

# INTRODUCTION

Le pronostic du cancer broncho-pulmonaire (CBP) a été sujet de plusieurs essais cliniques. Dans une partie des publications scientifiques, les chercheurs ont essayé de chercher des éléments prédictifs du pronostic. On en décrit des éléments cliniques, biologiques, évolutifs ou des marqueurs anatomo-pathologiques ou cytogénétiques liés à la réponse au traitement et à la durée de survie globale (1–7).

La première consultation vient suite à des signes fonctionnels parfois alarmants ou qui touchent l'image du corps. Le patient se débat dans un état d'attente, de peur, d'incompréhension et d'incertitude, subissant des examens complémentaires, des prélèvements et des gestes invasifs éventuellement. Ce vécu de la maladie va retentir sur la vie quotidienne du patient, ainsi que sur sa vie familiale et sociale, et ceci pour une durée inconnue.

Dans notre contexte, la prise en charge optimale du cancer broncho-pulmonaire requiert une équipe multidisciplinaire expérimentée pour poser les indications des explorations invasives et du traitement, sans oublier la préservation de la qualité de vie et le raccourcissement des délais d'exploration du patient (8).

Or, le bilan de la maladie cancéreuse a largement bénéficié des avancées dans le domaine de l'exploration en oncologie. En effet, avec l'avènement du PET-CT (positron emission tomography-computed tomography) et d'autres moyens tel que, l'EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound - transbronchial needle aspirate), l'impact sur la classification des stades localement avancés est net, d'où la tendance à inclure ces techniques d'explorations dans la pratique courante en oncologie thoracique. Raccourcir les délais d'exploration d'un patient n'est pas toujours évident (9–14).

L'annonce du diagnostic et l'explication du schéma thérapeutique onéreux est souvent mal tolérée. Un impact psychologique d'intensité, de durée et de manifestation variables accompagne l'annonce du diagnostic. Pour un patient donné, la capacité ultérieure d'adaptation à la maladie et de résilience dépend de ce moment. En général, un patient bien informé éprouve moins d'angoisses et d'incertitudes et affronte ce moment de « choc » plus sereinement.

Cet impact émotionnel, les manifestations psycho-somatiques qui l'accompagnent, ont été étudiés et décrits. Pour les patients porteurs de CBP, ces troubles sont fréquents, sévères, durables et parfois de révélation tardive au cours ou après chimiothérapie (15–17).

Parmi les anomalies fréquemment rapportées et décrites, citons la douleur nociceptive ou neurogène, les troubles cognitifs, les troubles de l'humeur (anxiété, dépression, réaction de régression, application de rituels), la toxicomanie ou plutôt la pharmacodépendance et les troubles du sommeil surtout l'insomnie. Pour une meilleure description spécifique d'une plainte quelconque, de sa sévérité, son évolution et sa résolution, des scores dédiés ont été établis et objectivement validés.

Toutefois, l'impact pronostique des différents indicateurs de la qualité de vie chez les patients porteurs de cancer du poumon au stade métastatique n'était pas étudié.

Les buts de cette étude étaient :

- D'analyser la qualité de vie, la qualité du sommeil et la qualité de l'humeur chez les patients suivis pour cancer broncho-pulmonaire au stade avancé et mis sous chimiothérapie.
- D'évaluer la corrélation entre les indicateurs de la qualité de vie avec le pronostic du CBP stade IV et la survie globale des patients.

# METHODES

## **1. Type de l'étude**

Il s'agissait d'une étude prospective concernant les patients suivis pour cancer broncho-pulmonaire au service de pneumologie 4 à l'hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana.

## **2. Population d'étude**

Tous les patients porteurs de cancer non à petites cellules au stade métastatique IV selon la classification de l'organisation mondiale de santé (OMS) publiée en 2016 ont été inclus. La population d'étude a été ensuite sélectionnée selon les critères suivants :

### **2.1. Critères d'inclusion**

- ❖ Carcinome non à petites cellules confirmé histologiquement, au stade métastatique
- ❖ Consentement écrit éclairé à participer à l'étude
- ❖ Mise sous chimiothérapie, validée en réunion de concertation pluri-disciplinaire et acceptée par le patient
- ❖ Application du protocole de chimiothérapie assurée au service de pneumologie Pavillon 4

### **2.2. Critères de non inclusion**

- ❖ Défaut de confirmation histologique
- ❖ Localisation pulmonaire d'un cancer extra-thoracique
- ❖ Trouble du sommeil connu avant le diagnostic de CBP
- ❖ Prise de traitements pouvant interférer avec le cycle veille-sommeil
- ❖ Maladie ou trouble psychiatrique empêchant le patient de donner son consentement et empêchant le médecin d'évaluer objectivement la qualité de vie du patient
- ❖ Arrêt inopiné du protocole de chimiothérapie avant sa fin, quelque soit la cause
- ❖ Mise sous traitement pouvant interférer avec le cycle veille-sommeil : Opiacées, neuroleptiques ou anti-épileptiques
- ❖ Douleur d'intensité importante quotée à 7 minimum sur l'échelle visuelle analogique (EVA), nécessitant la mise sous traitement à base d'opiacés, que ce soit en rapport avec le CBP ou non
- ❖ Suivi pour une maladie chronique déséquilibrée ou mal traitée, en dehors du CBP, avec symptomatologie invalidante affectant la qualité de vie
- ❖ Toxicomanie inhalée, sniffée, orale ou parentérale

### **2.3. Critères d'exclusion**

- ❖ Retrait du consentement
- ❖ Perte de vue
- ❖ Apparition durant le suivi d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital : tumeur synchrone.

## **3. Méthodes**

### **3.1. Déroulement de l'étude**

L'étude a inclut tous les patients consentants qui avaient les critères d'inclusion annoncés, qui ont commencé leurs protocoles de chimiothérapie entre Février 2018 et Décembre 2018. Après annonce diagnostique et explication de la décision médicale et du protocole de chimiothérapie, les cures de chimiothérapie étaient administrées en « hôpital de jour » au service de pneumologie Pavillon 4, en assurant les meilleures conditions de silence, de repos, ainsi que la prise en charge médicale.

Une 2<sup>ème</sup> rencontre a été réalisée à la fin de la dernière cure de chimiothérapie avec recueil des données sociodémographiques et cliniques. Les questionnaires proposés aux patients ont abordé la qualité de vie, la qualité du sommeil et l'existence d'une humeur anxio-dépressive.

Le suivi ultérieur de la maladie était conforme aux recommandations internationales concernant le CBP au stade métastatique : TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale après la fin de la chimiothérapie – contrôles cliniques trimestriels ou sans délai en cas d'aggravation clinique – contrôles scannographiques semestriels.

On a relevé au fur et à mesure les résultats des contrôles successifs, la durée de survie sans progression, la décision médicale d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et la survie globale des patients.

La date de point (fin de l'étude et du suivi des malades inclus) était le 31-12-2019.

### **3.2. Données sociodémographiques et cliniques**

#### **3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques**

- Age
- Habitat
- Adresse (milieu rural ou urbain)

- Niveau d'instruction : analphabète – primaire – secondaire - supérieur
- Profession actuelle (ou antérieure si le patient est retraité)

### 3.2.2. Caractéristiques cliniques

- Antécédents pathologiques personnels (médicaux et chirurgicaux)
- Tabagisme (durée – nombre de cigarettes / jour)
- Circonstances de découverte : On a insisté sur la mesure objective par des échelles dédiées pour certains signes fonctionnels tels que l'échelle verbale numérique (EVN) pour la douleur, modified medical research council (mMRC) pour la dyspnée et Performance Status (PS) pour l'état général.
- Médecin ou établissement ayant assuré la 1<sup>ère</sup> consultation
- Délais de prise en charge
  - Délai 1<sup>ère</sup> radio du thorax pathologique – 1<sup>ère</sup> consultation du service de Pneumologie IV
  - Délai 1<sup>ère</sup> consultation au service – 1<sup>ère</sup> biopsie
  - Délai 1<sup>ère</sup> biopsie – diagnostic histologique
  - Délai 1<sup>ère</sup> consultation au service – diagnostic histologique
- Nombre de procédures à visée diagnostique (biopsies bronchiques ou autres)
- Type histologique
- Classification TNM (T : tumeur, N : ganglions, M : métastases) et stade de la tumeur : le système TNM décrit l'extension d'une tumeur en rapportant précisément et séparément l'extension tumorale au niveau du site primitif (T), des ganglions (N) et des organes à distance (M). La 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM du CBP est utilisée.
- Métastases et leurs localisations

### 3.2.3. Données relatives au protocole de chimiothérapie

A la fin du protocole de chimiothérapie, on a relevé : les molécules utilisées, le nombre total de cycles administrés, les effets indésirables grade III ou plus (nécessitant un traitement particulier ou un décalage du protocole) selon la classification CTCAE (18).

### 3.2.4. Données relatives à la réponse au traitement

On a relevé au fur et à mesure la réponse au traitement de 1<sup>e</sup> ligne sur la TDM thoraco-abdominopelvienne et cérébrale selon les critères RECIST1.1 (19,20), puis les

résultats des contrôles successifs, la durée de survie sans progression, la décision médicale d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et la survie globale des patients.

On définit la progression tumorale locale par une augmentation en taille de l'ensemble des lésions cibles de 20% par rapport à la TDM initiale. La taille est estimée par la somme des diamètres des lésions cibles.

On définit la progression tumorale à distance par l'apparition de nouvelles métastases non repérées avant le début du traitement.

On définit la régression tumorale par une baisse en taille de l'ensemble des lésions cibles de 30% par rapport à la TDM initiale.

On parle de stabilité tumorale en dehors des cas de figure précédents.

La survie globale est définie comme étant la durée entre la 1<sup>e</sup> consultation et la date de décès.

La survie sans progression est définie comme étant la durée entre le bilan radiologique de contrôle montrant une réponse tumorale et l'apparition de signes cliniques et/ou radiologiques en faveur d'une nouvelle progression de la maladie.

### **3.3. Evaluation de la qualité du sommeil**

La qualité du sommeil a été évaluée par le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) qui contient sept dimensions: qualité globale du sommeil – latence d'endormissement – durée du sommeil – efficacité habituelle du sommeil – facteurs perturbateurs du sommeil – utilisation de somnifères – somnolence diurne (21). Chaque dimension est quottée de 0 à 3 selon la fréquence ou l'intensité d'un trouble quelconque. Le score PSQI global est la somme des quotas des dimensions sus citées. Les données collectées par le questionnaire PSQI nous permettent de fragmenter les anomalies relatives au sommeil. Un score supérieur à 5 définit un sommeil de mauvaise qualité. Ce questionnaire a été validé chez les populations suivies pour cancers solides. On a utilisé la version arabe dialectique tunisienne (annexe 4). Il s'agissait d'une version non encore validée. Le questionnaire a été lu, compris et rempli par le patient. L'intervention du médecin se limitait aux explications, si nécessaire ou à la lecture pour les analphabètes.

### **3.4. Evaluation de la qualité de vie**

On a utilisé le questionnaire QLQ-C30 pour évaluer la qualité de vie. Il s'agissait d'un questionnaire à 30 questions, élaboré par l'European Organization for Research and



Treatment of Cancer (EORTC) et dédié pour les patients porteurs de cancer. Le questionnaire comportait quinze items différents (annexe 5), regroupés en :

- Items de symptômes (9 items, 13 questions) : fatigue, nausées et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, anorexie, constipation, diarrhée et difficultés financières
- Items des performances (5 items, 15 questions) : capacité physique, capacité cognitive, équilibre émotionnel, limitation dans la vie quotidienne et limitation dans la vie sociale
- Qualité de vie globale : (1 item, 2 questions)

L'estimation de la moyenne d'un ensemble d'items se fait par le calcul du « *Raw Score* » de cet item (RS) puis du coefficient (S), tenant compte du paramètre « *Range* ».

$$RS = I_1 + I_2 + \dots + I_n / n$$

Range = la différence entre le quota maximum et le quota minimum d'un item. Le paramètre Range est égal à 3 pour les items de symptômes et les items des performances. Il est égal à 6 pour les items de la qualité de vie globale.

Pour les items de symptômes :  $S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$

Pour les items de qualité de vie globale :  $S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$

Pour les items de performance :  $S = [1 - \{(RS - 1) / range\}] \times 100$

Un coefficient S des symptômes plus élevé traduit des plaintes fonctionnelles plus intenses. Un coefficient des performances plus élevé est témoin de capacités individuelles perçues par le patient dans leur état optimal (capacité physique, relationnelle et cognitive, stabilité émotionnelle et sociale). Un coefficient de qualité de vie globale plus élevé est témoin d'une meilleure perception de la qualité de vie par le patient.

La version qu'on a utilisé était la version validée arabe dialectique tunisienne (22). Le questionnaire a été lu, compris et rempli par le patient. L'intervention du médecin se limitait aux explications, si nécessaire ou à la lecture pour les analphabètes.

### **3.5. Evaluation de l'équilibre psychique**

L'évaluation de l'état psychique était basée sur le « Hospital anxiety and depression scale » (HAD). Ce questionnaire permet le dépistage des troubles anxieux ou dépressifs et en reflète la sévérité. Il a été validé chez les patients atteints de cancer. Le score HAD se calcule via un questionnaire de 14 questions, cotées de 0 à 3 chacune. Sept questions se

rapportent à la dépression et sept à l'anxiété (annexe 6). En additionnant les sept questions, on aura pour un patient donné un score de l'anxiété et un score de la dépression. Un score inférieur à 8 reflète une personnalité équilibrée, un score entre 8 à 10 reflète une personnalité « borderline » et un score supérieur à 10 témoigne d'une humeur anxieuse ou dépressive. La version du questionnaire qu'on a utilisé était la version arabe dialectique tunisienne (23,24), lue et répondue par les patients.

#### **4. Considérations éthiques et conflits d'intérêt**

L'étude a été discutée et acceptée le 09-11-2018 par le comité d'éthique de l'hôpital Abderrahmen Mami Ariana (Annexe 9).

Avant d'entamer l'étude, un consentement éclairé écrit des patients inclus a été obtenu pour l'utilisation de leurs données et leurs déclarations pour les besoins de ce travail scientifique. Nous déclarons l'absence de conflits d'intérêts en rapport avec ce travail.

#### **5. Etude statistique**

Nous avons effectué une analyse statistique descriptive afin d'obtenir les moyennes, les fréquences et les pourcentages. Cette analyse a été effectuée avec SPSS. Les comparaisons de deux moyennes ont été effectuées au moyen du test *t de Student* sur séries indépendantes. Les comparaisons de deux pourcentages ont été effectuées au moyen du test de *Chi-deux de Pearson*. La liaison entre deux variables quantitatives a été étudiée par le coefficient de corrélation de *Pearson*. Pour tous ces tests, le seuil de signification est fixé à 0,05.

Une comparaison des moyennes de survie a été faite afin de rechercher les paramètres corrélés à une meilleure survie (test de *Kruskal-Wallis* ou analyse de variance à un facteur). Les courbes de survie ont été établies par la méthode de Kaplan-Meier. L'influence des variables qualitatives ou semi-qualitatives a été évaluée statistiquement par comparaison des courbes de survie utilisant le test d'égalité de distribution de survie de Log Rank (*Mantel Cox*).

Une analyse multivariée en régression de Cox méthode pas à pas descendante a identifié les facteurs ou les variables liés de façon indépendante à la survie. A la première étape, on a introduit tous les facteurs dont la constante de signification « p » est inférieure à 0,05 en analyse univariée, et ceux dont « p » est entre 0,05 et 0,15. L'analyse multivariée a permis de calculer des risques relatifs ajustés, mesurant le rôle propre de chaque facteur.

## **6. Recherche bibliographique :**

Notre bibliographie était basée sur les articles publiés dans les journaux scientifiques ainsi que sur certains rapports d'organismes internationaux. Aussi, nous nous sommes intéressés à certains résultats de thèses soutenues dans les facultés de médecine tunisiennes. Les mots clés suivants étaient utilisés en français et en anglais lors de cette recherche :

- Qualité de vie + cancer broncho-pulmonaire
- Trouble du sommeil + cancer broncho-pulmonaire
- Impact pronostique + Impact qualité de vie
- Survie globale + cancer broncho-pulmonaire

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées :

- US National Library of medicine PubMed
- Cochrane Library
- Em-consulte.

# RÉSULTATS

## **I. Description de la population d'étude :**

Dans cette étude, on a inclut initialement 120 patients. Les critères d'exclusion nous ont permis d'écarter 49 patients. Notre population finale éligible a compté 71 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire au stade IV.

### **1.1. Caractéristiques sociodémographiques :**

#### **1.1.1. Age :**

L'âge moyen était de 62,17 ans avec des extrêmes allant de 42 à 85 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 65 ans à 70 ans incluant 17 patients (24%).

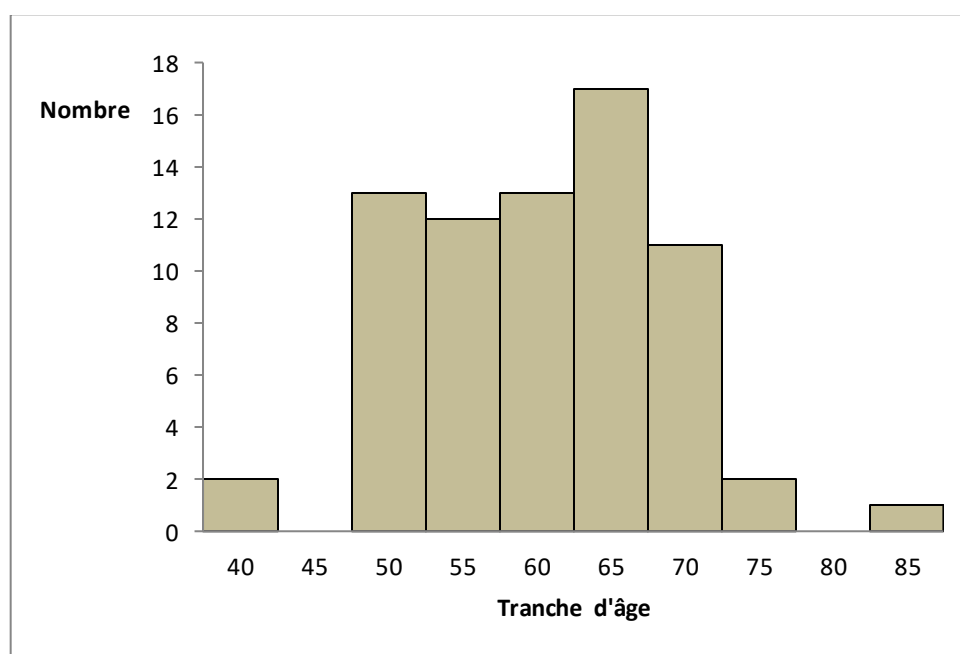


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

#### **1.1.2. Tabagisme :**

Tous les patients inclus dans l'étude étaient tabagiques. La moyenne de consommation était de 56 Paquées-années [15 – 120]. La durée moyenne de tabagisme était de 44 ans avec des extrêmes allant de 23 à 69 ans. Nos patients ont fumé en moyenne 26 cigarettes par jour [8 – 48]. Trente-sept patients (52% des patients) étaient sevrés avant l'inclusion et 34 patients étaient tabagiques actifs.

### **1.1.3. Origine géographique :**

49 patients habitaient au Grand Tunis soit 69% et 22 patients étaient originaires d'autres gouvernorats soit 31%. Dix-neuf patients provenaient d'un milieu rural (27%) et 52 patients provenaient d'un milieu urbain (73%).

## **1.2. Etude clinique**

### **1.2.1. Antécédents pathologiques :**

Parmi les antécédents pathologiques retrouvés chez ces patients, la BPCO était la plus fréquente avec 28 patients (39%) suivie de l'hypertension artérielle qu'on a retrouvé chez 21 patients soit 30%.

Tableau I : Principales comorbidités retrouvées chez nos patients

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
BPCO	28	39
Hypertension artérielle	21	30
Tuberculose pulmonaire	9	13
Diabète	9	13
Adénome prostatique	9	13
Ulcère gastroduodénal	9	13
Insuffisance coronaire	7	10
Accident vasculaire cérébral	3	4

### **1.2.2. Signes fonctionnels – circonstances de découverte :**

Les signes fonctionnels qui ont incité les patients à consulter étaient principalement la toux (68% des cas) et la dyspnée (52% des cas).

Concernant la dyspnée d'effort, le score mMRC moyen était de 1,21. Concernant la douleur thoracique, l'intensité évaluée à l'échelle verbale numérique EVN était en moyenne à 1,04.

Tableau II : Principaux signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de patients	%
AEG	23	32
Toux	48	68
Dyspnée	37	52
Douleur thoracique	20	28
Hémoptysie	18	25
Céphalée	4	6

### 1.2.3. Evaluation de l'état général :

L'analyse de notre échantillon a montré que 16 patients avaient un PS égale à 0 (23%), 28 patients avaient un PS égale à 1 (39%) et 25 patients avaient un PS égale à 2 (35%) lors de leur première consultation au service.

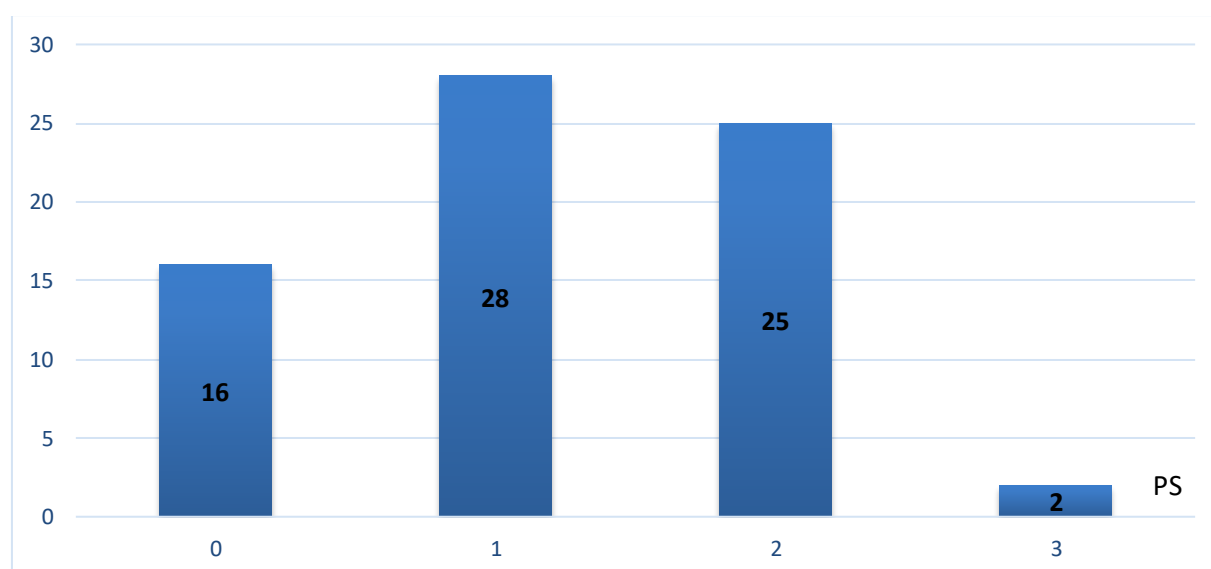


Figure 2 : Répartition des patients selon le PS

L'indice de masse corporelle moyen était de 21,54 avec des extrêmes entre 16 et 28. Dix patients avaient un BMI <18.

#### **1.2.4. Délais moyens de prise en charge :**

Le délai moyen entre la première radiographie du thorax et la première consultation en pneumologie était de 19 jours [0 – 60]. Le délai moyen entre la première consultation et la première biopsie était de 16 jours avec une médiane de 4 jours [1 – 76]. Le délai moyen entre la première biopsie et la confirmation histologique était de 25 jours avec une médiane de 17 jours [5 – 78].

Tableau III : Différents délais de prise en charge

<b>Délais</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Médiane</b>	<b>Maximum</b>	<b>Minimum</b>
1 <sup>ère</sup> radio – 1 <sup>ère</sup> consultation	19	20	60	0
1 <sup>ère</sup> consultation – 1 <sup>ère</sup> biopsie	16	4	78	1
1 <sup>ère</sup> biopsie – confirmation	25	17	78	5
1 <sup>ère</sup> consultation - confirmation	41	33	101	6

## **II. Caractéristiques de la maladie cancéreuse :**

### **2.1. Type histologique :**

Le type histologique le plus prépondérant était l'adénocarcinome (41 patients ; 58%). Le carcinome épidermoïde est retrouvé en deuxième place (18 patients ; 25%) suivi du carcinome non à petites cellules (10 patients ; 14%).



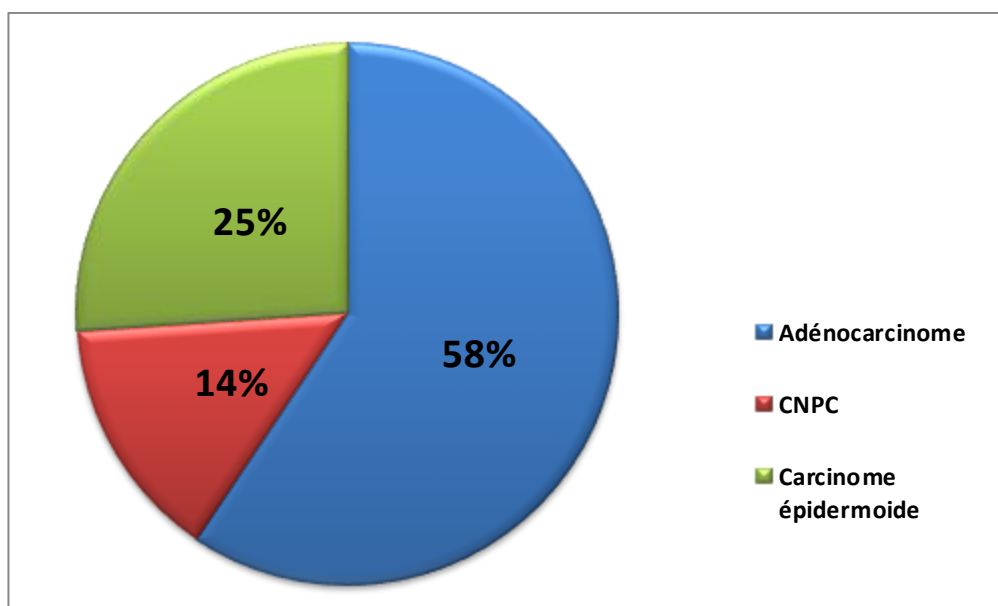


Figure 3 : Répartition des patients selon le type histologique

## 2.2. Stade de la maladie :

Le tableau IV montre la répartition des patients selon la classification TNM (8<sup>ème</sup> édition). Vingt-sept pour cent de nos patients étaient atteints d'un CBP au stade IV A, 34% en étaient au stade IV B et 39% au stade IV C.

Tableau IV : Répartition des patients selon la classification TNM

Variable	Classification	Effectif	%
T	1c	1	1
	2b	9	13
	3	16	23
	4	45	63
N	0	11	15
	1	9	13
	2	34	48
	3	17	24
M	1a	19	27
	1b	24	34
	1c	28	39

### **2.3. Moyen de confirmation histologique (Tableau VII) :**

La fibroscopie bronchique était l'examen systématique pratiqué à visée diagnostique pour tous nos patients. Cinquante-six patients ont eu une fibroscopie bronchique permettant d'avoir la confirmation histologique dans 43 cas. Le délai moyen entre la première consultation au service et la confirmation diagnostique était de 18 jours. Quinze patients ont eu une deuxième fibroscopie permettant d'avoir la confirmation histologique dans 7 cas. 24 patients ont nécessité une biopsie trans-pariétale.

La confirmation histologique de CBP a été obtenue par ailleurs par : une biopsie pleurale (3 patients), une thoracoscopie (2 patients), une biopsie ganglionnaire périphérique (2 patients) ou une biopsie chirurgicale (2 patients).

Tableau V : délai diagnostique selon le type d'exploration

<b>Exploration</b>		<b>Nombre</b>	<b>Délai moyen 1<sup>e</sup> consultation – confirmation (jours)</b>
Fibroscopie	Une fois	43	18 [6 – 33]
	Deux fois	7	34 [31 – 41]
Biopsie pleurale		3	21 [18 – 27]
Biopsie transpariétale		24	62 [41 – 82]
Thoracoscopie		5	61 [23 – 88]

## **III. Prise en charge thérapeutique (Tableaux VII, VIII, IX)**

### **3.1. Protocoles thérapeutiques :**

Dans le cadre de chimiothérapie palliative de première ligne, 23 patients ont reçu 3 cycles de chimiothérapie, 20 patients ont reçu 4 cycles et 20 patients ont reçu 6 cycles. Huit patients ont nécessité une radiothérapie cérébrale palliative pour une métastase cérébrale.

Tableau VI : Répartition des patients selon le nombre de cycles de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

<b>Nombre de cycles</b>	<b>effectif</b>	<b>%</b>
<b>2</b>	1	1
<b>3</b>	29	41
<b>4</b>	20	28
<b>5</b>	1	1
<b>6</b>	20	28

Tableau VII : Protocoles de chimiothérapie prescrits

<b>Molécules</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Cisplatine - Vinorelbine</b>	29	41
<b>Carboplatine - Vinorelbine</b>	10	14
<b>Cisplatine - Gemcitabine</b>	8	11
<b>Carboplatine - Gemcitabine</b>	10	14
<b>Carboplatine - Paclitaxel</b>	4	6
<b>Cisplatine - Pemetrexed</b>	10	14

### **3.2. Effets indésirables :**

Des effets indésirables grade III ou plus (nécessiteux d'un traitement particulier ou d'un décalage du protocole de chimiothérapie) ont été notés chez 35 patients, soit environ 49%.

Parmi les principaux effets indésirables retrouvés, la neutropénie et l'anémie sont les plus fréquents, avec une atteinte respective de 46% et de 40% des patients. 26% des patients ont rapportés des vomissements. Une thrombopénie a été retrouvée chez 9% des patients et une insuffisance rénale a été relevée chez 3% de nos patients.

Le report de la cure de chimiothérapie suivi d'un contrôle clinico-biologique après 7 jours était la procédure systématiquement appliquée. Pour un patient, une bi-cytopénie nous a incité à changer le protocole de chimiothérapie.

Tableau VIII : Nature et fréquence des principaux effets indésirables

Effets indésirables	effectif	%
Anémie	5	7
Neutropénie	16	22
Thrombopénie	3	4
Insuffisance rénale	1	1
Hypersensibilité	0	0
Vomissement	9	12
Total	35	49

Par ailleurs, une infection respiratoire basse à type de surinfection bronchique ou de pneumopathie a été notée chez 10 patients (14%). Une dégradation temporaire du PS (asthénie) a été notée chez 2 patients.

#### **IV. Analyse des questionnaires :**

##### **4.1. Questionnaire de l'évaluation de la qualité de vie QLQ-C30 :**

##### **4.1.1. Coefficient des symptômes (tableaux XVI) :**

En termes de gravité, les dimensions de symptômes les plus touchées étaient la difficulté financière, l'anorexie et la dyspnée, de scores moyens respectifs de 50,23%, 42,72% et 38,5%. Concernant la fréquence, les symptômes les plus cités dans le cadre du questionnaire étaient la fatigue, la dyspnée et les difficultés financières (rapportés par 83%, 76% et 73% des patients respectivement)

Le score moyen du coefficient des symptômes était de 26,56.

Tableau IX : Scores moyens des différentes dimensions des symptômes

<b>Symptôme/Plainte</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	<b>Score moyen</b>
Fatigue	59	83	35,05
Nausée/Vomissement	33	46	17,37
Douleur	27	38	16,67
Dyspnée	54	76	38,50
Insomnie	33	46	28,17
Anorexie	49	69	42,72
Constipation	14	20	9,86
Diarrhée	1	1	0,47
Difficulté Financière	52	73	50,23
Coefficient moyen des symptômes	71	100	26,56

#### **4.1.2. Coefficient des performances :**

Après la fin du traitement par chimiothérapie, une limitation des capacités et des performances a été fréquemment retrouvée chez nos patients (les proportions des patients concernés ont varié entre 69% et 96% selon la dimension). Le score moyen le plus bas (égal à 50,7) correspondait à la dimension « Limitation de la vie sociale » et le score moyen le plus préservé (égal à 69) était celui de la dimension « Limitation de la vie quotidienne ». Le score moyen des performances était de 64,07.

Tableau X : Scores moyens des différentes dimensions des performances

<b>Dimensions de performance</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	<b>Score moyen</b>
Capacité Physique	68	96	65,54
Limitation dans la vie quotidienne	49	69	69,01
Equilibre émotionnel	60	85	67,02
Capacité cognitive	50	70	68,08
Limitation dans la vie sociale	57	80	50,70
Coefficient moyen des performances	71	100	64,07

#### **4.1.3. Coefficient de la vie globale :**

Le score moyen du coefficient de la vie globale était égal à 37,44 [0 – 83,3]. L'analyse statistique (test de Pearson) trouve une corrélation significative entre le coefficient de la vie globale et le coefficient des performances chez nos patients. L'indice de corrélation était positif témoin d'une proportionnalité des deux grandeurs.

Par ailleurs, le coefficient des symptômes était significativement corrélé avec le coefficient de la vie globale et le coefficient des performances. Les indices de corrélation correspondants étaient négatifs témoignant d'une liaison inversement proportionnelle avec le coefficient des symptômes.

Tableau XI : Corrélations entre les différents scores moyens de la qualité de vie

<b>Scores moyens</b>	<b>Coefficient des symptômes</b>	<b>Coefficient des performances</b>
<b>Coefficient de la vie globale</b>	0,699 <b>0,0001</b>	-0,757 <b>0,0001</b>
<b>Coefficient des performances</b>	-0,723 <b>0,0001</b>	
<b>Coefficient des symptômes</b>		-0,723 <b>0,0001</b>

## 4.2. Questionnaire de la qualité du sommeil : (tableau 10)

L'analyse du score PSQI à la fin de la chimiothérapie a montré que 55% des patients avait un score  $\leq 5$  (sommeil de bonne qualité).

Tableau XII : Répartition des patients selon le score PSQI

Score PSQI	Effectif	%
Score $\leq 5$	39	55
Score $> 5$	32	45

Le nombre d'heures de sommeil en moyenne était de 7h24min. L'heure du sommeil habituelle était à 21h40 [20h – 24h]. L'heure de réveil habituelle était à 5h55 [4h30 – 8h]. L'insomnie était le trouble du sommeil le plus rapporté (85% des patients). Ces patients avaient une latence d'endormissement prolongée, un horaire du sommeil insuffisant, des réveils nocturnes ou l'association de ces plaintes. Une somnolence diurne excessive a été rapportée par 52% des patients.

La notion de consommation de somnifères a été trouvée chez 13% des patients. Une hypersomnie a été notée par 11% des patients.

Tableau XIII : Principaux troubles du sommeil

Anomalies du sommeil	effectif	%
<b>Insomnie</b>	60	85
<b>Réveils nocturnes</b>	60	85
<b>Heures de sommeil &lt; 6 h</b>	15	21
<b>Latence d'endormissement prolongée</b>	34	48
<b>Retard de phase</b>	2	3
<b>Somnolence diurne excessive</b>	37	52
<b>Hypersomnie</b>	9	13
<b>Consommation de somnifères</b>	8	11

Le score PSQI était proportionnel avec le coefficient des symptômes calculé par le QLQ C30, témoin d'une altération de la qualité du sommeil chez les patients symptomatiques.

Le score PSQI était, par ailleurs inversement proportionnel au coefficient de la vie globale et au coefficient des performances. Toutes ces relations décrites étaient significatives.

Tableau XIV : Corrélations entre la qualité du sommeil et la qualité de vie

<b>Scores moyens</b>	<b>Coefficient des performances</b>	<b>Coefficient des symptômes</b>	<b>Coefficient de la vie globale</b>
<b>Score PSQI</b>	-0,480 <b>0,001</b>	0,608 <b>0,003</b>	-0,678 <b>0,013</b>

#### **4.3. Questionnaire d'anxiété-dépression HAD**

##### **4.3.1. Score d'anxiété : (Tableau XV, Tableau XVI)**

L'humeur anxieuse a été retrouvée chez 21 patients (30%), un score d'anxiété borderline a été retrouvé chez 17 patients (24%) et un score d'anxiété normal a été retrouvé chez 33 patients (46%).

Tableau XV : Prévalence de l'humeur anxieuse parmi les patients

<b>Score d'Anxiété</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Humeur normale</b>	33	46
<b>Humeur Borderline</b>	17	24
<b>Humeur anxieuse</b>	21	30

En analysant le QLQ-C30 avec le HADS, les scores moyens des coefficients de la vie globale et des performances étaient significativement abaissés chez les patients qui ont démontré une humeur anxieuse par rapport aux patients d'humeur équilibrée normale. Le coefficient moyen des symptômes calculé pour les patients en fonction de l'humeur a reflété des plaintes moins sévères chez les patients d'humeur normale ( $p = 0,0001$ ).



Tableau XVI : Corrélation entre les indicateurs de qualité de vie avec le degré d'anxiété

<b>Scores moyens QLQ-C30</b>	<b>Humeur normale</b>	<b>Humeur Borderline</b>	<b>Humeur anxieuse</b>	<b>p</b>
<b>Coefficient de la vie globale</b>	53,28	26,96	21,03	<b>0,0005</b>
<b>Coefficient des performances</b>	74,4	60,78	50,49	<b>0,006</b>
<b>Coefficient des symptômes</b>	17,71	30,17	37,53	<b>0,0009</b>

#### **4.3.2. Score de dépression (Tableau XVII, Tableau XVIII) :**

L'humeur dépressive a été retrouvée chez 24 patients (34%), un score borderline a été retrouvé chez 14 patients (20%) et un score normal a été retrouvé chez 33 patients (46%).

Tableau XVII : Prévalence de l'humeur dépressive parmi les patients

<b>Score de dépression</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Humeur normale</b>	33	46
<b>Humeur Borderline</b>	14	20
<b>Humeur dépressive</b>	24	34

En analysant le questionnaire QLQ-C30 avec le HADS, le coefficient moyen des symptômes calculé a reflété des plaintes moins sévères chez les patients d'humeur normale par rapport aux patients d'humeur dépressive ou Borderline ( $p = 0,0001$ ).

Les scores moyens des coefficients de la vie globale et des performances étaient significativement abaissés chez les patients qui ont démontré une humeur dépressive ou Borderline par rapport aux patients d'humeur équilibrée.

Tableau XVIII : Corrélation entre les indicateurs de qualité de vie avec le degré de dépression

<b>Scores moyens QLQ-C30</b>	<b>Humeur normale</b>	<b>Humeur Borderline</b>	<b>Humeur dépressive</b>	<b>p</b>
<b>Coefficient de la vie globale</b>	54,29	33,33	16,67	<b>0,0001</b>
<b>Coefficient des performances</b>	74,46	64,83	49,33	<b>0,0024</b>
<b>Coefficient des symptômes</b>	16,89	29,89	37,91	<b>0,0007</b>

## **V. Réponse au traitement :**

### **5.1. Analyse de la réponse au traitement (Figure 4) :**

Nous avons relevé une progression du développement tumoral après la première ligne de traitement chez 42 patients (59%). Dix-neuf patients avaient une stabilité des lésions tumorales (27%). Une régression partielle de la tumeur a été notée chez 7 patients soit 10% de notre échantillon, et aucun patient n'a eu de régression totale de la tumeur.

Une altération de l'état général a incité l'arrêt de la chimiothérapie pour 3 patients (4%). Ces derniers n'ont pas eu de TDM de contrôle et ont été mis sous traitement palliatif.

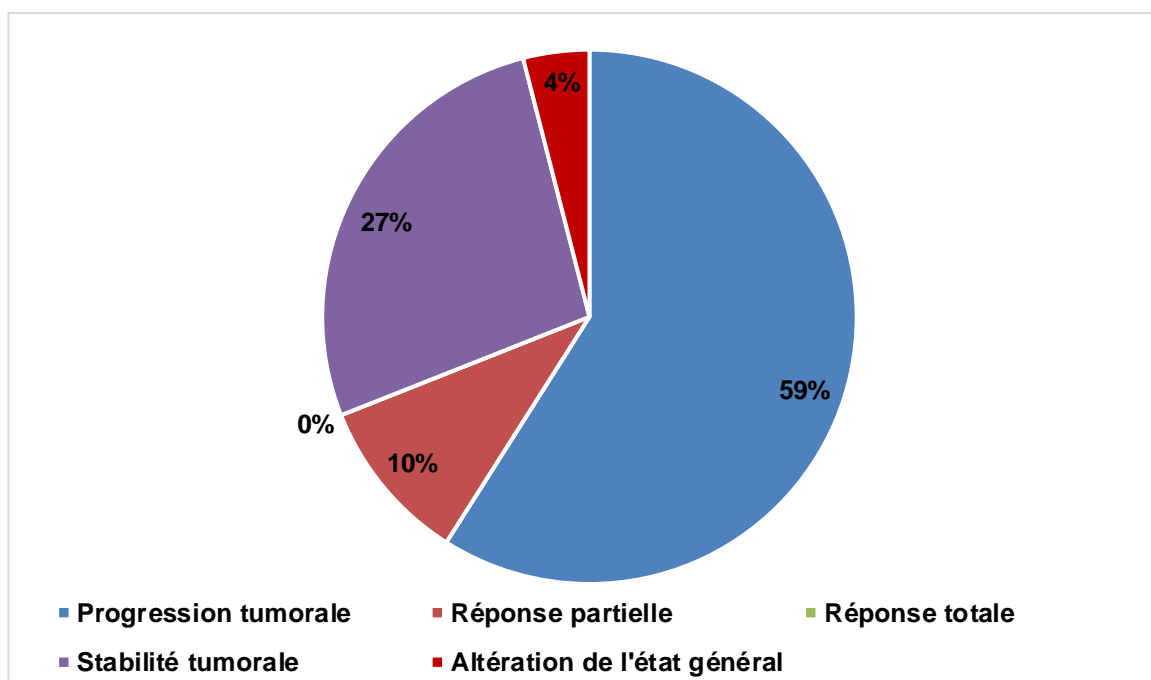


Figure 4 : La réponse au traitement de 1<sup>e</sup> ligne

## 5.2. Traitement de deuxième ligne :

Une deuxième ligne de chimiothérapie a été prescrite pour 41 patients. Parmi eux, 24 patients (34%) avaient une progression tumorale objectivée directement après la 1<sup>e</sup> ligne de chimiothérapie. Leurs survies sans progression (SPP) étaient nulles en d'autres termes. Deux patients avaient une SPP inférieure à 3 mois témoignant d'une évolution tumorale réfractaire au traitement. Quinze patients avaient une SPP supérieure à 3 mois témoignant d'une bonne réponse au traitement de 1<sup>e</sup> ligne.

Par ailleurs, une altération de l'état général a été retrouvée chez 27 patients (38%) d'où on n'a pas discuté de traitement de 2<sup>e</sup>me ligne lors de la progression.

## VI. Pronostic de la maladie cancéreuse

Au terme de notre étude et à la date de point, nous avons 14 survivants soit 20% de notre échantillon initial.

### 6.1. La survie sans progression

Vingt-six patients ont eu une bonne réponse après traitement de 1<sup>e</sup> ligne (37% des patients). Leur moyenne de SSP était de 194 jours [ 60 j – 550 j ]. Trois patients avaient une progression rapide (survenue après moins de 3 mois de la fin du protocole de traitement de 1<sup>e</sup> ligne) témoin d'une évolution tumorale réfractaire à la chimiothérapie. Une SPP supérieure à 3 mois était notée chez 23 patients.

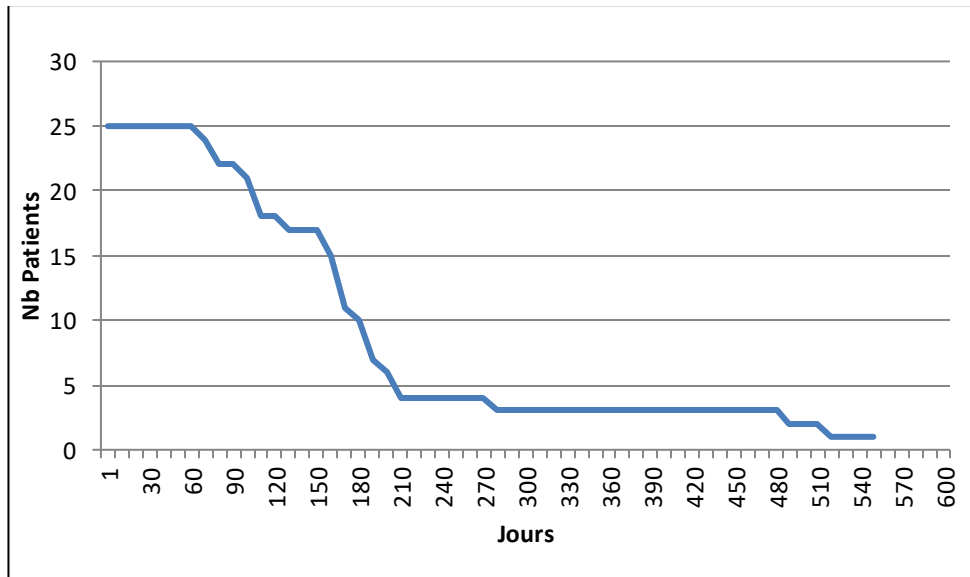


Figure 5 : Courbe de survie sans progression

L'analyse de la courbe de survie sans progression montre un tracé décroissant avec une raideur maximale de la courbe entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois. Trois quarts des patients ont eu une progression tumorale dans les premiers six mois de suivi. La courbe a pris une forme quasi-plane après 180 jours.

## **6.2. La survie globale (Figure 6) :**

La moyenne de la survie globale (SG) était de 317 jours (IC 95% [292 - 377] et marge d'erreur de 20 jours) avec des extrêmes de 1,6 mois à 21 mois. Le taux de survie à un an était de 44%.

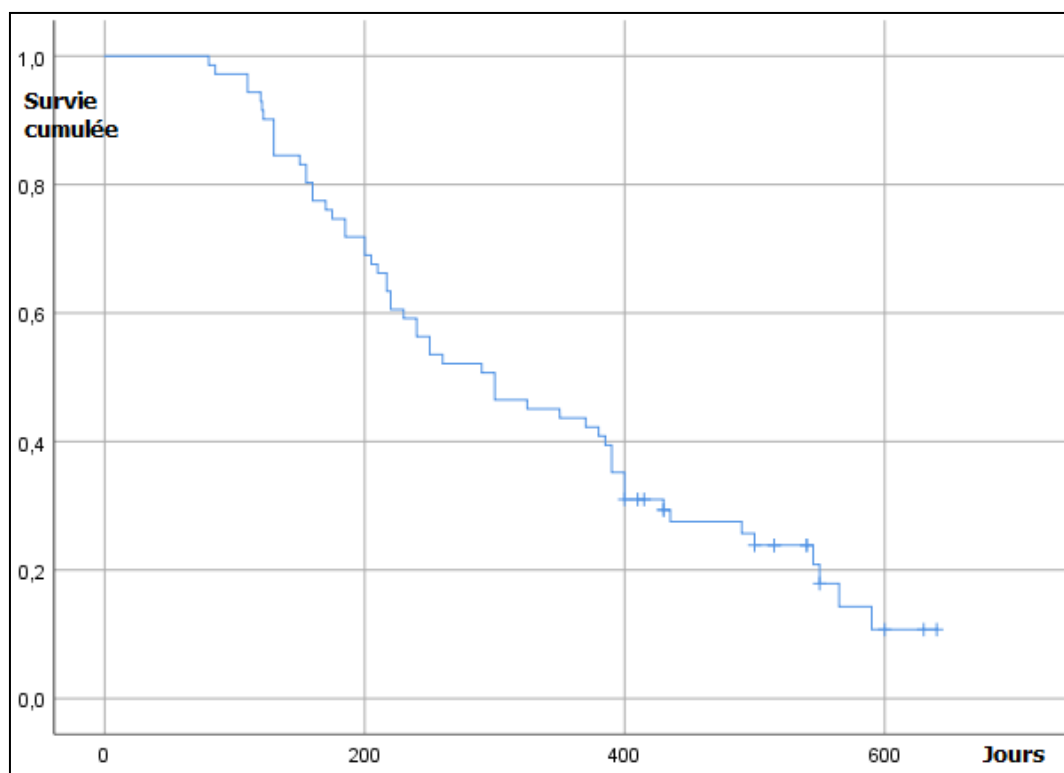


Figure 6 : Courbe de survie globale

## VII. Etude analytique :

### 10.1. Analyse univariée des facteurs corrélés à la durée de survie globale :

#### 10.1.1. Age :

La moyenne de SG des patients âgés de 60 ans ou plus était inférieure à celle des patients âgés de moins de 60 ans (292 jours VS. 355 jours) avec une différence non significative ( $p=0,14$ ). Le test de Pearson appliqué pour l'âge et la SG ne trouve pas de corrélation entre ces deux grandeurs quantitatives ( $p= 0,57$ ).

Tableau XIX : Impact pronostique de l'âge

Tranches d'âge	Survie moyenne (jours)	Taux de survie à un an	P
Moins de 60 ans	355	46%	0,14
60 ans et plus	292	41,8%	

### **10.1.2. Tabagisme :**

La durée de SG était comparable entre les patients tabagiques sevrés par rapport aux patients tabagiques actifs (338 jours VS. 325 jours ;  $p=0,72$ ). Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation entre la SG, l'importance de la consommation en termes de paquets-année ou la durée du tabagisme en années.

### **10.1.3. Circonstances de découverte :**

La moyenne de SG des patients rapportant une douleur thoracique était inférieure à celle des patients ne rapportant pas de douleur thoracique (253 jours VS 342 jours) avec une différence significative ( $p=0,032$ ).

La présence de toux productive avec crachats hémoptoïques ou de dyspnée d'effort n'avait pas d'impact sur la durée de SG.

La présence de signes neurologiques suggestifs de métastases (dysarthrie, céphalée ou convulsion) ainsi que l'amaigrissement noté par les patients étaient deux facteurs anamnestiques corrélés avec une SG statistiquement plus réduite.

Tableau XX : Variation de la survie moyenne selon les signes fonctionnels généraux et respiratoires à l'admission

<b>Douleurs thoraciques</b>	<b>Moyenne de survie (jours)</b>	<b>p</b>
Non (n = 51)	342	<b>0,032</b>
Oui (n = 20)	253	
<b>Dyspnée</b>	<b>Moyenne de survie (jours)</b>	<b>p</b>
Non (n = 34)	342	0,195
Oui (n = 37)	293	
<b>Hémoptysie</b>	<b>Moyenne de survie (jours)</b>	<b>p</b>
Non (n = 53)	305	0,27
Oui (n = 18)	352	
<b>Signes suggestifs de métastases</b>	<b>Moyenne de survie (jours)</b>	<b>p</b>
Non (n = 62)	330	<b>0,005</b>
Oui (n = 9)	160	
<b>Amaigrissement</b>	<b>Moyenne de survie (jours)</b>	<b>p</b>
Non (n = 54)	347	<b>0,044</b>
Oui (n = 17)	228	

#### 10.1.4. Etat général et PS :

La moyenne de SG dépendait significativement de l'état général du patient. Les moyenne de survie respectives étaient à 424 jours, 371 jours et 252 jours respectivement pour les patients ayant un PS à la 1<sup>e</sup> admission égal à 0, 1 et 2 ( $p=0,002$ ).

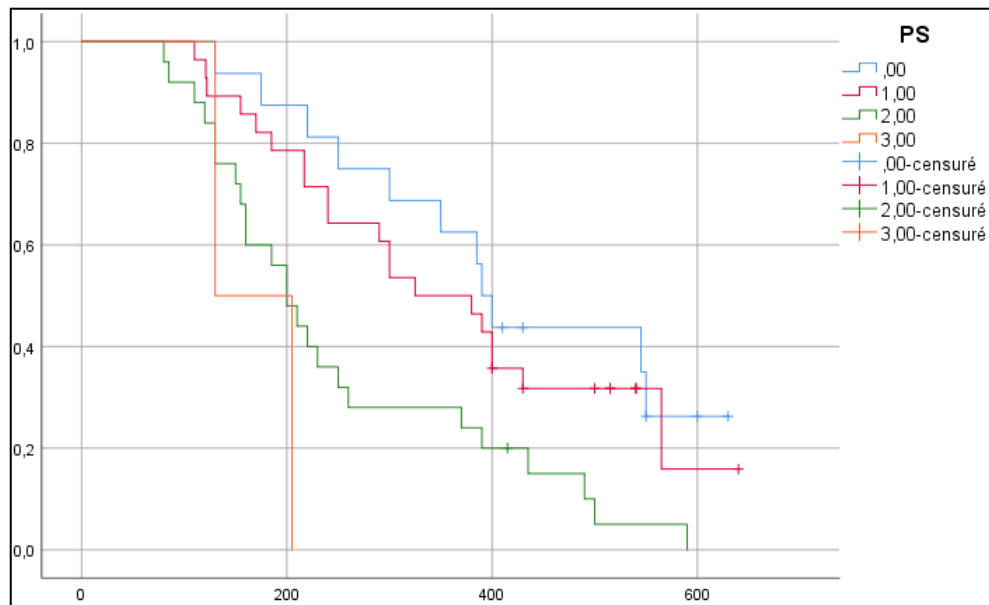


Figure 7 : Courbes de SG selon le PS à l'admission

#### 10.1.5. Indice de masse corporelle

La moyenne de SG des patients ayant un IMC inférieur à 18 Kg/m<sup>2</sup> était inférieure à celle des patients ayant un IMC supérieur ou égal à 18 Kg/m<sup>2</sup> mais avec une différence non significative (308 jours VS 340 jours ;  $p=0,44$ ).

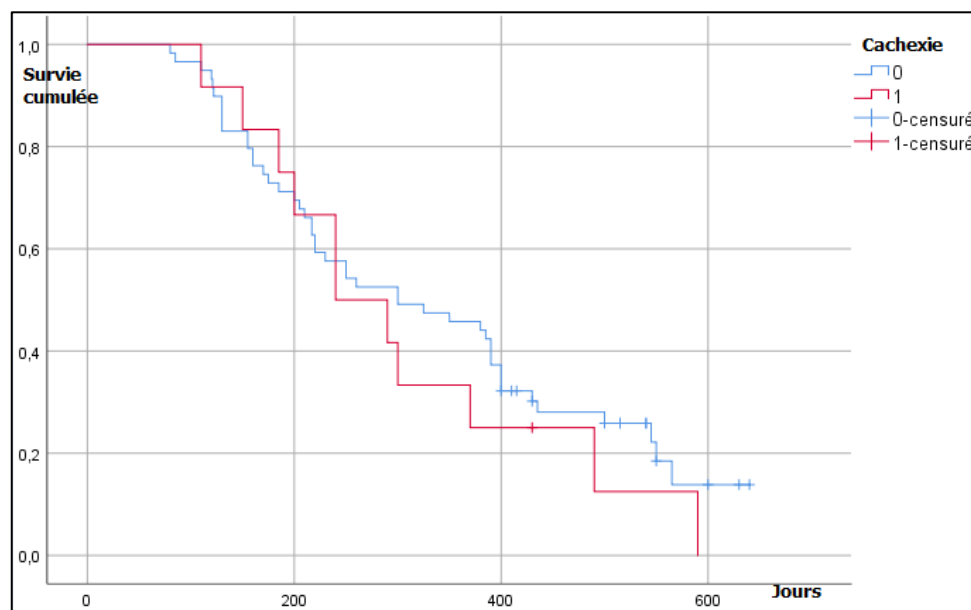


Figure 8 : Courbes de SG selon l'IMC à l'admission

### 10.1.6. Stade de la maladie

Les valeurs de SG moyenne des patients classés stade VIa, VIb ou VIc étaient respectivement de 364 jours, 354 jours et 300 jours. La différence n'était pas significative ( $p=0,56$ ). Les patients survivants étaient équitablement répartis dans les trois groupes.

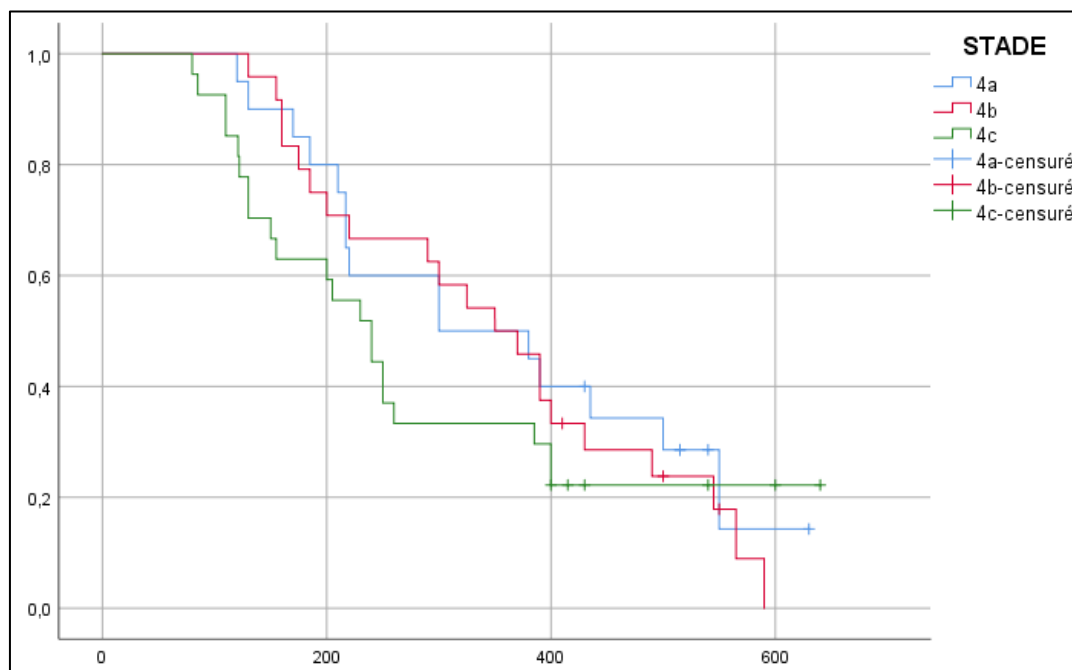


Figure 9 : Courbes de SG selon le stade de la maladie

### 10.1.7. Type histologique

Les patients porteurs de tumeurs non différenciés de type « carcinome non à petites cellules du poumon » avaient une SG moyenne basse à 261 jours et un taux de survie à un an inférieur que les patients ayant une tumeur moyennement ou bien différenciée.

Tableau XXI : Impact pronostique du type histologique

Type histologique	Survie moyenne (jours)	Taux de survie à un an	P
Adénocarcinome (n= 41)	317	46%	0,23
Carcinome épidermoïde (n= 20)	354	48%	
CNPC (n= 10)	261	30%	



### **10.1.8. Réponse au traitement anti tumoral**

La durée moyenne de SG était corrélée étroitement à la réponse tumorale après la chimiothérapie de 1<sup>e</sup> ligne. En cas de régression tumorale partielle objective, la SG était de 551 jours avec un taux de survie à un an de 85%. En cas de stabilité tumorale, la SG était de 413 jours. En cas de progression tumorale, la SG était de 265 jours avec un taux de survie à un an de 28% ( $p=0,0001$ ).

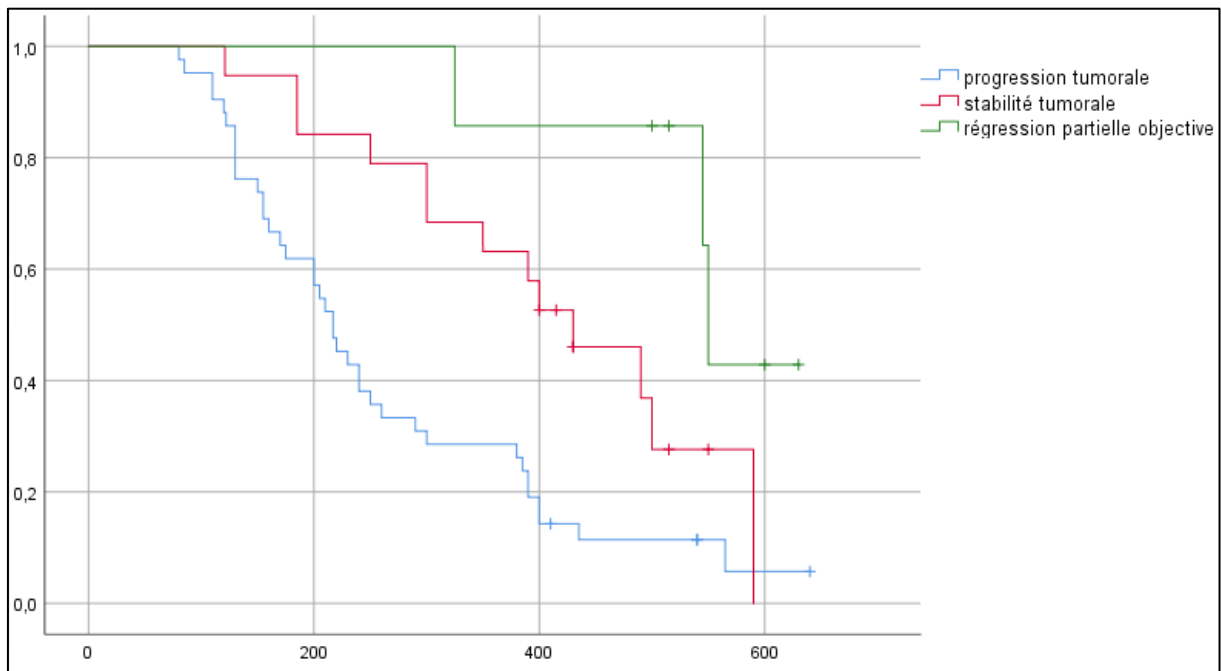


Figure 10 : Courbes de SG selon la réponse à la chimiothérapie

### **10.1.9. Indicateurs de la qualité de vie**

#### **a- Humeur anxieuse**

Les patients ayant une humeur équilibrée selon le score de l'anxiété du questionnaire HADS avaient une SG moyenne nettement supérieure aux patients en humeur Borderline ou anxieuse (399 jours, 280 jours et 217 jours respectivement ;  $p=0,001$ ).

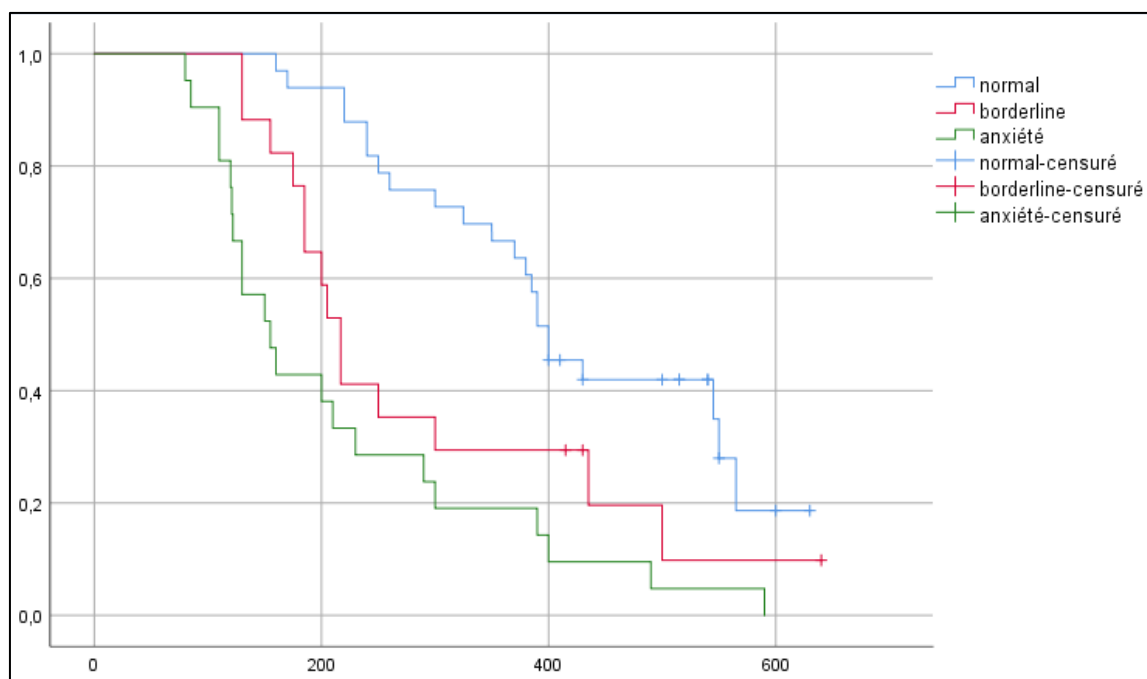


Figure 11 : Gravité de l'anxiété et courbes de SG

#### b- Humeur dépressive

Les patients ayant une humeur équilibrée (score de la dépression) avaient une SG moyenne nettement supérieure aux patients en humeur Borderline ou dépressive (409 jours, 371 jours et 206 jours respectivement ;  $p=0,001$ ).

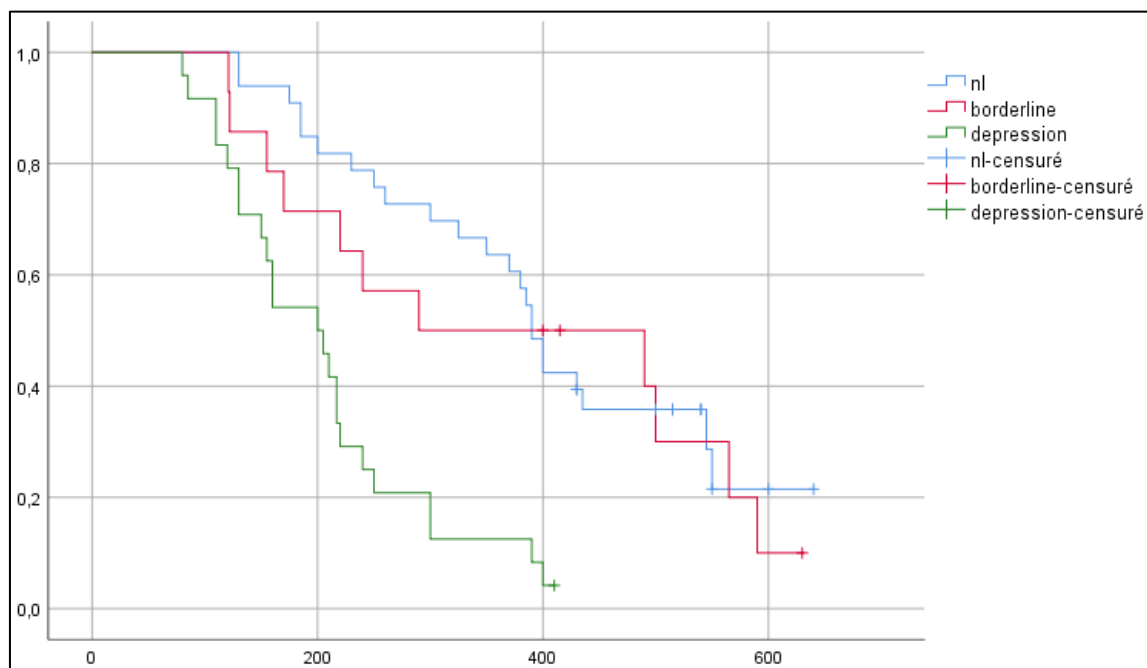


Figure 12 : Gravité de la dépression et courbes de SG

### c- Qualité du sommeil

La moyenne de SG des patients ayant un score PSQI  $\leq 5$  était meilleure que celle des patients ayant un score PSQI  $> 5$ . La différence était significative (441 jours VS 219 jours ;  $p < 0,001$ ).

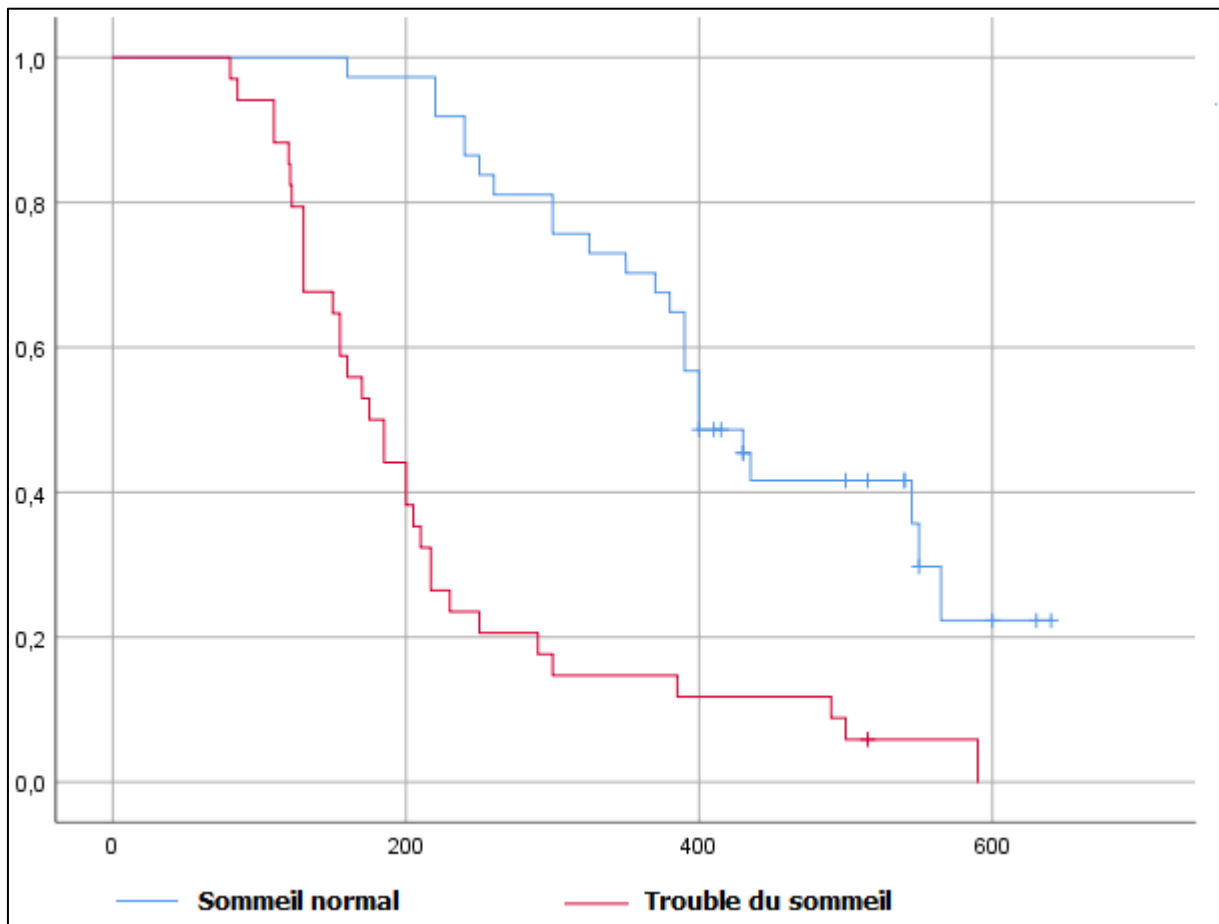


Figure 13 : Courbes de SG selon la qualité du sommeil

### d- Qualité de vie évaluée au QLQ-C30

La survie globale était corrélée et proportionnelle avec le coefficient de la vie globale et au coefficient des performances calculé par le QLQ-C30, ce qui signifie un mauvais pronostic lié à la dégradation de la qualité de vie dans toutes ses dimensions tel que perçues par le patient.

La survie globale était, par ailleurs inversement proportionnelle au coefficient des symptômes témoin d'une survie prolongée chez les patients les moins symptomatiques après la fin de la chimiothérapie. Toutes ces relations décrites étaient statistiquement significatives.

Tableau XXII : Corrélation entre la qualité de vie et la survie globale

<b>Scores moyens</b>	<b>Coefficient des performances</b>	<b>Coefficient des symptômes</b>	<b>Coefficient de la vie globale</b>
<b>Survie globale</b>	0,617 <b>0,0001</b>	-0,538 <b>0,0001</b>	0,547 <b>0,0001</b>

En considérant les cinq dimensions de performance chacune à part, on a retrouvé une corrélation entre le score de chaque dimension avec la survie globale (test de Pearson).

En considérant les neuf dimensions des symptômes chacune à part, on a retrouvé une corrélation inversement proportionnelle significative entre la survie globale d'un côté et les dimensions « Fatigue », « Nausées/Vomissement », « Insomnie » et « Anorexie » de l'autre côté.

## **10.2. Analyse multivariée des facteurs corrélés à la durée de survie globale**

Les facteurs corrélés à la durée de survie moyenne chez nos patients ont été revus en analyse multivariée à plusieurs variables qualitatifs. Les facteurs prédictifs mortalité de façon indépendante étaient : la qualité du sommeil mesurée au score PSQI et la réponse après traitement de 1<sup>e</sup> ligne.

Tableau XXIII : Estimation des risques relatifs de décès (Modèle de Cox)

Variable	Analyse univariée	Analyse multivariée		
	P	Hazard Ratio	IC=95% pour Exp (B)	P
<b>PS</b>	<b>0,002</b>	1,58	0,66 – 1,67	0,82
<b>Douleur thoracique</b>	<b>0,032</b>	1,3	0,63 – 2,68	0,47
<b>Signes suggestifs de métastases</b>	<b>0,005</b>	0,49	0,19 – 1,25	0,13
<b>Amaigrissement</b>	<b>0,044</b>	0,56	0,09 - 1,66	0,72
<b>Réponse à la chimiothérapie</b>	<b>0,0001</b>	0,42	0,23 – 0,75	<b>0,003</b>
<b>Qualité du sommeil</b>	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>	4,21	2,14 – 8,26	<b>0,0001</b>
<b>Humeur anxieuse</b>	<b>0,001</b>	1,34	0,90 – 1,98	0,139
<b>Humeur dépressive</b>	<b>0,001</b>	1,33	0,93 – 1,90	0,109

# RÉFÉRENCES

1. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluze F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev.* 2014 Mar;40(2):300–6.
2. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(9):495–509.
3. Vergnenègre A, Trédaniel J, Bigay-Gamé L, Bylicki O, Paireon J-C, Urban T, et al. Épidémiologie des cancers du poumon en France: les tendances actuelles. *Rev Mal Respir Actual.* 2019 Oct;11(3):169–76.
4. Coroller TP, Agrawal V, Huynh E, Narayan V, Lee SW, Mak RH, et al. Radiomic-Based Pathological Response Prediction from Primary Tumors and Lymph Nodes in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2017 Mar;12(3):467–76.
5. Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Adv Clin Chem.* 2018;86:1–21.
6. Chang C-L, Hsu Y-T, Wu C-C, Lai Y-Z, Wang C, Yang Y-C, et al. Dose-Dense Chemotherapy Improves Mechanisms of Antitumor Immune Response. *Cancer Res.* 2013 Jan 1;73(1):119–27.
7. Seetharamu N, Preeshagul IR, Sullivan KM. New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer – impact of atezolizumab. *Lung Cancer Targets Ther.* 2017 Jul 13;8:67–78.
8. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1573–88.
9. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2001 May;42(5 Suppl):1S-93S.
10. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sánchez-Nistal MA, Maldonado A, García de Barajas S, Calero-García R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8348–56.
11. Fielding DI, Kurimoto N. EBUS-TBNA/staging of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2013 Sep;34(3):385–94.
12. José RJ, Shaw P, Taylor M, Lawrence DR, George PJ, Janes SM, et al. Impact of EBUS-TBNA on modalities for tissue acquisition in patients with lung cancer. *QJM Int J Med.* 2014 Mar;107(3):201–6.
13. Webber C, Gospodarowicz M, Sobin LH, Wittekind C, Greene FL, Mason MD, et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15;135(2):371–8.
14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1–21.

15. Belloumi N, Maalej Bellaj S, Bachouche I, Chermiti Ben Abdallah F, Fenniche S. Comparison of Sleep Quality before and after Chemotherapy in Locally Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: A Prospective Study. *Sleep Disord.* 2020 Jul 20;2020:1–8.
16. Vinod SK, Chandra A, Berthelsen A, Descallar J. Does timeliness of care in Non-Small Cell Lung Cancer impact on survival? *Lung Cancer Amst Neth.* 2017;112:16–24.
17. Pompili C, Koller M, Velikova G, Franks K, Absolom K, Callister M, et al. EORTC QLQ-C30 summary score reliably detects changes in QoL three months after anatomic lung resection for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst Neth.* 2018;123:149–54.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2017 Nov p. 155. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf#search=%22COMMON%20TERMINOLOGY%22](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf#search=%22COMMON%20TERMINOLOGY%22)
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Jan;45(2):228–47.
20. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1- Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;62:132–7.
21. Buysse D, Reynolds C, Monk T, Berman S, Kupfer D. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.
22. Masmoudi A, Frikha M, Daoud J. Feasibility of quality of life assessment in routine clinical oncology practice: a Tunisian study. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2009 Apr;15(2):362–8.
23. El ayoubi H. Comparison of Reliability and Validity of the Breast Cancer depression anxiety stress scales (DASS-21) with the Beck Depression Inventory-(BDI-II) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Int J Behav Res Psychol.* 2016;4(4):197–203.
24. Marrakchi N. Cancer du sein: Depression, anxiété, image du corps et sexualité chez 100 femmes tunisiennes. *Faculté de médecine de Tunis;* 2017.
25. Good P, Pinkerton R, Bowler S, Craig J, Hardy J. Impact of Opioid Therapy on Sleep and Respiratory Patterns in Adults With Advanced Cancer Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Mar;55(3):962–7.
26. Mouri T, Naito T, Morikawa A, Tatematsu N, Miura S, Okayama T, et al. Promotion of Behavioral Change and the Impact on Quality of Life in Elderly Patients with Advanced Cancer: A Physical Activity Intervention of the Multimodal Nutrition and Exercise Treatment for Advanced Cancer Program. *Asia-Pac J Oncol Nurs.* 2018 Dec;5(4):383–90.



27. Oh I-J, Ahn S-J. Multidisciplinary team approach for the management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer: searching the evidence to guide the decision. *Radiat Oncol J*. 2017 Mar 31;35(1):16–24.
28. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017;112:216–24.