

Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et métastatique

Prognostic factors of advanced stage non-small-cell lung cancer

Jihen Ben Amar, Boutheina Ben Safta, Haifa Zaibi, Besma Dhahri, Mohamed Ali Baccar, Saloua Azzabi.

Service de pneumologie hôpital Charles Nicolle / Université Tunis El Manar / Faculté de médecine de Tunis

R É S U M É

Introduction : Le cancer bronchopulmonaire représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme dans le monde. La survie à 5 ans n'est que de 15% et le taux de mortalité ne diminue que très faiblement. Ce mauvais pronostic est dû à un diagnostic tardif à un stade avancé ou métastatique.

Objectif : Evaluer le pronostic des malades atteints de carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et métastatique et de préciser les facteurs pouvant influencer la survie de ces patients.

Méthodes : Etude rétrospective de 180 dossiers de patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) pris en charge dans le service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 61.5 ans avec une prédominance masculine (93.3%). La survie médiane globale était de 6 mois. Les facteurs de mauvais pronostic étaient le performans status altéré et les délais précoces de prise en charge (< 30 jours). Les facteurs qui améliorent la survie étaient le traitement chirurgical et un délai de prise en charge supérieur à 45 jours.

Conclusion : Les facteurs pronostiques du CBNPC localement avancé et métastatique chez nos malades étaient le délai de prise en charge et le PS et le traitement antitumoral. Ces facteurs doivent être pris en considération pour définir une prise en charge optimale.

M o t s - c l é s

Cancers bronchiques non à petites cellules ; pronostic, survie

S U M M A R Y

Background: Lung cancer is the main cause of death from cancer in the world. The 5-year survival is about 15%. Despite the progress of medicine the mortality rate decreased only marginally. This poor prognosis is due to late diagnosis.

Aim: To evaluate overall survival and prognostic factors in patients locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: Retrospective study including 180 patients with non-small cell lung cancer hospitalized in the department of Charles Nicolle Hospital of Tunis between January 2007 and December 2014.

Results: The mean age was 61.5 years with a male predominance (93.3%). The median overall survival was 6 months. The poor prognostic factors were the performans status (PS) and early delays of management (<30 days). The factors that improve survival were surgical treatment and delays of management more than 45 days.

Conclusion: The prognostic factors in locally advanced and metastatic NSCLC in our patient were: PS, management delay and treatment. These factors should be considered in management of patient with advanced stage NSCLC.

K e y - w o r d s

non-small-cell lung cancer, prognosis, survival

Le cancer bronchique est le cancer le plus fréquent au monde [1]. Il constitue la première cause de mortalité par cancer, aussi bien dans les pays développés, que dans les pays en voie de développement [2]. Selon l'OMS [3], son incidence mondiale était estimée en 2012, à 1,8 millions de cas, soit 13% du total des cancers.

En Tunisie, selon le registre national des cancers [4], son incidence est de 21,9%, avec une incidence standardisée de 30,2cas/ 100000 habitants. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, le taux de mortalité de ce cancer ne diminue que très faiblement avec une survie à 5 ans de 15% [5,6]. Cependant l'observation clinique met en évidence une grande hétérogénéité dans le pronostic des patients.

Il est important d'individualiser les patients susceptibles d'une meilleure survie en déterminant des facteurs pronostiques permettant d'aider le clinicien dans ses choix thérapeutiques. Nous avons mené, dans ce cadre, un travail rétrospectif, dans le service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, dont le but principal est d'évaluer le pronostic des malades atteints de carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé et métastatique et de préciser les facteurs pouvant influencer la survie de ces patients.

MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, ayant inclus des malades suivis pour CBNPC localement avancés et métastatiques et hospitalisés dans le service de pneumologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, durant la période allant de Janvier 2007 à Novembre 2014. Nous avons inclus dans ce travail, les cas de CBNPC présentant les critères suivants :

Critères d'inclusion :

Les patients porteurs d'un CBNPC (confirmé histologiquement) avec un bilan d'extension, comportant au minimum une TDM thoracique et une échographie abdominale, permettant une stadification TNM IIIA, IIIB et IV (Tumor Necrosis Metastasis), selon la 7^{ème} édition de la classification TNM (UICC 2009).

Critères d'exclusion:

CBP non confirmé histologiquement, CBP secondaire, cancer de type carcinome à petite cellule, les stades précoces selon le Staging TNM de l'UICC 2009 (Stade 0, Stade I, Stade II).

Le recueil des données a été fait à partir du dossier médical et a concerné essentiellement les données épidémiologiques, clinico-radiologiques, les modalités thérapeutiques, l'évolution de la maladie et la survie. La survie : durée séparant la date du diagnostic histologique de la date du décès ou de la date de la dernière consultation du patient présente dans le dossier médical,

ou la date de point. Dans certains cas, les patients ont été contactés par téléphone, afin d'avoir leur suivi.

Etude statistique :

Pour les variables qualitatives, nous avons calculé les fréquences simples et les fréquences relatives (pourcentages). Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et déterminé l'étendue (valeur extrême = minimum et maximum). L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS sur Windows version 18. L'analyse a consisté à générer des fréquences, des moyennes et des médianes, à faire des comparaisons de pourcentages, à l'aide du test Khi-deux, et des comparaisons de moyennes à l'aide de test-t de Student. Le seuil de signification est $p < 0,05$.

Analyse de la survie : La date de point a été fixée au 15 Novembre 2014. Tous les patients perdus de vue ont été rappelés pour se renseigner sur leur statut final « décédé ou vivant » à la date de point. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier avec calcul du test de Log-Rank pour la comparaison univariée. L'analyse multivariée a été effectuée grâce au modèle de Cox. Nous avons estimé le risque de décès (Hazard Ratio (HR)) et son intervalle de confiance à 95%. Nous avons inclus dans le modèle de Cox toutes les variables dont le seuil de signification p était inférieur ou égal à 0,20. Le seuil de signification de tous les tests a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Parmi les 195 cas de CBNPC pris en charge dans notre institution, nous avons enregistré 180 cas de CBNPC primitif localement avancés ou métastatiques. Ainsi, le stade avancé a représenté 92% des malades traités pour CBNPC. La majorité des patients étaient des hommes (168 patients= 93%). L'âge moyen des patients était de 61 ans (38 ans à 84 ans). La tranche d'âge la plus représentée, était celle comprise entre 55 et 64 ans (38%). Cent soixante et onze patients (95%) étaient tabagiques avec une consommation moyenne de 51 PA (0 à 130 PA). Le délai de consultation moyen était de 93.6 jours (0 à 720 jours), la médiane était de 60 jours. La découverte du cancer était fortuite dans 9 cas (5%), dans les autres cas (171 cas ; 95%) (171 cas ; 95%), les patients ont consulté suite à une symptomatologie, le plus souvent respiratoire.

L'évaluation initiale de l'état général dans notre population a révélé un bon performans status (PS0-1) dans 50% des cas et dans 16.7% un PS (2-3). La répartition des patients selon le moyen de confirmation diagnostique est résumée dans le tableau I.

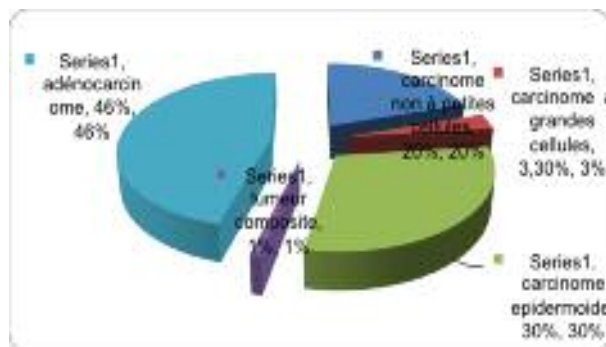
Le délai diagnostique moyen était de 39.8 jours (3 à 240j), la médiane était de 30 jours. L'étude anatomopathologique a conclu à 83 cas (46.1%) d'adénocarcinome, 54 cas (30%) de carcinome épidermoïde, 36 cas (20%) de carcinome non micro

cellulaire sans typage histologique précis, 6 cas de carcinome à grande cellule (3.3%), et un cas (0.6%) de tumeur composite. (figure1) Tous les patients ont eu une TDM thoraco abdominale et cérébrale. Au terme de ce bilan, ils étaient classés en stades. Le stade le plus fréquent était le stade IV (56.6%), puis les stades IIIB (22.8%), et IIIa (20.6%).

Tableau 1: Moyens de confirmation histologique

Moyens diagnostiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Biopsie bronchique	80	44,20
Biopsie pulmonaire transpariétale	68	37,80
Biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie	3	1,70
Biopsie chirurgicale	4	2,20
Cytologie du liquide bronchique	1	0,60
Biopsie d'un site métastatique= 24 malades (13.3%).		
Biopsie ganglionnaire périphérique	4	2,20
Biopsie osseuse	4	2,20
Biopsie pleurale	10	5,60
Biopsie hépatique	2	1,10
Biopsie surrénalienne	1	0,60
Biopsie cutanée	1	0,60
Cytologie du liquide pleural	1	0,60
Biopsie musculaire	1	0,60
Total	180	100

Figure 1: Types histologiques de nos patients



Nous disposons d'un suivi médical régulier de 164 patients (91%) ; huit patients (4.4%), ont été confiés à l'institut Salah Azaiz de carcinologie, et 8 patients (4.4%), ont été perdus de vue. Un traitement a été instauré chez 71 % des patients. Il s'agissait d'une chimiothérapie (CT) seule chez 74 patients (41.1%). Cette CT était associée à une radiothérapie (RT) chez 33 malades (18%). Dans 11 cas, le traitement a consisté en une RT palliative (6%). Une chirurgie a été réalisée chez seulement 10 malades (5.5%), enfin un traitement par soins de support palliatifs, a été indiqué chez 36 patients soit 20% des cas (figure2).

Le délai de traitement était de 48 j (7 à 270 jours), la médiane était de 30 jours. Une CT de 1ère ligne, a été

prescrite chez 116 patients, soit 64.4% des cas. Elle a été réalisée dans le cadre d'un traitement palliatif seul ou associé à une RT chez 107 malades (59.4%), et en association à un traitement chirurgical chez 9 malades. Le **tableau II** résume les protocoles de CT utilisés. Les trois malades qui ont eu l'étoposide, sont ceux dont le type histologique était un carcinome à grandes cellules. Le nombre moyen de cures par ligne était de 3.5 cures (1 à 6 cures). Après la 1ère ligne de CT faite chez 116 patients, 70 patients (60%) ont été évalués par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale, après 3 cures. Les autres malades ont été perdus de vue ou sont décédés avant. L'évaluation de la réponse tumorale à la CT selon les critères RECIST a révélé une rémission complète dans un cas, une stabilité tumorale dans 7 cas (10%), une réponse objective dans 18 cas (25.6%) et une progression tumorale dans 44 cas (63%). Il est à préciser que nos malades répondeurs au bout de 3 cures, ont bénéficié de 3 autres cures de la même molécule (**tableau III**). La CT de 2ème ligne a été indiquée chez 24 patients, parmi les 44 qui ont reçu une 1ère ligne avec progression tumorale (55%). Les deux molécules les plus utilisées en bithérapie, étaient la gemcitabine et la vinorelbine (Figure 3). L'issue finale à la date de point a été collectée chez 164 patients (91.1%), 84.1% d'entre eux sont décédés. La survie médiane globale était de 6 mois (figure 4). La survie à un an et à deux ans étaient respectivement de 30% et 18%.

Tableau 2: Protocoles de chimiothérapie utilisés chez nos patients

Protocole	Nombre	Pourcentage %
Etoposide- Cisplatine	3	2.6
Gemcitabine- Cisplatine	50	43.1
Vinorelbine- Cisplatine	32	27.5
Pemetrexed - Cisplatine	18	15.5
Gemcitabine	1	1
Vinorelbine	7	6
Docetaxel	2	1.7
En cours (Vinorelbine-Cisplatine)	3	2.6
Total	116	100

Figure 2: Modalités thérapeutiques

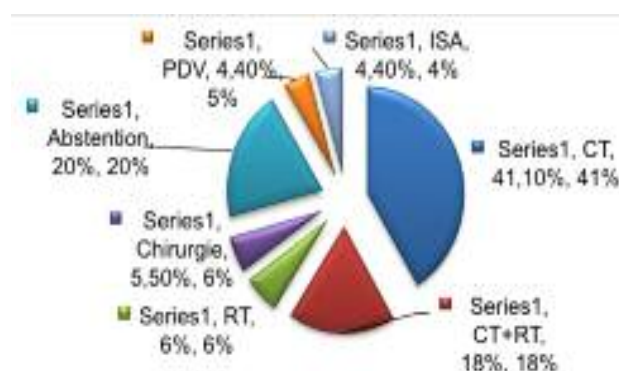
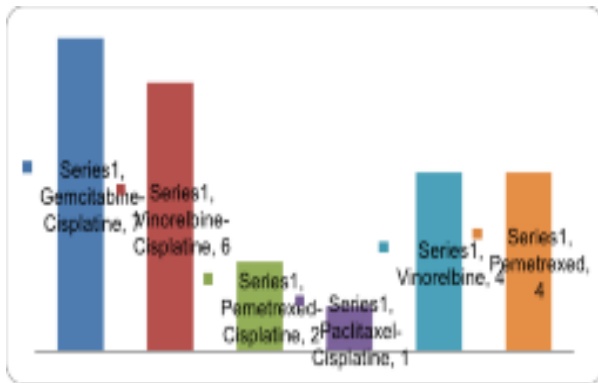
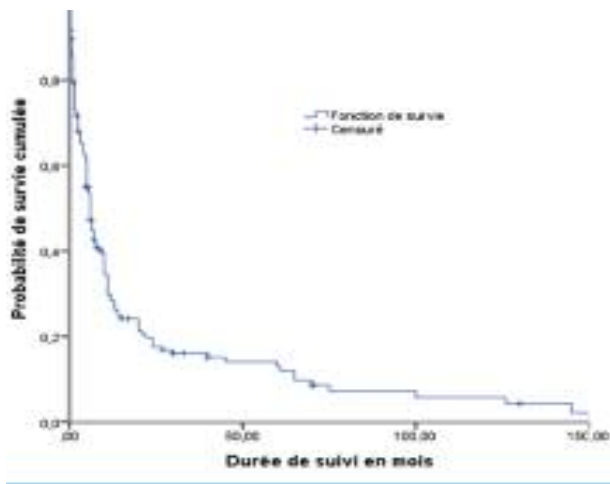


Figure 3: Chimiothérapie de 2ème ligne**Figure 4 :** Survie globale de nos malades**Tableau 3 :** Réponse tumorale après la 1re ligne de chimiothérapie

	Nombre	Pourcentage %
Progression	44	63
Stabilité	7	10.
Régression partielle	18	25.6
Régression complète	1	1.4
Total	70	100

Les facteurs pronostiques étudiés étaient l'âge, le sexe, le tabagisme, le PS, le stade, le type histologique, le délai de traitement et le type de traitement (tableau IV).

La survie des patients âgés de plus de 65 ans (6 mois) était similaire à celle des patients âgés de moins de 65 ans ($P=0.75$). Nous n'avons pas trouvé de différence significative de la médiane de survie chez les patients de sexe masculin par rapport aux femmes atteintes de CBNPC (6 mois versus 3 mois). Par contre, la survie dépend de l'état général du patient comme l'atteste la

différence significative entre la médiane de survie du groupe de patients ayant un bon PS (0 ou 1) par rapport à celle des patients ayant un mauvais état général (PS=2 ou 3) (10 mois versus 2,5). (figure5) Dans notre étude, la médiane de survie dans l'adénocarcinome ainsi que dans carcinome épidermoïde était de 7 mois, celle du carcinome non microcellulaire était de 4,5 mois. Nous n'avons pas relevé de différence significative entre les trois groupes en analyse univariée ($P=0.14$). En comparant la survie de nos patients en fonction de l'extension tumorale, nous avons remarqué que la médiane de survie est globalement la même pour les trois stades concernés. En effet, elle était de 10 mois pour le stade IIIA et de 6 mois pour les stades IIIB et IV ($P=0.42$). L'administration d'un traitement antitumoral spécifique notamment la chirurgie a influencé significativement la survie de nos patients ($p<0,001$) de même que l'association d'une RT à une CT allongeait la survie par rapport à une CT seule (10 mois versus 7 mois). Un traitement par soins de supports palliatifs était de mauvais pronostic avec une survie de 2.5 mois (figure6) Nous avons également constaté que le délai de traitement <30 jours était un facteur de mauvais pronostic. En effet, la survie des malades chute avec l'instauration d'un traitement précoce ($p<0.05$). (figure7). En analyse multivariée (tableau V) les facteurs de mauvais pronostic étaient le PS altéré qui multiplie le risque de décès par 2,66, cependant l'initiation du traitement à froid c'est-à-dire dans des délais de 30 à 45 jours et supérieur à 45 jours réduit le risque de décès d'environ 50%.

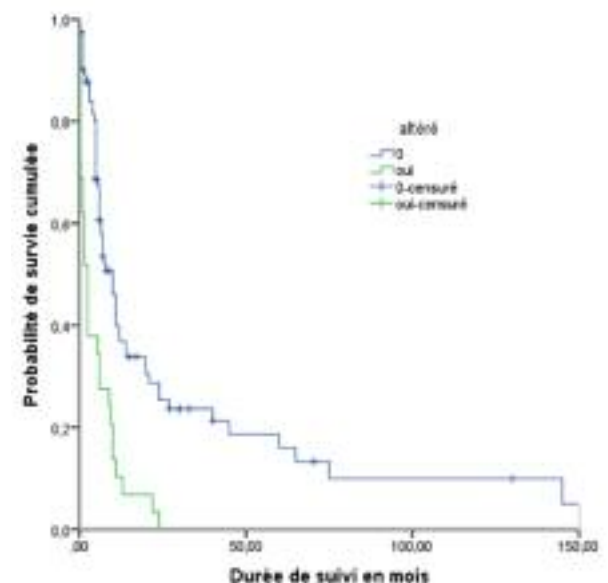
Figure 5 : Survie en fonction du PS

Figure 6 :. Survie en fonction du traitement

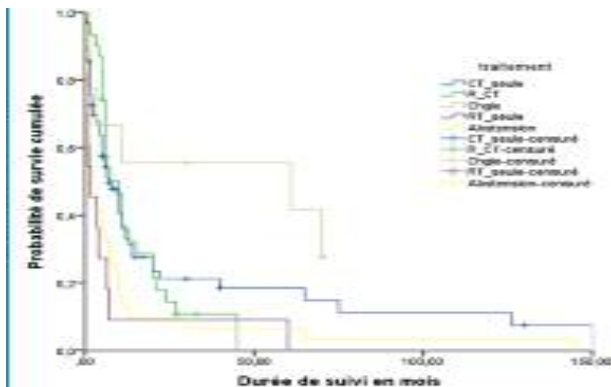
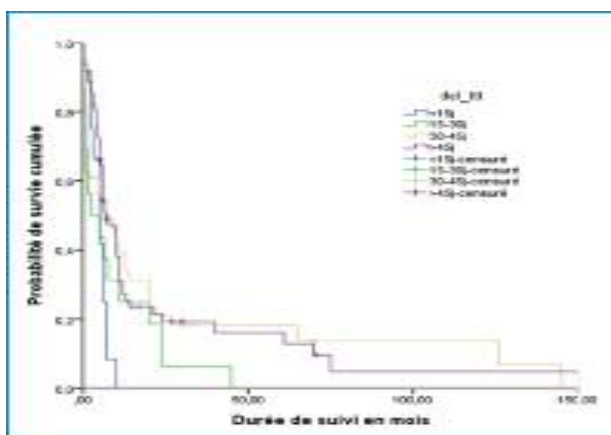


Figure 7 :. Survie en fonction de délai du traitement



DISCUSSION

Notre étude a été faite sur 180 patients, porteurs de CBNPC localement avancé ou métastatique confirmé, d'âge moyen 61ans avec une prédominance masculine (93.3%).

La survie médiane globale était de 6 mois. La survie à un an et à deux ans étaient respectivement de 30% et 18%. Les facteurs pronostiques étudiés en analyse univariée ont été l'âge, le sexe, le tabagisme, le PS, le stade, le type histologique, le délai de traitement et le traitement. Les facteurs de mauvais pronostic étaient essentiellement le PS altéré et les délais précoces de prise en charge (< à 30 jours). Les facteurs qui améliorent la survie étaient le traitement chirurgical et un délai de prise en charge supérieur à 45 jours.

En analyse multivariée les facteurs de mauvais pronostic étaient le PS altéré qui multiplie le risque de décès par 2,66 et l'initiation du traitement dans des délais de 30 à 45 jours et supérieur à 45 jours réduit le risque de décès d'environ 50%.

Les CBP sont des cancers fréquents et de mauvais pronostic et malgré les différents progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années, le pronostic reste mauvais avec une survie globale à un an qui varie entre 2 et 44 % selon les études [7-8]. Nos résultats illustrent cette réalité avec une médiane de survie de 6 mois. D'autres études ont retrouvé ce même résultat comme celle de Dujon avec une survie de 6.8 mois sous traitement des malades de stade IIB et IV [9]. Une série tunisienne a trouvé une médiane de survie de 6 mois chez les malades de stades IIIA, IIIB et IV. [10]

Tableau 4 : .Facteurs pronostiques (analyse univariée)

Facteurs	Nombre	%	Survie médiane (mois)	Erreur standard	p
Sexe					
Femmes	11	6.7	3	3.71	p=0.7
Hommes	153	93	6	0.550	p=0.75
Age					
<65 ans	103	62.8	6	0.731	p=0.4
≥65ans	61	37.2	6	1.13	
Tabagisme					
Non	9	5.5	1.5	0.37	p<10-3
Oui	155	94.5	6	0.55	
PS					
Non altéré	84	74.3	10	1,465	
Altéré	29	25.6	2,5	0,560	p=0.14
Type histologique					
ADK	80	48.8	7	1.89	
Epidermoïde	47	28.7	7	0.87	p=0.42
Non microcellulaire	30	18.3	4.5	1.06	
A grande cellules	6	3.6	1	1.28	
Tumeur composite	1	0.5	45	0.57	p<0,001
Stade					
IIIA	34	20.7	10	3.59	
IIIB	36	21.9	6	0.97	<0,05
IV	94	57.3	6	0.60	
Traitement					
CT	74	45.1	7	1,778	
RT-CT	33	20.1	10	2,140	
Chirurgie	10	6.1	61	10,699	
RT	11	6.7	1,5	1,197	
Abstention	36	22	2,5	0,687	
Délai de traitement					
<15j	10	7.8	5	1,139	
15-30j	14	11	2,5	2,772	
30-45j	44	34.3	6,5	1,103	
>45j	60	46.8	7	0.52	

Tableau 5 : Facteurs pronostiques (analyse multivariée)

Facteurs		Coefficient	Erreur standard	Hazard Ratio	IC à 95%	p
PS	Altéré	0,979	0,310	2,66	1,449-	
	Non altéré			Ref	4,892	0,002
Délai de traitement	<30j	-0,711	0,323	Ref	0,261-0,925	0,028
	30-45j	-0,659	0,326	0,491	0,273-0,979	0,041
	>45j			0,517		

Les facteurs pronostiques retrouvés dans les séries de la littérature varient en fonction des études. Dans notre étude, les facteurs de mauvais pronostics retrouvés en analyse univariée sont l'indice de performance, l'administration d'un traitement antitumoral. Seuls l'état général et le délai de traitement sont retenus en analyse multivariée. L'indice de performance reste un facteur pronostique majeur de survie. Il a été démontré que chez les patients longs survivants, le PS au moment du diagnostic apparaît aussi comme facteur pronostique indépendant [9-11-12-13]. Dans notre étude, un bon PS est un facteur de bon pronostic ($p < 10^{-3}$). L'influence de l'âge sur le pronostic diffère selon les séries de la littérature ; tantôt il semble être le déterminant d'un mauvais pronostic [7-8], tantôt il n'a pas d'influence sur la survie [10] comme c'est le cas dans notre étude. La valeur péjorative accordée par certaines études au carcinome épidermoïde et par d'autres à l'adénocarcinome reste un sujet de controverse [14]. Dans l'étude KBP-2000-CPHG, réalisée dans plusieurs centres de France et incluant 5667 malades, les auteurs ont conclu à une différence significative en terme de survie en fonction du type histologique avec une meilleure survie pour les patients atteints de carcinome épidermoïde ($p < 0,001$) par rapport aux patients atteints de carcinome à grandes cellules ($p < 0,001$) [15]. Mais d'autres auteurs n'ont pas retrouvé ce résultat [9-10].

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le type histologique et survie ($p = 0,14$). Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de survie entre les différents stades étudiés IIIA IIIB et IV ($p = 0,42$) ceci a été expliqué par le mauvais état général des patients de stade III et le faible taux d'opérabilité dans cette sous-population [10]. Certains travaux ont même évalué le degré d'extension ganglionnaire (N). En effet, le stade III-N2 représente un groupe hétérogène de pronostic différent selon le nombre, la taille et la topographie des ganglions médiastinaux envahis [16] et la survie était significativement différente en fonction du statut ganglionnaire N2-3 ($p = 0,005$) [10]. Mais notre étude n'a pas évalué ce facteur.

Le traitement antitumoral du CNPC avancé a prouvé son efficacité en termes de survie, notre étude ne fait pas exception avec une survie bien meilleure des patients traités (CT et / ou RT et /ou chirurgie) par rapport aux soins de support seuls ($p < 0,001$). La chirurgie thoracique reste le traitement de choix de ce type de cancer, jusqu'au

stade IIIA [17]. Malheureusement, cette modalité thérapeutique a peu de place dans le CBNPC avancé. Dans notre étude, les quelques malades opérés (10) ont une survie nettement supérieure aux autres malades (61 mois). La CT a été palliative dans 59.4% des cas. La CT en tant que traitement des CBNPC stade III-VI a prouvé son efficacité avec un gain de survie indiscutable pour les patients traités par CT à base de sels de platine par rapport aux seuls soins de soutien [18]. Son impact, sur la diffusion métastatique est certes indiscutable, toutefois, le contrôle local reste insuffisant, ce qui illustre la nécessité d'intensifier à l'avenir la RT [19]. Plusieurs études récentes, toutes de phase III, dont le RTOG94-10, sont en faveur d'une CT-RT concomitante, avec un bénéfice sur la survie qui se maintient au cours du temps [20-21-22]. Cette donnée se vérifie dans notre étude avec une survie nettement meilleure dans le bras RT-CT contre le bras CT seule (10 mois versus 7 mois). La question de l'influence des délais de prise en charge sur le pronostic, est peu évaluée dans la littérature, et, malgré plusieurs recommandations internationales, l'impact des retards de diagnostic et de traitement, sur les patients atteints de CBNPC, reste incertain. Si certains travaux [23-24], ont montré un impact négatif des délais sur le pronostic, la majorité des études antérieures [25-26-27-28] n'ont pas montré d'association entre l'intervalle 1ère imagerie anormale – traitement et la survie globale, même dans le cas de traitements chirurgicaux. Salomaa et al. [29] en étudiant la relation entre les délais diagnostiques et la survie, ont montré que les patients avec des délais plus longs que la médiane, présentaient 40 % moins de risque de mortalité, comparés aux patients avec des délais plus courts, le pronostic était meilleur chez le premier groupe. À l'inverse, le pronostic était mauvais, pour des patients avec des délais plus courts.

Ce résultat peut s'expliquer par la sévérité des symptômes chez des patients, dont la maladie est déjà très avancée, pour qui l'instauration du traitement est urgente, mais le pronostic est très sombre. Nos résultats rejoignent ces données avec un risque de décès réduit de moitié quand les délais sont allongés (délais de 30 à 45 jours et supérieur à 45 jours). Les délais de prise en charge des cancers bronchiques, sont souvent longs par rapport à ce qui est recommandé en pratique clinique. Les délais doivent être optimisés, afin de ne pas retarder le début du traitement, ce qui pourrait aggraver la progression du cancer.

L'analyse multi variée de l'étude KBP-2000-CPHG [15], sur le pronostic vital à 5 ans des CBP étudiés, en fonction de différents facteurs pronostiques, a permis d'identifier cinq facteurs indépendants pouvant permettre, de prédire la mortalité des patients atteints de CBNPC, avec un risque relatif de décès augmenté : l'âge supérieur à 70 ans, le sexe masculin, le type histologique (carcinome à grandes cellules), un PS > 0, et un stade supérieur à 0, IA ou IB au moment du diagnostic. Les deux facteurs qui avaient le plus de poids dans cette majoration de la mortalité sont le PS et le stade. Un index pronostique permettant d'appréhender le risque de décès à 4 ans d'un CBP a été validé. Il prend en compte

plusieurs paramètres cliniques (âge, sexe, PS) et tumoraux (histologie et stade TNM) [30]. Les 2 indices ayant le poids le plus fort dans ce score sont le PS (PS 3 : 8 pts et PS 4 : 10 pts) et le stade TNM (stade IV : 8 pts). Pour un score supérieur à 11, le taux prédit de décès à 2 ans est de plus de 89%.

CONCLUSION

Le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé et métastatique est de pronostic redoutable, il est important de distinguer les facteurs permettant d'aider le clinicien dans ses choix thérapeutiques.

Références

1. Bartsch H, Hietanen E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. *Environ Health Perspect* 1996;104:569-77.
2. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, Mitton N, Bara S, Bouvier A. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer* 2008;44:115-22.
3. Statistiques sanitaires mondiales 2012. Bibliothèque OMS 2012.
4. Ben Abdallah, M., Zehani, S., & Hizem Ben Ayoub, W. (2009). Registre des Cancers Nord-Tunisie. Ministre de la Santé Publique Institut Salah Azaiez Institut National de la Santé Publique, Tunis, Tunisia.
5. Dautzenberg B, Choukroun G. Cancers bronchopulmonaires primitifs non à petites cellules et tumeurs à malignité réduite. *Encycl Méd Chir (Elsevier Masson, Paris), Pneumologie* 1998 :1-16.
6. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier A 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;43:149-60.
7. De Carol P, Benfield J. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:372-6.
8. Sugio K, Ishida T, Kaneko S, et al. Surgically resected lung cancer in young adults. *Ann Thorac Surg* 1992;53:127-31.
9. Dujon C, Azarian R, Petitpretz P. Longs survivants de cancers bronchiques non à petites cellules stades IIIB-IV. Caractéristiques et facteurs pronostiques à partir d'une série rétrospective. *Rev Mal Respir* 2009;26:952-60.
10. Chermiti Ben Abdallah F, Ben Ali G, Sadok Boudaya M, Milka M, Chtourou A, Taktak S et al. Traitement et pronostic du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Rev Mal Respir* 2014;31:214-20.
11. Moro D, Nagy-Mignotte H, Bolla M, Colonna M, Brichon PY, Brambilla C, Schaefer R, Vrousos C : Evaluation de la survie et des facteurs pronostiques de 2000 cancers broncho-pulmonaires enregistrés en 10 ans dans une unité multidisciplinaire de cancérologie. *Bull Cancer* 1997;84:155-61.
12. Paesmans M : Les facteurs pronostiques. *Rev Mal Respir* 2008;25:3S99-106.
13. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC : Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
14. Wataya H, Okamoto T, Maruyama R, et al. Prognostic factors in previously treated non-small cell lung cancer patients with and without a positive response to the subsequent treatment with gefitinib. *Lung Cancer* 2009;64:341-5.
15. Grivaux M, Zureik M, Marsal L, et al. Five year survival for lung cancer patients managed in general hospitals. *Rev Mal Respir* 2009;26:37-44.
16. D'Addario G, Früh M, Reck M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:116-9.
17. Widikker G, Rochat T, Simonet M. Non small cell lung cancer and thoracic surgery: the role of the primary care physician. *Rev Médicale Suisse* 2008;4:2208-11.
18. Moro-Sibilot D, Pluquet E, Zalcman G, et al. Quel traitement pour un patient de PS 2/3 ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IV ? *Rev Mal Respir* 2007;24:120-4.
19. Mornex F, Martin E, Bellière A, Milleron B, Van Houtte P, Chapet O. Cancer bronchique non à petites cellules localement évolué: place de la chimiothérapie exclusive. *Cancer Radiother.* 2002;6:117-24.
20. Patel S, Sanborn R, Thomas CJ. Definitive chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer with N2 disease. *Thorac Surg Clin* 2008;18:393-401.
21. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
22. Chargari C, Deutsch E, Le Pécoux C. États des lieux des associations chimioradiothérapeutiques et place potentielle des thérapies ciblées dans les cancers non à petites cellules 2009;13:114-22.

23. Christensen E, Harvald T, Jendresen M. The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:880-4.
24. Kashiwabara K, Koshi S, Itonaga K. Outcome in patients with lung cancer found retrospectively to have had evidence of disease on past lung cancer mass screening roentgenograms. *Lung Cancer* 2002;35:237-41.
25. Yorio J, Xie Y, Yan J, Gerber D. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity? *J Thorac Oncol* 2009;4:1322-30.
26. Quarterman R, McMillan A, Ratcliffe M. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:108-13.
27. Bozcuk H, Martin C. Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre. *Lung Cancer* 2001;34:243-52.
28. Aragonese F, Moreno N, Leon P. Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung Cancer* 2002;36:59-63.
29. Salomaa E, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest* 2005;128:2282-8.
30. Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, Lebas FX, Orlando JP, Piquet J, Zureik M : 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. *Lancet Oncol* 2006;8: 1-8.