Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2014 Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Avril 2014 à Poitiers

Par Mademoiselle Claire LARIBLE

Prise en charge thérapeutique des patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : Rétrospective Poitevine en 2011 et 2012

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres : Monsieur le Professeur Christophe JAYLE

Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Corinne LAMOUR

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (surnombre)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (surnombre)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (de septembre à décembre)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Pavel, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

6 rue de la Milétrie - B.P. 199 - 86034 POITIERS CEDEX - France

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphanie
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LIUVALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Micheline, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BONNOTCathérine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

A Louise, le bonheur chaque jour d'être ta maman.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI,

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Je vous remercie de votre bienveillance tout au long de mon internat et de vos conseils avisés concernant ce travail. Je suis heureuse de votre soutien pour la suite de mon parcours professionnel à Rennes.

Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Christophe JAYLE,

C'est un honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie de l'intérêt que vous lui portez et espère que vous y trouverez les réponses aux questions suscitées par la présentation des données préliminaires à Angoulême.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et merci pour votre accueil au sein des pneumologues lors du 14ème CPLF à Marseille.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Corinne LAMOUR,

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être ma directrice de thèse. Votre rigueur et vos suggestions constructives ont été essentielles dans l'élaboration de ce travail et du poster présenté au 14ème CPLF. Vous avez su me transmettre vos connaissances et me faire confiance tout au long de mon internat. Merci !

Au **Docteur Gautier DEFOSSEZ**, pour votre disponibilité, votre relecture et votre aide dans la réalisation des statistiques de ce travail et de l'affiche scientifique présentée au 14ème CPLF.

Au **Professeur Pierre Ingrand**, pour vos conseils dans l'élaboration de ce travail.

A **l'ensemble des médecins du service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers**, pour votre transmission de connaissances tout au long de mon internat : Aurélie, Anne-Claire, Claire, Emmanuelle, Karine, Laurence, Nadia, Stéphanie, Valérie, Virginie, David et Patrick.

A l'ensemble des médecins du **service d'oncologie médicale du CH de La Rochelle** et plus particulièrement au **Docteur Jean-Philippe Dutin**, pour votre humanité et ce semestre enrichissant professionnellement et personnellement.

A Madame le Docteur Virginie Migeot, pour votre disponibilité et votre gentillesse durant la direction de mon mémoire de DES.

A Madame le Docteur Anne Dugré-Coyac, pour votre soutien et votre pédagogie lors de mon semestre en Radiologie.

Au Docteur Antoine Berger, pour ton humanité, ta bonne humeur et tes conseils lors de mon premier semestre.

A toute **l'équipe paramédicale** du service, pour tous les bons moments passés ensemble, ainsi qu'à **l'ensemble des secrétaires** pour notre bonne entente.

A tous **mes co-internes** avec qui j'ai pris plaisir à travailler tout au long de mon internat, et plus particulièrement à Floriane et Lucie pour le guide Michelin de toutes les crêperies du Grand Ouest, à Mathieu pour avoir chapeauté mon premier semestre, Aurélie et Armelle pour votre soutien tout au long de ce dernier semestre.

A **mes parents**, pour votre amour sans faille depuis toutes ces années. Vous avez cru en moi, m'avez supporté (dans les deux sens du terme !) et avez toujours été là depuis le premier jour. Je vous aime fort.

A **Thomas**, mon petit frère tant attendu, mon maître zen.

A **mes grands-parents** et plus particulièrement ma grand-mère maternelle, pour qui cette thèse en la faculté de Poitiers a une signification particulière…

A toute **ma famille**, de près comme de loin, toujours présente.

A Maryvonne et Gérard, Véro et FX, Estelle et Tangi, Anatole, Camille et Pénélope, ma chaleureuse et vivante **belle-famille**.

A **Céline**, ma « première fausse demi-sœur », témoin de mon insouciance enfantine et de mes premières bêtises.

A **Claudia et Maxime**, pour votre amitié fidèle en toute circonstance, pour votre présence et votre soutien dans les hauts et dans les bas, et enfin pour m'avoir fait rencontrer les suivants !

A Bely et Steph, Elo et Thom, Ben et Aurélie, Laurent, Guigui et Astrid, Flav' et Cyndie, François et Clem, Remy,… nos soirées, nos week-ends et nos rigolades sont mon équilibre, ma bouffée d'air pur « hors-médecine ». Vous avez toujours su accepter (à défaut de le comprendre ?) mes absences et mes périodes de stress pour garde, révision, concours ou autre surmenage ! Restez comme vous êtes!

A **Awena, Céline, Hélène, Nadège, Pauline et Solène**, du WEI au WED, des bancs de la fac aux tonus endiablés, de Nantes au Péloponish, des « contre saint valentin » aux mini-nous, nos années d'externat ont été rythmées de fou-rires, de défis cons et de révisions… Merci pour votre soutien particulier en D4 et en route pour nos prochaines grandes étapes de vie!

A **Guillaume**, mon futur mari, pour ton amour, pour ta patience, pour ton soutien, pour ton altruisme… La vie me paraît douce et sereine depuis que tu es à mes côtés. J'attends avec impatience nos prochains projets communs ! Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

- **LISTE DES ABREVIATIONS……12**
- **INTRODUCTION……15**
- **PARTIE 1 : GENERALITES……16**

I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ……17

A. Pyramide des âges : Vieillissement de la population en France [5]……17

B. Espérance de vie [5] ……18

1. Espérance de vie à la naissance……18
2. Espérance de vie à 75 ans ……18
3. Espérance de vie en bonne santé……18

C. Incidence du Cancer [1]……18

1. Dans la population générale ……18
2. Chez les plus de 75 ans……19

D. Morbidité et Mortalité [1] ……19

1. Dans la population générale ……19
2. Chez les plus de 75 ans……19

II. LE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES……20

A. Définition ……20

B. Épidémiologie……20

1. Incidence [1] ……20
2. Mortalité [1] ……21
3. Données internationales [12]……21
4. Evolution au cours de la dernière décennie [13, 14] ……22

C. Facteurs de risque [15]……22

1. Le tabac et le cannabis……22
2. Facteurs professionnels……23
3. Autres……23

D. Biologie Moléculaire [21]……24

1. Généralités……24
2. Altérations de l'EGFR ……25
3. Mutations de KRAS……26
4. Réarrangement chromosomique EML4-ALK ……26
5. Autres……26

E. Prise en charge thérapeutique ……27

1. Stades localisés (stades I et II) ……27
2. Stade III ……27
3. Stade IV ……28

III. LE SUJET AGE……29

A. Le vieillissement……29

1. Définition……29
2. Conséquences du vieillissement ……29
3. Comorbidités et polymédication……30
4. Concept de fragilité……30
5. Pharmacologie chez le sujet âgé……31

B. Evaluation gériatrique standardisée (EGS)……31

1. Intérêt de l'EGS ……31
2. Paramètres et outils d'évaluation……32
3. Evaluation gériatrique en Oncologie……32

▪ **PARTIE 2 : RETROSPECTIVE POITEVINE……35**

I. OBJECTIFS……36

II. PATIENTS ET METHODES……36
A. Patients……36
B. Méthodes……36
1. Conception de l'étude et le choix de la population……36
2. Variables de l'étude……37
3. Analyse statistique……40

III. Résultats……41
A. Données générales……41
B. Caractéristiques tumorales……42
1. Sous-type histologique……42
2. Biologie moléculaire……44
C. Caractéristiques médicales et démographiques des patients……44
D. Evaluation onco-gériatrique……47
1. FOG……47
2. Consultation onco-gériatrique……48
E. Prise en charge aux stades localisés……49
1. Choix thérapeutique……49
2. Chirurgie……52
3. Radiothérapie thoracique……53
4. Chimiothérapie……54
5. Soins de confort……54
F. Prise en charge au stade métastatique……55
1. Choix thérapeutique……55
2. Thérapies ciblées……58
3. Bithérapie de type carboplatine-paclitaxel……59
4. Monochimiothérapie……60
5. Soins de confort……61
G. Evolution……62
1. Evolution métastatique après traitement curatif aux stades localisés……62
2. Echappement thérapeutique au stade métastatique : traitement de seconde ligne……63
H. Survie……64
1. Données générales……64
2. Au stade localisé……65
3. Au stade métastatique……67

IV. DISCUSSION……69
A. Généralités……69
B. Population……69
1. Caractéristiques démographiques et médicales……69
2. Caractéristiques tumorales……71
3. Evaluation onco-gériatrique……72
C. Prise en charge aux stades localisés……73
1. Généralités……73
2. Chirurgie……73
3. Radiochimiothérapie thoracique……75
4. Chimiothérapie……76
5. BSC……76
D. Prise en charge au stade métastatique……77
1. Généralités……77
2. Thérapeutiques ciblées……77

3. Bithérapie par carboplatine-paclitaxel 78
4. Monochimiothérapie 79
5. BSC 80
E. Evolution 80
1. Evolution métastatique après traitement curatif 80
2. Echappement thérapeutique : traitement de seconde ligne 80
F. Survie 81
1. Au stade localisé (Figure 14, page 66) 81
2. Au stade métastatique (Figure 15, page 67) 82

- **CONCLUSION 83**
- **BIBLIOGRAPHIE 84**
- **ANNEXES 90**
- **RESUME 97**
- **SERMENT 98**

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK : Adénocarcinome

ADL : Activities of Daily Living

Afsset : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

AUC : Aire sous la courbe

ASA score : American Society for Anaesthesiologist scale

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BSC : Best Supportive Care = Meilleurs soins de support

CBNPC : Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules

CE : Carcinome Epidermoïde

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale (version gériatrique)

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CPC : Cancers à Petites Cellules

CPLF : Congrès de Pneumologie de Langue Française

CT : Chimiothérapie

DHEA : Déhydroépiandrostérone

dL : Décilitre

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor = Récepteur au facteur de croissance épidermique

EGFR-TKI : Inhibiteur de Tyrosine Kinase ciblant l'EGFR

EGS : Evaluation Gériatrique Standardisée

EML4 : Echinoderm Microtubule associated protein-Like 4

ESMO : European Society for Medical Oncology

EVSI : Espérance de vie sans incapacité

FOG : Filtre Onco Geriatrique

G-CSF : Granulopoietic- Colony Stimulating Factor

GDS : Geriatric Depression Scale

GFPC : Groupe Français de Pneumo-Cancérologie

GH : Growth Hormon

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

IFCT : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

IGF-1: Insulin-like Growth Factor

IMC : Indice de masse corporelle

Inca : Institut National du cancer

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LBA : Lavage Bronchiolo- Alvéolaire

mg : milligrammes

MNA: Mini Nutritionnal Assessment

MMSE: Mini-Mental State Examination de Folstein

NA : Non Atteinte

NC : Données manquantes

NCCN : American National Comprehensive Cancer Network

NR : Non Renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAH : hydrocarbure aromatique polycyclique

PFS : Survie sans progression

PI3K : Phosphoinositide-3 kinase

PRC : Pôle Régional de Cancérologie

PS : score de Performance clinique

RTE : Radiothérapie

RCP : réunion de concertation pluridisplinaire

RR : Risque Relatif

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SCR : Silice Cristalline Respirable

SIOG : International Society of Geriatric Oncology

SG : Survie Globale

TC : Thérapies Ciblées

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Tomodensitométrie par Emission de Positons

TNM staging : Tumor Nodes Metastasis staging

TKI : Inhibiteur de Tyrosine-Kinase

TTF1 : Thyroid Transcription Factor-1

vs : versus

UCOG : Unités de Coordination en OncoGériatrie

WCLC : World Conference Lung Cancer

▪ INTRODUCTION

En France, en 2012, le cancer du poumon est le troisième cancer en terme d'incidence et le premier cancer en terme de mortalité [1]. Les sujets âgés de plus de 75 ans représentent plus de 25% des cas et il est donc essentiel de s'intéresser à leur prise en charge.

Longtemps, les soins de confort furent la référence en matière de prise en charge des sujets âgés devant le pronostic défavorable du cancer du poumon. Cependant, ces dernières années, il a été démontré qu'une prise en charge thérapeutique spécifique était réalisable et bénéfique chez ces patients quelque soit le stade diagnostique.

Au stade métastatique, l'étude ELVIS (Elderly Lung Vinorelbine Italian Study), en 2001, démontra pour la première fois une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie chez les sujets de plus de 70 ans ayant reçu une monothérapie par vinorelbine en comparaison aux traitements symptomatiques seuls [2]. Plus récemment, en 2010, l'IFCT démontra la supériorité en survie globale d'une bithérapie par carboplatine et paclitaxel hebdomadaire par rapport à une monothérapie chez les sujets âgés [3,4].

Néanmoins, malgré ces publications et l'essor de l'onco-gériatrie, les oncologues thoraciques semblent ne pas tous être favorables au traitement spécifique des sujets âgés au stade métastatique, argumentant la sélection drastique des patients entrant dans ces essais thérapeutiques.

L'équipe de Poitiers est plus favorable au traitement des sujets âgés et la tolérance des traitements apparait, de façon totalement subjective, relativement correcte.

Ainsi, nous avons souhaité étudier, de façon rétrospective la prise en charge thérapeutique réelle effectuée chez les sujets âgés de plus de 75 ans atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules au CHU de Poitiers en 2011 et 2012.

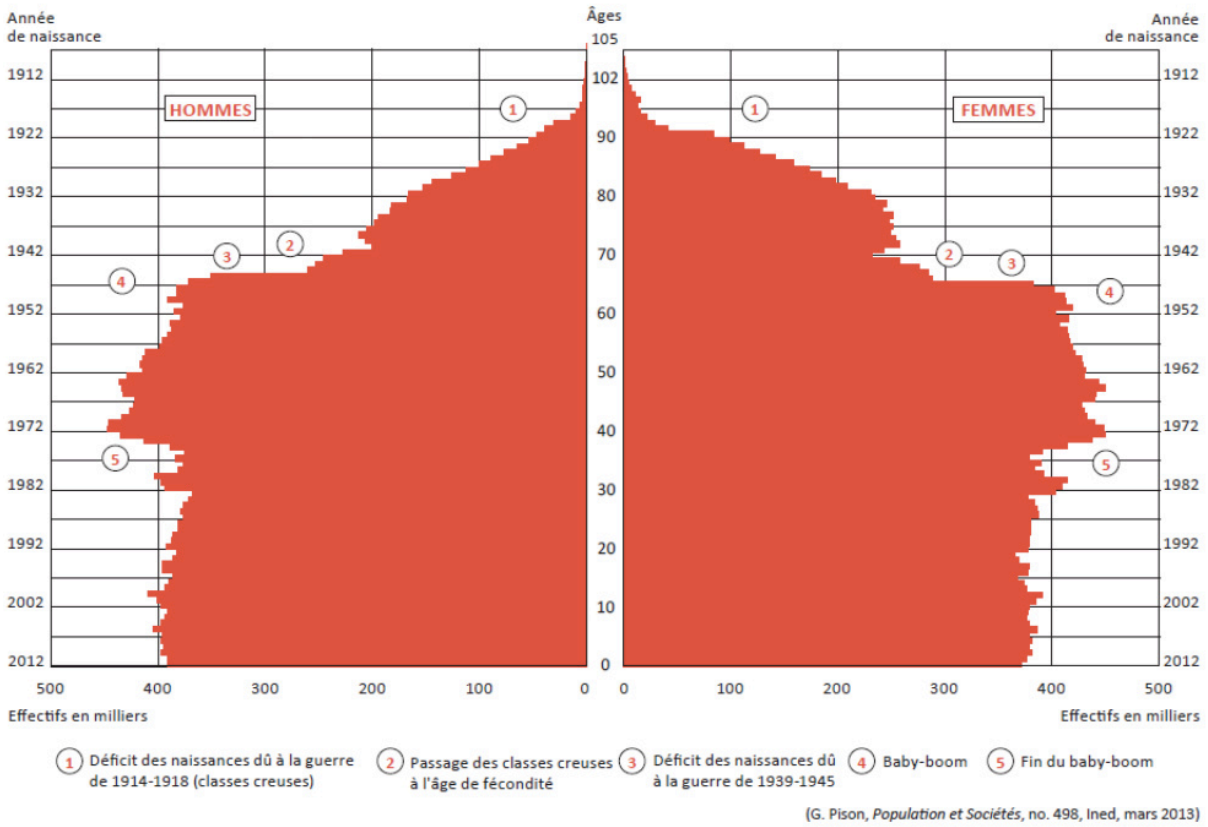
PARTIE 1 : GENERALITES

I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

A. Pyramide des âges : Vieillissement de la population en France [5]

La population française, en France métropolitaine, représente environ 63,7 millions d'habitants au 1er janvier 2013 dont 5,8 millions de personnes âgées de plus de 75 ans soit 9,1% de la population totale.

- **<u>Figure 1</u> : Population de la France métropolitaine au 1er janvier 2013**



Comme le montre la pyramide des âges (Figure 1[6]), la population française est de plus en plus vieillissante en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'avancée en âge des générations issues du baby-boom (personnes nées entre 1946 et 1973).

B. Espérance de vie [5]

1. Espérance de vie à la naissance

L'espérance de vie à la naissance est définie comme la durée de vie moyenne à partir de la naissance, autrement dit par l'âge moyen au décès. Pour les personnes nées et vivant en France, l'espérance de vie croit sans discontinuer depuis 1950. En 2012, elle était légèrement supérieure à 80 ans avec une forte disparité entre les 2 sexes : 84,9 ans pour les femmes contre 78,5 ans pour les hommes. Néanmoins, l'écart entre deux sexes, après s'être accru pendant plusieurs décennies, tend à se réduire ces dernières années. Elle est aussi différente d'une région française à une autre. Ainsi, en 2009, elle était de 83 ans en Ile de France contre 78 ans dans la région Nord-Pas-de-Calais.

2. Espérance de vie à 75 ans

L'espérance de vie à 75 ans est définie comme la durée de vie moyenne restant à vivre pour les personnes ayant atteint l'âge de 75 ans. En 2011, en France, un homme de 75 ans pouvait espérer vivre en moyenne 11,5 années supplémentaires et une femme de 75 ans 14,4 années supplémentaires.

3. Espérance de vie en bonne santé

L'espérance de vie en bonne santé représente le nombre d'années en bonne santé qu'une personne peut s'attendre à vivre. Une bonne santé est définie par l'absence de limitations d'activités dans les gestes de la vie quotidienne et l'absence d'incapacités. Elle est aussi appelée espérance de vie sans incapacité (EVSI). A 65 ans, en France et en 2010, elle s'élève à 8,9 ans pour les hommes et 9,8 ans pour les femmes [7].

C. Incidence du Cancer [1]

1. Dans la population générale

En 2012, en France métropolitaine, on estime à 355354 le nombre de nouveaux cas de cancer dont 200350 chez les hommes et 155004 chez les femmes. Les localisations les plus fréquentes sont, chez l'homme, le cancer de la prostate suivi par le cancer du poumon et du côlon-rectum et, chez la femme, le cancer du sein suivi par les cancers du côlon-rectum et du poumon. Si l'on tient compte de l'augmentation et du vieillissement de la population, l'incidence du cancer a été multipliée par deux en 30 ans.

2. Chez les plus de 75 ans

Tous sexes confondus, en 2012, 115 310 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués après l'âge de 75 ans (61 950 chez les hommes et 53 360 chez les femmes) soit plus du tiers des cancers. On retrouve, en matière d'incidence, la même répartition par localisation chez les personnes de plus de 75 ans que dans la population générale.

D. Morbidité et Mortalité [1]

1. Dans la population générale

Depuis les années 2000, le cancer est la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires. Il provoque chaque année un tiers des décès masculins et un quart des décès féminins [5]. En 2012, on estimait à 148 378 le nombre de décès par cancer : 85 255 chez l'homme et 63 123 chez la femme. Chez l'homme, le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer, suivi par les cancers du côlon-rectum et de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer suivi par les cancers du poumon et du côlon-rectum.

Le taux de mortalité par cancer tous âges et toutes localisations confondus a diminué depuis 30 ans. Le net recul de la mortalité d'origine cancéreuse masculine dans les années récentes s'accompagne d'une réduction au cours du temps de l'écart entre le taux masculin et le taux féminin. La survie relative (survie « nette » que l'on observerait si le cancer était la seule cause de décès possible) à 5 ans varie de 6 à 95 % selon le type de cancer et selon le stade au moment du diagnostic.

2. Chez les plus de 75 ans

En 2012, les sujets de plus de 75 ans représentent, avec 72504 décès, près de la moitié des décès liés au cancer. Le risque de décès lié au cancer est donc plus élevé chez les sujets les plus âgés.

Plusieurs facteurs ont été avancés pour expliquer cette augmentation:

- un mauvais état général les rendant plus vulnérables à la maladie cancéreuse,
- la présence de comorbidités,
- un diagnostic plus tardif,
- une prise en charge inadaptée (trop agressive ou au contraire inefficace).

On remarque toutefois que ces différences de pronostic liées à l'âge s'atténuent lorsqu'on s'éloigne du diagnostic de la maladie. L'effet délétère de l'âge sur le pronostic est variable selon les cancers mais on le retrouve pour les cancers les plus fréquents [8].

II. LE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES

A. Définition

La cancérogénèse bronchique évolue en plusieurs étapes avec des modifications génétiques et histologiques des cellules de la muqueuse bronchique précédant l'apparition d'un cancer invasif.

La grande majorité des cancers du poumon sont des carcinomes (99%) classés en deux types distincts: les carcinomes non à petites cellules (80%) et les carcinomes à petites cellules (20%). Les autres cancers du poumon sont des sarcomes, des tumeurs carcinoïdes et des tumeurs non classées de façon anecdotique [9].

Les cancers bronchiques non à petites cellules sont rassemblés ainsi car, longtemps, leur pronostic et leur traitement furent semblables. Cependant, comme nous le verrons plus loin, avec les progrès de la biologie moléculaire et l'avènement des thérapeutiques ciblées, le pronostic et le traitement varie aujourd'hui en fonction du sous-type histologique et des caractéristiques moléculaires propres de chaque tumeur.

Les CBNPC peuvent donc adopter une architecture épidermoïde (carcinome épidermoïde), glandulaire (adénocarcinome) ou indifférenciée (carcinomes à grandes cellules), selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique. A noter qu'il existe plusieurs sous-types d'adénocarcinomes: papillaire, acineux, solide et bronchiolo-alvéolaire. La proportion des différents types histologiques diffère en fonction du sexe et de l'exposition au tabac.

B. Épidémiologie

1. Incidence [1]

a) Population générale

En France métropolitaine, en 2012, 39495 nouveaux cas de cancer du poumon ont été estimés dont 28211 chez l'homme (deuxième cancer incident) et 11224 chez la femme (troisième cancer incident). Le cancer du poumon se situe au quatrième rang des cancers tous sexes confondus et représente 11 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers. Son incidence est plus fréquente au sein des classes sociales les plus défavorisées car le tabagisme y est plus fréquent et plus précoce.

L'âge moyen au diagnostic en 2012 était de 67 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. L'évolution de l'incidence du cancer du poumon est différente selon le sexe. Chez l'homme, l'augmentation observée jusqu'à la fin des années 1990 s'est infléchie en 2000 devant la diminution de la consommation tabagique. En revanche, chez la femme, on observe une augmentation de l'incidence en lien avec l'évolution du tabagisme féminin plus fréquent depuis les années 1970.

b) Plus de 75 ans

En France métropolitaine, le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent chez les plus de 75 ans tous sexes confondus. En 2012, l'incidence du cancer du poumon était de 10323 nouveaux cas de plus de 75 ans soit 26% des cas (7230 nouveaux cas chez les hommes et 3093 nouveaux cas chez les femmes).

La probabilité de développer un cancer bronchique est corrélée avec l'âge. Ce constat est lié à une capacité moindre de réparation des modifications cellulaires (d'autant plus nombreuses qu'il y a eu une exposition à des facteurs de risque). Ainsi, entre 40 et 59 ans, le risque relatif est de 2,1 pour les hommes et de 1,1 pour les femmes ; puis il augmente avec l'âge, passant respectivement à 2,6 pour les hommes et 1,8 pour les femmes entre 60 et 69 ans. Pour les sujets âgés de plus de 70 ans, le risque augmente à 6,7 pour les hommes et 4,5 pour les femmes [10].

2. Mortalité [1]

Le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. En France, en 2012, 29949 décès sont imputables au cancer du poumon (21326 hommes et 8623 femmes). Le taux de survie nette du cancer du poumon à 1 an, à 5 ans et à 10 ans est respectivement estimé à 43%, 14% et 9% tous stades confondus avec une meilleure survie chez les femmes que chez les hommes.

Comme dans les autres cancers, plus le cancer du poumon est diagnostiqué à un stade précoce, meilleur est le taux de survie à 5 ans. Ainsi, la survie relative à 5 ans est de 52.6% pour les stades localisés (I et II) ; 23.7% pour les stades localement avancés (stade III) et 3.8% pour les stades métastatiques (stade IV) [10].

Tout comme l'incidence, la mortalité du cancer du poumon chez l'homme est en baisse dans les pays occidentaux, mais elle ne cesse de croître chez la femme du fait de la montée du tabagisme féminin et a déjà dépassé la mortalité du cancer du sein aux Etats-Unis [11].

3. Données internationales [12]

Dans le monde, le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent tant en termes d'incidence que de mortalité (1,61 million de nouveaux cas et 1,38 million de décès en 2008), avec les taux les plus élevés en Europe et en Amérique du Nord.

Dans les pays occidentaux, devant une évolution semblable du tabagisme (diminution du tabagisme masculin et augmentation du tabagisme féminin), les taux d'incidence et de mortalité suivent globalement le même profil à quelques années d'écart. Cependant, l'OMS estime que du fait de l'augmentation de la consommation tabagique en Afrique et en Asie, l'incidence dans ces pays devrait croître dans les prochaines années puis dépasser celle des pays occidentaux.

4. Evolution au cours de la dernière décennie [13, 14]

Les premiers résultats de l'étude KBP-2010, étude épidémiologique de cohorte prospective observationnelle réalisée au cours de l'année 2010 dans 104 centres hospitaliers généraux en France, comparés à ceux obtenus 10 ans auparavant dans l'étude KBP-2000, permettent de montrer des changements significatifs au cours de la dernière décennie concernant les nouveaux cas de cancer du poumon en France:

- une augmentation de la proportion des femmes (24,3% vs 16%)
- un âge moyen plus élevé (35% des sujets ont plus de 70 ans vs 33%)
- une proportion plus élevée de non fumeurs (11% vs 7%)
- un stade diagnostique plus tardif : 60% des cancers bronchiques sont diagnostiqués au stade IV contre 43% en 2000. Mais, il faut noter que la classification TNM a changé entre ces deux périodes et que l'utilisation du TEP-TDM a permis d'améliorer le staging en détectant d'avantage de lésions secondaires au moment du bilan d'extension. .
- une forte augmentation du nombre d'adénocarcinomes (54,6% vs 34,9% (parmi les CBNPC) ou 46,2% vs 30,1% (CPC inclus) dont l'incidence est désormais plus importante que celle des épidermoïdes et indépendante du sexe, de l'âge ou du tabagisme.
- Une proportion de mutations du gène de l'EGFR de 10% (non recherchée en 2000)

C. Facteurs de risque [15]

1. Le tabac et le cannabis

Le principal facteur de risque du cancer du poumon est le tabac. Un homme fumeur a près de 10 fois plus de risque d'être atteint d'un cancer bronchique qu'une personne qui n'a jamais fumé. Ainsi, le tabagisme actif est responsable de 80% des cancers bronchiques. La durée du tabagisme et la quantité de tabac fumée sont des facteurs de risque indépendants. Ainsi, pour une même quantité de tabac fumée, celui qui aura la durée d'exposition la plus longue sera plus à risque de développer un cancer pulmonaire. L'âge précoce de début du tabagisme est aussi un facteur de risque. Le tabagisme passif entraine lui aussi un risque plus élevé de développer un cancer pulmonaire. Ce sur-risque est proportionnel à la durée et à l'intensité de l'exposition.

Concernant le cannabis, son lien avec le cancer bronchique est difficile à établir puisque la collecte d'information sur les drogues illégales souffre de nombreux biais. Par ailleurs, beaucoup de fumeurs de cannabis consommant également du tabac, il est difficile de savoir quelle est l'implication exacte de l'une ou de l'autre de ces substances. Le cannabis est donc, pour le moment, seulement considéré comme un facteur de risque probable de cancers bronchiques. On sait cependant que le cannabis contient plus de goudron que la cigarette, que sa fumée est inhalée plus profondément et plus longtemps et qu'elle contient beaucoup de substances cancérigènes présentes également dans le tabac.

2. Facteurs professionnels

L'exposition professionnelle à certaines substances joue un rôle dans la cancérogénèse. En effet, il a été prouvé que certains produits favorisent la survenue plus précoce de certains cancers ou encore augmentent leur fréquence d'apparition. Ces substances peuvent être de nature chimique, physique ou biologique tels que l'amiante, l'arsenic, le radon, la silice cristalline respirable (SCR), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (goudrons, PAHs), le chrome, le nickel… Ces expositions professionnelles renforcent les effets nocifs du tabac.

3. Autres

Les autres facteurs de risques du CBNPC sont :

- les maladies pulmonaires sous jacentes : BPCO, tuberculose, maladie infectieuse pulmonaire, silicose, bérylliose.
- les radiations ionisantes : notamment après radiothérapie thoracique dans le cas de la Maladie de Hodgkin [16] ou du cancer du sein [17].
- la pollution atmosphérique : d'origine automobile et industrielle, facteur mineur comparé au tabac [18-19] mais important car des dizaines de millions de personnes y sont exposées.
- l'alimentation comme montré par Albanes et al. [20] pour le béta-carotène.
- les facteurs génétiques.

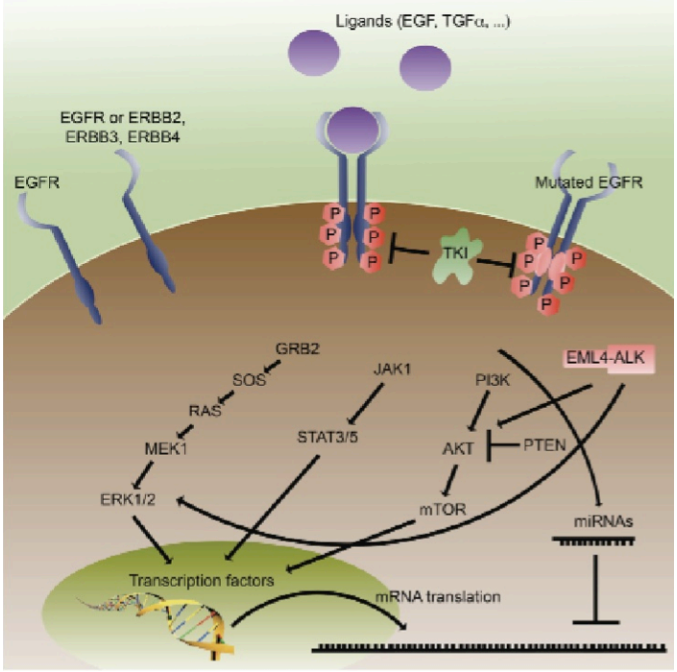
Ils sont tous majorés par un tabagisme associé.

D. Biologie Moléculaire [21]

1. Généralités

Comme dans la plupart des cancers, les carcinomes broncho-pulmonaires acquièrent au cours de leur développement une variété d'altérations génétiques (mutations, amplifications géniques, pertes d'allèles, instabilités chromosomiques) et épigénétiques (surexpression des gènes, extinction de l'expression par hyperméthylation des promoteurs) [22]. La fréquence et le type des altérations diffèrent d'une histologie à l'autre. Cependant, quel que soit le type histologique, les mêmes voies de signalisation cellulaire sont souvent affectées par des mécanismes différents (Figure 2).

- **<u>Figure 2</u>: Voies de signalisation cellulaire [23]**



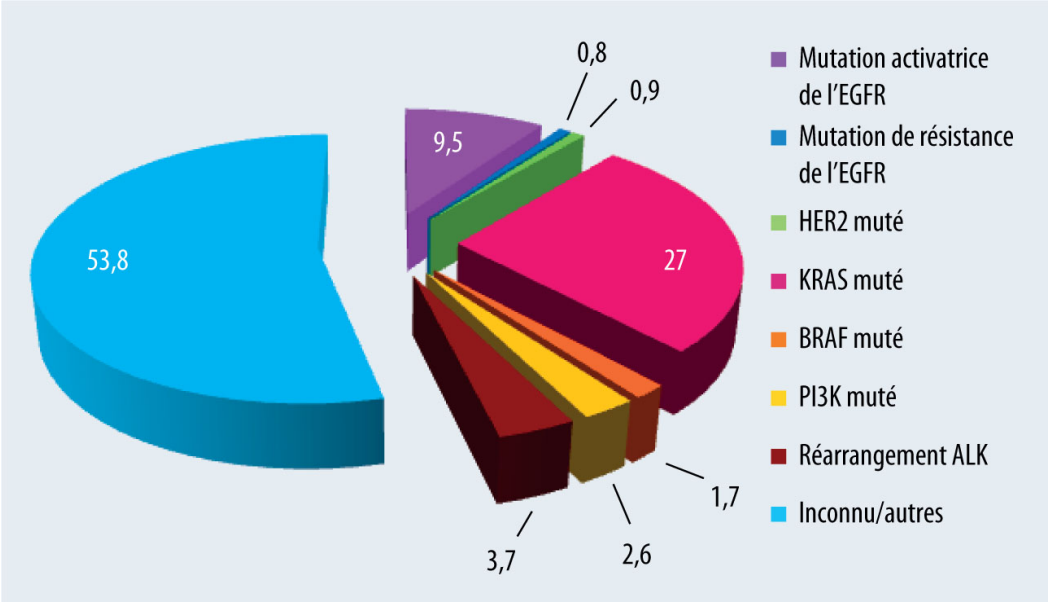
D'après Ulivi et al., Journal of Nucleic Acids Investigation 2010

La recherche de mutations génétiques au niveau de la cellule tumorale pulmonaire permet de trouver des cibles moléculaires pouvant avoir un impact thérapeutique. En pratique, on recherche de façon systématique au laboratoire d'oncologie moléculaire : les mutations des gènes de l'EGFR, KRAS, Braf, HER2 et PI3K, et un réarrangement du gène ALK (fusion EML4-ALK).

Dans l'immense majorité des cas, les mutations oncogènes sont exclusives les unes des autres (par exemple un patient avec une mutation de l'EGFR ne sera pas muté KRAS ou n'aura pas de réarrangement d'ALK, etc.). Les cas non exclusifs sont exceptionnels. Ces mutations peuvent se retrouver dans environ la moitié des CBNPC [24].

En 2013, Barlesi et al. ont présenté à l'ASCO la répartition des biomarqueurs, en France, parmi les 10000 premiers patients inclus au sein de l' Observatoire national des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules bénéficiant d'un test moléculaire sur les plateformes hospitalières de génétique moléculaire. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique réalisée entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2012 [25].

- **Figure 3: Répartition des biomarqueurs en France**



D'après Etude Biomarqueurs France (Barlesi ASCO 2013).

2. Altérations de l'EGFR

Le récepteur au facteur de croissance épidermique est une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs à tyrosine kinases qui contrôle plusieurs voies de signalisations intracellulaires (Figure 2). Dans les cellules cancéreuses, l'activité biologique de l'EGFR peut être dérégulée par des mécanismes variés : mutations du gène, surexpression de la protéine EGFR. Ces mutations augmentent l'activité kinase de l'EGFR, d'où une hyperactivation des voies de signalisation d'aval et donc une sensibilité accrue aux inhibiteurs des tyrosines kinases [26; 27].

Dans le cancer du poumon, les mutations de l'EGFR sont présentes dans environ 10% des adénocarcinomes pulmonaires chez les caucasiens. Elles sont plus fréquentes chez les femmes, les non-fumeurs et les asiatiques. Cependant, elles peuvent également être trouvées chez des fumeurs ainsi que dans d'autres histologies (mais uniquement des CBNPC). Elles se produisent au sein des exons 18 à 21 du gène EGFR qui codent pour une partie du domaine kinase du récepteur. Environ 90% de ces mutations sont des délétions au niveau de l'exon 19 ou des mutations ponctuelles L858R sur l'exon 21.

Cette mutation autorise la prescription d'inhibiteurs de tyrosine kinases en première ligne de traitement métastatique.

3. Mutations de KRAS

Les gènes Ras codent une famille de protéines membranaires impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. Les mutations des membres de la famille RAS (HRAS, KRAS, NRAS) sont communes dans de nombreux types de cancers et sont retrouvées dans environ 25% des CBNPC. Dans les cancers broncho-pulmonaires, 90% de ces mutations affectent le gène KRAS. Elles sont détectées dans 20 à 30% des adénocarcinomes, plus rarement dans les carcinomes épidermoïdes et presque systématiquement localisées au codon 12. Elles sont plus rares chez les non-fumeurs, de même que chez les asiatiques par rapport aux nord-américains ou aux européens.

Dans les CBNPC de stade précoce, la présence d'une mutation de Ras pourrait constituer un facteur prédictif négatif de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante. Au stade avancé, elle constitue un facteur de mauvais pronostic et un facteur prédictif négatif de réponse aux inhibiteurs d'EGFR tyrosine kinase [28].

En 2013, la mutation Kras n'a pas d'implication thérapeutique dans le CBNPC contrairement au cancer colorectal.

4. Réarrangement chromosomique EML4-ALK

ALK est un récepteur à tyrosine kinase qui peut être anormal dans plusieurs types de cancers. La présence de fusion du gène ALK se traduit par une activation des voies impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaires. Elles se retrouvent dans environ 3 à 7% des tumeurs du poumon. Elles sont plus fréquentes chez le sujet jeune, le fumeur léger (<de 10 paquets-années) ou non-fumeur, dans les adénocarcinomes avec composante acineuse ou en présence de cellules en bague à chaton.

Sur le plan thérapeutique, la présence de fusions d'EML4-ALK est associée à une résistance aux inhibiteurs de l'EGFR tyrosine kinase [29] mais autorise la prescription de crizotinib (Xalkori®), un inhibiteur d'ALK du récepteur c-Met [30]. Une étude rétrospective a montré que les patients avec un cancer du poumon et un réarrangement ALK avaient un taux de réponse et une survie sans progression améliorés s'ils étaient traités par pemetrexed en monothérapie ou en association [31].

5. Autres

D'autres anomalies moléculaires, sans impact thérapeutique jusqu'à présent mais qui font l'objet d'essais thérapeutiques, sont décrites dans le CBNPC : les mutations des gènes Braf, HER2 et PI3K qui sont systématiquement recherchés par la plateforme d'oncologie moléculaire et les anomalies de MET et fusions de RET qui font l'objet de recherche.

E. Prise en charge thérapeutique

Les recommandations de l'Institut National de cancer [32] pour la prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules sont basées sur la classification TNM 2009 par stade (Annexe 1) [33].

1. Stades localisés (stades I et II)

Le traitement de référence des cancers de stade localisés (I, II) est le traitement chirurgical.

Une chimiothérapie adjuvante peut être proposée au stade II. Une radiothérapie pariétale adjuvante est recommandée uniquement en cas d'atteinte pT3 pariétale. En cas de contre indication chirurgicale liée au terrain ou de refus de la chirurgie par le patient, l'alternative recommandée est une radiothérapie externe à visée curative ciblée uniquement sur le volume tumoral ou une radiothérapie externe conformationnelle curatrice.

2. Stade III

Les tumeurs de stade III représentent un groupe hétérogène dont la prise en charge thérapeutique dépend de la resécabilité de la tumeur et de l'opérabilité du patient. Cette resécabilité doit être discutée en RCP de façon systématique (les stades IIIA resécables sont à traiter comme les stades localisés).

Pour les patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale, le traitement de référence est dans ce cas une radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine [36]. Il s'agit d'une radiothérapie conformationnelle limitée aux volumes tumoraux. En cas d'impossibilité à réaliser une chimiothérapie concomitante, on propose une chimiothérapie séquentielle toujours à base de sels de platine. Chez les patients ayant un score de performance de 2 et plus, il est recommandé de réaliser une radiothérapie exclusive.

En cas de contre-indication à la radiothérapie (insuffisance respiratoire sévère par exemple), une chimiothérapie exclusive est discutée.

3. Stade IV

Le traitement de référence des CBNPC métastatiques est le traitement systémique dont le choix est orienté par la présence ou non de la mutation du gène de l'EGFR, par le terrain du patient et par le type histologique de la tumeur. Les recommandations de l'INCa au stade métastatique sont basées sur celles des sociétés savantes internationales (ASCO [35], ESMO [36])

a) Tumeur avec mutation activatrice du gène de l'EGFR

Le traitement de référence d'un patient porteur d'une mutation activatrice est un inhibiteur de la tyrosine kinase en première ou deuxième ligne.

Compte-tenu de l'efficacité attendue en première ligne et du profil de tolérance, l'utilisation des TKI est habituelle en première ligne dans la plupart des centres. A fortiori, devant ce meilleur profil de tolérance, les patients avec un score de performance de 2 ou plus, ou les sujets âgés de plus de 75 ans doivent recevoir un traitement par TKI en première ligne. Ce traitement doit être poursuivi jusque progression.

b) Tumeur sans mutation activatrice du gène de l'EGFR

Le traitement de référence reste une bithérapie associant une molécule de troisième génération au cisplatine d'une durée de 4 à 6 cycles.
En cas de contre-indication au cisplatine, le carboplatine sera utilisé.
En cas de contre-indication aux sels de platine, on peut envisager une bithérapie de molécules de troisième génération.

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans avec un score de performance conservé à 0 ou 1, il est recommandé d'utiliser une bithérapie par carboplatine et paclitaxel hebdomadaire [3, 4]. Chez les patients avec un score de performance de 2, on peut proposer une chimiothérapie de troisième génération en monothérapie. Pour les patients présentant un score de performance de 3 ou 4, les soins de confort seuls sont adaptés.

En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, chez des patients stabilisés ou répondeurs à une chimiothérapie de première ligne, un traitement de maintenance peut être proposée jusque progression [37, 38].

III. LE SUJET AGE

A. Le vieillissement

1. Définition

Le vieillissement est l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge « mûr ». Il est la résultante de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels l'organisme est soumis tout au long de sa vie. C'est un processus naturel et physiologique s'imposant à tous les être vivants qui doit être distingué des effets des maladies. Il induit une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme et en particulier une baisse de la faculté à s'adapter aux situations d'agression (stress, infection, traumatisme...). Le processus du vieillissement est très hétérogène au sein d'une population mais aussi au sein d'un même organisme.

L'âge auquel débute la vieillesse diffère selon les définitions: ainsi, l'OMS considère l'âge de 65 ans, mais, en France, les gériatres considèrent plutôt la population âgée de plus de 75 ans.

2. Conséquences du vieillissement

Les conséquences du vieillissement sur les différentes fonctions physiologiques de l'organisme sont nombreuses et variées :

- *Au niveau rénal* : ralentissement fonctionnel entrainant une diminution de la perfusion sanguine du rein et de la filtration glomérulaire.
- *Sur le système nerveux* : altération des fonctions cognitives (perception, orientation, jugement...), intellectuelles et mnésiques ; perturbations des rythmes biologiques et du sommeil ; atteinte du système nerveux périphérique.
- *Sur la fonction médullaire* : diminution de la réserve hématopoïétique.
- *Sur le métabolisme* : insulino-résistance et baisse des sécrétions hormonales (GH, IGF-1, DHEA, hormones sexuelles).
- *Sur les organes sensoriels* : altération de la vue par presbytie ou cataracte, troubles de l'audition par presbyacousie, réduction du goût et de l'odorat et altération du toucher (élévation du seuil de la douleur au niveau cutané).
- *Sur le système respiratoire :* diminution de la capacité respiratoire et de la diffusion de l'oxygène au sein de la barrière hémato-pulmonaire.
- *Sur le système cardio-vasculaire* : hausse de la tension artérielle par vieillissement des fibres musculaires composant les vaisseaux.
- *Sur l'appareil locomoteur* : baisse de la masse musculaire au profit de la masse graisseuse, diminution de la force musculaire.
- *Sur le système immunitaire* : diminution de l'immunité à médiation cellulaire.
- *Sur la fonction digestive* : ralentissement global du transit.

3. Comorbidités et polymédication

La comorbidité désigne la présence simultanée d'une autre pathologie que la maladie primaire.

Avec l'âge, on observe une augmentation du nombre de pathologies et les personnes âgées ont donc souvent plusieurs maladies chroniques associées interagissant avec leur état de santé, leur autonomie fonctionnelle et leur espérance de vie. Il en résulte une polymédication qui expose le sujet âgé aux effets indésirables des médicaments et aux interactions médicamenteuses.

4. Concept de fragilité

La fragilité est un syndrome physiologique caractérisé par une diminution de la résistance face aux agents stressants (tels que les effets néfastes des maladies et des traitements) résultant de l'addition des déficiences des différents systèmes physiologiques. La fragilité n'est donc pas synonyme de pathologie avérée ou de dépendance. Elle est, par conséquent, d'autant plus difficile à évaluer.

En pratique clinique, les critères de Boyd et Fried [39 ; 40] sont les critères prédictifs de fragilité les mieux validés et les plus faciles à reproduire en consultation.

Les 5 critères sont:

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année
- Vitesse de marche lente
- Faible endurance
- Faiblesse/fatigue
- Activités physiques réduites

Ils permettent de classer le patient en 3 états :

- non fragile (pas de critères)
- pré-fragile ou intermédiaire (1 à 2 critères)
- fragile (3 ou plus)

5. Pharmacologie chez le sujet âgé

a) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses ne sont pas différentes chez le sujet âgé et le sujet jeune. Cependant, elles sont plus fréquentes en gériatrie du fait de l'augmentation des comorbidités dans la population âgée et donc de la polymédication.

Leurs mécanismes sont variés et associés (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) et leurs manifestations peuvent revêtir plusieurs aspects. Le plus souvent, elles restent potentielles et n'ont pas de manifestation clinique. Dans d'autres cas, elles peuvent cependant avoir des effets délétères et conduire à une inefficacité thérapeutique (association de bétamimétique et de bétabloquant) ou à des accidents graves dits «iatrogènes».

b) Pharmacocinétique

Les changements physiologiques intervenant chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments [41].

Chez le sujet âgé ne présentant aucune pathologie particulière, ces variations peuvent concerner l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments. Parmi ces différentes étapes, celle qui est le plus modifiée par l'âge est l'excrétion rénale, conséquence de l'altération physiologique de la fonction rénale chez le sujet âgé. On observe donc une diminution de la clairance rénale qui concernera les médicaments métabolisés par voie rénale. Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent donc son ajustement posologique afin d'éviter des phénomènes de toxicité ou au contraire une inefficacité thérapeutique. D'une manière générale, la posologie doit être réduite chez le sujet âgé du fait d'une diminution de nombreuses fonctions organiques.

B. Evaluation gériatrique standardisée (EGS)

1. Intérêt de l'EGS

L'approche gériatrique se caractérise par une prise en charge globale de la personne âgée reposant sur une "évaluation gérontologique multidimensionnelle standardisée". Elle consiste à dépister tous les éléments de fragilité de la personne âgée et à apprécier l'ensemble des aspects de son adaptation sur le plan physique, psychologique et socio-économique. Elle fait appel à des outils scientifiques validés à l'échelle internationale.

2. *Paramètres et outils d'évaluation*

L'évaluation globale de la personne âgée comporte, au cours d'une consultation gériatrique :

- la réalisation d'un examen clinique complet
- la collection des antécédents, des comorbidités et du traitement habituel
- l'évaluation de sa mobilité (test « Timed Up and Go », l'appui monopodal, test de Tinetti)
- l'évaluation nutritionnelle (Mini Nutritionnal Assessment, taux d'albumine et l'indice de masse corporelle (IMC= poids/ (taille) ^{2})
- l'évaluation de l'état fonctionnel du patient ou autonomie (score ADL de Katz et le score IADL de Lawton).
- l'évaluation des fonctions cognitives (le Mini Mental State Examination de Folstein, le test de l'horloge, la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale, l'épreuve des 5 mots de Dubois)
- l'évaluation de l'état thymique (Geriatric Depression Scale)
- une évaluation sociale (famille, entourage, revenus)
- les critères de fragilité vus ci-avant

3. *Evaluation gériatrique en Oncologie*

a) *Particularités*

La notion d'évaluation gériatrique spécifique en oncologie est devenue de plus en plus importante depuis une quinzaine d'années du fait du poids démographique des personnes âgées dans la population générale et de l'augmentation des possibilités thérapeutiques en oncologie.

Le plan cancer 2009-2013 avait d'ailleurs pour comme objectif, avec son action 23.4 «d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer». L'INCa a ainsi mis en place des structures destinées à la recherche, à l'enseignement et à la prise en charge de ces patients âgés : les Unités de Coordination en OncoGériatrie (UCOG).

En effet, les praticiens ont vite observé une hétérogénéité au sein de la population âgée permettant à certains patients de bénéficier des traitements standards de la population plus jeune mais à d'autres de devoir bénéficier de thérapeutiques adaptées ou de soins de confort exclusifs. Comme vu au dessus, la maladie cancéreuse et ses thérapeutiques sont un stress particulier pour l'organisme du sujet âgé capable de faire décompenser son équilibre.

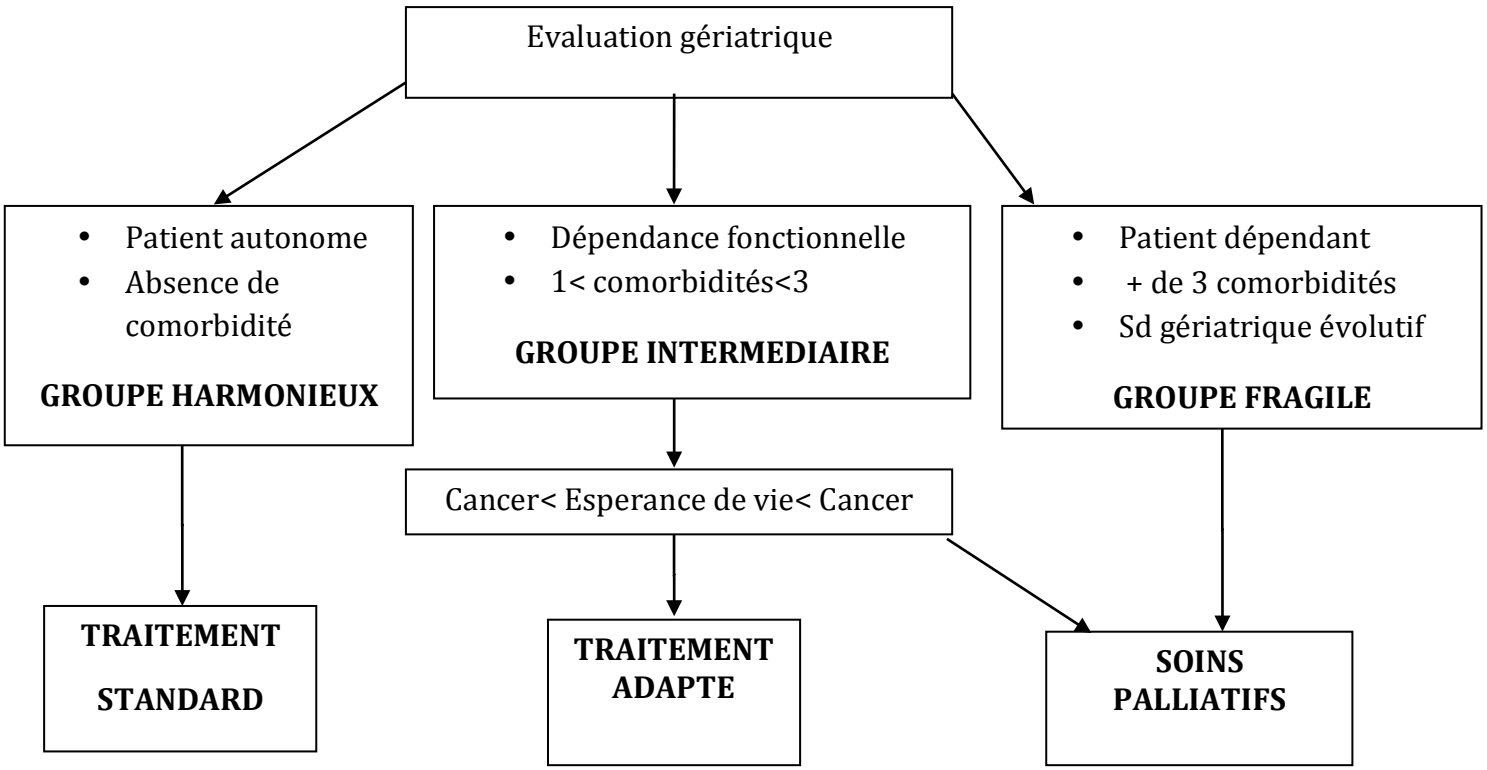
La consultation onco-gériatrique a donc différents objectifs permettant, in fine, de définir le meilleur choix thérapeutique pour le patient :

1) Evaluer l'espérance de vie individuelle du patient
2) Hiérarchiser l'importance pronostique des différentes pathologies dont souffre le patient, y compris le cancer
3) Evaluer les réserves fonctionnelles du patient afin de prédire les toxicités des traitements
4) Reconnaître et résoudre des pathologies ou des situations susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance au traitement.

b) Algorithme décisionnel de Balducci et Extermann

Elle s'attache aussi, après évaluation gériatrique, à déterminer dans quel groupe le patient se situe et à quelle prise en charge il peut prétendre selon l'algorithme décisionnel de Balducci et Extermann [Figure 4, 42,43].

- **<u>Figure 4</u> : Algorithme décisionnel de Balducci et Extermann**



Ainsi, les patients appartenant au groupe 1 dit « harmonieux », parfaitement autonomes et sans comorbidité majeure, sont en situation de vieillissement réussi. Ces patients relèvent d'un traitement standard identique à la population plus jeune.

A l'inverse, les patients du groupe 3 dits « fragiles » sont des patients dépendants et/ou avec de nombreuses co-morbidités, qui ne pourront supporter un traitement spécifique et pour lesquels il est souvent suggéré des soins de conforts stricts.

Entre ces deux extrêmes, les patients du groupe 2 « intermédiaire » sont des patients pour lequel le choix thérapeutique est le plus compliqué. On sait que ces patients s'ils bénéficient d'un traitement spécifique devront bénéficier d'un traitement adapté afin de limiter les toxicités. Dans ce cas pour aider à la décision, il est proposé de prendre en considération l'espérance de vie spontanée de la personne âgée au regard du risque de décès induit par le cancer lui-même.

c) Outils spécifiques

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du cancer dans la population âgée, ainsi que de la reconnaissance du rôle important de la consultation d'oncogériatrie dans le choix de la prise en charge thérapeutique, les consultations spécialisées sont de plus en plus saturées dans ce contexte de déficit de personnel médical formé.

Il a donc été suggéré l'utilisation en RCP ou en consultation d'annonce de questionnaires tels que le filtre onco-gériatrique (FOG) ou l échelle G8 afin d'effectuer un premier screening des patients devant bénéficier de cette consultation.

- Le *FOG* (Annexe 2) permet d'évaluer 5 facteurs de risque (autonomie, dénutrition, dépression, cognition et co-morbidités) et conseille la réalisation d'une consultation onco-gériatrique systématique si 1 à 3 facteurs de risque sont retrouvés ou uniquement si un traitement est envisagé chez un patient avec 4 ou 5 facteurs de risque [44].

- L'*échelle G8* (Annexe 3) est un nouvel outil d'évaluation de l'état général de patients âgés validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE [45] permettant de détecter de manière rapide si une évaluation gériatrique plus approfondie du patient est nécessaire avant la mise en place d'un traitement.

PARTIE 2 : RETROSPECTIVE POITEVINE

I. OBJECTIFS

Notre objectif principal est d'étudier, de façon rétrospective, la prise en charge thérapeutique réelle des sujets âgés de plus de 75 ans au CHU de Poitiers atteints d'un CBNPC en 2011 et 2012 ainsi que son impact sur la survie globale.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques épidémiologiques de cette population et d'étudier la faisabilité des traitements et leurs principales toxicités.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Patients

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients âgés de 75 ans ou plus au moment de la date du diagnostic présentés en RCP d'oncologie thoracique de la Vienne et porteurs d'un CBNPC diagnostiqué entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2012.

Le diagnostic était affirmé par un résultat anatomopathologique ou cytologique. La date de diagnostic retenue était la date du prélèvement histologique. Par ailleurs, le patient ne devait pas avoir d'antécédent de cancer du poumon diagnostiqué et traité dans les dix années précédentes.

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration préalable à la Commission Nationale Informatique et Libertés afin de recueillir les données des patients inclus au sein des dossiers médicaux.

B. Méthodes

1. Conception de l'étude et le choix de la population

Afin d'analyser la prise en charge des patients âgés de plus de 75 ans, nous avons d'abord décrit leurs caractéristiques démographiques, médicales et tumorales.
Puis, nous avons étudié les différentes étapes thérapeutiques de leur prise en charge en fonction du stade diagnostique: chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapeutiques ciblées ou soins de confort. La tolérance de chaque étape thérapeutique était évaluée pour chaque patient bénéficiant d'un traitement spécifique. Au stade métastatique, nous avons analysé la première ligne thérapeutique et sa tolérance. La réalisation de lignes postérieures était renseignée sans analyse complémentaire.

Enfin, nous avons étudié le taux et le délai de rechute des patients diagnostiqués aux stades localisés initialement traités de façon curative et évalué la survie globale des patients quel que soit leur stade diagnostique.

2. *Variables de l'étude*

a) Caractéristiques démographiques et médicales

Les données collectées ont été les suivantes :

- Données démographiques : âge et sexe
- Données médicales : antécédents médicaux et chirurgicaux, comorbidités, statut tabagique, état nutritionnel, score de performance clinique (PS), évaluation gériatrique quand disponible et nombre de médicaments de leur traitement habituel.

La consommation tabagique était estimée en nombre de paquet-années. Un tabagisme était considéré comme sevré quand la durée du sevrage était supérieure à un an.

Concernant l'état nutritionnel, nous calculions l'indice de masse corporelle (IMC) du patient à partir du poids et de la taille relevés dans le mois précédent ou suivant le diagnostic du cancer bronchique. Enfin, le dosage de l'albuminémie était pris en compte quand il avait été fait dans le mois précédent ou suivant le diagnostic de néoplasie. Sa concentration se mesurait en g/L.

Concernant le PS, il était calculé à partir du score ECOG (Annexe 4, [46]). Le PS retenu était celui renseigné sur la fiche initiale de RCP. Lorsqu'il n'était pas indiqué sur celle-ci, c'était celui défini à la consultation d'annonce ou lors d'une consultation dans le mois précédent ou suivant la date de diagnostic du cancer pulmonaire.

Enfin, le traitement habituel du patient était quantifié en moins de quatre médicaments ou quatre médicaments et plus. Les traitements pris de façon occasionnelle n'étaient pas inclus dans la quantification.

b) Caractéristiques tumorales

Le compte rendu anatomopathologique permettait de préciser le sous type histologique. Nous considérions 3 possibilités : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les autres types comme les carcinomes indifférenciés, les pleurésies carcinomateuses TTF1 positives et les lymphangites carcinomateuses d'origine pulmonaire.

Les adénocarcinomes ont fait l'objet d'une analyse moléculaire systématique quand la quantité de matériel disponible le permettait à la recherche d'une mutation du gène de l'EGFR. En l'absence de mutation EGFR retrouvée et si le matériel le permettait, le laboratoire d'oncologie moléculaire poursuivait l'analyse à la recherche d'une mutation au niveau des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène Kras, d'une mutation V600E du gène Braf et d'une mutation au niveau de l'exon 20 du gène Her2 comme le préconise l'InCA depuis 2011.

Le réarrangement chromosomique EML4-ALK dans la région 2p23 du gène ALK était recherché dans les adénocarcinomes sur prescription médicale de l'oncologue et de façon systématique sur les prélèvements au CHU de Poitiers à partir du 01/11/2012.

Les recherches en biologie moléculaire pour les autres types histologiques que les adénocarcinomes et/ou en présence de mutations déjà connues étaient réalisées sur la prescription stricte de l'oncologue thoracique.

c) Classification TNM

Le stade initial de la maladie était défini selon la classification TNM 2009 (7ème édition, Annexe 1) [33]. Les localisations secondaires étaient répertoriées en cas d'atteinte métastatique.

d) Evaluation onco-gériatrique

Concernant l'évaluation gériatrique, le FOG du patient à la consultation initiale était stipulé lorsqu'il était connu ou reproduit a posteriori quand le patient était encore vivant au 1er janvier 2013 et vu en consultation au Pôle Régional de Cancérologie du CHU de Poitiers (Annexe 5). Lorsque le patient avait bénéficié d'une évaluation gériatrique, il était classé, selon l'algorithme de Balducci et Extermann, en patient harmonieux, intermédiaire ou fragile [43] permettant ainsi d'orienter le choix thérapeutique.

e) Choix thérapeutique

(1) Au stade localisé

Quatre prises en charge étaient possibles: la chirurgie, la radiothérapie thoracique à visée curatrice plus ou moins associée à une chimiothérapie, une chimiothérapie seule ou des soins de conforts exclusifs.

Lorsque la chirurgie a été choisie, le type de chirurgie réalisée a été rapporté : tumorectomie, lobectomie ou pneumonectomie.

La radiothérapie thoracique à visée curatrice comportait, en fonction de l'oncologue radiothérapeute, une dose totale de 59,4 Gray répartit en 33 fractions de 1.8 Gray ou une dose totale de 66 Gray répartit en 33 fractions de 2 Gray. Le patient pouvait bénéficier d'une chimiothérapie séquentielle et/ou concomitante associée en l'absence de contre-indication.

(2) Au stade métastatique

Deux prises en charge globales ont été réalisées : un traitement spécifique ou des soins de confort exclusifs.

Concernant le traitement spécifique, trois possibilités se sont présentées:

- une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel
- une monochimiothérapie
- une thérapeutique ciblée.

L'administration de la bithérapie par carboplatine-paclitaxel a été réalisée, dans les conditions optimales, tous les 21 jours aux doses de 400 mg/m^2 (AUC 5) pour le carboplatine et de 175 mg/m^2 pour le paclitaxel.

La monochimothérapie a pu être réalisée par gemcitabine 1000 mg/m^2 trois semaines sur quatre, par pemetrexed 500 mg/m^2 toutes les trois semaines ou par vinorelbine hebdomadaire 80 mg/m^2 per os.

Les thérapeutiques ciblées ont été étudiées selon la présence ou non de la mutation adéquate, leur tolérance et la durée d'administration (selon l'AMM, jusque progression de la maladie). Ont été prescrits : le géfitinib à la dose quotidienne de 250 mg, l'erlotinib à la dose de 150 mg ou le crizotinib 250 mg deux fois par jour.

La tolérance des traitements a été jugée en fonction des éléments cliniques du dossier médical et en fonction des résultats biologiques.

Concernant les soins de confort, nous avons observé la réalisation d'une radiothérapie palliative qu'elle soit osseuse, cérébrale ou thoracique.

f) Rechute métastatique

Au stade localisé, nous avons étudié l'évolution métastatique des patients traités de façon curative par chirurgie ou radiothérapie thoracique. Ainsi, la date de récidive était retenue pour évaluer la survie sans progression. Seuls les patients suivis sur le CHU de Poitiers ont été inclus dans cette analyse.

g) Survie globale

La date d'origine pour l'analyse de survie correspondait à la date de diagnostic du cancer. La date de point a été fixée au 31/10/2013. L'état aux dernières nouvelles était renseigné par retour systématique au dossier médical, et auprès des mairies du lieu de domicile ou auprès du médecin traitant du patient si l'information n'était pas disponible. Les patients étaient décédés avant la date de point, perdus de vue à la date de dernières nouvelles (censurés) avant la date de point ou exclus vivant à la date de point.

3. Analyse statistique

Le recueil de données a été effectué sur le logiciel Epiinfo 7 à partir des données existantes dans les dossiers médicaux hospitaliers d'oncologie médicale, d'oncologie radiothérapeutique, de chirurgie cardio-thoracique et/ou de pneumologie.

Concernant les caractéristiques cliniques, tumorales et les différents traitements réalisés, les variables quantitatives ont été décrites pour l'ensemble des sujets inclus par leurs médianes. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et le pourcentage associé.

L'analyse de la survie globale a été réalisée par la méthode non paramétrique de l'estimation de la survie de Kaplan-Meier à l'aide du logiciel SAS version 9.3.

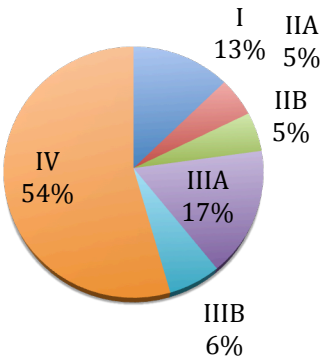
III. Résultats

A. Données générales

Sur les 431 nouveaux cas de CBNPC diagnostiqués entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2012 présentés en RCP d'oncologie thoracique du centre de coordination de cancérologie de la Vienne, nous avons inclus 79 patients (18%) âgés de 75 à 89 ans (âge médian : 79 ans): 54 hommes (68%) et 25 femmes (32%).

Parmi eux, 36 étaient diagnostiqués à un stade localisé (46%) et 43 à un stade métastatique d'emblée (54%) (Figure 5). La répartition par stade était similaire quelque soit le sexe.

- **<u>Figure 5</u>: Classification par stade au diagnostic**



Au stade localisé, la moitié des patients était diagnostiquée au stade III, 28% au stade I et 22% au stade II.

Au stade métastatique, les sites métastatiques étaient par ordre de fréquence :

- os (21 patients, 48,8%)
- poumons (18 patients, 41,9%)
- plèvre (12 patients, 27,9%)
- surrénales (11 patients, 25,6%)
- foie (9 patients, 20,9%)
- encéphale (5 patients, 11,6%)
- lymphangite pulmonaire (2 patients, 4,7%)
- méningite carcinomateuse (1 patient, 2,3%)

B. Caractéristiques tumorales

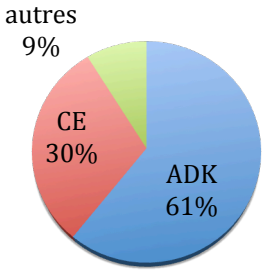
1. Sous-type histologique

Sur le plan histologique (Figure 6), il y avait :

- 48 adénocarcinomes (61 %)
- 23 carcinomes épidermoïdes (29%)
- 8 autres types de cancers non à petites cellules (10%)

Les autres types de CBNPC étaient quatre carcinomes indifférenciés, deux lymphangites carcinomateuses, une pleurésie carcinomateuse TTF1 positive et, enfin, un cas de cancer à double-contingent adénocarcinomateux et carcinomateux épidermoïde.

- **<u>Figure 6</u> : Répartition histologique**



Les caractéristiques histologiques et moléculaires en fonction du sexe et du statut tabagique des patients sont décrites dans les tableaux 1 et 2. La répartition histologique était différente en fonction du sexe : 76% des femmes présentaient un adénocarcinome (contre 54% des hommes), 39% des hommes présentaient un carcinome épidermoïde (contre 8% des femmes).

<u>Tableau 1</u>: Caractéristiques histologiques et moléculaires en fonction du sexe

	HOMMES		FEMMES		TOTAL	
	N=54	%	N=25	%	N	%
TYPE HISTO						
Adénocarcinomes	29	53,7	19	76,00	**48**	**60,76**
Carcinomes épidermoïdes	21	38,89	2	8,00	**23**	**29,11**
Autres	4	5,60	4	16,00	**8**	**10,13**
BIOLOGIE MOLECULAIRE (ADK)	N=29	53,7	N=19+1[a]	80,00	**N=44+1[a]**	
mutation du gène de l'EGFR	2	7,69	9+1[a]	52,63	**11+1[a]**	**26,67**
réarrangement EML4-ALK du gène ALK	0	0,00	2	10,52	**2**	**4,44**
mutation Kras	4	15,38	1	5,26	**5**	**11,11**
mutation Braf	1	3,85	0	0,00	**1**	**2,22**
Absence de mutation	19	73,08	6	31,58	**25**	**55,56**
Analyse moléculaire non faite	*3*		*1*		***4***	

a : contingent adénocarcinomateux d'un carcinome à double contingent

La répartition histologique était aussi différente en fonction du statut tabagique : les carcinomes épidermoïdes étaient en immense majorité retrouvé chez des fumeurs (95%) alors que les adénocarcinomes étaient plus nombreux chez les non fumeurs (82%). Rappelons que les non-fumeurs représentaient près d'un tiers des patients.

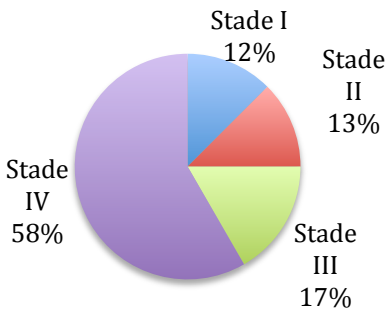
- **<u>Tableau 2</u>: Caractéristiques histologiques et moléculaires en fonction du statut tabagique**

	FUMEURS N=46		NON-FUMEURS N=22	
	N	**%**	**N**	**%**
TYPE HISTO				
Adénocarcinomes	24	52,17	18	81,81
Carcinomes épidermoïdes	18	39,13	1	4,56
Autres	4	8,70	3	13,64
BIOLOGIE MOLECULAIRE (Adénocarcinomes)	N=24		N=18+1 [a]	
mutation du gène de l'EGFR	0	0,00	11+1[a]	63,16
réarrangement EML4-ALK du gène ALK	0	0,00	2	10,53
mutation Kras	4	19,05	1	5,26
mutation Braf	1	4,76	0	0,00
Absence de mutation	16	76,19	4	21,05
Analyse moléculaire non faite	*3*			

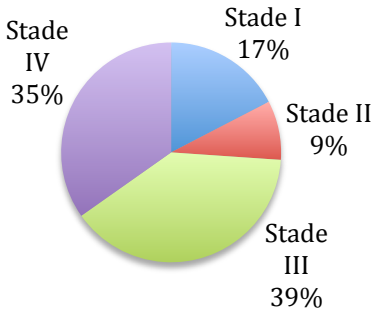
a : contingent adénocarcinomateux d'un carcinome à double contingent

Les figures 7 et 8 décrivent la répartition des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes en fonction du stade diagnostique. Ainsi, la majorité des adénocarcinomes (58%) étaient diagnostiqués à un stade métastatique alors qu'à l'inverse les carcinomes épidermoïdes étaient majoritairement diagnostiqués à un stade localisé (65%).

- **<u>Figure 7</u>: Répartition des adénocarcinomes en fonction du stade diagnostique.**



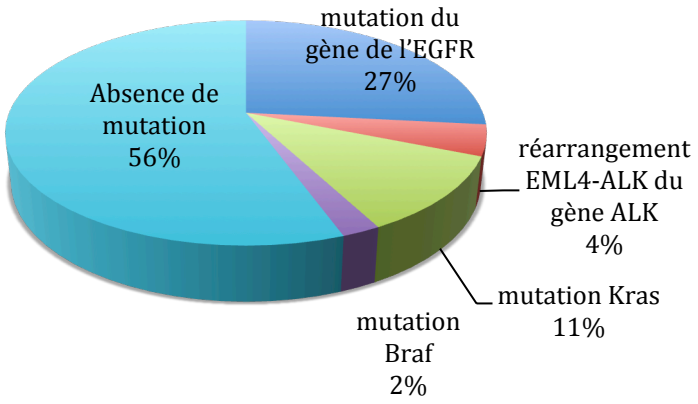
- **<u>Figure 8</u>: Répartition des carcinomes épidermoïdes en fonction du stade diagnostique.**



2. *Biologie moléculaire*

Parmi les 48 adénocarcinomes, 44 (92%) ont fait l'objet d'une étude en biologie moléculaire (Figure 9) permettant de retrouver 11 mutations du gène de l'EGFR (27%), 2 réarrangements EML4-ALK du gène ALK (4%), 5 mutations du gène Kras (11%) et une mutation du gène Braf (2%). Aucune mutation du gène HER2 ou de la PIK3 n'a été retrouvée.

- **Figure 9: Analyse moléculaire des adénocarcinomes**



La mutation du gène de l'EGFR et le réarrangement EML4-ALK du gène ALK étaient nettement majoritaires chez les femmes (83% vs 17% pour l'EGFR ; 100% de femmes pour le réarrangement EML4-ALK) et exclusivement retrouvées chez des non-fumeurs ou très petits fumeurs (<10PA). En revanche, les mutations du gène Braf et du gène Kras étaient majoritairement retrouvées chez des hommes fumeurs (80% vs 20%).

C. Caractéristiques médicales et démographiques des patients

Les caractéristiques médicales et démographiques des patients en fonction du sexe et du stade diagnostique sont détaillées dans les tableaux 3 et 4.

Parmi les formes localisées, il y avait 25 hommes et 11 femmes âgés de 75 à 86 ans (Age médian : 78.5 ans) et 29 hommes et 14 femmes âgés de 75 à 89 ans (Age médian : 80 ans) au stade métastatique. Tous stades confondus, 75% des patients avaient un PS de 0 ou 1.

Chez les hommes, en comparaison aux femmes, on retrouvait :

- plus de fumeurs ou ex-fumeurs (91% versus 18%)
- plus de comorbidités (96 % avaient plus d'une comorbidité contre 80%)
- un moins bon état général (10% de PS 3 ou 4 vs aucun)

Concernant l'évaluation nutritionnelle, l'IMC a pu être calculé pour 70% des patients et plus fréquemment chez les femmes (76%) que chez les hommes (66%). Les données manquantes étaient plus fréquentes au stade localisé qu'au stade métastatique. Le surpoids (IMC> 25) était plus fréquent chez les hommes que chez les femmes au sein de notre population. A l'inverse, l'albuminémie a été mesurée au diagnostic pour seulement 43% des patients mais plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes et au stade métastatique qu'au stade localisé. Un patient sur cinq était dénutri (albuminémie <35 g/L) et près d'un sur six de façon sévère (albuminémie <30 g/L). Il s'agissait uniquement d'hommes sans différence en fonction du stade diagnostique.

- **<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques démographiques, médicales et histologiques en fonction du sexe**

	HOMMES		FEMMES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
SEXE	54	68,35	25	31,65	**79**	**100,00**
AGE						
75-79	30	55,56	15	60,00	**45**	**56,96**
80-84	20	37,04	7	28,00	**27**	**34,18**
85 et plus	4	7,4	3	12,00	**7**	**8,86**
TABAC						
OUI	42	91,30	4	18,18	**46**	**67,65**
moins de 10 PA	*2*	*4,76*	*2*	*50,00*	***4***	***8,70***
Plus de 10 PA	*38*	*90,48*	*2*	*50,00*	***40***	***86,96***
Non estimé	*2*	*4,76*	*0*	*0,00*	***2***	***4,34***
NON	4	8,70	18	81,82	**22**	**32,35**
Données manquantes	*8*		*3*		***11***	
PS						
0	11	20,75	10	43,48	**21**	**27,63**
1	25	47,17	10	43,48	**35**	**46,05**
2	11	20,75	3	13,04	**14**	**1,32**
3	5	9,43	0	0,00	**5**	**6,58**
4	1	1,89	0	0,00	**1**	**1,32**
Données manquantes	*1*		*2*		***3***	
COMORBIDITES						
0	2	3,70	5	20,00	**7**	**8,86**
1-3	44	81,48	19	76,00	**57**	**72,15**
Plus de 3	8	14,81	1	4,00	**9**	**11,39**
TRAITEMENT						
<4	14	27,45	18	78,26	**32**	**43,24**
Plus de 4mdts	37	72,55	5	21,74	**42**	**56,76**
Non renseigné	*3*		*2*		***5***	
CLASSIFICATION						
stade I	6	11,11	4	16,00	**10**	**12,66**
stade IIA	2	3,70	2	8,00	**4**	**5,06**
stade IIB	4	7,41	0	0,00	**4**	**5,06**
stade IIIA	8	14,82	5	20,00	**13**	**16,46**
stade IIIB	5	9,26	0	0,00	**5**	**6,33**
stade IV	29	53,70	14	56,00	**43**	**54,43**

IMC						
<18	1	2,78	1	5,26	**2**	**3,64**
18-25	19	52,78	13	68,42	**32**	**58,18**
25-30	13	36,11	4	21,05	**17**	**30,91**
>30	3	8,33	1	5,26	**4**	**7,27**
Données manquantes	*18*		*6*		***24***	
Albuminémie (g/L)						
<30	5	19,22	0	0,00	**5**	**14,71**
30-35	2	7,69	0	0,00	**2**	**5,88**
35-40	13	50,00	2	25,00	**17**	**44,12**
>40	4	15,39	6	75,00	**10**	**29,41**
Données manquantes	28		17		**45**	

- **<u>Tableau 4</u>: Caractéristiques démographiques et médicales en fonction du stade diagnostique.**

	STADE LOCALISES N=36						**STADE IV N=43**
	Stade I N=10 N(%)	**Stade IIA N=4 N(%)**	**Stade IIB N=4 N(%)**	**Stade IIIA N=13 N(%)**	**Stade IIIB N=5 N(%)**	**Total N(%)**	**N(%)**
AGE							
75-79	8(80)	3(75)	3(75)	8(61,54)	3(60)	**25(69,44)**	**20(46,51)**
80-84	2(20)	0(0)	1(25)	5(38,46)	2(40)	**10(27,78)**	**17(39,54)**
85 et plus	0(0)	1(25)	0(0)	0(0)	0(0)	**1(2,78)**	**6(13,95)**
PS							
0	4(50)	2(50)	0(0)	7(53,85)	1(20)	**14(41,18)**	**7(16,67)**
1	4(50)	1(25)	2(50)	3(23,08)	2(40)	**12(35,29)**	**23(54,76)**
2	0(0)	1(25)	1(25)	2(15,38)	1(20)	**5(14,71)**	**9(21,43)**
3	0(0)	0(0)	1(25)	1(7,69)	0(0)	**2(5,88)**	**3(7,14)**
4	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(20)	**1(2,94)**	**0(0)**
Données manquantes	*2*	*0*	*0*	*0*	*0*	***2***	***1***
COMORBIDITES							
0	0(0)	0(0)	1(25)	2(15,38)	0(0)	**3(8,33)**	**4(9,30)**
1-3	9(90)	4(100)	1(25)	9(69,23)	5(100)	**28(77,78)**	**35(81,40)**
Plus de 3	1(10)	0(0)	2(50)	2(15,38)	0(0)	**5(13,89)**	**4(9,30)**
TRAITEMENT							
<4	8(80)	2(66,67)	0(0)	5(41,67)	1(20)	**16(47,06)**	**16(37,21)**
Plus de 4mdts	2(20)	1(33,33)	4(100)	7(58,33)	4(80)	**18(52,94)**	**24(62,79)**
Non renseigné	*0*	*1*	*0*	*1*	*0*	***2***	***3***
IMC							
<18	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**2(5,88)**
18-25	3(100)	2(100)	1(33,33)	6(60)	2(66,67)	**14(66,67)**	**18(52,94)**
25-30	0(0)	0(0)	1(33,33)	2(20)	1(33,33)	**4(19,05)**	**13(38,26)**
>30	0(0)	0(0)	1(33,33)	2(20)	0(0)	**3(14,29)**	**1(2,94)**
Données manquantes	*7*	*2*	*1*	*3*	*2*	***15***	***9***
Albuminémie (g/L)							
<30	0(0)	0(0)	0(0)	2(50)	0(0)	**2(18,18)**	**3(13,04)**
30-35	1(50)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	**1(9,09)**	**1(4,36)**
35-40	1(50)	0(0)	3(100)	0(0)	0(0)	**4(36,36)**	**13(56,52)**
>40	0(0)	1(100)	0(0)	2(50)	1(100)	**4(36,36)**	**6(26,08)**
Données manquantes	*8*	*3*	*1*	*9*	*4*	**25**	***20***

D. Evaluation onco-gériatrique

1. FOG

Le FOG a été calculé pour seulement 20 patients (25,3%), plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes et au stade métastatique qu'au stade localisé. L'évaluation du FOG est détaillée dans les tableaux 5 et 6.

Le FOG à 0 était plus fréquent chez les femmes (67%) et aux stades localisés (50%). La majorité des hommes présentaient un FOG entre 1 et 3 nécessitant une évaluation gériatrique complémentaire quelque soit le stade diagnostique. Le FOG supérieur à 4 était majoritaire chez les hommes indépendamment du stade.

- **<u>Tableau 5</u>: Evaluation onco-gériatrique en fonction du sexe**

	HOMMES		FEMMES		TOTAL	
	N=54	%	N=25	%	N	%
FOG						
0	1	9,09	6	66,67	**7**	**35,00**
1	5	45,45	0	0,00	**5**	**25,00**
2	1	9,09	2	22,22	**3**	**15,00**
3	2	18,18	1	11,11	**3**	**15,00**
1-3	8	72,72	3	33,33	**11**	**55,00**
4	2	18,18	0	0,00	**2**	**10,00**
5	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**
4-5	2	18,18	0	0,00	**2**	**10,00**
TOTAL	**11**		**9**			
NR	*43*		*16*		***59***	

- **<u>Tableau 6</u>: Evaluation onco-gériatrique en fonction du stade diagnostique**

	STADE LOCALISES N=36	STADE METASTATIQUE N=43
	N (%)	N (%)
FOG		
0	**3(50)**	**4(26,67)**
1	**1(33,33)**	**4(26,67)**
2	**0(0)**	**3(20,00)**
3	**1(33,33)**	**2(13,33)**
1-3	**2(66,67)**	**9(60,00)**
4	**1(33,33)**	**1(6,67)**
5	**0(0)**	**0(0)**
4-5	**1**	**1**
NR	***30***	***28***

2. Consultation onco-gériatrique

Quatre patients ont bénéficié d'une consultation onco-gériatrique avant le choix thérapeutique final : deux diagnostiqués à un stade localisé au thorax et deux diagnostiqués à un stade métastatique.

Une évaluation a retrouvé un patient « harmonieux » diagnostiqué au stade IIA mais en refus de traitement. Un traitement par chimiothérapie orale seule a été prescrit mais le patient l'a arrêté spontanément après deux prises.

Les trois autres évaluations retrouvaient des patients « fragiles »:

- 1 patient diagnostiqué au stade IIB bénéficiera d'une radiothérapie thoracique exclusive stoppée après une dose de 19.8 Gy.
- 2 patients diagnostiqués au stade métastatique : un bénéficiera de BSC et l'autre d'un traitement par crizotinib devant la présence d'un réarrangement ALK lors de l'analyse moléculaire.

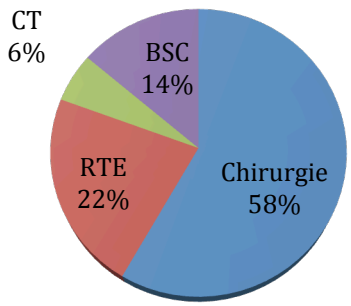
E. Prise en charge aux stades localisés

1. Choix thérapeutique

Sur les 36 patients diagnostiqués aux stades localisés :

- 29 ont reçu un traitement à visée curatrice :
  - 21 patients ont bénéficié d'une chirurgie (58%).
  - 8 patients ont bénéficié d'une radiothérapie thoracique curative (22%).
- 7 un traitement palliatif :
  - 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie seule (6%).
  - 5 patients ont bénéficié de soins de confort exclusifs (14%).

- **<u>Figure 10</u>: Choix thérapeutique aux stades localisés**



Au stade localisé, 80% des patients ont donc bénéficié d'un traitement à visée curatrice : 91% des femmes et 76% des hommes.

Les caractéristiques médicales, démographiques et histologiques en fonction du choix thérapeutique sont décrites dans le tableau 7.

96% des patients de moins de 80 ans recevaient un traitement curatif (24/25) contre seulement 50% des plus de 80 ans (5/10). Il n'y avait pas de différence de choix entre la chirurgie ou la radiothérapie en fonction de l'âge. Globalement, les patients traités de façon curative présentaient un meilleur PS que ceux traités par chimiothérapie ou BSC (81% de PS 0 ou 1 vs 40%). Cependant, il n'y avait pas de différence concernant le nombre de comorbidités même s'ils prenaient moins de traitement. Plus les patients étaient diagnostiqués à un stade précoce, plus ils recevaient un traitement curatif. Sur le plan nutritionnel, un patient sur trois traités de façon curative était en surpoids et deux patients étaient dénutris (albuminémie inférieure à 35 g/dL).

Sur le plan histologique, la majorité des patients traités à but curatif présentaient un adénocarcinome (62%) dont 23,5 % étaient mutés pour l'EGFR.

Le FOG a pu être calculé uniquement chez des patients traités de façon curative et en grande majorité chez ceux ayant reçu une radiothérapie thoracique.

- **<u>Tableau 7</u>: Caractéristiques médicales, démographiques et histologiques en fonction du choix thérapeutique.**

	CHIRURGIE N=21		RTE N=8		TTT CURATIF N=29		CHIMIO N=2		BSC N=5		
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	***p***
SEXE											
H	14	66,67	5	62,5	**19**	**65,52**	1	50,00	5	100	
F	7	33,33	3	37,5	**10**	**34,48**	1	50,00	0	0,00	
AGE											
75-79	18	85,71	6	75,00	**24**	**82,76**	0	0,00	1	20,00	
80-84	3	14,29	2	25,00	**5**	**17,24**	1	50,00	4	80,00	
85 et plus	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**	1	50,00	0	0,00	
PS											
0	8	42,11	3	37,50	**11**	**40,74**	1	50,00	2	40,00	
1	8	42,11	3	37,50	**11**	**40,74**	1	50,00	0	0,00	
2	2	10,53	2	25,00	**4**	**14,82**	0	0,00	1	20,00	
3	1	5,26	0	0,00	**1**	**3,70**	0	0,00	1	20,00	
4	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**	0	0,00	1	20,00	
Données manquantes	*2*		*0*		***2***				*0*		
COMORBIDITES											
0	2	9,52	0	0,00	**2**	**6,90**	1	50,00	0	0,00	
1-3	16	76,19	7	87,50	**23**	**79,31**	1	50,00	4	80,00	
Plus de 3	3	14,29	1	12,50	**4**	**13,79**	0	0,00	1	20,00	
STADE											
stade I	10	47,62	0	0,00	**10**	**34,48**	0	0,00	0	0,00	
stade IIA	2	9,52	1	12,50	**3**	**10,34**	1	50,00	0	0,00	
stade IIB	2	9,52	1	12,50	**3**	**10,34**	0	0,00	1	20,00	
stade IIIA	7	33,33	3	37,50	**10**	**34,48**	1	50,00	2	40,00	
stade IIIB	0	0,00	3	37,50	**3**	**10,34**	0	0,00	2	40,00	
NUTRITION											
IMC											
<18	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**	0	0,00	i	i	
18-25	6	60,00	6	75,00	**12**	**66,67**	2	100,00	i	I	
25-30	3	30,00	1	12,50	**4**	**22,22**	0	0,00	I	I	
>30	1	10,00	1	12,50	**2**	**11,11**	0	0,00	i	i	
Données manquantes	*11*		*0*		***11***		*0*		*5*		
Albuminémie (g/L)											
<30	1	25,00	0	0,00	**1**	**12,5**	1	50,00	i	i	
30-35	1	25,00	0	0,00	**1**	**12,5**	0	0,00	i	I	
35-40	2	50,00	1	25,00	**3**	**37,5**	0	0,00	I	I	
>40	0	0,00	3	75,00	**3**	**37,5**	1	50,00	i	i	
Données manquantes	*17*		*4*		***21***		*0*		*5*		
TRAITEMENT											
<4	10	50,00	4	50,00	**14**	**50,00**	2	100,00	0	0,00	
Plus de 4 mdts	10	50,00	4	50,00	**14**	**50,00**	0	0,00	4	100,00	
Non renseigné	*1*				***1***				*1*		

FOG										
0	2		1	25,00	**3**	**50,00**				
1	0	0,00	1	25,00	**1**	**16,67**				
2	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**				
3	0	0,00	1	25,00	**1**	**16,67**				
1-3	0	0,00	2	50,00	**2**	**33,33**				
4	0	0,00	1	25,00	**1**	**16,67**				
5	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**				
4-5	0	0,00	1	25,00	**1**	**16,67**				
Non renseigné	*19*		*4*		***23***		*2*		*5*	
TYPE HISTO										
Adénocarcinomes	14	66,67	4	50.00	**18**	**62,07**	1	50.00	1	20.00
Carcinomes epidermoides	6	28,57	4	50.00	**10**	**34,48**	1	50.00	4	80.00
Autres	1	4,76	0	0,00	**1**	**3,45**	0	0,00	0	0,00
BIOLOGIE MOLECULAIRE (ADK)	N=12+1[a]		N=4		**N=16+1[a]**		N=1		N=1	
Mutation du gène de l'EGFR	2+1 [a]	23,08	1	25,00	**3+1[a]**	**23,53**	0	0,00	0	0,00
Réarrangement EML4-ALK du gène ALK	0	0,00	0	0,00	**0**	**0,00**	0	0,00	0	0,00
Mutation Kras	3	23,08	0	0,00	**3**	**17,65**	0	0,00	0	0,00
Mutation Braf	0	0,00	1	25,00	**1**	**5,88**	0	0,00	0	0,00
Absence de mutation	7	53,84	2	50.00	**9**	**52,94**	1	100	1	100
Analyse moléculaire non faite	*2*		*0*		***2***		*0*		*0*	

2. *Chirurgie*

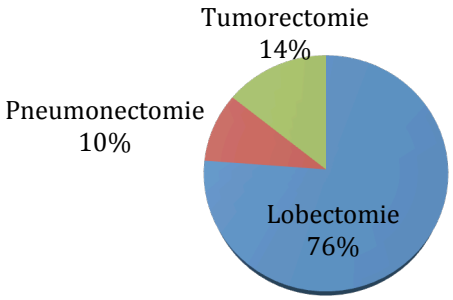
a) *Caractéristiques patients*

14 hommes et 7 femmes âgés de 75 à 84 ans (âge médian : 77 ans) et diagnostiqués du stade I au stade IIIA ont bénéficié de chirurgie. 85% avaient moins de 80 ans et présentaient un PS à 0 ou 1. Aussi, 90% avaient plus d'une comorbidité. Les deux tiers des patients étaient diagnostiqués à un stade précoce (I ou II). L'IMC au diagnostic a pu être calculé pour seulement 10 patients : 40% des patients étaient en surpoids (IMC>25). L'albuminémie au diagnostic a pu être retrouvée chez quatre patients : deux étaient dénutris (<35g/dL) dont un de façon sévère (<30g/dL). Aucun patient n'a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant le choix de la chirurgie.

b) *Caractéristiques traitement*

Parmi les 21 patients, 76% ont subi une lobectomie, 14% une tumorectomie (1 au stade I et 2 au stade IIIA) et 10% une pneumonectomie (stade IIIA) (Figure 11). La lobectomie était plus fréquemment réalisée à un stade précoce (stade I (90%) au stade IIIA (43%)).

- **<u>Figure 11</u>: Type de chirurgie**



Après la chirurgie, un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie thoracique adjuvante devant une infiltration pariétale mais aucun patient n'a bénéficié de chimiothérapie adjuvante.

c) *Tolérance*

Deux hommes sont décédés dans la semaine suivant une lobectomie (9,52%) : un diagnostiqué au stade I et l'autre au stade IIB. Tous deux avaient plus de trois comorbidités et prenaient plus de quatre médicaments par jour et un était dénutri.

3. Radiothérapie thoracique

a) Caractéristiques patients

Près d'un quart (22%) des patients a bénéficié d'une radiothérapie thoracique curatrice, cinq hommes et trois femmes âgés de 75 à 84 ans (âge médian : 79 ans) et diagnostiqués du stade IIA au stade IIIB. 25% des patients avaient plus de 80 ans et présentaient un PS à 2. Tous les patients présentaient plus d'une comorbidité. 75% des patients étaient diagnostiqués à un stade localement avancé (IIIA ou IIIB). L'IMC au diagnostic a pu être calculé pour tous les patients : deux étaient en surpoids. L'albuminémie au diagnostic a pu être retrouvée la moitié des patients : aucun n'était dénutri. Un seul patient a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant le choix de la radiothérapie thoracique.

b) Caractéristiques traitement

Elle était :

- Séquentielle après 3 cures de chimiothérapie pour 2 patients (25%)
- Exclusive pour 2 patients (25%)
- Concomitante pour 2 patients (25%)
- De clôture après chimiothérapie de première ligne pour 2 patients (25%).

Six patients ont donc reçu une chimiothérapie associée à une radiothérapie thoracique aux stades localisés, les protocoles de chimiothérapies utilisés furent :

- bithérapie de type carboplatine-paclitaxel
- bithérapie de type carboplatine-vinorelbine
- baxter de cisplatine hebdomadaire
- carboplatine hebdomadaire

c) Tolérance

La tolérance de la radiothérapie thoracique a été bonne pour sept patients. En revanche, pour un patient, elle a été stoppée après 11 séances soit 19.8 Gy devant une altération de l'état général. Ce patient avait bénéficié d'une évaluation oncogériatrique préconisant des BSC.

Les patients ayant reçu une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel ont présenté:

- Deux allergies au paclitaxel (après une cure pour un patient entraînant le changement pour du carboplatine AUC 2 hebdomadaire concomitant et après deux cures pour l'autre entrainant un changement pour une bithérapie par carboplatine et vinorelbine).
- Une neurotoxicité de grade 2 obligeant la réduction des doses de paclitaxel pour deux patients.

Les autres protocoles de chimiothérapies ont été bien tolérés.

4. Chimiothérapie

Deux patients ont reçu une chimiothérapie seule en première ligne de traitement alors qu'ils étaient diagnostiqués à un stade localisé (stade IIA et IIIA) : un homme et une femme âgés de 81 ans et 84 ans. Un patient a reçu une bithérapie de type carboplatine et paclitaxel et l'autre une monothérapie de type vinorelbine orale. Sur le plan nutritionnel, un patient était dénutri de façon sévère. Un patient a bénéficié d'une évaluation onco-gériatrique avant le choix thérapeutique retrouvant un patient « harmonieux ». La bithérapie a du être arrêtée pour toxicité de grade IV (aplasie fébrile) après une seule cure. La monothérapie a été arrêtée spontanément par le patient lui-même après deux prises.

5. Soins de confort

Cinq patients ont bénéficié de soins de confort exclusifs: cinq hommes âgés de 79 à 84 ans (âge médian : 83 ans) diagnostiqués du stade IIB au stade IIIB. Leur PS au diagnostic et leur nombre de comorbidités étaient globalement plus élevés que dans le groupe des patients traités. L'évaluation de leur état nutritionnel n'était pas renseignée. L'analyse anatomopathologique retrouvait majoritairement un carcinome épidermoïde (80%).

F. Prise en charge au stade métastatique

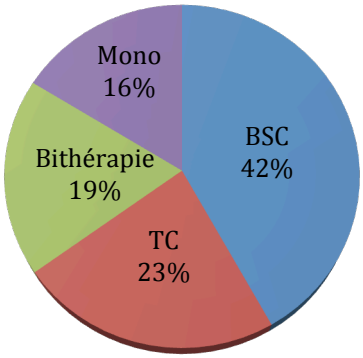
1. Choix thérapeutique

Sur les 43 patients diagnostiqués au stade métastatique :

- 25 patients (58%) ont bénéficié d'un traitement spécifique.
- 18 patients (42%) ont bénéficié de soins de confort exclusifs.
- 16 patients ont bénéficié d'une radiothérapie palliative (thoracique, cérébrale ou osseuse).

Les caractéristiques démographiques, médicales et tumorales des patients diagnostiqués au stade métastatique sont détaillées dans le tableau 8.

- **<u>Figure 12</u>: Choix thérapeutique au stade métastatique**



25 patients, 15 hommes et 10 femmes âgés de 75 à 86 ans (âge médian : 78 ans), ont bénéficié d'un traitement spécifique. Ils ont reçu en traitement de première ligne:

- une thérapeutique ciblée pour 10 patients (40% des patients traités et 23% des formes métastatiques): 8 par gefitinib, 1 par erlotinib, 1 par crizotinib.
- une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel pour 8 patients (32% des patients traités et 19% des formes métastatiques)
- une monochimiothérapie pour 7 patients (28% des patients traités et 16% des formes métastatiques): 2 par gemcitabine, 3 par vinorelbine per os et 2 par pemetrexed

Au total, sur les 25 patients traités au stade métastatique, 13 ont reçu une seule ligne thérapeutique dont trois la poursuivaient au 31/10/2013. 10 patients (40%) ont reçu une deuxième ligne thérapeutique et seuls deux (8%) une troisième ligne.

Un patient a été inclus dans un essai clinique.

Au stade métastatique, les patients les plus fréquemment traités étaient :

- les femmes (61% versus 51%)
- les moins de 80 ans (75% vs 44%),
- les patients en bon état général (73% des PS 0/1 vs 25% des PS > ou égal à 2)
- les patients ayant le moins de comorbidités et donc de traitement habituel.

Globalement, il n'y avait pas de différence de répartition histologique entre les patients traités et ceux bénéficiant de BSC. Néanmoins, parmi les adénocarcinomes, tous ceux mutés pour l'EGFR ou ALK recevaient un traitement. Sur le plan nutritionnel, l'IMC a été calculé pour 34 patients et ce, de façon plus fréquente, chez les patients traités. Chez ces derniers, un patient présentait un IMC<18 et 14 patients un surpoids.

- **<u>Tableau 8</u>: Caractéristiques démographiques, médicales et tumorales en fonction du choix thérapeutique au stade métastatique**

	THERAPIE CIBLEE N=10 N (%)	**BITHERAPIE N=8 N (%)**	**MONOCT N=7 N (%)**	**TOTAL TTT N=25 N (%)**	**BSC N= 18 N (%)**
SEXE					
H	2(20,00)	7(87,5)	6(85,71)	**15(60,00)**	**14(77,78)**
F	8(80,00)	1(12,5)	1(14,29)	**10(40,00)**	**4(22,22)**
AGE					
75-79	5(50,00)	5(62,50)	5(71,43)	**15(60,00)**	**5(28,10)**
80-84	3(30,00)	3(37,50)	2(28,57)	**8(32,00)**	**9(50,00)**
85 et plus	2(20,00)	0(0)	0(0)	**2(8,00)**	**4(22,22)**
PS					
0	2(20,00)	2(25,00)	2(28,57)	**6(24,00)**	**1(5,88)**
1	6(60,00)	6(75,00)	4(57,14)	**16(64,00)**	**7(41,17)**
2	2(20,00)	0(0)	1(14,29)	**3(12,00)**	**6(35,29)**
3	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**3(17,64)**
4	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**0(0)**
Données manquantes					***1***
COMORBIDITES					
0	1(10,00)	0(0)	2(28,57)	**3(12,00)**	**1(5,24)**
1-3	9(90,00)	8(100)	5(71,43)	**22(88,00)**	**13(72,22)**
Plus de 3	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**4(22,22)**
TRAITEMENT					
<4	7(87,5)	3(37,50)	4(66,67)	**14(63,64)**	**2(11,11)**
Plus de 4mdts	1(12,50)	5(62,50)	2(33,33)	**8(26,36)**	**16(88,89)**
Non renseigné	*2*		*1*	***3***	
NUTRITION					
IMC					
<18	1(12,5)	0(0)	0(0)	**1(4,35)**	**1(9,10)**
18-25	4(50,00)	4(50,00)	5(71,43)	**13(56,52)**	**5(45,45)**
25-30	3(37,5)	4(50,00)	1(14,29)	**8(34,78)**	**5(45,45)**
>30	0(0)	0(0)	1(14,29)	**1(4,35)**	**0(0)**
Données manquantes	*2*		*0*	***2***	***7***

Albuminémie (g/L)					
<30	0(0)	1(16,67)	2(40,00)	**3(18,75)**	**0(0)**
30-35	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0,00)**	**1(14,29)**
35-40	2(40,00)	4(66,67)	3(60,00)	**9(56,25)**	**4(57,14)**
>40	3(60,00)	1(16,67)	0(0)	**4(25,00)**	**2(28,57)**
Données manquantes	*5*	*2*	*2*	***9***	***11***
FOG					
0	2(33,33)	1(50,00)	1(33,33)	**4(33,33)**	**0(0)**
1	2(33,33)	1(50,00)	1(33,33)	**4(33,33)**	**0(0)**
2	1(16,67)	0(0)	1(33,33)	**2(16,67)**	**1(33,33)**
3	1(16,67)	0(0)	0(0)	**1(8,33)**	**1(33,33)**
1-3	4(66,67)	1(50,00)	2(66,67)	**7(58,33)**	**2(66,66)**
4	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**1(33,33)**
5	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**0(0)**
4-5	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**1(33,33)**
Non renseigné	*4*	*5*	*4*	***13***	***15***
TYPE HISTO					
Adénocarcinomes	9(90)	4(50)	4(57,14)	**17(68,00)**	**11(61,11)**
Carcinomes épidermoïdes	0(0)	2(25)	3(42,86)	**5(20,00)**	**4(22,22)**
Autres	1(10)	2(25)	0(0)	**3(12,00)**	**3(16,67)**
BIOLOGIE MOLECULAIRE (ADK)	**N=9**	**N=4**	**N=4**	**N=17**	**N=11**
mutation du gène de l'EGFR	8(88,89)	0(0)	0(0)	**8(50,00)**	**0(0)**
réarrangement EML4-ALK du gène ALK	1(11,11)	1(33,33)	0(0)	**2(12,50)**	**0(0)**
mutation Kras	0(0)	1(33,33)	0(0)	**1(6,25)**	**1(10,00)**
mutation Braf	0(0)	0(0)	0(0)	**0(0)**	**0(0)**
Absence de mutation	0(0)	1(33,33)	4(100,00)	**5(31,25)**	**9(90,00)**
Analyse moléculaire non faite		*1*	*0*	***1***	***1***

2. *Thérapies ciblées*

a) *Caractéristiques*

40% des patients traités ont bénéficié d'une thérapie ciblée en première ligne de traitement: huit femmes et deux hommes âgés de 75 à 86 ans (âge médian : 78 ans).

Le choix des thérapeutiques ciblées était :

- géfitinib pour huit patients
- crizotinib pour un patient
- erlotinib pour un patient

Ils présentaient tous un PS inférieur ou égal à 2. 70% avaient au maximum une comorbidité et la grande majorité (87,5%) prenait moins de quatre médicaments par jour. L'IMC au diagnostic a pu être calculé pour 8 patients : trois était en surpoids et présentait un IMC inférieur à 18. L'albuminémie au diagnostic a pu être retrouvée pour 5 patients. Elle était :

- Entre 35 et 40 g/L pour 2 patients
- Supérieure à 40 g/L pour 3 patients

Un seul patient a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique retrouvant un patient « fragile » qui devant la présence d'un réarrangement EML4-ALK a pu bénéficier d'un traitement de première ligne par crizotinib alors qu'elle était initialement récusée pour un traitement spécifique.

L'analyse anatomopathologique retrouvait neuf adénocarcinomes et une pleurésie carcinomateuse TTF1 positive. Les adénocarcinomes ont tous fait l'objet d'une analyse moléculaire : huit étaient mutés pour le gène de l'EGFR (4 au niveau de l'exon 19 et 4 au niveau de l'exon 21) et un réarrangé EML4-ALK. Les patients avec un adénocarcinome muté pour l'EGFR ont reçu du gefitinib, celui avec un réarrangement ALK a reçu du crizotinib et celui avec la pleurésie carcinomateuse non analysée au niveau moléculaire a reçu de l'erlotinib.

b) *Tolérance*

(1) Inhibiteur de l'EGFR

Sur les huit patients ayant reçu du gefitinib :

- Deux ont présenté une toxicité digestive de grade II à type de diarrhées et de nausées nécessitant une réduction de doses pour l'un (après un mois de traitement) et un changement de molécule par erlotinib pour l'autre (après six mois de traitement).
- Un patient a présenté un phlegmon digital nécessitant l'arrêt du traitement après un mois de traitement
- Cinq ont présenté une bonne tolérance clinique.

La tolérance de l'erlotinib fut bonne sans réduction de dose nécessaire.

(2) Crizotinib

Un patient a reçu du crizotinib en première ligne métastatique et a présenté une toxicité digestive à type de nausées de grade 2-3 nécessitant la réduction des doses de 20%.

3. Bithérapie de type carboplatine-paclitaxel

a) Caractéristiques

32% des patients traités au stade métastatique ont reçu une bithérapie de type carboplatine- paclitaxel en première ligne thérapeutique: sept hommes et une femme âgés de 76 à 80 ans (âge médian : 77,5 ans). Deux patients ont ensuite bénéficié d'un traitement d'entretien par pemetrexed. Aucun n'a bénéficié de l'ajout de bevacizumab.

Tous les patients avaient un PS égal à 0 ou 1 mais une majorité avait plus de deux comorbidités et un traitement habituel comprenant plus de quatre médicaments. Sur le plan nutritionnel, l'IMC au diagnostic a pu être calculé pour tous les patients : quatre était en surpoids. L'albuminémie au diagnostic a pu être retrouvée pour 6 patients. Elle était inférieure à 30g/dL chez un patient. Aucun patient n'a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique. L'analyse anatomopathologique retrouvait quatre adénocarcinomes, deux carcinomes épidermoïdes et deux autres types. Trois adénocarcinomes ont fait l'objet d'une analyse moléculaire : un était muté pour le gène KRAS, un était réarrangé EML4/ALK et un n'était pas muté. Le patient avec un réarrangement ALK a reçu du crizotinib en deuxième ligne métastatique.

b) Tolérance

Huit patients ont reçu une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel en première ligne métastatique et ont présenté :

- une bonne tolérance clinique pour 3 patients
- une toxicité hématologique de grade IV nécessitant l'arrêt pour 2 patients après une seule cure
- une neurotoxicité nécessitant la réduction des doses de paclitaxel pour 2 patients après 2 cures
- un choc allergique au paclitaxel à la première cure pour 1 patient

Au total, trois patients ont reçu une seule cure, un deux cures (arrêt pour progression), un quatre (arrêt pour traitement d'entretien) et trois patients six cures.

Les patients ayant présenté une toxicité hématologique n'ont pas pu recevoir de deuxième ligne thérapeutique.

Deux patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien par pemetrexed, tous deux stoppés après un choc allergique à la première cure pour l'un et pour toxicité hépatique après deux cures pour l'autre.

4. *Monochimiothérapie*

a) *Caractéristiques*

28% des patients traités au stade métastatique ont reçu une monochimiothérapie en première ligne thérapeutique: six hommes et une femme âgés de 75 à 82 ans (âge médian : 78 ans). Le choix de la monothérapie se répartissait ainsi :

- Gemcitabine pour 2 patients
- Vinorelbine orale pour 3 patients
- Pemetrexed pour 2 patients

Tous les patients avaient un PS inférieur ou égal à 2. Une majorité avait moins de deux comorbidités et un traitement habituel comprenant moins de quatre médicaments. Sur le plan nutritionnel, deux patients étaient en surpoids et deux étaient sévèrement dénutris (Alb<30g/dL). Aucun patient n'a bénéficié d'une évaluation oncogériatrique. L'analyse anatomopathologique retrouvait quatre adénocarcinomes et trois carcinomes épidermoïdes. Les adénocarcinomes ont tous fait l'objet d'une analyse moléculaire et aucun n'étaient muté.

b) *Tolérance*

(1) Gemcitabine

Deux patients ont reçu une monothérapie par gemcitabine en première ligne métastatique :

- un patient a reçu six cures avec une bonne tolérance clinique
- un autre, une seule cure avec une tolérance non évaluable

Un patient a pu bénéficier d'une deuxième ligne thérapeutique par erlotinib.

(2) Pemetrexed

Deux patients ont reçu une monothérapie par pemetrexed en première ligne métastatique. Ils ont tous deux reçus une seule cure avec une tolérance non évaluable. Aucun n'a bénéficié d'une deuxième ligne thérapeutique.

(3) Vinorelbine

Trois patients ont reçu une monothérapie orale par vinorelbine en première ligne métastatique : deux arrêtèrent leur traitement pour altération de l'état général après 6 mois et 9 mois et le dernier patient après 4 mois pour progression.

Un patient a pu rentrer dans un protocole thérapeutique pour bénéficier d'une seconde ligne thérapeutique par thérapie ciblée.

5. Soins de confort

42% des patients diagnostiqués au stade métastatique ont bénéficié de BSC : 14 hommes et 4 femmes âgés de 75 ans à 89 ans (âge médian : 81 ans). Globalement, ils avaient un âge, un PS, un nombre de comorbidités et un traitement habituel plus élevés que les patients traités. Parmi ces 18 patients, huit ont bénéficié de radiothérapie palliative : cérébrale pour trois patients, osseuse antalgique pour quatre patients et thoracique pour deux patients. L'analyse anatomopathologique retrouvait onze adénocarcinomes, quatre carcinomes épidermoïdes et trois autres types. Dix adénocarcinomes ont fait l'objet d'une analyse moléculaire : aucun n'était muté sauf un pour KRAS.

G. Evolution

1. Evolution métastatique après traitement curatif aux stades localisés

Parmi les 29 patients traités à visée curatrice au stade localisé, 27 ont pu être analysés en terme d'évolution. Neuf patients (cinq hommes et quatre femmes) ont présenté une évolution métastatique au 31/10/2013, tous diagnostiqués au stade IIIA sauf deux aux stades I et IIIB :

- Trois dans les 3 mois ayant suivi le diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale par chirurgie (rechute précoce) : deux rechutes cérébrales et une pulmonaire.
- Deux dans l'année ayant suivi le diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale par radiothérapie: une rechute pulmonaire et une rechute hépatique et péritonéale.
- Deux entre 12 et 18 mois après le diagnostic et la prise en charge thérapeutique initiale au niveau pleural pour l'un et au niveau pulmonaire et osseux pour l'autre après lobectomie.
- Deux plus de 18 mois après une lobectomie au stade IIIA au niveau surrénalien unilatéral pour un patient et polymétastatique (pulmonaire, osseux et épanchement pleural) pour un autre.

Sur le plan histologique, les rechutes précoces (< 3 mois) concernaient un adénocarcinome non muté et deux carcinomes épidermoïdes. Les autres rechutes concernaient un adénocarcinome non muté, un adénocarcinome muté Braf, deux adénocarcinomes mutés EGFR et deux adénocarcinomes mutés KRAS.

Lors des rechutes, un patient a bénéficié de chirurgie, quatre patients ont bénéficié de soins de confort exclusifs et trois ont reçu un traitement systémique.

2. Echappement thérapeutique au stade métastatique : traitement de seconde ligne

Au total, sur les 25 patients traités au stade métastatique, 13 patients ont reçu une seule ligne thérapeutique dont trois la poursuivaient au 31/10/2013. 10 patients (40%) ont reçu une deuxième ligne thérapeutique et seuls deux (8%) une troisième ligne.

a) Après thérapie ciblée

Sur les huit patients ayant reçu du gefitinib, deux le poursuivaient au 31/10/2013 (par gefitinib depuis 9 mois pour un et par erlotinib après changement pour toxicité digestive (12 mois de TKI au total) pour l'autre) et six l'ont arrêté (un pour toxicité, un spontanément et quatre pour progression après, respectivement, cinq, huit (pour 2) et neuf mois). Seuls trois patients ont reçu une deuxième ligne thérapeutique : une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel pour deux et une monothérapie de type pemetrexed pour le troisième.

Le patient ayant reçu de l'erlotinib a présenté une bonne tolérance clinique et le traitement a été maintenu jusque progression pendant 7 mois. Il n'a pas reçu de deuxième ligne thérapeutique.

Le traitement par crizotinib était toujours en cours au 31/10/2013 avec une maladie stable après 9 mois.

b) Après bithérapie

Cinq patients sur les huit ont pu recevoir une deuxième ligne de traitement lors de la progression de la maladie: trois par monothérapie de type gemcitabine ; un par crizotinib devant la présence d'un réarrangement de ALK et un dernier par erlotinib. Un seul patient a pu bénéficier d'une troisième ligne thérapeutique par vinorelbine orale.

Les patients ayant présenté une toxicité hématologique après une seule cure n'ont pas pu recevoir de deuxième ligne thérapeutique.

c) Après monochimiothérapie

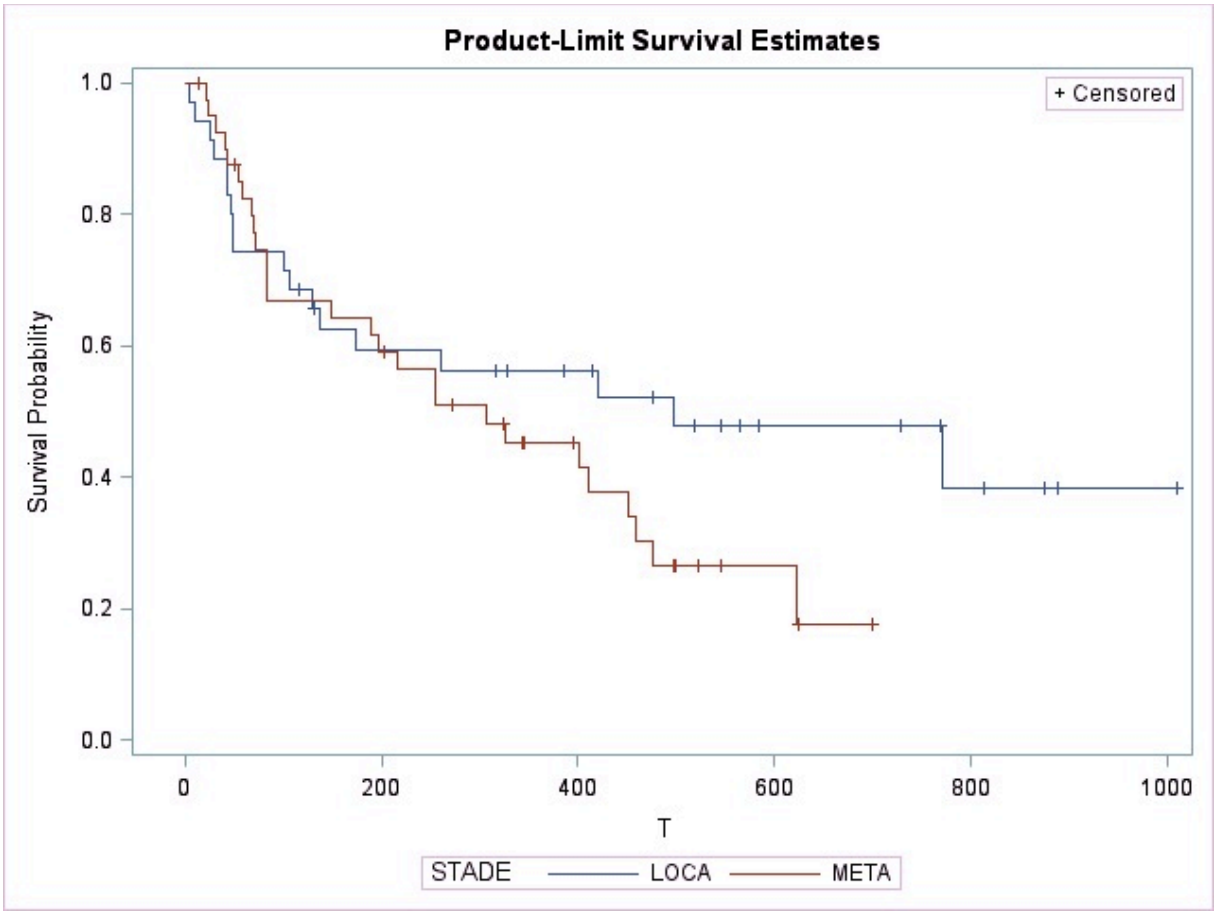
Seuls deux patients sur les sept ont pu recevoir une deuxième ligne de traitement par thérapeutique ciblée (un par erlotinib, l'autre dans le cadre d'un protocole thérapeutique). Un patient a pu bénéficier d'une troisième ligne thérapeutique par erlotinib.

H. Survie

1. Données générales

La figure 13 représente la courbe de Kaplan-Meier sur l'analyse de survie de notre population globale. En bleue, la courbe de survie des stades localisés et en rouge, celle des stades métastatiques.

- **<u>Figure 13</u> : Courbe de Kaplan-Meier en fonction du stade diagnostique**



Dans notre population, la survie des patients à 1 ans était de 56% au stade localisé et de 46% au stade métastatique.

Les médianes de survie en fonction du choix thérapeutique et du stade diagnostique sont résumées dans le tableau 9.

- **<u>Tableau 9</u> : Médiane de survie en fonction du choix thérapeutique et du stade diagnostique.**

	STADES LOCALISES					**STADE METASTATIQUE**				
	Chirurgie	RTE	CT	BSC	**Total**	TC	Bithérapie	MonoCT	BSC	**Total**
Médiane de survie (mois)	NA	13	11	1,6	**NA**	NA	12,6	6,3	2,5	**10**

2. Au stade localisé

Au stade localisé, au 31/10/2013, 17 patients étaient décédés, trois étaient perdus de vue et 14 étaient encore en vie dont trois bénéficiant d'un traitement métastatique.

Deux patients ne font pas partis de l'analyse de survie car ils ont été suivis sur Saintes après leur chirurgie.

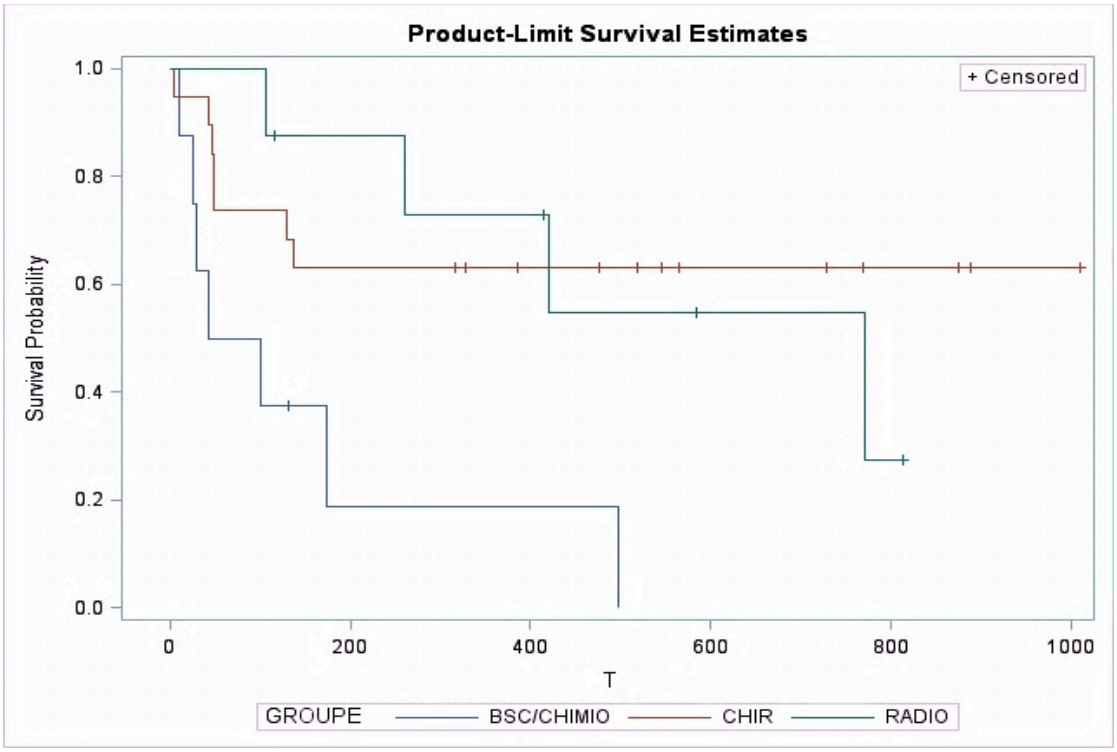
La figure 14 représente la courbe de Kaplan-Meier sur l'analyse de survie des stades localisés. Pour permettre l'analyse, le sous-groupe de patients traités par chimiothérapie seule (traitement non curatif) a été regroupé avec ceux ayant bénéficié de soins de confort exclusifs, la courbe apparaît en bleue. En rouge, la courbe de survie des patients traités par chirurgie et en vert, celle des patients traités par radiothérapie.

a) Chirurgie

Au 31/10/2013, sur 21 patients opérés, sept étaient décédés (33%), un perdu de vue et 11 vivants dont deux en cours de traitement pour rechute métastatique. Parmi les décès, deux étaient postopératoires, deux liés à des comorbidités vasculaires et trois à une évolution métastatique.

Au 31/10/2013, la médiane de survie des patients ayant bénéficié d'une chirurgie n'était pas atteinte. Le taux de survie était de 63% à partir de six mois après le diagnostic puis stable jusque la fin de notre étude.

- **<u>Figure 14</u> : Courbe de Kaplan-Meier en fonction du choix thérapeutique aux stades localisés.**



b) Radiothérapie thoracique

Au 31/10/2013, parmi les huit patients, quatre étaient décédés, un perdu de vue et trois vivants (dont un en cours de traitement pour rechute métastatique). Parmi les décès, deux sont liés à une évolution métastatique, un à une embolie pulmonaire et le dernier est de cause inconnue.

La médiane de survie des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie est de 390,5 jours soit 13 mois. La survie à 1 an était de 73% puis de 28% à 2 ans.

c) Chimiothérapie

Les deux patients ayant reçu une chimiothérapie seule au stade localisé sont décédés : un du fait de l'évolution métastatique et l'autre de cause indéterminée. La survie médiane des patients diagnostiqués à un stade localisé au thorax et bénéficiant de chimiothérapie exclusive est de 11 mois.

d) Soins de confort

Parmi les cinq patients, quatre sont décédés et un est perdu de vue. La survie médiane des patients diagnostiqués à un stade localisé au thorax et bénéficiant de soins palliatifs exclusifs est de 43 jours soit 1,6 mois.

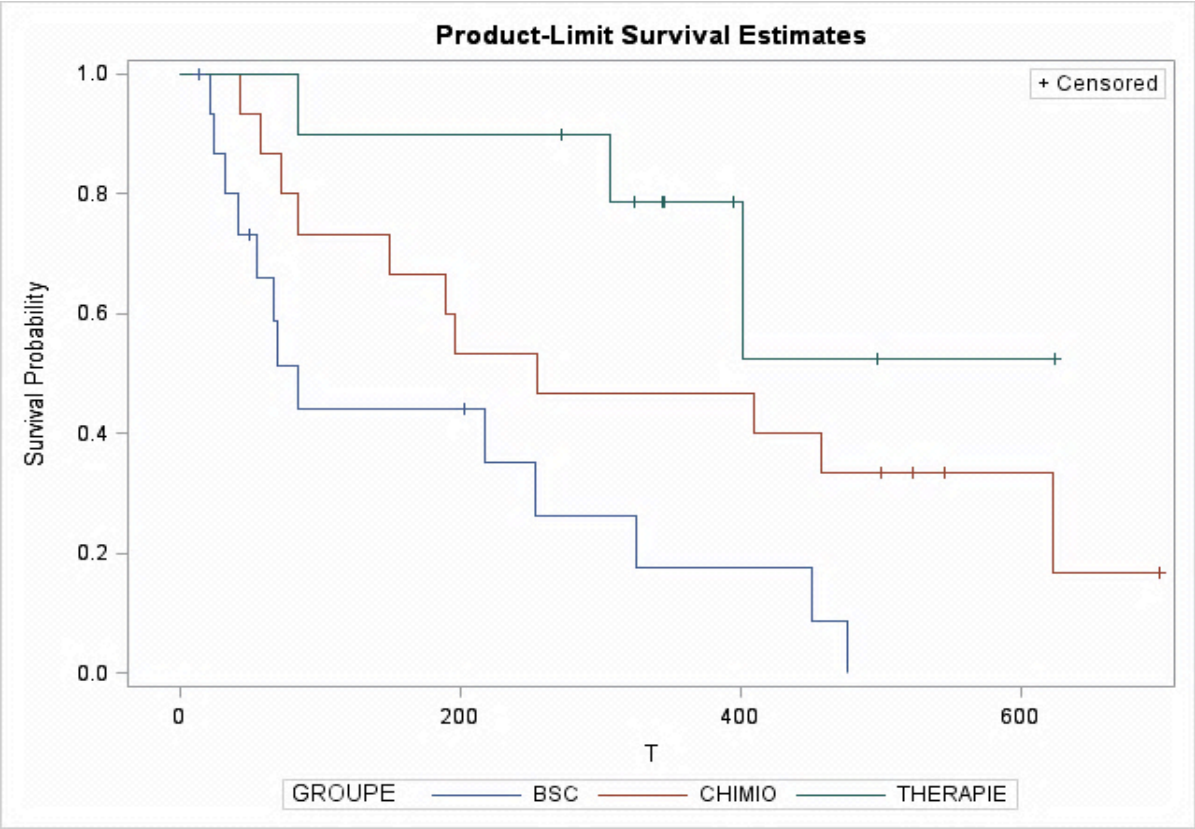
3. *Au stade métastatique*

Au stade métastatique, au 31/10/2013, 9 patients, tous traités, étaient vivants. La médiane de survie est de 306 jours soit 10 mois quelque soit la prise en charge thérapeutique et de 401 jours soit 13,4 mois chez les patients traités.

Deux patients, ayant bénéficié de BSC, ne sont pas inclus dans l'analyse de survie.

La figure 15 représente la courbe de Kaplan-Meier sur l'analyse de survie des stades métastatiques. Pour permettre l'analyse, le sous-groupe de patients traités par monochimiothérapie a été regroupé avec ceux ayant bénéficié d'une bithérapie, la courbe apparaît en rouge. En vert, la courbe de survie des patients traités par thérapeutique ciblée et en bleue, celle des patients ayant bénéficié de BSC.

- **<u>Figure 15</u> : Courbe de Kaplan-Meier en fonction du choix thérapeutique au stade métastatique.**



a) Thérapies ciblées

Au 31/10/2013, six patients étaient vivants, un perdu de vue et trois décédés dont deux suite à la progression tumorale. La médiane de survie des patients ayant reçu une thérapeutique ciblée en première ligne de traitement n'était pas atteinte au 31/10/2013. La survie à 1 an était de 79%.

b) Chimiothérapie

Toutes chimiothérapies confondues, le taux de survie à 1 an était de 47%.

(1) Bithérapie de type carboplatine-paclitaxel

Au 31/10/2013, seuls deux patients ayant reçu une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel en première ligne métastatique étaient encore vivants. La médiane de survie était de 378 jours soit environ 12,6 mois.

(2) Monochimiothérapie

Au 31/10/2013, seule une patiente ayant reçu une monochimiothérapie en première ligne métastatique étaient encore en vie, un patient était perdu de vue et les cinq autres étaient décédés. La médiane de survie des patients ayant reçu une monothérapie en première ligne de traitement était de 189 jours soit 6,3 mois.

c) Soins de Confort

Deux patients n'ont pas été suivis sur le CHU de Poitiers après la décision de prise en charge palliative et ne font donc pas parti de l'analyse de survie.

Au 31/10/2013, parmi les patients diagnostiqués au stade métastatique et ayant bénéficié de soins de confort seuls, 2 patients sont perdus de vue et 14 sont décédés.

La survie médiane des patients diagnostiqués à un stade métastatique et bénéficiant de soins palliatifs exclusifs était de 76,5 jours soit 2,5 mois. Le taux de survie à 1 an était de 18%.

IV. DISCUSSION

A. Généralités

Au CHU de Poitiers, en 2011 et 2012, les sujets de plus de 75 ans ont été majoritairement traités quelque soit le stade diagnostique : 80% ont reçu un traitement à visée curatrice aux stades localisés (chirurgie ou radiothérapie) et 58% un traitement spécifique au stade métastatique. Tous stades confondus, 29% des patients ont reçu des soins palliatifs seuls, ce qui confirme une prise en charge thérapeutique agressive de notre population. En effet, tous stades confondus, au sein de l'étude de l'IFCT 02-02[47], 21% des patients de plus de 75 ans avaient reçu des soins palliatifs seuls, sachant que cette dernière ne considérait pas les irradiations palliatives comme soins de confort contrairement à notre étude. Si nous avions fait de même, les soins palliatifs purs ne représenteraient que 9% des patients.

Dans notre étude, la survie globale des patients traités semble meilleure que celle des patients non traités quelque soit le stade diagnostique. Aux stades localisés, les patients opérés ont la meilleure survie globale avec pourtant une mortalité plus importante dans l'année suivant la chirurgie. Au stade métastatique, les patients bénéficiant soit d'une thérapie ciblée soit d'une chimiothérapie en première ligne thérapeutique ont une meilleure survie par rapport aux sujets bénéficiant de soins palliatifs.

A notre connaissance, dans la littérature, peu d'études ont étudié la prise en charge des patients âgés atteints d'un CBNPC et leurs caractéristiques épidémiologiques: il existe deux études comparatives entre les patients âgés de plus et de moins de 70 ans, une américaine multicentrique à partir de la base de données du SEER ayant inclus 316682 patients entre 1988 et 2003 [48] et une française à partir de l'étude KBP-2000-CPHG, étude épidémiologique prospective réalisée au cours de l'année 2000 dans des centres hospitaliers généraux [49]. Enfin, l'étude de l'IFCT 02-02 a inclus 1667 patients de plus de 70 ans entre Aout 2002 et septembre 2003 dans 78 centres français [47].

B. Population

1. Caractéristiques démographiques et médicales

Sur les 431 nouveaux cas de cancer bronchique non à petites cellules présentés en RCP de la Vienne, 79 avaient plus de 75 ans soit 18% de la population. Cette proportion est inférieure aux dernières données épidémiologiques issues de l'étude des registres du cancer du réseau Francim qui retrouve près de 25% de patients âgés de plus de 75 ans en France [1]. Il existe probablement un biais de recrutement liés à nos critères d'inclusion. En effet, les registres considèrent comme nouveau cas de cancer les dossiers présentés en RCP, mais aussi les dossiers avec diagnostic histologique ou cytologique non présentés et les dossiers médicaux dont l'imagerie est évocatrice d'une néoplasie sous-jacente même sans résultat anatomopathologique.

Le premier constat à réaliser au sein de notre population, est une forte proportion de femmes (32%), notamment plus élevée que dans l'étude KBP-2010-CPHG [13, 14], étude épidémiologique de cohorte prospective observationnelle réalisée au cours de l'année 2010 dans 104 centres hospitaliers généraux en France qui retrouvait 24,3% de femmes. Ceci est probablement, d'une part, lié à l'âge puisqu'il y a plus de femmes que d'hommes dans la population âgée française comme le montre la pyramide des âges (Figure 1 page 17) et d'autre part, à l'augmentation des cancers bronchiques avec confirmation histologique ou cytologique jusqu'à un âge plus élevé chez les femmes [50].

Le deuxième point important est une part importante de non ou petits fumeurs (<10PA) au sein de notre étude (35%) avec une forte disparité entre les hommes et les femmes (91% des hommes étaient fumeurs ou ex-fumeurs contre seulement 18% des femmes). En effet, ce chiffre (35%) est à comparer à celui de l'étude KBP-2010-CPHG qui n'en retrouvait que 11% [13, 14]. Bien sur, cette dernière étudiait la population globale sans critères d'âge et une partie de cette différence peut être expliqué par un tabagisme féminin moins important au sein de la population âgée. Néanmoins, on peut aussi suggérer une plus forte proportion de cancers du poumon liés à d'autres facteurs qu'au tabac (environnementaux, génétiques, autres) mais surtout le risque majoré de cancer lié à l'âge.

La part plus importante de femmes et de non-fumeurs au sein de la population âgée est en corrélation avec les résultats de l'étude KBP-2000-CPHG [49] et de l'étude de l'IFCT 02-02[47].

En revanche, notre population présentait, avec 75% de PS 0 ou 1, un meilleur état général que dans l'étude de L'IFCT 02-02 où ils ne représentaient que 58%. Là encore, ce résultat peut être lié à une sous présentation en RCP des patients en plus mauvais état général. Cependant, le PS reste difficile à évaluer chez la personne âgée.

La fréquence des comorbidités au sein de notre population (81% avaient au moins une comorbidité) est liée au simple fait du vieillissement. Par contre, la différence du nombre de comorbidités entre les hommes et les femmes et probablement liée à la différence du statut tabagique induisant plus de comorbidités vasculaires chez les hommes [51].

Enfin, on remarque que les patients diagnostiqués à un stade localisé étaient plus jeunes, en meilleur état général et recevaient moins de médicaments que ceux diagnostiqués à un stade métastatique bien que la répartition du nombre de comorbidités ne soit pas différente en fonction du stade diagnostique. Les deux premiers points s'expliquent facilement par un diagnostic plus précoce de la maladie.

De façon générale, l'évaluation nutritionnelle (IMC et albuminémie) a été mieux réalisée au stade métastatique que localisé et en grande majorité chez des patients traités. Bien évidemment, cela est lié à la nature de la prise en charge : les oncologues médicaux étant plus sensibilisés que les chirurgiens ou les radiothérapeutes à l'importance de cette évaluation dans la mesure où la dénutrition est un facteur de risque de toxicité accrue à la chimiothérapie. Dans notre étude, quelque soit le stade diagnostique, près d'un patient sur cinq était dénutri et un sur six de façon sévère, ce qui confirme l'intérêt de l'évaluation nutritionnelle chez les patients atteints d'un CBNPC.

2. *Caractéristiques tumorales*

a) Stade diagnostique

De façon étonnante, alors que l'étude KBP-2010-CPHG [13, 14] retrouve 60% des cancers du poumon diagnostiqués à un stade métastatique, notre étude n'en retrouve que 54% suggérant un diagnostic plus précoce dans la population âgée, constatation déjà retrouvée par l'étude KBP-2000-CPHG [49] et Owinikoko et al. dans une population américaine [50]. Cela pourrait être expliqué par des examens médicaux et paramédicaux plus fréquents du fait des comorbidités et donc une augmentation des découvertes « fortuites » au stade localisé au sein de la population âgée.

On peut aussi se demander si le pourcentage de stade métastatique n'est pas sous-estimé par nos critères d'inclusion. En effet, nous avons inclus les patients présentés en RCP et pour lesquels nous avions un diagnostic anatomopathologique. Aussi, les patients trop altérés pour pouvoir supporter un prélèvement histologique ou ceux non présentés en RCP étaient probablement plus nombreux à un stade métastatique.

b) Type histologique et biologie moléculaire

De façon comparable à l'étude KBP-2010-CPHG [13, 14], l'adénocarcinome est le sous-type histologique le plus fréquent au sein de notre population avec une proportion encore plus élevée dans notre étude (61% versus 55%) alors que les études de l'IFCT 02-02 [47] et KBP-2000-CPHG [49], réalisées au début de la dernière décennie, retrouvaient une nette majorité de carcinomes épidermoïdes au sein de la population de plus de 70 ans. Cela confirme l'évolution histologique du cancer du poumon y compris au sein de la population âgée. Plusieurs explications sont évoquées : le changement de composition des cigarettes [52], l'ajout de filtres entrainant une inhalation plus profonde de la fumée au niveau des bronches périphériques [53], mais aussi l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques spécifiques (TTF1, P63, CK 5-6) par les anatomopathologistes augmentant de facto le nombre d'adénocarcinomes diagnostiqués [54, 55]. Il sera, à cet égard, intéressant de suivre l'impact de la cigarette électronique sur l'évolution des histologies à l'avenir.

La fréquence des non et petits fumeurs au sein de notre population et la part importante de femmes peuvent aussi expliquer une partie de cette prédominance puisque plusieurs études ont montré que les adénocarcinomes étaient plus fréquents dans ces deux groupes bien que l'étude KBP-2010-CPHG montre que l'augmentation était indépendante du genre, du statut tabagique ou de l'âge [13, 14].

De la même manière, ces fréquences peuvent expliquer les caractéristiques moléculaires des adénocarcinomes retrouvées dans notre population. En effet, on retrouve tout d'abord une forte proportion de mutation du gène de l'EGFR (27% vs 10% dans la littérature) mais aussi une fréquence plus faible de la mutation KRAS (11% versus 20 à 30% dans la littérature) [56, 57]. Barlesi et al. ont montré ces mêmes variations en fonction du statut tabagique à l'ASCO 2013 [25]. Les fréquences du réarrangement EML4-ALK et de la mutation du gène Braf sont elles, similaires aux données de la littérature [58].

Enfin, la répartition histologique en fonction du stade diagnostique (carcinomes épidermoïdes plus fréquemment retrouvés à un stade localisé et adénocarcinomes à un stade métastatique) s'explique par l'évolutivité plus lente des carcinomes épidermoïdes par rapport aux adénocarcinomes.

3. Evaluation onco-gériatrique

Si le bénéfice du traitement spécifique du sujet âgé atteint d'un CBNPC ne fait plus de doute dans la littérature, identifier le groupe de patients devant réellement en bénéficier reste une problématique essentielle. Ainsi, une évaluation gériatrique est recommandée par plusieurs sociétés savantes comme le NCCN et le SIOG, chez les sujets de plus de 75 ans afin de détecter la vulnérabilité du patient et prédire sa tolérance aux traitements [59].

Dans notre étude, seuls 4 patients, soit 5%, ont bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant la décision thérapeutique et seuls 25% des dossiers ont permis de calculer un FOG à posteriori plus fréquemment au stade métastatique qu'au stade localisé. Les données manquantes concernaient le plus souvent l'évaluation nutritionnelle, l'état thymique et les troubles mnésiques. Cela peut s'expliquer par une meilleure connaissance des critères de fragilité gériatrique et de leur intérêt pronostique chez les oncologues prenant en charge les patients au stade métastatique.

Parmi les quatre patients ayant bénéficié d'une consultation onco-gériatrique, une évaluation retrouvait un patient « harmonieux » et trois des patients « fragiles ». Le patient « harmonieux », bien que pouvant, théoriquement, bénéficier d'un traitement par chirurgie a refusé ce dernier et accepté une chimiothérapie orale qu'il arrêtera spontanément après deux prises. Parmi les trois patients « fragiles », un seul a bénéficié des soins de conforts seuls. Les deux autres ont reçu pour l'un, une radiothérapie thoracique exclusive et pour l'autre un traitement par crizotinib devant la présence d'un réarrangement EML4-ALK lors de l'analyse moléculaire.

Conscient de l'importance de l'évaluation onco-gériatrique dans la sélection des patients à traiter, le GFPC a conduit l'étude ESOGIA, vaste étude de phase III comparant, chez 260 sujets de plus de 70 ans porteurs d'un CBNPC et de PS inférieur ou égal à 2, une stratégie « classique » d'attribution d'un traitement à une stratégie « optimisée » utilisant une échelle gériatrique simplifiée, éventuellement complétée par une échelle gériatrique approfondie [60]. Les résultats ont récemment était présentés à la 15ème conférence mondiale sur le cancer du poumon. Si l'évaluation gériatrique aboutit à la prescription plus fréquente d'un doublet de chimiothérapie que ne le fait l'attribution du traitement sur les critères d'âge et du PS et s'il y a moins d'arrêt pour toxicité dans ce groupe, elle n'améliore ni le temps sans progression ni la survie globale des patients [61].

Néanmoins, le faible recours à l'évaluation onco-gériatrique et le nombre important de données manquantes concernant le FOG sont une limite importante de notre étude. En effet, l'hétérogénéité de la population âgée rend insuffisante l'utilisation de l'âge physiologique et du PS comme facteurs décisionnels concernant la prise en charge thérapeutique et il est donc difficile d'être certains que nos patients n'aient pas été sous ou sur-traités.

C. Prise en charge aux stades localisés

1. Généralités

Au stade localisé, 80% des patients ont bénéficié d'un traitement à visée curatrice (chirurgie ou radiothérapie thoracique) plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (91%vs 76%) et chez les patients de moins de 80 ans par rapport aux plus âgés (96% vs 50%). Dans les deux cas, ceci s'explique surtout par un meilleur PS permettant la réalisation du traitement adéquat. Ces caractéristiques étaient retrouvées par Quoix et al. dans l'étude de l'IFCT 02-02 [47].

L'étude de Shirvani et al. a comparé différentes stratégies thérapeutiques (lobectomie, tumorectomie, radiothérapie conventionnelle, radiothérapie stéréotaxique et soins palliatifs) en terme de survie globale et de survie relative de 10923 patients de plus de 65 ans, diagnostiqués au stade I et issus de la base de données du SEER entre 2001 et 2007 [62]. La lobectomie était associée avec la meilleure survie au sein de cette étude.

Une limite importante de l'étude de la prise en charge au stade localisé est l'absence de présentation exhaustive des dossiers en RCP d'Oncologie thoracique avant la chirurgie en l'absence régulière de diagnostic anatomopathologique (suspicion radiologique, biopsies et LBA non contributifs lors de la fibroscopie bronchique). Ces dossiers sont en effet discutés au staff médico-chirurgical de pneumologie en l'absence d'oncologue. Ceci entraine une moins bonne évaluation oncologique de ces patients (risque de dénutrition, nécessité d'une évaluation gériatrique) et participe à la sous-estimation du recours aux soins de confort exclusifs au stade localisé chez les sujets âgés. Une autre limite est le caractère unicentrique de notre étude induisant peu d'intervenants dans les décisions thérapeutiques.

2. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence des CBNPC de stades localisés [32]. Dans notre étude, la majorité des patients diagnostiqués aux stades localisés ont bénéficié d'une chirurgie (100% des stades I, 57% des stades II et 54% des stades IIIA). Il s'agissait principalement de patients plus jeunes, en bon état général et avec moins de comorbidités que ceux non traités de façon curative.

Pour des raisons évidentes de resécabilité, le stade diagnostique était plus précoce (66% de stade I ou II) chez les patients opérés. En effet, un stade diagnostique précoce permet la réalisation d'une lobectomie, chirurgie entraînant moins de morbidité qu'une pneumonectomie [63 ; 64]. Cette dernière était d'ailleurs peu fréquente dans notre série (10%), probablement du fait d'une opérabilité moindre des patients pour laquelle elle était indiquée. La volonté d'une faible morbidité explique aussi probablement la forte proportion de tumorectomie dans notre série (14%).

Après la chirurgie, un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie thoracique adjuvante devant une infiltration pariétale mais aucun patient n'a bénéficié de chimiothérapie adjuvante puisque son intérêt n'a pas été démontré après 75 ans [65].

Concernant la tolérance du traitement, on peut remarquer une forte mortalité postopératoire dans notre population (10%) légèrement plus élevée que dans deux séries chirurgicales de patients de plus de 75 ou 80 ans où elle variait entre 4 et 9% [68, 69]. Elle peut être expliquée par un nombre important de comorbidités chez les patients concernés mais aussi, peut-être, par une moins bonne évaluation des critères de fragilité gériatrique notamment nutritionnelle (un patient avait une albumine<30g/dl). En effet, l'IMC inférieur à 18,5 kg par m^2 a été démontré par Mandrekar et al. comme facteur pronostique défavorable dans les formes précoces de CBNPC [67]. Les facteurs de risque de complications, après exérèse pulmonaire pour cancer, sont nombreux et parfois sujets à controverse. L'âge, le VEMS, le tabagisme actif, le temps opératoire, l'étendue de la résection, les comorbidités et l'ASA score sont le plus souvent retrouvés. S'il est bien établi que le taux de mortalité après résection pulmonaire augmente avec l'âge [69 ; 70], de nombreuses études ont montré qu'une chirurgie d'exérèse pulmonaire peut être réalisée chez le sujet âgé dans une population sélectionnée [67; 71].

Il n'y a pas de recommandations concernant les explorations complémentaires spécifiques à réaliser chez le sujet âgé présentant une tumeur pulmonaire resécable mais certaines études suggèrent que l'évaluation gériatrique pourrait être utile dans ce contexte. En effet, Fukuse et al. [71] ont étudié les facteurs prédictifs de complications postopératoires chez 120 patients âgés de plus de 60 ans, dont 85 cancers bronchiques, pris en charge en chirurgie thoracique, toutes pathologies confondues. Le taux de complication était corrélé à la démence, à la dépendance fonctionnelle (échelle ADL) et au temps opératoire. L'âge, le PS et la VEMS ne constituaient pas des facteurs de risque de morbidité post-opératoire.

Dans notre étude, comme vu précédemment, aucun patient opéré n'avait bénéficié d'une évaluation oncogériatrique avant le choix de la chirurgie. Il sera donc intéressant de connaître les résultats de l'étude GFPC 08-05 OPERAGE qui a inclus des patients âgés de plus de 70 ans atteints d'un CBNPC de grade I à IIIB resécables afin d'évaluer l'évaluation gériatrique standardisée comme facteur pronostique de la morbidité et de la mortalité post-opératoires [72]. Enfin, afin de limiter les complications postopératoires après une lobectomie, une étude est en faveur de la chirurgie thoracique vidéo-assistée chez les patients de plus de 70 ans [73]. Cependant, la thoracotomie reste la voie d'abord de référence [32].

3. Radiochimiothérapie thoracique

La radiochimiothérapie concomitante est le traitement de référence des CBNPC de stades localement avancés (IIIA irrésecables ou IIIB) [32]. Les études évaluant cette dernière chez les sujets âgés présentant un CBNPC localement avancé sont peu nombreuses et sont le plus souvent des études de sous-groupes [74-79]. Elle demeure le traitement le plus efficace avec cependant dans certaines études des toxicités aiguës plus importantes que chez les sujets jeunes [77]. Lorsqu'il existe des contre-indications à la chimiothérapie, la radiothérapie seule est une option possible qui améliore la survie comme l'ont récemment montré Sigel et al [78].

Dans notre étude, 75% des patients bénéficiant d'une radiothérapie thoracique curatrice avaient été diagnostiqués à un stade IIIA ou IIIB. Globalement, ces patients étaient plus âgés et en moins bon état général que les patients opérés. Seule la moitié des patients a reçu une radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle. Un quart a reçu une radiothérapie thoracique exclusive et un autre, une radiothérapie de clôture après bonne réponse à la chimiothérapie de première ligne. Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été utilisés : bithérapie de type carboplatine-paclitaxel, bithérapie de type carboplatine-vinorelbine, baxter de cisplatine hebdomadaire et carboplatine hebdomadaire. Le protocole le plus difficilement toléré a été la bithérapie de type carboplatine-paclitaxel avec la survenue d'allergie au paclitaxel et de neurotoxicité.

La tolérance de la radiothérapie fut excellente pour 90% des patients. Cela est peut-être liée à l'habitude poitevine d'une dose totale d'irradiation faible de 59,4 Gy en 33 fractions alors que les recommandations sont de 66 Gy en 33 fractions [32]. Néanmoins, elle fut tout de même stoppée pour un patient après 11 séances soit 19.8 Gy devant une altération de l'état général. Ce patient avait, d'ailleurs, bénéficié d'une consultation onco-gériatrique retrouvant un patient « fragile » et préconisant des soins de confort stricts. Chez ces sujets âgés fragiles, la radiothérapie seule est recommandée mais à l'instar du cancer du sein, il pourrait être intéressant d'évaluer la faisabilité d'une radiothérapie hypofractionnée.

En France, l'essai RACCOSA est actuellement en cours afin d'évaluer la réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante chez le sujet âgé de plus de 70 ans indépendant après évaluation oncogériatrique [80].

4. Chimiothérapie

Seuls deux patients diagnostiqués à un stade localisé ont reçu une chimiothérapie en première ligne de traitement. Pour le premier, une insuffisance respiratoire contre-indiquait toute chirurgie ou radiothérapie thoracique. Il reçut donc une bithérapie de type carboplatine et paclitaxel qui fut stoppée pour toxicité hématologique de grade IV (aplasie fébrile) après une seule cure. Ce patient était dénutri de façon sévère et il n'avait pas bénéficié d'évaluation onco-gériatrique. Un protocole de chimiothérapie moins toxique aurait peut-être été mieux toléré. Le second reçut une monothérapie de type vinorelbine orale qu'il arrêta spontanément après deux prises. Il s'agissait d'un patient en refus de soins qui bénéficia d'une évaluation gériatrique mais sans prise en charge psychologique associée. En effet, il est courant que les médecins acceptent et trouvent légitime le refus de soins chez le sujet âgé mais peut-être qu'une prise en charge gérontopsychologique aurait pu être bénéfique dans ce cas.

5. BSC

Les patients ayant bénéficié de soins de confort exclusifs étaient, comme attendu, plus âgés, en moins bon état général, diagnostiqués à un stade plus tardif et présentaient plus de comorbidités que les patients bénéficiant d'un traitement spécifique. Ils représentaient 14% des patients diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé.

D. Prise en charge au stade métastatique

1. Généralités

Au stade métastatique, la majorité des patients (58%) a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie ou thérapeutique ciblée conformément aux recommandations des sociétés savantes (INCa, ASCO et ESMO) et aux données de la littérature [32, 35, 36, 81-83]. Comme au stade localisé, les femmes, les patients de moins de 80 ans, ceux en bon état général (PS 0/1) et ceux ayant le moins de comorbidités étaient plus fréquemment traités. Ces caractéristiques étaient retrouvées par Quoix et al. dans l'étude de l'IFCT 02-02 [47].

Dans notre population, 60% des patients traités recevaient une chimiothérapie classique, en majorité des hommes: 53% par bithérapie de type carboplatine-paclitaxel et 47% par monochimiothérapie de type vinorelbine, gemcitabine ou pemetrexed. Il faut aussi remarquer qu'au stade métastatique, tous les patients dont l'analyse moléculaire retrouvait une mutation pour le gène de l'EGFR ou un réarrangement EML4/ALK ont bénéficié d'un traitement par thérapeutique ciblée.
Enfin, le caractère monocentrique de notre étude est, comme au stade localisé, par le faible nombre d'intervenants dans les décisions thérapeutiques, une limite à prendre en compte dans l'interprétation de nos résultats.

2. Thérapeutiques ciblées

Au stade métastatique, les thérapeutiques ciblées sont le traitement de référence des tumeurs exprimant la mutation activatrice du gène de l'EGFR et de seconde ligne des tumeurs avec un réarrangement EML4/ALK [32].

Dans notre étude, 40% des patients traités au stade métastatique, recevaient une thérapeutique ciblée en première ligne de traitement : 100% des patients métastatiques mutés pour le gène de l'EGFR, un patient non éligible à la chimiothérapie après évaluation onco-gériatrique porteur d'une tumeur avec un réarrangement EML4/ALK et un patient dont l'analyse moléculaire n'avait pu être réalisée. Ce taux est important, plusieurs raisons peuvent être évoquées : une plus grande fréquence des mutations du gène de l'EGFR et des réarrangements ALK au sein de notre population comme décrit auparavant et un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques.

Globalement, les patients présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement ALK étaient en grande majorité des femmes et avaient un meilleur état général lié à un nombre moindre de comorbidités notamment cardiovasculaire devant l'absence ou la faiblesse du tabagisme. Ainsi, aucun patient n'était dénutri.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement par EGFR-TKI alors qu'il n'avait pas de mutation EGFR prouvée. En effet, le matériel histologique était, dans ce cas, insuffisant pour la réalisation d'une analyse moléculaire. La contre indication à une chimiothérapie classique et une probabilité importante de mutation (femme non fumeuse) ont fait entreprendre le traitement.

Concernant la tolérance, elle fut bonne pour la majorité des patients. Cependant, 25% ont présenté une toxicité digestive nécessitant une réduction de dose ou un changement de TKI (switch gefitinib par erlotinib) et un patient dut arrêter le traitement suite à la survenue d'un phlegmon nécessitant une prise en charge chirurgicale. Avec un arrêt pour toxicité et 25% de réduction de doses, notre étude semble confirmer la moins bonne tolérance des TKI chez les plus âgés. En effet, récemment, une étude japonaise de phase II a montré l'efficacité et la faisabilité d'un traitement par géfitinib en première ligne métastatique chez des patients de plus de 75 ans [84]. L'analyse en sous groupe des patients de plus de 70 ans de l'étude BR21 (erlotinib) avait, elle aussi, montrée une efficacité avec une moins bonne tolérance [85]. Cependant, il ne faut pas oublier que la tolérance des TKI restent probablement meilleure qu'une chimiothérapie classique comme le suggère un essai de phase II qui a comparé le gefitinib à la vinorelbine en première ligne de traitement. Les effets toxiques étaient moins fréquents sous géfitinib que sous vinorelbine (12,8% vs 41,7%) [86]. De plus, Inoue et al. ont démontré que certains patients âgés porteurs d'une mutation EGFR activatrice non éligibles à une chimiothérapie en raison d'un PS 3 ou 4 peuvent regagner un PS à 0 et 1 et même redevenir éligible à une CT de seconde ligne [87].

Le patient ayant reçu du crizotinib a présenté une toxicité digestive nécessitant la réduction des doses de 20%. A notre connaissance, il n'existe pas de données publiées concernant le crizotinib en première ligne.

Enfin, aucun patient n'a bénéficié de bevacizumab dans notre étude mais Zhu et al. n'avaitent pas trouvé de bénéfice à son adjonction à une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel chez des patients de 65 ans ou plus issus de la base de données du SEER atteints d'un CBNPC métastatique [88].

3. Bithérapie par carboplatine-paclitaxel

Le doublet carboplatine-paclitaxel est devenu la référence en matière de prise en charge des patients de plus de 70 ans métastatique en bon état général depuis l'étude de l'IFCT 05-01 ayant montré un gain en survie globale comparé à une monochimiothérapie en 2010 [3,4]. Dans notre étude, un tiers des patients a reçu une bithérapie par carboplatine-paclitaxel. Comme attendu, ils s'agissaient de patients plus jeunes et en meilleur état général que ceux recevant une monochimiothérapie.

Nous rappelons que les patients recevaient du carboplatine à la dose de 400 mg/m^2 (AUC 5) et du paclitaxel à la dose de 175 mg/m^2 tous les 21 jours. Ce schéma d'administration est différent que celui préconisé par Quoix et al. dans l'étude de l'IFCT 05-01 qui associe du carboplatine AUC 6 à du paclitaxel hebdomadaire à la dose de 90 mg/m^2 avec des cycles de 28 jours [3, 4].

La tolérance fut bonne pour 38% des patients sans adaptation de doses. Un quart présenta une neurotoxicité nécessitant une adaptation des doses de paclitaxel. Enfin, la bithérapie fut arrêtée pour toxicité hématologique de grade IV chez 25% des patients et suite à un choc allergique pour 12%.

Même si le schéma d'administration était différent que celui utilisé dans l'essai de l'IFCT 05-01, Quoix et al. ont bien montré que la toxicité, notamment hématologique, était plus importante dans le doublet par rapport à la monothérapie (17,5% vs 5,8%) [3, 4]. En effet, chez les sujets âgés, l'altération physiologique de la fonction rénale et de l'hématopoïèse peuvent expliquer une majoration des toxicités de la chimiothérapie (quelque soit le produit utilisé) [89, 90], tout comme les interactions médicamenteuses induites par la polymédication [91].

Enfin, aucun patient n'a bénéficié de facteurs de croissance granulopoïétiques au sein de ce groupe. Leur utilisation, de façon préventive, aurait peut-être pu améliorer la tolérance hématologique. Cependant, Quoix et al. ne recommandent pas l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire dans leur étude [3, 4]. La réalisation d'une évaluation onco-gériatrique avant la décision thérapeutique aurait, elle aussi, pu améliorée la tolérance du traitement en décelant des facteurs de risques de toxicité.

Un traitement de maintenance par pemetrexed a été initié pour deux sujets dans notre étude. Il a été arrêté précocement dans les deux cas devant un choc allergique et une toxicité hépatique de grade III-IV. A notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement évalué le traitement de maintenance chez le sujet âgé.

4. Monochimiothérapie

Chez les malades ne pouvant recevoir un doublet à base de platine, il est licite d'envisager un traitement de première ligne par monochimiothérapie. En effet, historiquement, l'essai multicentrique ELVIS a montré, avec l'administration de la vinorelbine, une amélioration de la survie globale (28 semaines versus 21 semaines) et de la qualité de vie comparée avec les meilleurs soins de support chez des patients de plus de 70 ans [2]. La gemcitabine a, elle aussi, été étudiée en monothérapie de première ligne chez le sujet âgé avec des résultats superposables [92]. Kudoh a étudié le taxotère en comparaison à la vinorelbine, ce dernier améliorait de facon significative la SSP, le taux de réponse et les symptômes sans modifier la survie globale. La tolérance était similaire à l'exception de la neutropénie [93].

L'étude MILES (Multicentric Italian Lung Cancer in Elderly) a montré qu'il n'y a pas de bénéfice à réaliser l'association de vinorelbine - gemcitabine plutôt qu'une des deux drogues en monothérapie [94].

Dans notre étude, plus d'un quart des patients, globalement plus âgés et en moins bon état général (tous avaient un PS supérieur à 2) reçut une monochimiothérapie en première ligne thérapeutique: gemcitabine, vinorelbine orale ou pemetrexed. Chez tous les patients évaluables, la tolérance fut bonne sans réduction de doses nécessaires.

Enfin, il faut rappeler que, outre son profil de tolérance, la vinorelbine possède l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale, voie d'administration pouvant améliorer la qualité de vie et la compliance du patient [95].

5. BSC

Tout comme au stade localisé, les patients ayant bénéficié de BSC au stade métastatique étaient plus âgés et en moins bon état général que les patients traités. 45% d'entre eux ont, par ailleurs, reçu une radiothérapie palliative (osseuse, thoracique ou cérébrale). Aucun patient présentant un adénocarcinome n'avait de mutation sur le gène de L'EGFR ou de réarrangement ALK.

E. Evolution

1. Evolution métastatique après traitement curatif

Après traitement curatif, un tiers des patients a présenté une rechute métastatique au 31/10/2013. Plus de 90% des rechutes métastatiques avaient initialement été pris en charge à un stade III. Ceci confirme l'augmentation du risque de rechute avec un stade diagnostique plus tardif. Les rechutes concernaient en grande majorité des adénocarcinomes (78%) dont 71% étaient mutés EGFR, KRAS ou Braf. Ces deux dernières sont en effet connues pour être des facteurs de mauvais pronostic [30,57].

On remarque que les rechutes précoces (<3 mois) se sont exclusivement produites chez des patients traités par chirurgie. On peut donc se demander si un bilan d'extension complet incluant une imagerie cérébrale, avait été réalisé dans les six semaines précédant l'initiation du traitement (date opératoire) comme l'établissent les recommandations de bonnes pratiques cliniques [96].

2. Echappement thérapeutique : traitement de seconde ligne

40% des patients traités au stade métastatique ont reçu une deuxième ligne thérapeutique et 8% une troisième ligne. Trois patients poursuivaient encore leur traitement de première ligne par thérapeutique ciblée au 31/10/2013, date de la fin du suivi dans notre étude.

60% des patients ayant reçu une thérapie ciblée et 63% des patients ayant reçu une bithérapie de type carboplatine-paclitaxel ont pu bénéficier d'un traitement de deuxième ligne. Ils étaient seulement 29% après une monochimiothérapie. Cela s'explique probablement par un plus mauvais état général des patients bénéficiant d'une monochimiothérapie en première ligne comme vu précédemment. On peut aussi remarquer le pourcentage élevé de patients ayant pu bénéficier d'un traitement de seconde ligne après une bithérapie, ce qui conforte sa faisabilité en première ligne.

F. Survie

Dans notre population, la survie des patients à 1 an était de 56% au stade localisé et de 46% au stade métastatique (Figure 13 page 64). Ces taux sont meilleurs que le taux, tous stades confondus, retrouvé dans l'étude de l'IFCT 02-02 qui était de 43% à 1 an mais rappelons que nos patients étaient plus nombreux à recevoir un traitement et que cette dernière étude incluait les cancers du poumon à petites cellules [47].

Dans notre population, la différence de survie entre les stades localisés et le stade métastatique apparaît surtout à partir de 10 mois après le diagnostic et s'accroit ensuite. On peut donc se demander s'il n'existe pas une surmortalité au sein des stades localisés la première année.

Cependant, l'étude de la survie au sein de notre population est rendue difficile pour deux raisons : un faible effectif au sein des différents sous-groupes de traitement et un délai de recul court, notamment pour la survie des stades localisés, avec un nombre important de patients « censurés » car exclus-vivants.

1. Au stade localisé (Figure 14, page 66)

Aux stades localisés, la chirurgie demeure, dans notre étude, le traitement apportant le meilleur taux de survie globale à l'instar des données de la littérature [62,97,98]. Néanmoins, sa supériorité n'apparait qu'à partir de la deuxième année de survie, la mortalité des 6 premiers mois suivant le diagnostic étant importante au sein de notre population. Nous évoquons plusieurs explications : une mortalité postopératoire importante (10%) et un taux de rechute métastatique précoce (< 3 mois) élevé au sein du sous-groupe. L'utilisation de la vidéothoracoscopie ou une meilleure évaluation gériatrique pourraient-elles diminuer la mortalité et la morbidité postopératoire ?

Dans notre étude, les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie thoracique ont le meilleur taux de survie pendant la première année suivant le diagnostic. On peut ainsi évoquer une moindre toxicité de la radiothérapie dans notre population. Néanmoins, il faut rappeler que la dose totale administrée à Poitiers est souvent inférieure à la dose totale recommandée par les données de la littérature (59,4 Gy versus 66 Gy) et que le taux de survie à 2 ans est faible (28%). Ceci s'explique aussi par un stade diagnostique plus avancé chez ces patients.

Enfin, hormis un patient avec une survie prolongée dans le groupe « chimiothérapie » alors que le traitement fut stoppé précocement, tous les autres patients ayant bénéficié de chimiothérapie ou de BSC sont décédés dans les six premiers mois suivants le diagnostic du fait, pour la plupart, de comorbidités quand la cause de décès était connue.

2. Au stade métastatique (Figure 15, page 67)

Au stade métastatique, les thérapies ciblées sont, dans notre étude, le traitement apportant le meilleur taux de survie globale à l'instar des données de la littérature [84, 85]. En effet, le taux de survie à 1 an est de près de 80%. Bien évidemment, il s'agit de patients sélectionnées puisque quasiment tous porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR ou d'un réarrangement EML4-ALK.

Pour permettre l'analyse de la survie, les patients traités par chimiothérapie classique ont été regroupés devant des effectifs faibles. Le taux de survie à 1 an est de 47%. Néanmoins, nous avons pu calculer les médianes de survie dans chaque sous-groupe. Elle était de 12,6 mois chez les patients ayant reçu une bithérapie et de 6,3 mois chez les patients ayant reçu une monochimiothérapie. Ces deux résultats sont superposables aux données de la littérature, l'étude de l'IFCT 05-01 retrouvant une médiane de survie de 10,3 mois pour la bithérapie et de 6,2 mois pour le bras monochimiothérapie [3, 4].

Comme attendu, le groupe BSC bénéficie du moins bon taux de survie avec un taux de survie à 1 an de 18%. Mais rappelons que ces patients étaient plus âgés, en moins bon état général et avaient plus de comorbidité. Ce résultat est conforté par l'analyse univariée réalisée dans l'étude de l'IFCT 02-02 qui retrouvait l'âge, le PS et l'index de Charlson comme facteurs prédictifs d'une très courte survie [47].

▪ CONCLUSION

Notre étude confirme la prise en charge agressive des patients âgés de plus de 75 ans atteints d'un CBNPC au CHU de Poitiers. Cette prise en charge permet une meilleure survie globale au sein des patients traités quelque soit le stade diagnostique. La tolérance des traitements reste acceptable pour chaque traitement réalisé : chirurgie, radiothérapie thoracique, thérapeutiques ciblées, bithérapie de type carboplatine-paclitaxel ou monochimiothérapie. Au stade localisé, les patients ayant bénéficié d'une chirurgie ont la meilleure survie globale à long terme ainsi que ceux ayant bénéficié d'une thérapie ciblée au stade métastatique.

Cependant, chaque modalité thérapeutique incluait peu de patients rendant l'analyse difficile. De plus, seule une minorité de patients a bénéficié d'une évaluation gériatrique avant la décision de traitement et il se peut donc que certains aient été sous ou sur-traités.

Ces résultats méritent d'être confirmés, à l'avenir, par des études prospectives pour chaque choix thérapeutique, incluant un plus grand nombre de patients et réalisant une évaluation onco-gériatrique systématique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Source : Francim / Hospices civils de Lyon / INCa / Inserm / InVs 2013, *Site de l'INCa consulté le 15/10/2013*
2. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients withadvanced non-smallcelllung cancer. *Oncologist* 2001 (1): 4–7.
3. E. Quoix, J. Oster, V. Westeel, E. Pichon, G. Zalcman, L. Baudrin, A. Lavole, J. Dauba, M. Lebitasy, B. J. Milleron, on behalf of IFCT "Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)." *J Clin Oncol* 2010.
4. E. Quoix ,G. Zalcman, J-P. Oster, V. Westeel , E. Pichon, A. Lavole, J. Dauba, D.Debieuvre, P-J Souquet, L. Bigay-Game , E. Dansin, M. Poudenx , O. Molinier, F. Vaylet, D. Moro-Sibilot, D. Herman , J. Bennouna, J. Tredaniel, A. Ducoloné, M-P. Lebitasy, L.Baudrin, S. Laporte, B. Milleron, on behalf of IFCT. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2011; 378(9796): 1079-88.
5. Bilan démographique en France. Source: Insee, estimations de population (résultats provisoires arrêtés fin 2012). *Site de l'INED consulté le 16/10/2013*.
6. G. Pison, France 2012 : Fécondité stable, Mortalité infantile en baisse. *Population & Sociétés*, Ined 2013 ; n° 498.
7. J-M Robine, E. Cambois pour l'action conjointe EHLEIS, Les espérances de vie en bonne santé des Européens. *Population* &*Sociétés*, Ined 2013 ; n° 499.
8. N. Bossard , M. Velten, L. Remontet, A. Belot, N. Maarouf, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007; 43: 149-160
9. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
10. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, *http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/,* based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
11. Baldini E., Strauss G. Women and lung cancer: waiting to exhale. *Chest* 1997; 112(4): 229S–234S.
12. Site internet de l'IARC : http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp consulté le 17/10/2013.
13. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, Dayen C, Le Treut J, Asselain B, Martin F, Blanchon F, Grivaux M. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 2013; 81(1): 32-8
14. Locher C, Debieuvre D, *Leveiller G, Le Tinier JY, Bernier C,* Blanchon F, Grivaux M. Le cancer bronchopulmonaire en France : quels changements en 10 ans ? *La Lettre du Pneumologue* ; 2013.

15. Site de l'INCa : http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/67-facteurs-risque-protection-cancer-poumon.html *consulté le 17/10/2013*.
16. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:182-192.
17. Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, Granath F, Nilsson BN, Shields PG, Tennis M, Czene K. Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23(30):7467-74
18. Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. *Expertises collectives.* Inserm 2005.
19. Avis cancers et environnement, Afsset 2009.
20. Albanes et al. α-Tocopherol and β-Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance. *J Natl Cancer Inst 1996*; 88(21): 1560-1570.
21. Site de l'IOT : http://www.institut-oncologie-thoracique.com/medecine-personnalisee/cancer-du-poumon/cancers-du-poumon *consulté le 15/10/2013*
22. J. Yokota, T. Kohno. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci 2004*; 95**:** 197-204.
23. P. Ulivi et al., Predictive molecular markers for EGFR-TKI in non-small cell lung cancer patients: new insights and critical aspects, *Journal of Nucleic Acids Investigation* 2010.
24. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455:1069-1075
25. Barlesi et al. Abstract 8000 actualisé ASCO 2013
26. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor under lying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350:2129-2139
27. Ladanyi et Pao. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol*. 2008; 21Suppl 2:S16-22.
28. Riely et Ladanyi. KRAS mutations: an old oncogene becomes a new predictive biomarker. *J Mol Diagn.* 2008; 10(6): 493-5.
29. Shaw et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009; 27(26): 4247-53.
30. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136(10): 1201-4.
31. Camidge et al. Anaplastic lymphoma kinase genere arrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(4): 774-80.
32. Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules Formes localisées non opérables, localement avancées et métastatiques. *Collection Recommandations & référentiels*, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
33. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.

34. Okawara G1, Mackay JA, Evans WK, Ung YC; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2006; 1(4): 377-93.
35. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27:6251-66.
36. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. Ann Oncol 2011; 22:1507-19.
37. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009; 374(9699): 1432-40.
38. Paz-Ares L1, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* ; 13(3):247-55.
39. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med* 2005; 118: 1225-31.
40. Fried LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56(3):M146-56.
41. P.J. Souquet, C.H. Lombard-Bohas, G. Freyer, P. Bombaron, L. Gernière, J.P. Bernard. Chimiothérapie des cancers bronchiques des sujets âgés. *Rev Mal Resp*, 1996 ; 13 :327–33.
42. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach*. Oncologist* 2000; 5: 224-37
43. Balducci L. Guidelines for the management of the older cancer patient. *Cancer Treat Res* 2005*;* 124:233-56
44. Valero S, Migeot V, Bouche G, Raban N, Roullet B, Dreyfus B, Paccalin M, Tourani JM. Who needs a comprenesive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS). *JGO* 2011; 2: 130-136.
45. P. Soubeyran et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. ASCO Annual Meeting 2011.
46. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, Carbone P: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin oncol* 1982 ; 5 :649-55
47. Quoix et al. Management and outcome of french elderly patients with lung cancer : An IFCT survey. Rev Mal Respir. 2010; 27(5):421-30.
48. Owinikoko T., Ragin C., Belani C., Oton A., Gooding W., Taioli E., et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570–5577
49. Piquet J., Blanchon F., Grivaux M., Collon T., Zureik M., Barbieux H., et al. Primary lung cancer in elderly subjects in France. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 8S70–8S78.

50. Rezvani et al. Atlas de la mortalité par cancer en France : période 1986-1993 *Inserm Statistiques de santé* 1997, 21 : 147.
51. Center for disease control and prevention/National center for healthstatistics. Current estimates from the national Health Interview survey 1995. Report 199.
52. Hoffmann et al. The changing cigarette, 1950-2000. *J Toxicol Environ Health* 1997 ; 50 :307-64
53. Djordjevic et al. Self-regulation of smocking intensity. Smoke yields of the low-nicotine, low-« tar » cigarettes. *Carcinogenis* 1995; 16: 2015-21
54. Travis et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic society/European Respiratory society international multidisplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244-85.
55. Nicholson et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010; 5(4): 436-41.
56. Shigematsu H, Gazdar AF. Review Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*. 2006; 118(2): 257-62.
57. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, Ince WL, Jänne PA, Januario T, Johnson DH, Klein P, Miller VA, Ostland MA, Ramies DA, Sebisanovic D, Stinson JA, Zhang YR, Seshagiri S, Hillan KJ Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25): 5900-9.
58. Bang YJ. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer, a perspective review. *Ther Adv Med Oncol.* 2011; 3(6): 279-91.
59. Corre R. Rôle de l'évaluation gériatrique dans le traitement des CBNPC au stade métastatique. *Oncologie* 2012. 14 : 289-296
60. Corre R, Chouaid C, Barlesi F, et al. Phase III, randomized, multicenter trial involving subjects over age 70 with stage IV non-small cell lung cancer and comparing a « classical » strategy of treatment allocation (dual agent therapy based on carboplatin or monotherapy with docetaxel alone), based on performans status and age, with an « optimized » strategy allocating the same treatments according to a simplified geriatric screening scale, plus a more thorough geriatric evaluation if necessary. J Clin Oncol (2011) 29; abstr TPS219.
61. Corre R et al. WCLC 2013 Abstract O15.03
62. Shirvani et al. Comparative effectiveness of five treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84(5): 1060-70.
63. Boffa et al. Data from the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorax Cardiovasc Surg* 2008; 135(2): 247-54.
64. Jayle C, Corbi P. Complications of pulmonary resection. *Rev Mal Respir* 2007; 24(8): 967-82.
65. Bonomi et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007; 25(34): 5506-18.
66. Regnard JF, Calanducci F, Denet C, Santelmo N, Gharbi N, Bourcereau J, et al. Pulmonary resections for cancer in the octogenarian. *Rev Mal Respir* 1998; 15(5): 649-55.

67. Mandrekar et al. A prognostic model for advanced stage non small cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006; 107:781-92.
68. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(1): 70-83.
69. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86(5):654-8.
70. Ebner H, Sudkamp N, Wex P, Dragojevic D. Selection and preoperative treatment of over-seventy-year-old patients undergoing thoracotomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33(5): 268-71.
71. Fukuse T, Satoda N, Hijiya K, Fujinaga T. Importance of a comprehensive geriatric assessment in prediction of complications following thoracic surgery in elderly patients. *Chest* 2005; 127(3):886-91.
72. C. Raynaud, H. Le Caer, I. Borget, H. Jullian, C. Locher, C. Chouaid Pour le Groupe français de pneumocancérologie. Évaluation gériatrique et morbidité après exérèse pulmonaire pour cancer bronchique Comprehensive geriatric assessment and complications after resection for lung cancer. *Revue des Maladies Respiratoires* 2010 ; 27(5) : 483-488.
73. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1): 231-6.
74. B. Movsas, C. Scott, W. Sause, R. Byhardt, R. Komaki, J. Cox et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45:1143–1149.
75. C.J. Langer, C. Hsu, W. Curran, R. Komaki, J.S. Lee, R. Byhardt et al. Do elderly patients with locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? A secondary analysis of RTOG 94-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51: 20–21.
76. T. Pignon, A. Gregor, C. Schaake Koning, A. Roussel, M. Van Glabbeke, P. Scalliet. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. Radiother Oncol 1998, 46: 239–248.
77. B. Jeremic, Y. Shibamoto, B. Milicic, S. Milisavljevic, N. Nikolic, A. Dagovic et al. A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carboplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44:343–348.
78. Sigel K, Lurslurchachai L, Bonomi M, Mhango G, Bergamo C, Kale M, Halm E, Wisnivesky J. Effectiveness of radiation therapy alone for elderly patients with unresected stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 82(2): 266-70.
79. O. Dillman, J. Herndon, S.L. Seagren, W.L. Eaton Jr., M.R. Green. 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* 1996, 88:1210–1215.
80. Locher C, Pourel N, Marin B, Vergnenègre A; et le GFPC. A phase II study of weekly cisplatine plus oral vinorelbine with concomittant radiotherapy in non-dependent elderly patients with localized inoperable non small cell lung carcinoma (Essai GFPC 08-06, Raccosa). *Rev Mal Respir*. 2011 Jan; 28(1):58-65.

81. Corre R. Traitement du CBNPC au stade avancé. *Rev Mal Respir* 2012; 4: 621-628.
82. Vergnenegre A, Corre R, Lena H, Le Caer H. Management of elderly patients. *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2(3):200-207.
83. Quoix E. Therapeutic options in olders patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4(5): 247-254.
84. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemmah A. First-Line Gefitinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: NEJ 003 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7(9): 1417–1422.
85. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non small cell lung cancer in the elderly: an analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR 21. *J Clin Oncol* 2008; 26 (14) 2350-7
86. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. J Clin Oncol. 2008; 26:4253–4260
87. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. North East Japan Gefitinib Study Group. First-line gefitinib for patients with advanced non small-cell lung cancer harboring EGFR mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009, 27(9): 1394-400.
88. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2012; 307(15):1593-601.
89. Lichman et al. SIOG recommandations for the adjustement of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; 43: 14-34.
90. Shayne et al. Dose intensity et hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1611-20.
91. Repetto et al. Elderly patients have become the leading drug consumers : it's high time to properly evaluate new drugs within the real targeted population. *J Clin Oncol* 2006; 24: 62-3
92. Belmont et coll. Quelles chimiothérapies pour quels patients âgés ? CBNPC. *La lettre du cancérologue* 2008 ; 17 (10) : 502-10
93. Kudoh et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol.* 2006; 24(22): 3657-63.
94. Gridelli et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(5): 362-72.
95. Douillard J-Y, Guérin O. Place des traitements de première ligne par monochimiothérapie et voie orale dans les CBNPC du sujet âgé. *JOG* 2011. 3(2) :151-55.
96. Cancer du poumon, bilan initial. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2011.
97. Sigel et al. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. Ann Surg Oncol. 2009; 16(7):1912-7.
98. Yamamoto K, Padilla, Alarcón J, Calvo Medina V, et al. Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: comparison between elderly and younger patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23:21–5.

ANNEXES

- **<u>Annexe 1</u>: Classification TNM 2009 (7ème édition)**

T – Tumeur primitive

TX : 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 ou invasion de la plèvre viscérale ou présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire 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 ; ouune tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la caréna sans l'envahir ; ouassociée à une atélectasie 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-carinaires

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

Classification par stades

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage 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

- **<u>Annexe 2</u> : Le FOG**

5 RISQUES	10 QUESTIONS		RESULTAT *
AUTONOMIE	Le patient a-t-il présenté une chute dans les 3 derniers mois ?	OUI NON	
	Le patient nécessite-t-il une aide dans les activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, déplacement, communication, courses, préparation des médicaments, gestion de l'argent) ?	OUI NON	
DENUTRITION	Sur les 6 derniers mois, la perte de poids est-elle ^{3} à 10% ?	OUI NON	
	L'albuminémie est-elle < 35 g/l	OUI NON	
DEPRESSION	Le patient se sent-il triste ou déprimé ?	OUI NON	
	Le patient évoque-t-il une perte d'intérêt dans l'une de ses activités habituelles ?	OUI NON	
COGNITION	Le patient est-il dans l'incapacité de donner la date du jour ?	OUI NON	
	Le patient présente-t-il une plainte mnésique (oublis répétés plusieurs fois par jour) ?	OUI NON	
CO-MORBIDITES	Le patient présente-t-il une ou plusieurs co-morbidités non équilibrées ou non traitées ?	OUI NON	
	Le patient prend-il plus de 4 médicaments ?	OUI NON	
NOMBRE TOTAL DE RISQUES			

*** UN RISQUE** est défini **POSITIF** dès lors qu'une réponse affirmative est retenue pour une des deux questions.

ALGORITHME DECISIONNEL

- 0 RISQUE = Pas d'évaluation gériatrique (EGS)
- **1, 2 ou 3 RISQUES + = EGS systématique**
- 4 ou 5 RISQUES + = Pas d'EGS sauf si un traitement spécifique

- **<u>Annexe 3</u> : L'échelle G8**

Il s'agit d'un questionnaire comportant 8 items qui permettent de calculer un score compris entre 0 et 17 et une évaluation gériatrique est recommandée lorsque le score est inférieur ou égal à 14.

- **Appétit :** Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins, ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?
  - 0 : anorexie sévère
  - 1 : anorexie modérée
  - 2 : pas d'anorexie
- **Perte récente de poids (< 3 mois)**
  - 0 : perte de poids > 3 Kg
  - 1 : ne sait pas
  - 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg
  - 3 : pas de perte de poids
- **Motricité**
  - 0 : du lit au fauteuil
  - 1 : autonome à l'intérieur
  - 2 : sort du domicile
- **Problèmes neuropsychologiques**
  - 0 : démence ou dépression sévère
  - 1 : démence ou dépression modérée
  - 2 : pas de problème psychologique
- **Indice de masse corporelle (IMC)**
  - 0 : IMC < 18,5
  - 1 : 18,5 ≤IMC < 21
  - 2 : 21 ≤IMC < 23
  - 3 : IMC ≥23
- **Prend-il plus de 3 médicaments ?**
  - 0 : oui
  - 1 : non
- **Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?**
  - 0 : moins bonne
  - 0,5 : ne sait pas
  - 1 : aussi bonne
  - 2 : meilleure
- **Age (ans)**
  - 0 : > 85
  - 1 : 80 – 85
  - 2 : < 80

- **<u>Annexe 4</u>: Index de performance (PS) selon le score ECOG** (40)

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	**ECOG**
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alitémoins de 50 % de son temps.
3	Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
4	Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence
5	Mort

▪ **Annexe 5 : Affiche scientifique présentée au 14ème CPLF le 02 février 2014**

PRISE EN CHARGE DES SUJETS DE PLUS DE 75 ANS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES : RETROSPECTIVE POITEVINE DE 79 PATIENTS SUR 2011 ET 2012

C.Larible, G.Defossez , C.Lamour CHU Poitiers

OBJECTIF

Etudier la prise en charge thérapeutique réelle des sujets âgés de plus de 75 ans atteints d'un CBNPC au CHU de Poitiers en 2011 et 2012 et son impact sur la survie.

PATIENTS ET METHODES

Etude rétrospective incluant tous les patients âgés de 75 ans ou plus porteurs d'un CBNPC diagnostiqués entre le 01/01/2011 et le 31/12/2012 et présentés en RCP d'oncologie thoracique de la Vienne. L'étude était réalisée jusqu'au décès du patient, sa date de dernières nouvelles ou jusqu'au 31/10/2013. Nous avons d'abord décrit les caractéristiques démographiques, médicales et tumorales de notre population. Puis, nous avons étudié les différentes étapes thérapeutiques de leur prise en charge en fonction du stade diagnostique et leur tolérance. Le recueil de données a été effectué sur le logiciel Epiinfo 7 à partir des données existantes dans les dossiers médicaux hospitaliers.

RESULTATS

Données générales

79 patients inclus: 54 hommes (69%) âgés de 75 à 89 ans et 25 femmes âgées (31%) de 75 à 88 ans (âge médian : 79 ans).

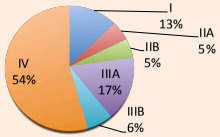
Caractéristiques des patients

- ✓ Au stade localisé:
  - Patients plus jeunes
  - Meilleur Performans Status (PS)
- ✓ Chez les hommes:
  - Plus de fumeurs (91% vs 18%)
  - Plus de comorbidités (96% avec au moins 1 vs 80%)
  - Moins bon PS (32% de PS > ou égal à 2 vs 22%)

Evaluation onco-gériatrique

Le FOG a pu être calculé à posteriori dans seulement 25% des dossiers. 4 patients ont bénéficié d'une consultation onco-gériatrique avant le choix thérapeutique final.

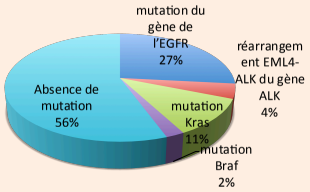
Classification par stade au diagnostic



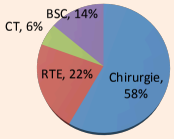
Répartition histologique

Il y avait **61% d'adénocarcinomes**, 30% de carcinomes épidermoïdes et 9% d'un autre type.

Analyse moléculaire des adénocarcinomes



Prise en charge aux stades localisés



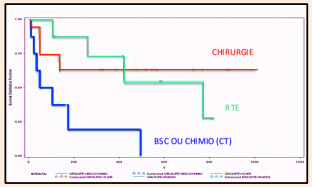
80% des patients ont bénéficié d'un traitement à visée curatrice (chirurgie ou RTE).

Tolérance

- *Chirurgie*: 2 décès postopératoires (10%)
- *Radiothérapie (RTE) thoracique*: 1 arrêt après 11 fractions pour AEG (12,5%)

Evolution métastatique après traitement curatif: 33%

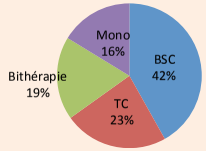
Survie à 1an: 56%



Caractéristiques patients traités:

- ✓Patients plus jeunes (96% < 80 ans vs 50%).
- ✓Plus de femmes (91% vs 76%)
- ✓Meilleur PS (81% PS 0/1 vs 48%)
- ✓Moins de comorbidités
- ✓Diagnostic plus précoce au stade localisé
- ✓Présence mutation EGFR ou réarrangement ALK au stade méta

Prise en charge au stade métastatique



58% des patients ont bénéficié d'un traitement de 1ère ligne.

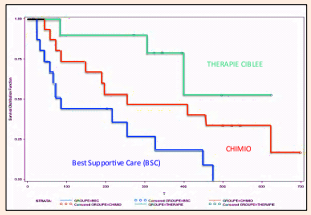
Tolérance

- *Thérapies ciblée (TC)*: 30% de toxicité digestive de grade 2; 1 arrêt toxique pour phlegmon
- *Bithérapie de type carboplatine-paclitaxel:*
  - 2 arrêts pour toxicité hématologique
  - 2 neurotoxicité grade 2
  - 1 choc allergique au paclitaxel

Evolution

40% ont reçu une 2ème ligne thérapeutique et 8% une 3ème ligne.

Survie à 1 an: 46%



DISCUSSION- CONCLUSION :

Un traitement spécifique a pu être réalisé chez 68% des patients de plus de 75 ans présentés en RCP thorax de la Vienne tous stades confondus avec une meilleure survie chez les patients traités. Néanmoins, nos patients n'ont que très peu bénéficié d'une évaluation onco-gériatrique avant la décision thérapeutique et il se peut que certains aient été sous ou sur-traités.

RESUME

OBJECTIF : Etude de la prise en charge thérapeutique réelle des sujets âgés de plus de 75 ans atteints d'un CBNPC au CHU de Poitiers en 2011 et 2012 et son impact sur la survie.

PATIENTS ET METHODES : Etude rétrospective incluant tous les patients âgés de 75 ans ou plus porteurs d'un CBNPC diagnostiqués entre le 01/01/2011 et le 31/12/2012 et présentés en RCP d'oncologie thoracique de la Vienne. Elle était réalisée jusqu'au décès du patient, sa date de dernière nouvelles ou jusqu'au 31/10/2013. Le recueil de données a été effectué sur le logiciel Epiinfo 7 à partir des données existantes dans les dossiers médicaux hospitaliers. L'analyse de la survie a été effectuée par la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS : 79 patients âgés de 75 à 89 ans ont été inclus dans notre étude : 71% ont bénéficié d'un traitement spécifique et 29% de soins de confort exclusifs (BSC). 5% ont bénéficié d'une évaluation onco-gériatrique avant la décision thérapeutique. 46% ont été diagnostiqués à un stade localisé au thorax : 80% ont reçu un traitement à visée curatrice (58% par chirurgie et 22% par radiothérapie thoracique (RTE)), 6% d'une chimiothérapie seule (CT) et 14% de BSC. 54% ont été diagnostiqués à un stade métastatique : 42% ont reçu des BSC et 58% un traitement spécifique (23% par thérapeutique ciblée (TC), 19% par une bithérapie (B) de type carboplatine-paclitaxel et 16% par une monothérapie(M) de type gemcitabine, vinorelbine ou pemetrexed). Le taux de survie à 1 an était de 46% au stade métastatique et de 56% aux stades localisés quelque soit la prise en charge. Au stade localisé, la survie médiane des patients ayant bénéficié de chirurgie n'était pas atteinte au 31/10/2013, elle était de 13 mois dans le groupe RTE et de 1.4 mois pour ceux ayant eu des BSC seuls. Au stade métastatique, le taux de survie à 1an était de 79% dans le groupe TC, 47% dans le groupe chimiothérapie (la survie médiane est de 6.3 mois dans le groupe M et de 12.6 mois dans le groupe B) et de 18% chez les patients non traités.

DISCUSSION-CONCLUSION : Les patients âgés de plus de 75 ans présentant un CBNPC ont un intérêt à bénéficier d'un traitement spécifique quelque soit le stade diagnostic. La tolérance des traitements reste acceptable pour chaque traitement réalisé. Cependant, l'hétérogénéité de la population âgée nécessite, pour certains patients présélectionnés, une évaluation onco-gériatrique avant le choix thérapeutique final afin d'éviter le sous ou le sur-traitement.

MOTS- CLES : Cancer bronchique non à petites cellules, sujet âgé, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, survie globale.

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !