

## Cancer du poumon

Coordonnateur de thème Cancer poumon :

Marco Alifano

Argumentaire / Objectifs / Diagramme de Gantt :

**Prise en charge chirurgicale du cancer bronchique non à petites cellules opérable : vers de nouveaux paradigmes.**

**Marco Alifano, Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Cochin, Paris**

### **Résumé :**

Une adaptation des thérapeutiques et une prise en charge personnalisée des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules opérable représentent ces dernières années un enjeu majeur. Ceci passe par une intégration de plusieurs paramètres dans la prise en charge du patient, pas uniquement les résultats histologiques, mais également par une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la progression tumorale.

Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact des caractéristiques de l'hôte, de la tumeur et des interactions de ces derniers. Le rôle des processus inflammatoires et l'environnement immunitaire tumorale y jouent une place centrale. Ainsi, au-delà du stade tumoral, la dénutrition, la sarcopénie, l'état inflammatoire ont pu être identifiés comme facteurs indépendants pouvant impacter directement les suites post opératoires.

Le développement de programmes de récupération améliorés après chirurgie (RAAC), où le patient devient acteur principal de sa prise en charge, semble une réponse intéressante puisqu'elle permet une diminution des complications post opératoires, une diminution de la durée de séjour et indirectement une diminution des coûts.

Une vision plus large et plus complète comprenant l'évaluation morphométrique du patient, ses performances physiques, son état inflammatoire et son état nutritionnel fourniraient des informations discriminantes supplémentaires pouvant permettre de prédire l'issue postopératoire et ainsi adapter les thérapeutiques de façon personnalisée.

**Mots clés : cancer du poumon non à petites cellules, nutrition, morphométrie, inflammation, microenvironnement tumoral.**

### **Introduction**

L'application des concepts de médecine prédictive, personnalisée, participative et préventive (MP4) à la chirurgie du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) représente actuellement un enjeu majeur. Pour cela l'analyse de la période préopératoire, opératoire et postopératoire doit être interprétée en mettant l'accent sur les caractéristiques de l'hôte et de ses interactions avec la maladie. L'idée étant ainsi de pouvoir réaliser des actions et des soins sur mesure en prenant en compte l'hôte et sa maladie pour améliorer les résultats des traitements, augmenter l'acceptabilité du patient au projet thérapeutique et apporter une certaine maîtrise des coûts. Ces différents concepts sont étayés par l'évolution des paradigmes classiques sur l'histoire naturelle du cancer du poumon, des phases précliniques aux phases avancées. Cela comprend des modèles nouveaux sur l'interaction de différents facteurs dépendant du malade et de sa maladie et sur la possibilité de moduler l'interaction entre l'hôte et sa maladie par l'intermédiaire de nouvelles thérapeutiques. L'objectif est de synthétiser ces paradigmes en proposant des parcours de soins personnalisés pour les patients atteints d'un cancer du poumon résécable ou susceptible d'être réséqué.

La prise en charge des patients atteints d'un cancer du poumon repose classiquement sur le diagnostic histologique et l'évaluation du stade tumoral lors de sa présentation initiale. Une évaluation physiologique est également nécessaire et repose principalement sur la spirométrie et le cas échéant sur des tests ergométriques. L'évaluation physiologique a pour objectif de fournir une

estimation du risque opératoire et du type de résection envisageable. Le typage histologique et dans une mesure plus importante la stadification tumorale sont quant à eux les piliers de l'évaluation pronostique et thérapeutique.

Les procédures de diagnostic et de stadification font appel aux techniques radiologiques, à celles de la médecine nucléaire et de la chirurgie mini-invasive assistée par vidéo largement développée au cours de ces deux dernières décennies<sup>1,2,3,4</sup>. L'utilisation de l'endoscopie bronchique avec la réalisation de biopsie écho-guidée représente également une source de diagnostic et de stadification supplémentaire<sup>5</sup>. Ces procédures se faisant au bloc opératoire, la collaboration pneumologue/chirurgien thoracique est déjà d'actualité et sera amené à se développer, surtout si des stratégies de prise en charge « one-shot » (diagnostic/intervention) se diffuseront, voir avec le développement de la chirurgie guidée par l'image (repérage intra opératoire de lésions précoces, isolées, multiples, ou associées à d'autres lésions plus étendues, etc).

Parmi les différentes thérapeutiques, la chirurgie reste actuellement la meilleure option pour une prise en charge curative du CPNPC avec une survie à 5 ans d'environ 50%. Pourtant, seulement 30% des patients pourront bénéficier de cette prise en charge, soit en raison d'un stade trop avancé, soit du fait d'un état général trop altéré ou de réserves cardio respiratoires insuffisantes.

Il ne fait aucun doute que des efforts doivent être déployés pour augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie en améliorant les résultats postopératoires et progresser sur nos connaissances des différents mécanismes biologiques impliqués dans la progression tumorale. Ce sont ces deux derniers éléments que nous développerons plus bas dans le document, en gardant à l'esprit l'idée que l'hôte et sa maladie doivent rester au centre de nos réflexions. Il est évident que le diagnostic précoce reste une clef essentielle du problème et qu'une réflexion sur des programmes de screening doit être menée : l'efficacité du screening ayant déjà un niveau d'évidence suffisant, il faudra se concentrer sur leur faisabilité à grande échelle d'un part, et sur l'utilité de ces programmes pour le développement des connaissances sur les stades très précoces (étude de l' « exalhome », par exemple, de l'inflammation systémique et de la réponse immunitaire initiale, etc).

#### **L'amélioration des résultats postopératoires :**

Des essais randomisés multicentriques récents visant à réduire les complications postopératoires ont montré que la mortalité après résection pulmonaire pour cancer atteignait environ 3%<sup>6,7</sup>, et passait à 9% en cas de pneumonectomie<sup>8</sup>. Ceci souligne la nécessité d'action visant à réduire la morbi-mortalité postopératoire. En règle générale, la mortalité après résection pulmonaire pour cancer est associée aux fistules bronchiques et au syndrome de détresse respiratoire aiguë postopératoire (SDRA). Une étude prospective réalisée au sein de notre service a montré que les pneumopathies postopératoires étaient un déterminant majeur de la mortalité postopératoire<sup>9</sup>. Ainsi, le ciblage des bactéries responsables de la colonisation préopératoire entraînait une diminution significative des pneumopathies postopératoires<sup>10</sup>. De plus, la colonisation bactérienne préopératoire, la BPCO et l'état nutritionnel médiocre ont été identifiés comme facteurs indépendants de survenue d'une pneumopathie en postopératoire<sup>10</sup>.

La chirurgie infralobaire sera amenée à se développer ; il s'agira plutôt de chirurgie segmentaire qu'à la demande, pour des raisons pour l'instant évidente de type carcinologique. L'essor des techniques mini-invasive est constant (chirurgie 3D, coloration vitales, planification topographique préopératoire) et demande à se généraliser. Au plan de la maladie, les tumeurs multiples pulmonaires poussent assez souvent à une chirurgie d'épargne de parenchyme (et donc à la segmentectomies), le standard habituel de la lobectomie ne peuvent pas forcément s'appliquer. D'autre part, la segmentectomie, opération autrefois de nécessité (en cas de réserve respiratoire limitée), et de plus en plus appliquée à des cancers de stade initial, mais le cadre précis d'application reste à définir : il est certain que le développement de la « chirurgie de précision » amènera au développement des segmentectomies.

#### - Patient BPCO :

Le phénotype spécifique de ces patients est reconnu comme un facteur pronostique en postopératoire. Dans l'étude prospective POFE, sur 93 patients atteints de BPCO (sélectionnés sur un total de 682 participants) opérés d'une résection pulmonaire majeure, le sexe masculin et le phénotype « exacerbateur fréquent » étaient des facteurs indépendants de complications respiratoires en postopératoire<sup>11</sup>.

#### - État nutritionnel, sarcopénie :

Une étude récente du programme Epithor a souligné que l'évaluation nutritionnelle n'était pas encore incluse en tant que recommandation majeure dans les référentiels sur le cancer du poumon<sup>12</sup>. Dans cette même étude<sup>12</sup>, il a été analysé de façon rétrospective une cohorte de 19 635 patients opérés d'une lobectomie pour un cancer primitif du poumon. Il a été montré que l'insuffisance pondérale, le poids normal, le surpoids et l'obésité étaient observés respectivement dans 4,4%, 47,8%, 34,2% et 13,6% des patients. La mortalité opératoire ajustée était significativement plus basse chez les patients en surpoids et obèses. Elle était significativement plus élevée chez les patients en insuffisance pondérale par rapport aux patients de poids normal. Les patients en insuffisance pondérale ont présenté significativement plus de complications pulmonaires, chirurgicales et infectieuses. En revanche, l'obésité n'était pas associée à une augmentation accrue des complications postopératoires, à l'exception de l'arythmie, de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. De plus, un effet protecteur de l'obésité a été observé vis-à-vis de la survenue de complications chirurgicales. Ceci souligne que pour les patients présentant une insuffisance pondérale, en plus d'une réhabilitation préopératoire centrée sur un programme de renutrition, une attention particulière devrait être accordée à une thérapie respiratoire préventive agressive au cours de la période périopératoire<sup>12</sup>.

Pour les patients pneumonectomisés, nous avons également montré que la mortalité à 90 jours était associée à un âge plus avancé et un IMC inférieur ou égal à 25 kg / m<sup>2</sup><sup>13</sup>. Nous avons constaté que l'IMC et la surface totale du psoas (marqueur de sarcopénie) étaient deux facteurs directement corrélés entre eux. L'IMC était inversement proportionnel à la valeur de la PCR (Protéine-C-Réactive). La sarcopénie (surface totale du psoas  $\leq$ 33<sup>ème</sup> percentile) était associée à des niveaux élevés de PCR<sup>13</sup>. Fait intéressant, lors de l'analyse univariée, les résultats à long terme étaient influencés négativement par un stade tumoral > stade II, une PCR élevée, un IMC <25 kg / m<sup>2</sup> et une surface totale du psoas <33<sup>ème</sup> percentile. Lors de l'analyse multivariée seul l'IMC et la surface totale du psoas étaient des facteurs pronostiques indépendants.

Ceci souligne que de nombreux facteurs peu pris en compte à ce jour pourraient impacter les suites postopératoires et influencer le pronostic à long terme<sup>13</sup>. À noter que nous avons démontré, lors d'une précédente étude prenant en compte la sous-population spécifique de patients opérés d'une pneumonectomie après traitement d'induction, que la survenue de complications post-opératoires était un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic à long terme<sup>14</sup>.

Dans l'ensemble, la sarcopénie et la malnutrition sont des marqueurs de fragilité et l'évaluation de la performance physique des patients est un moyen indispensable pour les évaluer. Ainsi certains d'entre nous ont pu montrer, au travers de deux études prospectives, que la VO<sub>2</sub> max (exprimée en ml / kg / min) était un outil intéressant pour prédire la survenue de complications pulmonaires avec une AUC de 0,69<sup>15</sup>. Une période de rééducation de 4 semaines pourrait permettre une augmentation significative de la consommation maximale en oxygène (en moyenne de 2,8 ml / kg / min)<sup>16</sup>.

#### -Caractéristiques morphométriques :

Très récemment, nous avons montré que les facteurs de risque indépendant liés à un syndrome de détresse respiratoire aiguë après pneumonectomie étaient l'âge, un indice de comorbidité de Charlson<sup>17</sup> élevé et le diamètre normalisé de l'artère pulmonaire (diamètre de l'artère pulmonaire / surface corporelle)<sup>18</sup>. Nous avons également constaté qu'une augmentation du diamètre de l'artère pulmonaire était associée à une augmentation des taux de PCR et à un poids plus bas<sup>18</sup>.

Tous ces éléments soulignent les différentes interactions entre l'inflammation systémique, la morphométrie (corporelle et vasculaire) et l'état nutritionnel, pouvant impacter les suites postopératoires et les résultats à long terme. Des actions spécifiques sur ces différents éléments pourraient ainsi permettre de réduire les complications et la mortalité.

#### *-Mise en place de programme de récupération améliorée après chirurgie*

À l'ère des stratégies diagnostiques et thérapeutiques mini-invasives, des programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) ont été mis en place dans différentes institutions, dont la nôtre, avec une réduction de la survenue de complications postopératoires par rapport aux groupes historiques. L'objectif final de ces programmes est généralement de réduire la morbidité et la mortalité postopératoires tout en simplifiant et en raccourcissant la durée d'hospitalisation, avec un impact positif sur les coûts. Un essai randomisé sur 59 patients après résection pulmonaire, a comparé une prise en charge améliorée dite « rapide » (associant des nouvelles modalités d'analgésie et une prise en charge nutritionnelle adaptée) à une « prise en charge traditionnelle » et a montré une réduction significative des complications postopératoires (6,6% contre 35%)<sup>19</sup>. Une méta-analyse récente, basée sur les données de seulement 1241 patients opérés ; ce qui souligne le faible nombre de publication ; a révélé que la durée moyenne d'hospitalisation, la durée de drainage thoracique, les complications précoces et les coûts hospitaliers étaient considérablement réduits dans la population de patients soumis aux programmes RAAC par rapport au groupe de gestion « traditionnelle »<sup>20</sup>.

Tous ces résultats prometteurs devront être validés au sein de cohortes plus importantes et dans un cadre plus complet incluant tous les aspects des soins péri-opératoires optimisés et personnalisés. De plus, en chirurgie thoracique l'utilité du RAAC repose sur un niveau de preuves relativement faible et il reste un défi important à relever pour évaluer le bénéfice réel de ces programmes dans les différents sous-ensembles de patients atteints d'un cancer du poumon.

En effet, il a été souligné que chaque étape proposée dans de tels programmes n'est pas toujours réalisable. Ainsi, même dans la petite étude Danoise (n = 40) PROLUCA, la rééducation préopératoire prévue n'était souvent pas achevée en raison de difficultés de mise en place avant la chirurgie<sup>21</sup>. Ainsi, la mise en œuvre de programmes dans « la vie réelle » constituera un véritable défi. Une participation plus directe du patient et une intervention sur mesure, tenant compte des facteurs de risque, de l'état nutritionnel et cardiorespiratoire, permettraient de mettre au point des stratégies de prise en charge globale, permettant à la chirurgie du cancer pulmonaire d'appliquer les concepts modernes de médecine P4.

#### **Meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans la progression tumorale :**

On a longtemps cru que le stade tumoral était le seul facteur déterminant dans le pronostic du CPNPC chez les patients opérés (principalement pour les stades I, II et les stades III sélectionnés) et chez ceux présentant une maladie localement avancée ou métastatique. Désormais de nombreux paradigmes font également l'objet de nombreux débats<sup>22</sup>. Récemment, de nombreux travaux ont montré que des patients correctement sélectionnés atteints d'une maladie oligo-métastatique ont pu bénéficier d'une chirurgie pulmonaire. Celle-ci a été associée à une chimiothérapie<sup>23</sup> ou à une thérapie ciblée<sup>24</sup>, et à un traitement local de certaines localisations métastatiques (cerveau et surrénales) avec un taux de survie à 5 ans atteignant 40%. Une prise en charge multimodale et une sélection des patients grâce à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques semble se dessiner. Cette réflexion devrait désormais inclure les patients avec maladie localement avancée, historiquement considérés inopérables et qui pourrait devenir resecables grâce à des traitements d'induction « nouveaux » (thérapeutiques ciblées, immunothérapie).

#### *-Facteur liées à la tumeur :*

L'hétérogénéité des résultats pour des patients d'un même stade et après les mêmes modalités de traitement conduit à la recherche de nouveaux facteurs histopathologiques liés à la tumeur pouvant influencer la survie. Ainsi, les embolies vasculaires ou lymphatiques<sup>25</sup> et pour les adénocarcinomes, le

grade tumoral<sup>26</sup>, ont récemment été identifiés comme des facteurs de mauvais pronostic, dont le caractère indépendant a été confirmé en analyse multivariée. De même, le statut moléculaire de la tumeur ; indispensable à la prescription de thérapies ciblées ; a également été évalué comme un facteur pronostique possible, avec selon les mutations géniques des résultats plus ou moins favorables<sup>27</sup>. En outre, la dérégulation des récepteurs des cellules cancéreuses aux peptides régulateurs systémiques pourrait être un mécanisme supplémentaire de l'agressivité du cancer pulmonaire<sup>28,29</sup>. Bien que moins étudiée, la dérégulation du métabolisme cellulaire, permettant l'immortalité répliquative, l'invasion et les processus métastatiques, sont également des éléments déterminant dans la progression tumorale<sup>30</sup>. Cependant, la plupart des recherches biologiques translationnelles et cliniques menées ces dernières années dans le but de comprendre les mécanismes d'agressivité du CBNPC, y compris certaines menées par notre équipe, ont porté avant tout sur des facteurs liés à la tumeur elle-même et à la recherche d'une approche thérapeutique ciblant ces facteurs.

#### *-Facteurs liés à l'hôte :*

Contrairement aux facteurs liés à la tumeur, les facteurs liés à l'hôte ont été nettement moins étudiés jusqu'à récemment. Les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance ont été identifiés comme facteurs impliqués dans la carcinogénèse par leurs effets sur la croissance, la survie, la prolifération et la migration des cellules tumorales. En recherche clinique, la PCR a été identifiée comme un facteur pronostique dans le CBNPC résecable. Des valeurs anormales de PCR (> 3 mg / L), reflet d'un certain degré d'inflammation systémique, se sont révélées être présentes chez environ la moitié des patient opérés (stades I à III)<sup>31</sup>. Plus précisément, les patients qui présentaient des taux de PCR élevés, étaient relativement peu nombreux au stade IA (30%) et augmentaient considérablement au stade IB (60 à 70%)<sup>31</sup>. Bien que cette constatation soit en accord avec la relation connue entre les taux de PCR et le volume tumoral, il a pu être montré que la valeur pronostique du taux de PCR et du paramètre pT étaient des facteurs indépendants<sup>31</sup>. Il a également été montré qu'un taux de PCR élevé était significativement corrélé à la présence d'embolies vasculaires. L'envahissement micro-vasculaire étant connu pour être un des facteurs favorisant la progression tumorale<sup>31</sup>. Le niveau élevé de PCR pourrait refléter la capacité des cellules tumorales à maintenir un microenvironnement propice à la survie des cellules tumorales latentes. Une autre explication de la valeur pronostique de la PCR pourrait être la relation entre l'inflammation systémique et l'état nutritionnel<sup>32</sup>.

Ceci souligne d'une part les interactions complexes entre l'hôte, la tumeur et l'environnement tumoral et d'autre part que les décisions thérapeutiques devraient être dans l'avenir mieux adaptées au cas par cas.

#### *- L'environnement immunitaire tumoral*

Les interactions entre l'inflammation systémique et le microenvironnement immunitaire tumoral représentent un centre d'intérêt majeur<sup>32</sup>. Le microenvironnement immunitaire de la tumeur s'est avéré être un facteur déterminant dans l'évolution à long terme des tumeurs primitives et secondaires pulmonaires<sup>33,34</sup>. Ainsi dans le CPNPC, un taux élevé de cellules dendritiques matures (mDC) et de lymphocytes CD8+ ont été identifiés comme des facteurs pronostiques indépendants reflétant la fonction anti tumorale de l'environnement immunitaire<sup>35</sup>. Il a également été montré que le microenvironnement immunitaire des tumeurs était directement corrélé à l'état nutritionnel (mesuré principalement par les taux de pré-albumine) et inversement corrélé à l'état d'inflammation systémique préexistante<sup>32</sup>. Ceci suggère qu'un état inflammatoire systémique préexistant et un mauvais état nutritionnel pourraient avoir un impact direct sur l'état immunitaire intra-tumoral et par conséquent sur l'évolution des patients<sup>32</sup>. Dans le sous-groupe spécifique des patients BPCO opérés d'un cancer pulmonaire, nous avons observé que la gravité de la BPCO était corrélée de façon significative à la co-expression de PD-1 / TIM-3 par les lymphocytes T CD8+. De plus, il a été montré qu'un déficit en cellules T- CD8 était associé à de meilleurs résultats. De façon intéressante, l'expression de PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée) par les cellules tumorales est associée

à un mauvais pronostic uniquement dans les tumeurs fortement infiltrées par des cellules T-CD8 chez les patients atteints de BPCO<sup>36</sup>.

Les corrélations entre les caractéristiques cliniques<sup>32</sup>, le niveau de pré-albumine<sup>32</sup>, le type d'altération moléculaire<sup>37</sup> et la densité intra tumorale en cellules mDC et Lymphocyte T-CD8 + ainsi que leur fonction, souligneraient la complexité des interactions entre l'inflammation systémique, la malnutrition, les caractéristiques de la tumeur et le microenvironnement immunitaire. A noter que la chimiothérapie d'induction dans les maladies de stade IIIA ne semble pas modifier ni l'état immunitaire de la tumeur, ni son pronostic, ce qui conforte le concept d'effet synergique potentiellement bénéfique de l'immunothérapie et de la chimiothérapie<sup>38</sup>.

#### *- Impact de l'état nutritionnel et de la sarcopénie*

La malnutrition et la mauvaise condition physique sont souvent associées à la sarcopénie, qui est devenue un nouveau centre d'intérêt depuis nos travaux, cités ci-dessus (qui rapportaient l'étude de 240 patients opérés d'une pneumonectomie pour NSCLC)<sup>13</sup>. La survenue d'une sarcopénie après la chirurgie doit également être prise en compte. En effet, Takamori et al<sup>39</sup> ont identifié 31 patients sur 101 qui après lobectomie pour cancer NSCLC de stade I développaient une sarcopénie dans l'année suivant la chirurgie. Ces patients avaient une survie globale et sans récurrence nettement plus courte. Les facteurs de risque indépendants de perte musculaire incluaient un PS  $\geq$  1 et une insuffisance ventilatoire obstructive<sup>39</sup>. Actuellement, il est difficile d'établir si la présence d'une maladie résiduelle indétectable après la chirurgie serait à l'origine de la perte musculaire ou si la survenue d'une sarcopénie (en raison d'une mauvaise alimentation et d'un manque d'activité physique) favoriserait une récurrence de la maladie. Les deux mécanismes pourraient probablement coexister chez certains patients, mais actuellement les mécanismes associant sarcopénie et cancer demeurent spéculatifs<sup>40</sup>.

#### **Conclusion :**

Une vision plus large et plus complète comprenant l'évaluation du phénotype du patient (morphométrique), ses performances physiques (notamment évaluées par des tests respiratoires et des tests plus ou moins techniques), son état inflammatoire et son état nutritionnel fournissent des informations discriminantes supplémentaires qui permettraient de prédire l'issue postopératoire. La connaissance des valeurs pronostiques fortes et indépendantes de ces paramètres autorise un changement des mentalités dans le raisonnement clinique et scientifique principalement basé sur les caractéristiques de la tumeur afin de passer à un raisonnement intégrant à la fois les caractéristiques de la tumeur, celles du patient et de leurs interactions continues représentées par le microenvironnement immunitaire de la tumeur, le métabolisme tumoral et, plus généralement le métabolisme global. Ces concepts pouvant être résumés par la figure 1, basée sur les principaux articles résumés dans le tableau 1.

Cette compréhension permettra la mise en œuvre de nouvelles stratégies visant à lutter contre la croissance tumorale et l'inflammation systémique, à améliorer l'état nutritionnel, à promouvoir l'exercice physique, dans le but de restaurer la forme physique du patient.

Ces stratégies centrées sur le patient doivent être considérées comme un outil thérapeutique important à ajouter aux stratégies anti-tumorales (chirurgie, chimiothérapie, thérapies ciblées et radiothérapie).

Au vu de toutes les évolutions résumées plus haut dans les connaissances et les pratiques déjà courantes, on s'attendra à une mise à jour des recommandations de la chirurgie du CBPNPC, en particulier en prenant en compte d'un part un approche plus large maladie-malade, et d'autre part une stratégie multidisciplinaires et pluriprofessionnelles pour l'optimisation du parcours de soins.



## Références

1. Venissac N, Alifano M, Karimjee BS, Guillot F, Rabary O, et al. Video-mediastinoscopy in management of patients with lung cancer: a preliminary study. *J. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:71-5.
2. Mouroux J, Venissac N, Alifano M. Combined video-assisted mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy in the management of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1698-1704.
3. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76:208-12.
4. Mouroux J, Venissac N, Alifano M, Leo F, Poudenx M. Combined video-assisted mediastinoscopy and thoracoscopy in the management of lung cancer: a five-year experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tec* 2005;15:460-9
5. Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, Paioli D, Alifano M, et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:837-42.
6. D'Journo XB, Falcoz PE, Alifano M, Le Rochais JP, D'Annoville T, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal decontamination with chlorhexidine gluconate in lung cancer surgery: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2018;44:578-587.
7. Alifano M, Jayle C, Bertin F, Magdeleinat P, Castier Y, et al. Medical and Economic Evaluation of FOREseal Bioabsorbable Reinforcement Sleeves Compared With Current Standard of Care for Reducing Air Leakage Duration After Lung Resection for Malignancy: A Randomized Trial. *Ann Surg* 2017;265:45-53.
8. Janet-Vendroux A, Loi M, Bobbio A, Lococo F, Lupo A, et al. Which is the Role of Pneumonectomy in the Era of Parenchymal-Sparing Procedures? Early/Long-Term Survival and Functional Results of a Single-Center Experience. *Lung*. 2015;193:965-73
9. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1161-9.
10. Schussler O, Dermine H, Alifano M, Casetta A, Coignard S, et al. Should we change antibiotic prophylaxis for lung surgery? Postoperative pneumonia is the critical issue. *Ann Thorac Surg*, 2008;86:1727-33.
11. Demiri S, Lorut C, Rabbat A, Luu van Lang D, Lefebvre A, et al. Postoperative outcomes of frequent exacerbator patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after resection of Non-Small Cells Lung Cancer. *COPD*. 2018 Oct 30:1-8.
12. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:652-9.
13. Hervochon R, Bobbio A, Guinet C, Mansuet-Lupo A, Rabbat A, et al. Body Mass Index and Total Psoas Area Affect Outcomes in Patients Undergoing Pneumonectomy for Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017;103:287-295.
14. Alifano M, Boudaya MS, Salvi M, Collet JY, Dinu C, et al. Pneumonectomy after chemotherapy: morbidity, mortality, and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1866-73.
15. Bobbio A, Chetta A, Internullo E, Ampollini L, Carbognani P, et al. Exercise capacity assessment in patients undergoing lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:419-22.
16. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:95-8.
17. Blanc K, Zaimi R, Dechartres A, Lefebvre A, Janet-Vendroux A, et al. Early acute respiratory distress syndrome after pneumonectomy: Presentation, management, and short- and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1706-1714.
18. Peretti M, Hervochon R, Loi M, Blanc K, Roche N, et al. Predictors of post-pneumonectomy respiratory failure and ARDS: usefulness of normalized pulmonary artery diameter. *Intensive Care Med* 2018; doi: 10.1007/s00134-018-5206-9.

19. Muehling BM, Halter GL, Schelzig H, Meierhenrich R, Steffen P, et al. Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:174-80.
20. Xia Y, Chang S, Ye J, Xue J, Shu Y. Application Effect of Fast Track Surgery for Patients with Lung Cancer: A Meta-analysis *Chinese journal of lung cancer* 2016;19:827-836.
21. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, Missel M, Christensen M, et al. Perioperative Rehabilitation in Operable Lung Cancer Patients (PROLUCA): A Feasibility Study. *Integr Cancer Ther* 2016;15:455-466.
22. Bobbio A, Alifano M. The future. Immune therapy of non-small cell lung cancer. The future. *Pharmacol Res* 2015;99:217-22.
23. Loi M, Cusumano G, Bobbio, ..., Regnard JF, Alifano M, *Ann Thorac Surg*, [in press].
24. Fournel L, Falcoz PE, Mansuet-Lupo A, Garelli E, Lococo F, et al. A bicenter study on adjuvant surgery following treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:598-601.
25. Strano S, Lupo A, Lococo F, Schussler O, Loi M, et al. Prognostic significance of vascular and lymphatic emboli in resected pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1204-10.
26. Mansuet-Lupo A, Bobbio A, Blons H, Becht E, Ouakrim H, et al. The new histologic classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status: the experience of a French cohort. *Chest* 2014;146:633-43.
27. Pécuchet N, Laurent-Puig P, Mansuet-Lupo A, Legras A, Alifano M, et al. Different prognostic impact of STK11 mutations in non-squamous non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(14):23831-23840.
28. Alifano M, Souazé F, Dupouy S, Camilleri-Broët S, Younes M, et al. Neurotensin receptor 1 determines the outcome of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:4401-10.
29. Younes M, Wu Z, Dupouy S, Lupo AM, Mourra N, et al. Neurotensin (NTS) and its receptor (NTSR1) causes EGFR, HER2 and HER3 over-expression and their autocrine/paracrine activation in lung tumors, confirming responsiveness to erlotinib. *Oncotarget*. 2014;5(18):8252-69.
30. Icard P, Shulman S, Farhat D, Steyaert JM, Alifano M, et al. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? *Drug Resist Updat* 2018;38:1-11.
31. Alifano M, Falcoz PE, Seegers V, Roche N, Schussler O, et al. Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1161-7.
32. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, et al. Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9(9):e106914. doi: 10.1371/journal.pone.0106914.
33. Goc J, Germain C, Vo-Bourgais TK, Lupo A, Klein C, et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res* 2014;74:705-15.
34. Remark R, Alifano M, Cremer I, Lupo A, Dieu-Nosjean MC, et al. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin Cancer Res* 2013;19:4079-91.
35. Germain C, Gnjatic S, Tamzalit F, Knockaert S, Remark R, et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:832-44.
36. Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, Alifano M, Mansuet-Lupo A, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:928-940.
37. Mansuet-Lupo A, Alifano M, Pécuchet N, Biton J, Becht E, et al. Intratumoral Immune Cell Densities Are Associated with Lung Adenocarcinoma Gene Alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1403-1412.



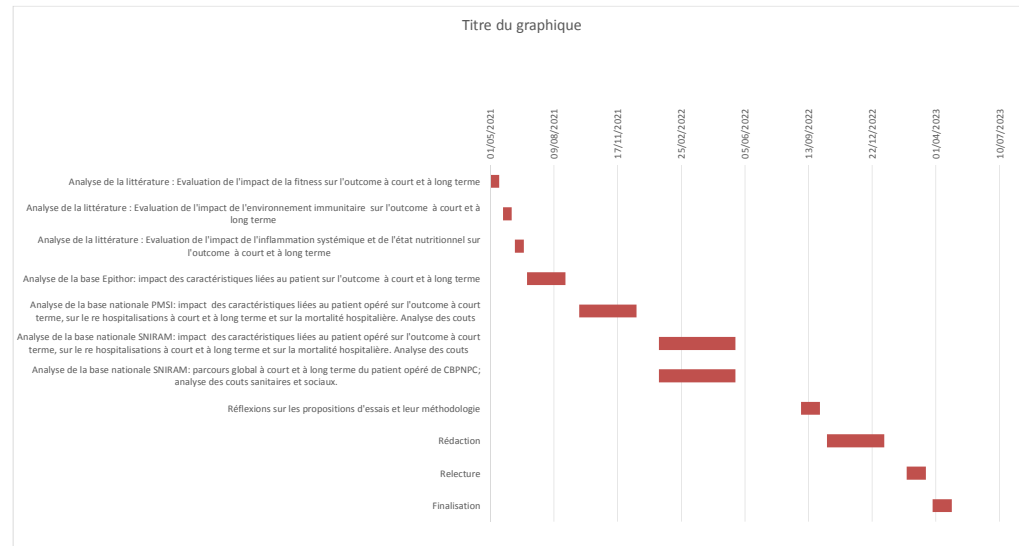
38. Remark R, Lupo A, Alifano M, Dieu-Nosjean MC, Damotte D. Immune contexture and histological response after neoadjuvant chemotherapy predict clinical outcome of lung cancer patients. *Oncoimmunology* 2016; 5(12):e1255394.
39. Takamori S, Toyokawa G, Okamoto T, Shimokawa M, Kinoshita F, et al. Clinical Impact and Risk Factors for Skeletal Muscle Loss After Complete Resection of Early Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1229-1236
40. Icard P, Iannelli A, Lincet H, Alifano M. Sarcopenia in resected non-small cell lung cancer: let's move to patient-directed strategies. *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 26):S3138-S3142.

*Figure 1 : schéma du parcours optimisé du patient en chirurgie oncologique thoracique*

*Tableau 1 : principaux articles impactant l'optimisation du « parcours patient » en chirurgie oncologique thoracique.*

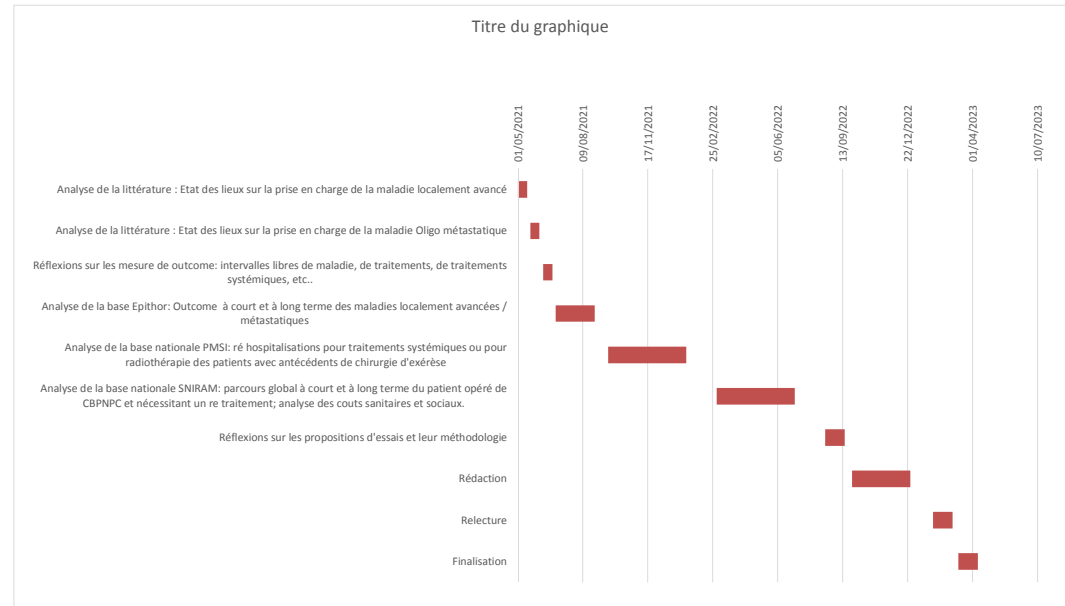
Détails du projet	
Groupe de Travail	Développement de stratégies multidisciplinaires et pluri professionnelles pour la prise en charge des cancers pulmonaires localisés dans le but d'en améliorer le taux de guérisons définitives
Responsables	Marco Ailfano et Diane Damotte
Jours ouvrés uniquement	OUI
Date de début	01/05/2021
Commentaires	
Jours ouvrés uniquement	OUI
Date de début	01/05/2021
Commentaires	

Chapitre	Tâches	Date de début	Durée	Date de fin	Réalisé
1.1	Analyse de la littérature : Evaluation de l'impact de la fitness sur l'outcome à court et à long terme	01/05/2021	14	20/05/2021	0%
1.2	Analyse de la littérature : Evaluation de l'impact de l'environnement immunitaire sur l'outcome à court et à long terme	21/05/2021	14	09/06/2021	0%
1.3	Analyse de la littérature : Evaluation de l'impact de l'inflammation systémique et de l'état nutritionnel sur l'outcome à court et à long terme	09/06/2021	14	28/06/2021	0%
1.4	Analyse de la base Epithor: impact des caractéristiques liées au patient sur l'outcome à court et à long terme	28/06/2021	60	17/09/2021	0%
1.5	Analyse de la base nationale PMSI: impact des caractéristiques liées au patient opéré sur l'outcome à court terme, sur le re hospitalisations à court et à long terme et sur la mortalité hospitalière. Analyse des coûts	18/09/2021	90	21/01/2022	0%
1.6	Analyse de la base nationale SNIRAM: impact des caractéristiques liées au patient opéré sur l'outcome à court terme, sur le re hospitalisations à court et à long terme et sur la mortalité hospitalière. Analyse des coûts	21/01/2022	120	07/07/2022	0%
1.7	Analyse de la base nationale SNIRAM: parcours global à court et à long terme du patient opéré de CBPNPC; analyse des coûts sanitaires et sociaux.	21/01/2022	120	07/07/2022	0%
1.8	Réflexions sur les propositions d'essais et leur méthodologie	01/09/2022	30	12/10/2022	0%
1.9	Rédaction	12/10/2022	90	14/02/2023	0%
1.10	Relecture	14/02/2023	30	27/03/2023	0%
1.11	Finalisation	27/03/2023	30	05/05/2023	0%



Détails du projet	
<b>Groupe de Travail</b>	Prise en charge intégrée chimiothérapie/immunothérapie/thérapeutiques ciblées, chirurgie dans les maladies localement avancées et métastatiques
<b>Responsables</b>	Pierre Falcoz & Marco Alfano
<b>Jours ouvrés uniquement</b>	OUI
<b>Date de début</b>	01/05/2021
<b>Commentaires</b>	
<b>Jours ouvrés uniquement</b>	OUI
<b>Date de début</b>	01/05/2021
<b>Commentaires</b>	

Chapitre	Tâches	Date de début	Durée	Date de fin	Réalisé
1.1	Analyse de la littérature : Etat des lieux sur la prise en charge de la maladie localement avancé	01/05/2021	14	20/05/2021	0%
1.2	Analyse de la littérature : Etat des lieux sur la prise en charge de la maladie Oligo métastatique	20/05/2021	14	08/06/2021	0%
1.3	Réflexions sur les mesure de outcome: intervalles libres de maladie, de traitements, de traitements systémiques, etc..	09/06/2021	14	28/06/2021	0%
1.4	Analyse de la base Epithor: Outcome à court et à long terme des maladies localement avancées / métastatiques	28/06/2021	60	17/09/2021	0%
1.6	Analyse de la base nationale PMSI: ré hospitalisations pour traitements systémiques ou pour radiothérapie des patients avec antécédents de chirurgie d'exérèse	17/09/2021	120	03/03/2022	0%
1.7	Analyse de la base nationale SNIRAM: parcours global à court et à long terme du patient opéré de CBPNPC et nécessitant un re traitement; analyse des couts sanitaires et sociaux.	03/03/2022	120	17/08/2022	0%
1.8	Réflexions sur les propositions d'essais et leur méthodologie	17/08/2022	30	27/09/2022	0%
1.9	Rédaction	27/09/2022	90	30/01/2023	0%
1.10	Relecture	30/01/2023	30	10/03/2023	0%
1.11	Finalisation	10/03/2023	30	20/04/2023	0%



Détails du projet	
<b>Groupe de Travail</b>	Prise en charge intégrée chimiothérapie/immunothérapie/thérapeutiques ciblées, chirurgie dans les maladies localement avancées et métastatiques
<b>Responsables</b>	Pierre Falcoz & Marco Alfano
<b>Jours ouvrés uniquement</b>	OUI
<b>Date de début</b>	01/05/2021
<b>Commentaires</b>	
<b>Jours ouvrés uniquement</b>	OUI
<b>Date de début</b>	01/05/2021
<b>Commentaires</b>	

Chapitre	Tâches	Date de début	Durée	Date de fin	Réalisé
1.1	Analyse de la littérature : Etat des lieux sur la prise en charge de la maladie localement avancé	01/05/2021	14	20/05/2021	0%
1.2	Analyse de la littérature : Etat des lieux sur la prise en charge de la maladie Oligo métastatique	20/05/2021	14	08/06/2021	0%
1.3	Réflexions sur les mesure de outcome: intervalles libres de maladie, de traitements, de traitements systémiques, etc..	09/06/2021	14	28/06/2021	0%
1.4	Analyse de la base Epithor: Outcome à court et à long terme des maladies localement avancées / métastatiques	28/06/2021	60	17/09/2021	0%
1.6	Analyse de la base nationale PMSI: ré hospitalisations pour traitements systémiques ou pour radiothérapie des patients avec antécédents de chirurgie d'exérèse	17/09/2021	120	03/03/2022	0%
1.7	Analyse de la base nationale SNIRAM: parcours global à court et à long terme du patient opéré de CBPNPC et nécessitant un re traitement; analyse des couts sanitaires et sociaux.	03/03/2022	120	17/08/2022	0%
1.8	Réflexions sur les propositions d'essais et leur méthodologie	17/08/2022	30	27/09/2022	0%
1.9	Rédaction	27/09/2022	90	30/01/2023	0%
1.10	Relecture	30/01/2023	30	10/03/2023	0%
1.11	Finalisation	10/03/2023	30	20/04/2023	0%

