

Facteurs pronostiques des cancers broncho-pulmonaires stade III/IV dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie

Prognostic factors for stage III/IV bronchopulmonary cancers in the North-West region of Tunisia

Najet Mahjoub¹, Houyem Khiari², Aroua Slama¹, Samia Ben Hssine³, Sabrina Boukhri⁴, Rania Fehri¹, Rim Rjiba¹, Hajeur Jaffel³

1. Service de Carcinologie médicale, Centre Sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.
2. Service d'épidémiologie, Institut Salah Azaziz Tunis, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.
3. Centre de radiothérapie, Centre Sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.
4. Service de chirurgie carcinologique, hôpital régional de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ

Introduction : Le Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules est une pathologie d'une gravité majeure à l'échelle mondiale. En Tunisie, le CBPNPC représente le 1er cancer chez l'homme. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic reste réservé. Ce mauvais pronostic pourrait être expliqué en partie par le stade avancé de la maladie au moment du diagnostic.

Objectif : Identifier les facteurs pronostiques du CBPNPC aux stades avancés (III et IV) et d'étudier leurs impacts sur la survie globale.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique menée sur une période de 8 ans 11 mois allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2020 et a colligé 95 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules avancé de stade III/IV traités au service de carcinologie médicale au Centre Sectoriel des maladies cancéreuses à Jendouba.

Résultats : L'âge moyen était de 64 ans. Le sex-ratio était de 9,6 avec une prédominance masculine (91%). Le motif de consultation le plus fréquent était la toux (26%), suivie des douleurs thoraciques (21%). Cinq pourcent des patients s'étaient présentés dans un tableau d'urgence (hypertension intracrânienne, compression médullaire et syndrome cave supérieur). Les deux principaux types histologiques étaient l'adénocarcinome (54%) suivi du carcinome épidermoïde dans 39% des cas. Au terme du bilan d'extension, le stade localement avancé IIIB était observé chez 30 patients (31,6%). Pour les stades métastatiques, le stade IVB était observé chez 31 patients (32,6%). Sur le plan thérapeutique, 7,4% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie première, 46 patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie soit curative ou palliative en fonction des indications. Tous les patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie. La médiane de survie globale était de 12 mois $\pm$ 1.123 [3 à 75 mois]. La survie globale à 1 an, 2 ans et 5 ans était respectivement de 52,6%, 23,2% et 3%. En analyse univariée, les facteurs pronostiques influençant la survie globale étaient le PS ($p < 0.003$), le nombre de métastases ($p = 0.024$), l'atteinte ganglionnaire radiologique ($p = 0.05$), le type histologique ($p = 0.034$), la chirurgie première des métastases opérables d'emblée ($p = 0.022$), la radiothérapie médiastino-pulmonaire ($p = 0.005$) et le délai d'induction de la CT ($P = 0.017$).

Conclusion : Comme dans le monde, et malgré les progrès thérapeutiques, le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules dans la région du Nord-Ouest de la Tunisie reste de pronostic péjoratif notamment pour les stades avancés.

Mots clés : Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, traitement, survie, pronostic.

ABSTRACT

Introduction: Non-small cell bronchopulmonary cancer is a pathology of major severity on a global scale. In Tunisia, NSCLC represents the leading cancer in men. Despite diagnostic and therapeutic progress, the prognosis remains reserved. This poor prognosis could be explained in part by the advanced stage of the disease at the time of diagnosis.

Aim: To identify the prognostic factors of NSCLC at advanced stages (III and IV) and to study their impacts on overall survival.

Methods: This was a retrospective study conducted over a period of 8 years 11 months from January 2013 to December 2020 and which collected 95 patients with advanced stage III/IV non-small cell bronchopulmonary cancer treated at the medical oncology department at the Sectorial Center for Cancer Diseases in Jendouba.

Results: The mean age was 64 years. The sex ratio was 9.6 with a male predominance (91%). The most common reason for consultation was cough (26%), followed by chest pain (21%). Five percent of patients presented with an emergency presentation (intracranial hypertension, spinal cord compression, and superior vena cava syndrome). The two main histological types were adenocarcinoma (54%) followed by squamous cell carcinoma in 39% of cases. At the end of the extension assessment, locally advanced stage IIIB observed in 30 patients (31.6%). For metastatic stages, stage IVB observed in 31 patients (32.6%). In terms of treatment, 7.4% of patients had received primary surgery, 46 patients had received radiotherapy, either curative or palliative depending on the indications. All patients had received chemotherapy.

The median overall survival was 12 months $\pm$ 1.123 [3 to 75 months]. Overall survival at 1 year, 2 years and 5 years was 52.6%, 23.2% and 3%, respectively. In univariate analysis, the prognostic factors influencing overall survival were PS ($p < 0.003$), number of metastases ($p = 0.024$), radiological lymph node involvement ($p = 0.05$), histological type ($p = 0.034$), primary surgery for immediately operable metastases ($p = 0.022$), mediastinal-pulmonary radiotherapy ($p = 0.005$) and CT induction time ($P = 0.017$).

Conclusion: As in the world, and despite therapeutic progress, non-small cell bronchopulmonary cancer in the North-West region of Tunisia remains of poor prognosis, particularly for advanced stages.

Keywords: Non-small cell lung cancer, treatment, survival, prognosis.

Correspondance

Najet Mahjoub

Service de Carcinologie médicale, Centre Sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba, université El Manar Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie.

Email: mahjoubnajet@yahoo.fr

INTRODUCTION

Le cancer broncho-pulmonaire est une pathologie d'une gravité majeure, constituant l'une des principales causes de mortalité par cancer à l'échelle mondiale. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (1), son incidence en 2020 est d'environ 2,21 millions nouveaux cas par an et demeure responsable de près de 18% des décès par cancer. En Tunisie, son incidence ne cesse d'augmenter au fil des années (2). Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) est le type histologique le plus fréquent, représentant approximativement 85% de l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires (3). La nature souvent asymptomatique de la maladie aux stades précoces entraîne un diagnostic tardif avec près de trois quarts des patients sont diagnostiqués à un stade avancé (4,5), dont le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans ne dépassant pas les 15% et un taux de mortalité qui ne diminue que très faiblement (6).

Les stades localement avancés (stade III) et métastatiques (stade IV) du CBPNPC présentent des défis thérapeutiques majeurs et l'observation clinique met en évidence une grande hétérogénéité dans le pronostic des patients (6). Cette hétérogénéité est expliquée par le rôle crucial des facteurs pronostiques. Il est donc impératif d'individualiser les patients susceptibles d'une meilleure survie en déterminant les facteurs pronostiques permettant de guider le clinicien et d'optimiser la prise en charge thérapeutique (7).

La stratégie thérapeutique du CBPNPC a considérablement évolué ces dernières années, grâce à des outils de diagnostic de plus en plus perfectionnés notamment avec la biologie moléculaire et l'avènement récent de l'immunothérapie (8).

Malgré ces avancées thérapeutiques, le pronostic s'est relativement peu amélioré au cours des dernières années (9) et des besoins médicaux non satisfaits subsistent, en partie en raison de l'hétérogénéité de l'effet du traitement observée chez les patients (10). Il est donc nécessaire d'identifier les facteurs pronostiques pouvant expliquer cette variabilité de réponse au traitement ce qui permettra de guider la prise en charge et d'instaurer des traitements adaptés à chaque patient.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique portant sur 95 patients suivis pour cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé/métastatique au Centre Sectoriel des Maladies Cancéreuses à Jendouba, sur une période de 9 ans allant du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2020. Notre étude a inclus les patients suivis pour cancer broncho-pulmonaires non à petites cellules de stades III et IV, selon la classification TNM 7ème édition 2009, confirmés histologiquement et ayant une performance Statuts (PS) inférieure ou égale à 2. Etaient exclus de cette étude les stades précoces (stade I et II) selon la classification TNM 7ème édition 2009, les patients classés stade III ou IV mais qui ont eu seulement des soins palliatifs et n'ont pas

bénéficié d'un traitement spécifique, les patients ayant une performance Statuts (PS) égale à 3, les patients suivis pour cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, les patients suivis pour sarcomes broncho-pulmonaire ou mésothélium pleurale malin et les patients ayant des métastases broncho-pulmonaires.

Les données étaient recueillies à partir des dossiers médicaux, les variables portaient essentiellement sur l'âge, les antécédents familiaux et personnels, les habitudes de vie, le performance statuts, les symptômes cliniques, la date du diagnostic, la classification TNM, les différentes modalités thérapeutiques, l'évolution, la date des dernières nouvelles. Les données histologiques ont été collectées à partir des comptes rendus anatomopathologique (le type histologique, le grade de différenciation) et aussi à partir des comptes rendus immunohistochimique. Les données radiologiques ont été collectées à partir des comptes rendus des examens complémentaires (fibroscopie bronchique, scanner cérébral thoraco-abdominopelvien, scintigraphie osseuse).

Pour l'étude descriptive, les données ont été analysées au moyen du logiciel SPSS 20. La synthèse des modalités des variables qualitatives a été sous forme de fréquences absolues et relatives. Pour les variables quantitatives, la synthèse était calculée par les médianes, les moyennes et les écarts-types. Pour l'étude analytique, les tests statistiques appropriés (test de CHI2 et Anova) étaient utilisés pour juger la relation entre les variables au seuil de 0,05. Les courbes de survie ont été calculées à partir de la date du début du traitement selon la méthode de Kaplan Meyer. Le degré de signification entre les deux courbes a été estimé selon le test de Log Rank avec un $< p >$ significatif si $< 0,05$. L'analyse multivariée était réalisée par la méthode de Régression de Cox. Les valeurs candidates à ce modèle étaient celles significatives au seuil de 0,2 ; les variables retenues celles significatives au seuil de 0,05 et le Hazard ratio (HR) a quantifié les associations.

RESULTATS

L'évolution chronologique du nombre de patients suivis pour CBPNPC avancé au Centre Sectoriel de maladies Cancéreuses à Jendouba, a connu une ascension régulière surtout à partir de l'année 2015 et a varié de 4,2% en 2013 jusqu'à 37,9% en 2020.

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen des patients était de 64 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 87 ans. La répartition selon les tranches d'âge avait objectivé un pic de fréquence à la 6ème décennie (38%). Le sexe ratio M/F était de 9,6 avec une prédominance masculine. Quatre-vingt-neuf pourcent des patients (89%) étaient tabagiques. Parmi eux, 69% étaient des fumeurs actifs. Trente-six pourcent de ces patients avaient une consommation du tabac entre 41-60 PA. La majorité des patients avaient un long antécédent tabagique supérieur à 20 ans. Douze pourcent des patients étaient fumeurs de Narguilé (chicha), deux pourcent étaient consommateurs de Neffa et douze pourcent étaient exposés aux fumées

du Tabbouna. Vingt-sept pour cent des patientes présentaient des comorbidités. L'hypertension artérielle et le diabète étaient les plus fréquents, chacun retrouvé chez 15 % de l'effectif. L'insuffisance coronaire concernait 6 % des cas, tandis qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a été notée chez 9 % des patientes. Par ailleurs, l'évaluation de l'état nutritionnel a montré que 80 % des patients présentaient un état nutritionnel jugé correct au moment du diagnostic, traduisant une conservation relative de leur statut métabolique malgré la maladie.

Le motif de consultation le plus fréquent était la toux (26%), suivie des douleurs thoraciques et la dyspnée qui étaient respectivement de 21% et de 18 %. Cinq pourcent des patients s'étaient présentés dans un tableau d'urgence : deux pourcent dans un tableau d'hypertension intracrânienne (HTIC), deux pourcent dans un tableau de compression médullaire et un pourcent dans un tableau de syndrome cave supérieur. La plupart des patients (32,7%) consultaient dans un délai d'un mois avec un délai moyen de consultation de 77,7 jours. Sur le plan clinique, 84 % des patients avaient un état général conservé (PS 0 ou 1) et 16 % avaient un PS=2. Sur le plan histologique, les deux principaux types histologiques étaient l'adénocarcinome (54%) suivi du carcinome épidermoïde dans 39% des cas. L'étude de la biologie moléculaire de type EGFR, ROS, ALK n'a pas été réalisé chez aucun de nos patients.

Au terme du bilan d'extension, le stade localement avancé IIIB était observé chez 30 patients (31,6%). Pour les stades métastatiques, le stade IVB était observé chez 31 patients (32,6%) et le stade IVA chez 23 patients (24,2%). Les localisations métastatiques étaient essentiellement osseuses et hépatiques (24 % des cas pour chaque localisation) suivis des métastases cérébrales et surrénales (17 et 16 % respectivement).

Sur le plan thérapeutique, 7,4% des patients avaient bénéficié d'une chirurgie première : six patients sur les localisations métastatiques et un patient sur la tumeur primitive. Un seul patient avait bénéficié d'une radiothérapie médiastino-pulmonaire adjuvante et six patients avaient bénéficié d'une radiothérapie palliative de première intention. Au cours du traitement, la radiothérapie palliative était secondairement indiquée chez 22% des patients. Une radiothérapie médiastino-pulmonaire était effectuée chez 19 % des patients à type de radiochimiothérapie concomitante dans 39% des cas et radiochimiothérapie séquentielle dans 61% des cas. La chimiothérapie de 1ère ligne était instaurée chez tous les patients de l'étude. Le délai moyen de l'introduction de cette chimiothérapie par rapport au diagnostic était de 64 jours. Quarante-un pour cent des patients avaient débuté leurs traitements par chimiothérapie après 2 mois par rapport au diagnostic de la maladie cancéreuse. Une chimiothérapie de 2ème ligne, 3ème ligne et 4ème ligne était indiquée chez respectivement 50, 23 et 6 patients. Après 6 cures de CT de 2ème ligne, l'évaluation de la réponse tumorale selon les critères de RECIST avait révélé une stabilité tumorale dans 17,6% des cas, une réponse partielle dans 11,8% des cas et une progression tumorale dans 70,6% des cas. Sur le plan tolérance aux

médicaments cytotoxiques, la toxicité hématologique était la toxicité la plus fréquemment observée (48%), de type neutropénie fébrile dans 6.5% des cas, neutropénie apyrétique dans 31.3% des cas et thrombopénie grade II dans 9.5%. Aucune Aplasie fébrile n'a été mentionnée. Comme soins palliatifs, 43 patients avaient reçu des antalgiques de 3ème pallier avec une dose moyenne de moscontin à 130 mg avec des extrêmes allant de 20 mg à 1200 mg par jour. Seize pourcent des patients avaient reçu des transfusions sanguines avec une quantité moyenne de 2 CGR par patient.

La durée moyenne de suivi était de 22 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 193 mois. L'évaluation des malades était régulière, basée sur des données cliniques, biologiques et surtout radiologiques. Dans cette période, 92% des patients étaient décédés, 4% des patients étaient en rémission complète et 4 % des patients étaient vivant en poursuite évolutive de leur maladie cancéreuse. La médiane de la survie globale était de 12 mois±1.123 avec des extrêmes allant de 3 à 75 mois. La SG à 1 an était de 52,6%, à 2 ans était de 23,2% et à 5 ans était de 3% (Figure 1a).

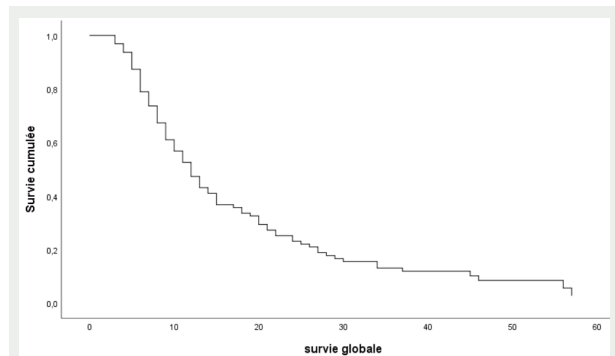


Figure 1a. Survie globale en fonction du temps (Kaplan Meyer)

Les facteurs influençant significativement la survie globale en analyse univariée étaient le performance statut (Figure 1b), le nombre des sites métastatiques, l'atteinte ganglionnaire radiologique, le type histologique, la chirurgie première des métastases opérables d'emblée, la radiothérapie médiastino-pulmonaire (Figure 1c) et le délai d'introduction de la chimiothérapie par rapport au diagnostic ainsi que les transfusions sanguines au cours de la prise en charge (Tableau 1).

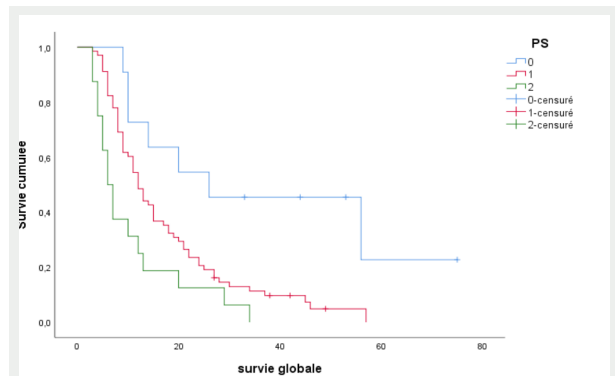


Figure 1b. La survie globale en fonction de performance statut (PS)

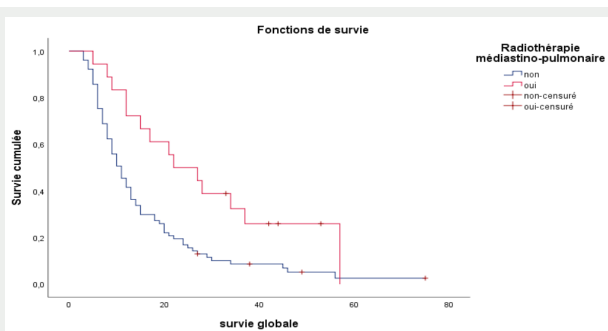


Figure 1c. La survie globale en fonction de la radiothérapie médiastino-pulmonaire

Tableau 1. Facteurs pronostiques significatifs de la SG en étude univariée

Facteurs pronostiques	mSG (mois)	P
La performance statut (PS)		
PS (0)	37,86	p < 0.003
PS (1)	17,31	
PS (2)	10,5	
Nombre des métastases		
1 site	20,5	0.024
Deux sites ou plus	13	
Atteinte ganglionnaire radiologique		
N (0)	31,16	0.05
N (1)	17,05	
Type histologique		
Adénocarcinome	19,74	0.034
Carcinome épidermoïde	17,28	
Carcinome adénoquameux	7,5	
Carcinome sarcomatoïde	6	
La chirurgie première des métastases opérables d'emblée		
Oui	30,2	0.022
Non	17,74	
La radiothérapie médiastino-pulmonaire		
Oui	29,15	0.005
Non	15,97	
Délai d'introduction de la chimiothérapie		
< 2 mois	22,8	0.017
>2 mois	15,5	
Transfusion sanguine		
Oui	19,91	0.029
Non	11,20	

En analyse multivariée, le type histologique, un nombre de site métastatique intérieur ou égale à deux, une radiothérapie médiastino-pulmonaire, un bon état général (PS à 0) et un délai court de moins de 60 jours entre le début de la chimiothérapie et le diagnostic de la maladie étaient considérés comme des facteurs influençant positivement la survie globale.

Tandis que, l'atteinte ganglionnaire, la chirurgie première dans les stades localement avancés et les transfusions sanguines n'étaient pas considérés comme des facteurs influençant positivement la survie globale des patients présentant un carcinome pulmonaire non à petites cellules de stade III/ IV.

Tableau 2. Etude multivariée des facteurs pronostiques

Facteurs pronostiques	Sig	Odds Ratio	95,0% CI pour Odds Ratio	
			plus bas	Supérieur
Performance Statut	0,056	1,477	0,753	2,896
Nombre des sites métastatiques	0,040	0,521	0,020	0,827
Type Histologique	0,044	0,566	0,148	0,911
Atteinte ganglionnaire	0,276	1,145	0,897	1,461
Chirurgie première	0,594	0,797	0,347	1,834
Radiothérapie médiastino-pulmonaire	0,010	2,14	1,255	3,283
Transfusion sanguine	0,179	1,488	0,833	2,657
Délai CT	0,003	2,511	1,327	3,798

DISCUSSION

Notre étude est la première étude réalisée dans la région de Nord-Ouest de la Tunisie. Dans cette série, l'âge moyen était de 64 ans. La répartition selon les tranches d'âge avait objectivé un pic de fréquence à la 6ème décennie (38%). Le CBPNPC touche classiquement le sujet âgé, mais, depuis quelques années cette pathologie s'étend de plus en plus vers la population jeune (11). Selon les données de la littérature, l'âge moyen au moment du diagnostic du CBPNPC variait selon les études et les pays: l'âge médian au moment du diagnostic était de 70 ans dans les pays occidentaux (12), de 71 ans aux États-Unis, de 67 ans en France avec une majorité des diagnostics (70 à 80%) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques (13). Bien que le cancer du poumon ait historiquement touché principalement les hommes, la différence d'incidence entre les sexes s'est réduite au cours des dernières années (14). En effet, cette incidence a augmenté de façon spectaculaire chez les femmes, alors qu'elle est restée stable chez les hommes, conformément aux changements d'habitudes tabagiques des femmes qui semblent être un facteur important dans la réduction de l'écart d'incidence entre les sexes (13). En Tunisie, selon le registre du cancer du Sud Tunisien pour la période entre 2010 et 2014 (2), il existait une nette prédominance masculine (88.8% de sexe masculin) et le sexe ratio était égal à 7.95 avec des taux d'incidence standardisés de 22.3/100 000 chez le sexe masculin contre 2.7/100000 pour le sexe féminin, ce qui plaçait le cancer du poumon en première place parmi les tumeurs malignes de l'homme et en 12ème place chez la femme. Actuellement, selon les statistiques de 2022 publiées par l'organisation internationale de la santé WHO (15) ce cancer demeure, toujours en 1ère place pour l'homme et est passé en 4ème place chez la femme. D'autre part, en terme de survie, les femmes atteintes d'un CBPNPC ont une survie globalement supérieure à celle des hommes atteints du même cancer: le sexe est donc considéré comme un facteur pronostique assez fiable (16). Bien que cette notion reste controversée dans la littérature

pour les stades accessibles à la chirurgie, certains auteurs considèrent le sexe féminin comme un facteur de bon pronostic indépendant, quel que soit le stade (16). De même dans une revue systématique de la littérature incluant 20 essais et 11 351 patients, la survie masculine regroupée était de 0,72 (0,65-0,79) et la survie féminine était de 0,86 (0,79-0,93) avec une différence significative d'efficacité entre les sexes ($P=0,0019$), démontrant un bénéfice spécifique au sexe dans la survie globale avec l'immunothérapie (17). Dans notre étude, le sexe ratio était 9,6 avec une prédominance masculine, ce qui concorde avec les données de la littérature. De même, le motif de consultation le plus fréquent, dans notre travail, était la toux (26%), suivie des douleurs thoraciques et la dyspnée qui étaient respectivement de 21% et de 18%. Nos résultats concordent aussi avec ceux d'une autre série tunisienne où les patients ont consulté suite à une symptomatologie, le plus souvent respiratoire (6). Dans une étude publiée au Maroc (18), l'altération de l'état général était notée chez 64% des patients et la symptomatologie respiratoire était dominée par la douleur thoracique (62% des patients). D'autre part, dans notre série, 5% des patients s'étaient présentés dans un tableau d'urgence qui n'avait pas représenté un facteur de mauvais pronostic pour la SG ($p=0,440$). En ce qui concerne le délai moyen de consultation, il était de 77,7 jours, la plupart des patients consultaient dans un délai d'un mois (32,7% des patients). Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans d'autres séries tunisiennes où le délai moyen de consultation était de 93,6 jours et la médiane était de 60 jours (6) et dans l'étude de Kaws et al, où aussi le délai moyen de consultation était de 80 ± 25 jours, avec des extrêmes allant de 15 à 365 jours (9). Le PS serait le deuxième facteur pronostique le plus reproductible (après la Stadification du cancer) et il est particulièrement discriminant dans les stades localement avancés (stades > IIB). Dans notre série, l'examen physique a objectivé que 84% des patients avaient un état général conservé ($PS=0$ ou 1) qui avait un impact significatif sur la SG ($p<0,003$). En effet, les patients ayant un PS à 2 avaient une survie globale à 2 ans nettement inférieure à ceux ayant un $PS \leq 1$. Nos résultats concordent avec d'autres séries tunisiennes à l'instar de l'étude Hamdi et al (19) où le PS influençait la survie globale de manière statistiquement significative ($p=0,002$). Le tableau (3) illustre l'association entre le PS et la survie globale chez les patients atteints de CBPNPC dans notre étude et selon les données de la littérature.

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome pulmonaire était le plus fréquent (54% des cas) suivi du carcinome épidermoïde (39% des cas). Nos résultats, en terme de fréquence, se rejoignent aux résultats des études tunisiennes de Hamdi et al publiée en 2022 et celles de Kwas et al publiées en 2017 (9,19). L'incidence de l'adénocarcinome est en progression depuis une vingtaine d'année (23) notamment chez le sujet jeune, les femmes et les non-tabagiques (24). De même, dans notre étude la survie médiane était meilleure pour l'adénocarcinome pulmonaire par rapport au carcinome épidermoïde. Nos résultats se concordent avec ceux de l'étude tunisienne

Slim et al (25) où l'adénocarcinome pulmonaire était associé à des taux de survie les plus longs (56 ± 5 mois) par rapport au carcinome épidermoïde (50 ± 5 mois) ($p=0,15$). Mais, dans une revue de la littérature, certaines études trouvaient que l'adénocarcinome était associé à un meilleur pronostic (10) alors que d'autres n'avaient pas trouvé d'association significative entre le type histologique et la survie (6,9,19,25,23,26) (Tableau 4).

Tableau 3. Survie globale en fonction du PS chez les patients atteints de CBPNPC dans la littérature vis-à-vis de notre étude

Etudes	Médiane de survie globale (mois) PS<2	Médiane de survie globale (mois) PS≥2	P
Slim et al (20)	13	9	0.000
Ran et Liu (21)	13	9	<0.001
Amar et al (6)	10	2.5	0.14
Chermi et al (22)	98	55	0.7
Notre étude	12	Exclus	0.003

Tableau 4. Survie globale des différents types histologiques dans cette étude vis-à-vis de la littérature

Etudes	Adénocarcinome Survie globale (mois)	Carcinome épidermoïde Survie globale (mois)	P
Lahmadi et al (26)	6.7	7.6	0.96
Slim et al (25)	56 ± 5	50 ± 5	0.15
Kawas et al (9)	8	9	0.49
Amar et al (6)	7	7	0.14
Notre étude	19.74	17.28	0.034

La stadification du CBPNPC représente le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible (27). Il prend en compte la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire locorégional (N) et le statut métastatique (M). Dans notre étude, le stade TNM n'a pas été retenu comme un facteur pronostic significatif de la SG. Par contre dans l'étude de Kwas et al (9) avait objectivé une survie globale meilleure pour le stade IIIB (10 mois) par rapport au stade IV (8 mois) ($p=0,016$). De même, dans l'étude de Joobeur et al (23), la survie était significativement meilleure pour les stades IIIB par rapport au stade IV ($7 \pm 0,66$ mois vs $5 \pm 0,33$ avec $p<0,001$) (28). En fait, le stade T dans notre série ne présentait pas un facteur pronostique significatif de la SG ($p=0,436$). Mais, par contre, l'atteinte ganglionnaire radiologique a influencé négativement la médiane de la SG qui était de 31,16 mois vs 17,05 mois pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire radiologique ($p=0,05$). Cela a été décrit dans l'étude de Chermi et al où la survie était significativement différente en fonction du statut ganglionnaire N2-3 ($p=0,005$) (29). Pour le nombre de sites métastatiques, 55 % des patients avaient une tumeur métastatique. Les métastases étaient essentiellement osseuses et hépatiques (24 % des cas pour chaque localisation) suivies des métastases cérébrales et surrénales. Nos résultats concordent avec ceux de la cohorte nationale française KBP-2020 où 57,6%

(4405/7648) des patients avaient un CBPNPC au stade métastatique. Dans l'étude Tunisienne Joobeur et al (23), Les sites métastatiques les plus fréquemment observés étaient le poumon controlatéral (25,5% des cas), la plèvre (21,1% des cas), l'os (19,3% des cas), les surrénales (17,1% des cas) suivis par le cerveau (16,15% des cas) et le foie (12,7% des cas). Dans la littérature, plusieurs études ont montré l'impact du nombre des sites métastatiques sur le pronostic: Dans l'étude Lahmadi et al (30), la durée de vie moyenne a été estimée à 10,3 et 6,7 mois pour les stades non métastatiques et métastatiques, respectivement. L'analyse univariée de cette étude a révélé qu'une durée de vie plus courte était significativement associée au nombre de métastase (une seule métastase 7.2 mois contre 3.5 mois deux métastases ou plus ($p=0.032$)). Dans notre étude, le nombre de métastases a été considéré comme un facteur significatif ($p = 0,024$), le taux de SG à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 58,8% et 23,5% pour les patients ayant un seul site métastatique contre 47,1% et 8,7% pour les patients polymétastatiques.

En ce qui concerne les facteurs thérapeutiques étudiés dans notre série, sept patients (7,4% des cas) avaient bénéficié d'une chirurgie première: six patients sur les localisations métastatiques et un patient sur la tumeur primitive. Ces résultats sont cohérents avec la littérature, qui réserve la chirurgie à des cas sélectionnés, notamment pour les stades IIIA et dans des cas très sélectionnés pour les stades IIIB (31). Pour les stades IIIA et IIIB, l'évaluation médiastinale doit être rigoureuse. Si l'indication est celle d'une pneumonectomie celle-ci doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire prenant en considération l'état de performance du patient, sa fonction cardio-pulmonaire, les caractéristiques de la tumeur primitive et l'étendue de la maladie (32). Selon les données de la littérature, la chirurgie, lorsqu'elle est réalisable, constitue le pilier de la prise en charge thérapeutique des CBPNPC et améliore de façon significative la SG (33). Dans notre étude, la chirurgie première des métastases opérables d'emblée représentait un facteur significatif ($P=0.022$), avec une médiane de survie de $30,2 \pm 6,29$ mois pour les patients ayant eu un traitement chirurgical d'emblée pour leurs métastases contre 17,74 mois pour les patients non opérés. En ce qui concerne la place de la radiothérapie dans les CBPNPC: pour le stade III, la radiothérapie médiastino-pulmonaire est le traitement locorégional de référence dans la majorité des cas, qui pourrait être soit en concomitante avec la chimiothérapie ou bien en séquentielle dont les indications sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (34). Pour le CBPNPC de stade IV, généralement elle n'est pas indiquée à visée curative mais peut trouver sa place dans les stades IV oligométastatique (34). En effet, l'adjonction d'une CT à la RT que ce soit en concomitant ou en séquentielle améliore les résultats obtenus par rapport à la RT seule dans les stades localement avancés du CBPNPC (29). Le rôle crucial de cette association dans la prise en charge du CBPNPC localement avancé a été établi dans l'essai CALBG 8433 de phase III (35) qui a montré après un suivi de 7 ans que la médiane de la SG était statistiquement meilleure avec l'association RT-CT que avec celle de la RT

seule (13,7 mois vs 9,6 mois $p=0.012$) et que la SG des patients à 7 ans était de 13% pour le groupe RT-CT et de 6% pour le groupe RT seule (36). Dans notre étude, la radiothérapie médiastino-pulmonaire était considérée comme un facteur pronostic significatif ($p=0.005$) avec une médiane de SG meilleure pour les patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie médiastino-pulmonaire (29,15 mois contre 15,97 mois). Le protocole séquentiel était réalisé chez 61% des cas par rapport au protocole concomitant qui était réalisé chez 39% des cas. Le choix du protocole séquentiel était expliqué par le retard des rendez-vous de radiothérapie dans notre Centre Sectoriel des maladies cancéreuses à Jendouba et par le gros volume tumoral au moment du diagnostic. En ce qui concerne l'influence de la chimiothérapie, il a été prouvé qu'elle prolonge la durée de vie, améliore la qualité de vie des patients atteints d'un CBPNPC avancé (37) et qu'elle doit être débutée dès que possible (38). Dans l'étude de Hamdi et al (19) le délai de CT ($p = 0,0001$) avait influencé la survie globale de façon statistiquement significative. Nos résultats s'alignent avec ceux de la littérature. En effet, la médiane de SG pour les patients ayant débutés leurs traitements par chimiothérapie dans un délai < 2 mois était de 22,8 mois contre 15,5 mois pour ceux ayant débutés dans un délai ≥ 2 mois. La stratégie de CBPNPC avancé, passant d'une chimiothérapie empirique à une approche plus personnalisée basée sur l'histologie et les marqueurs moléculaires (39). Notamment ces dernières années, les traitements ciblés et plus récemment l'immunothérapie ont connu des améliorations significatives à un rythme effréné (40). Dans notre série, les thérapies ciblées et l'immunothérapie n'étaient pas prescrites, vu l'échantillon ancien mais aussi faute de moyens vu notre contexte socio-économique et le coût relativement élevé de ces molécules.

RÉFÉRENCES

1. Lung cancer [Internet]. [cité 10 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
2. Gobrane HLB, Hajjem S, Aounallah-Skhiri H, Achour N, Hsairi M. Mortalité par cancer en Tunisie: calcul des années de vies perdues. Santé publique. 2011;23(1):31-40.
3. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. Cancers (Basel). 9 mars 2022;14(6):1400.
4. Menon T, Gopal S, Rastogi Verma S. Targeted therapies in non-small cell lung cancer and the potential role of AI interventions in cancer treatment. Biotechnol Appl Biochem. févr 2023;70(1):344-56.
5. Alifano M, Giraud P. Quelles stratégies thérapeutiques pour les CBNPC de stade IIIA (T1-T3N2) ? Revue des Maladies Respiratoires Actualités. oct 2018;10(3):314-8.
6. Amar JB, Safta BB, Zaibi H, Dhahri B, Baccar MA, Azzabi S. Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et métastatique Prognostic factors of advanced stage non-small-cell lung cancer. LA TUNISIE MEDICALE. 2016;94.
7. Gargouri I, Jabli S, Knaz A, Benzarti W, Aissa S, Abdelghani A, et al. Délai de prise en charge thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire localement avancé et métastatique et son impact sur la survie. Revue des Maladies Respiratoires. 1 janv 2019;36: A118.
8. Del Prete C, Azzoli CG. Non-Small Cell Lung Cancer in the Era of Personalized Medicine: Molecular Tests that Matter. R I Med J (2013). 1 avr 2020;103(3):28-32.

9. Kwas H, Guermazi E, Khattab A, Hrizi C, Zendah I, Ghédira H. Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Revue de Pneumologie Clinique*. sept 2017;73(4):180-7.
10. Cuyún Carter G, Barrett AM, Kaye JA, Liepa AM, Winfree KB, John WJ. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res*. 23 oct 2014;6:437-49.
11. Loued L, Joobeur S, Migaou A, Braham Y, Fahem N, Harrathi C, et al. Survie et facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janv 2019;36:A204.
12. Corre R, Le Caer H. Prise en charge du CBNPC chez les sujets âgés. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. sept 2017;9(2):299-307.
13. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer*. 24 juin 2021;21:726.
14. Pinto JA, Vallejos CS, Ruez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open*. 1 janv 2018;3(3):e000344.
15. 788-tunisia-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2024]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/788-tunisia-fact-sheet.pdf>
16. Gester F, Paulus A, Sibille A, Corhay JL, Duysinx B, Louis R. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES. *Rev Med Liège*.
17. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, Pas TD, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 1 juin 2018;19(6):737-46.
18. Choubi M, Jabri H, Chaker K, El Khattabi W, Afif MH. Le carcinome bronchique non à petites cellules localement avancé : profil et facteurs pronostiques. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janv 2017;34: A75-6.
19. Hamdi M, Chermiti Ben Abdallah F, Belloumi N, Bachouch I, Habouria C, Fenniche S. Facteurs pronostiques du CBNPC métastatique : une analyse rétrospective de 160 patients. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2022;14:101.
20. García-Pardo M, Chang A, Schmid S, Dong M, Brown MC, Christiani D, et al. Respiratory and Cardiometabolic Comorbidities and Stages I to III NSCLC Survival: A Pooled Analysis From the International Lung Cancer Consortium. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 mars 2023;18(3):313-23.
21. Thomas P, Herbretteau G, Sagan C, Raimbourg J, Denis M, Pons-Tostivint E. Influence de l'expression de PD-L1 sur la survie globale des patients atteints de CBNPC métastatique avec mutation EGFR, traités en première ligne avec l'osimertinib. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2024;16(1):263-4.
22. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females—sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Translational Lung Cancer Research* [Internet]. 31 janv 2024 [cité 16 oct 2024];13(1). Disponible sur: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/82771>.
23. Joobeur S, Mribah H, Saad AB, Mhamed SC, Mahou H, Rouatbi N, et al. Adénocarcinome pulmonaire primitif: expérience d'un centre hospitalier tunisien. *Pan Afr Med J*. 24 juill 2015;21:216.
24. Moubachir H, El Khattabi W, Jabri H, Afif M. Évolution du type histologique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2016;33:A102.
25. Slim A, Kamoun H, Hadidene Y, Smadhi H, Meddeb A, Megdiche ML. Postoperative recurrence of primary lung cancer: anatomo-clinical and therapeutic study. *Tunis Med*. mai 2021;99(5):560-8.
26. Jrad S, Belloumi N, Imene B, Hamdi M, Bougacha M, Baili H, et al. Facteurs pronostiques du cancer bronchopulmonaire au stade localement avancé non opérable. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2021;13(1):130-1.
27. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*. 1 déc 2012;9(2):112-21.
28. Joobeur S, Ben Saad A, Migaou A, Fahem N, Mhamed SC, Rouatbi N. Survie et facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules chez le sujet jeune au centre tunisien. *Pan Afr Med J*. 23 janv 2020;35:19.
29. Chermiti Ben Abdallah F, Ben Ali G, Sadok Boudaya M, Mlika M, Chtourou A, Taktak S, et al. Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Revue des Maladies Respiratoires*. mars 2014;31(3):214-20.
30. Lahmadi M, Beddar L, Ketit S, Makhbouche T, Laouar N, Filali T. Clinicopathological characteristics and prognosis of non-small cell lung cancer in Algeria: a single-center retrospective study. *BMC Cancer*. 2 août 2024;24(1):946.
31. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol*. 7 mars 2023;30(3):3160-75.
32. Formes localement avancées (stades IIIA non résécables, IIIB, IIIC) – AURA [Internet]. [cité 6 janv 2025]. Disponible sur: <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/137-formes-localement-avancees-stades-iiia-iiib-iiic/>
33. Le Garlantezec P, Vaylet F, Mullot H, Aupée O, Simon L, Lefeuvre L, et al. Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules : point sur la pathologie et stratégie de décision thérapeutique. *Le Pharmacien Hospitalier*. 1 juin 2008;43(173):93-102.
34. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*. nov 2020;25(S2):61-71.
35. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 4 sept 1996;88(17):1210-5.
36. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2010;28(13):2181-90.
37. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine* [Internet]. 2 févr 2023 [cité 22 sept 2024];102(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11309591/>
38. Fournel P, Desage AL, Bareille Saint-Gaudens A, Guillermin S, Zalcmann G, Ricordel C. Traitement standard des stades III non résécables: Standard therapy for unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 oct 2023;15(2, Supplément 1): eS34-47.
39. Shroff GS, De Groot PM, Papadimitrakopoulou VA, Truong MT, Carter BW. Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiologic Clinics of North America*. mai 2018;56(3):485-95.
40. De Ruyscher D, Ramalingam S, Urbanic J, Gerber DE, Tan DSW, Cai J, et al. CheckMate 73L: A Phase 3 Study Comparing Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Nivolumab With or Without Ipilimumab Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab for Previously Untreated, Locally Advanced Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. mai 2022;23(3):e264-8.