



**HAL**  
open science

## Caractéristiques des cancers broncho-pulmonaires des patients âgés de trente ans ou moins : étude de 39 cas

Agathe Ducrocq

► **To cite this version:**

Agathe Ducrocq. Caractéristiques des cancers broncho-pulmonaires des patients âgés de trente ans ou moins : étude de 39 cas. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01462959

**HAL Id: dumas-01462959**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01462959>**

Submitted on 9 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2016

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 2016

Par

*DUCROCQ AGATHE*

Née le 23 Janvier 1988 à Lille

***Caractéristiques***  
***des cancers broncho-pulmonaires***  
***des patients âgés de trente ans ou moins :***  
***étude de 39 cas.***

**PRESIDENT DU JURY :** Professeur JF. MUIR  
**DIRECTEUR DE THESE :** Professeur L. THIBERVILLE  
**MEMBRES DU JURY :** Professeur A. CUVELIER  
Docteur D. PAILLOTIN  
Docteur S. BOTA

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Pierre FREGER**

**ASSESEURS :** **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel <b>MARION-LETELLIER</b>	UFR	Physiologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine <b>RONDANINO</b>	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b>	Statistiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie
----------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Hanane <b>GASMI</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

<b>Mme Cécile BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
<b>Mr Thierry BESSON</b>	Chimie thérapeutique
<b>Mr Roland CAPRON</b>	Biophysique
<b>Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
<b>Mme Elisabeth CHOSSON</b>	Botanique
<b>Mr Jean-Jacques BONNET</b>	Pharmacodynamie
<b>Mme Isabelle DUBUS</b>	Biochimie
<b>Mr Loïc FAVENNEC</b>	Parasitologie
<b>Mr Michel GUERBET</b>	Toxicologie
<b>Mr François ESTOUR</b>	Chimie organique
<b>Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
<b>Mme Martine PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
<b>Mme Elisabeth SEGUIN</b>	Pharmacognosie
<b>Mr Mohamed SKIBA</b>	Pharmacie galénique
<b>Mr Rémi VARIN</b>	Pharmacie clinique
<b>Mr Philippe VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

**PROFESSEURS**

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 1079)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du*

*Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Jean-François Muir,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour votre pédagogie au lit du patient. Cela m'a énormément appris et je retiendrai que tout émoussement du cul de sac diaphragmatique doit être ponctionné parce que nous ne sommes pas interne de santé publique. Et enfin merci pour vos « histoires de chasse » qui égayaient les RCP et les visites. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

## **A mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Luc Thiberville,**

Vous me faites l'honneur de m'avoir proposé ce sujet passionnant et d'actualité et de m'avoir fait confiance. Merci de m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre patience et votre écoute. Merci de m'accueillir dans votre service durant mon internat et pour les années à venir. Je dois juste vous avouer quelque chose... Je n'aime pas les rillettes.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Aux membres de mon jury

## **A Monsieur le Professeur Antoine Cuvelier,**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci de m'avoir aidée avec beaucoup d'énergie pour mon mémoire de DES de pneumologie. Merci pour votre enseignement tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

## **Au Docteur Dominique Paillotin,**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci pour votre professionnalisme et votre gentillesse avec lesquels vous m'avez enseigné l'oncologie thoracique sur le terrain. Merci pour votre bienveillance. J'ai beaucoup apprécié travailler et apprendre avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

## **Au Docteur Suzanna Bota,**

Merci de juger mon travail de thèse. Merci pour ton énergie, ta bonne humeur, ta disponibilité et ta gentillesse. Merci de m'avoir transmis ta passion pour l'oncologie thoracique. Merci pour ton humanisme et ta sensibilité. Je suis ravie de travailler deux ans de plus à tes côtés. Sois assuré de tout mon respect et mon estime.

Parce que je n'aurai jamais d'Oscar, c'est le moment de remercier tout le monde.  
Encore désolée à ceux que j'ai oubliés

### **A ma famille ;**

Momette la meilleure. Merci de m'avoir encouragée pendant toutes ses longues années d'études. Merci d'être si apaisante et si forte. Merci d'être la meilleure des mamans (désolée pour les autres elle est prise)

Merci Nenette pour avoir toujours été la petite sœur parfaite qui fait mieux que sa grande sœur, mais au fond, nous savons toutes les deux que c'est toi qui as le plus mauvais caractère ☺ Merci pour tout nos délires, toutes nos conversations pendant des heures et désolée encore quand je te laissais en plan alors que tu avais préparé le stand de la marchande.

Super Martin (je m'en souviens), dis pardon au carrelage. Merci pour tous ces moments à faire les fous dans la cuisine. Merci pour ces longues conversations sur skype. Et d'ailleurs j'ai trouvé la définition de geek : « Le geek est un homme jeune, voire un ado, qui passe la majeure partie de son temps sur un ordinateur ». ☺

Mamie et Dadou, les plus jeunes des grands-parents, c'est votre petite fille préférée qui vous parle. Merci de me supporter depuis 28 ans. Merci pour ces beaux voyages. Merci pour cette belle famille que vous avez faites.

A tout le clan, d'abord les jeunes, Thomas, Mamat les globes trotteurs, Juju et Maxime les parigos merci pour tous ces bons moments partagés.

Puis les plus vieux, Rico et Brigitte, merci pour votre accueil toujours chaleureux. Merci d'être l'homme qui sait tout faire et tout réparer. Merci à Brigitte de nous le prêter. Merci pour les deux couches purées et les langues de bœufs. Tchy tchy

A Nine et Patrice, merci pour toutes ses belles photos lors des réunions de famille. Malgré la distance merci d'être toujours proches.

A Jacques, merci pour nos conversations du dimanche midi. Merci de rendre heureuse Momette.

Titine, merci de m'avoir encouragée depuis le début et de m'avoir soutenue. Merci pour nos conversations autour d'un café.

Mireille et Michel, merci de m'avoir accueilli chez vous qu'en j'étais en stage à Valenciennes. Morgane, Margaux et Quentin, à très vite j'espère.

Merci à mes beaux parents pour l'accueil que vous m'offrez ce qui m'a fait immédiatement me sentir comme chez moi. Merci pour votre sympathie. Merci Marion pour ta gentillesse et tes encouragements. A toi maintenant de faire ton rapport de stage. Merci à Corinne et Christophe, à Victoire et Constance, pour tous ces bons moments partagés.

### **A mes amis, mes copains**

Les filles, toujours là pour une nouvelle étape de ma vie

Tif merci d'être là depuis 18 ans. Merci d'avoir grandi avec moi et de me supporter encore. Merci de m'aimer tel que je suis. Moi je t'aime comme tu es, calme et timide à l'extérieure et déjantée à l'intérieure.

Chachou, merci pour toutes ces aventures partagées depuis le lycée. A tous ces voyages qui nous ont forgées. Toujours là pour les bons et les moins bons moments.

Le prochain docteur c'est toi !

Oliv merci pour ta joie de vivre. Merci d'être la depuis si longtemps. Je te le redis mais tu serais mon binôme dans pékin express sans aucun doute. Merci d'être toujours force de proposition, avec toi on ne s'ennuie jamais.

Aux Maries (ha ha pas de jalouses) à cette rencontre et à cette amitié précieuse.

Marie bel, ce fut rapidement le coup de foudre entre nous... Merci pour toutes ces conversations à refaire le monde. Merci pour tous ses fous rires. Merci pour tous ces jogging que nous ne ferons jamais ensemble. Et enfin merci pour tous ces stages passés ensemble. Si j'ai un avis j'appelle le docteur Bellefleur sans hésiter.

Marie Lhot, merci pour ta gentillesse sans faille (tu me donnerais buddy si vraiment je te le demandais gentiment) et ta joie de vivre. Merci d'être mon coach forme. Merci d'être là pour tous les bons moments passés mais aussi d'être la quand c'est plus dure. Merci de toujours m'encourager.

Quatres lignes toutes les deux. Parfait...A notre prochain voyage, notre prochain repas, notre prochain verre.

Eric, bien plus que le garçon de première S qui débarque avec son pantalon kaki trop court. Merci pour la première année de médecine. Merci pour toutes ces supers soirées. Merci pour tous ses fous rires. Merci pour ton humour. Merci pour ton intelligence. Merci d'être toujours présent. « Chaque difficulté rencontrée doit être l'occasion d'un nouveau progrès » Pierre de Coubertin.

Ines, merci pour ta bonne humeur communicative, ton hospitalité et ta gentillesse

Cyrilou, l'homme aux voitures. Merci pour tous ses bons plats et ses bons gâteaux. Merci pour tous les bons moments partagés. Malgré tous nos efforts, nous n'avons pas réussi à faire de toi un mauvais mec. Ne change pas et vivement le prochain concert de bugle.

Sophie, amie pour la vie depuis le CP malgré la distance. Rien ne change.

Marine merci pour tous ces souvenirs. Merci d'être aussi simple à vivre et aussi compliquée à la fois. On seras toujours présentes l'une pour l'autre malgré la distance.

Fla merci pour ton sens de l'humour et ta joie de vivre.

Mat merci de toujours continuer de m'appeler même quand je ne donne pas de news. Merci pour notre amitié.

A Greg power et Buddy, merci de m'avoir accueilli chez vous comme une reine. Merci d'être toujours à la cool et de débarrasser les couverts du lave vaisselles.

A Paulo merci pour ce merveilleux accent qui met de bonne humeur

A Thibault et Octave, les beaux gosses du 59. Merci de toujours me charrier, n'arrêtez pas j'adore.

Lydian et Elodie, à cette belle rencontre corso-bourguignonne à la sauce normande. Toujours un réel plaisir de partager du temps avec vous. A bientôt à Lille !

Julien et Noémie, merci pour votre coolitude. Merci Julien pour les bières partagés aux trois pièces et merci de me voler mon mec. Noémie merci de nous sortir à Paris.

A toute la team du ski, merci pour ces deux sessions de folie. Vivement les prochaines au complet :

Marie merci pour ton esprit et pour ton rire communicatif. Merci pour ces repas parisiens. Guigui merci pour toute cette énergie et toutes ces chorégraphies.

Marion merci pour la tartiflette, Jojo notre cinéaste préféré, à bientôt pour le repas des mamans.

Quentin el diablo, merci de nous avoir rincé au ski. Chti power.

Edouard merci pour ta motivation et l'envie de toujours réunir tout le monde

Les frères Selims, merci Marc de m'avoir appris qu'on pouvait avoir la classe avec un bonnet, merci Jean de m'avoir appris qu'on pouvait être anesthésiste et sympa.

### **A la pneumo,**

Je voulais remercier toutes ces belles rencontres qui font que je suis contente d'aller travailler le matin.

Dans l'ordre d'apparition :

Ma promo de co interne Marie, Claire et ton grain de folie, Déborah et ton professionnalisme, Gurvan et ses légumes, Paris et ton gangnam style. Ce premier jour autours d'une coupe de champagne à coté de l'amphi Lecat restera gravé dans ma mémoire. Merci pour ces restos du premiers semestres lorsque j'étais déracinée. Merci de votre disponibilité lorsque j'en ai besoin.

Mes premiers co internes, autant dire mes parents de la pneumo Marion, Maxime, et Ludo le papa

Marion je retiendrai que « Tout est faisable ». Merci pour ton dynamisme.

Maxime je retiendrai que « tu as grossi depuis que tu es à Rouen, non ? ». Merci pour ton humour.

Ludo je retiendrai que « Nous sommes tous des pions » Merci pour ta patience lors du premier semestre et tout le long de mon internat. Merci pour ta bienveillance et enfin merci pour ta confiance et de m'avoir confié tes patients cet été.

Narjes, je retiendrai que « un baklava c'est aussi calorique qu'une baguette » Merci pour ta gentillesse et ton sourire.

Ma première chef de clinique, Hélène. Je retiendrai « Ne t'inquiète pas un patient c'est solide ! » Merci pour ta disponibilité et ta volonté de partager tes connaissances.

A toute l'équipe de CHN, Dr Dominique et son charisme, Mathieu et ses baskets de MCU, Samy et son gros fibro, Stephanie Pramil et sa gentillesse, Guillaume Mahay et son peak flow.

Merci à Julie pour ton enseignement en onco tout au long de mon internat. Merci pour Scrub. Merci pour les bons moments à Chicago.

Merci aux infirmières et aides soignantes et plus particulièrement à l'équipe d'HDJ : Camille, Virginie, Angélique, Delphine. Un bonheur de travailler (et de rigoler) avec vous. A bientôt pour d'autres poulets frites.

Un énorme merci à l'équipe de fibroscopie. Emilie et Nathalie merci de m'avoir fait découvrir qu'il existait des boites de nuit pour les plus de cinquante ans.

Et puis le deuxième semestre...

L'air pur de Bois Guillaume,

Merci à Anne ma deuxième chef de Clinique pour son humour et ses connaissances. J'ai beaucoup appris à ton contact.

Merci à Catherine pour ta bonne humeur et de m'avoir encadrer au P2. J'en garde un super souvenir.

Merci à toutes les équipes paramédicales et les secrétaires de BG.

Merci Giovanni et Anais pour votre enthousiasme.

Un gros BIG UP à l'équipe HDJ, Marie, Adeline, Kati, Rémi, Antoine et Céline. De supers souvenirs. Travailler en s'amusant c'est tellement mieux. Merci de m'avoir si bien chouchoutée. Spéciale dédicace à Adeline, une vrai mère qui réhydrate ses enfants au coca ;)

Et puis, voyage en terre inconnue à le Havre Beach.

De belles rencontres. Merci à Marion pour sa bonne humeur. Non mais en vrai parfois tu n'es pas contente ? Merci à Ariane, pour son coté commère que j'adore. Merci à Guedon pour rigoler à mes blagues.

Ensuite il y' a eu Dieppe.

Bienvenue en réa. L'équipe de cointernes qui déchire ! Merci à Fromer et ses chansons de la reine des neiges, merci à Barege et la meilleure bataille d'eau de ma vie, merci à Guillaume et ses pets dans notre bureau, merci Véro et ses anti-corps, merci à Raphik. Merci à toutes l'équipes médicales. A vos caractères bien trempés et tellement différents. Merci de m'avoir enseigné les bases de la réanimation. Merci à toutes l'équipes paramédicales pour leurs gentillesse. Merci pour ses bons repas du dimanche et de Noel. Le stage avec les plus de phrases mythiques. D'ailleurs qui a vu madame A... aujourd'hui ?

A ce sixième semestre et ses cointernes...

A Sophie et son humour...humm...douteux par moment. Ha ha tu rougis !! Merci pour ta bonne humeur communicative.

A Diane et son énergie débordante. Sport, travaux, pneumo. Une warrior.

Merci les filles pour mes 28 ans ! soirée mémorable et playlist de folie

A Samuel et son GROS IPHONE. Rien n'est compliqué avec toi, travailler et faire la fête. Un bonheur.

A Elise et ses biscottes. Pas si calme qu'elle en ait l'air. Merci pour ta douceur.

A Amira et ses visites super enrichissantes.

A Mona, la piplette. Merci pour ta bienveillance et ta sensibilité avec laquelle tu exerces la pneumologie. Merci pour ses débriefs. Merci pour tes conseils.

Septième semestre en radiothérapie.

Merci à Simon, toujours présent pour aider. Merci à Mathilde, un réel plaisir d'avoir travaillé avec toi et très enrichissant. Merci à Julien, grâce à toi je suis devenu super forte en laser game. Merci à Romain et l'organisation de son voyage au Japon qui m'a fait voyager par procuration. Merci à Anne, pour ton perfectionnisme et ta gentillesse. Je t'attends avec impatience en pneumo. Merci à Nicolas et son chat de Schrodinger.

Merci à Laureline d'avoir eu la patience d'essayer de m'enseigner les bases de la radiothérapie. Le contournage ce n'est pas trop mon truc, désolée.  
Merci à Sébastien de m'avoir appris à faire un beau PowerPoint avec des belles captures d'écran. A bientôt en RCP.

Pour terminer en beauté, l'USIR  
Elise, merci pour ton enseignement tout au long de la journée et toujours de bonne humeur. Merci pour ton caractère et ta franchise. Merci pour ton dynamisme et ta conviction. Merci de nous appeler « bichettes »  
Camille, merci pour ta douceur et ton calme apaisant.  
Carlos merci pour ton écoute et ton partage.

Merci à tous les internes de pneumo.

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidé pour la réalisation de cette thèse et notamment merci au Professeur Scherpereel et au Professeur Lafitte pour leur aide concernant les patients de Lille et pour les articles. Un grand merci au Docteur Gervais pour sa disponibilité. Enfin un énorme merci au Docteur Dansin pour son accueil.

**Le meilleur pour la fin**, merci à Antoine pour tout...

Pour m'avoir soutenu tout au long de mes études. Merci pour cette D4 où je t'empêchais de réviser et merci pour ce premier semestre où tu m'as tellement soutenu.  
Pour ton amour, pour nos soirées canap-DVD, pour nos voyages, pour nos ballades. Merci pour ces délicieux repas (mais non ce n'est pas canard). Merci d'être présent aux quotidiens où les autres ont le droit à la version souriante et toi à la version fatiguée et de mauvaise humeur. Merci de toujours m'encourager et d'avoir confiance en moi.  
Tu es mon pilier et ma famille. Merci d'être toi.

# SOMMAIRE

<b>Abréviations .....</b>	<b>20</b>
<b>Figures .....</b>	<b>21</b>
<b>Tableaux.....</b>	<b>22</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>23</b>
<b>Première Partie.....</b>	<b>24</b>
<b>1. Epidémiologie des cancers broncho-pulmonaires .....</b>	<b>24</b>
<b>1.1 Fréquence des cancers broncho-pulmonaires .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2 Classification histologique .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3 Facteurs de risques.....</b>	<b>27</b>
<b>2 Cancer broncho-pulmonaire chez le sujet jeune .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Qu'est ce qu'un sujet jeune dans le cancer broncho-pulmonaire ?</b>	<b>28</b>
<b>2.2 Fréquence des cancers broncho-pulmonaire chez les sujets jeunes</b>	<b>29</b>
<b>2.3 Caractéristiques cliniques.....</b>	<b>33</b>
<b>3 Altération moléculaire oncogénique.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Oncogenèse.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Drivers oncogéniques.....</b>	<b>36</b>
3.2.1 Récepteurs HER .....	36
3.2.2 KRAS.....	38
3.2.3 ALK.....	38
3.2.4 BRAF .....	39
3.2.5 ROS1 .....	39
3.2.6 MET.....	39
<b>3.3 Principes de traitement .....</b>	<b>40</b>
<b>3.4 Place de ces drivers oncogéniques chez les sujets jeunes .....</b>	<b>41</b>
<b>DEUXIEME PARTIE.....</b>	<b>45</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>45</b>
<b>2. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>46</b>
<b>2.1 Critères de sélection des patients .....</b>	<b>46</b>
2.1.1 Critères d'exclusions .....	46
<b>2.2 Recueil.....</b>	<b>46</b>
<b>2.3 Biologie moléculaire.....</b>	<b>48</b>
<b>2.4 Analyses statistiques.....</b>	<b>48</b>
<b>3 Résultats.....</b>	<b>49</b>

<b>3.3</b>	<b>Caractéristiques de la population étudiée</b> .....	<b>49</b>
3.3.1	Antécédents néoplasiques personnels et familiaux .....	49
3.3.2	Facteurs de risques .....	51
3.3.3	Symptomatologie révélatrice .....	51
3.3.4	Histologie .....	53
3.3.5	Analyse moléculaire .....	53
3.3.6	Stadification tumorale au diagnostic .....	55
3.3.7	Comparaison des caractéristiques de la maladie entre les patients avec et sans altération moléculaire .....	56
<b>3.4</b>	<b>Evolution tumorale</b> .....	<b>58</b>
<b>3.5</b>	<b>Survie</b> .....	<b>58</b>
<b>3.6</b>	<b>Prise en charge thérapeutique (tableau N°9)</b> .....	<b>59</b>
3.6.1	Traitements de première ligne (Figure n°18) .....	63
3.6.2	Traitements de deuxième ligne .....	64
3.6.3	Traitements de troisième ligne et ultérieures .....	65
3.6.4	Autres traitements .....	65
<b>3.7</b>	<b>Réponse au traitement</b> .....	<b>65</b>
<b>4</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>68</b>
<b>4.3</b>	<b>Population de notre étude</b> .....	<b>68</b>
4.3.1	Caractéristiques démographiques .....	68
4.3.2	Les facteurs de risque .....	69
<b>4.4</b>	<b>Caractéristiques de la maladie</b> .....	<b>70</b>
<b>4.5</b>	<b>Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic</b> .....	<b>71</b>
<b>4.6</b>	<b>Biologie moléculaire</b> .....	<b>71</b>
<b>4.7</b>	<b>Données de survie</b> .....	<b>73</b>
<b>4.8</b>	<b>Forces et limites de l'étude</b> .....	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>74</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>75</b>

# Abréviations

ADK : Adénocarcinome

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

Bio. Mol : Biologie Moléculaire

CBNF : Carcinome Bronchique du Non Fumeur

CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules

CNEGC : Carcinome Neuroendocrine à Grandes Cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DIM : Département d'Information Médicales

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EPI : Carcinome Epidermoïde

Histo : Histologie

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptors

INCa Institut National du Cancer

Indiff. : Carcinome indifférencié

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

PA : Paquet-année

PS : Performance Status

TKI : Thyrosine Kinase Inhibitor

TTT : Traitement

# Figures

<u>Figure 1</u> : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe entre 1980 et 2012 .....	25
<u>Figure 2</u> : Taux standardisés à la population mondiale de mortalité par cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM entre 2005 et 2009.....	26
<u>Figure 3</u> : Incidence du cancer du poumon par classe d'âge et par sexe en France en 2012 .....	29
<u>Figure 4</u> : Mortalité lié au cancer pulmonaire en fonction de la classe d'âge .....	30
<u>Figure 5</u> : Prévalence du cancer broncho-pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe (a: homme ; b: femme) entre 1954 et 1998 .....	31
<u>Figure 6</u> : Evolution du taux de mortalité spécifique du cancer du poumon selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine par période quinquennale depuis 1985-89.....	32
<u>Figure 7</u> : Fréquences des altérations génétiques en France dans le cancer broncho-pulmonaire .....	35
<u>Figure 8</u> : Récepteurs HER 1, 2, 3 et 4 avec leur ligands extracellulaires respectifs et les deux voies de signalisations principales intracellulaires activées après dimérisation des récepteurs et phosphorylation des tyrosines kinases .....	37
<u>Figure 9</u> : Evolution de la survie globale en fonction de l'évolution de la thérapeutique ....	40
<u>Figure 10</u> : Comparaison schématique des fréquences de mutation de certains biomarqueurs en fonction du statut tabagique .....	41
<u>Figure 11</u> : Statut mutationnel EGFR chez les patients non fumeurs atteint d'adénocarcinome, en fonction de l'âge et du sexe .....	43
<u>Figure 12</u> : Survie globale des patients EGFR muté au EGFR sauvage en fonction de leur âge (A) moins de 40 ans (B) 41-60 ans (C) 61-80 ans (D) plus de 80 ans .....	44
<u>Figure 13</u> : Antécédents néoplasiques personnels et familiaux.....	50
<u>Figure 14</u> : Altérations génétiques de vingt patients de trente ans ou moins .....	54
<u>Figure 15</u> : Localisation des métastases au moment du diagnostic .....	56
<u>Figure 16</u> : Courbe de survie pour l'ensemble des patients, tous stades confondus.....	58
<u>Figure 17</u> : Courbe de survie de (A) les patients avec une altération moléculaire et (B) les patients sans altération moléculaire.....	59
<u>Figure 18</u> : Traitement de première ligne .....	64
<u>Figure 19</u> : Réponse au traitement de première ligne, chez les patients ayant une altération moléculaire .....	66
<u>Figure 20</u> : Réponse au traitement de première ligne, chez les patients sans altération moléculaire .....	67
<u>Figure 21</u> : Evolution du taux de mortalité spécifique du cancer du poumon selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine par période quinquennale depuis 1985-89.....	69

## Tableaux

<u>Tableau 1</u> : Etat des lieux de la littérature concernant les anomalies moléculaires des cancers broncho-pulmonaires chez les patients jeunes.....	42
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques cliniques des 39 patients.....	49
<u>Tableau 3</u> : Symptômes ayant motivés la première consultation.....	52
<u>Tableau 4</u> : Symptômes présents lors du diagnostic.....	52
<u>Tableau 5</u> : Répartition des différentes histologies.....	53
<u>Tableau 6</u> : Stadification tumorale au diagnostic des carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules des patients $\leq$ à 30 ans.....	55
<u>Tableau 7</u> : Répartition de l'envahissement ganglionnaire.....	55
<u>Tableau 8</u> : Comparaison des caractéristiques de la maladie entre les patients avec et sans altération moléculaire.....	57
<u>Tableau 9</u> : Traitements des 39 patients.....	55

## Résumé

**INTRODUCTION :** Que ce soit en France ou dans le monde, le cancer pulmonaire reste la première cause de mortalité par cancer. La majorité des néoplasies pulmonaires survient entre 50 et 75 ans. Le cancer broncho-pulmonaire des patients âgés de trente ans ou moins est une pathologie rare avec une incidence de 0,5 % en France en 2012.

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques des cancers pulmonaires des sujets âgés de 30 ans ou moins au moment du diagnostic.

**MATERIEL ET METHODES :** Les caractéristiques démographiques, histologiques, moléculaires et thérapeutiques des cancers broncho-pulmonaire primitif tous stades confondus ont été relevés. Le recueil était rétrospectif au CHU de Lille, Amiens, Rouen et dans les Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer de Lille et de Caen.

**RESULTATS :** Trente-neufs patients ont été inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 1976 et le 31 juillet 2016. Il s'agissait d'une majorité d'hommes (64%), fumeurs ou ayant fumés (56,4%). Les adénocarcinomes (51,3%) et les maladies de stade IV (65,8%) étaient prédominants. La toux et la dyspnée sont les deux symptômes les plus fréquemment retrouvés. Le temps entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était en moyenne de  $99,3 \pm 99,0$  jours. Dans 95% des cas, les patients étaient en *performance status* 0 ou 1.

Vingt patients ont eu une recherche d'altération moléculaire qui a été retrouvée chez 50 % des patients. Il s'agissait dans la moitié des cas d'un réarrangement de ALK. Les patients avec une altération moléculaire avaient plus d'antécédents personnels de néoplasies, de tuberculoses ou de maladies auto-immunes ( $p=0,03$ ). La médiane de survie était de 9,1 mois tous stades confondus.

**CONCLUSION :** Le réarrangement de ALK est l'altération moléculaire la plus fréquente chez les cancers broncho-pulmonaires primitifs des sujets de moins de trente ans. Les thérapies ciblées adaptées pourraient améliorer le taux de réponse tumorale et augmenter la survie globale dans cette population.

# Première Partie

## 1. Epidémiologie des cancers broncho-pulmonaires

### 1.1 Fréquence des cancers broncho-pulmonaires

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la première cause de mortalité d'origine néoplasique dans le monde que ce soit dans les pays développés ou émergents. En 2008, plus de 1,6 millions de nouveaux cas étaient diagnostiqués dans le monde. Ceci représente 13% de l'ensemble des diagnostics de cancer cette année là. Cette même année, près de 1,4 millions de personnes sont décédées du cancer pulmonaire représentant 18% des décès par cancer.(1)

En Europe, il reste la première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus.(2)

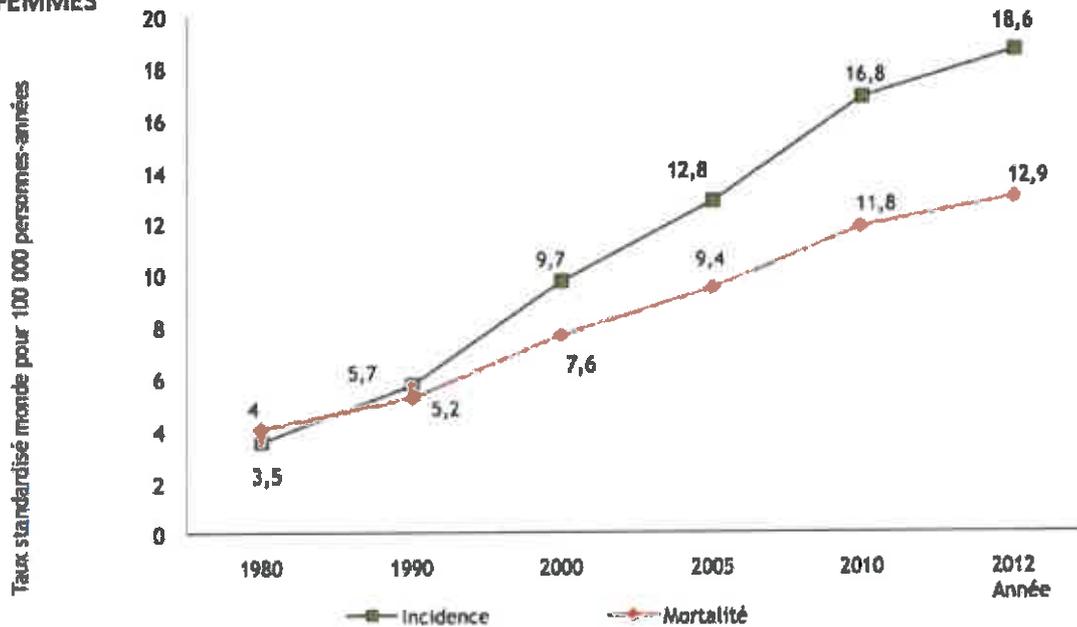
En France, l'incidence du cancer du poumon se situe au 4ème rang des cancers, tous sexes confondus après le cancer du sein, de la prostate et colo-rectal. En 2012, 39 495 nouveaux cas ont été recensés.

- Chez l'homme, il se place au deuxième rang des cancers masculins avec 28 211 nouveaux cas.
- Chez la femme, il est au troisième rang avec 11 284 nouveaux cas.

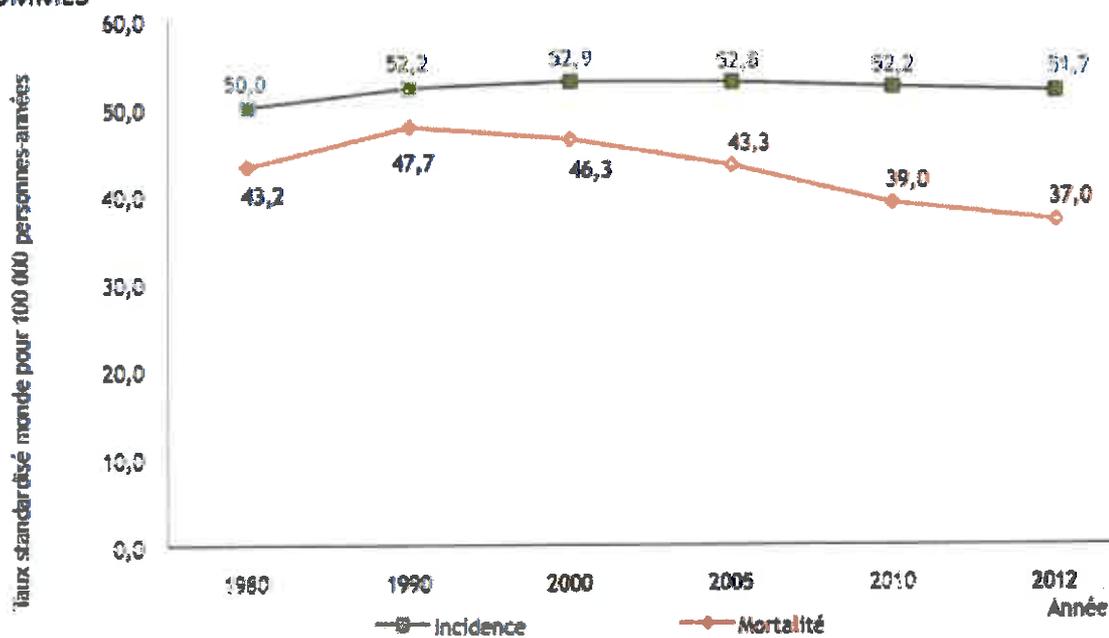
Il reste cependant le cancer le plus meurtrier tous sexes confondus avec 29 949 décès en 2012 (21 326 hommes et 8 623 femmes) (3). Sa survie globale à 5 ans tous stades confondus est de 14% (3).

Chez l'homme, l'incidence est quasiment stable depuis 1980 avec une diminution de la mortalité depuis 1990. Chez la femme, on observe la tendance inverse avec un taux d'incidence standardisé qui croît de 5,3 % par an entre 1980 et 2012 (Figure n°1). De façon semblable, sa mortalité augmente de 3,7% en moyenne par an depuis 1980. Ceci s'explique principalement par l'apparition et l'augmentation du tabagisme féminin (3).

### FEMMES



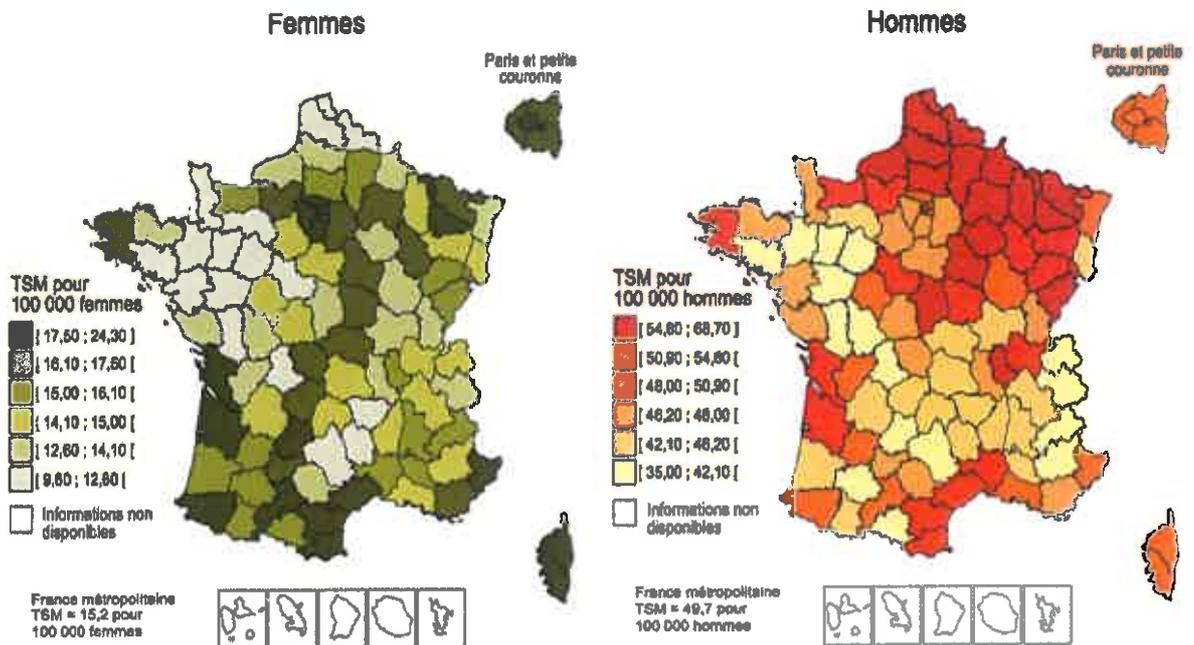
### HOMMES



**Figure 1 :** Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon selon le sexe entre 1980 et 2012  
D'après INCa (3)

Le cancer broncho-pulmonaire pourrait devenir la première cause de décès par cancer chez la femme, dépassant le cancer du sein (4). C'est déjà le cas aux Etats-Unis depuis 1987, où le tabagisme féminin s'est développé plus tôt qu'en France (5).

En France, les Hauts de France et la Normandie concentrent un nombre important de nouveaux cas avec une mortalité élevée. Ceci est surtout marqué chez l'homme (Figure n°2) (3).



Source: [Colonna M, à paraître]. Infographie: INCa 2014

**Figure 2:** Taux standardisés à la population mondiale de mortalité par cancer du poumon à l'échelle départementale en France métropolitaine et dans les DOM entre 2005 et 2009. D'après INCa (3)

## 1.2 Classification histologique

La plupart des cancers du poumon sont des carcinomes (les autres types histologiques représentent moins de 1 % des cas). Ces carcinomes se développent à partir de l'épithélium bronchique ou des alvéoles pulmonaires (6). Les cancers du poumon sont classés en deux grandes catégories : les carcinomes non-à petites cellules (CBNPC) qui dérivent des cellules épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire, et les carcinomes dits « à petites cellules ». Les CBNPC représentent 80 % des cas, et peuvent adopter une architecture

épidermoïde (carcinome épidermoïde), glandulaire (adénocarcinome) ou indifférenciée, selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique. Le carcinome épidermoïde se développe à partir de l'épithélium bronchique pseudo-stratifié cilié trachéale et des bronches segmentaires. La transformation des pneumocytes de type I et II donnerait naissance aux adénocarcinomes (6).

L'augmentation actuelle de l'incidence globale des cancers broncho-pulmonaires est principalement liée à une augmentation des adénocarcinomes pulmonaires. En 10 ans ils sont devenus le type histo-pathologique le plus fréquent (45% des cas en 2010 versus 29% en 2000) aux dépens des carcinomes épidermoïdes (7).

Cette évolution est due à plusieurs facteurs : premièrement la classification anatomopathologique a changé faisant classer en adénocarcinome des cancers préalablement rangés en carcinome indifférencié à grandes cellules. Deuxièmement, dans les années 80, les méthodes diagnostiques des tumeurs périphériques se sont améliorées, augmentant l'incidence d'adénocarcinome broncho-pulmonaires, qui sont majoritairement périphérique (5). Enfin, la raison principale reste la modification du tabagisme. En effet, depuis les années 1950, la composition des cigarettes s'est modifiée avec l'utilisation du tabac blond moins chargé en nicotine ainsi que l'utilisation de filtres. Ces cigarettes entraînent donc une inhalation plus profonde de la fumée de tabac, atteignant les bronchioles et alvéoles (8). De plus, les cigarettes contiennent plus de nitrosamines, dont le rôle dans la carcinogénèse des adénocarcinomes serait important (9).

### 1.3 Facteurs de risques

Il est établi depuis les années 50 que le tabac est le facteur de risque principal, attribuable dans 80 à 90% des cancers pulmonaires (1). La durée du tabagisme, la quantité cumulée et le type de tabac fumé ont un impact sur le risque de développer un cancer du poumon. L'exposition passive à la fumée de tabac augmente le risque de 20 à 30% de développer un cancer pulmonaire chez les conjoints de fumeurs (10). Le bénéfice du sevrage tabagique existe quel que soit l'âge de l'arrêt. Il existe une latence de 10 à 20 ans entre l'exposition et la survenue du cancer bronchique. Néanmoins, seuls 10% à 15% des fumeurs développent un cancer du poumon. Ceci laisse sous-entendre l'existence d'un polymorphisme génétique modifiant le risque de développer un cancer pulmonaire pour une même exposition aux carcinogènes (11).

Les autres facteurs de risque sont :

- Les toxiques inhalés
- les polluants professionnels (l'amiante, la silice, le nickel et le chrome ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- les polluants domestiques (huile de cuisson, combustibles solides utilisés pour la

- cuisine ou le chauffage, exposition au radon environnemental)
- les polluants atmosphériques
- les antécédents personnels et familiaux

Quatre vingt pourcents des cancers pulmonaires sont liés au tabac. Le reste serait une entité à part entière : le carcinome bronchique du non fumeur (CBNF). Il représenterait environ 300 000 décès par an dans le monde (12). Il est quatre fois plus fréquent en Asie. En 2010, l'enquête KBP du collège des hôpitaux généraux français retrouvait une prévalence de CBNF à 4,7 % chez les hommes et 34,2 % chez les femmes (13). Les adénocarcinomes sont plus fréquents. En France, il est plus important chez le sujet âgés de plus de 70 ans alors qu'en Asie il apparaît à un âge plus précoce (12).

## **2 Cancer broncho-pulmonaire chez le sujet jeune**

### **2.1 Qu'est ce qu'un sujet jeune dans le cancer broncho-pulmonaire ?**

En France, l'âge moyen du diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (3).

Les études sur les sujets jeunes sont hétérogènes. Plusieurs limites d'âge ont été utilisées. Les principales sont 50 ans, 45 ans ou 40 ans.

Comme vu précédemment le tabac est le facteur de risque principal des cancers broncho-pulmonaires avec une latence de 10 à 20 ans.

Les fumeurs sont moins nombreux chez les patients de 40 ans ou moins développant un cancer pulmonaire par rapport aux plus de 40 ans (14-17).

Pour autant la tranche d'âge 30-40 ans comprend des sujets ayant débuté leur tabagisme très tôt pouvant développer un cancer pulmonaire 10 ans plus tard, tabac induit.

Pour s'affranchir de ce biais, quelques rares études ont étudiés les cancers pulmonaires des moins de 30 ans (18-21).

Trente ans pourrait donc définir les sujets jeunes à très jeunes.

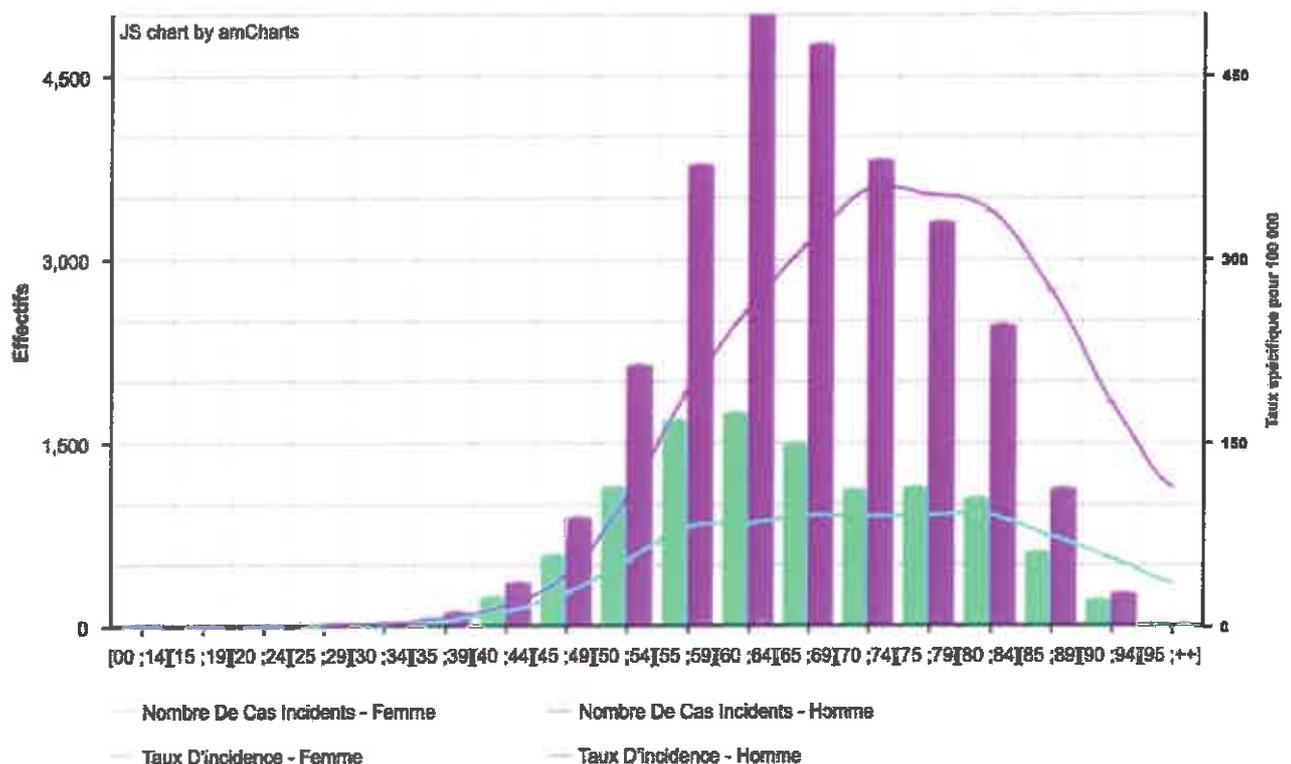
## 2.2 Fréquence des cancers broncho-pulmonaire chez les sujets jeunes

Le cancer pulmonaire chez les jeunes adultes reste rare.

Chez les adolescents de 15 à 19 ans, les cancers habituellement retrouvés sont les maladie de hodgkin (22 % des cas), les leucémies aiguës (12 %), les cancers de la thyroïde (9 %), les tumeurs osseuses (8 %), et les lymphomes malins non hodgkiniens (7%) (3).

En France, lorsqu'on observe les données d'incidence du cancer pulmonaire de 2012 (Figure n°3), on retrouve 21 nouveaux cas masculins et 26 nouveaux cas féminins chez des patients de moins de 30 ans. La rareté de cette entité saute aux yeux surtout lorsque l'on compare ces chiffre avec ceux des plus de 30 ans (avec 28190 nouveaux cas masculins et 11258 cas féminins) (22) .

Incidence du cancer du poumon par classe d'âge et par sexe en France métropolitaine en 2012 - Nombre de cas et taux d'incidence spécifique



**Figure 3:** Incidence du cancer du poumon par classe d'âge et par sexe en France en 2012 D'après INCa (3)

Dans le monde, le cancer pulmonaire des patients jeunes est également rare. Aux Etats unis, les patients de moins de 40 ans ayant un cancer pulmonaire représentent seulement 1,2% des cancers pulmonaires (23). Au Royaume-Uni, ce groupe de patients représente

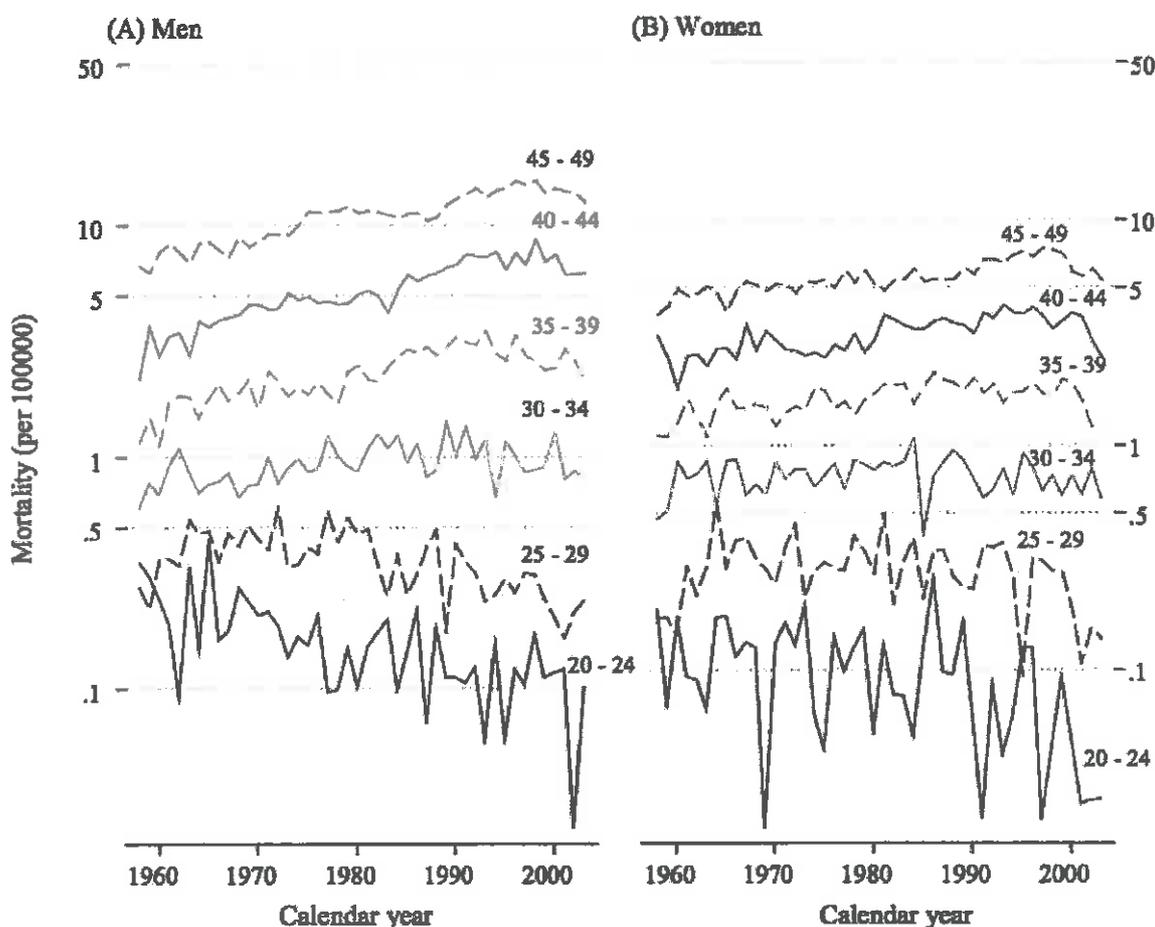
seulement 0,5% (24).

L'incidence augmente avec l'âge. La probabilité de développer un cancer pulmonaire est de 0,03% entre la naissance et 39 ans. Entre 40 et 59 ans, elle est de 0,91% chez les hommes, et 0,76% chez les femmes. Après 70 ans, la probabilité est de 6,7% chez les hommes et de 5% chez les femmes (25).

Il n'y a pas de réelle donnée concernant l'évolution de l'incidence du cancer pulmonaire chez les sujets jeunes. Les études sont contradictoires. En effet, aux USA, l'incidence et surtout la mortalité des patients de moins de 50 ans diminuent entre 2000 et 2010 alors qu'elles augmentent pour les plus de 70 ans (26).

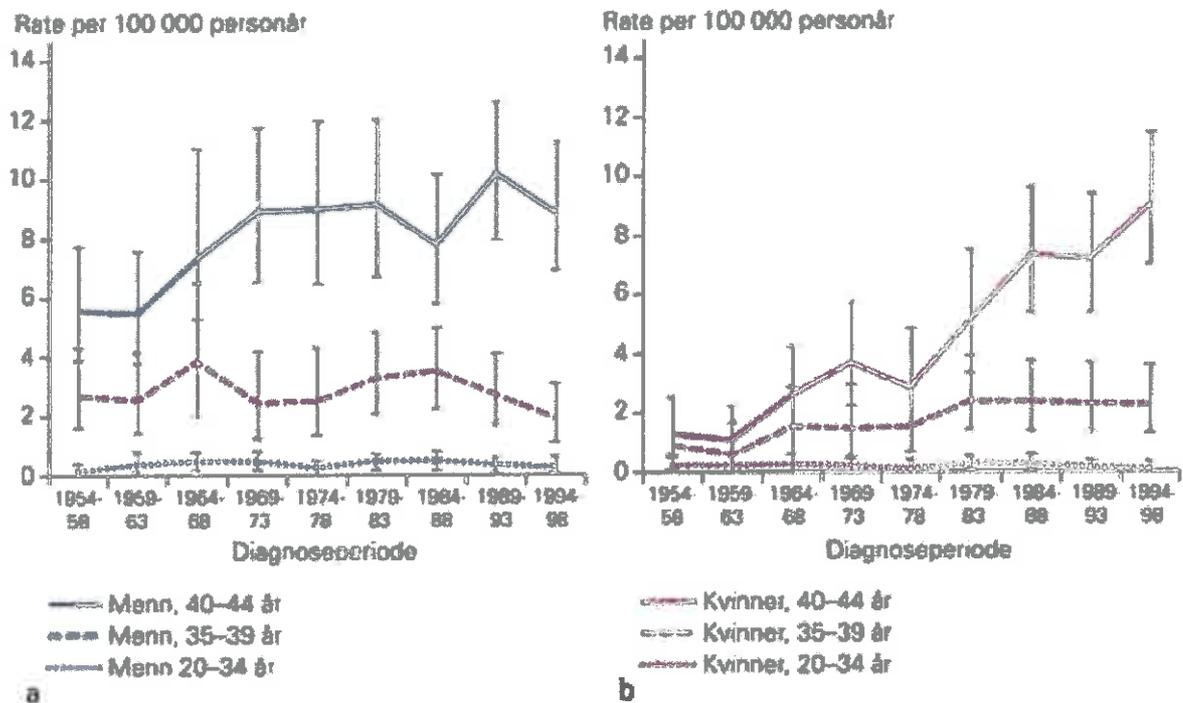
Au Japon, *Marugame et al.* retrouvent une augmentation de la mortalité par cancers broncho pulmonaires des sujets jeunes à partir de 40 ans.

Cependant, concernant la classe d'âge 20-29 ans, la mortalité diminue entre les années 1960 et 2000 (Figure n°4) (27).



**Figure 4:** Mortalité lié au cancer pulmonaire en fonction de la classe d'âge  
D'après *Marugame et al.* (27)

Strand et al constatent la même chose entre 1954 et 1998 en Norvège, avec une augmentation de la prévalence des cancers broncho-pulmonaire dans le groupe 40-44 ans, plus marqué chez les femmes. Pour la classe d'âge allant de 20 à 34 ans la prévalence reste faible et constante dans le temps (Figure n°5) (28).



**Figure 5:** Prévalence du cancer broncho-pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe (a: homme ; b: femme) entre 1954 et 1998 D'après Strand et al. (28).

En France, Gilhodes et al. retrouvaient entre 1982 et 2012 une augmentation de l'incidence chez les sujets jeunes de 20 à 44 ans. On note que 90% de cette cohorte comprenait des sujets de 35 à 44 ans. Nous ne pouvons donc pas conclure concernant l'évolution de l'incidence des cancers broncho-pulmonaires des sujets de moins de 30 ans en France (29).

D'après l'Inca, le taux de mortalité spécifique au cancer pulmonaire chez l'homme, est stable voir en diminution depuis 1985, quelle que soit la tranche d'âge. A l'inverse, chez la femme, le taux de mortalité augmente d'année en année même dans les tranches d'âges jeunes à partir de 35 ans. Spécifiquement, le taux de mortalité par cancer du poumon dans les tranches d'âge inférieur à 30 ans apparaît très faible (1 à 6 / 1 000 000) chez l'homme comme chez la femme, et stable entre 1985 et 2009 (Figure n°6) (3).

Classe d'âge	Homme					Femme				
	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09
Source : InVS/CépiDc Inserm 2012										
20-24 ans	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
25-29 ans	0,5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
30-34 ans	2,1	2,1	1,3	1,1	1,0	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6
35-39 ans	7,5	8,5	7,5	4,6	3,6	1,2	2,2	2,9	2,8	2,7
40-44 ans	21,8	24,4	25,2	19,8	13,4	3,0	4,2	7,2	8,6	8,2
45-49 ans	47,9	53,2	53,8	51,1	41,2	4,9	6,8	10,1	15,9	19,2
50-54 ans	91,8	91,5	92,7	91,6	90,5	9,3	10,9	14,4	20,5	30,1
55-59 ans	155,3	147,9	144,9	139,5	142,0	14,5	15,0	18,6	25,2	35,5
60-64 ans	221,7	232,2	207,6	193,4	190,7	20,2	22,8	25,5	28,9	38,9
65-69 ans	273,2	289,1	289,1	255,7	238,9	26,5	31,2	36,4	36,5	46,2
70-74 ans	351,1	336,4	348,5	321,9	296,5	34,2	37,3	44,6	48,9	55,4
75-79 ans	392,2	393,7	380,1	364,6	360,4	41,7	45,0	52,1	57,3	69,7
80-84 ans	394,9	407,5	405,0	373,6	381,4	46,9	51,8	57,9	63,0	76,3
85 ans et +	345,8	366,1	368,1	341,7	355,7	54,5	54,0	61,7	62,4	76,5

**Figure 6:** Evolution du taux de mortalité spécifique du cancer du poumon selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine par période quinquennale depuis 1985-89 D'après INCa (3).

L'étude épidémiologique *KBP-2010-CHG* a comparé les données des cancers pulmonaires dans les hôpitaux généraux de France entre 2000 et 2010 (13). Elle retrouve une modification de la population et des caractéristiques du cancer pulmonaire en 10 ans.

Les patients étaient plus âgés dans la cohorte 2010 avec

-Chez les femmes : une augmentation de la tranche d'âge supérieure à 80 ans et une diminution significative de la tranche d'âge inférieure ou égal à 50ans (respectivement, 13,5vs 8,0% et 13,9vs 21,3%;  $p < 0,0001$ ).

-Chez les hommes : une augmentation d'âge supérieure à 80 ans et une diminution d'âge inférieure ou égal à 50 ans (respectivement, 9,7 vs 5,5% et 7,3 vs 12,3%;  $p < 0,0001$ ).

Au total, il est difficile de conclure sur l'augmentation ou la diminution de l'incidence du cancer pulmonaire des sujets jeunes. Concernant la classe d'âge inférieure à trente ans, l'incidence semble stable au cours du temps.

## 2.3 Caractéristiques cliniques

Dans la littérature, il semble se dégager un profil particulier des cancers pulmonaires du sujet jeune même si les études ne sont pas comparables entre elles. En effet, il existe une grande hétérogénéité tant sur la limite d'âge utilisée que sur le nombre de patients étudiés.

Au même titre que les cancers broncho-pulmonaires des non fumeurs, les cancers pulmonaires des sujets jeunes sont également une entité à part entière.

Ce cancer pulmonaire du sujet jeune (allant de moins de 50 ans à moins de 40 ans), concerne plutôt les femmes (14,16,17,23,25,30-36). Les patients sont principalement des non fumeurs (14-17,25,37). On retrouve une majorité d'adénocarcinome (11,16,23,24,31-36,38). La maladie est diagnostiquée à un stade avancé (14,17,23-25,30,35,38), alors que l'état général du patient est conservé avec un meilleur ECOG performance status (PS) (24,30,34,39). Un traitement agressif est le plus souvent proposé (24,25,33). Concernant la survie globale, les études divergent. La plupart de ces études retrouve une meilleure survie globale chez les sujets jeunes (23-25,33,33,34,36,40,41) comparé aux sujets âgés. Mais celles-ci traitent de la survie globale. Il existe donc un biais de confusion important puisque qu'on peut supposer que les patients plus âgés avaient plus de comorbidités et donc plus de risque de décéder d'autres maladies que du cancer pulmonaire. Cependant, *Subramanian et al.* et *Thomas et al* (23,36) retrouvent la même tendance concernant la survie globale spécifique au cancer qui est meilleure chez les sujets jeunes. La survie post opératoire est également meilleure chez les patients plus jeunes (24,41). Un nombre important d'études, quant à elles, ne retrouvent pas de différence significative en terme de survie entre les sujets jeunes et les sujets plus âgés (11,14,30,32,35,38,39). Enfin, des études plus anciennes observent un pronostic plus péjoratif des patients jeunes (42-45).

*Bourke et al* concluent à une meilleure survie chez les jeunes Israéliens alors que la survie globale des jeunes patients originaire de Chicago ou du Nord de l'Italie est moins bonne (42).

Ceci pourrait nous laisser penser que des facteurs génétiques, environnementaux ou socio-économiques influencent l'histoire naturelle de cette maladie. D'autant plus que trois études retrouvent une prédominance d'afro américains dans les cohortes de sujets jeunes atteints d'un cancer pulmonaire (23,36,40). Les différences génétiques et environnementales pourraient en être la raison.

Concernant les patients de moins de 30 ans, les études se font plus rares (18-21).

La plus récente est celle de *Wang et al* (18). Cette étude descriptive menée en Chine a analysé les caractéristiques de 41 patients de moins de 30 ans atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif. On y retrouve majoritairement des adénocarcinomes à un stade avancé. Un patient sur 10 était fumeur. Cette étude a également regardé le statut mutationnel des patients.

## 3 Altération moléculaire oncogénique

### 3.1 Oncogenèse

Selon le concept proposé par Hanahan et Weinberg, la cellule cancéreuse est une cellule qui a acquis six propriétés élémentaires : l'autosuffisance aux signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux anti prolifératifs, la résistance à l'apoptose, une prolifération illimitée, la capacité accrue à l'angiogenèse et le phénotype invasif et métastasiant. A ces six propriétés s'ajoutent deux caractéristiques: la capacité de reprogrammation du métabolisme énergétique et l'échappement au système immunitaire (46). L'apparition de ces altérations est due à l'instabilité génomique créée lors du dysfonctionnement des systèmes de contrôle préservant l'intégrité du génome. En effet, de nombreux gènes impliqués dans la détection et la réparation de dommages à l'ADN, tels que *p53*, sont mutés dans la plupart des cancers humains.

Ces différentes propriétés cellulaires cancéreuses sont acquises par une accumulation d'altération génétique pouvant être :

- mutation
- délétion/insertion
- amplification
- réarrangement

Les altérations génétiques peuvent être différentes, même au niveau d'un même gène, en fonction du type de cancer (histologies et localisations).

Dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, les principales altérations moléculaires des cellules tumorales sont :

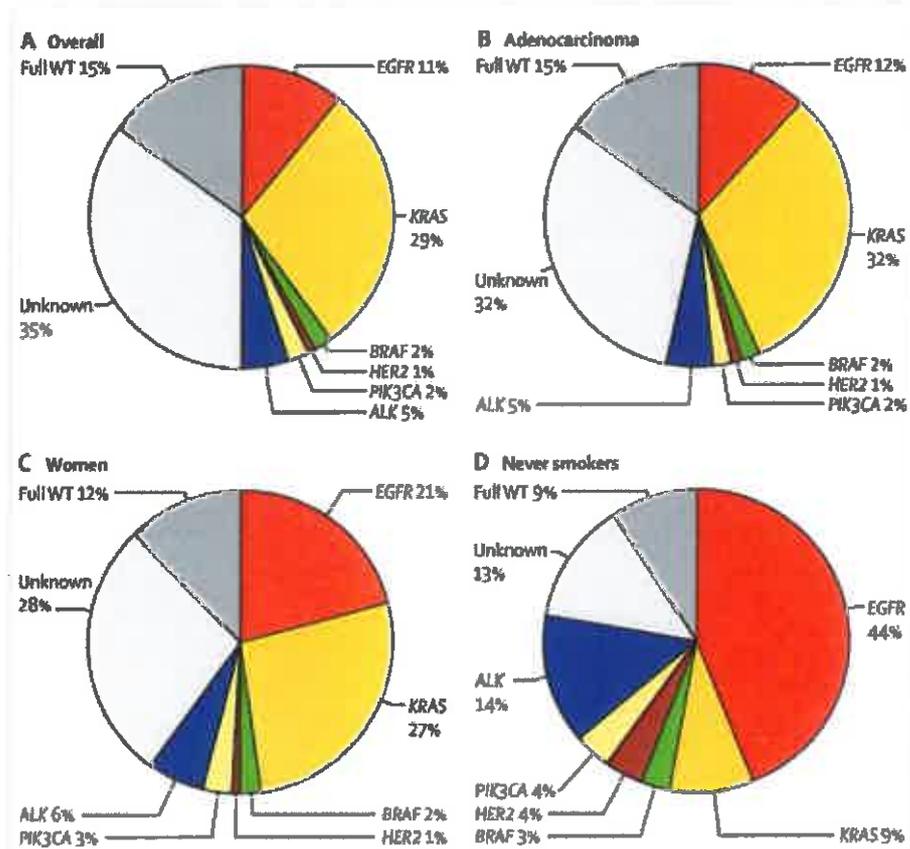
1) Les mutations inactivatrices de *P53* (gènes impliqués dans la détection et la réparation de dommages à l'ADN).

Elles sont présentes dans 90% des carcinomes bronchiques à petites cellules et dans 50% des CBNPC (47).

2) La dérégulation de la voie P16/RB contrôlant la transition entre les phases G1 et S du cycle cellulaire. Le gène PRB est inactif dans 90% des carcinomes bronchiques à petites cellules et dans 15% des carcinomes bronchiques non à petites cellules. A l'inverse le gène P16 est inactif dans 70% des carcinomes bronchiques non à petites cellules et l'est rarement dans les carcinomes bronchiques à petites cellules (47).

3) L'activation du récepteur à l'*Epidermal Growth Factor* (EGF), conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée (48).

La connaissance de ces mécanismes ou de ces « drivers » oncogéniques a permis de mettre en évidence des sous-groupes moléculaires, mais aussi cliniques spécifiques (Figure n°7). Il en découle alors la mise en place de thérapeutiques ciblées.



**Figure 7:** Fréquences des altérations génétiques en France dans le cancer broncho-pulmonaire

D'après *Barlesi et al.*

## 3.2 Drivers oncogéniques

### 3.2.1 Récepteurs HER

Les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain ou Human Epidermal growth factor Receptors (HER) sont parmi les premiers oncogènes identifiés. La famille des récepteurs HER comprend quatre récepteurs homologues : HER1 (Erb-B1, EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor), HER2 (Erb-B2), HER3 (Erb-B3), et HER4 (Erb- B4). Ce sont des récepteurs transmembranaires avec une activité tyrosine kinase. La fixation d'un ligand spécifique sur le domaine extracellulaire de ces récepteurs permet la transmission de signaux extracellulaires vers le cytoplasme.

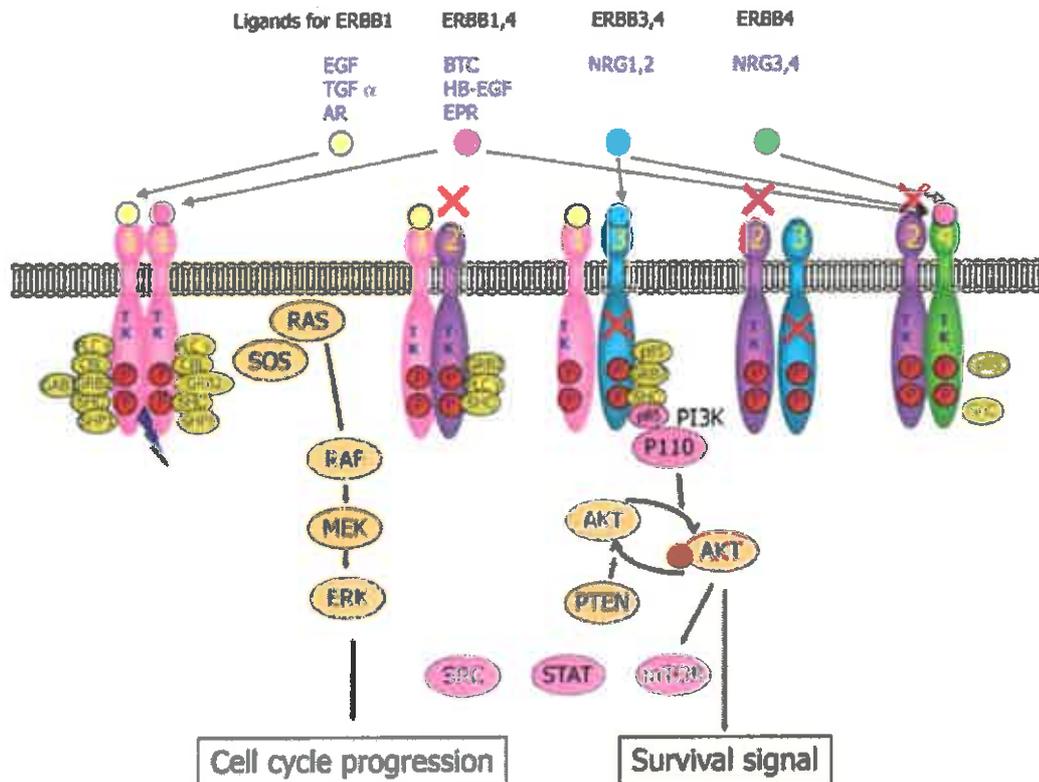
Ces récepteurs sont présents de façon physiologique au niveau des parois cellulaires de plusieurs tissus.

Ils utilisent deux voies majeures de signalisation intracellulaire en aval des récepteurs à tyrosine kinase (Figure n°8) :

-La voie des RAS/RAF/MAPK (Rat Sarcoma/ Rat Fibrosarcoma virus/ Mitogen Activated Protein Kinase)

- La voie des PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-OH kinase/ Protéine kinase B)

Ces voies contrôlent la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire (49).



**Figure 8:** Récepteurs HER 1, 2, 3 et 4 avec leur ligands extracellulaires respectifs et les deux voies de signalisations principales intracellulaires activées après dimérisation des récepteurs et phosphorylation des tyrosines kinases  
D'après Mitsudomi et al (50).

Ces récepteurs peuvent être surexprimés ou activés de façon pathologique dans différents cancers en fonction de l'altération génétique en cause et de la localisation du cancer.

En ce qui concerne le poumon, des activations de HER 1 ou EGFR ou récepteur du facteur de croissance épidermique et HER 2 peuvent déclencher l'oncogenèse thoracique.

### 3.2.1.1 EGFR

Au niveau de l'appareil respiratoire, l'expression de l'EGFR est forte dans les cellules épithéliales bronchiques et modérée dans les cellules épithéliales alvéolaires.

Une activation de l'EGFR est retrouvée dans 40% à 80% des cas de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, quelque soit le type histologique, procédant de plusieurs mécanismes: surexpression, mutations activatrices, amplification génique, et/ou surexpression des ligands. En 2004, les mutations activatrices de l'EGFR sont mises en évidence (48). Elles sont retrouvées dans 15% des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules dans les études américaines (51) et pouvant aller jusqu'à 50% des adénocarcinomes dans les cohortes asiatiques (52). Ces mutations sont plus fréquemment

rencontrées dans les adénocarcinomes, chez les femmes, chez les asiatiques et chez les non-fumeurs (48,53,54). Ces tumeurs broncho-pulmonaire avec mutation activatrice de l'*EGFR*, présentent une réponse objective aux traitements inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) (51). En première ligne thérapeutique, la survie globale médiane des patients peut ainsi atteindre près de 3 ans.

### 3.2.1.2 HER2

Le récepteur HER 2 entraîne l'activation de la voie PI3K/Akt/mTOR . L'HER2 est surexprimé dans environ 20% des carcinomes broncho-pulmonaire non à petites cellules, alors qu'une amplification du gène HER2 et mutations sont présentes dans 2% des cas (55). Ces mutations concernent à nouveau plus fréquemment les non-fumeurs, les femmes et les personnes d'origine asiatique (56).

### 3.2.2 KRAS

KRAS est une protéine G, située en aval de EGFR. Sa mutation active la voie de signalisation intra cellulaire. Les mutations KRAS sont associées au statut tabagique. Elles sont cinq fois plus fréquentes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Dans les pays occidentaux, environ un quart des adénocarcinomes broncho-pulmonaires ont une mutation de KRAS alors qu'au Japon ou à Taiwan seulement 5% des tumeurs sont concernées (54). Les mutations KRAS et les mutations de l'*EGFR* ne coexistent pratiquement jamais dans une même tumeur (57).

A savoir que les mutations KRAS seraient associées à un moins bon pronostic (58). Pour le moment, il n'existe pas de thérapie validée ciblant cette mutation.

### 3.2.3 ALK

ALK ou Anaplastic lymphoma kinase est une protéine de la famille des récepteurs à insuline avec une activité à tyrosine kinase.

Il n'est pas exprimé de façon physiologique au niveau du tissu pulmonaire. La fusion de l'ALK avec l'EML4 (echinoderm microtubule- associated protein-like 4) dans le cadre du carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules a pour la première fois été mise en évidence en 2007. Cette translocation est retrouvée dans environ 7% des cas (59).

Un tableau clinique particulier est également retrouvé lors de ce réarrangement de ALK.

On retrouve plus d'adénocarcinome, plus de maladie à un stade avancé avec notamment un nombre plus important de métastases cérébrales (60). Il touche plus volontiers les sujets non ou peu fumeurs. De plus, cet arrangement de ALK concerne principalement des patients plus jeunes avec une moyenne d'âge autour de 50 ans (61–63). Concernant le traitement, des inhibiteurs compétitifs et sélectifs de l'ATP du domaine Tyrosine kinase d'ALK sont utilisés.

### **3.2.4 BRAF**

BRAF appartient à la famille des kinases RAF, appartenant à la voie de signalisation intracellulaire RAS/RAF/MAPK . Les mutations de BRAF concernent moins de 5% des carcinomes broncho-pulmonaire non à petites cellules. Elles sont liées au statut tabagique (64).

### **3.2.5 ROS1**

ROS1 est également un récepteur à activité tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline. Il active comme l'EGFR les voies intracellulaires RAS/RAF/MAPK et PI3K/AKT.

Le réarrangement de ROS1 est classiquement exclusif des autres mutations. Ce réarrangement est retrouvé chez environ 2% des carcinomes broncho-pulmonaire non à petites cellules. Les patients présentant cette anomalie de ROS1 sont préférentiellement des adénocarcinomes, non fumeurs asiatiques (65).

Comme le réarrangement de ALK, celui de ROS 1 touche vraisemblablement une population plus jeune avec une moyenne de 50 ans (65).

### **3.2.6 MET**

MET est un récepteur de tyrosine kinase dont l'activation induit les mêmes voies de signalisation que l'EGFR. L'amplification de MET représente environ 5% des des carcinomes broncho-pulmonaire non à petites cellules (54).

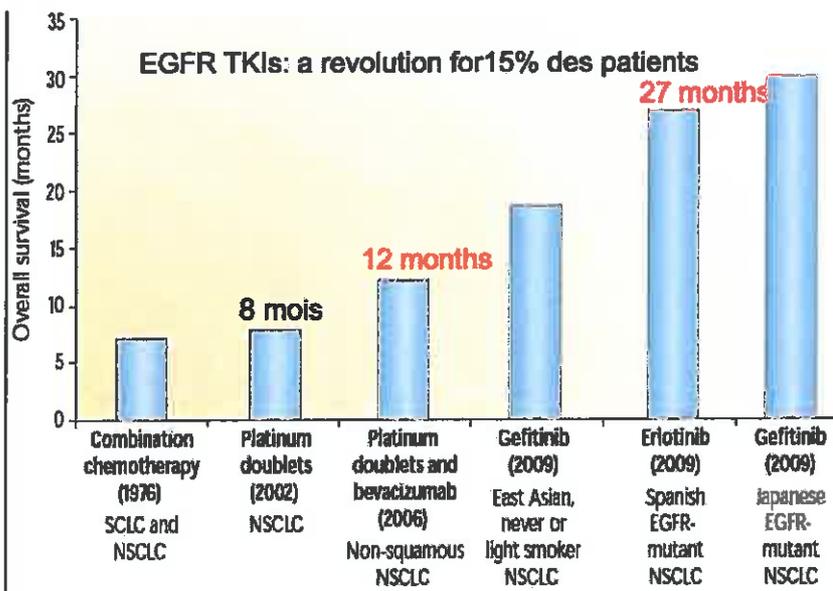
### 3.3 Principes de traitement

Le traitement du cancer pulmonaire repose sur :

- la chirurgie avec résection de la tumeur si elle est localisée
- la radiothérapie si elle est localement avancée ou si une chirurgie est contre indiquée
- la chimiothérapie si la maladie est avancée avec des métastases.

Malgré ces traitements la survie globale à 5 ans reste faible, inférieure à 20% tous stade confondus.

Les thérapies ciblées notamment ciblant l'EGFR et ALK ont permis un meilleur taux de réponse au traitement et une amélioration de la survie sans progression (Figure n° 9) (66–68).



**Figure 9:** Evolution de la survie globale en fonction de l'évolution de la thérapeutique

De plus, l'immunothérapie a également fait son entrée dans les traitements du cancer pulmonaires avec une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression (69).

La séquence thérapeutique reste en partie à être définie.

### 3.4 Place de ces drivers oncogéniques chez les sujets jeunes

Comme vue précédemment, les cancers pulmonaires chez les sujets jeunes sont une entité histologique et clinique. Mais qu'en est-il du statut moléculaire de ces cancers. Les altérations moléculaires sont elles différentes dans les cancers broncho-pulmonaires des sujets jeunes comparativement à celui des sujets plus âgés ?

Il a été montré que les altérations moléculaires sont réparties différemment entre les fumeurs et les non fumeurs comme le montre la Figure n°10.

Biomarqueur	Non-fumeur	Fumeur
EGFR	↑↑	↓
HER2	↑	
KRAS		↑↑
BRAF		↑
NRAS		↑
ALK	↑	
ROS1	↑	
PI3KCA	=	=

**Figure 10:** Comparaison schématique des fréquences de mutation de certains biomarqueurs en fonction du statut tabagique  
D'après Couraud et al (12).

Les réarrangements de ALK et de ROS1 semblent toucher une population plus jeune autour de 50 ans (61–63,65).

Peu d'études se sont intéressées aux altérations moléculaires des sujets jeunes. Ceci est pourtant une priorité afin de pouvoir leur proposer une thérapie ciblée afin d'améliorer le contrôle de la maladie et d'augmenter la survie globale dans cette population.

Le sujet est d'actualité puisque 4 articles sur ce sujet sont sortis en 2016.

Voici un tableau (Tableau n°1) résumant les connaissances actuelles sur le sujet :

Age (ans)		Nombre de cas	Population	KRAS	EGFR	ALK	HER2	BRAF	ROS1
	USA								
	Pao et al (54)			25% (de 6% chez les non fumeurs à 34% chez les fumeurs)	5 à 15%	3 à 7%	2%	1 à 3%	< 5%
	Asie			5% (Suganuma et al (77))	25 à 30% (Pao et al (53) et Kim et al (52))	3 à 7%	2% (Dajani et al (56))	1% (Li et al (73))	
< 50	Reuter et al (29)	53 cas	Caucasienne	25,50% →	20% →	11,00% →		0%	
< 50	Imamura et al (62)	24 cas	Asiatique			36% → (p=0,0003)			
> 45	Iba et al 2002 (21)	56 cas	Asiatique		50% →				
< 45	Iba et al 2016 (16)	406 cas	Asiatique		52,5% → vs 40,6% patients âgés (p=0,01)				
< 40	Suganuma et al (72)	12 cas	Asiatique		33% →	42% →			
< 40	Pi et al (74)	36 cas	Asiatique	0% →	52,80% →	5,60% →	0% →	0% →	
< 40	Kim et al (34)		Asiatique		22,50% →	320% →			
< 40	Sacher et al (17)	81 cas	Caucasienne	9% → (p=0,04)	32% → (p=0,02 en univarié)	19% → (p<0,01)	2% → (p=0,15)	0% → (p=0,01)	60% → (p=0,1)
< 40	Chen et al (75)	20 cas	Asiatique		45% → (p=0,447)				
< 30	Wang et al (18)	22 cas	Asiatique	12%	22,7% →	27,2% →			12% →
< 30	Scarpino et al (72)	5 cas	Caucasienne			67% → (p=0,01)			33% → (p<0,01)

**Tableau 1:** Etat des lieux de la littérature concernant les anomalies moléculaires des cancers broncho-pulmonaires chez les patients jeunes

Onze études ont analysées les altérations moléculaires des sujets jeunes.

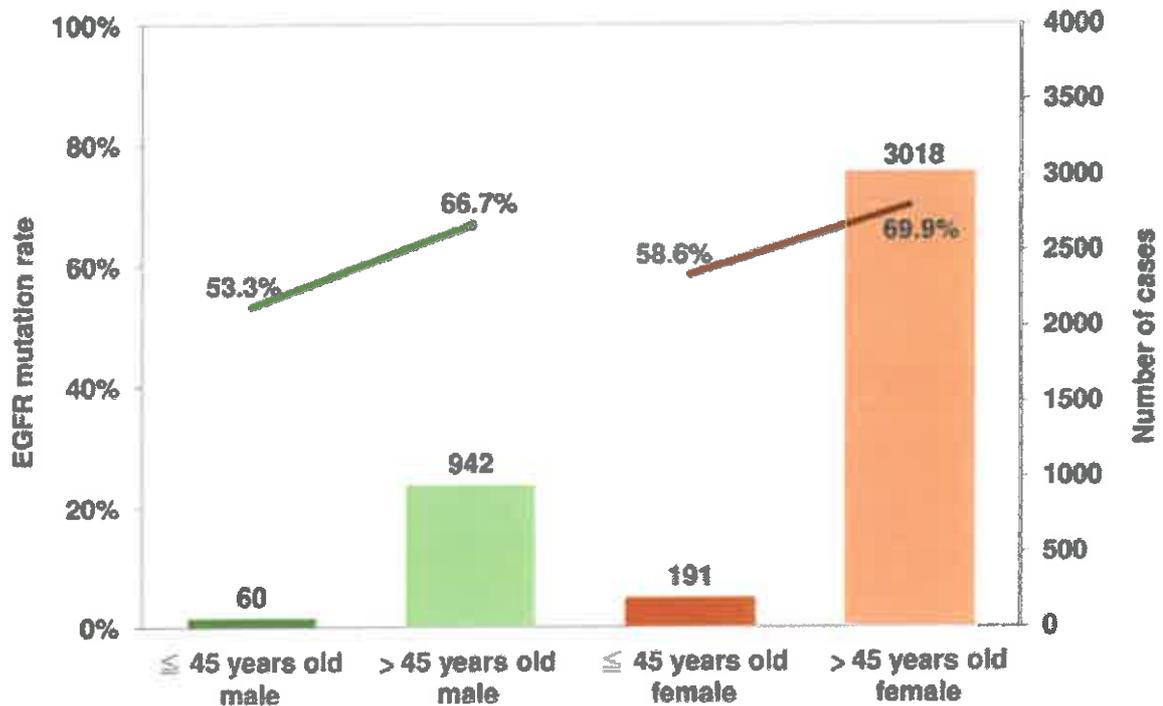
Six études retrouvent un taux plus important de réarrangement ALK chez les sujets jeunes (17,18,62,70–72). Trois d’entre elles ont comparés le taux de réarrangement ALK entre les sujets jeunes et les sujets plus âgés (17,62,72). Ce taux est significativement plus important chez les jeunes. On retrouve la même tendance pour le réarrangement ROS1 avec *Scarpino et al* qui objective un taux significativement plus important chez les sujets de moins de 30 ans (72).

*Wang et al.* retrouvent un taux plus important de réarrangement de ROS1 chez les sujets de moins de 30 ans comparativement aux données de la littérature dans la population globale (18).

Les mutations de KRAS et BRAF semblent être plutôt prédominantes chez les sujets plus âgés (17,73).

Enfin, concernant les mutations EGFR, les résultats sont discordants.

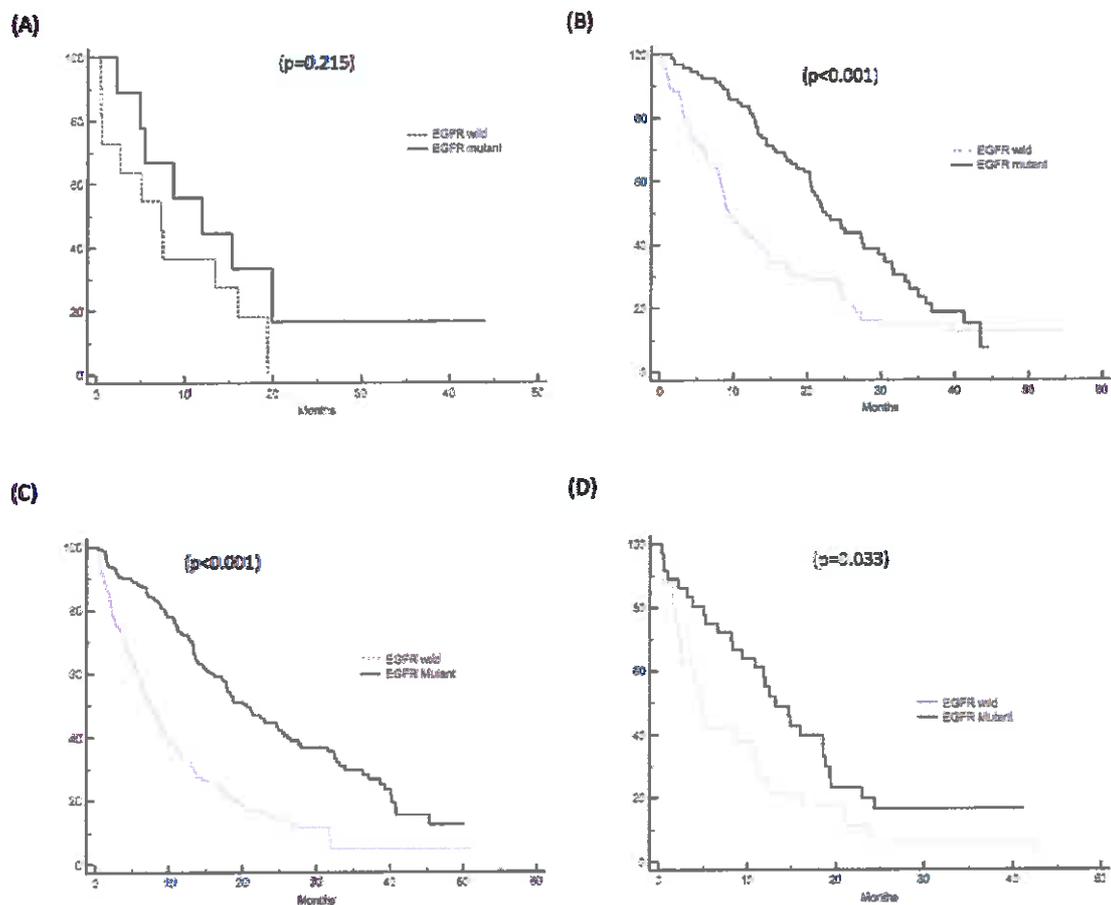
La plupart des essais concernant la population asiatique, retrouvent une diminution des mutations de l'EGFR chez les sujets les plus jeunes (figure n°11) ou l'absence de différence entre les deux populations (14,16,18,71,74).



**Figure 11:** Statut mutationnel EGFR chez les patients non fumeurs atteint d'adénocarcinome, en fonction de l'âge et du sexe  
D'après *Hsu et al.* (16)

Chez les caucasiens, il semblerait que le taux de mutations de l'EGFR serait plus important chez les sujets jeunes (17,70).

Les thérapies ciblées notamment ciblant l'EGFR et ALK ont permis un meilleur taux de réponse au traitement et une amélioration de la survie sans progression (66–68). Ceci ne semble pas le cas chez les sujets jeunes. En effet, plusieurs études dans cette population ne montrent pas de différence de survie globale entre les patients traités par TKI et les autres (18). De même, la survie globale des sujets jeunes avec une altération moléculaire ne semble pas meilleure (Figure n°12) (17,75).



**Figure 12:** Survie globale des patients EGFR muté au EGFR sauvage en fonction de leur âge (A) moins de 40 ans (B) 41-60 ans (C) 61-80 ans (D) plus de 80 ans D'après *Chen et al. (75)*

Ceci laisse penser que les sujets jeunes, même avec un terrain moléculaire particulier présentent des maladies plus agressives avec une moins bonne réponse aux traitements.

Pour résumé, les réarrangements ALK et ROS 1 semblent être associés aux sujets jeunes surtout de moins de 30 ans. Ceci doit encourager la recherche dans ce sens afin de proposer une thérapie ciblée efficace chez les sujets jeunes qui présente un pronostic plus sombre que le reste de la population.

# DEUXIEME PARTIE

## 1. Introduction

Que ce soit en France ou dans le monde, le cancer pulmonaire reste la première cause de mortalité par cancer. Ces dernières années ont été riches en avancées thérapeutiques permettant de cibler de mieux en mieux le traitement. Cependant la survie globale à 5 ans, tous stades confondus reste péjorative avec un taux inférieur à 20%. L'âge moyen de survenue est de 65 ans. La majorité des néoplasies pulmonaires survient entre 50 et 75 ans. Seulement 3 à 5% des cas apparaissent avant 40 ans.

Le cancer pulmonaire du sujet jeune semble avoir ses propres propriétés cliniques, histologiques et génétiques. La plupart des études conduites chez les sujets jeunes, traitent de patients de moins de 50, moins de 45 ou moins de 40 ans.

Dans la littérature, ce cancer semble toucher majoritairement les femmes et les non-fumeurs. On retrouve préférentiellement des adénocarcinomes avec un stade au diagnostic souvent avancé. Les données concernant le pronostic dans le sous groupe des patients « jeunes » sont assez contradictoires et hétérogènes.

Au niveau moléculaire, les études sont rares, mais ALK et ROS1 semblent être les altérations génétiques dominantes chez les sujets très jeunes. Etonnement les mutations EGFR ne semblent pas être prédominantes chez les sujets très jeunes alors qu'elles sont associées au cancer broncho-pulmonaires du non fumeur.

Le cancer pulmonaire de moins de 30 ans pourrait être une entité à part entière. Il n'est probablement que peu lié au tabagisme. Malheureusement les observations sont rares alors que l'enjeu thérapeutique est important notamment à l'heure de la thérapie ciblée.

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques des cancers pulmonaires des sujets âgés de 30 ans ou moins au moment du diagnostic. Cette étude rétrospective a été menée au sein du G4 comprenant Lille, Amiens, Rouen et Caen.

## 2. Matériel et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique comprenant les services de pneumologie :

- du CHU de Rouen (Professeur Thiberville et Professeur Muir)
- du CHU de Lille (Professeur Scherpereel, Professeur Lafitte et Professeur Cortot)
- du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Oscar Lambret (Docteur Dansin)
- du CHU d'Amiens (Professeur Jounieaux)
- du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer François Baclesse (Dr Gervais)

### 2.1 Critères de sélection des patients

- Les patients devaient être suivis pour un cancer broncho-pulmonaire primitif tous stades confondus (de I à IV ou de localisés à diffus) incluant :

- 1) Les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (adénocarcinomes, épidermoïdes, carcinomes peu différenciés ou indifférenciés, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et les carcinomes muco-épidermoïdes)
- 2) Les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules

- Les patients devaient être âgés de 30 ans ou moins au moment du diagnostic.

#### 2.1.1 Critères d'exclusions

- Tous les patients âgés de plus de 30 ans

- Les patients avec un diagnostic de tumeur carcinoïde, de carcinome adénoïde kystique ou de tumeur germinale.

### 2.2 Recueil

Les patients ont été recensés de façons hétérogènes entre les centres que ce soit en terme de méthodes ou de dates.

- Les patients du CHU de Rouen ont été recensés avec l'aide du département d'information médicales (DIM) de Rouen. Les patients avec un diagnostic de cancer broncho-pulmonaire

primitif ont été recherchés à l'aide du code C34 dans la base de données informatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 1994 et le 31 décembre 2015.

- Les patients du CHU de Lille ont été recensés à partir de la base de donnée prospective interne au service de pneumologie du CHU, mise en place par le Pr Lafitte depuis le 1<sup>er</sup> octobre 1976 jusqu'au 31 aout 2014.

- Les patients du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Oscar Lambret ont été recherchés à l'aide d'un système d'extraction (SHERLOCK) informatique avec recherche par mots clés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 juillet 2016.

- Les patients du CHU d'Amiens ont été recensés avec l'aide du département d'information médicales (DIM) entre 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2015.

- Les patients du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer François Baclesse ont été recensés avec l'aide du département d'information médicales (DIM) du centre François Baclesse. Les patients avec un diagnostic de cancers broncho-pulmonaire primitif ont été recherchés à l'aide du code C34 dans la base de données informatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 1976 et le 31 décembre 2013.

Nous avons recueilli d'après le dossier papier et ou le dossier informatique :

1) Les caractéristiques du patient : âge au moment du diagnostic, taille, poids, origine ethnique, antécédents personnels et familiaux, traitement au moment du diagnostic, profession, statut tabagique (ancien fumeur et fumeur actif versus non fumeur) avec la quantité en paquet/année (PA) et l'âge de début et enfin les expositions à d'autres facteurs de risque connus du cancer broncho-pulmonaire.

Nous avons considéré qu'un patient non fumeur était un patient ayant fumé moins de 100 cigarettes au cours de sa vie.

2) Les caractéristiques de la maladie : Date du diagnostic, méthode du diagnostic, histologie et biologie moléculaire si elle était réalisée, symptômes présents au moment du diagnostic, délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic, stade TNM de la maladie, localisation des adénopathies et des métastases au moment du diagnostic et à la fin de la prise en charge.

3) Description de la prise en charge avec le détail des traitements que ce soit de la chirurgie, de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou des thérapies ciblées. *La réponse au traitement de première ligne* a été décrite d'après les critères RECIST 1.1 (76).

Cette dernière classe la réponse en 4 catégories :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint une dimension inférieure à 10 mm dans leur plus petit axe.

- Réponse partielle : diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres.

- Progression : augmentation supérieure ou égale à 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant la maladie.
- Stabilité : Absence de réponse ou de progression.

La durée de réponse après une chimiothérapie ou une thérapie ciblée a été rapportée. Enfin, nous avons calculé la survie globale entre la date du diagnostic et la date du décès s'il avait eu lieu, ou la date de dernière consultation

## 2.3 Biologie moléculaire

Les données de l'analyse moléculaire de la tumeur bronchique ont été recherchées dans le dossier des patients.

Lorsque que cela a été possible, la recherche d'altérations moléculaires a été réalisée à postériori pour les patients ne l'ayant pas eu au moment du diagnostic. La recherche de mutation EGFR, HER2, BRAF, KRAS et de réarrangement ALK, MET, ROS1 et NUT ont été réalisées à partir des lames existantes stockées dans la tumorotheque.

## 2.4 Analyses statistiques

Les données ont été analysées à l'aide de BiostatTGV<sup>o</sup>.

Les paramètres quantitatifs ont été analysés par le test de Student.

Les paramètres qualitatifs ont été analysés par le test exact de Fisher.

Les données de survies ont été analysées par le test de Kaplan-Meier.

Il existait une différence statistiquement significative si p était inférieur à 0,05.

## 3 Résultats

### 3.3 Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons retrouvé 39 patients de 30 ans ou moins entre le 1 janvier 1976 et le 31 juillet 2016.

- 12 patients au CHU de Rouen (7 femmes et 5 hommes)
- 11 patients au CHU de Lille et 4 patients au centre Oscar Lambret de Lille (11 hommes et 4 femmes)
- 10 patients au centre François Baclesse de Caen (8 hommes et 2 femmes)
- 2 patients au CHU d'Amiens (1 femme et 1 homme)

Sur l'ensemble de la cohorte, nous avons donc une majorité d'homme (64,1%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de  $26,2 \pm 4,0$  ans allant de 14 à 30 ans. L'ensemble de la population était caucasien hormis un patient qui était africain. (Tableau n°2)

	No.	%
<b>Age moyen (ans)</b>	$26,2 \pm 4,0$	
<b>Sexe</b>		
Homme	25	64,1
Femme	14	35,9
<b>Statut tabagique</b>		
Non-fumeur	17	43,6
Fumeur ou ancien fumeur	22	56,4
<b>Antécédents néoplasiques</b>		
Personnels	3	7,7
Familiaux	7	17,9

**Tableau 2:** Caractéristiques cliniques des 39 patients

#### 3.3.1 Antécédents néoplasiques personnels et familiaux

Trois patients rapportaient des antécédents néoplasiques personnels. On retrouvait deux cancers ORL (Figure n°13). Le premier était un carcinome épidermoïde jugal droit diagnostiqué à l'âge de 28 ans et traité par chimiothérapie, curiethérapie, curage sous maxillaire droit, radiothérapie, hémi-mandibulectomie droite et maxillectomie partielle droite. Le deuxième avait un cancer épidermoïde de la base de la langue gauche traité par pelviglossectomie et curage cervical puis par curiethérapie et radiothérapie. Le troisième

antécédent néoplasique personnel était une conisation de col utérin pour un carcinome in situ HPV positif.

On note également deux antécédents personnels de tuberculose.

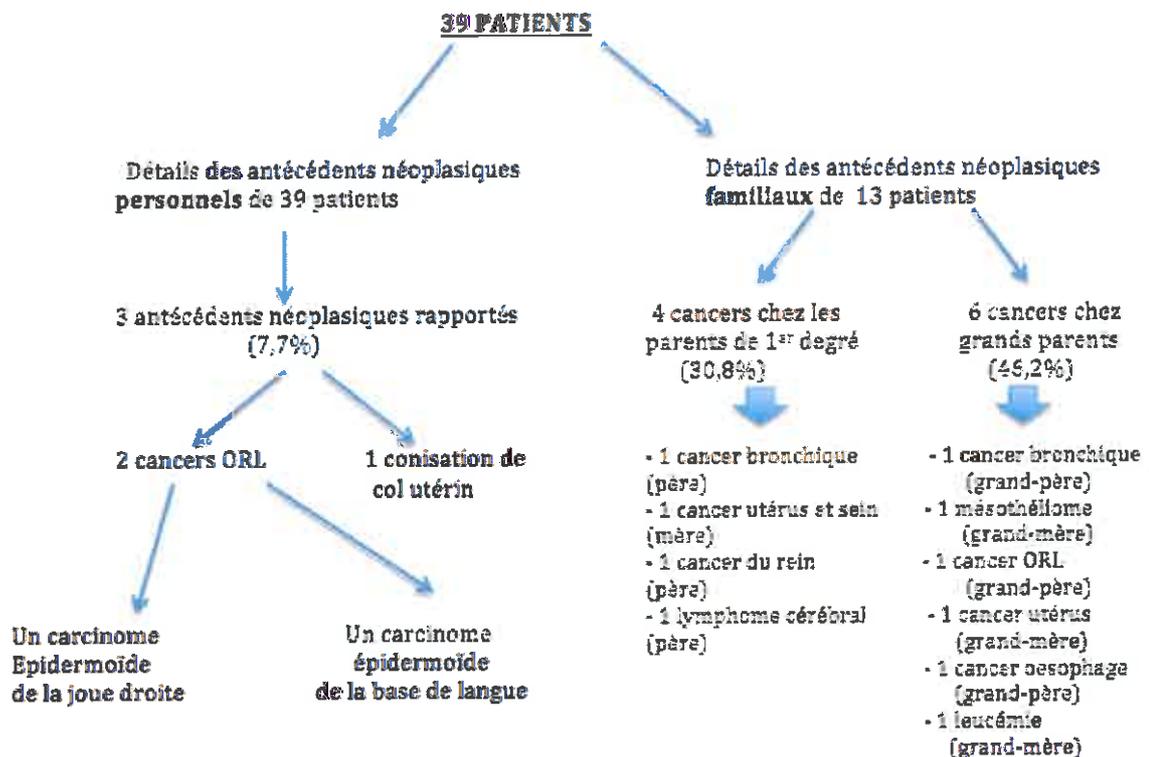
Enfin, trois patients rapportaient des antécédents personnels de maladie auto-immune avec un syndrome de Gougerot-Sjogren, une hypothyroïdie auto-immune et une polyarthrite rhumatoïde. Cependant aucun d'entre eux n'avaient de traitement en cours pour ces pathologies au moment du diagnostic.

Concernant les antécédents familiaux, treize dossiers sur les trente-neuf comprenaient les détails des antécédents néoplasiques des parents au premier degré et des grands parents. Quatre antécédents néoplasiques chez les parents (30,8%) et 6 chez les grands parents (46,2%) ont été rapportés.

Chez les parents on retrouvait un cancer bronchique, un cancer du sein et de l'utérus chez la même personne, un cancer du rein et un lymphome cérébral.

Chez les grands parents, on retrouvait un cancer bronchique, un mésothéliome, un cancer ORL, un cancer de l'utérus, un cancer de l'œsophage et une leucémie.

On remarquait que deux patients avaient conjointement un antécédent néoplasique des parents et un antécédent néoplasique des grands-parents.



**Figure 13:** Antécédents néoplasiques personnels et familiaux

### 3.3.2 Facteurs de risques

Vingt deux patients sur 39 étaient fumeurs (56,4%) avec une moyenne de  $9,5 \pm 6,4$  paquets années et un début du tabagisme à  $15,4 \pm 2,5$  ans. Cependant, 40,1% de ces patients étaient considérés comme des « petits fumeurs » si nous prenions un seuil inférieur à 5PA (77).

En ce qui concerne les autres facteurs de risques connus, 2 patients consommaient régulièrement du cannabis associé à la cigarette. Cependant cette information est rarement rapportée dans le dossier notamment pour les dossiers les plus anciens.

On retrouve également trois expositions professionnelles à l'amiante chez un plombier, un électricien et un tourneur fraiseur. Chez ce dernier patient on notait également une exposition à la poussière de silice.

### 3.3.3 Symptomatologie révélatrice

La toux et la douleur thoracique sont les deux symptômes le plus fréquemment retrouvés motivant la première consultation (respectivement 23,1% et 20,5% des cas) (Tableau n°3). Ils sont suivis de la dyspnée, de la fièvre, des infections pulmonaires récidivantes et de l'asthénie. Dans 10,3% des cas, la découverte était fortuite.

Au moment du diagnostic, la toux est le symptôme le plus fréquemment retrouvé dans 59% des cas, majoritairement sèche, suivi de la dyspnée (51,3%), l'asthénie (38,5%) la perte de poids (35,9%) et les douleurs thoraciques dans 28,2% (Tableau n°4).

Le temps entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était en moyenne de  $99,3 \pm 99,0$  jours.

Hormis deux patients, tous étaient au moment du diagnostic en PS 0 ou 1.

Motifs de consultation	%
Toux	23,1
Douleurs thoraciques	20,5
Dyspnée	10,3
Fièvre	10,3
Asibénie	10,3
Infection pulmonaire ou bronchite récidivantes	10,3
Expectorations	10,3
Crachats hémoptoïques	7,69
Syndrome cave sup	5,13
Céphalées	5,13
Symptômes digestifs	5,13
Adénopathies cervicales	5,13
Sueurs nocturnes	2,56
perte de poids	2,56
Lésions cutanées	2,56
Dysphonie	2,56
Cervicalgies	2,56

**Tableau 3:** Symptômes ayant motivés la première consultation

Symptômes présents à l'interrogatoire	%
Toux	61,5
Dyspnée	51,3
Asibénie	38,5
Perte poids	35,9
Douleurs thoraciques	28,2
Fièvre	17,9
Infection pulmonaire ou bronchite récidivantes	15,4
Sueurs nocturnes	15,4
Expectorations	12,8
Crachats hémoptoïques	10,3
Céphalées	7,7
Symptômes digestifs	7,7
Syndrome cave supérieur	5,1
Adénopathies cervicales	5,1
Dysphonie	2,6
Tamponnade	2,6
Lésions cutanées	2,6
Cervicalgies	2,6

**Tableau 4:** Symptômes présents lors du diagnostic

### 3.3.4 Histologie

Les adénocarcinomes sont nettement prédominant, représentant 53,8% des cas (Tableau n°5).

Histologie	N	%	Hommes n=25		Femmes n=14	
			N	%	N	%
Adénocarcinome	21	53,8	11	44	10	71,5
Epidermoïde	5	12,8	4	16	1	7,1
Carcinome indifférencié ou peu différencié à grandes cellules	5	12,8	3	12	2	14,3
carcinome neuroendocrine à grandes cellules	3	7,7	3	12	0	0,0
carcinome muco épidermoïde	3	7,7	3	12	0	0,0
carcinome neuroendocrine à petites cellules	1	2,6	0	0,0	1	7,1
NUT carcinoma	1	2,6	1	4	0	0,0

**Tableau 5:** Répartition des différentes histologies

### 3.3.5 Analyse moléculaire

Sur les trente neuf patients, quinze ont eu d'emblée une recherche d'altération moléculaire. Elles concernaient 7 des 12 patients Rouennais, 4 des 15 patients Lillois, 2 des 2 patients Amiénois, et 2 des 10 patients du Centre François Baclesse.

Cette analyse a permis de retrouver 8 mutations drivers (53,3%) dont

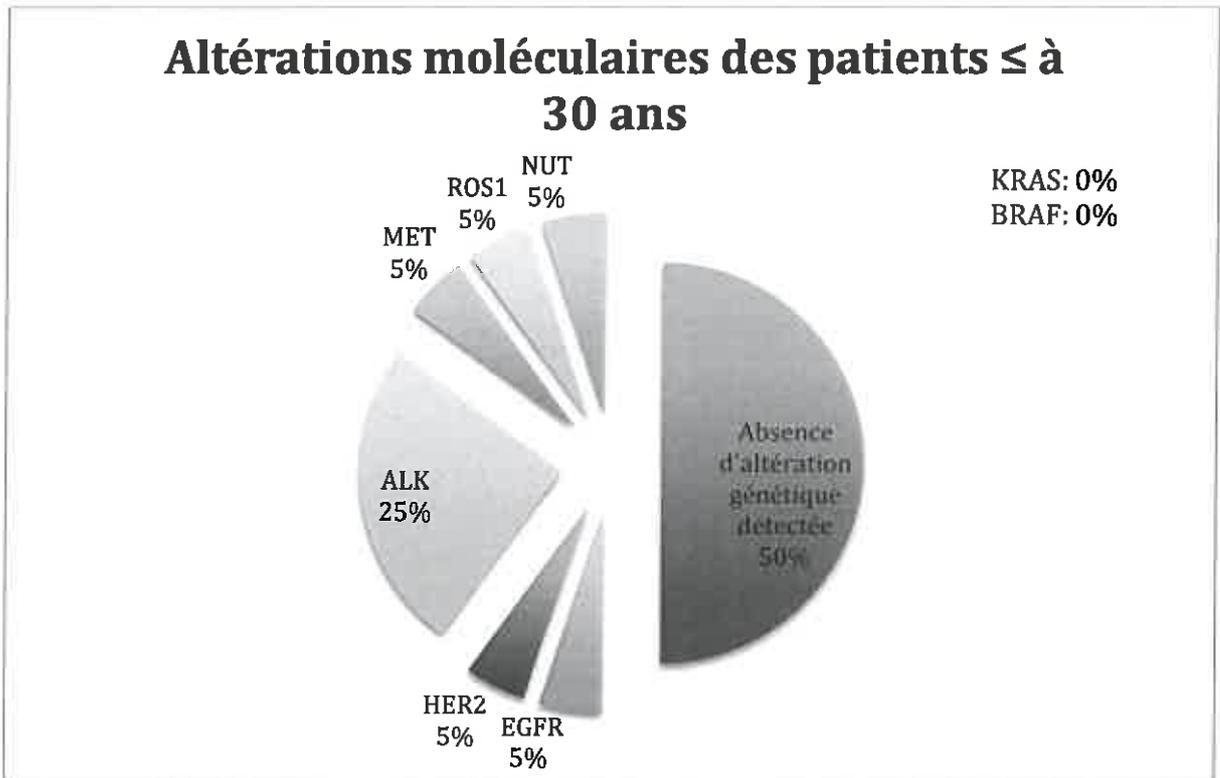
- Cinq réarrangements ALK
- Une mutation activatrice de l'EGFR (del exon 19)
- Une mutation activatrice de HER2
- Une translocation de ROS1

Aucune mutation de KRAS et de BRAF V600E n'a été retrouvée.

De plus, nous avons fait réaliser à postériori les recherches d'altérations génétiques chez cinq patients supplémentaires à Rouen.

Les demandes à postériori, on mis en évidence un réarrangement de MET, ainsi qu'un réarrangement de NUT chez les 5 patients Rouennais. Le réarrangement NUT correspond au patient n° 3 (Tableau n° 9) qui présentait une tumeur de la ligne médiane, dont le diagnostic a été réalisé à postériori, l'histologie initiale étant celle d'un carcinome épidermoïde.

Au total, sur vingt patients, une altération moléculaire driver a été mise en évidence chez 6 des 12 patients Rouennais, 3 des 4 patients Lillois, 1 des 2 patients Amiénois et 0 des 2 patients Caennais.



**Figure 14:** Altérations génétiques de vingt patients de trente ans ou moins

### 3.3.6 Stadification tumorale au diagnostic

Au moment du diagnostic, la maladie est d'emblée à un stade avancé (6 stades IIIb et 25 stades IV) chez 31 patients sur 38 avec un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules (84,2%) (Tableau n° 6).

On notait que les trois carcinomes muco-épidermoïdes étaient à un stade localisé (stade I). Le carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules est à un stade localisé au thorax.

	N	%
<b>Stades</b>	5	13,2
<b>Stade II</b>	1	2,6
<b>Stade III</b>	7	18,4
Stade IIIa	1	
Stade IIIb	6	
<b>Stade IV</b>	25	65,8

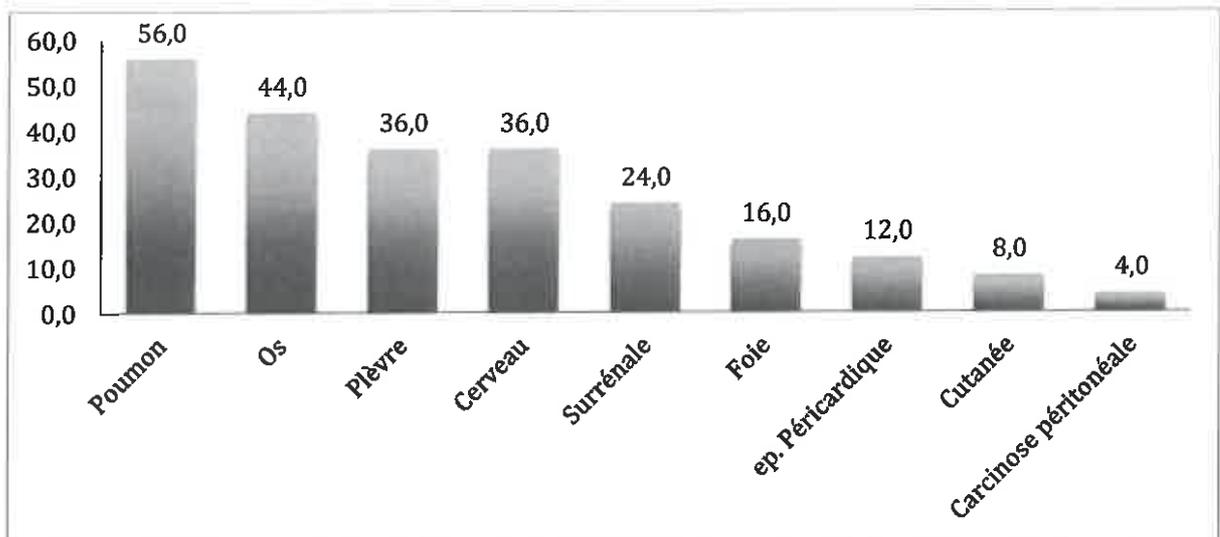
**Tableau 6:** Stadification tumorale au diagnostic des carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules des patients ≤ à 30 ans

L'envahissement ganglionnaire est fréquent (Tableau n°7). Il est le plus souvent étendu (60,5% de N3).

	N	%
<b>N0</b>	8	21,1
<b>N1</b>	2	5,3
<b>N2</b>	5	13,2
<b>N3</b>	23	60,5

**Tableau 7:** Répartition de l'envahissement ganglionnaire

Nous avons analysé les sites de métastases des 25 patients avec un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules stade IV (Figure n°15). Le principal site métastatique au moment du diagnostic était le poumon sous forme de lymphangite carcinomateuse ou de nodules multiples chez 14 patients sur 25 (56,0%). Onze patients avaient des métastases osseuses (44,0%). Neuf patients présentaient des métastases cérébrales et 9 un envahissement pleural (36,0%). Les métastases surrenaliennes étaient présentes dans 24,0% (6 patients sur 25) et les métastases hépatiques dans 16,0% (4 patients sur 25). Plus rarement, un épanchement péricardique ou une tamponnade (12,0%), des métastases cutanées (8,0%) et une carcinose péritonéale (4,0%) était constatées.



**Figure 15:** Localisation des métastases au moment du diagnostic

### 3.3.7 Comparaison des caractéristiques de la maladie entre les patients avec et sans altération moléculaire

Nous n'observons pas de différence significative entre les patients avec une altération moléculaire et les patients sans altération moléculaire que ce soit concernant la proportion hommes, femmes, le statut tabagique, la proportion d'adénocarcinomes, le stade de la maladie ou encore les localisations des métastases.

Nous retrouvons par contre plus d'antécédents personnels de néoplasies, de tuberculoses ou de maladies auto-immunes chez les patients avec une altération moléculaire ( $p=0,03$ ).

		Altération moléculaire (N=10)	Pas d'altération moléculaire (N=10)	p
<b>Age</b>		25,9 ± 3,8	26,0 ± 4,8	0,96
<b>Sexe</b>	Féminin	70,0%	50,0%	0,6
	Homme	30,0%	50,0%	0,6
<b>Antécédent personnel de néoplasies, tuberculose ou maladie auto immune</b>		50%	0%	<b>0,03</b>
<b>Statut tabagique</b>				
	fumeur	50,00%	70%	0,6
	non fumeur	50%	30%	0,6
<b>Histologie</b>				
	Adénocarcinome	80%	40%	0,2
<b>Stade</b>				
	I	0%	10%	1
	II	0%	10%	1
	III	0%	20%	0,5
	IV	100%	60%	<b>0,09</b>
<b>Métastases</b>				
	Poumon	60%	40%	0,7
	Plèvre	40%	20%	0,6
	Foie	10%	10%	1
	Os	50%	30%	0,6
	Cerveau	60%	10%	0,06
	Surrénales	20%	20%	1

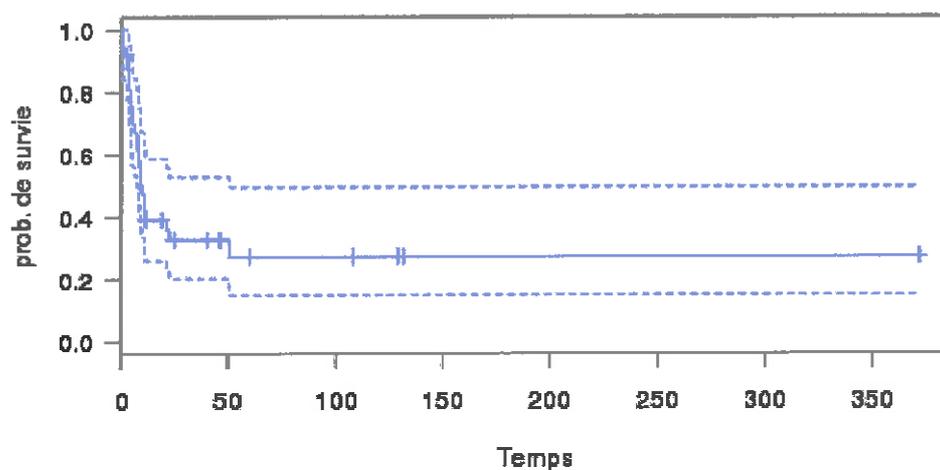
**Tableau 8:** Comparaison des caractéristiques de la maladie entre les patients avec et sans altération moléculaire

### 3.4 Evolution tumorale

Lors de l'évolution de la maladie, on voyait apparaître dans 25,8% des cas des métastases cérébrales ou des méningites et dans 17,2% des métastases osseuses. Un envahissement de la plèvre apparaissait dans 12,9% et une progression pulmonaire dans 11,5%. L'apparition d'un épanchement péricardique ou d'une tamponnade se voyait dans 8,3% des cas, suivis par l'apparition de métastases surrenaliennes (6,1%), de lésions hépatiques (5,7%) et de carcinomes péritonéaux (5,3%). Enfin, la maladie progressait vers des métastases cutanées dans 2,7% des cas.

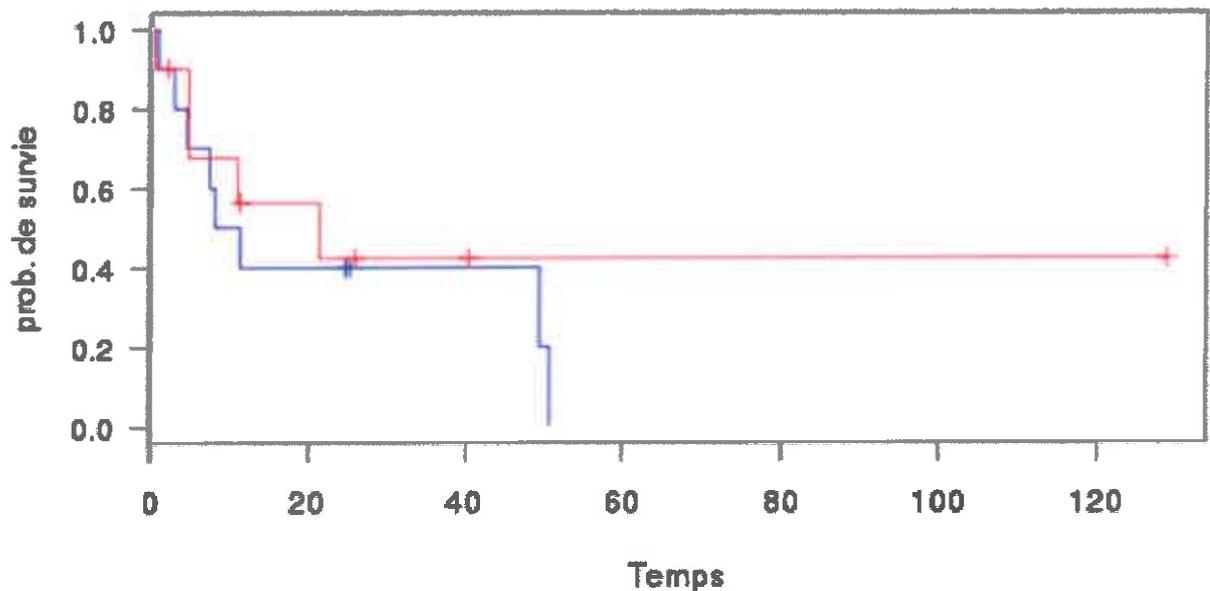
### 3.5 Survie

La médiane de survie était de 9,1 mois tous stades confondus (Figure n°16).



**Figure 16:** Courbe de survie pour l'ensemble des patients, tous stades confondus  
Le temps est exprimé en mois

La médiane de survie des patients avec une altération moléculaire est de 9,6 mois.  
La médiane de survie des patients sans altération moléculaire est de 11,4 mois. (Figure n°17)  
Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,76$ ).



#### Test du log-rank

- Statistique du test ( $\chi^2$ ) : 0.54009349474218
- p-value: 0.46239398178494

**Figure 17:** Courbe de survie de (A) les patients avec une altération moléculaire et (B) les patients sans altération moléculaire

### 3.6 Prise en charge thérapeutique (tableau N°9)

Deux patients sont décédés avant d'avoir pu bénéficier d'un traitement (patient n° 3 et n° 14). Ces deux patients avaient une survie de 13 et 16 jours.

L'un en PS 3, dont le diagnostic remonte à 1987, avait un carcinome épidermoïde bronchique primitif supposé, avec épanchement pleural métastatique, et un antécédent de carcinome épidermoïde jugal traité par chimiothérapie, curie thérapie et chirurgie extensive en 1986.

L'autre patiente sans antécédent, dont le diagnostic a été fait en 2005 présentait un carcinome indifférencié à grandes cellules T4N3M1 (pleurésie métastatique).

N°	Sexe	Age	Ville	Date diagnostic	Mem.	Et. Mol.	TNM	stade	Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne	Traitement de troisième ligne et plus	Autres TTT	Survie (mois)
1	M	29	Lille	20/02/84	ADK		T2N0M0	Ib	IRINOTECAN RADIOTHÉRAPIE EXTENSIVE				En vie à 1850 4,2
2	M	29	Lille	14/11/86	EPI		T2N0M0	IIIb	Radiothérapie extensive devant risque infectieux (30 Gy) suivie d'une chimiothérapie adjuvante par CISPLATINE VINDRELINE				
3	F	28	Lille	05/01/87	EPI		T2N0M1a	IV	CISPLATINE VINDRELINE				0,5
4	M	28	Lille	06/05/87	ADK		T2N0M1b	IV	ADRIAMYCINE, CISPLATINE, CYCLOPHOSPHAMIDE (1 cure)			Dérivation ventriculo-péritonéale	2,7
5	F	23	Lille	04/09/97	ADK		T2N0M1b	IV	CISPLATINE VINDRELINE MÉTASTASES				1,2
6	F	30	Caen	09/03/99	CEFC		T4N2M0	IIIb	PEVÉD adjuvant (CISPLATINE V116 EPIRUBICINE CYCLOPHOSPHAMIDE) (3 cures) puis radiothérapie thoracique 60 Gy				Perdue vue à 131,8
7	F	25	Caen	sept-99	ADK		T4N1Mx	IIIb	CISPLATINE GEMCITABINE (3 cures)				9,1
8	M	26	Caen	22/12/99	ADK		T4	(postéc)	Radiothérapie thoracique	CISPLATINE VINDRELINE (2 cures)	Radiothérapie conchyale DOCECTAXEL hebdo		2,6
9	M	30	Nouen	09/12/80	CNEC	0 (postéc)	T4N2M1b	IV	CISPLATINE EPIRUBICINE IFOSFAMIDE	GEMCITABINE DOCECTAXEL (12 cures)	Indium 111		Perdue vue à 26,9 11,0
10	M	30	Caen	16/12/83	ADK	0 (postéc)	T4N3M1b	IV	Radiothérapie tumorale à visée hématologique	CISPLATINE DOCECTAXEL	IFOSFAMIDE GEMCITABINE		11,0
11	M	32	Lille	17/01/82	ADK		T4N2M1a	IV	CISPLATINE VINDRELINE	DOCECTAXEL-GETINER (première cure)			2,2
12	M	27	Caen	01/01/84	Indiff.		T4N1M1b	IV	CISPLATINE GEMCITABINE (3 cures)	DOCECTAXEL EPIRUBICINE		irradiation cérébrale et vertébrale	10,6
13	M	28	Caen	janvier 2004	ADK		T4N3M0	IV	CISPLATINE GEMCITABINE (A cause d'un diabète sucré sans autre pleuro pneumothoraxite puis chimiothérapie adjuvante)				9,8
14	F	23	Caen	31/01/2005	Indiff.	0 (postéc)	T4N3M1b	IV	Dérès sans traitement				0,4
15	F	30	Nouen	03/03/85	Indiff.	réarrangement MET (postéc)	T4N3M1b	IV	CISPLATINE GEMCITABINE	PEMETREXED	irradiation métastatique d'extension	irradiation cérébrale	1,5
16	M	27	Caen	03/01/86	ADK	0	T3N0M0	IIIb	Lobectomie supérieure droite puis chimiothérapie adjuvante	CISPLATINE GEMCITABINE CARBOPLATINE FACILTAXEL	On note nouvel adénocarcinome sans métastases par lobectomie sup gauche et chimio adjuvante 10 ans plus tard		En vie à 129,0
17	F	29	Nouen	23/04/86	ADK	Mutation activatrice EGFR (del exon 19)	T4N3M1b	IV		CARBOPLATINE GEMCITABINE	ERLOTINIB	irradiation cérébrale	11,2
18	F	29	Caen	01/08/86	ADK	0	T4N3M1b	IV	irradiation tumorale décompressive associée à une chimiothérapie par CARBOPLATINE FACILTAXEL	CARBOPLATINE GEMCITABINE			Perdue vue à 2,3
19	M	29	Caen	sept 2007	CNEC		T4N1M1b	IV	CISPLATINE V116 (cures)				3,3

20	H	30	Casn	04/10/07	CHUJSC	T4N3M0	IIb	Radio chimiothérapie concomitante 60 Gy avec CISPLATINE VP16			En vie à 10/3/9		
21	H	30	Casn	09/05/08	EPI	T4N3M0	IIb	Radio chimiothérapie concomitante 60 Gy avec CISPLATINE VP16 et 1777-DESURBOMES (ab initio) thérapeutique 60 Gy			3/3		
22	F	29	Lille	11/08/08	ADK	T4N2M1b	IV	avec CARBOPLATINE VINORELBINE CISPLATINE DOCTAZEL (2cours)	IFOSFAMIDE, GEMCITABINE (2cours)	ERLOTINIB	Irradiation cervicale	5,9	
23	F	28	Casn	06/09/09	ADK	T4N2M1a	IV	avec CARBOPLATINE VINORELBINE et 1777-DESURBOMES (ab initio)			1,7		
24	H	18	Lille	16/07/09	Mucco- EPI	T4N2M0	Ib	Réséction anatomique du carrefour bronchique droit avec bronche intermédiaire et bronche souche gauche) par thoracotomie			En vie à 62,5		
25	H	29	Lille	04/09	ADK	T4N2M1b	IV	avec CARBOPLATINE VINORELBINE et 1777-DESURBOMES (ab initio)	ERLOTINIB		9,4		
26	F	27	Reims	27/08/10	ADK	T4N2M1	IV	réarrangement ALK	ERLOTINIB	CISPLATINE- Pemetrexed	Ambrogolone Pemetrexed Carboplatine- GEMCITABINE CARBOPLATINE PACLITAXEL DOCETAXEL CERITINIB CERITINIB	Irradiation médiastine T3-T2	50,6
27	H	19	Lille	28/09/11	Mucco- EPI	T4N2M0	Ib	Entrée par thoracotomie par arthroscopie et cryoablation	ERLOTINIB	CISPLATINE Pemetrexed BEVACIZUMAB (3 cours)	RAMPROXAM Pemetrexed PACLITAXEL BEVACIZUMAB (3cours) CERITINIB (12 mois) VINORELBINE PEP-50 ALCANTER (3cours) ERLOTINIB	Irradiation cérébrale stéréotaxique up	Finale de vie à 6/3/9 49,3
28	F	17	Lille	20/02/12	ADK	T4N2M1b	IV	réarrangement ALK	CERITINIB (30 mois)			0,9	
29	H	25	Lille	10/08/12	ADK	T4N2M1b	IV	réarrangement ALK	CARBOPLATINE Pemetrexed (1 cours)			En vie à 5/1/13 40,3	
30	H	30	Casn	23/10/12	Indif.	T4N3M0	IIb	Radio chimiothérapie concomitante avec CISPLATINE VP16 et 1777-DESURBOMES (ab initio) 60 Gy et CISPLATINE Pemetrexed CETIDLOAM					
31	F	28	Reims	23/04/13	Indif.	T4N3M0	IIa	radio chimiothérapie concomitante avec CISPLATINE VP16 VINORELBINE	CARBOPLATINE- Pemetrexed- BEVACIZUMAB	DOCETAXEL, GEMCITABINE ERLOTINIB PACLITAXEL, BEVACIZUMAB CARBOPLATINE, VINORELBINE		21,3	
32	F	27	Lille	02/08/13	EPI	T4N2M1b	IV	CISPLATINE VINORELBINE (4 cours)	DOCETAXEL (1 cours)		4,9		
33	H	24	Lille	23/10/13	EPI	T4N2M0	Ib	avec CARBOPLATINE VINORELBINE et 1777-DESURBOMES (ab initio)			En vie à 22,5		
34	F	24	Amiens	25/03/13	ADK	T4N1M1a	IV	réarrangement ALK	CISPLATINE-Pemetrexed- BEVACIZUMAB (4 cours)	CRIZOTINIB	CERITINIB	En vie à 25,2	
35	F	26	Lille	26/05/14	ADK	T4N1M1	IV	HER2/ injection even 30)	CISPLATINE Pemetrexed (4 cours)	NERATINIB (inhibiteur HER2) et 1777-DESURBOMES (ab initio) de 1777-DESURBOMES		Irradiation cervicale	7,4
36	F	25	Reims	12/08/14	ADK	T4N2M1b	IV	translocation ALK	CARBOPLATINE Pemetrexed	1 CRIZOTINIB	CERITINIB ERLOTINIB	Irradiation up cérébrale	En vie à 24,7
37	H	26	Reims	16/12/14	EPI	T4N2M1b	IV	réarrangement ALK	CARBOPLATINE IFOSFAMIDE VP16	CARBOPLATINE- GEMCITABINE			3,9



### 3.6.1 Traitements de première ligne (Figure n°18)

- Un patient a reçu un traitement local par bronchoscopie avec électrocoagulation et cryothérapie. Il s'agissait d'un carcinome muco-épidermoïde (Patient n°27)

- Six patients ont bénéficiés d'une stratégie chirurgicale (Patients n° 1, 13, 16, 24,33, 38). Sur ces six patients, deux avaient un carcinome muco-épidermoïde, trois présentaient un adénocarcinome et 1 un cancer épidermoïde. Il y avait quatre stades Ib, un stade IIb et un stade IV localisé au thorax avec un envahissement pleural.

Un des patients a reçu une chimiothérapie néoadjuvante puis adjuvante et un deuxième patient a reçu une chimiothérapie adjuvante.

Les gestes d'exérèse ont été diverses : lobectomie, bi-lobectomie, résection anastomose du carrefour bronchique droit entre la bronche intermédiaire et la bronche souche droite par thoracotomie et enfin, pleuro-pneumonectomie.

- Neuf patients ont bénéficié d'une radiothérapie thoracique dans la stratégie thérapeutique en première ligne.

Sept d'entre eux ont reçu des doses à visée curatrice :

- Quatre en concomitant avec de la chimiothérapie concomitant (Patients n°20, 21, 30, 31)
- Un avec de la radiothérapie en séquentiel (Patient n° 8)
- Un après une chimiothérapie néoadjuvante (Patient n° 6)
- Un avait bénéficié d'une radiothérapie exclusive (Patient n°2)

Deux ont reçu une radiothérapie décompressive thoracique ou à visée hémostatique (patients n° 10 et 18).

- Deux patients ont, dès la première ligne, reçu une radiothérapie cérébrale dont une stéréotaxique. Deux autres patients ont bénéficié d'une radiothérapie antalgique osseuse.

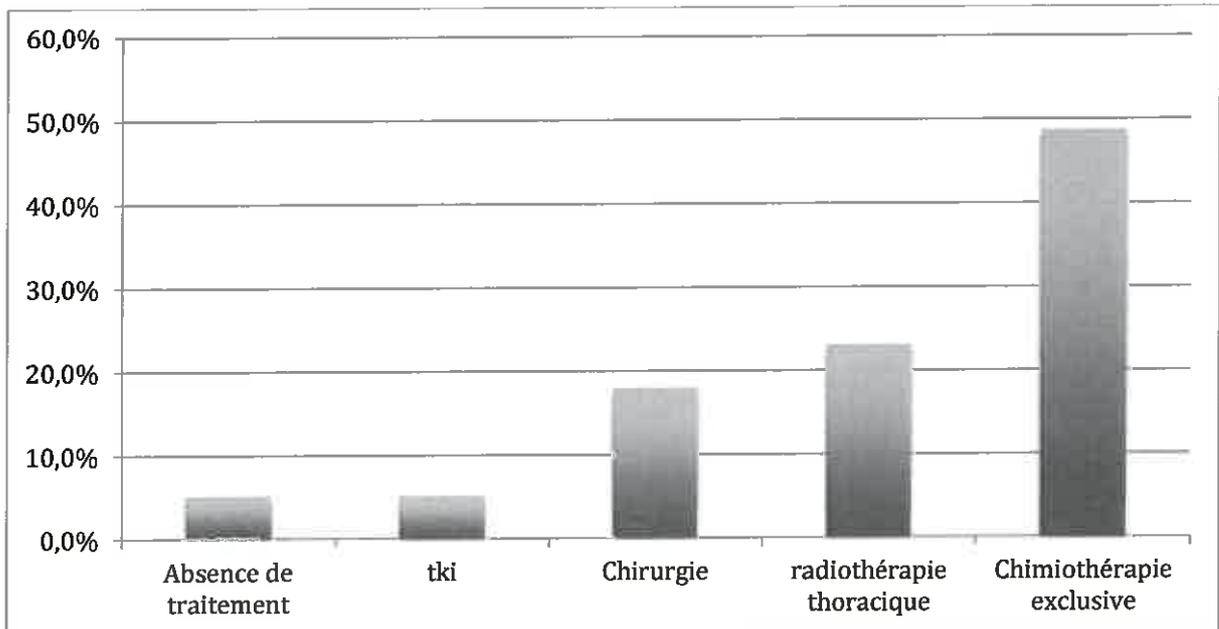
- Quinze patients ont reçu une chimiothérapie en première ligne de façon exclusive. Quatre ont reçu de la chimiothérapie associée à une radiothérapie cérébrale ou osseuse.

Toutes les chimiothérapies étaient des doublets avec un sel de platine.

-Enfin, deux patients ont bénéficiés en première ligne d'une thérapie ciblée. Ce sont toutes les deux des femmes. La première (patient n° 26) a reçu de l'ERLOTINIB. Ce traitement lui avait été donné devant le jeune âge, le sexe féminin et l'absence de tabagisme. La recherche a été réalisée par la suite, devant l'échec des cinq lignes de traitements. Il s'agissait d'un réarrangement de ALK. La patiente a donc bénéficié en sixième et septième lignes d'un inhibiteur de TKI spécifique de la translocation ALK. La survie de cette patiente était de 50,6 mois.

La deuxième (patient n°28), dont le diagnostic est plus récent (2012), avait un adénocarcinome avec un réarrangement de ALK. Elle avait donc bénéficié d'un inhibiteur

de la tyrosine kinase validé sur ces réarrangement de ALK en première ligne : le CRIZOTINIB. Au cours de sa prise en charge elle a pu bénéficier de TKI de ALK de deuxième et troisième générations. La patiente a eu une survie de 49,3 mois.



**Figure 18:** Traitement de première ligne

### 3.6.2 Traitements de deuxième ligne

-Treize patients ont reçu uniquement de la chimiothérapie conventionnelle en seconde ligne. (Patients n° 8,9,10,12,15,17,18,22,26,28,31,32,37). Chez deux patients (Patients n° 26 et 28) la chimiothérapie a été suivie d'une maintenance.

-Six patients ont reçu une thérapie ciblée en deuxième ligne. (Patients n° 11,25,34,35,36,39)

Le patient n° 11 a reçu en 2002 une association chimiothérapie et thérapie ciblée par DOCETAXEL et GEFITINIB dans le cadre d'un essai clinique. La recherche d'une mutation activatrice de l'EGFR n'a pas été réalisée à postériori.

Les patients n°34 et 36 avaient un réarrangement de ALK.

Le patient n° 39 avait une translocation de ROS1. Ces trois patients ont donc bénéficié du CRIZOTINIB. Les patients n° 34 et 36 étaient vivants respectivement à 25,2 et 24,7 mois. La survie du patient n°39 était de 8,1 mois.

Le patient n°25 a bénéficié de l' ERLLOTINIB de façon probabiliste sans recherche de mutation

particulière car le diagnostic a eu lieu en 2009.

Enfin, le patient n° 35 a participé à l'essai PUMA, associant un inhibiteur de HER2 (NERATINIB) et un inhibiteur de mTOR (TEMSIROLIMUS), sachant que la tumeur avait une mutation de HER2. Sa survie est de 7,2 mois

### **3.6.3 Traitements de troisième ligne et ultérieures**

Douze patients ont reçu plus de 3 lignes de traitement.

Huit patients ont reçu une thérapie ciblée au delà de la troisième ligne de traitement (Patients n° 17,22,26,28,31,34,36,39). Six avaient une mutation driver ( quatre réarrangements de ALK, une translocation de ROS1, et une mutation EGFR). La recherche de mutation n'a pas été effectuée chez les patients n° 22 et 31.

### **3.6.4 Autres traitements**

Au cours de leur prise en charge, six patients ont bénéficiés d'une radiothérapie cérébrale dont deux en stéréotaxie. De même, trois patients ont bénéficiés d'une radiothérapie osseuse au cours de leur suivi.

Au total, onze patients sur 37 traités ont reçu au moins une thérapie ciblée au cours de leur prise en charge (patients n° 11,17, 22, 25, 26, 28, 31, 34, 35, 36, 39) dont sept qui avaient une altération moléculaire permettant un traitement par thérapie ciblée validée ou dans le cadre d'essai clinique. (Patients n° 17,26,28,34,35,36,39)

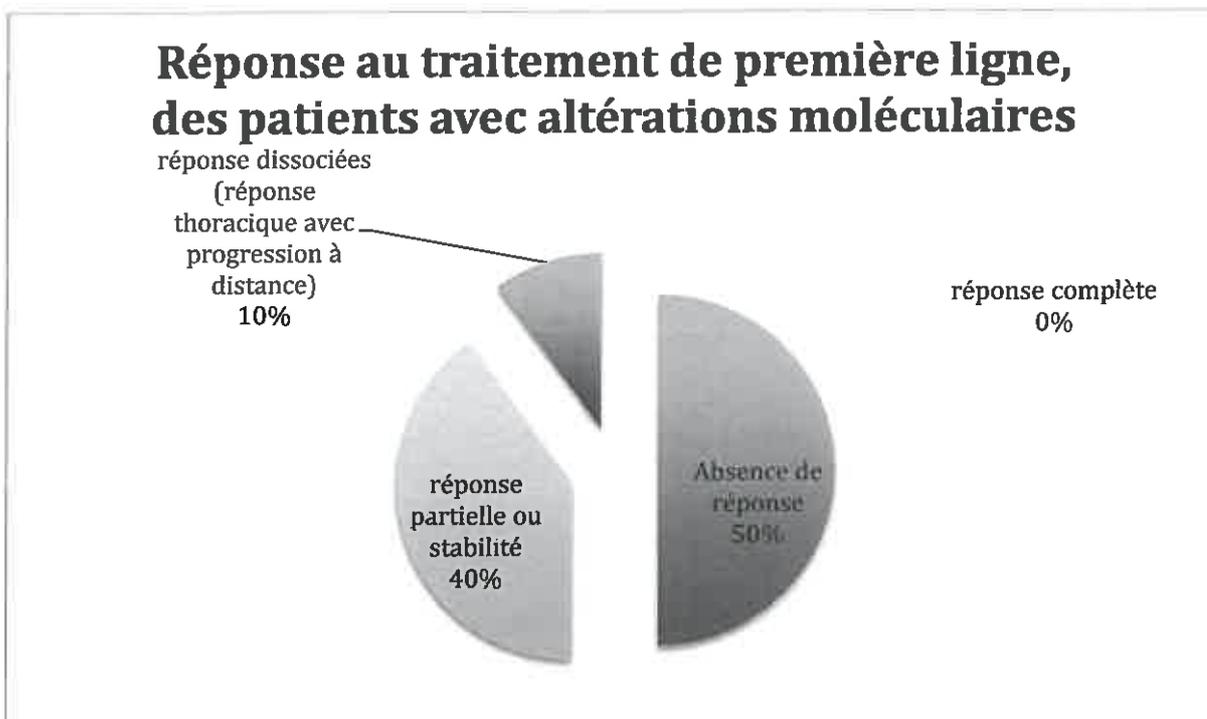
Sur les 10 patients avec une altération moléculaire, sept ont reçu un TKI. Concernant les trois patients n'ayant pas reçu de TKI, deux ont eu la biologie moléculaire à postériori et un patient est décédé précocement.

## **3.7 Réponse au traitement**

Nous avons analysé la réponse au traitement de première ligne des 37 patients ayant été traité.

Chez les 10 patients ayant une altération moléculaire (Figure n°19):

- quatre avaient une réponse partielle d'après les critères RECIST après le traitement de première ligne.  
La réponse moyenne à ce traitement est de 201,2 + 131,3 jours.
- Un avait une réponse dissociée avec une réponse thoracique et une évolution de la maladie à distance.
- Cinq maladies progressaient d'après les critères RECIST.

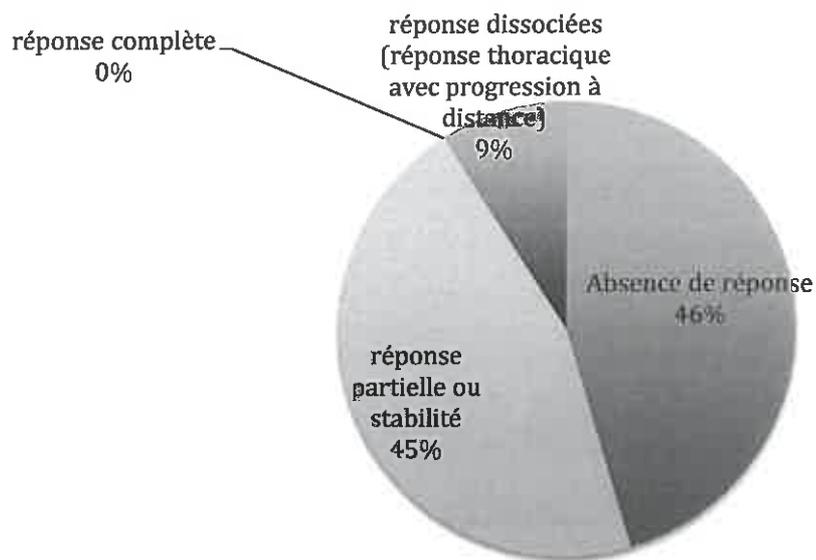


**Figure 19:** Réponse au traitement de première ligne, chez les patients ayant une altération moléculaire

Chez les 27 patients sans altération moléculaire onze ont reçu de la chimiothérapie seule en première ligne (Figure n°20) :

- Cinq avaient une progression tumorale
- Un avait une réponse partielle d'après les critères RECIST.  
La réponse moyenne à ce traitement était de 63 jours.
- Quatre avaient une stabilité tumorale.  
La durée moyenne de la stabilité était de  $114,2 \pm 20,3$  jours
- Un avait une réponse dissociée
- Aucune réponse complète tumorale

## Réponse au traitement de première ligne, des patients sans altération moléculaire



**Figure 20:** Réponse au traitement de première ligne, chez les patients sans altération moléculaire

## 4 Discussion

Dans cette étude rétrospective, multicentrique, les patients atteints d'un carcinome broncho pulmonaire âgés de 30 ans ou moins étaient principalement des adénocarcinomes (54%). La maladie était le plus souvent à un stade avancé (66 %) avec des métastases pulmonaires ou osseuses au moment du diagnostic. Dans 50 % des cas une altération moléculaire était retrouvée s'agissant dans la moitié des cas d'un réarrangement de ALK. Soixante-dix pourcent de ces patients ont bénéficié d'une thérapie ciblée.

Dans la littérature récente, quatre études ont analysé spécifiquement les caractéristiques cliniques des carcinomes broncho pulmonaires des patients âgés de 30 ans ou moins. Il s'agissait des travaux de *Wang et al*, *Duan et al*, *Whooley et al* et *Mizushima et al*.

(18–21). Ces quatre études sont rétrospectives comme notre étude.

Les cohortes étaient petites allant de 20 patients à 68 patients pour la plus grande. La notre comprenait 39 patients entre 1976 et 2016.

### 4.3 Population de notre étude

#### 4.3.1 Caractéristiques démographiques

Dans notre étude nous avons 14 femmes soit 35,9%.

Les études traitant des carcinomes pulmonaires des sujets de moins de 40 ans retrouvaient globalement un sexe ratio de 1 :1. La proportion de femmes y variait de 36,9% pour *Maruyame et al*. à 65% pour *Sacher et al*.(17,35). Ce sexe ratio hommes femmes est différent de celui des sujets plus âgés où l'on retrouve une proportion beaucoup plus élevée d'hommes (17,23,33,35,36).

Les 4 études traitant des carcinomes pulmonaires des sujets de moins de 30 ans retrouvaient également un sexe ratio proche de 1 :1 avec un total de 75 femmes et de 80 hommes.

En France (Figure n° 21), les taux de mortalité chez les hommes et les femmes par cancer broncho-pulmonaire primitif publié par l'INSERM chez les sujets de 20-24 ans sont très faibles (0,1/ 100000), stable sur les périodes allant de 1985 à 2009, avec un sexe ratio de 1 :1. Le taux de décès semble légèrement plus important chez les hommes pour le groupe 25-29 ans.

A partir de 30 ans, on constate une franche augmentation de décès par cancer pulmonaire avec une proportion plus importante d'hommes. Le sexe ratio augmente avec atteignant 5 :1 à partir de 60 ans.

Classe d'âge	Homme					Femme				
	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	2005-09
Source : InVS/CépiDc Inserm 2012										
20-24 ans	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
25-29 ans	0,5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
30-34 ans	2,1	2,1	1,3	1,1	1,0	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6
35-39 ans	7,5	8,5	7,5	4,6	3,6	1,2	2,2	2,9	2,8	2,7
40-44 ans	21,8	24,4	25,2	19,8	13,4	3,0	4,2	7,2	8,6	8,2
45-49 ans	47,9	53,2	53,8	51,1	41,2	4,9	6,8	10,1	15,9	19,2
50-54 ans	91,8	91,5	92,7	91,6	90,5	9,3	10,9	14,4	20,5	30,1
55-59 ans	155,3	147,9	144,9	139,5	142,0	14,5	15,0	18,6	25,2	35,5
60-64 ans	221,7	232,2	207,6	193,4	190,7	20,2	22,8	25,5	28,9	38,9
65-69 ans	273,2	289,1	289,1	255,7	238,9	26,5	31,2	36,4	36,5	46,2
70-74 ans	351,1	336,4	348,5	321,9	296,5	34,2	37,3	44,6	48,9	55,4
75-79 ans	392,2	393,7	380,1	364,6	360,4	41,7	45,0	52,1	57,3	69,7
80-84 ans	394,9	407,5	405,0	373,6	381,4	46,9	51,8	57,9	63,0	76,3
85 ans et +	345,8	366,1	368,1	341,7	355,7	54,5	54,0	61,7	62,4	76,5

**Figure 21:** Evolution du taux de mortalité spécifique du cancer du poumon selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine par période quinquennale depuis 1985-89  
D'après INCa (3).

Cette évolution du sexe ratio en fonction de l'âge met en évidence le poids plus important de l'exposition des facteurs de risque chez les hommes. Le sexe ratio de 1 :1 chez les sujets jeunes pourrait représenter un taux « résiduel » de cancer pulmonaire, non lié aux facteurs de risques connus.

### 4.3.2 Les facteurs de risque

#### 4.3.2.1 Le tabac

Contrairement à *Wang et al.* et *Mizushima et al.* qui retrouvaient une majorité de patients non fumeurs (87,8% et 65,4%), nous retrouvons 56,4% de fumeurs ou d'anciens fumeurs. Seules de rares études observaient une majorité de patients fumeurs chez les sujets jeunes. Par exemple, l'équipe de *Skarin et al.* retrouvaient 80 % de fumeurs. Il s'agissait de gros fumeurs avec en moyenne un tabagisme de 25 PA (30).

Dans notre étude, la quantité moyenne de tabac était seulement de 9,5 PA, et la durée du tabagisme reste faible.

Le tabagisme n'est donc possiblement pas le facteur de risque principal de ces cancers pulmonaires. Ils pourraient être une entité à par entière au même titre que les cancers broncho-pulmonaires des non fumeurs décrit par *Couraud et al.* (12), qui partagent les mêmes anomalies moléculaires.

#### 4.3.2.2 Le cannabis

Concernant la consommation de cannabis, nous avons beaucoup de données manquantes dans notre étude. Pourtant, même si le rôle du cannabis est difficile à distinguer de celui du tabac dans le cancer pulmonaire, plusieurs études sur l'animal et sur l'homme ainsi que des études épidémiologiques ont permis de démontrer son rôle sur le développement des cancers pulmonaires et d'en faire un facteur de risque en tant que tel (78). Nous savons que le cannabis est de plus en plus consommé en France, notamment chez les adolescents. En 2014, 47,8% des jeunes de 17 ans avaient déjà consommé au cours de leur vie du cannabis et plus d'un jeune sur quatre en avait consommé durant le dernier mois de l'enquête (79). Hors, dans notre étude nous n'avions répertorié que deux patients ayant une consommation de cannabis. Cette dernière est probablement sous évaluée.

La consommation de Cannabis est illégale en France et est encore un sujet tabou. Son identification en tant que facteur de risque de cancer pulmonaire est récente. Ceci explique le nombre important de données manquantes concernant la consommation de cannabis dans notre étude. Cette observation doit pousser les pneumologues à aller chercher cette information, au même titre que la consommation du tabac, notamment chez les jeunes afin de les informer et de les prévenir des risques pulmonaires encourus.

### 4.4 Caractéristiques de la maladie

Dans notre étude, les adénocarcinomes étaient l'histologie principalement retrouvée dans 53,8% des cas. Nous retrouvions 44% d'adénocarcinomes chez les hommes et 71,5% d'adénocarcinomes chez les femmes.

Ceci est représentatif de la place de l'adénocarcinome dans le cancer pulmonaire en France. En effet, l'étude KBP-2010 observait tous âges confondus, 48,7% d'adénocarcinomes chez l'homme et 64,6% chez la femme.

Dans la littérature, on retrouve un taux plus important d'adénocarcinome chez les sujets de moins de 40 ans, comparativement à une population plus âgée (23,33,35,36).

Dans notre étude, la maladie était à un stade le plus souvent avancé au moment du diagnostic (66% de stade IV). Wang *et al.* retrouvaient 51,2% de stade IV et Whooley *et al.* retrouvaient 60% de stade IV. Seuls, Mizushima *et al.* retrouvaient un taux plus important de stade I par rapport à la population âgée. Ils n'observaient que 23% de stade IV chez les patients de moins de 30 ans. Cependant, cette étude incluait les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes adénoïdes kystiques, dont on connaît la fréquence plus importante chez les sujets jeunes et la faible évolutivité.

Lorsqu'on étend les recherches aux patients de moins de 40, la majorité des études retrouvaient également, plus fréquemment une maladie avancée avec des métastases au moment du diagnostic comparativement à une population plus âgée. Dans ces études, les stades IV représentaient entre 57,5% et 73,7% des maladies (23,35,36).

Ceci pourrait s'expliquer de plusieurs manières.

Premièrement, la maladie de ces sujets jeunes pourrait être plus agressive et donc pourrait évoluer plus rapidement.

Deuxièmement, les symptômes conduisant à la première consultation ne sont pas

spécifiques d'un cancer broncho-pulmonaire. Dans notre étude, près d'un patient sur quatre ont consulté pour une toux et un patient sur cinq pour des douleurs thoraciques. Ces deux symptômes étaient également ceux les plus fréquemment retrouvés dans l'étude de *Wang et al.* Dans notre étude un patient sur dix était asymptomatique. Ce taux est un peu plus faible que dans la littérature qui retrouvaient 30% de patients asymptomatiques chez les moins de 30 ans (18,20).

Enfin, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic pourrait être plus important chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. En effet, une étiologie néoplasique chez un patient de moins de 30 ans se plaignant d'une toux ou d'une douleurs thoracique n'est pas la première hypothèse invoquée. Ceci peut donc retarder la prise en charge et donc aboutir à une maladie déjà étendue au moment du diagnostic. Ce point est développé dans le paragraphe suivant (d).

## 4.5 Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic

Dans notre étude, la durée moyenne entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 99,3 jours soit 3,3 mois.

Ceci est en accord avec les données de la littérature. *Wang et al.* retrouvaient également une durée supérieure à 30 jours entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. *Pemberton et al.* retrouvaient un intervalle moyen de 4 mois (80). Cet intervalle était significativement plus important chez les sujets jeunes comparé aux sujets âgés dans l'étude de *Dell'Amore et al.* (3,9 mois pour les sujets de moins de 50 ans versus 2,6 mois pour les sujets de plus de 75 ans) et dans l'étude de *Bryant et al.* (6,5 mois pour les sujets de moins de 45 ans versus 2,8 mois pour les sujets de plus de 45 ans) (25,37).

## 4.6 Biologie moléculaire

Depuis moins de 10 ans, la prise en charge des cancers pulmonaires a considérablement évolué. En effet, la connaissance de plus en plus précise des drivers oncogéniques et de l'oncogenèse a permis l'émergence des thérapies ciblées. La connaissance de ces altérations moléculaires est donc primordiale pour la bonne prise en charge des cancers pulmonaires des sujets jeunes.

Dans notre étude, nous retrouvions 50% d'altérations moléculaires au niveau de ces drivers oncogéniques chez les patients de 30 ans ou moins atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire. Ceci a également été retrouvé par l'équipe de *Wang et al.* qui retrouvait une altération moléculaire EGFR ou ALK chez 11 des 22 patients étudiés.

Dans notre étude, il s'agissait dans la moitié des cas d'une altération de ALK, soit 25 % des cas. Par contraste, les réarrangements ALK représentent 5% des anomalies

moléculaires des adénocarcinomes (81).

De plus, dans notre étude, les mutations EGFR était observées que dans 5% des cas ce qui semble inférieure au 12% de mutations EGFR décrites dans les adénocarcinomes pulmonaires français (81).

A notre connaissance seules deux études ont traité des altérations moléculaires des carcinomes broncho-pulmonaires des patients de moins de 30 ans (18,72). *Scarpino et al.* ont étudié 637 patients avec un adénocarcinome broncho-pulmonaire ayant eu une recherche d'altération ALK ou ROS1. Ils s'avèrent qu'après stratification en fonction de l'âge, les six patients  $\leq$  à 30 ans avaient tous une altération de ALK ou de ROS1. Le nombre d'altération ALK ou ROS1 diminuait avec l'augmentation de l'âge. Les observations de *Wang et al.* allaient dans le même sens avec une majorité de réarrangement ALK (27,2%). Ils retrouvaient 25% de mutations EGFR. Ceci apparaît supérieure à ce que nous observons. Cependant, *Wang et al.* étudiaient une population asiatique, chez qui les mutations de l'EGFR sont présentes dans près de 50% des adénocarcinomes pulmonaires des non fumeurs (52). Elles étaient ainsi, relativement moins importantes chez le sujet jeune de moins de 30 ans dans l'étude de *Wang et al.*

L'augmentation significative du nombre de réarrangements de ALK dans les cancers pulmonaires du sujet jeune est également retrouvée par *Inamura et al.* et *Sacher et al.* avec respectivement 36% et 19% de réarrangements ALK (17,62). La diminution du nombre de mutations de l'EGFR chez les sujets jeunes a également été observée de façon significative par *HSU et al.* (16).

A l'inverse *Ye et al.* et *Chen et al.* ne retrouvent pas de diminution significative des mutations de l'EGFR chez les sujets jeunes (74,75). *Sacher et al.* retrouvent même une augmentation significative de celles ci chez les patients de 40 à 50 ans versus les patients plus âgés (17).

Ceci renforce l'hypothèse d'un profil moléculaire particulier des sujets de moins de 30 ans.

Enfin, nous n'observons pas de mutation de KRAS ou de BRAF. Ceci est cohérent avec les données de littératures qui les retrouvent de façon plus importante chez les sujets âgés (17).

Dans notre étude, les caractéristiques des patients n'apparaissent pas différents entre les 10 patients ayant une altération moléculaire et les 10 patients sans altération moléculaire. On retrouvait cependant de façon significative plus d'antécédents néoplasiques, de tuberculose ou de maladies auto immunes dans le groupe avec altérations moléculaires, sans que l'on puisse en proposer d'explication pour le moment.

## 4.7 Données de survie

Nous observons une médiane de survie de 9,1 mois tous stades confondus. Nous n'observons pas de différence significative de survie entre les patients avec une altération moléculaire et les patients sans altérations moléculaires.

Notre médiane de survie semble plus faible que celle observait par *Weng et al.* qui était de 14 mois. Ils ne mettaient pas non plus de différence significative de survie entre les patients ayant une altération moléculaire et ceux n'en ayant pas. De même, ils n'observaient pas de différence significative de survie entre les patients ayant reçu une thérapie ciblée et ceux n'en ayant pas reçu.

La différence de médiane de survie entre nos deux études peut s'expliquer par le fait qu'une majorité de leurs patients avaient bénéficié d'un traitement chirurgical et qu'ils avaient une proportion plus importante de maladie localisées par rapport à notre étude. La médiane de survie des patients de stades IIb-IV dans leur étude était de 8 mois ce qui est plus proche de notre observation.

*Whooley et al.* retrouvaient une médiane de survie de 5,5 mois.

*Mizushima et al.* retrouvaient une meilleure survie chez les patients de moins de 30 ans comparés aux sujets plus âgés. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que 38% des sujets de moins de 30 ans dans cette étude avaient une maladie de stade I quand nous n'en avons que 13,2%.

Les médianes de survies observées dans notre étude ou dans celles étudiant les patients de moins de 30 ans sont proches des médianes de survies observées dans les cancers pulmonaires tous stades et tout âges confondus.

Nous savons que l'apparition des TKI a permis d'améliorer considérablement la survie, passant de quelques mois à quelques années dans certains cas.

Dans l'étude de *Wang et al.* seulement 5 patients avaient reçu des TKI.

Dans notre étude, 10 patients ont pu en bénéficier dont 8 avec une preuve d'altération moléculaire.

Cependant, les études concernant les patients de moins de 30 ans ne comportent pas suffisamment de patients ayant bénéficié de TKI pour observer une amélioration de la survie.

## 4.8 Forces et limites de l'étude

Notre étude bien que rétrospective et descriptive est la seule étude européenne traitant des carcinomes broncho-pulmonaires des sujets de moins de 30 ans. De plus, l'observation des altérations moléculaires dans cette population n'a fait l'objet que de deux études jusqu'à aujourd'hui. Ces deux études ont été publiées en 2015 et en 2016. Il s'agit donc d'un sujet d'actualité.

Notre travail a permis de nous éclairer sur la population des cancers broncho-pulmonaires de sujets de 30 ans ou moins ainsi que de décrire les spécificités de cette maladie.

Elle comporte cependant des limitations :

a/ Notre étude porte sur un faible nombre de patients : Ceci s'explique par :

- La rareté de cette pathologie chez les sujets jeunes (23).
- Un biais d'information lié au fait du caractère rétrospectif de notre étude. De plus, la méthode de recrutement des patients était différente en fonction des centres. En effet, pour certains nous avons utilisé le DIM alors que pour d'autre il s'agissait d'une base de données interne aux services. Ceci pouvait poser un problème d'exhaustivité.

b/ Notre durée de recrutement était très étendue dans le temps avec un premier patient diagnostiqué en 1984 et le dernier en 2015. Les pratiques thérapeutiques se sont modifiées de façon importante durant cette période. Notamment, nous avons vu apparaître ces dix dernières années les thérapies ciblées TKI-EGFR et TKI-ALK. Nos patients n'étaient donc pas pris en charge de la même façon au début de l'étude et à la fin. Une étude comparative des sujets de moins de 30 ans avant l'apparition des TKI et après serait intéressant.

c/ Nous avons recruté nos patients exclusivement dans des CHU ou dans des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer, pouvant induire un biais de sélection.

## 5 Conclusion

Le cancer broncho-pulmonaire des patients âgés de trente ans ou moins est une pathologie rare avec une incidence de 0,5 % en France en 2012. La survie globale de cette pathologie reste faible.

Les adénocarcinomes sont majoritaires. Le sexe ratio de 1 :1 chez les sujets jeunes pourrait représenter un taux « résiduel » de cancer pulmonaire, non lié aux facteurs de risques connus.

Les altérations moléculaires seraient présentes dans 50% des cas. Le réarrangement de ALK est l'altération moléculaire la plus fréquentes chez ces patients, et représente la moitié des altérations moléculaires. Les thérapies ciblées adaptées pourraient améliorer le taux de réponse tumorale et augmenter la survie globale. Il faut donc chez ces patients favoriser les biopsies permettant la réalisation de la biologie moléculaire. Afin de confirmer la différence entre les cancers broncho-pulmonaires des sujets de moins de trente ans et les cancers broncho-pulmonaires des sujets plus âgés, une étude comparative avec un groupe contrôle serait souhaitable.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e1S – 29S.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
3. Institut National du Cancer. Les cancer en France. Edition 2014. 2015.
4. Eilstein D, Uhry Z, Cherie-Challine L, Isnard H. [Lung cancer mortality among women in France. Trend analysis and projection between 1975 and 2014, with a bayesian age-cohort model]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2005 Apr;53(2):167–81.
5. Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif: aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir*. 2011 Oct;28(8):1048–58.
6. Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII- 889 p. In: Classification histologique et pathologie moléculaire [Internet]. Les éditions Inserm; 2008. p. 59–71. Available from: Les éditions Inserm
7. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 2013 Jul;81(1):32–8.
8. Thiberville L, Paris C. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. *EMC - Pneumol*. 2004 Jan;1(1):7–18.
9. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Nov 5;89(21):1580–6.
10. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2000 Jan;27(1):3–18.
11. Liu G, Zhou W, Christiani DC. Molecular epidemiology of non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Jun;26(3):265–72.
12. Couraud S, Wislez M. Cancers broncho-pulmonaires des non-fumeurs. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):482–9.

13. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir.* 2014 Nov;31(9):805–16.
14. Kim L, Kim KH, Yoon YH, Ryu JS, Choi SJ, Park IS, et al. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Lung Adenocarcinoma Arising in Young Patients. *J Korean Med Sci.* 2012 Sep;27(9):1027–36.
15. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest.* 1993 Nov;104(5):1477–81.
16. Hsu C-H, Tseng C-H, Chiang C-J, Hsu K-H, Tseng J-S, Chen K-C, et al. Characteristics of young lung cancer: Analysis of Taiwan's nationwide lung cancer registry focusing on epidermal growth factor receptor mutation and smoking status. *Oncotarget.* 2016 May 13;
17. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Jänne PA, Oxnard GR. Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):313–20.
18. Wang Y, Chen J, Ding W, Yan B, Gao Q, Zhou J. Clinical Features and Gene Mutations of Lung Cancer Patients 30 Years of Age or Younger. *PloS One.* 2015;10(9):e0136659.
19. Duan L, You Q, Chen X, Wang H, Zhang H, Xie D, et al. Outcome and prognosis for patients younger than thirty with primary lung cancer. *Minerva Chir.* 2013 Apr;68(2):175–82.
20. Mizushima Y, Yokoyama A, Ito M, Manabe H, Hirai T, Minami H, et al. Lung carcinoma in patients age younger than 30 years. *Cancer.* 1999 Apr 15;85(8):1730–3.
21. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients age 30 and younger. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2000 Apr;6(2):86–8.
22. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/incidence-du-cancer-colorectal-par-classe-d-age-et-par-sexe-nombre-de-cas-et-taux-d-incidence-spcifique3#donnees>.
23. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010 Jan;5(1):23–8.
24. Rich AL, Khakwani A, Free CM, Tata LJ, Stanley RA, Peake MD, et al. Non-small cell lung cancer in young adults: presentation and survival in the English National Lung Cancer Audit. *QJM.* 2015 Feb 27;

25. Dell'Amore A, Monteverde M, Martucci N, Davoli F, Caroli G, Pipitone E, et al. Surgery for non-small cell lung cancer in younger patients: what are the differences? *Heart Lung Circ.* 2015 Jan;24(1):62–8.
26. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):605–44.
27. Marugame T, Yoshimi I, Kamo K, Imamura Y, Kaneko S, Mizuno S, et al. Trends in Lung Cancer Mortality Among Young Adults in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;35(4):177–80.
28. Strand T-E, Malayeri C, Eskonsipo PKJ, Grimsrud TK, Norstein J, Grotmol T. [Teenage smoking and lung cancer incidence in early adult age, 1954-1998]. *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række.* 2005 May 4;125(9):1174–6.
29. Gilhodes J, Belot A, Bouvier AM, Remontet L, Delafosse P, Ligier K, et al. Évolution de l'incidence du cancer du poumon en France chez les jeunes adultes entre 1982 et 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(17-18):296-300.
30. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer.* 2001 Jun;32(3):255–64.
31. Hsu C-L, Chen K-Y, Shih J-Y, Ho C-C, Yang C-H, Yu C-J, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer.* 2012 Jun 13;12:241.
32. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbicieux H, Bénichou-Flurin M, et al. [Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers]. *Rev Mal Respir.* 2002 Dec;19(6):727–34.
33. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest.* 2000 Feb;117(2):354–7.
34. Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer.* 2001 Aug;33(2–3):203–11.
35. Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, Uehara T, Kanematsu T, Kitajima M, et al. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *J Surg Oncol.* 2001 Jul 1;77(3):208–12.
36. Thomas A, Chen Y, Yu T, Jakopovic M, Giaccone G. Trends and characteristics of young non-small cell lung cancer patients in the United States. *Thorac Oncol.* 2015;113.
37. Bryant AS, Cerfolio RJ. Differences in outcomes between younger and older patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008 May;85(5):1735–9; discussion 1739.
38. Ak G, Metintas M, Metintas S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F. Lung cancer in individuals less than 50 years of age. *Lung.* 2007 Oct;185(5):279–86.

39. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jan;63(1):193-7.
40. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):651-7.
41. Tian D-L, Liu H-X, Zhang L, Yin H-N, Hu Y-X, Zhao H-R, et al. Surgery for young patients with lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2003 Nov;42(2):215-20.
42. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest.* 1992 Dec 1;102(6):1723-9.
43. DeCaro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Mar;83(3):372-6.
44. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg.* 1989 Mar;47(3):391-3.
45. Jiang W, Kang Y, Shi G-Y, Zhang H-Y, Cai L, Sun X-W, et al. Comparisons of multiple characteristics between young and old lung cancer patients. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jan;125(1):72-80.
46. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74.
47. Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci.* 2004 Mar;95(3):197-204.
48. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2129-39.
49. Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. *Rev Mal Respir.* 2011 Apr;28(4):565-77.
50. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007 Dec;98(12):1817-24.
51. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 7;101(36):13306-11.

52. Kim HR, Shim HS, Chung J-H, Lee YJ, Hong YK, Rha SY, et al. Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):729–39.
53. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497–500.
54. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175–80.
55. Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*. 2004 Sep 30;431(7008):525–6.
56. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005 Mar 1;65(5):1642–6.
57. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 2;97(5):339–46.
58. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005 Jan 17;92(1):131–9.
59. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561–6.
60. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
61. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247–53.
62. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2009 Apr;22(4):508–15.
63. Guo Y, Ma J, Lyu X, Liu H, Wei B, Zhao J, et al. Non-small cell lung cancer with EML4-ALK translocation in Chinese male never-smokers is characterized with early-onset. *BMC Cancer*. 2014;14:834.
64. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2046–51.

65. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863–70.
66. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
67. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239–46.
68. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385–94.
69. Sundar R, Cho B-C, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Mar;7(2):85–96.
70. VandenBussche CJ, Illei PB, Lin M-T, Ettinger DS, Maleki Z. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Hum Pathol*. 2014 Dec;45(12):2379–87.
71. Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, Inagaki A, Tajima M, Koinuma Y, et al. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Feb;5(1):27–30.
72. Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A, Fochetti F, Uccini S, Iacono D, et al. High prevalence of ALK+/ROS1+ cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. *Lung Cancer Amst Neth*. 2016 Jul;97:95–8.
73. Li S, Choi Y-L, Gong Z, Liu X, Lira M, Kan Z, et al. Comprehensive characterization of oncogenic drivers in Asian lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* Volume 11 , Issue 12 , 2129 - 2140
74. Ye T, Pan Y, Wang R, Hu H, Zhang Y, Li H, et al. Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old. *J Thorac Dis*. 2014 Oct;6(10):1396–402.
75. Chen Y-M, Lai C-H, Rau K-M, Huang C-H, Chang H-C, Chao T-Y, et al. Advanced non-Small cell lung cancer patients at the extremes of age in the era of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer Amst Neth*. 2016 Aug;98:99–105.
76. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016 Jul;62:138–45.

77. Couraud S. Le cancer broncho-pulmonaire du non fumeur : un modèle pour le diagnostic non-invasif des bio-marqueurs tumoraux et l'élévation de leurs interaction aux facteurs de risque de cancer.
78. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice J-C. [Cannabis smoking and lung cancer]. *Rev Mal Respir*. 2014 Jun;31(6):488–98.
79. Toxicomanies OFdDed. Synthèse thématique: cannabis
80. Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, Taylor WF, Bernatz PE. Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg*. 1983 Nov;36(5):509–15.
81. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100