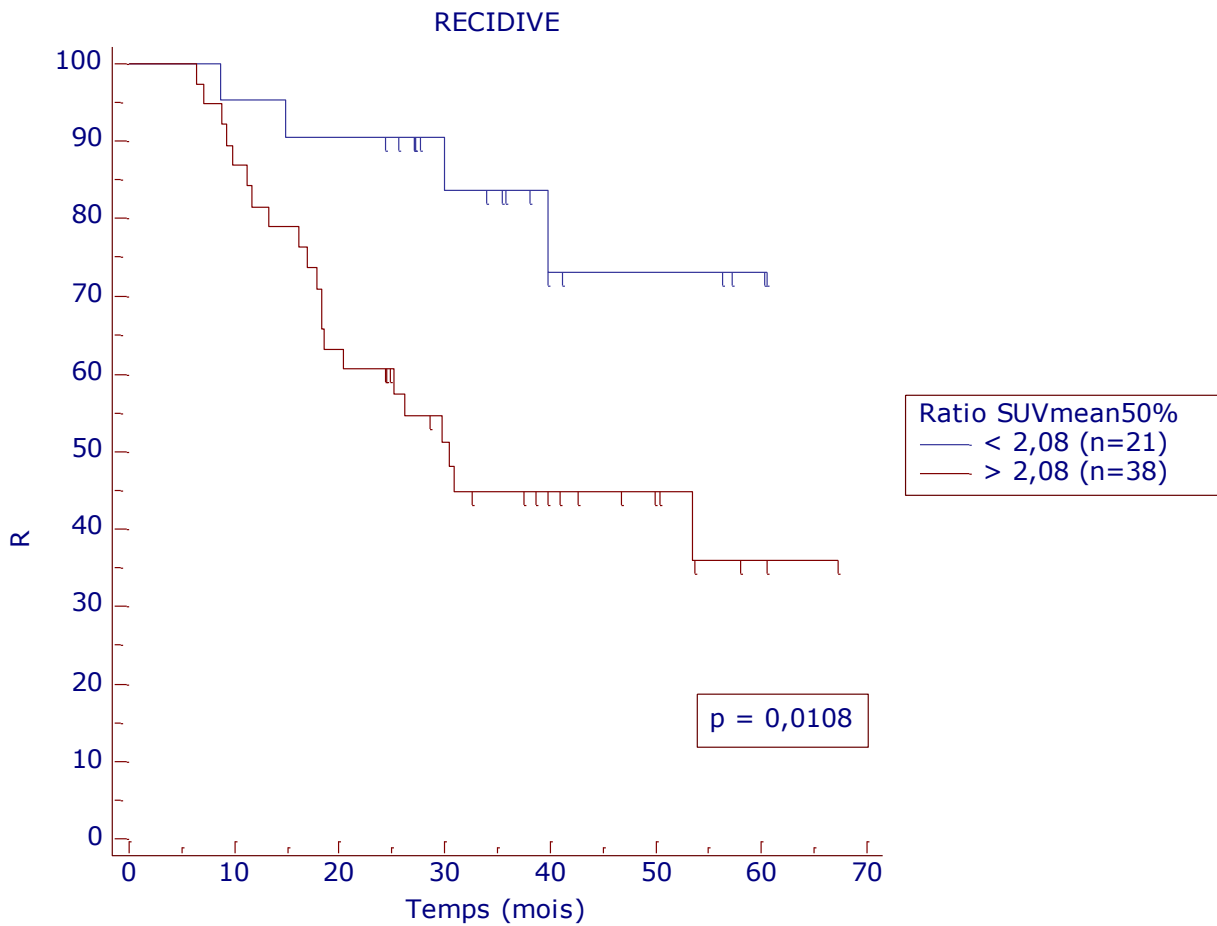


Figure 12 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence du ratio SUVmean 50%.

Pour une valeur seuil de 44 cm³, le taux de survie à 4 ans est de 53,1% pour les patients situés en-deçà du seuil contre 33,3% pour le groupe au dessus du seuil (p=0,0818) avec un risque relatif de récurrence de 2,21 en cas de volume supérieur à 44 cm³ (IC_{95%} [0,67-7,24]). Ces chiffres expriment donc une tendance mais n'atteignent pas le seuil de significativité.

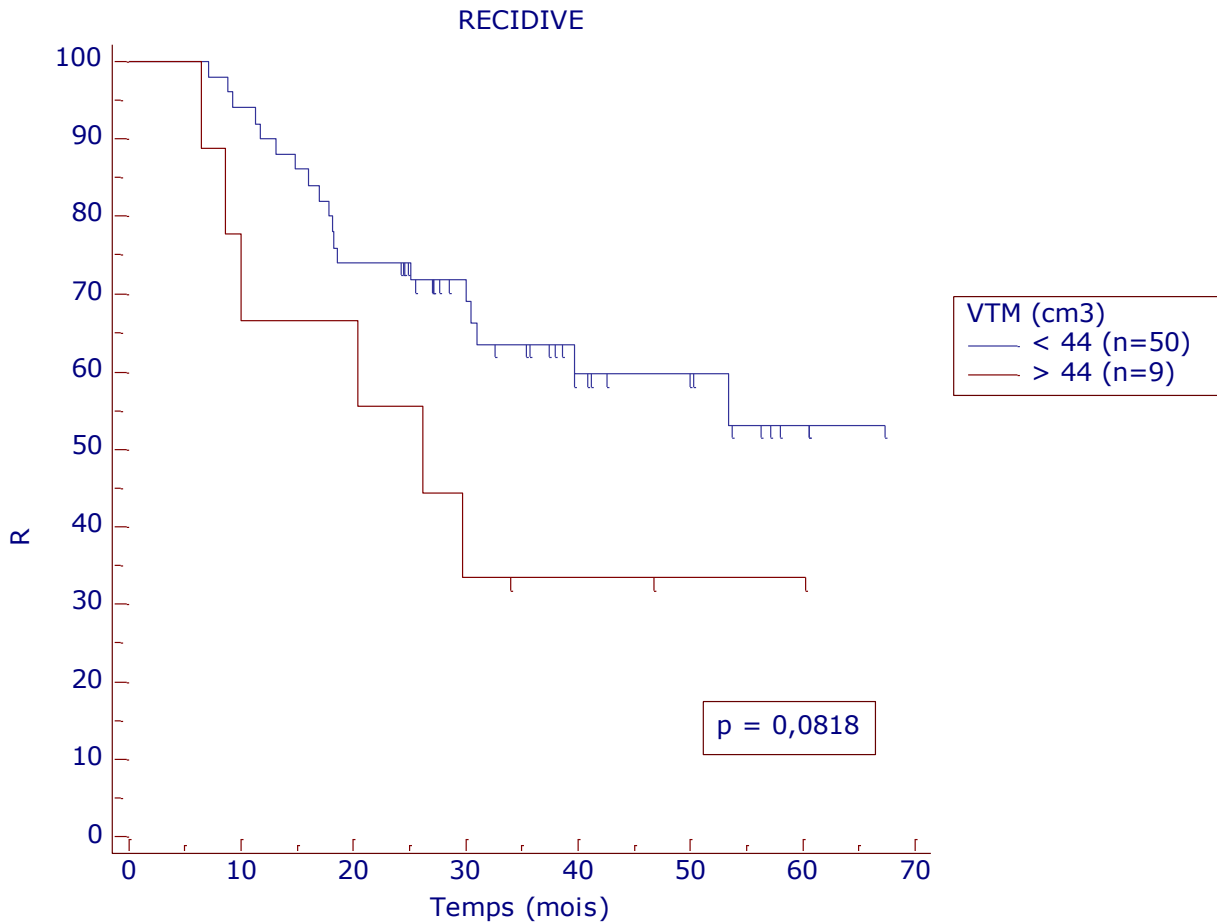


Figure 13: Impact pronostique sur la survie sans récurrence du volume tumoral métabolique (VTM).

4.2.3 Facteurs pronostiques associés en survie sans récurrence et analyse multivariée.

En analyse univariée, les autres facteurs ayant une valeur pronostique significative en terme de survie sans récurrence sont :

- le statut ganglionnaire pN (p=0,0053, HR=4,04 en cas de pN1, IC_{95%} [1,83-8,91])
- le stade TNM pathologique (p=0,0136, HR=1,82 en cas de stade IIB, IC_{95%} [0,82-4,05])

Nous pouvons souligner que la présence d'embols vasculaires est à la limite de la significativité (p=0,0525, IC_{95%} [1,02-4,92]) et que contrairement au statut ganglionnaire pN, le statut tumoral pT n'est pas prédictif de survie sans récurrence (p=0,578). Par ailleurs, la survie sans récurrence à 2 ans est de 95% en l'absence d'envahissement ganglionnaire contre 59% en présence d'une tumeur classée pN1.

	p	HR	IC 95%
Age>70	0,9356	1,03	0,44-2,42
Sexe masculin	0,8620	1,09	0,39-2,99
Non fumeur	0,7067	0,79	0,21-2,98
PS>0	0,2369	1,60	0,72-3,53
VEMS<80%	0,1484	1,84	0,83-4,04
Perte de poids>5%	0,5521	1,30	0,51-3,31
Anémie < 12 g/dL	0,6819	1,19	0,49-2,85
Stade IIB	0,0136	1,82	0,82-4,05
Taille T > 3cm	0,5641	1,52	0,44-5,16
Envahissement N	0,0053	4,04	1,83-8,91
Embols vasculaires	0,0525	2,24	1,02-4,92
Localisation lobe supérieur	0,6979	1,17	0,53-2,58
VTM > 44cm³	0,0818	2,21	0,67-7,24
Ratio SUVmax >3,54	0,0171	3,09	1,40-6,82
Ration SUVmean > 2,08	0,0108	3,64	1,64-8,10

Tableau 7 : Facteurs pronostiques associés en terme de survie sans récurrence.

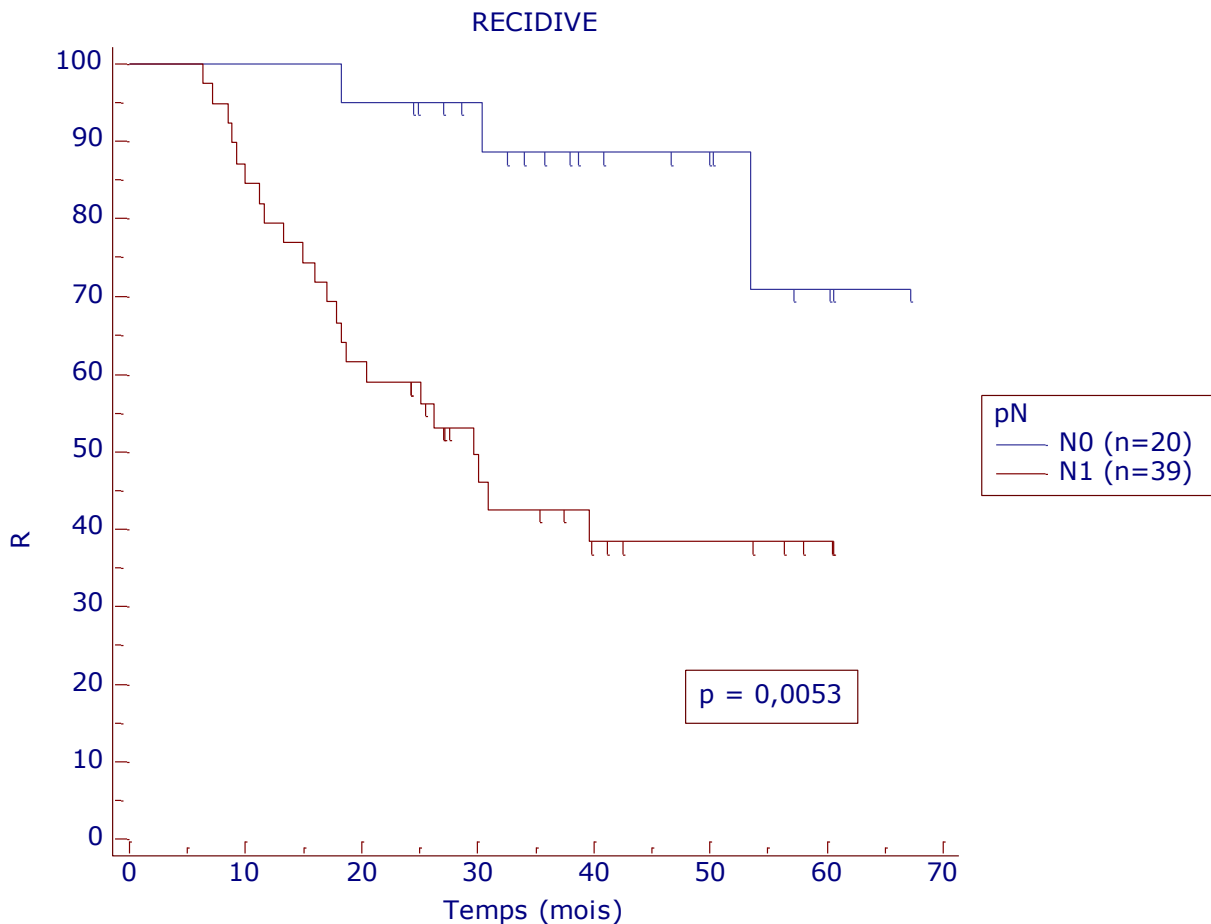


Figure 14 : Impact pronostique sur la récurrence de l'envahissement ganglionnaire.

Pour l'analyse multivariée ont été intégrés dans le modèle de Cox, le statut ganglionnaire pN, le stade TNM pathologique, le ratio SUVmax ainsi que le ratio SUVmean50% intégrés sous forme de valeur dichotomique. Seul l'envahissement ganglionnaire pN ($p=0,0024$) apparaît comme un facteur pronostique de récurrence significatif et indépendant.

4.3 Survie globale.

4.3.1 Détermination des valeurs seuils ou « cutoffpoint ».

Après analyse de la courbe ROC, les valeurs seuils qui apparaissent comme les plus discriminantes en terme de survie globale sont :

- RatioSUVmax : 4,2 (sensibilité : 71,4%, spécificité : 66,7% et aire sous la courbe : 0,666 avec $p=0,0448$)
- Ratio SUVmean50% : 2,48 (sensibilité : 71,4%, spécificité : 68,9% et aire sous la courbe : 0,698 avec $p=0,0108$).
- La valeur seuil du VTM la plus discriminante en terme de récurrence est évaluée à 10,88 cm³ (soit un diamètre de 2,75 cm) sur la courbe ROC (sensibilité : 85%, spécificité : 51,1% et aire sous la courbe : 0,678 avec $p=0,0171$).

4.3.2 Analyse univariée.

Les taux de survie à 4 ans des patients du groupe ratio SUVmax « bas » versus « élevé » sont respectivement de 85,9% et 43,2% ($p=0,0139$) avec un risque relatif de récurrence de 3,64 en cas de rapport supérieur à 4,2 (IC_{95%} [1,31-11,25]).

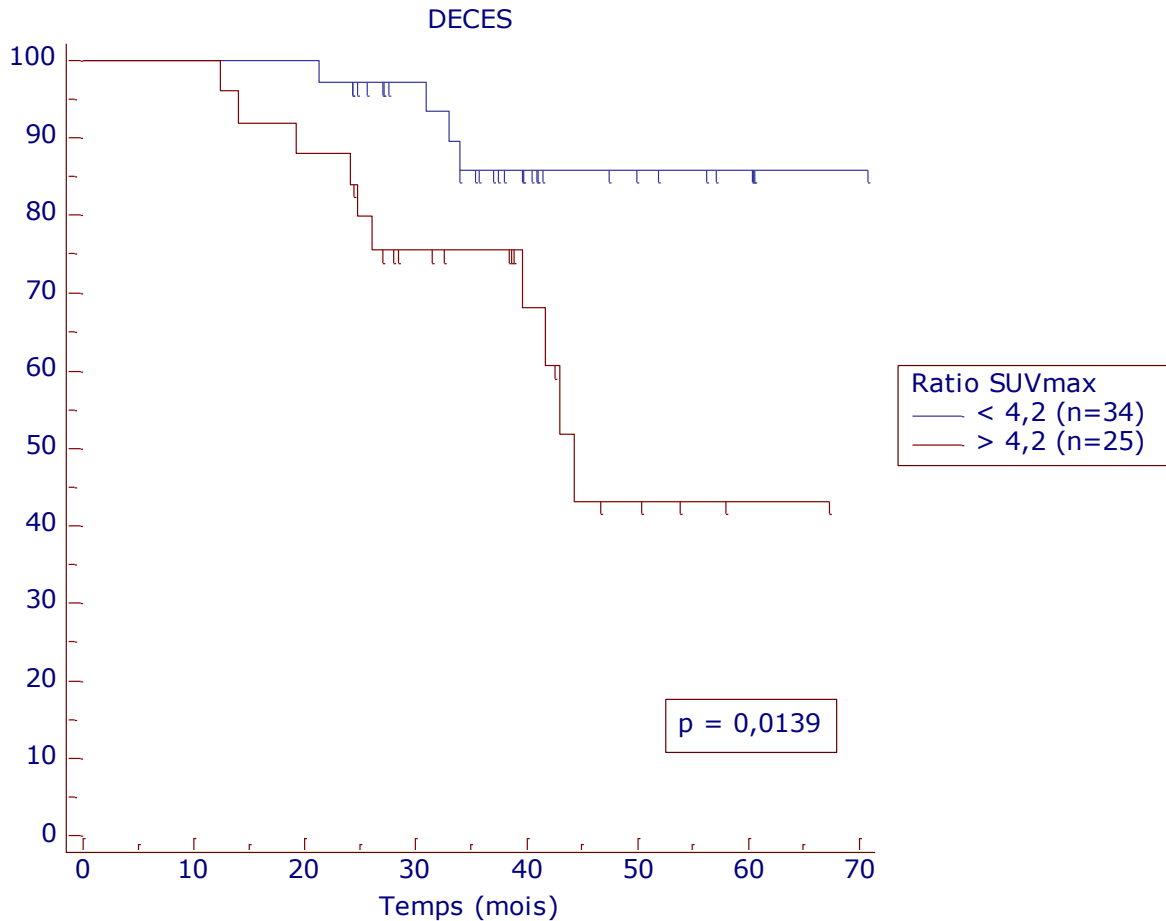


Figure 15 : Impact sur la survie globale du ratio SUVmax.

Pour ce qui est du ratio SUVmean 50%, un ratio inférieur à 2,48 équivaut à une survie à 4 ans de 85,9% alors qu'elle n'est que de 38,3% en cas de rapport inférieur à ce seuil ($p=0,0072$) avec un risque relatif de récurrence de 4,28 en cas de rapport élevé (IC_{95%} [1,44-12,70]).

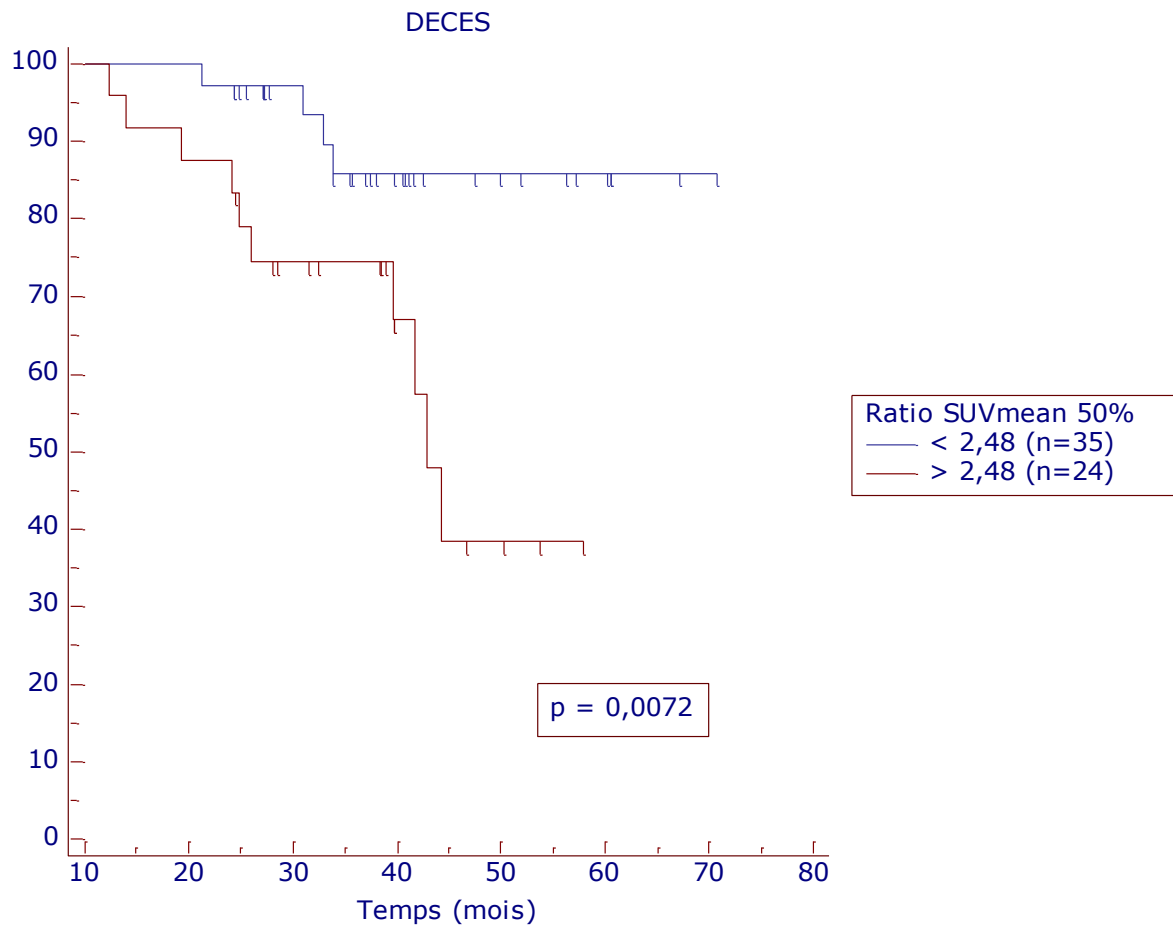


Figure 16 : Impact sur la survie globale du ratio SUVmean 50%

Pour un seuil de volume tumoral métabolique de $10,88 \text{ cm}^3$, le taux de survie à 4 ans est de 92% pour les patients situés en-deçà de cete mesure contre 49,2% pour le groupe au dessus du seuil ($p=0,0300$) avec un risque relatif de récidence de 4,51 en cas de volume supérieur à $10,88 \text{ cm}^3$ ($\text{IC}_{95\%} [1,56-13,02]$).

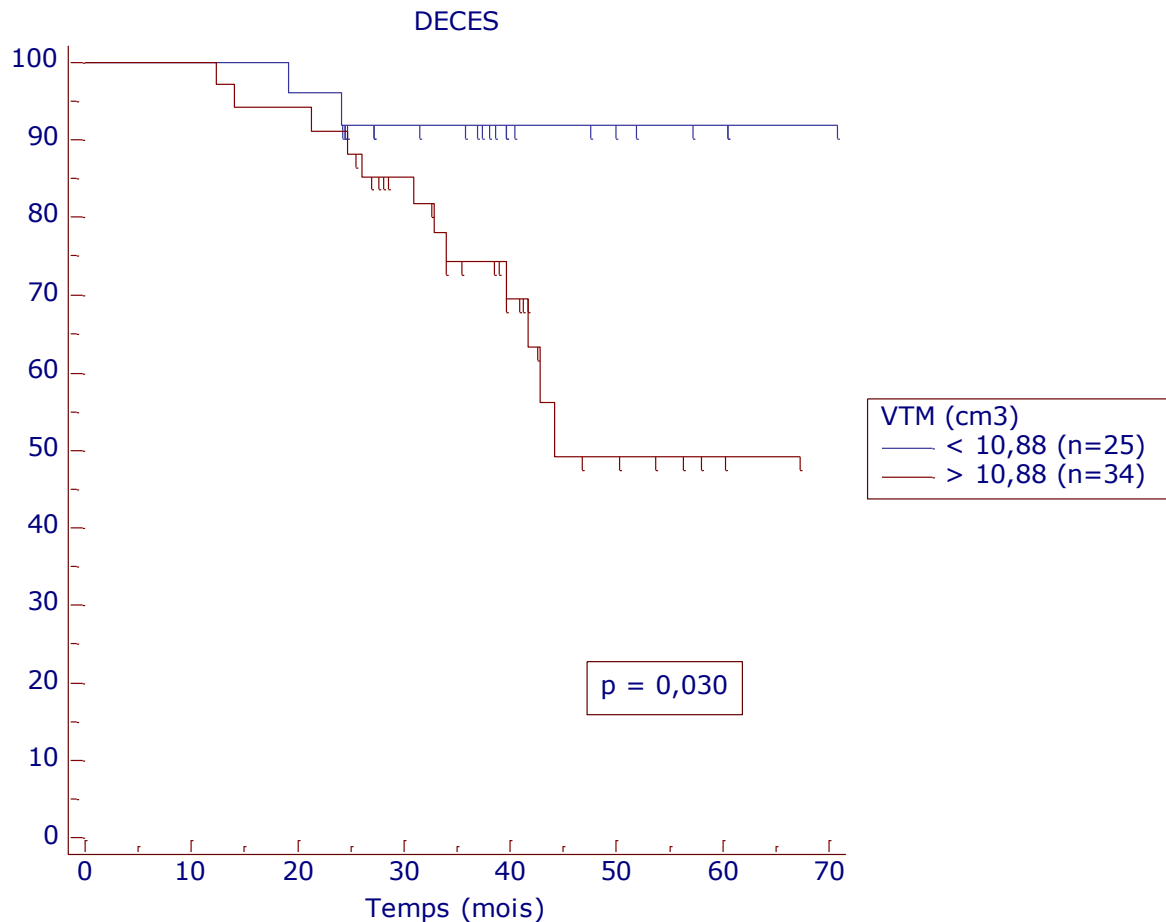


Figure 17 : Impact sur la survie globale du volume tumoral métabolique (VTM).

4.3.3 Facteurs pronostiques associés en survie globale et analyse multivariée.

En analyse univariée, les autres facteurs ayant une valeur pronostique significative en terme de survie sans récurrence sont :

- le PS OMS supérieur à 0 ($p=0,0437$, $HR=3,09$ en cas de PS OMS supérieur à 0, $IC_{95\%}$ [1,07-8,88])
- l'anémie ($p=0,0497$, $HR=2,70$ en cas de taux initial d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL, $IC_{95\%}$ [0,83-8,82])
- l'envahissement ganglionnaire ($p=0,0103$, $HR=8,84$, $IC_{95\%}$ [3,04-25,70])

Nous pouvons souligner là encore que la présence d'embols vasculaires est à la limite de la significativité ($p=0,0676$, $HR= 3,08$ pour $IC_{95\%}$ [1,08-8,85]) et que contrairement au statut ganglionnaire pN, le statut tumoral pT n'est pas prédictif de survie ($p=0,3609$). Par ailleurs, les survies à 2 et 4 ans sont respectivement à 100 et 88,9% en l'absence d'envahissement ganglionnaire alors qu'elles sont de 87,5 et 52,8% en cas de tumeur classée pN1.

	p	HR	IC 95%
Age >70	0,7228	1,21	0,39-3,77
Sexe masculin	0,1969	2,08	0,50-8,70
Tabac	0,6413	1,42	0,25-7,88
PS > 0	0,0437	3,09	1,07-8,88
VEMS < 80%	0,6737	1,26	0,43-3,67
Perte de poids > 5%	0,6630	1,29	0,37-4,44
Anémie < 12g/dL	0,0497	2,70	0,83-8,82
Stade	0,5929	1,32	0,46-3,83
Taille T > 3cm	0,1493	/	/
Envahissement N	0,0103	8,84	3,04-25,70
Embols vasculaires	0,0676	3,08	1,08-8,85
Localisation lobe supérieur	0,7349	1,20	0,41-3,52
VTM > 10,88 cm³	0,030	4,51	1,56-13,02
Ratio SUVmax > 4,2	0,0139	3,84	1,31-11,25
Ratio SUVmean 50% > 2,48	0,0072	4,28	1,44-12,70

Tableau 8 : Facteurs pronostiques associés en survie globale.

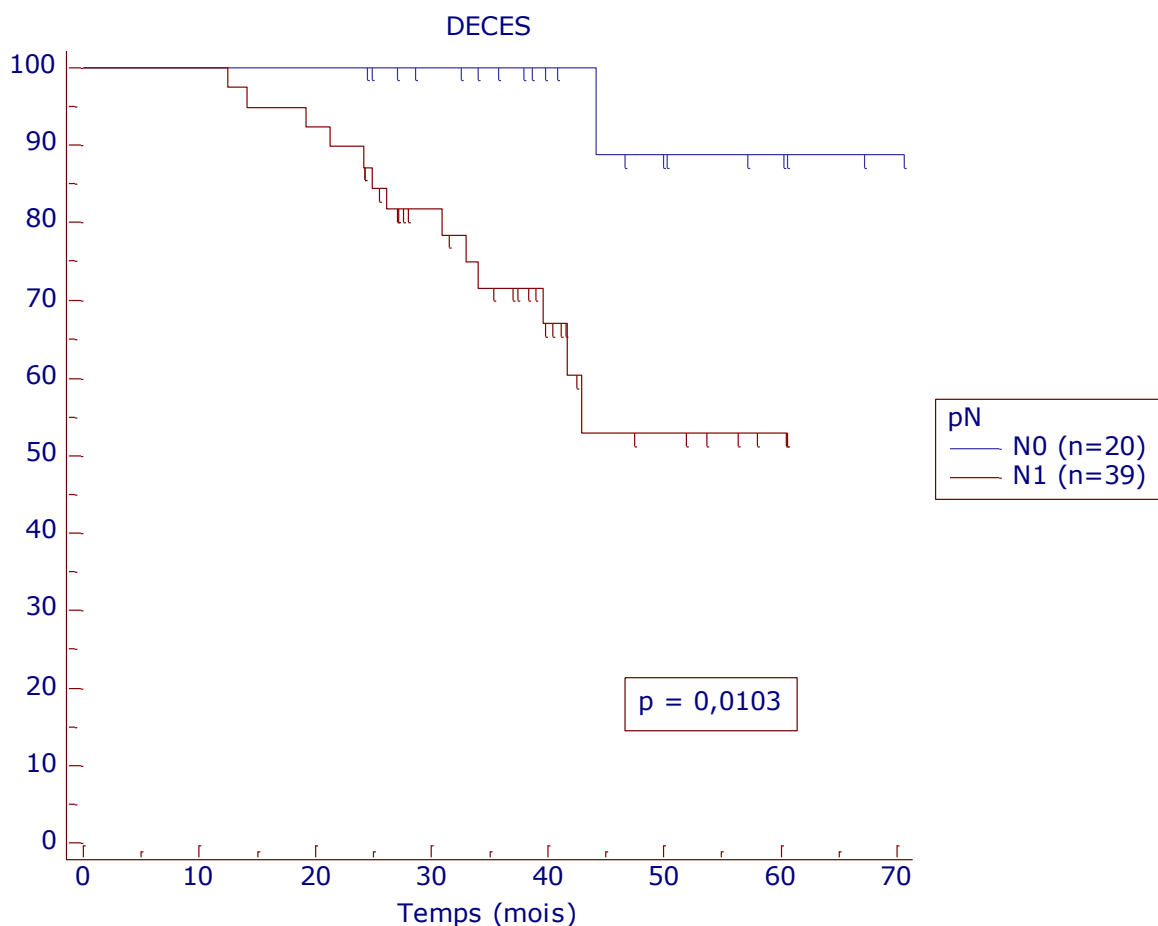


Figure 18 : Impact pronostique sur la survie de l'envahissement ganglionnaire.

Pour l'analyse multivariée ont été intégrés dans le modèle de Cox, le statut ganglionnaire pN, l'anémie inférieure à 12 g/dL, le PS initial, le ratio SUVmax, le ratio SUVmean50% ainsi que le VTM intégrés sous forme de valeur dichotomique. Seul l'envahissement ganglionnaire pN ($p=0,0311$, HR=9,87, IC_{95%} [1,24-78,37]) apparaît comme un facteur pronostique de récurrence significatif et indépendant.

4.4 SUV et histologie.

La valeur moyenne du ratio SUVmax des carcinomes épidermoïdes ($\mu=5,03$, IC_{95%} [3,72-6,33]) est significativement supérieure à celle des adénocarcinomes ($\mu=3,51$, IC_{95%} [2,83-4,19]), ($p=0,0376$). De même, il existe une différence significative entre la valeur moyenne du ratio SUVmax des adénocarcinomes et celle du groupe « CBNPC autres » ($\mu=5,59$, IC_{95%} [3,80-7,38]), ($p=0,0065$) alors qu'il n'y a pas de différence significative en terme de ratio SUVmax entre le groupe « CBNPC autres » et le groupe « épidermoïde ». Mais lors de l'analyse de survie, le type histologique ne peut être considéré comme un facteur pronostique de survie globale ($p=0,4833$) ou sans récurrence ($p=0,6166$). On peut par ailleurs remarquer que la différence de survie n'atteint pas le seuil de significativité quand on étudie le sous-groupe des adénocarcinomes versus l'ensemble des autres CBNPC regroupés ($p=0,3388$) bien que dans certaines études, les adénocarcinomes soient considérés comme étant de meilleur pronostic. Ces différences, retrouvées également sur le SUVmean 50% nous amènent à effectuer non

seulement une analyse globale mais aussi une analyse de sous-groupe pour les adénocarcinomes (n=25) et pour les carcinomes épidermoïdes (n=25). Les CBNPC « autres » n'ont pas été analysés en raison de la faiblesse de leur effectif. Les résultats énoncés ci-dessous sont à prendre avec une extrême prudence en raison de la faiblesse des groupes constitués et ce particulièrement pour la survie globale dès lors que s'il y a 14 décès dans la population étudiée, on en dénombre seulement 4 chez les adénocarcinomes.

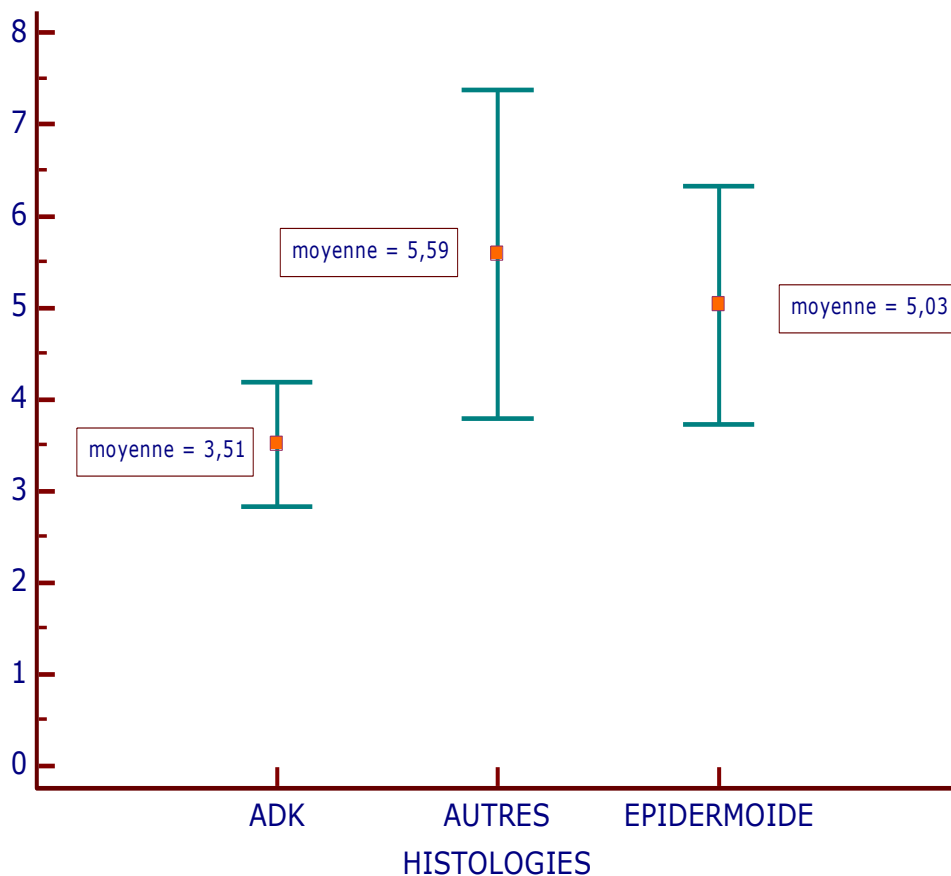


Figure 19 : Moyenne de ratio SUVmax en fonction de l'histologie.

SURVIE SANS RECIDIVE				
	Valeur seuil	p	HR	IC95%
Ratio SUVmax				
• Analyse globale	3,54	0,0171	3,09	1,40-6,82
• Adénocarcinomes	3,10	0,0303	6,32	1,65-23,55
• Epidermoïdes	5,50	0,0129	3,98	0,98-16,20
Ratio SUVmean50%				
• Analyse globale	2,08	0,0108	3,64	1,64-8,10
• Adénocarcinomes	2,08	0,0488	4,03	1,08-14,96
• Epidermoïdes	2,44	0,0087	5,98	1,81-19,74
Volume tumoral métabolique				
• Analyse globale	44	0,0818	2,21	0,67-7,24
• Adénocarcinomes	*	*	*	*
• Epidermoïdes	28,54	0,1058	2,56	0,72-9,11
SURVIE GLOBALE				
Ratio SUVmax				
• Analyse globale	4,20	0,0139	3,84	1,31-11,25
• Adénocarcinomes	3,19	0,0754	4,92	0,35-67,49
• Epidermoïdes	4,40	0,1310	3,19	0,79-12,79
Ratio SUVmean50%				
• Analyse globale	2,48	0,0072	4,28	1,44-12,70
• Adénocarcinomes	2,18	0,1410	4,65	0,62-34,68
• Epidermoïdes	2,48	0,0251	5,09	1,21-21,41
Volume tumoral métabolique				
• Analyse globale	10,88	0,03	4,51	1,56-13,02
• Adénocarcinomes	10,88	0,0965	**	**
• Epidermoïdes	29,12	0,1980	2,40	0,52-11,02

Tableau 9 : Analyse de sous-groupe.

*: modèle non prédictif en analyse ROC

** : pas de décès survenu dans le groupe adénocarcinomes avec VTM<10,88cm³

4.5 SUV et Ki67.

L'index de marquage par le ki-67 a pu être réalisé chez 19 patients pour une valeur moyenne de 33,4 +/- 27,6 %. Lors de l'analyse de régression linéaire, il apparaît une corrélation significative entre le ratio SUVmax sur la TEP-FDG et le dosage du ki-67 ($r = 0,6338, p < 0,0001$).

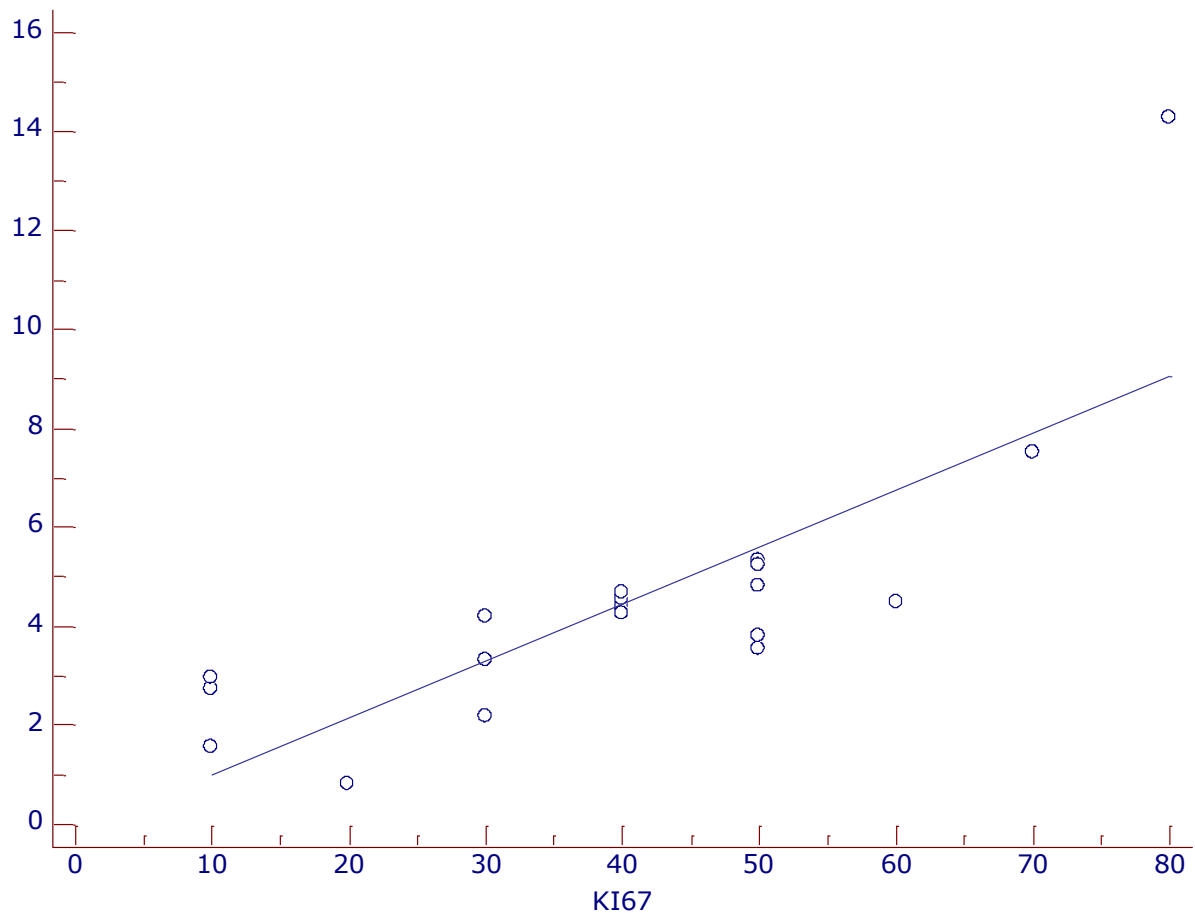


Figure 20 : Analyse de régression linéaire simple (abscisse = Ki67, ordonnée = ratioSUVmax).

5. DISCUSSION.

A ce jour, la tomographie par émission de positrons au $[^{18}\text{F}]$ fluorodéoxyglucose est une technique d'imagerie non invasive dont les intérêts reconnus sont multiples dans le cadre des CBNPC. Il supplante le scanner dans le diagnostic de malignité du nodule pulmonaire supra centimétrique (35, 110) et pour le bilan d'extension, locorégional, notamment au niveau médiastinal (37, 117-121)), et à distance (122-127), d'une tumeur bronchique prouvée. Cet examen est une étape obligatoire du bilan préopératoire de tout CBNPC (dès lors qu'il est considéré comme accessible à une résection chirurgicale sur les données de l'imagerie standard) évitant une thoracotomie sur cinq rendue inutile par le dépistage de stades avancés méconnus (141). Ce gain de précision dans la stadification préopératoire s'accompagne d'une augmentation de la survie globale (140) et donc l'utilisation de cet examen améliore le pronostic de façon indirecte.

Sur la population étudiée, le SUVmax ainsi que le SUVmean 50% de la tumeur primitive apparaissent comme des facteurs de pronostic de récurrence, non indépendants ; l'envahissement ganglionnaire restant le facteur prépondérant dans notre étude. Le risque de survenue d'une rechute, qui survient majoritairement dans les deux ans, est multiplié par 3,09

en cas de ratio SUVmax supérieur à 3,54 alors qu'il est multiplié par 3,64 lorsque le ratio SUVmean 50% dépasse 2,08. On dénombre 10 études concernant l'apport pronostique de la TEP-FDG uniquement dans le contexte des CBNPC de stade précoce (147-156). Elles ont toutes été publiées à partir de 2002 et concernent 66 (153) à 363 patients (152). Seule l'étude de Hanin et coll. publiée en 2008 (150) s'avère négative pour les stades II, bien qu'elle soit positive en survie globale pour les stades I. Dans la plupart de ces articles, il est retrouvé une association significative entre SUVmax et survie globale (147, 148, 150, 152, 153, 155, 156) bien que trois études retrouvent un lien entre l'augmentation de la fixation tumorale et la survie sans récurrence (149, 151, 154). La majorité de ces travaux donnent leur résultat sous forme de seuil de SUVmax mais les seuils divergent selon les études et ce pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, le SUV ne représente qu'une approximation grossière du métabolisme du glucose modifiée par un certain nombre de paramètres (glycémie au moment de l'examen, activité injectée, délai entre l'injection et l'acquisition, contexte infectieux sous-jacent). Cependant si l'on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles le SUV est toujours estimé avec la même méthode, une partie de la variabilité des biais est contrôlée et les mesures peuvent dès lors être considérées comme relativement fiables (108). Cependant, la définition -comme dans l'étude de Shiono et al. (153)- non pas d'une valeur brute de SUVmax mais d'un ratio (la fixation étant ici rapportée à la captation de [¹⁸F]-FDG au niveau du foie droit) nous semble intéressante. L'autre possibilité serait de ne pas définir une valeur « cut-off » mais de définir une augmentation du risque en fonction de l'augmentation de la captation du [¹⁸F]-FDG ce qui constitue originalité du travail de Agarwal et coll. (152) qui conclue que chaque doublement de SUV max déterminé sur TEP-TDM préopératoire est associé, pour ce qui est de la survie globale, à une augmentation du hazard ratio de 1,28.

La deuxième explication à ces différences de seuil provient de la population étudiée. L'équipe de Cerfolio a tout d'abord mis en évidence que le SUVmax de la tumeur primitive augmentait de façon significative avec le stade tumoral (170). Ces résultats sont cependant à nuancer, Vesselle et coll.(171) ayant démontré que cette relation disparaissait après correction de l'effet de volume partiel, ce facteur étant responsable d'une sous-estimation du SUV des tumeurs de petite taille. Même si ces résultats sont divergents, la définition d'un seuil pour les stades précoces (147, 148, 152) surestime la valeur « cut-off » des stades I mais, a contrario sous-estime celle des stades II et il paraît plus approprié de différencier les stades I et II comme dans l'étude d'Haninet coll. (150). Par ailleurs, il est clairement établi dans une étude prospective comprenant 178 patients qu'il existait un lien entre SUVmax et histologie ; la fixation étant plus faible pour les adénocarcinomes que pour les autres cancers bronchiques non à petites cellules (157). Deux équipes (147, 149) ont ainsi défini un seuil différent pour les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes ce qui semble logique au vu de ces constatations. Nos résultats en analyse de sous-groupe bien que statistiquement significatifs en terme de survie sans récurrence mais pas en terme de survie globale souffrent de la faiblesse des deux effectifs (25 patients chacun, 4 décès seulement dans le groupe adénocarcinomes) et constituent une des limites de notre travail.

Le ki-67 est un antigène nucléaire marqueur de prolifération cellulaire dont l'expression varie pendant le cycle cellulaire. L'utilisation de l'index de prolifération ou ki-67 comme facteur pronostic dans les CBNPC reste l'objet de discussions contrairement à d'autres pathologies comme le cancer du sein où il tient un rôle majeur dans la décision thérapeutique. Martin et coll. ont regroupé dans une méta-analyse 37 études (3983 patients) portant sur l'expression de ki-67 dans le CBNPC. Quarante-neuf pour cent des tumeurs exprimaient cette

protéine qui est alors apparue comme facteur de mauvais pronostic dans la survie de ces patients (87). En oncologie thoracique, dans la majorité des cas, cet index ne peut être mesuré sur la tumeur en totalité mais uniquement sur une biopsie ce qui implique des erreurs d'appréciation fruits de l'hétérogénéité tumorale. L'analyse de régression montre ici comme lors de l'étude de Vesselle et coll. (157), que le SUVmax tumoral est un excellent reflet du ki-67. Cette méthode présente, d'une part, l'avantage d'être non invasive et, d'autre part, permet une évaluation globale de la prolifération tumorale et de son éventuelle hétérogénéité. Dans le cas des stades précoces, un SUVmax bas, synonyme de prolifération lente, pourrait donc permettre de mieux sélectionner les indications de chimiothérapies adjuvantes, une tumeur à prolifération très lente étant peu chimiosensible.

L'autre possibilité serait d'utiliser le ratio SUVmax par une borne basse qui serait de bon pronostic. Ainsi, dans notre étude aucun patient ne présentant un rapport inférieur à 2,18 n'a récidivé et on dénombre 9 patients (soit 15,2% des patients ayant eu un traitement adjuvant) dont le ratio SUVmax est inférieur à ce taux dans le groupe des patients actuellement en rémission. Sans que ce seuil soit définitif, définir dans une grande étude prospective un rapport en-dessous duquel le taux de récurrence est très faible affinerait les indications de chimiothérapie adjuvante.

Le SUV max de la tumeur primitive, mesuré lors d'une TEP au [¹⁸F]-FDG, apparaît donc comme un facteur de pronostic prometteur mais dont la valeur ne pourra être confirmée que par une évaluation prospective, sur une population de patients large et homogène, et après avoir défini avec précision les valeurs seuils utilisées. La définition d'un rapport entre le SUVmax (ou le SUVmean 50%) et le SUVmax hépatique mesuré de façon standardisée apparaît plus intéressante pour définir un seuil reproductible commun aux différents centres utilisant la TEP. Cependant, d'autres biais potentiels ne sont pas contrôlés (glycémie au moment de l'examen, activité injectée, délai entre l'injection et l'acquisition) et nuancent les résultats.

Bien que moins étudié que le SUVmax, le SUVmean50% (153) le VTM (159) sont considérés dans deux études comme des facteurs pronostiques de survie (globale et sans récurrence). Dans notre travail, seul le VTM n'est pas prédictif de survie sans récurrence ($p=0,0818$) bien qu'il existe une tendance forte en ce sens. Il faut toutefois souligner qu'à ce jour il n'y a pas de données permettant de définir si la SUVmean 50% est plus prédictive que la SUVmean70%. Par ailleurs, le calcul du VTM est établi à partir d'un seuil de SUV (en pourcentage du SUVmax ou en valeur absolue) qui n'est pas standardisé. L'utilisation d'un pourcentage du SUVmax, utilisée ici, présente certains inconvénients : le calcul du VTM d'une tumeur de SUVmax faible est rendu difficile par l'hypermétabolisme physiologique des structures adjacentes alors que pour une tumeur définie par un SUVmax fort, ce VTM sous-estime le volume tumoral réel.

Enfin, nous notons qu'aucune des données métaboliques n'est significative en analyse multivariée. Si cette conclusion nécessite confirmation dans de plus grandes populations, le ratio SUVmax, le ratio SUV mean 50% et le VTM pourraient s'intégrer dans un score incluant les autres facteurs pronostiques retrouvés en analyse univariée qui définirait au mieux les patients chez qui un traitement adjuvant serait indiqué.

En analyse univariée, d'autres facteurs pronostics semblent significatifs. L'envahissement ganglionnaire reste dans notre étude le principal facteur pronostic de survie globale et sans récurrence ce qui souligne l'importance du N au-delà du T dans les CBNPC de stade II comme dans l'étude de Nia et coll. publiée en 2005 (78) mais ceci peut aussi être du à

une trop grande proportion de tumeurs pT2 (n=42, 71%). Notre travail évaluant l'intérêt pronostique de la TEP en préopératoire, nous nous sommes intéressés à son apport quant à l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire N1. Lors de l'analyse des ganglions hilaires (groupe 10), le TEP-FDG se montre performant puisque sa sensibilité est de 90% (18 ganglions détectés sur 20 envahis histologiquement) pour une spécificité de 95% (1 ganglion considéré comme envahi à tort sur les 20 patients pN0). Ceci est nettement moins le cas lors de l'analyse des autres patients classés N1 (groupe 11 à 14) pour lesquels la spécificité est de 100% mais la sensibilité chute à 36,9% (7 envahissements ganglionnaires suspectés par l'examen pour 19 ganglions métastatiques). L'analyse métabolique des adénopathies constitue une des faiblesses de notre étude car il aurait pu être intéressant d'évaluer l'intérêt pronostic du SUV ganglionnaire N1 ou d'évaluer l'intérêt du « PET predictive ratio » (PPR correspondant au rapport entre la SUVmax ganglionnaire et la SUVmax tumorale) qui n'a été étudié que dans le cadre de l'envahissement N2. Deux études (168, 169) ont évalué sa reproductibilité afin de préjuger d'un envahissement métastatique ganglionnaire de type N2. Pour l'étude de Cerfolio et coll. (168) incluant 239 patients (14 centres) un PPR supérieur à 0,56 alors que pour Iskender et coll. (169) le seuil de PPR le plus discriminant est de 0,57 (178 patients, 4 centres).

Pour ce qui est des données histologiques, la taille tumorale apparaît dans certaines études (172, 173) comme un facteur de pronostic indépendant. L'analyse des 59 tumeurs chez ces patients de stade II ne permet d'en dégager une quelconque valeur pronostique, une taille supérieure à 3 cm n'étant pas retenue comme significative. Concernant les embols vasculaires et des engainements périnerveux, les données dans la littérature sont controversées (82), cependant il existe clairement une tendance, particulièrement marquée pour les embols vasculaires (p respectivement à 0,0676 et 0,0525 en terme de survie globale et de survie sans récurrence).

Il n'y a pas de lien entre type histologique et pronostic, les adénocarcinomes n'apparaissent pas comme étant de meilleure survie globale (p=0,3388). Les études sur le sujet sont toutefois divergentes, certaines (172) –sans être exhaustif– retrouvent une augmentation significative de la survie dans le sous-groupe des adénocarcinomes alors que d'autres (173) ne constatent aucune corrélation entre histologie et survie globale.

D'un point de vue clinique, l'âge ne peut être considéré comme un facteur pronostic que ce soit en terme de survie sans récurrence ou en terme de survie globale contrairement au PS dont le rôle pronostic est classiquement reconnu. Sur le plan biologique, un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL est un facteur significatif en terme de survie globale lors de l'analyse univariée, conclusion déjà retrouvée dans la littérature (80). Il est possible que l'étiologie de cette anémie ait un impact car dans ce contexte, une anémie carencielle n'a probablement pas la même signification qu'une anémie inflammatoire. Ce résultat est donc sujet à caution puisque nous n'avons pas pu individualiser les causes d'anémie dans notre étude.

CONCLUSION.

Le SUVmax et le SUVmean50% reflètent l'activité de la tumeur primitive et sont des facteurs significativement corrélés à la survie sans récurrence et la survie globale mais de façon non indépendante. Le volume tumoral métabolique est dans notre étude significativement prédictif de survie globale mais pas de survie sans récurrence même s'il existe une tendance nette, qui reste non significative.

L'utilisation du SUV hépatique afin d'établir un ratio paraît prometteuse pour définir une valeur utilisable de façon multicentrique. Il est probable, d'une part, qu'il n'existe pas de valeur seuil fixe et définitive mais plutôt toute une zone de transition dans laquelle le pronostic s'aggrave parallèlement à l'augmentation de fixation du [¹⁸F]-FDG et d'autre part, que cette zone est à pondérer en fonction, de l'histologie et du degré de différenciation notamment pour les adénocarcinomes.

Enfin, l'interprétation de ces données non pas de façon individuelle mais à l'intérieur d'un score incluant tous les facteurs pronostiques dans une étude prospective de plus grande envergure pourrait permettre de définir au plus près les patients qui bénéficient réellement d'une chimiothérapie adjuvante.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS des tumeurs bronchopulmonaires (2011).

Tumeurs épithéliales malignes

- carcinome épidermoïde
- papillaire
- à cellules claires
- à petites cellules
- basaloïde
- carcinome à petites cellules
- carcinome à petites cellules combiné
- adénocarcinome à invasion minimale
- adénocarcinome invasif
 - Prédominance lipidique (ancien CBA non mucineux)
 - Prédominance acineuse
 - Prédominance papillaire
 - Prédominance micropapillaire
 - Prédominance solide
- adénocarcinome mucineux à prédominance lépidique (ancien CBA mucineux)
- adénocarcinome colloïde
- adénocarcinome entérique
- adénocarcinome foetal (bas et haut grade)
- cystadénocarcinome mucineux
- adénocarcinome à cellules indépendantes
- adénocarcinome à cellules claires
- carcinome à grandes cellules
- carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné
- carcinome basaloïde
- carcinome de type lympho-épithélial
- carcinome à cellules claires
- carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde
- carcinome adénosquameux
- carcinome sarcomatoïde
- carcinome pléomorphe
- carcinome à cellules fusiformes
- carcinome à cellules géantes
- carcinosarcome
- blastome pulmonaire
- tumeur carcinoïde
- carcinoïde typique
- carcinoïde atypique
- carcinome de type carcinome des glandes salivaires
- carcinome mucoépidermoïde

- carcinome adénoïde kystique
- carcinome épithélial-myoépithélial

Lésions pré-invasives

- carcinome épidermoïde in situ
- hyperplasie adénomateuse atypique
-
- hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines

Tumeurs épithéliales bénignes

- papillomes
- papillome malpighien
- exophytique
- inversé
- papillome glandulaire
- papillome mixte malpighien et glandulaire
- adénomes
- adénome alvéolaire
- adénome papillaire
- adénome de type glande salivaire
- adénome des glandes muqueuses
- adénome pléomorphe
- autres
- cystadénome mucineux

Tumeurs mésoenchymateuses

- hémangioendothéliome épithélioïde
- angiosarcome
- blastome pleuropulmonaire
- chondrome
- tumeur myofibroblastique péribronchique congénitale
- lymphangiomatose diffuse pulmonaire
- tumeur myofibroblastique inflammatoire
- lymphangioléiomyomatose
- sarcome synovial
- monophasique
- biphasique
- sarcome de l'artère pulmonaire
- sarcome de la veine pulmonaire

Tumeurs lymphoprolifératives

- lymphome B de la zone marginale de type malt
- lymphome B diffus à grandes cellules
- granulomatose lymphomatoïde
- histiocytose langerhansienne

Tumeurs rares

- hamartome
- hémangiome sclérosant
- tumeur à cellules claires
- tumeurs germinales
- tératome mature
- tératome immature
- autres tumeurs germinales
- thymome intra-pulmonaire
- mélanome

Tumeurs métastatiques

Annexe 2 : Recommandations de 2011 de l'Institut National du Cancer pour le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules.

BILAN DIAGNOSTIQUE :

Toute suspicion de cancer du poumon nécessite un bilan diagnostique dans les meilleurs délais.

IMAGERIE :

- Radiographie de thorax (face et profil)
- TDM thoracique avec injection si radiographie suspecte (en cas de forte suspicion : coupes abdominales)
- Une imagerie normale n'élimine pas le diagnostic. En cas de forte suspicion : bronchoscopie souple indiquée

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique. Une analyse histologique (biopsie) doit être préférée à un examen cytologique lorsqu'elle est réalisable.

Techniques de prélèvement :

- Bronchoscopie souple en cas de tumeur centrale
- Ponction transpariétale à discuter en cas de tumeur périphérique non accessible à la bronchoscopie
- Plus rarement, le recours à d'autres voies d'abord peut être nécessaire

Pour tout carcinome non à petites cellules non épidermoïde, en cas de patient présentant une tumeur localement avancée ou métastatique, du matériel tumoral (biopsie, cytobloc) doit être envoyé à la plateforme de génétique moléculaire dont relève le centre :

- pour recherche de mutation du gène EGFR1, en cas de traitement prévu par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (en référence aux indications réglementairement prévues pour les produits concernés).
- pour analyses complémentaires des biomarqueurs émergents, effectuées dans le cadre du programme INCa 20112 (recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA, translocation EML4-ALK)

MARQUEURS TUMORAUX :

Les marqueurs tumoraux sériques ne doivent pas être dosés pour le diagnostic de cancer du poumon.

BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension doit dater de moins de 6 semaines avant l'initiation du traitement.

TUMEUR ACCESSIBLE À UN TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

Évaluation du statut tumoral (T) :

- TDM thoracique avec injection
- Bronchoscopie souple avec biopsies des éperons adjacents
- IRM thoracique si tumeur de l'apex
- Échographie cardiaque endo-oesophagienne si doute sur une atteinte atriale

Évaluation du statut ganglionnaire (N) :

- TEP-TDM
- Exploration médiastinale avec biopsie en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal ou encore en cas de tumeur centrale, de doute sur un envahissement hilair ou de ganglions > 16 mm à la tomодensitométrie et de faible fixation de la tumeur :
- Examen de référence : médiastinoscopie cervicale
- Alternative : technique mini-invasive (ponction-biopsie transbronchique avec ou sans échoguidage, transoesophagienne échoguidée ou transthoracique). La médiastinoscopie est alors indiquée si examen non contributif

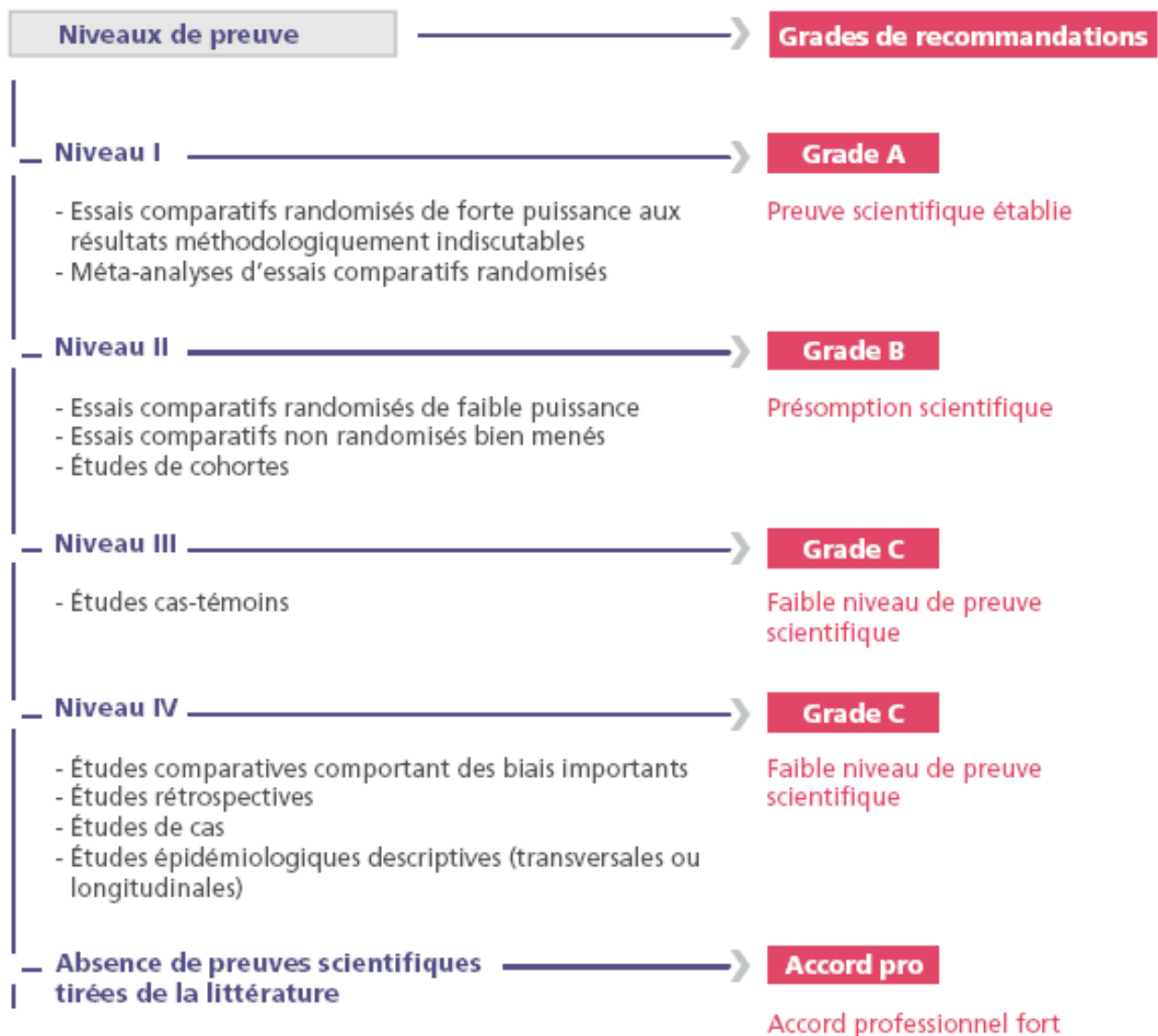
Évaluation du statut métastatique (M) :

- Imagerie cérébrale systématique (TDM avec injection ou IRM)
- TEP-TDM
- Confirmation anatomopathologique de toute métastase susceptible de modifier le traitement

TUMEUR NON ACCESSIBLE À UN TRAITEMENT LOCORÉGIONAL

- TEP-TDM non indiquée
- Imagerie cérébrale à discuter
- Si signes d'appel : examens complémentaires réalisés selon l'incidence thérapeutique attendue

Annexe 3 : Niveaux de grade des recommandations.



Annexe 4 : Score de performance de l’OMS.

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

BIBLIOGRAPHIE

- (1) InVS, Nouvelles données concernant l'épidémiologie des cancers (2011).
- (2) Baulieu J, Mundler O.: Activité des services de médecine nucléaire face aux grands enjeux de santé publique en France, *Médecine Nucléaire*. 32 (2008) 620-622.
- (3) Travis WD, Coldby T V, Shimosato Y, Corrin B, Brambilla E, Sobin LH, and pathologist from 14 other countries : WHO/IASCL classification of lung and pleural tumors 1999.
- (4) Mascaux C. : Cancérogénèse bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2008. Vol 25, N° 8-C2.
- (5) Lam S, MacAulay C, LeRiche JC, Palcic B : Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000 ; 89 : 2468-73.
- (6) Auerbach O, Hammond C, Garfinkel L : Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking 1955-1960 vs 1970-1977. *N Eng J Med* 1979 ; 300 : 381-6.
- (7) Saccomanno G, Saunders RP, Archer VE, Auerbach O, Kuschner M, Beckler PA : Cancer of the lung : the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. *Acta Cytol* 1965 ; 9 : 413-23.
- (8) Pasic A, Vonk-Noordegraaf A, Risse EK, Postmus PE, Sutedja TG : Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients. *Lung Cancer* 2003 ; 41 : 295-301.
- (9) Thiberville L, Payne P, Vielkinds J, LeRiche J, Horsman D, Nouvet G, Palcic B, Lam S : Evidence of cumulative gene losses with progression of premalignant epithelial lesions to carcinoma of the bronchus. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 5133-9.
- (10) Bota S, Auliac JB, Paris C, Metayer J, Sesboue R, Nouvet G, Thiberville L : Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1688-93.
- (11) Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van VE, Vonk NA, Risse EJ, Postmus PE, Sutedja TG : The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 537-43.
- (12) Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink HK, Harris CC : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. *IARC Press* : Lyon 2004.
- (13) Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. : International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory societyinternational multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011 ; 6 (2) : 244-85.
- (14) INVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010.
- (15) Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F : Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008 ; 56 :159-75.
- (16) L. Thiberville, C. Paris, Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs, *EMC - Pneumologie 1* (2004) 7-18.
- (17) Boffeta P, Autier Ph, Bonniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, Masse R, de Thé G, Valleron AJ, Monier R, Tubiana M : An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occ Environ Med* 2010 ; 52 : 399-406.

- (18) Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) 2004. Enquête sur la prévalence du tabagisme en France en décembre 2003.
- (19) Hill C., Laplanche A : Tabagisme et mortalité. *BEH* 2003 ; 22-23 : 98-100.
- (20) Dubois G, Cornuz J : Prevention of air pollution by indoor tobacco smoke in France. *Rev Med Suisse* 2006 ; 28 : 1678.
- (21) Guérin S, Hill C : Epidémiologie et prévention des cancers. IGR Octobre 2010.
- (22) Bjartveit K, Tverdal A : Healthy consequences of smoking. *Tob Control* 2005 ; 22-23 : 315-20.
- (23) Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, Straif K : Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007 ; 9 : 545-51.
- (24) Taylor D, Hasselblad V, Henley J, Thun M, Sloan F : Benefits of smoking cessation for longevity. *Am J Public Health* 2002 ; 92 : 990-6.
- (25) Knoke J, Burns D, Tnun M : The change in excess risk of lung cancer attributable to smoking following cessation : an examination of different analytic approaches using CPS-I data. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 207-19.
- (26) Office français de prévention du tabagisme, Association Française de Chirurgie, Société Savante d'Anesthésie et de Réanimation : Tabagisme péri-opératoire. Conférence d'experts. 23 septembre 2005.
- (27) Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdotir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K : Occupation and cancer – follow-up of 15 millions people in five nordic countries. *Acta Oncol* 2009 ; 48 : 646-790.
- (28) M.S. Tockman, N.R. Anthonisen, E.C. Wright, M.G. Donithan, Airways obstruction and the risk for lung cancer, *Ann. Intern. Med.* 106 (1987) 512-518.
- (29) B. Milleron, Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire, *Revue De Pneumologie Clinique.* 60 (2004) 11-15.
- (30) Patz E, Goodman P, Bepler G : Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1627-33.
- (31) The National Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomography screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409.
- (32) Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 593-602.
- (33) Rush VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P : members of IASLC staging committee ; The IASLC lung cancer staging project : a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 568-77.
- (34) Postmus PE, Brambilla E, Chansky Y, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, Yokomise H : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for revision of the M descriptors in the seventh edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 686-693.
- (35) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzack CE, Owens DK : Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions : a meta-analysis. *JAMA* 2001 ; 285 :914-24.
- (36) Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC ; Non invasive staging of non-small cell lung cancer : a review of the current evidence. *Chest* 2003 ; 123 : 137S-46S.
- (37) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Owens DK : Test performance of positron emission tomography and computered tomography for mediastinal staging in patients with on-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 879-92.

- (38) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, Mc Crory D, Toloza E, Detterbeck F : Noninvasive staging of non-small cell lung cancer : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 : 178S-201S.
- (39) Thomas P : Chirurgie du cancer broncho-pulmonaire : recommandations de la SFCTCV. *Rev Mal Respir Actualités* 2009 ; 359-64.
- (40) Decker G, De Leyn P : Le bilan pré-opératoire du cancer bronchique : le point de vue du chirurgien. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 635-650.
- (41) Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT, Carter MJ, Finucane KE : Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 902-10.
- (42) Ferguson MK, Little L, Rizzo L, Popovich KJ, Glonek GF, Leff A, Manjoney D, Little AG : Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 96 : 894-900.
- (43) Bolliger CT, Soler M, Stultz P, Grädel E, Müller-Brand J, Elsasser S, Gonon M, Wyser C, Perruchoud AP : Evaluation of high-risk lung resection candidates : Pulmonary haemodynamics versus exercise testing. *Respiration* 1994 ; 61 : 181-6.
- (44) American Thoracic Society / European Respiratory Society : Pretreatment Evaluation of Non-Small-Cell-Lung-Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 320-32.
- (45) British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party : Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001 ; 56 : 89-108.
- (46) Brutsche MH, Spiliopoulos A, Bolliger CT, Licker M, Frey JG, Tschopp JM : Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 828-32
- (47) Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM : The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003 ; 123 : 105S-114S
- (48) Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, Pairolero PC : Pneumonectomy for malignant disease : Factors affecting early morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 1076-82.
- (49) Wyser C, Stultz P, Soler M, Tamm M, Muller-Brand J, Habicht J, Perruchoud AP, Bolliger CT : Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1450-6.
- (50) Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS : Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 : 260-5.
- (51) Yan TD et al. : Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2553-62.
- (52) West D, Rashid S, Dunning J : Does video-assisted thoracoscopic lobectomy produce equal cancer clearance compared to open lobectomy for non-small cell lung carcinoma of the lung ? *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2007 ; 6 : 110-6.
- (53) Darling GE, Abdurahman A, Yi QL, Johnston M, Waddell TK, Piere A, Keshavjee S, Ginsberg R : Risk of a right pneumonectomy : role of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79 : 433-7.
- (54) Massard G, Dabbagh A, Dumont P, Kessler R, Roeslin N, Whilm JM, Morand G : Are bilobectomies acceptable procedures ? *Ann thorac Surg* 1995 ; 60 : 640-5.

- (55) Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH Jr, Singh D, Macherey R, Bartley S, Santucci T : Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 228-33.
- (56) Ginsberg RJ : Preoperative assessment of the thoracic surgical patients ; a surgeon's view point. *Philadelphia Churchill Livingstone* 2002. 43-50.
- (57) Mark Shapiro, Todd S. Weiser, Juan P. Wisnivesky, Cynthia Chin, Michael Arustamyan, BA,b and Scott J. Swanson : Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for patients with small stage I lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009 ; 137 : 1388-93.
- (58) Dautzenberg B, Riquet M, Trosini-Desert V : Le contrôle du tabagisme périopératoire : un défi pour les pneumologues. *Rev mal Respir* 2005 ; 22 : 1085-9.
- (59) Berrisford RG, Sabenathan SS, Mearns AJ, Bickford-Smith PJ : Pulmonary complications of lung resection : the effect of continuous extra-pleural intercostal nerve block. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990 ; 4 : 407-11.
- (60) Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, Zielinski M, Lerut T, Weder W : ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 30 : 787-92.
- (61) PORT méta-analysisistrialists Group : Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised trials. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-63.
- (62) Berghmans T : Cancers bronchiques non à petites cellules résécables : chimiothérapie (néo)adjuvante. *Rev Mal Respir Actualités* 2008 ; 8 : 72-78.
- (63) Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH : A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1217-22.
- (64) Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower Nh, Milroy R, Parmar MK, Rudd RM, Spiro SG : Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer : the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 26 : 173-82.
- (65) Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, Martelli L, Clerici M, Cagnetti F, Tonato M : Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1453-61.
- (66) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP and Vansteenkiste J: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 : 350 : 351-360.
- (67) Arriagada R, Dunant A, Pignon JB, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Pechoux C, Pirker R : Long term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 35-42.
- (68) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ : Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 719-27
- (69) Kari H, Ichinoe Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, Watanabe Y, Wada H, Tsuboi M, Hamajima N : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1713-21

- (70) Strauss GM, Hendon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR : Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer : CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study groups. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5043-51
- (71) Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Jhnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallières E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Sheperd F : Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2589-97.
- (72) Milleron B, Gounant V, Crequit P, Epaud C, Lavolé A : Place des traitements adjuvants et néo-adjuvants dans les cancers non à petites cellules de stade précoce. *Rev Mal Respir Actualités* ; 2010 : 161-66.
- (73) Pignon JP, Trbodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Sheperd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Le C Chevalier T : Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3552-9.
- (74) Strauss GM, Hendon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR : Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer : CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study groups. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5043-51.
- (75) Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC : DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 983-91.
- (76) I. Martel-Lafay, P. Fournieret, M. Ayadi, O. Brun, F. Buatois, C. Carrie, A. Chilles, L. Claude, G. Cottin-Durrleman, F. Farsi, P. Fournel, B. Mongodin, I. Pouchard, V. Balestrière, J.P. Suchaud. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie* 13 (2009) 55–60.
- (77) Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P : Smoking and lung cancer survival. The role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004 ; 125: 27-37.
- (78) Nia PS, Weyler J, Colpaert C, et al. : Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005 ; 47: 351-9
- (79) Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P : Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003 ;103: 792-802.
- (80) Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G : Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. A systematic, quantitative review. *Cancer* (2001) ; 91: 2214-21.
- (81) Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. : Cyfra 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer : results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* (2004) ; 90 (11) : 2097-105.
- (82) Rigau V, Molina T, Chaffaud C, et al. : Blood vessel invasion in resected non small cell lung carcinomas is predictive of metastatic occurrence. *Lung Cancer* (2002) ; 38: 169-76.
- (83) Saintigny P, Le Pimpec-Barthes F, Bernau- din JF : Micrométastases et cancers bronchiques non à petites cellules. *Rev Mal Respir* (2004) ; 21: 105-16.

- (84) Osaki T, Oyama T, Gu C-D, et al. : Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2002) ; 20: 2930-6.
- (85) Betticher DC, Schmitz SFH, Tötsch M, et al. : Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIpN2 non-small-cell lung cancer : a multicenter phase I trial. *J Clin Oncol* (2003) ; 21: 1752-9.
- (86) Bréchet JM, Molina T, Theobald S, et al. : 2000 Standards, Options et Recommendations for prognostic value of oncogenes and tumor suppressor genes in non small cell lung cancer. *Bull Cancer* (2002) ; 89: 857-67.
- (87) Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, Lafitte J-J, Sculier J-P : Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004 December 13; 91(12): 2018-2025.
- (88) Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, et al. : Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER2/ neu, and bcl-2 in stage I non-small-cell lung cancer. *Hum Pathol* (2002) ; 33: 105-10.
- (89) Meert AP, Martin B, Paesmans M, et al. : The role of HER2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature. *Br J Cancer* (2003) ; 89: 959-65.
- (90) Bunn PA Jr, Helfrich B, Soriano AF, et al. : Expression of HER2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* (2001) ; 7: 3239-50.
- (91) Junker K, Stachetzki U, Rademacher D, et al. : HER2/neu expression and amplification in non-small cell lung cancer prior to and after neoadjuvant therapy. *Lung Cancer* (2005) ; 48: 59-67.
- (92) Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. : Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* (2005) ; 15: 3-4.
- (93) Gregorc V, Ludovini V, Darwish S, et al. : Relevance of p53, bcl-2 and Rb expression on resistance to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2003) ; 39: 41-8.
- (94) Harada T, Ogura S, Yamazaki K, et al. : Predictive value of expression of p53, bcl-2 and lung resistance-related protein for response to chemotherapy in non-small cell lung cancers. *Cancer Sci* (2003) ; 94: 394-9.
- (95) Monzo M, Rosell R, Sanchez JJ, et al. : Paclitaxel resistance in non-small-cell-lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* (1999) ; 17: 1786-93.
- (96) Dumontet C, Isaac S, Souquet PJ, et al. : Expression of class III beta tubulin in non-small cell lung cancer is correlated with resistance to taxane chemotherapy. *Bull Cancer* (2005) ; 92: E25-30.
- (97) Seve P, Lai R, Ding K, Winton T, Butts C, Mackey J, Dumontet C, Dabbagh L, Aviel-Ronen S, Seymour L, Whitehead M, Tsao MS, Sheperd FA, Reiman T : Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer : analysis of NCIC JBR 10. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 994-9.
- (98) Olausson K, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper H, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC : DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and

- Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* (2006) ; 335(10) : 983-991.
- (99) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Harselat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* (2004) ; 350 : 2129-39.
- (100) Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. : Erlotinib versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): 476s, abstr 7503.
- (101) Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, Bepler G, Sanchez JJ, Camps C, Provencio M, Isla D, Taron M, Diz P, Artal A : Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 1318-25.
- (102) Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, Lord RV, Bepler G, Novello S, Cooc J, Crino L, Sanchez JJ, Taron M, Boni C, De Marinis F, Tonato M, Marangolo M, Gozzelino F : Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003 ; 22 : 3548-53.
- (103) Bepler G, Kusmartseva J, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, Simon G : RRM1 modulated *in vitro* and *in vivo* efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4731-7.
- (104) Baulieu JL, Mundler L : Activité des services de médecine nucléaire face aux grands enjeux de santé publique en France. *Méd Nuc* 2008; 32 : 620-2.
- (105) Vuillez JP. Métabolisme glucidique des cellules tumorales: conséquences pour l'utilisation de radio-pharmaceutiques analogues du glucose. *Med Nucl IFM*. 1998 ; 22 : 9-29.
- (106) Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang XM ?, Xu L, Murakami M, et al. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [¹⁸F]FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1778-85.
- (107) Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallières E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 3837-44.
- (108) Buvat I. : Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire* 2007 ; 31 : 165-172.
- (109) Tredaniel J. : Le cancer du poumon. Paris : Masson ; 2004. ISBN : 2-294r-r01435-9.
- (110) Gambhir SS, Czemin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. : A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001 ; 42(Suppl. 5):1S-93S.
- (111) Kamel E.M, Jichlinski P, Prior J.O, Meuwly J, Delaloye J, Vaucher L et al. : Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J. Nucl. Med*. 2006 ; 47 : 1803-1807.
- (112) Sun S.S, Chen T.C, Yen R.F, Shen Y.Y, Changlai S.P, Kao A : Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res*. 2001 ; 21 : 2957-2961.
- (113) Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T et al. : Optimized contrast-enhanced CT protocols for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT: technical aspects of single-phase versus multiphase CT imaging. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 470-476.

- (114) Xiu Y, Bhutani C, Dhurairaj T, Yu JQ, Dadparvar S, Reddy S et al. : Dual-time point FDG PET imaging in the evaluation of pulmonary nodules with minimally increased metabolic activity. *Clin Nucl Med* 2007 ; 32 :101-5.
- (115) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL : Metastases from non-small cell lung cancer : mediastinal staging in the 1990s, meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999 ; 213 :530-6.
- (116) Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel E.M, Koro S, Seifert B et al. : Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed toography. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2500-7.
- (117) Toloza E.M, Harpole L, Mc Crory DC : Non invasive staging of non-small cell lung cancer : A review of the current evidence. *Chest* 2003 ; 123 :13S-46S.
- (118) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A : Lymph Node staging in non-small cell lung cancer with FDGPET scan : a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 :2142-9.
- (119) Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH : Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positon emission tomography. *N Engl J Med* 2000 ; 343 :254-61.
- (120) De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS : The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvment : a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29 :26-9.
- (121) Verhagen AF, Bootsma GP, Tian-Heijnen VC, Van der Wilt GJ, Cox AL : FDG-PET in staging lung cancer : how does it change the algorithm? *Lung cancer* 2004 ; 127 : 1087-92.
- (122) Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen F : F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinoma : powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001 ; 92 : 886-95.
- (123) Dizendorf EV, Baumert BG, Von Schulthess GK, Lutolf UM, Steinert HC : Impact of whole body 18F-FDGPET on staging and managing patients for radiation therapy. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 24-9.
- (124) Gontier E, Vaylet F, Bornardel G, Mantzarides M, Salles Y, Guigay J, et al. La TEP-FDG et les métastases distales des cancers bronchiques. *Rev Pneumol Clin* 2005 ; 61 : 248-57.
- (125) Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 32-7.
- (126) Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P et al. : Evaluation of pleural disease with 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography imaging. *Chest* 2004 ; 125 : 489-93.
- (127) Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Withofs N, Bury T, Hutsinx R et al. The contribution of positron emission tomography in pleural disease. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 129-38.
- (128) Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y et al. : Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1432-41.
- (129) Vanuystel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W et al. : The impact of (18)Ffluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography

- (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000 ; 55 : 317-24.
- (130) Wahl R.L, Jacene H, Kasamon Y, Lodge M.A : From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009 ; 55 : 122S-150.
- (131) Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. : New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 ; 45 : 228-247.
- (132) De Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in non-small cell lung cancer : a systematic review. *Cancer* 2007 ; 110 : 1654-64.
- (133) Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M, Papachristou I, Toepelt K, Draube A, Heukamp L, Buettner R, Ko YD, Ullrich RT, Smit E, Boellaard R, Lammertsma AA, Hallek M, Jacobs AH, Schlesinger A, Schulte K, Querings S, Stoelben E, Neumaier B, Thomas RK, Dietlein M, Wolf J. : Early Prediction of Nonprogression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib By Using [18F]Fluorodeoxyglucose and [18F]Fluorothymidine Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol* 2011; 29 : 1701-1708.
- (134) Cerfolio RJ Bryant AS, Ojiha B : Restaging patients with N2 (stage IIIA) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy : a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ; 131 : 1229-35.
- (135) De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, Lerut T, Coosemans W, Decker G et al. : Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer : a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 :3333-9.
- (136) Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R et al. : Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 :97-106.
- (137) Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH et al. : Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995 ; 36 :788-93.
- (138) Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Mc Kenzie AF, Matthews JP et al. : The utility of (18) F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy : impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 1605-13.
- (139) Hellwig D, Groschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestlé U, Scharfers HJ et al. : Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 ; 33 : 13-21.
- (140) MacManus M, Hicks RJ : The use of positron emission tomography (PET) in the staging/evaluation, treatment, and follow-up of patients with lung cancer : a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 1298-306.
- (141) Subedi N, Scarbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF : The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2008.
- (142) Sloka JS, Hollett PD, Mathews M : Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada. *Med Sci Monit* 2004 ; 10 :73-80.

- (143) Nguyen VH, Peloquin S, Lacasse Y : Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec. *Can Respir J* 2005 ; 12 : 19-25.
- (144) Spiro SG, Buscombe J, Cook G, Eisen T, Gleeson F, O'Brien M et al. : Ensuring the right Pet scan for the right patient. *Lung Cancer* 2008 ; 59(1) : 48-56.
- (145) Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C et al. : Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 6-12.
- (146) Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Roelandts M, Scherpereel A, et al. : Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5(5) : 612-9.
- (147) Kim YS, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ, Kim YD, Lee MK : Prediction of survival and cancer recurrence using F-18 FDH PET/CT in patients with surgically resected early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2011 ; 58(3) : 245-250.
- (148) Casali C, Cucca M, Rossi G, Barbieri F, Iacuzio L, Bagni B, Uliano M : The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Lung Cancer* 2010 ; 69(2) : 187-93
- (149) Um SW, Kim H, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Choi JY, Han J, Lee KS, Kim J : Prognostic value of 18F-FDG uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 Nov; 4(11):1331-6.
- (150) Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, Poncelet AJ : Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2008 ; 33(5) :819-23.
- (151) Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, Shriki J, Meyers BF, Zoole J, Gao F, Dedhshti F, Patterson A : Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 130-4.
- (152) Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CY : Revisiting the prognostic value of preoperative (18)F-fluoro-2-deoxyglucose((18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 691-8.
- (153) Shiono S et al. : Positron emission tomography for predicting recurrence in stage I lung adenocarcinoma : standardized uptake value corrected by mean liver standardized uptake value. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 (en attente de publication)
- (154) De Jong WK, Van Der Heijden HF, Pruijm J, Dalesio O, Oyen WJ, Groen HJ : Prognostic value of different metabolic measurements with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in resectable non-small cell lung cancer: a two-center study. *J Thorac Oncol* 2007, 2(11) :1007-12.

- (155) Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T et al. : 18 F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2002 ; 43 :39-45.
- (156) Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe Ken-ichi et al. : Prognostic significance of 18 F-FDG uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 2006 ; 107 (10) : 2468-73.
- (157) Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt Rodney, Jordan D, Valliere E : Relation between non-small cell lung cancer FDG uptake at TEP, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol* 2008 ; 3 : 971-978.
- (158) Na II, Cheon GJ, Choe DH, Byun BH, Kang HJ, Koh JS et al. : Clinical significance of (18)F-FDG uptake by N2 lymph nodes in patients with resected stage IIIA N2 non-small cell lung cancer : a retrospective study. *Lung Cancer* 2008 ; 60 : 69-74.
- (159) Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, et al. : Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 328-33.
- (160) Lee KH, Lee SH, Kim DW, Kang WJ, Chung JK, Im SA et al. : High fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer on platinum-based combination chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 4232-6.
- (161) Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE et al. : Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography : new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3255-63.
- (162) Sachs S, Bilfinger TV, Komaroff E, Franceschi D : Increased standardized uptake value in the primary lesion predicts nodal or distant metastases at presentation in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005 ; 6 : 310-3.
- (163) Li M, Liu N, Hu M, Shi F, Yuan S, Zhang P et al. : Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 63 : 383-6.
- (164) Ogawa J, Inoue H, Koide S. Glucose-transporter-type-I-gene amplification correlates with sialyl-Lewis-X synthesis and proliferation in lung cancer. *Int J Cancer*. 1997 ; 74 : 189-92.
- (165) Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, et al. : FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma : correlation with histopathologic features. *Nucl Med Commun*. 2000 ; 21 : 707-14.
- (166) Paquet N, Albert A, Foidart J, Hustinx R : Within-patients variability of 18 F-FDG: standardized uptake value in normal tissue. *J Nucl Med* 2004 ; 45: 784-8.
- (167) Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie. *Revue D'Épidémiologie Et De Santé Publique* 2008 ; 56 : S121-S148.
- (168) Cerfolio RJ, Bryant A : Ratio of the Maximum Standardized Uptake Value on FDG-PET of the Mediastinal (N2) Lymph Nodes to the Primary Tumor May Be a Universal Predictor of Nodal Malignancy in Patients With Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83 : 1826-1830
- (169) Iskender I, Kadioglu S.Z, Kosar A, Atasalihi A et al. : Is there any maximum standardized uptake value variation among positron emission tomography scanners for mediastinal staging in non-small cell lung cancer ? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2011 ; 12 : 965-969.
- (170) Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. : The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2005; 130: 151-9.

- (171) Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Takasugi JE, Lalani T et al. Relationship between non-small cell lung cancer fluorodeoxyglucose uptake at positron emission tomography and surgical stage with relevance to patient prognosis. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 4709-16.
- (172) Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, et al. : Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3255-60.
- (173) Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. : The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 918-24.

TABLE DES MATIERES.

SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	8
CANCEROGENESE BRONCHIQUE.	9
1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.	9
1.1 L'hyperplasie, la métaplasie, les dysplasies et le CIS.	9
1.2 L'hyperplasie adénomateuse atypique.	10
1.3 L'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines.	10
2. CARACTERE NEOPLASIQUE ET EVOLUTION DES LESIONS.	11
2.1 Formation du carcinome épidermoïde bronchique.	11
2.2 Les adénocarcinomes pulmonaires.	11
2.3 Les tumeurs carcinoïdes.	11
3. ANOMALIES MOLECULAIRES IMPLIQUEES DANS LA CARCINOGENESE PULMONAIRE.	12
3.1 La carcinogénèse centrale ou épidermoïde.	12
3.2 La carcinogénèse glandulaire ou périphérique.	13
CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.	14
1. DEFINITION, HISTORIQUE.	14
2. NOUVELLE CLASSIFICATION DES TUMEURS BRONCHOPULMONAIRES EN 2011.	14
2.1 La classification sur les prélèvements chirurgicaux de grande taille :	14
2.2 Classification sur les prélèvements de petite taille.	15
EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES EN FRANCE.	18
1. DONNEES RECENTES D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR CANCER DU POUMON EN FRANCE.	18
2. FACTEURS DE RISQUE.	20
2.1 Expositions professionnelles.	20
2.2 Le tabac.	21
2.2.1 Prévalence du tabagisme.	21
2.2.2 Mortalité liée au tabac.	22
2.2.3 Tabac et cancer.	22
2.2.4 Les bénéfices du sevrage tabagique.	23
2.3 Autres facteurs de risque reconnus.	23
2.3.1 Influence du sexe.	23
2.3.2 Influence de l'âge.	24

- 2.3.3 Facteurs sociaux. 24
- 2.3.4 Pathologies respiratoires. 24
- 2.3.5 Susceptibilité génétique. 25

3. DEPISTAGE. 25

- 3.1 L'examen cytologique des expectorations. 25
- 3.2 Techniques radiologiques. 26
 - 3.2.1 La radiographie pulmonaire. 26
 - 3.2.2 Le scanner thoracique spirale faiblement irradiant (scanner *low-dose*). 26

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES. 28

- 1. BASES DU CHANGEMENT DE CLASSIFICATION. 28
- 2. LA CLASSIFICATION DE L'IASLC STAGING PROJECT. 28
 - 2.1 Le descripteur T. 28
 - 2.2 Le descripteur N. 29
 - 2.3 Le descripteur M. 32
 - 2.4 Le regroupement par stade. 32
 - 2.5 Nouvelle classification TNM proposée. 33

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES, BILAN D'EXTENSION. 35

- 1. APPRECIATION DU T. 35
- 2. L'APPRECIATION DU N. 36
- 3. L'APPRECIATION DU M. 36

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES DE STADE PRECOCE. 38

- 1. LA CHIRURGIE. 38
 - 1.1 Le bilan préopératoire. 38
 - 1.1.1 Evaluation de la fonction respiratoire. 39
 - 1.1.2 Evaluation du risque lié aux comorbidités. 42
 - 1.2 Type d'exérèse et voie d'abord. 43
 - 1.2.1 Lymphadénectomie médiastinale. 45
- 2. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE. 45
 - 2.1 Essai de chimiothérapie adjuvante incluant les patients de tout stade. 46
 - 2.2 Essais de chimiothérapie adjuvante n'incluant que des patients de stade précoce. 47
 - 2.3 Synthèse. 48
- 3. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE ET DES TRAITEMENTS PERCUTANES. 49
- 4. NOUVELLE APPROCHE : LA VACCINOTHERAPIE ANTI-TUMORALE. 49

FACTEURS PRONOSTIQUES.	51
1. FACTEURS CLINIQUES.	51
2. FACTEURS BIOLOGIQUES.	51
3. FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES.	52
4. FACTEURS MOLECULAIRES.	53
4.1 Facteurs pronostiques.	53
4.2 Facteurs prédictifs de réponse au traitement.	53
4.2.1 HER2.	53
4.2.2 p53 et cisplatine.	54
4.2.3 β Tub-III.	54
4.2.4 Enzymes de synthèse et réparation de l'ADN.	54
4.2.5 Sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (epidermal growth factor receptor).	55
4.2.6 RRM1T3.	55
4.2.7 Autres voies.	55
LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITON.	57
1. GENERALITES.	57
1.1 Principes d'utilisation.	57
1.2 Réalisation de l'examen.	58
2. UTILISATION DANS LES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES.	59
2.1 Bilan d'un nodule ou d'une masse.	59
2.2 Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire avéré.	61
2.2.1 Appréciation du T.	61
2.2.2 Appréciation du N.	61
2.2.3 Appréciation du M.	61
2.3 Influence de la TEP-FDG sur les champs de radiothérapie.	62
2.4 Utilisation dans l'évaluation thérapeutique.	63
2.4.1 Critères d'évaluation.	63
2.4.2 Etudes cliniques.	64
2.5 Détection de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence.	65
2.6 Impact clinique et économique.	66
2.7 Apport pronostique.	66
PRESENTATION DE L'ETUDE.	68
1. MATERIEL ET METHODE.	70
1.1 Recueil des données.	70
1.2 Patients.	70

1.3	Procédures diagnostiques et thérapeutiques.	71
1.3.1	Preuve histologique.	71
1.3.2	Bilan d'extension.	71
1.3.3	Traitements chirurgicaux et périopératoires.	71
1.4	Modalités de suivi, documentation de la récurrence.	72
1.5	La tomographie par émission de positons au [¹⁸ F]-FDG.	72
1.5.1	L'imagerie TEP-TDM au [¹⁸ F]-FDG.	72
1.5.2	Interprétation des données.	73
2.	OBJECTIFS.	74
2.1	Définitions : date d'origine, de point et mortalité opératoire.	74
2.2	Objectif primaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.	74
2.3	Objectif secondaire : SUVmax, SUVmean 50%, volume tumoral métabolique et survie globale.	74
2.4	Facteurs pronostiques associés.	74
3.	ANALYSE STATISTIQUE.	75
4.	RESULTATS.	75
4.1	Caractéristiques des patients.	75
4.1.1	Caractéristiques clinico-biologiques.	75
4.1.2	Caractéristiques histologiques.	76
4.1.3	Types de résections et complications.	77
4.1.4	Stade tumoral post-opératoire.	78
4.1.5	Traitement adjuvant.	79
4.1.6	Données récurrence/décès.	79
4.2	Survie sans récurrence.	80
4.2.1	Détermination des valeurs seuils ou « cutoffpoint ».	80
4.2.2	Analyse univariée.	81
4.2.3	Facteurs pronostiques associés en survie sans récurrence et analyse multivariée.	83
4.3	Survie globale.	85
4.3.1	Détermination des valeurs seuils ou « cutoffpoint ».	85
4.3.2	Analyse univariée.	86
4.3.3	Facteurs pronostiques associés en survie globale et analyse multivariée.	88
4.4	SUV et histologie.	90
4.5	SUV et Ki67.	92
5.	DISCUSSION.	93
	CONCLUSION.	97

ANNEXES	98
BIBLIOGRAPHIE	105
TABLE DES MATIERES.	117
TABLE DES ILLUSTRATIONS.	122
TABLE DES TABLEAUX.	123

TABLE DES ILLUSTRATIONS.

Figure1 : Évolution de l'incidence (taux standardisés monde estimés), du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2010.....	19
Figure2 : Évolution par périodes de cinq ans du taux de mortalité observée par cancer du poumon entre les périodes 1983-87 et 2003-07. Projections pour l'année 2010.....	20
Figure3 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'IASLC.....	30
Figure4 : Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC staging project.....	33
Figure5 : Nouvelle classification par stade proposée par l'IASLC staging project (regroupement par stades).....	34
Figure6 : Exemple de scintigraphie pulmonaire de perfusion avec fonctions séparées.....	40
Figure7 : Bilan respiratoire préopératoire d'une chirurgie pour néoplasie bronchopulmonaire : algorithme décisionnel.....	42
Figure8 : Voie d'abord par thoracotomie postéro-latérale droite.....	44
Figure9: Identification des mutations activatrices sur 1000 patients : "The Lung Cancer Mutation Consortium".....	56
Figure10 : Exemple de sarcoïdose de stade IV avec présence de signes d'activité sur la TEP-FDG.....	60
Figure11 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence du ratio SUVmax.....	81
Figure12 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence du ratio SUVmean50%.....	82
Figure13 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence du VTM.....	83
Figure14 : Impact pronostique sur la survie sans récurrence de l'envahissement ganglionnaire N1.....	85
Figure15 : Impact sur la survie globale du ratio SUVmax.....	86
Figure16 : Impact sur la survie globale du ratio SUVmean 50%.....	87
Figure17 : Impact sur la survie globale du VTM.....	88
Figure18 : Impact pronostique sur la survie de l'envahissement ganglionnaire.....	90
Figure19 : Moyenne de ratio SUVmax en fonction de l'histologie.....	91
Figure20 : Analyse de régression linéaire simple (abscisse = Ki67, ordonnée = ratioSUVmax).....	93

TABLE DES TABLEAUX.

Tableau 1 : Aide de l'immunohistochimie dans le diagnostic des néoplasies bronchopulmonaires.....	17
Tableau 2 : Fraction attribuable des cancers du poumon aux expositions professionnelles en France (nombre de cas et décès).....	21
Tableau 3 : Essais randomisés de phase III sur la chimiothérapie adjuvante (64).....	48
Tableau 4 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.	76
Tableau 5 : Histologie, moyen d'obtention, types de résection et complications.	78
Tableau 6 : Données anatomo-pathologiques, devenir des patients.....	80
Tableau 7 : Facteurs pronostiques associés en survie globale.....	89
Tableau 8 : Facteurs pronostiques associés en terme de survie sans récurrence.....	84
Tableau 9 : Analyse de sous-groupe.	92

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 le me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.