

FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

F. GESTER (1), A. PAULUS (2), A. SIBILLE (2), J.L. CORHAY (3), B. DUYSINX (3), R. LOUIS (4)

RÉSUMÉ : Le cancer pulmonaire non à petites cellules est le plus fréquent des cancers du poumon et son pronostic reste très réservé. Les rechutes sont fréquentes et peuvent même s'observer dans des stades précoces de la maladie, en dépit d'une prise en charge chirurgicale à visée curative.

Cette revue de la littérature donne un aperçu des facteurs pronostiques principaux dont les deux plus importants, conditionnant la stratégie thérapeutique, demeurent la stadification («staging») et l'histologie de la tumeur. D'autres facteurs péjoratifs pourraient également s'avérer utiles pour les cliniciens, notamment en orientant le patient vers des thérapies adjuvantes.

MOTS-CLÉS : *Cancer pulmonaire non à petites cellules – Chirurgie – Facteurs pronostiques – Oncologie pulmonaire*

PROGNOSTIC FACTORS IN NON SMALL CELL LUNG CANCER

SUMMARY : Non small cell lung cancer is the most frequent type of lung cancer and its prognosis is still very poor. Relapse is frequent and can be observed even in early stages of the disease, in spite of a surgical management with curative intent. This paper gives an overview of the main prognostic factors, the two most important of which remain the staging and tumor histology. These also determine the therapeutic strategy.

Other factors of poor prognosis might also be useful for clinicians, particularly in their decision to refer patients for adjuvant therapies.

KEYWORDS : *Non-small cell lung cancer – Prognostic factors – Pulmonary oncology – Surgery*

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est la pathologie oncologique qui a le taux de mortalité le plus élevé à travers le monde : la survie médiane à 5 ans est inférieure à 15 % (1).

La précocité du diagnostic et la prise en charge chirurgicale du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade précoce demeurent le meilleur gage de curabilité (2).

Les CPNPC de stade localement avancé (stade III) peuvent également bénéficier d'une sanction chirurgicale, mais intégrée à un traitement combiné impliquant une chimiothérapie néoadjuvante associée, ou non, à une irradiation thoracique, voire à une chimiothérapie adjuvante.

Les cancers du poumon de stade métastatique, quant à eux, ne peuvent bénéficier que d'une approche systémique actuellement palliative : chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie.

Les patients atteints de CPNPC de stade I ou II ont un pronostic plus favorable, en particulier lorsqu'ils sont candidats à une résection chirurgicale potentiellement curative. Malgré cela, on déplore de multiples rechutes au sein de ces stades précoces. On estime ainsi que la survie à 5 ans des stades IA et IB atteint péniblement 73 % et 58 % respectivement (3).

Une telle constatation fait ressortir l'importance des facteurs pronostiques, supposés identifier les patients à risque de rechute locale ou métastatique, dans l'espoir d'augmenter leurs chances de survie en optimisant la prise en charge thérapeutique.

Cette revue de la littérature poursuit un double but : d'une part, résumer les facteurs pronostiques du CPNPC étudiés jusqu'aujourd'hui et, d'autre part, apprécier leur valeur au sein de la population des patients opérés de stade précoce.

LES FACTEURS RADIOLOGIQUES

STADIFICATION ET CLASSIFICATION TNM

La stadification du CPNPC est le facteur pronostique le plus objectif et le plus reproductible (4, 5, 6). Celui-ci prend en compte les éléments repris dans la classification TNM : la taille de la tumeur (T), l'infiltration ganglionnaire lymphatique locorégionale (N) ainsi que la présence éventuelle de métastase(s) (M). La classification TNM clinique (cTNM) est évaluée par des techniques radiologiques et de médecine nucléaire pré-chirurgicales alors que la classification TNM pathologique (pTNM) se base sur l'histologie de la pièce de résection. Ces deux classifications donnent lieu à des pronostics différents, la pTNM étant la plus fiable (Tableau I) (6).

Cet outil est réévalué au fil du temps sur la base du suivi de très larges cohortes internationales, de sorte que le stade de la maladie soit

(1) Etudiante, Université de Liège

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur de Clinique,

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Liège.

TABLEAU I. SURVIE À 5 ANS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION TNM CLINIQUE (cTNM 5Y)
ET DE LA CLASSIFICATION TNM PATHOLOGIQUE (pTNM 5Y)

Stade	T	N	M	cTNM 5Y	pTNM 5Y
0	Tis	N0	M0		
IA	T1	N0	M0	50 %	73 %
IB	T2a	N0	M0	43 %	58 %
IIA	T1-2a T2b	N1 N0	M0 M0	36 %	46 %
IIB	T2b T3	N1 N0	M0 M0	25 %	36 %
IIIA	T1-2 T3 T4	N2 N1-2 N0-1	M0 M0 M0	19 %	24 %
IIIB	T4 T1-4	N2 N3	M0 M0	7 %	9 %
IV	T1-4	N0-3	M1a M1b	2 %	13 %

T: taille de la tumeur;
Tis: tumeur *in situ*;
T1: ≤ 3 cm ou invasion de la bronche lobaire; T1a: T1 ≤ 2 cm; T1b: T1 > 2 cm et ≤ 3 cm;
T2: > 3 cm et ≤ 7 cm ou invasion de la bronche souche, de la plèvre viscérale ou associée à une atélectasie ou pneumonie obstructive n'entretenant pas tout le poumon;
T2a: > 3 cm et ≤ 5 cm;
T2b: > 5 cm et ≤ 7 cm;
T3: > 7 cm ou invasion de la paroi thoracique, du diaphragme, du nerf phrénique, de la plèvre médiastinale, du péricarde pariétal, ou tumeur dans la bronche souche sans envahissement de la carène, ou associée à une atélectasie, ou pneumonie obstructive entretenant tout le poumon, ou nodule tumoral séparé dans le même lobe;
T4: tumeur de n'importe quelle taille avec invasion du médiastin ou du cœur, ou des gros vaisseaux, ou de la trachée, ou du nerf récurrent, ou de l'œsophage, ou du corps vertébral, ou de la carène, ou nodule séparé dans un lobe différent ipsilatéral.

N: ganglion lymphatique régional;
N0: pas de ganglion lymphatique régional métastatique;
N1: métastase dans un ganglion lymphatique ipsilatéral péribronchique et/ou hilair et intrapulmonaire;
N2: métastase dans un ganglion lymphatique ipsilatéral médiastinal et/ou sous-carinaire;
N3: métastase dans un ganglion lymphatique médiastinal controlatéral, hilair controlatéral ou scalène controlatéral ou ipsilatéral ou supraclaviculaire.

M: métastases à distance;
M0: pas de métastase à distance;
M1: métastases à distance;
M1a: nodules séparés dans un lobe controlatéral, tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural ou péricardique malin;
M1b: autres métastases à distance (adapté de la référence 4).

corrélé le plus précisément possible au pronostic. Depuis 1968, plusieurs versions ont été publiées par l'«Union for International Cancer Control» (UICC). En 2009, la septième édition a été validée par l'«International Association for the Study of Lung Cancer» (IASLC). L'approche nouvelle de cette dernière classification permet de préciser le pronostic de manière détaillée, notamment sur base de la taille de tumeur, de la présence de nodules satellites à la tumeur primitive ainsi que de la présence de métastases pleurales (7).

Le stade impose donc la stratégie thérapeutique, qui nécessite toutefois d'intégrer certains critères cliniques, radiographiques et histologiques.

LES FACTEURS LIÉS AU PATIENT

Outre le stade, les facteurs cliniques pronostiques principaux sont le «Performance Status» (PS) et, dans une moindre mesure, l'âge, le genre ainsi que l'histoire tabagique. Ceci a été démontré dans des analyses multivariées (4, 5, 6).

TABLEAU II. PERFORMANCE STATUS SELON ECOG/WHO
(ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 10)

PS	ECOG*/WHO
0	Pleinement actif. Capable d'avoir une activité normale sans restriction.
1	Activité physique fatigante restreinte, mais ambulatoire et capable d'exécuter un travail léger (par ex. ménage, bureau).
2	Ambulatoire et capable de satisfaire à ses propres besoins, mais incapable d'exécuter un travail. Debout plus de 50 % du temps.
3	Capable uniquement de satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit plus de 50 % du temps.
4	Complètement invalide, ne pouvant plus satisfaire à ses propres besoins. Confiné au lit ou sur une chaise toute la journée.
5*	Sujet décédé

PERFORMANCE STATUS

Le PS serait le deuxième facteur pronostique le plus reproductible (4). Il évalue l'état clinique du patient ainsi que sa capacité à réaliser les activités quotidiennes, à l'aide de trois échelles: celle de Karnofsky, du «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG) et de la «World Health Organisation» (WHO) (8). Ce sont les deux dernières, très similaires, qui seraient les plus discriminantes en termes de pronostic (Tableau II) (9).

Ce paramètre est particulièrement discriminant dans les stades plus avancés (stades > IIB), étant donné le peu de patients qui présentent un PS élevé à un stade précoce (4, 5). Néanmoins, une étude japonaise a montré une corrélation entre le PS et le pronostic, parmi les patients opérés (8).

ÂGE ET SEXE

L'âge, en particulier dans les stades avancés (notamment lorsqu'une chirurgie est contre-indiquée), constitue également un facteur pronostique péjoratif indépendant (4, 5).

D'autre part, les femmes atteintes d'un CPNPC ont une survie globalement supérieure à celle des hommes atteints du même cancer : le sexe est donc considéré comme un facteur pronostique assez fiable (4, 5, 11). Bien que cette notion reste controversée dans la littérature pour les stades accessibles à la chirurgie (12, 13, 14), certains auteurs considèrent le sexe féminin comme un facteur de bon pronostic indépendant, quel que soit le stade (11, 15).

Si les raisons d'une telle différence de pronostic entre les sexes restent peu claires, un éventuel comportement biologique tumoral différent chez la femme, en lien avec des récepteurs œstrogéniques, pourrait être évoqué (11).

TABAGISME ET COMORBIDITÉS

Le tabac représente un facteur de mauvais pronostic indépendant (8), y compris après une chirurgie de résection. Outre son effet carcinogène connu, le tabac engendre de nombreuses comorbidités telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou les complications cardio-vasculaires, grevant le pronostic (16).

LES FACTEURS BIOLOGIQUES SANGUINS*ÉLÉMENTS FIGURÉS*

Il a été démontré que l'anémie, la leucocytose ainsi que la thrombocytose sont trois facteurs pronostiques influençant négativement la survie, aussi bien dans les stades avancés que dans les stades précoces. En effet, un comportement tumoral plus agressif peut potentiellement engendrer une anomalie de formule sanguine, par la sécrétion de cytokines (notamment le Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou GCS-F). Néanmoins, l'altération de ces paramètres sanguins n'est pas toujours en lien avec un phénomène paranéoplasique. La constatation d'une anomalie combinée de ces trois lignées sanguines suggérerait une agressivité tumorale majorée et, donc, un pronostic péjoratif, y compris dans les stades précoces (17).

IONS

L'hypercalcémie, fréquemment associée à la dissémination osseuse ou à la présence d'un syndrome paranéoplasique, constitue un facteur péjoratif indépendant (18, 19, 20). Il en serait éventuellement de même pour une hyponatrémie, mais cette notion est plus controversée (5).

*CRP (C-REACTIVE PROTEIN), PRÉ-ALBUMINE
ET ALBUMINE*

Certaines études suggèrent que les cellules d'un CPNPC sont capables de sécréter de l'IL-6, cytokine nécessaire à la synthèse de la CRP (21). Ce paramètre sanguin a été étudié chez des patients opérés et serait un facteur pronostique indépendant au sein des stades I et II. En effet, l'élévation de la CRP serait associée à

un volume tumoral important (stade pT élevé) ainsi qu'à une propension aux embolies vasculaires (22). L'inflammation systémique serait également un facteur pronostique péjoratif en cas de CPNPC métastatique (23).

Des concentrations sériques basses en pré-albumine ou albumine, reflet d'un catabolisme majoré, peuvent également être associées à une rechute précoce ainsi qu'à une moins bonne survie à long terme chez des patients opérés.

Notons, enfin, que l'inflammation systémique peut augmenter le catabolisme et ainsi amener un certain degré de dénutrition. Cette dernière entraîne une faible infiltration de la tumeur en cellules anti-tumorales (cellules dendritiques et lymphocytes T CD8+), via l'immunodépression qu'elle engendre. Il existe donc une interaction entre l'inflammation, la dénutrition et le microenvironnement tumoral, malgré un rôle indépendant de chacun de ces facteurs (22).

ANTIGÈNE CHORIO-EMBRYONNAIRE (CEA)

Dans les stades avancés, ce marqueur tumoral, possiblement utile au monitoring durant la chimiothérapie, serait également un outil prédictif de rechute. De même, la survie sans progression à 5 ans des stades I serait plus courte lorsque les valeurs pré-opératoires de CEA sont élevées (24).

LES FACTEURS HISTOPATHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES TUMORAUX

Les facteurs qui figurent ci-dessous concernent davantage les stades précoces opérables, dans la mesure où c'est surtout l'analyse de la pièce chirurgicale qui permet de les étudier.

TYPE, SOUS-TYPES ET DEGRÉ DE DIFFÉRENCIATION HISTOLOGIQUES

Le type histologique serait un facteur pronostique indépendant, sans cependant être parfaitement reproductible (4). Quoique la controverse subsiste (14), le carcinome épidermoïde semble être un facteur favorable, notamment dans les stades IIIA (5, 8, 13, 24).

Par ailleurs, une nouvelle classification a été introduite par l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), l'ATS (American Thoracic Society) et l'ERS (European Respiratory Society) à propos des adénocarcinomes de stade précoce réséqués chirurgicalement (Tableau III). Celle-ci a l'avantage de sélectionner les patients dont le

TABEAU III. SURVIE À 5 ANS EN FONCTION DES SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES DES ADÉNOCARCINOMES SELON LA CLASSIFICATION DE L'IASLC/ATS/ERS (ADAPTÉ DE LA RÉFÉRENCE 26)

Classification des sous-types d'adénocarcinomes selon l'IASLC/ATS/ERS	Nombre (%)	Survie sans progression à 5 ans
<i>Bas grade</i>		
Adénocarcinome <i>in situ</i>	1 (0,2 %)	100 %
Non mucineux, non invasif	7 (1 %)	100 %
Mixte, non invasif	1 (0,2 %)	100 %
<i>Grade intermédiaire</i>		
Lépidique	29 (6 %)	90 %
Acineux	232 (45 %)	84 %
Papillaire	143 (28 %)	83 %
<i>Haut grade</i>		
Micropapillaire	12 (2 %)	67 %
Solide	67 (13 %)	70 %
Colloïde	9 (2 %)	71 %
Mucineux, invasif	13 (3 %)	76 %

sous-type histologique est associé à un mauvais pronostic (adénocarcinomes solides, micropapillaires, mucineux invasifs et colloïdes), afin de les orienter vers une thérapie adjuvante (19, 25, 26).

Le degré de différenciation influence également le taux de rechute post-opératoire (27). Une différenciation élevée constitue un facteur favorable.

INFILTRATION PLEURALE ET LYMPHO-VASCULAIRE

Comme en témoigne la septième version de la classification TNM, l'invasion de la plèvre viscérale est un facteur de mauvais pronostic. En effet, elle est désormais considérée comme une dissémination métastatique et actuellement reclassée en stade «M1a».

L'infiltration vasculaire et/ou lymphatique est définie comme l'embolisation de cellules tumorales dans la lumière vasculaire ou les canaux lymphatiques. Son impact sur la survie des patients atteints d'un CPNPC de stade I réséqué chirurgicalement, est assez controversé (28). Toutefois, deux méta-analyses soutiennent que l'invasion lymphovasculaire est un facteur pronostique péjoratif en termes de rechute ou de décès. Afin de confirmer ces données, il serait toutefois opportun de standardiser les techniques de détection de cet élément avant de réaliser une étude prospective (28, 29).

MARQUEURS BIOLOGIQUES TUMORAUX

Ces facteurs pronostiques sont souvent discutés dans la littérature, mais leur implication clinique demeure à préciser. Parmi eux figurent notamment le statut p53, les mutations KRAS et ALK, la surexpression de Ki67 ou encore l'expression d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de BCL-2 (B-Cell Lymphoma) (3). La surexpression de BCL-2 serait un facteur pertinent de bon pronostic (5, 30).

LES FACTEURS MÉTABOLIQUES

L'utilisation de la tomographie à émission de positons (TEP) est un outil indispensable tant au diagnostic qu'à la stadification du CPNPC. Outre l'implication de la TEP au staging, la valeur standardisée de fixation du 18F-fluorodésoxyglucose (SUVmax) au sein du site tumoral, représentative de l'activité métabolique de la tumeur, pourrait constituer un élément supplémentaire en termes de pronostic.

Deux méta-analyses réalisées par l'«European Lung Cancer Working Party» (2008 et 2010), évoquent l'intérêt potentiel du SUVmax en tant que facteur pronostique. Malheureusement, ces résultats émanent d'analyses univariées, ce qui ne fait pas du SUVmax un facteur indépendant (31, 32). Des études prospectives et des analyses multivariées sont nécessaires pour valider cette notion. Le SUVmax ne peut actuellement pas constituer un outil prédictif d'un éventuel bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients opérés d'un CPNPC de stade précoce (33).

Des études plus récentes suggèrent que les paramètres intégrant le volume tumoral à l'activité métabolique sont plus performants en termes de valeur pronostique. Ainsi, le «Metabolic Tumoral Volume» (MTV) et le «Total Lesion Glycolysis» (TLG) semblent mieux refléter la charge et l'agressivité tumorales et peuvent être considérés comme des facteurs pronostiques dans le CPNPC (34). Des questions persistent cependant concernant la méthode la plus appropriée pour déterminer le volume métabolique de façon reproductible, de telle sorte que leur utilisation en routine clinique reste limitée.

CONCLUSION

Dans cette revue de littérature, les principaux facteurs pronostiques péjoratifs du CPNPC ont été évoqués.

En plus de la stadification de la tumeur, de son type histologique et des facteurs inhérents au patient, nous retiendrons notamment des anomalies biologiques sanguines (tels un syndrome inflammatoire, une hypercalcémie ou un CEA élevé), une infiltration lympho-vasculaire ou pleurale au niveau de la pièce de résection, ou encore des MTV ou TLG élevés.

Souvent diagnostiqué tardivement, le cancer du poumon est un pourvoyeur de veuves. Vu les nombreuses rechutes, même à un stade précoce, les facteurs pronostiques sont à intégrer dans la démarche thérapeutique afin de garantir au patient les meilleures chances de survie.

L'identification de ces facteurs pronostiques péjoratifs devrait amener le clinicien à se questionner quant à un traitement (néo)adjuvant optionnel potentiel, même chez des patients atteints d'un CPNPC de stade précoce redevable d'un traitement chirurgical radical. De même, l'agressivité du traitement radio-chimiothérapeutique des stades avancés pourrait s'en trouver potentiellement adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.— Estimating the world cancer burden : globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001, **94**, 153-156.
2. Sibille A., Paulus A., Martin M, et al.— Prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 432-441.
3. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K.— 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 tumors. *J Thorac Oncol*, 2007, **2**, 706-714.
4. Paesmans M.— Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*, 2012, **9**, 113-122.
5. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al.— The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th edition of the TNM classification of malignant tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*, 2008, **3**, 457-466.
6. DES de pneumologie – Ile de France.— http://www.despneumoidf.com/s/IMG/pdf/Nouvelle_Classification_TNM_Novembre_2010_.pdf- Consultation du 5 décembre 2014.
7. Goldstraw P.— New TNM classification: achievements and hurdles. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, **2**, 264-272.
8. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al.— Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer : a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2010, **5**, 620-630.

9. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M.— Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*, 1996, **32**, 1135–1141.
10. Eastern Cooperative Oncology Group.— http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.- Consultation du 29 mars 2015.
11. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, et al.— Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, **17**, 469–480.
12. Scaglia NC, Chatkin JM, Pinto JA, et al.— Role of gender in the survival of surgical patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Med*, 2013, **8**, 142–147.
13. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al.— Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, **21**, 319-325.
14. Sterlacci W, Tzankov A, Veits L, et al.— The prognostic impact of sex on surgically resected non-small cell lung cancer depends on clinicopathologic characteristics. *Am J Clin Pathol*, 2011, **135**, 611-618.
15. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, et al.— Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2000, **69**, 245-250.
16. Hanagiri T1, Sugio K, Mizukami M, et al.— Significance of smoking as a postoperative prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2008, **3**, 1127–1132.
17. Tomita M1, Shimizu T, Hara M, et al.— Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2009, **29**, 2687-2690.
18. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al.— Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 1991, **9**, 1618–1626.
19. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al.— Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 1221–1230.
20. Ferrigno D, Buccheri G.— Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2003, **59**, 193–198.
21. Haura EB, Livingston S, Coppola D.— Autocrine interleukin-6/interleukin-6 receptor stimulation in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2006, **7**, 273-275.
22. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, et al.— Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*, 2014, **9**, e106914.
23. Jafri SH, Shi R, Mills G.— Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer*, 2013, **13**, 158.
24. Strand TE, Rostad H, Møller B, et al.— Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients. *Thorax*, 2006, **61**, 710-715.
25. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al.— Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, **137**, 685-705.
26. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al.— Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*, 2011, **24**, 653-664.
27. Kuo SW, Chen JS, Huang PM, et al.— Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, **148**, 1200-1207.
28. Wang J, Chen J, Chen X et al.— Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2011, **6**, e28844.
29. Mollberg NM, Bennette C, Howell E, et al.— Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2014, **97**, 965-972.
30. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, et al.— Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003, **89**, 55-64.
31. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al.— Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, 2008, **3**, 6-12.
32. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al.— Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, 2010, **5**, 612-619.
33. Dooms C, Vansteenkiste J.— Prognostic value of fluorodeoxyglucose uptake in non-small cell lung cancer: time for standardization and validation. *J Thorac Oncol*, 2010, **5**, 583-584.
34. Hyung-Jun I, Kyoungjune P, Gi Jeong C, et al.— Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, **42**, 241-251.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : r.louis@chu.ulg.ac.be