



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prise en charge multimodale chirurgicale des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IIIA-IVA pN2 : analyse des facteurs pronostiques dans une étude rétrospective monocentrique de 271 cas.

Présentée et soutenue publiquement le 09 Juillet 2019 à 16 heures

au Pôle Formation

Par Charles Charbel AL ZREIBI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie-Christine COPIN

Monsieur le Professeur Alexis CORTOT

Monsieur le Docteur Éric DANSIN

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Françoise LE PIMPEC BARTHES

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

TABLE DES MATIERES

Abréviations.....	5
Résumé.....	6
I – Introduction	7
II - Méthodes et patients	10
1 - Critères d’inclusion.....	10
2 - Critères d’exclusion.....	11
3 – Données recueillies	11
4 – Analyse statistique	15
III - Résultats.....	17
1 - Survie globale.....	20
2 – Analyse univariée.....	21
A - Facteurs dépendants de la tumeur	21
a - Stade clinique cTNM	21
b - Stade anatomopathologique pTNM.....	22
c - Histologie.....	23
d - Atteinte Ganglionnaire.....	25
Nombre de stations médiastinales atteintes.....	25
Atteinte ganglionnaire médiastinale unisite versus multisite (N2a vs N2b).	26
Métastases ganglionnaires en saut de puce (N0N2 ou N1N2) (“Skip metastasis”).....	26
Concordance topographique	27
La rupture capsulaire.....	28
e - Embols tumoraux.....	29
f - Biologie Moléculaire.....	30
B - Facteurs dépendants du traitement	31
a - Type de résection chirurgicale	31
b - Résection complète.....	32
c - Chirurgie exclusive	33
d - Chimiothérapie néoadjuvante	34
e - Chimiothérapie adjuvante	35
f - Radiothérapie adjuvante.....	36
g - Traitement trimodal péri-opératoire complet.....	37
h - Complications post-opératoires versus suites simples.....	38

C - Facteurs dépendants du patient	40
a - Sexe.....	40
b - Age.....	40
c - Score ASA	42
d - Thoracoscoring	42
3 - Survie sans récurrence	44
a - Récurrences.....	44
4 - Analyse Multivariée	45
5 – Comparaison des patients décédés avant un an, à ceux ayant une survie dépassant cinq ans.....	47
IV - Discussion	48
1- Sélection des patients opérables : quels examens et quelles indications?	48
2- Quelle exérèse proposer en vue d’une résection R0?	51
3 - Place des traitements adjuvants	53
4 - Autres facteurs pronostiques.....	55
5 - Récurrences et suivi.....	56
6 - Limites de notre étude	56
7 - Faut-il opérer les N2 au vu de ces résultats?	57
8 - Perspectives	57
V - Conclusion	60
VI - Références	61
VII – Annexes.....	71
I – Classification Stades pTNM.....	71
II – Huitième classification du TNM	72
III- Stations ganglionnaires selon Mountain et Dresler	73
IV – Coupes anatomopathologiques	74
A – Embols tumoraux	74
B – Rupture capsulaire.....	77

Abréviations

CPNPC : cancer pulmonaire non à petites cellules

18FDG- TEP : Tomographie par Émission de Positrons avec injection de 18-fluorodeoxy-glucose

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ASA : American Society of Anesthesiologists

ESMO : European Society for Medical Oncology

pN2: Stade anatomopathologique du TNM (métastases ganglionnaires médiastinales ipsilatérales)

EBUS : Endobronchial Ultrasound (Échoendoscopie endobronchique)

EUS : Endoscopic Ultrasound (Échoendoscopie)

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone

VO2-max : Volume Maximal d'oxygène

BMI : Body mass index

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

CTA : Chimiothérapie Adjuvante

RT : Radiothérapie Médiastinale Adjuvante

HR : Hazard Ratio

Std : Déviation Standard

IC95 : Intervalle de Confiance à 95%

ERS : European Respiratory Society

ESTS : European Society of Thoracic Surgeons

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

RAAC : Récupération Améliorée Après Chirurgie

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe.

ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Résumé

Contexte :

La présence de métastases ganglionnaires médiastinales est un facteur de mauvais pronostic conditionnant la survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). S'agissant d'une catégorie très hétérogène, les séquences thérapeutiques sont également hétérogènes. Notre intention était d'identifier des facteurs pronostiques significatifs dans une série de patients opérés de CPNPC de stade pIIIA-IVA (pN2) au CHRU de Lille.

Méthode :

Nous avons revu les données pré, per et post opératoires de 271 patients qui ont eu une résection pulmonaire à visée curative avec curage ganglionnaire radical, et une atteinte pN2 anatomopathologique, entre Janvier 2006 et Décembre 2016. La survie de ces patients a été analysée en fonction des covariables pertinentes afin d'identifier les facteurs pronostiques.

Résultats :

Quatre-vingt-un patients (29.88%) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. Ces patients présentaient une atteinte pN2 persistante. En analyse univariée, la survie était meilleure chez les femmes ($p=0.0464$), en cas de Thoracoscore $<5\%$ ($p<0.0001$), de ASA score=1 ($p=0.0016$), d'atteinte unisite ($p=0.0126$), sans rupture capsulaire ($p=0.0005$) et ni embols tumoraux ($p=0.0282$), en cas de lobectomie ($p=0.0075$), de résection complète ($p=0.0164$), de chimiothérapie néoadjuvante réalisée ($p=0.0347$), et chez les patients ayant eu des suites postopératoires simples ($p=0.0374$). La radiothérapie adjuvante n'était pas associée à une différence significative de survie ($p=0.611$).

L'analyse multivariée a confirmé le rôle bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante (HR=0.77 IC₉₅[0.63-0.93], $p=0.0061$) et la meilleure survie en cas d'atteinte ganglionnaire unisite (HR=0.80 IC₉₅[0.68-0.95], $p=0.0126$). Les facteurs identifiés comme défavorable à une survie prolongée étaient la chirurgie exclusive (HR=1.42, IC₉₅[1.11–1.80], $p=0.0058$), la présence d'une rupture capsulaire (HR=1.39 IC₉₅[1.07-1.78], $p=0.0133$), et un Thoracoscore $> 5\%$, HR=2.22 IC₉₅[1.31-3.74], $p=0.0095$).

En conclusion :

Les métastases ganglionnaires médiastinales doivent être recherchées par un bilan préopératoire exhaustif afin de proposer une chimiothérapie néoadjuvante. La persistance d'un envahissement ganglionnaire médiastinal n'est pas une contre-indication chirurgicale. Les patients doivent être sélectionnés en fonction de leur état clinique. Leur prise en charge périopératoire doit être optimale afin de réduire les complications postopératoires qui impactent la survie à long terme et peuvent compromettre l'accès aux traitements adjuvants. En effet, l'absence de traitement adjuvant périopératoire s'accompagne d'une moins bonne survie, justifiant la non recommandation d'une chirurgie exclusive chez les patients pN2.

I – Introduction

Le cancer pulmonaire demeure aujourd’hui la première cause de mortalité par cancer chez l’homme, et la deuxième chez la femme, responsable de 33 117 décès en 2018 en France. Alors que l’incidence du cancer pulmonaire chez l’homme est stable depuis 1990, elle est en nette augmentation chez la femme (Fig.1)¹.

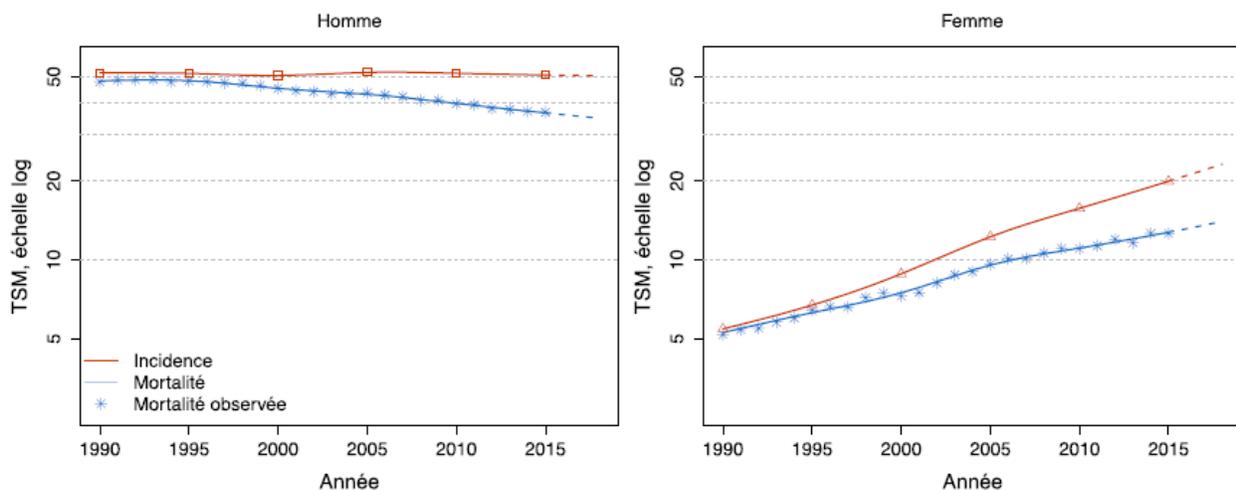


Figure 1: Taux d’incidence et de mortalité du CPNPC en France selon l’année. (InVS santé publique France)¹.

La mortalité du cancer pulmonaire est passée de 48,2/100000 en 1990 à 34,7/100000 en 2018. Une nette amélioration de la prise en charge du cancer pulmonaire a été initiée avec la mise en place des plans cancers en France dès 2003 et le développement de l’arsenal thérapeutique (thérapeutiques ciblées, immunothérapie, techniques chirurgicales innovantes et évolution des techniques de radiothérapies). Malgré ce développement, le pronostic du cancer pulmonaire reste sombre, avec une survie à 5 ans passant de 13 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993, à 17 % pour les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010². Ceci est dû à l’évolution longtems infraclinique du cancer pulmonaire, résultant souvent en un diagnostic tardif, en stade avancé métastatique. En effet, 57% des cancers pulmonaires sont diagnostiqués au stade métastatique,

22% avec une extension locorégionale, et 16% au stade localisé³. Le cancer pulmonaire est un cancer lymphophile dont la propagation loco-régionale et à distance se fait essentiellement par voie lymphatique et sanguine. Les premiers sites de dissémination métastatique sont ganglionnaires (premiers relais intrapulmonaires, péribronchiques, et médiastinaux). L’envahissement de ces structures conditionne le pronostic.(Fig.2)⁴.

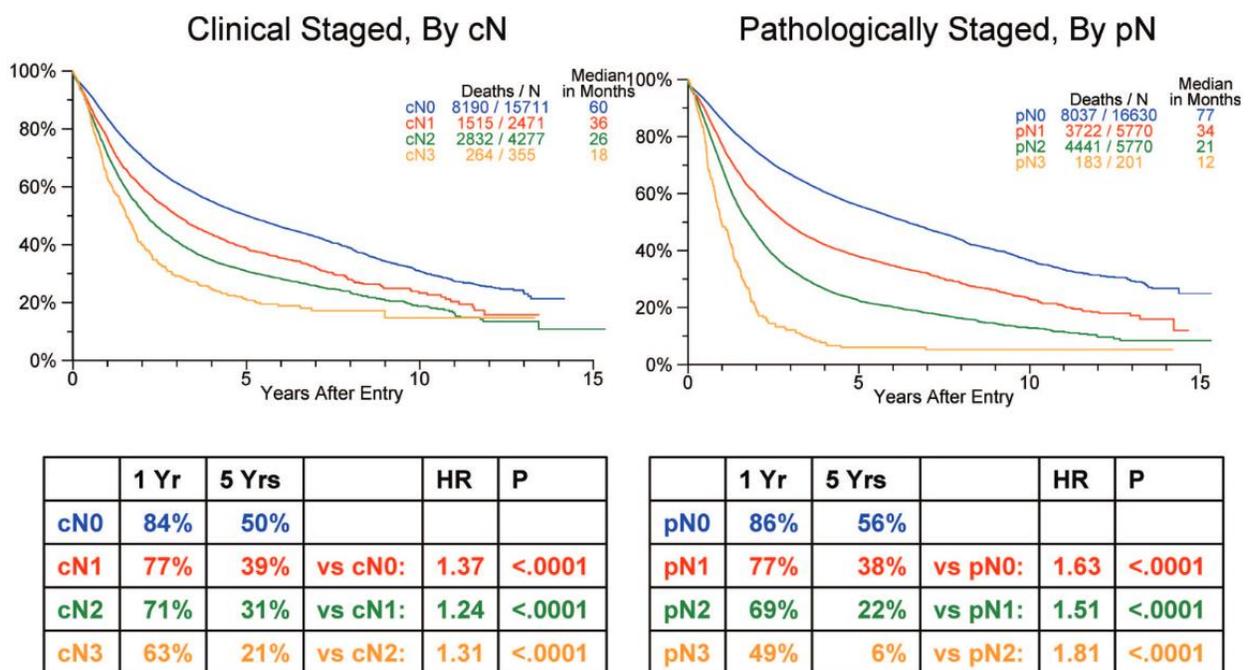


Figure 2: Survie des patients en fonction de leur stade ganglionnaire clinique (cN) ou anatomopathologique (pN) (V Rusch et al., JTO 2007⁴).

La prise en charge des patients sans atteinte ganglionnaire métastatique (N0) et des patients ayant une atteinte ganglionnaire hilare et/ou infrahilare (N1) est bien définie. En revanche, la prise en charge des patients ayant des métastases ganglionnaires médiastinales (N2) est encore controversée et les stratégies thérapeutiques restent hétérogènes en fonction des équipes. La figure 3 résume les recommandations actuelles de l’ESMO publiées en 2015, où les options thérapeutiques sont une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie adjuvante suivie d’une

résection chirurgicale, ou une radiochimiothérapie concomitante exclusive⁵. De même, l'American College of Chest Physicians recommande une chimiothérapie d'induction puis une chirurgie ou une radiochimiothérapie exclusive dans ses recommandations publiées en 2013⁶.

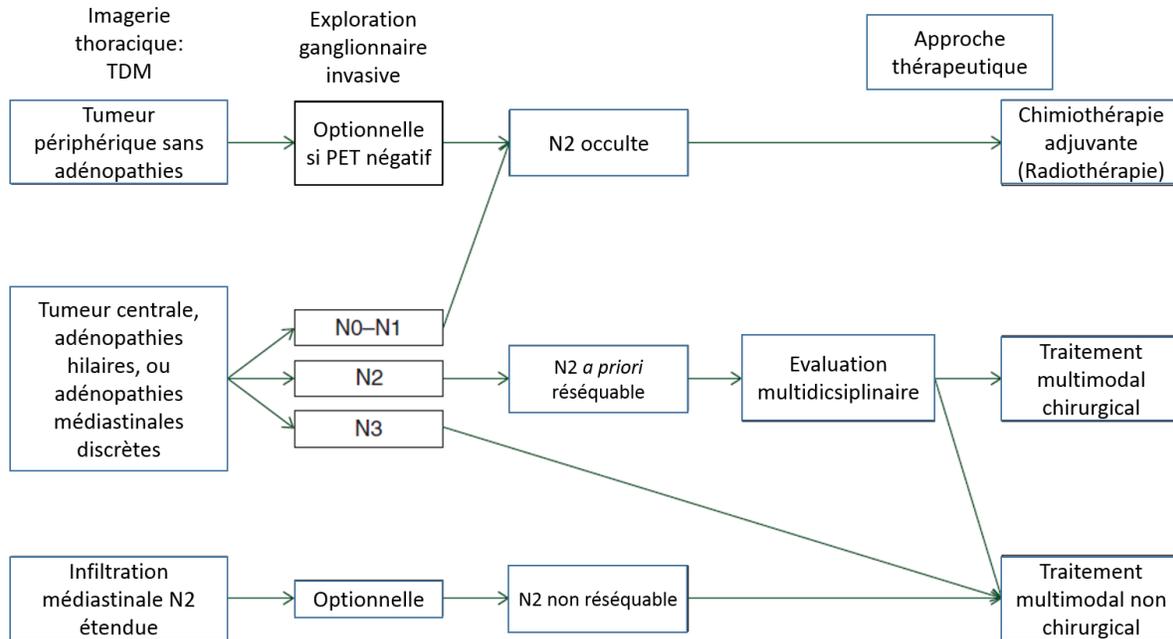


Figure 3: Algorithme proposé pour la prise en charge des patients atteints d'un CPNPC d'extension locorégionale. (Traduit de Eberhardt et al., *Annals of oncology* 2015⁵).

En effet, trois essais thérapeutiques ont conclu à l'équivalence de la radio-chimiothérapie exclusive et du traitement multimodal incluant une résection chirurgicale : Eberhardt et al. en 2015⁷, Albain et al. en 2009⁸, et Van Meerbeck et al. en 2007⁹. Dans ces études, les survies à cinq ans des patients bénéficiant d'une chirurgie étaient de 44%, 27% et 17% respectivement. Cependant le statut N2 utilisé pour décrire une atteinte ganglionnaire médiastinale est imprécis. Il désigne un groupe très hétérogène de patients.

De nombreux travaux ont décrit des sous-groupes ayant des survies différentes :

- l'atteinte multisite / unisite¹⁰⁻¹³.
- l'atteinte en saut de puce « skip metastasis »^{11,12}.
- l'atteinte concordante ou discordante avec la localisation tumorale principale¹⁴.
- l'atteinte extra capsulaire ganglionnaire¹⁵⁻¹⁷.

Ainsi, le choix de la stratégie thérapeutique repose sur l'expertise d'une équipe multidisciplinaire incluant au moins un chirurgien thoracique, un oncologue, et un oncologue radiothérapeute^{6,18}.

Cette étude rétrospective monocentrique descriptive, porte sur 271 patients consécutifs opérés d'un CPNPC avec un envahissement ganglionnaire médiastinal (pN2) au CHRU de Lille. Nous étudions les facteurs pronostiques influençant leur survie en se comparant aux données de la littérature afin de définir les meilleurs candidats à la chirurgie.

II - Méthodes et patients

Le registre du service d'anatomopathologie du CHRU de Lille a été utilisé pour identifier tous les comptes-rendus anatomopathologiques des prélèvements pulmonaires adressés entre Janvier 2006 et Décembre 2016. Au cours de cette période, 271 patients opérés au CHRU de Lille présentaient un CPNPC, avec atteinte ganglionnaire médiastinale et ont été inclus dans l'étude.

1 - Critères d'inclusion

- Exérèse chirurgicale à visée curative d'un CPNPC (Adénocarcinome pulmonaire, Carcinome épidermoïde, carcinome adénoquameux, tumeur neuroendocrine à grandes cellules...)
- Atteinte ganglionnaire médiastinale objectivée à l'analyse anatomopathologique définitive de la pièce opératoire (pN2).

- Patients opérés entre Janvier 2006 et Décembre 2016.

2 - Critères d'exclusion

- Chirurgie non curative (chirurgie à visée diagnostique, d'urgence ou de propreté...).

- Autres types histologiques (Tumeurs pulmonaires secondaires, tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, tumeurs neuroendocrines à petites cellules...).

3 – Données recueillies

Le bilan préthérapeutique

Les patients inclus ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant

- Une évaluation clinique par l'équipe chirurgicale et anesthésique en consultation. Un test de tolérance à l'effort (monter 4 étages) est réalisé. L'ASA score a été déterminé en suivant des recommandations de l' « American Society of Anesthesiologists »¹⁹. Le thoracscore des patients a été calculé selon Falcoz et al.²⁰.

- Une TDM thoracique avec des coupes abdominales hautes permettant l'exploration des glandes surrénales.

- Une fibroscopie bronchique avec si possible des prélèvements pour analyse anatomopathologique.

- Une 18FDG- TEP.

- Une exploration cérébrale, de préférence par une IRM cérébrale, à défaut, par une TDM cérébrale.

- Une exploration ganglionnaire médiastinale invasive (EBUS, médiastinoscopie etc.) en fonction du bilan radiologique.
- Une exploration fonctionnelle respiratoire avec une spirométrie et une mesure de la DLCO. Une mesure ergométrique de la consommation maximale d'oxygène (VO₂-max) était demandée pour les patients aux réserves respiratoires faibles.
- Une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion en fonction du geste envisagé et des réserves respiratoires du patient.
- Des explorations cardiovasculaires comportant en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires, un électrocardiogramme, une échocardiographie transthoracique, et un échodoppler des troncs supra-aortiques.

cTNM

Les patients sont classés en fonction du bilan préopératoire selon la 8^{ème} classification du TNM (Annexes I et II). Le statut ganglionnaire est déterminé par la TDM thoracique (présence d'adénopathies supra centimétriques médiastinohilaires), le 18FDG-TEP (présence d'un hypermétabolisme des aires ganglionnaires évoquant une atteinte tumorale), et l'exploration ganglionnaire invasive (preuve histologique préopératoire d'un envahissement ganglionnaire).

Modalités thérapeutiques :

Le plan thérapeutique est établi en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) selon les recommandations nationales²¹ et internationales^{5,18}.

Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante, comportant un doublet incluant un sel de platine, est habituellement administrée aux patients opérables présentant une atteinte ganglionnaire médiastinale prouvée en préopératoire, ou une volumineuse tumeur afin de réduire la taille de lésion et l'étendue de la résection parenchymateuse (eg : pneumonectomie).

Prise en charge chirurgicale

La voie d'abord standard est la thoracotomie postérolatérale. L'étendue de la résection pulmonaire est décidée en préopératoire selon les caractéristiques morphologiques de la tumeur et l'état cardiorespiratoire du patient. Elle est confirmée en peropératoire selon les marges nécessaires pour l'obtention d'une résection R0. Le curage ganglionnaire radical est réalisé systématiquement. Une plastie de recouvrement bronchique est réalisée à la discrétion du chirurgien en fonction du geste réalisé, les facteurs de comorbidité du patient, et des traitements néoadjuvants. Seuls les patients opérés à visée curative ont été inclus. Les complications postopératoires survenant durant le séjour puis jusqu'à 30 jours et leurs traitements ont été recherchés.

Chimiothérapie adjuvante

La décision d'une chimiothérapie adjuvante est prise en réunion multidisciplinaire en fonction des résultats de l'étude anatomopathologique, de la réponse histologique tumorale au traitement néoadjuvant, de l'état clinique postopératoire du patient, du nombre et du type de cures reçues en préopératoire.

Radiothérapie adjuvante

Une radiothérapie adjuvante médiastinale, incluant les aires ganglionnaires médiastinales et les creux sus claviculaires, de 54 grays, en 27-30 séances de 1.8-2 grays est proposée au cas par cas, en RCP, en fonction des résultats de l'analyse anatomopathologique donnant les caractéristiques de l'atteinte médiastinale (nombre de ganglions et stations ganglionnaires atteintes, présence d'une rupture capsulaire ou non).

pTNM

Les patients ont été regroupés et analysés en fonction de leur stade pTNM selon la 8^{ème} classification²², d'après les résultats de l'étude anatomopathologique et les constatations peropératoires.

Anatomopathologie

Le type histologique, la taille tumorale, les marges de résection, l'envahissement pleural viscéral et pariétal, le nombre de nodules cancéreux, la présence d'embols tumoraux (annexe IV-A), le nombre des ganglions et les stations ganglionnaires sur pièce et du curage ganglionnaire, et la présence de rupture capsulaire (annexe IV-B), ont été recherchés et renseignés pour chaque patient. Les aires ganglionnaires sont classées en stations numérotées de 1 à 12 selon Mountain et Dresler²³ (Annexe III).

Classification de l'atteinte ganglionnaire.

L'atteinte ganglionnaire a été classée en :

- Unisite ou Multisite : N2a (atteinte unisite) ou N2b (atteinte multisite) comme proposé par Rusch et al. en 2007⁴.

- Saut de puce : (skip metastasis) définit comme la présence d'une atteinte ganglionnaire médiastinale sans atteinte ganglionnaire hilare ou infrahilare²⁴. Les patients sont classés en deux groupes : N0N2 (N2a1) ou N1N2 (N2a2 et N2b).

- Concordance topographique: Les aires ganglionnaires médiastinales 2 (R et L), 3 (a et p), 4 (R et L), 5, et 6 sont définies comme aires supérieures. Les aires ganglionnaires 7, 8 et 9 sont définies comme aires inférieures. Pour cette analyse, les atteintes plurilobaires (pT4) et les tumeurs situées dans les lobes moyens sont exclues. Une atteinte concordante est définie par une atteinte exclusive des aires supérieures par une tumeur située dans les lobes supérieurs, ou d'une atteinte exclusive des aires inférieures par une tumeur située dans les lobes inférieurs¹⁴.

Suivi

Le suivi est assuré par le pneumologue ou l'oncologue référent, et les patients sont habituellement revus tous les 6 mois pendant les premières années puis annuellement. La date point de l'étude est fixée au 04 Juin 2019. Une enquête auprès des mairies de naissance ou de résidence est menée pour les patients perdus de vue.

4 – Analyse statistique

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513; version 9.4). Les moyennes, les écarts types et les extrêmes sont utilisés pour décrire les variables continues, tandis que les variables ordinales ou nominales le sont par la fréquence de leurs modalités. La normalité des distributions a été évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk.

Les données des patients dont la durée de survie a dépassé cinq ans ont été comparées à celles des patients décédés avant la première année postopératoire afin d'identifier les facteurs pronostiques

statistiquement associés avec ces groupes. Ces comparaisons ont été réalisées par le test du Chi² ou le test d'Exact de Fisher (si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) pour les variables qualitatives et par un test de U de Mann-Whitney pour les comparaisons selon les variables ordinales ou numériques. La survie a été mesurée depuis la date opératoire jusqu'au décès ou la date des dernières nouvelles, et rapportée en nombre de mois, et étudiée selon la méthode de Kaplan-Meier. La survie sans récurrence a été mesurée depuis la date opératoire jusqu'à la survenue d'une récurrence, ou jusqu'à la date du dernier bilan confirmant la rémission. Les patients décédés pendant leur séjour hospitalier sont exclus de l'analyse de survie. Les facteurs pronostiques potentiels étaient recherchés individuellement et évalués en analyse univariée par un test de log-rank pour les valeurs binomiales, et par un modèle de Cox pour les valeurs multinomiales ou numériques. Les variables retenues en analyse univariée ($p < 0.05$) ont été incluses dans un modèle de Cox multivarié avec sélection pas à pas descendante (backward). L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par les résidus de Schoenfeld et celle de la log-linéarité par les résidus de Martingale. Les tests statistiques seront bilatéraux et effectués avec un risque alpha à 0,05.

III - Résultats

Dans cette étude, 271 patients ont été inclus. Leurs caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau 1. Les caractéristiques oncologiques sont résumées dans les tableaux 2a et 2b. La répartition chronologique des inclusions est illustrée par la figure 4. La figure 5 est le diagramme de flux de l'étude.

Sexe	Hommes	215	Femmes	56
	Moyenne	SD	Min	Max
Age	60.73	8.709	39.63	85.5
Taille	171.4	8.443	140	190
Poids	76.76	16.45	41	130
BMI	25.87	4.587	14.19	40.75
VEMS	84.27	20.31	35	186
DLCO	71.21	17.39	27	131
FEVG	63.02	7.321	40	80
Vo2 max	23.73	5.453	11	35.2
ASA	2.171	0.7708	1	4
Tabac (Paquets Année)	41.65	20.5	3	150
Tabac (Statut)	228 Fumeurs sevrés	20 Fumeurs actifs	23 non-fumeurs	

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients inclus

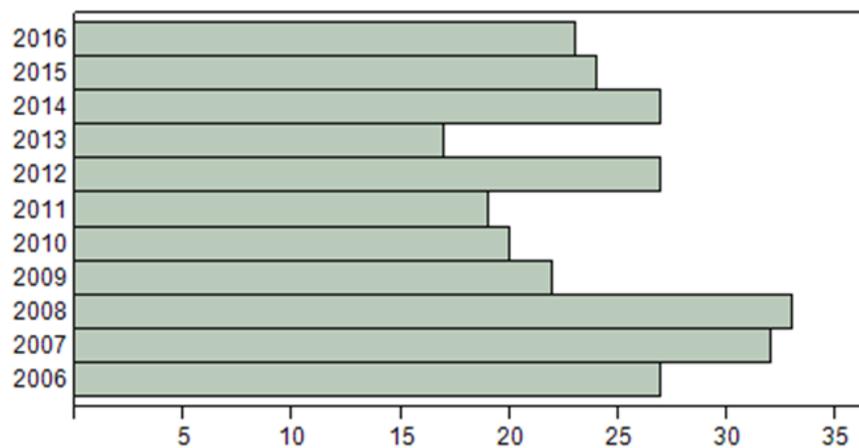


Figure 4 : Répartition chronologique des inclusions

Année	n	%
2016	23	8.487
2015	24	8.856
2014	27	9.963
2013	17	6.273
2012	27	9.963
2011	19	7.011
2010	20	7.38
2009	22	8.118
2008	33	12.177
2007	32	11.808
2006	27	9.963
Total	271	100

cT	1a	1b	1c	2a	2b	3	4
	7	38	57	51	27	62	29
cN	0	1	2				
	80	39	152				
cM	0	1a	1b				
	259	4	8				

pT	0	1a	1b	1c	2a	2b	3	4
	3	7	31	21	81	17	76	35
pN	N2							
	271							
pM	0	1a	1b					
	257	6	8					

Tableau 2a: Classification cTNM et pTNM des patients inclus

Stades cliniques	n
IA1	1
IA2	13
IA3	29
IB	10
IIA	8
IIB	34
IIIA	104
IIIB	60
IVA	12
Stades anatomopathologiques	n
IIIA	152
IIIB	105
IVA	14
Histologie	n
Adénocarcinome	181
Carcinome épidermoïde	80
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	6
Carcinome adénoquameux	2
Carcinome indifférencié	2

Tableau 2b: Stades cliniques et anatomopathologiques, et histologie des tumeurs résectionnées

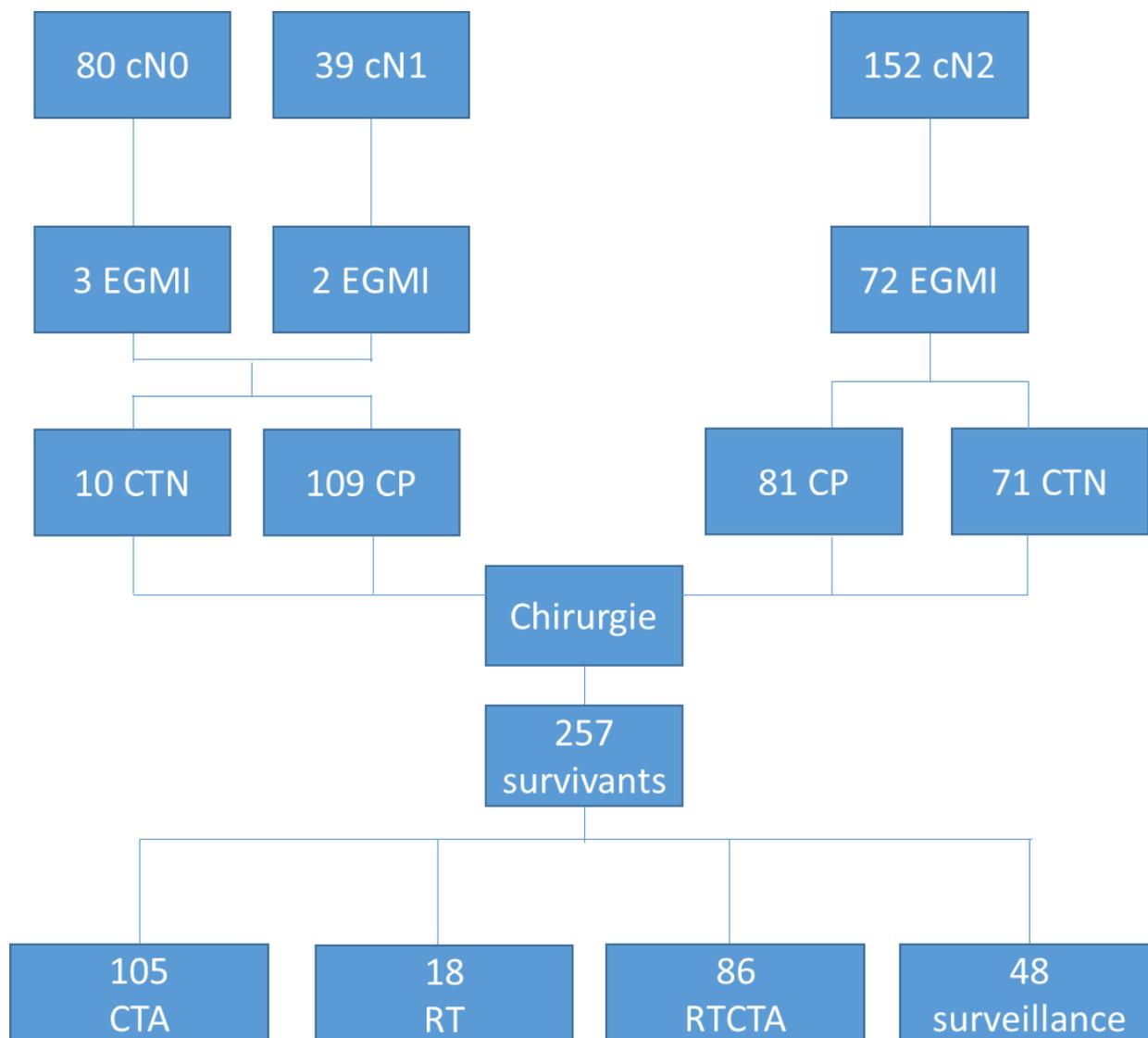


Figure 5 : Diagramme de flux illustrant la répartition des patients dans cette étude selon leur stade préthérapeutique, et les traitements reçus. (EGMI = exploration ganglionnaire médiastinale invasive, CTN = Chimiothérapie néoadjuvante, CP = Chirurgie première, CTA = chimiothérapie adjuvante, RT = radiothérapie médiastinale adjuvante, RTCTA = radiochimiothérapie adjuvante)

1 - Survie globale

Quatorze patients (5.1%) sont décédés pendant leur hospitalisation. Parmi ces patients, douze ont présenté des pneumopathies infectieuses, dont quatre avec des fistules bronchiques, et deux patients ont présenté un infarctus aigu du myocarde. Ces patients ont été exclus de l'analyse de survie. La médiane de survie globale est de 38.56 mois (1173 jours). Les taux de survie à 5 et 10 ans sont respectivement de 36.14% et 20.53% (Fig.6).

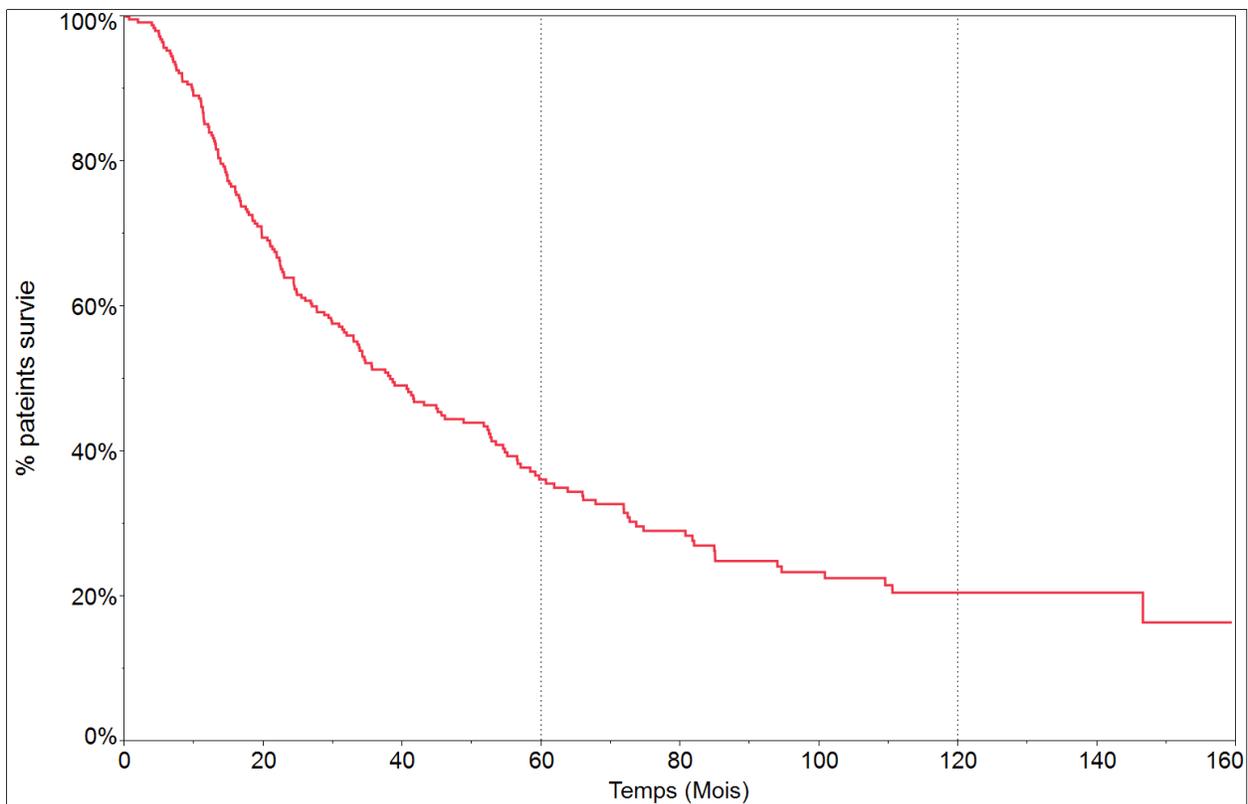


Figure 6: Survie globale de la population étudiée. Les lignes pointillées représentent cinq, et dix ans.

2 – Analyse univariée

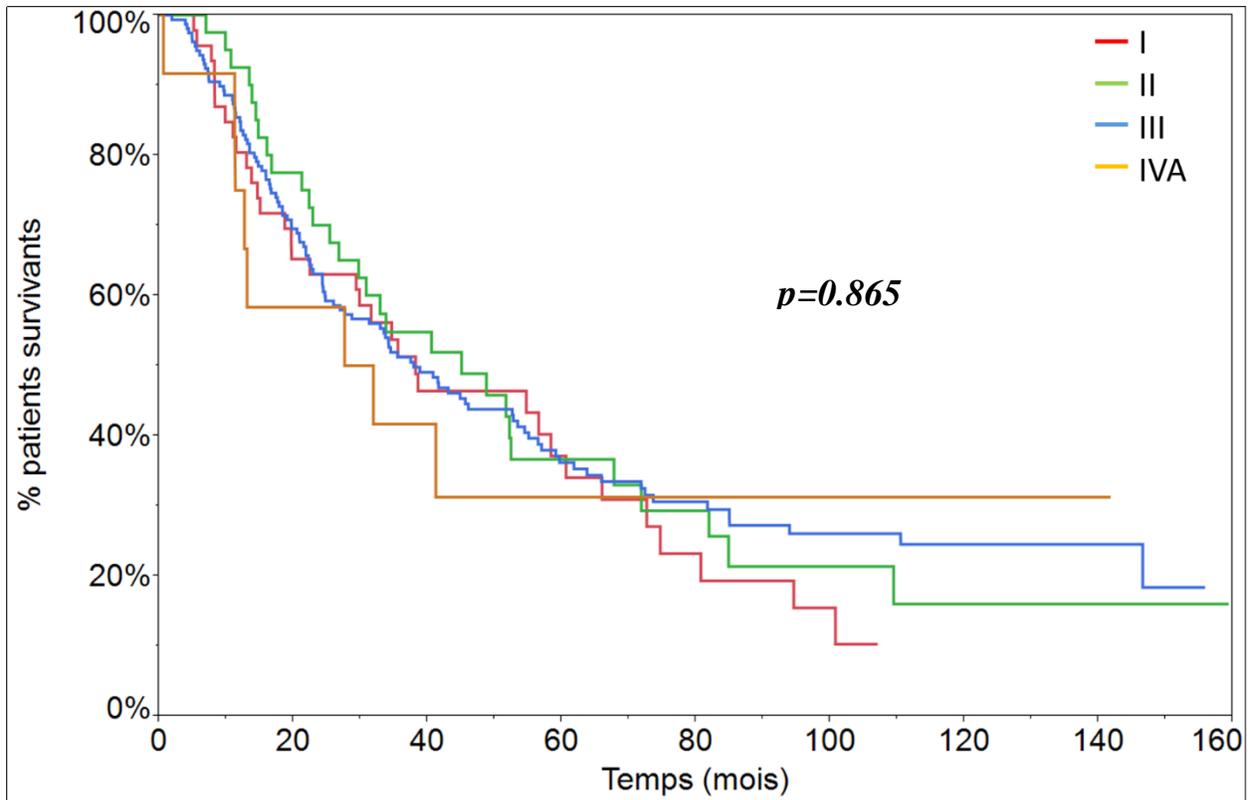
A - Facteurs dépendants de la tumeur

a - Stade clinique cTNM

Deux-cent-cinquante-cinq patients (94%) ont bénéficié d'un 18FDG-TEP préopératoire et 5 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse systématique. Soixante-dix-sept patients ont eu une exploration ganglionnaire invasive préopératoire : 52 EBUS, 22 médiastinoscopies, 3 EUS, et 3 thoracoscopies diagnostiques. Quarante-quatre patients ont vu leur statut pN2 confirmé par une de ces techniques. Parmi les patients classés cN0 et cN1, 94% (112/119) ont eu un 18FDG- TEP, et 5 patients ont bénéficié d'un EBUS qui s'est avéré non contributif au diagnostic. Parmi les patients classés cN2, 94% (143/152) ont eu un 18FDG- TEP, et 72 patients ont bénéficié d'une exploration ganglionnaire médiastinale invasive, qui a pu confirmer l'atteinte ganglionnaire médiastinale chez 44 patients.

Douze patients ont été classés cM1, soit un stade cIVA, sur le bilan préopératoire: sept patients pour des métastases cérébrales synchrones, un patient pour une métastase vertébrale T11 synchrone, un patient pour une localisation controlatérale synchrone opérée, et trois patients pour des lésions suspectes controlatérales synchrones.

La répartition des patients en fonction de leur stade clinique est détaillée dans le tableau 2b. La survie globale des patients a été étudiée en fonction de leur stade clinique : il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les différents stades cliniques étudiés. La survie médiane des patients de stade cI est de 38.20 mois, de stade cII de 45.04 mois, de stade cIII de 37.90 mois, et de stade cIV de 29.76 mois ($p=0.865$) (Fig.7).

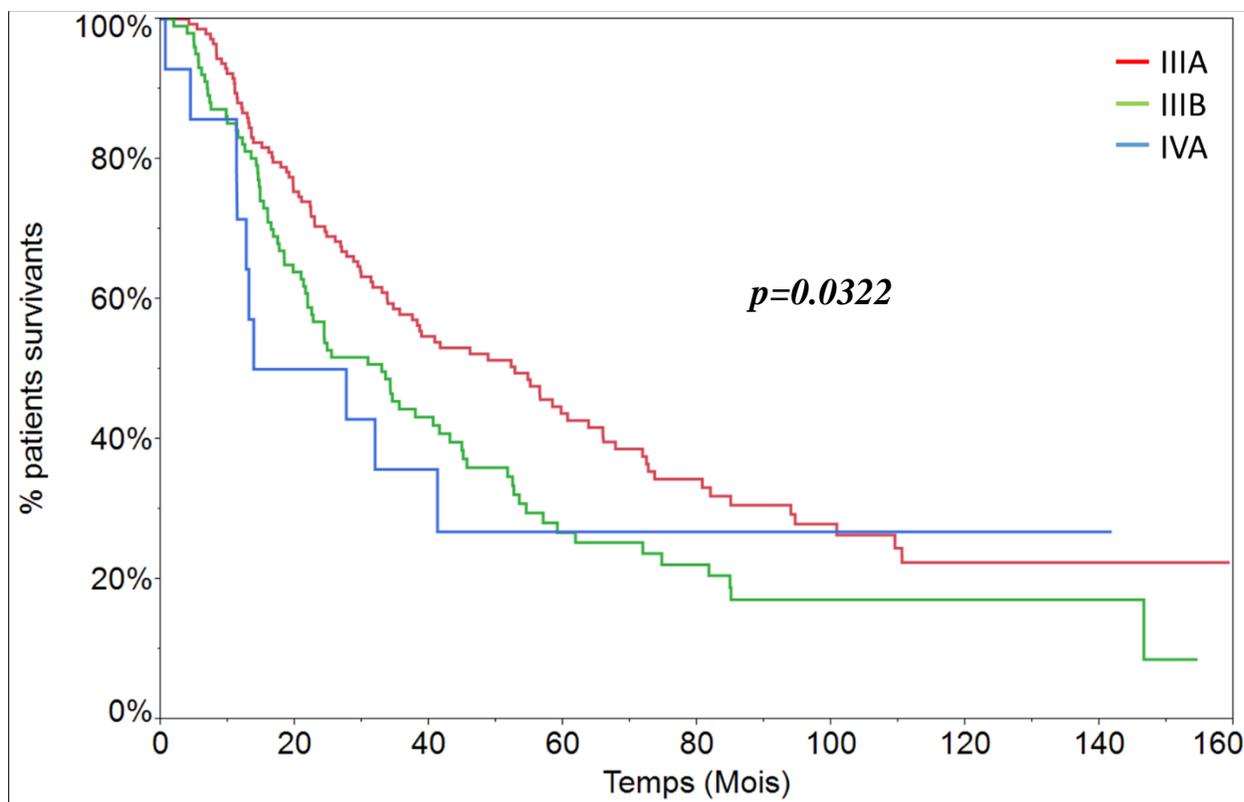


Stade cTNM	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
I	34	12	38.20
II	29	12	45.04
III	107	51	37.90
IVA	8	4	29.76
Total	178	79	38.56

Figure 7: survie des patients en fonction de leur stade clinique ($p=0.865$).

b - Stade anatomopathologique pTNM

La répartition des patients en fonction de leur stade est détaillée par le tableau 2b. La survie médiane des patients atteints d'une tumeur de stade pIIIA est de 52.77 mois, celle des patients atteints d'une tumeur de stade pIIIB est de 32.91 mois, et celle des patients atteints d'une tumeur pIVA est de 20.71 mois. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p = 0.0322$) (Fig.8).

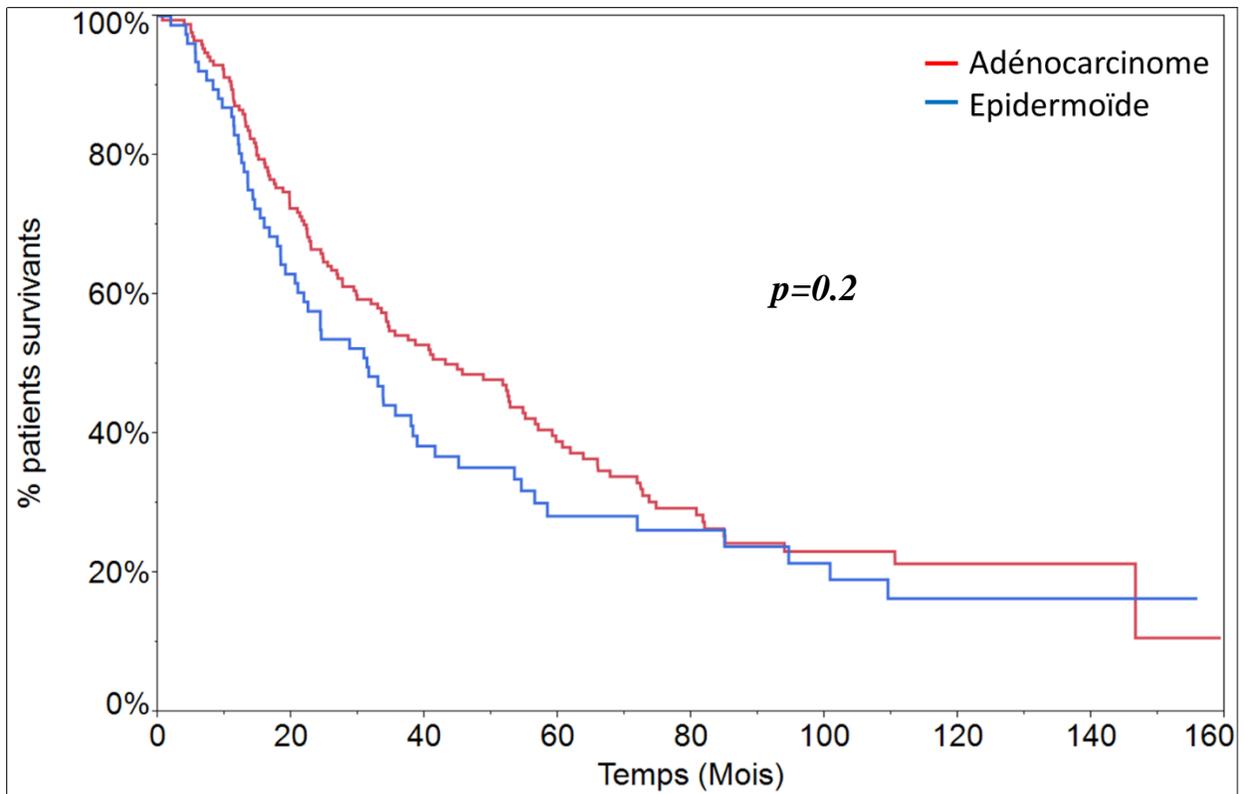


Stades (pTNM)	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
IIIA	92	50	52.77
IIIB	76	25	32.91
IVA	10	4	20.71
Total	178	79	52.77

Figure 8: Survie des patients en fonction de leur stade anatomopathologique ($p = 0.0322$).

c - Histologie

Dû à un nombre insuffisant, seules les survies des patients présentant un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde ont été étudiées (tableau 2b). Les patients décédés pendant leur hospitalisation sont exclus de l'analyse de survie. Au total, la survie de 247 patients est étudiée : 76 patients atteints d'un carcinome épidermoïde et 171 patients atteints d'un adénocarcinome (Fig.9). La survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde dans cette série est de 31.30 mois contre 43.07 mois pour les patients atteints d'un adénocarcinome. Cette tendance n'est pas statistiquement significative ($p=0.2$).



Histologie	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Adénocarcinome	116	55	43.07
Epidermoïde	57	19	31.30
Total	173	74	37.91

Figure 9: Survie des patients en fonction de l'histologie tumorale ($p=0.2$).

d - Atteinte Ganglionnaire

Nombre de stations médiastinales atteintes

Les patients ayant une station unique atteinte ont une survie médiane de 46.06 mois, ceux avec 2 stations de 29.33 mois, ceux avec trois de 26.70 mois, et enfin ceux avec 4 stations atteintes de 12.62 mois. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0.0212$) (Fig.10).

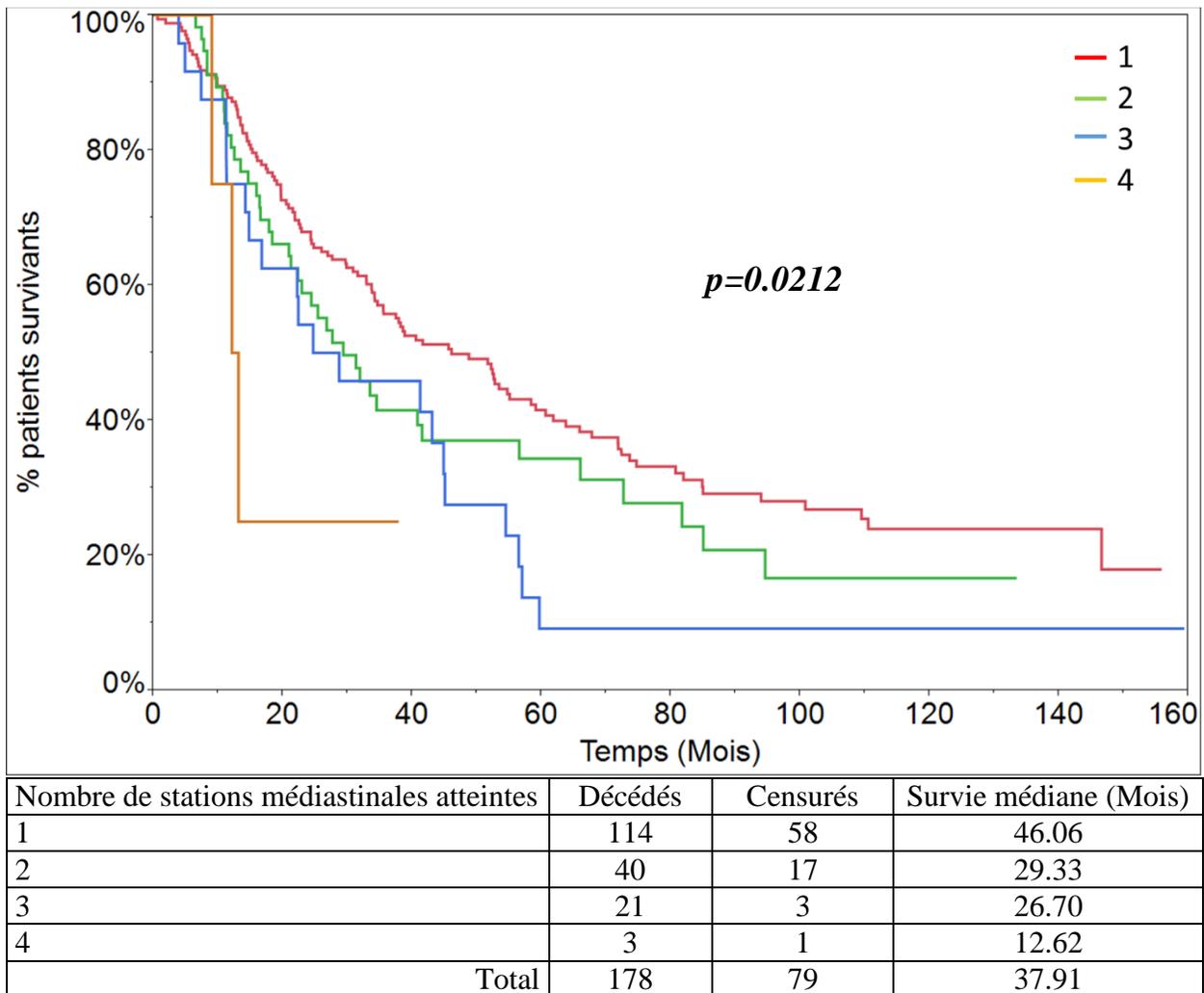


Figure 10: Survie en fonction du nombre de stations ganglionnaires atteintes ($p=0.0212$).

Atteinte ganglionnaire médiastinale unisite versus multisite (N2a vs N2b).

La survie des patients pN2a est de 46.06 mois en moyenne, celle des patients pN2b est de 27.65 mois en moyenne. Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0126$) (Fig.11).

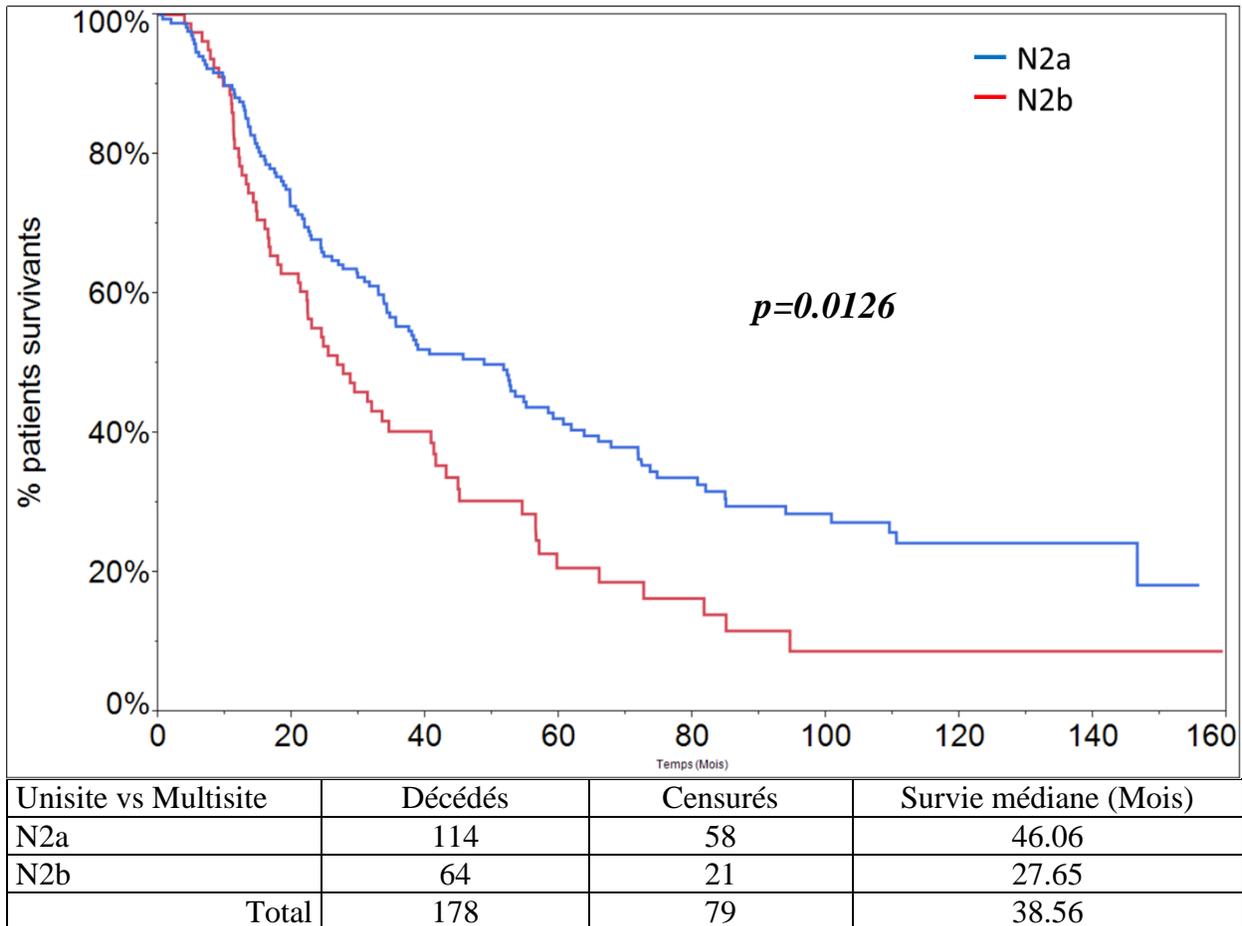
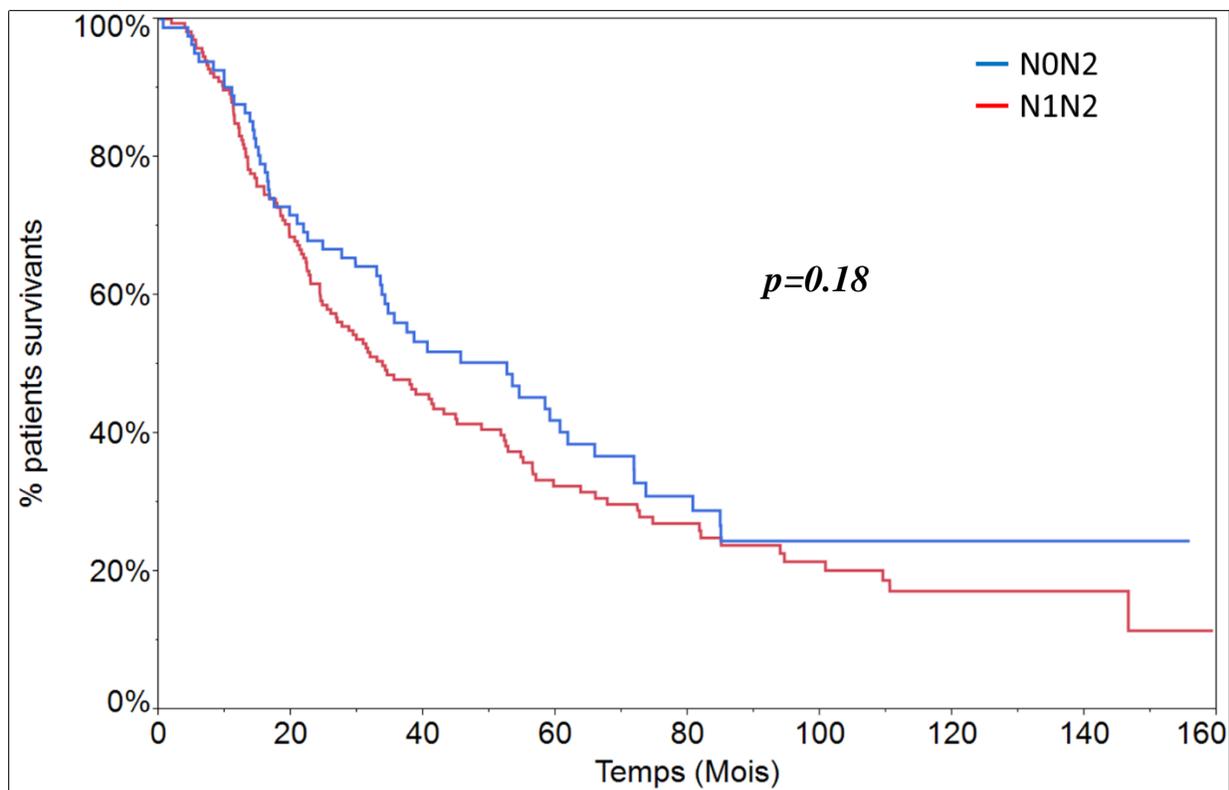


Figure 11: Survie des patients en fonction de l'atteinte médiastinale unisite ou multisite ($p=0.0126$).

Métastases ganglionnaires en saut de puce (N0N2 ou N1N2) (“Skip metastasis”)

La survie des patients présentant une atteinte ganglionnaire médiastinale exclusive (N0N2) est de 52.60 mois, celle des patients présentant une atteinte médiastinale et hilare (N1N2) est de 34.22 mois. Il n’y avait pas de différence statistiquement significative ($p=0.18$) (Fig12).



	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Skip (NON2)	55	30	52.60
Non skip (N1N0)	123	49	34.22
Total	178	79	38.56

Figure 12: survie des patients en fonction de la présence d'une métastase ganglionnaire en saut de puce, ou la présence d'une atteinte hilare concomitante ($p=0.18$).

Concordance topographique

L'analyse de la survie médiane des patients en fonction de leur atteinte ganglionnaire médiastinale concordante ou discordante est illustrée par la figure 13. La survie médiane des patients avec une atteinte concordante est de 40.80 mois. Celle des patients avec une atteinte discordante est de 31.30 mois. Ce résultat n'atteint pas le seuil de significativité statistique ($p=0.3667$).

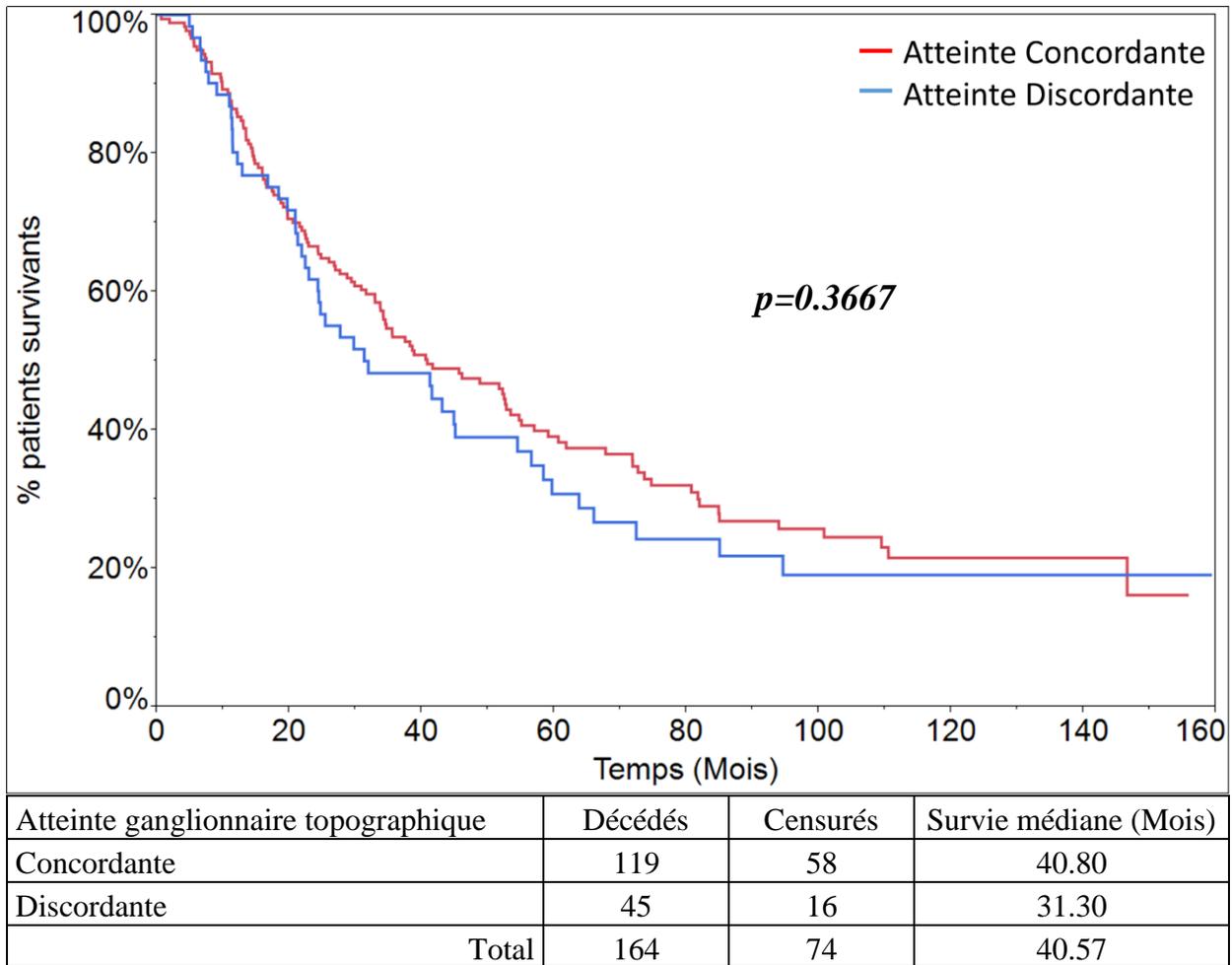


Figure 13: Survie des patients en fonction de leur atteinte ganglionnaire médiastinale concordante ou discordante ($p=0.3667$).

La rupture capsulaire

Un envahissement ganglionnaire avec une rupture capsulaire a été retrouvé chez cent-vingt-neuf patients, dont 100 patients avaient au moins une rupture située dans une aire ganglionnaire médiastinale. Six patients décédés durant leur séjour sont exclus de l'analyse. La survie médiane des patients sans rupture capsulaire (hilaire ou médiastinale) est de 54.44 mois contre 25.41 mois pour ceux qui en présentent (Fig.14). Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0005$). Les patients présentant une rupture capsulaire dans une aire médiastinale ont une survie médiane de 30.83 mois contre 46.06 mois en absence de rupture capsulaire médiastinale ($p=0.0374$).

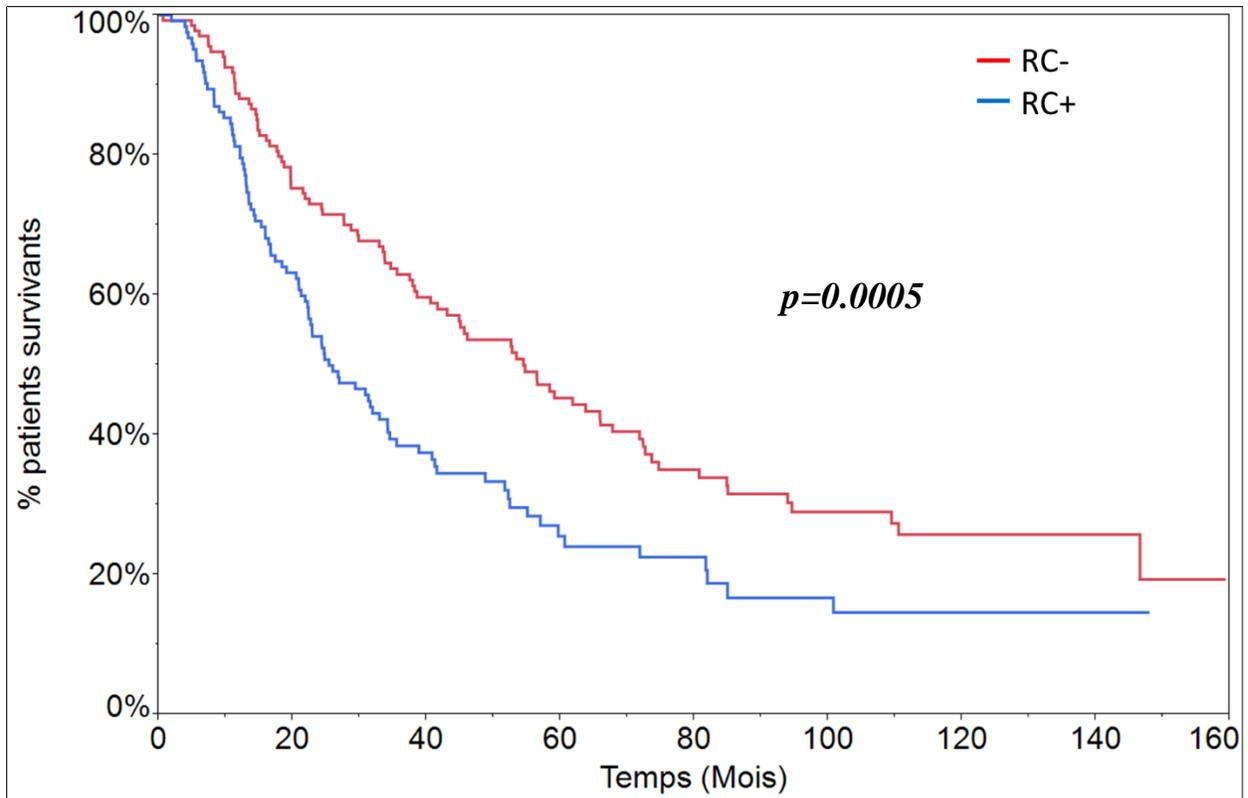
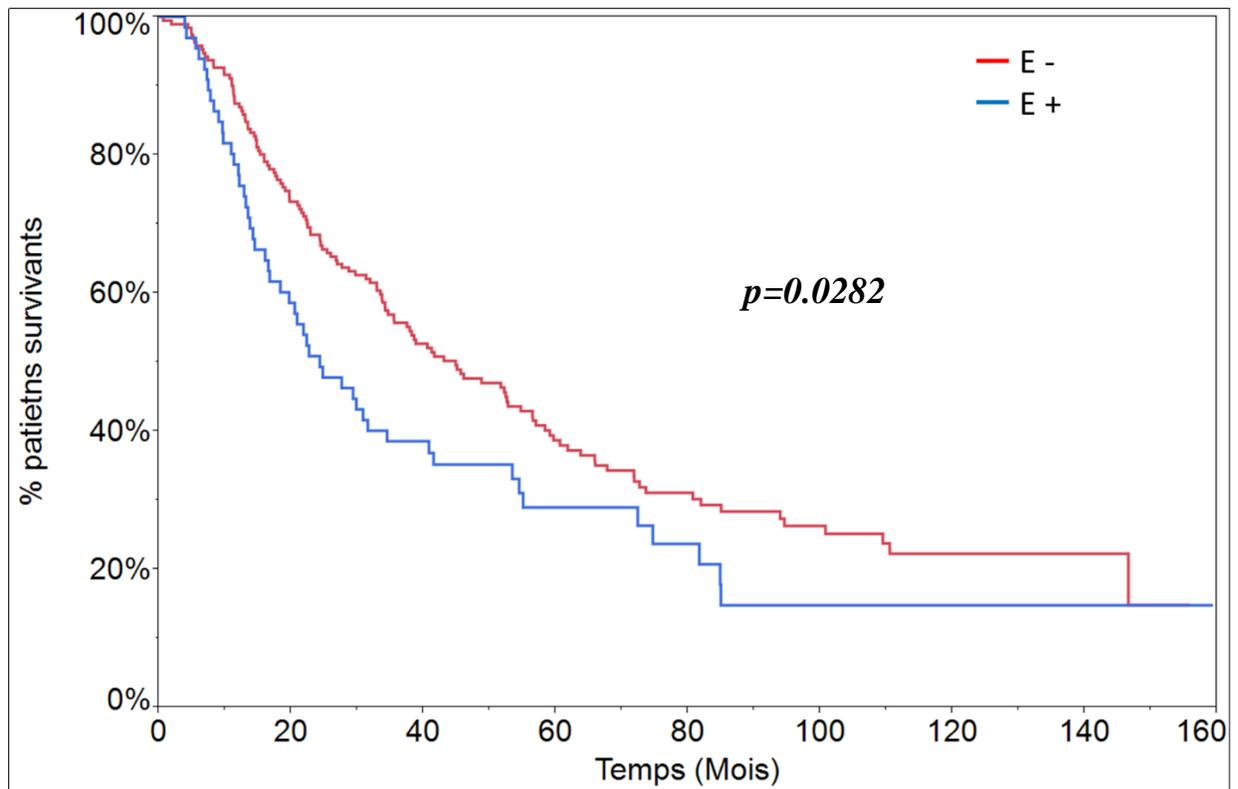


Figure 14: Survie des patients en fonction de la présence d'une rupture capsulaire (extension extracapsulaire) ganglionnaire (RC+) ($p=0.0005$).

e - Embols tumoraux

Soixante-neuf patients présentaient des embols tumoraux (24.35%). Trois patients décédés durant leur séjour sont exclus. La survie médiane des patients présentant des embols tumoraux est de 24.30 mois et celle des patients indemnes d'embols tumoraux est de 44.84 mois ($p=0.0282$) (Fig.15).



Embols	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Présents (E+)	50	16	24.30
Absents (E-)	128	63	44.84
Total	178	79	38.56

Figure 15: Survie des patients en fonction de la présence ou l'absence d'embols tumoraux ($p=0.0282$).

f - Biologie Moléculaire

Soixante-neuf patients ont bénéficié d'une recherche de mutations oncogénétiques incluant entre autres les gènes : KRAS, EGFR, ALK, ROS1, MET, HER2, PDL1, BRAF, DDR2 et P53. Vingt-six patients présentent une mutation activatrice de KRAS, dix patients présentent une mutation activatrice du gène EGFR, six de TP53, deux de ALK, un de HER2, un de ROS1, un de DDR2 et un de BRAF. Cinq patients présentent une expression de PDL1 (50-100%). Deux patients présentent une surexpression de MET (3+). Enfin, Vingt-deux patients n'avaient pas de mutation

oncogénétique détectable. L'absence de mutation, la présence d'une mutation de l'EGFR, ou de KRAS ne sont pas associées à une différence significative de survie.

B - Facteurs dépendants du traitement

a - Type de résection chirurgicale

La survie des patients est comparée en fonction du geste réalisé. La répartition des types de résections chirurgicales est détaillée dans le tableau 3. La survie des patients traités par lobectomie est significativement supérieure aux autres résections chirurgicales ($p=0.0075$) (Fig.16).

Lobectomies	LSG	38
	LIG	21
	LSD	83
	LM	6
	LID	18
Bilobectomies	Inférieure	13
	Supérieure	6
Pneumonectomies	Droite	13
	Gauche	31
Résections infralobaires	Pyramide basale	1
	Segmentectomie	1
	lingulectomie	4
	culminectomie	5
	wedge	31

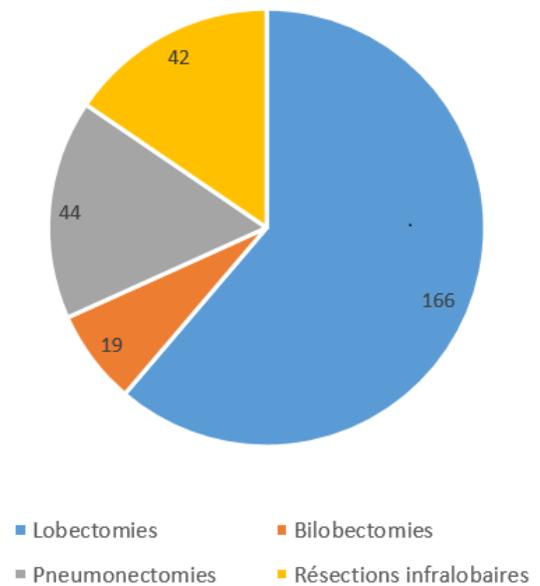
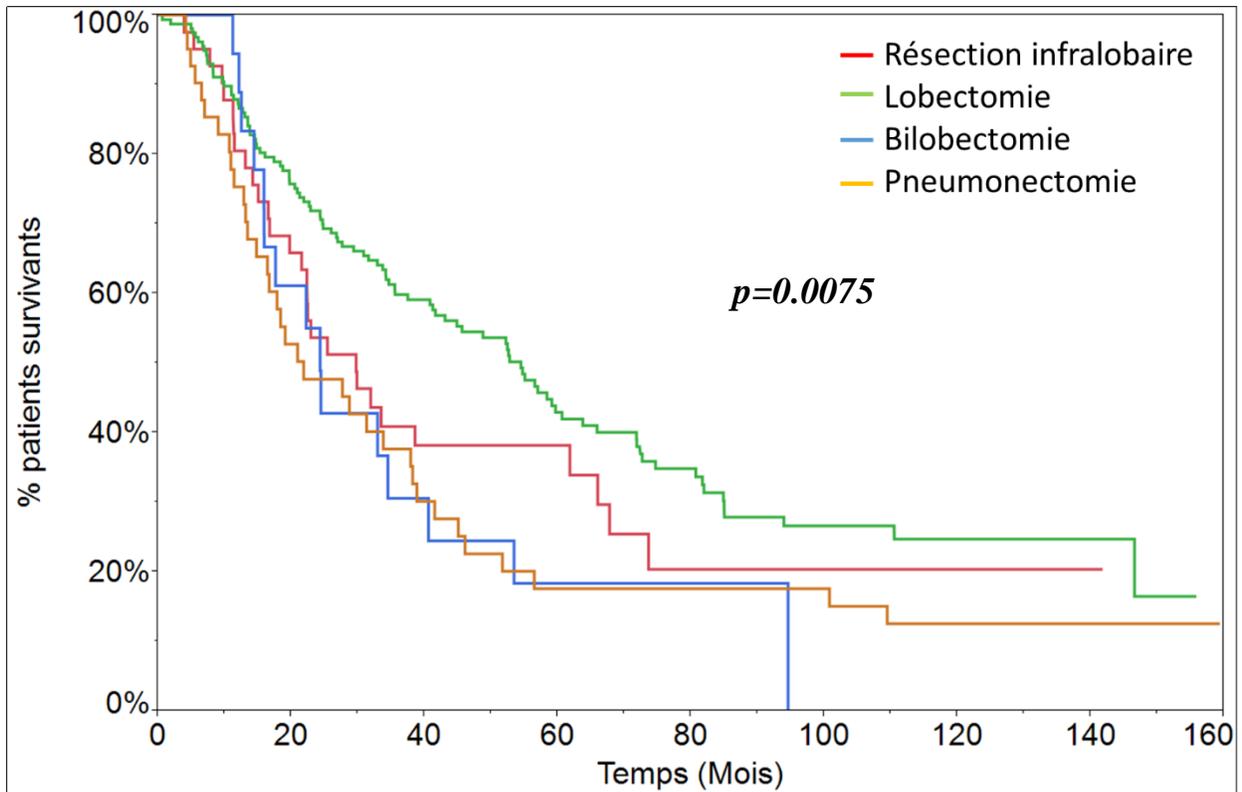


Tableau 3: Répartition des types de résection parenchymateuse



Type de résection	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Résection infralobaire	29	12	29.72
Lobectomie	99	58	54.44
Bilobectomie	15	3	24.30
Pneumonectomie	35	6	21.83
Total	178	79	38.56

Figure 16: survie des patients en fonction de l'étendue de la résection parenchymateuse ($p=0.0075$).

b - Résection complète

Une résection complète R0 a été obtenue chez 251 patients (92.6%). Une résection tumorale incomplète (R+) a été constatée chez 20 patients (7.4%) (R1 n=19, R2 n=1). La survie médiane des deux groupes était de 41.23 mois et 29.11 mois respectivement. Cette différence était statistiquement significative ($p=0.0164$) (Fig.17).

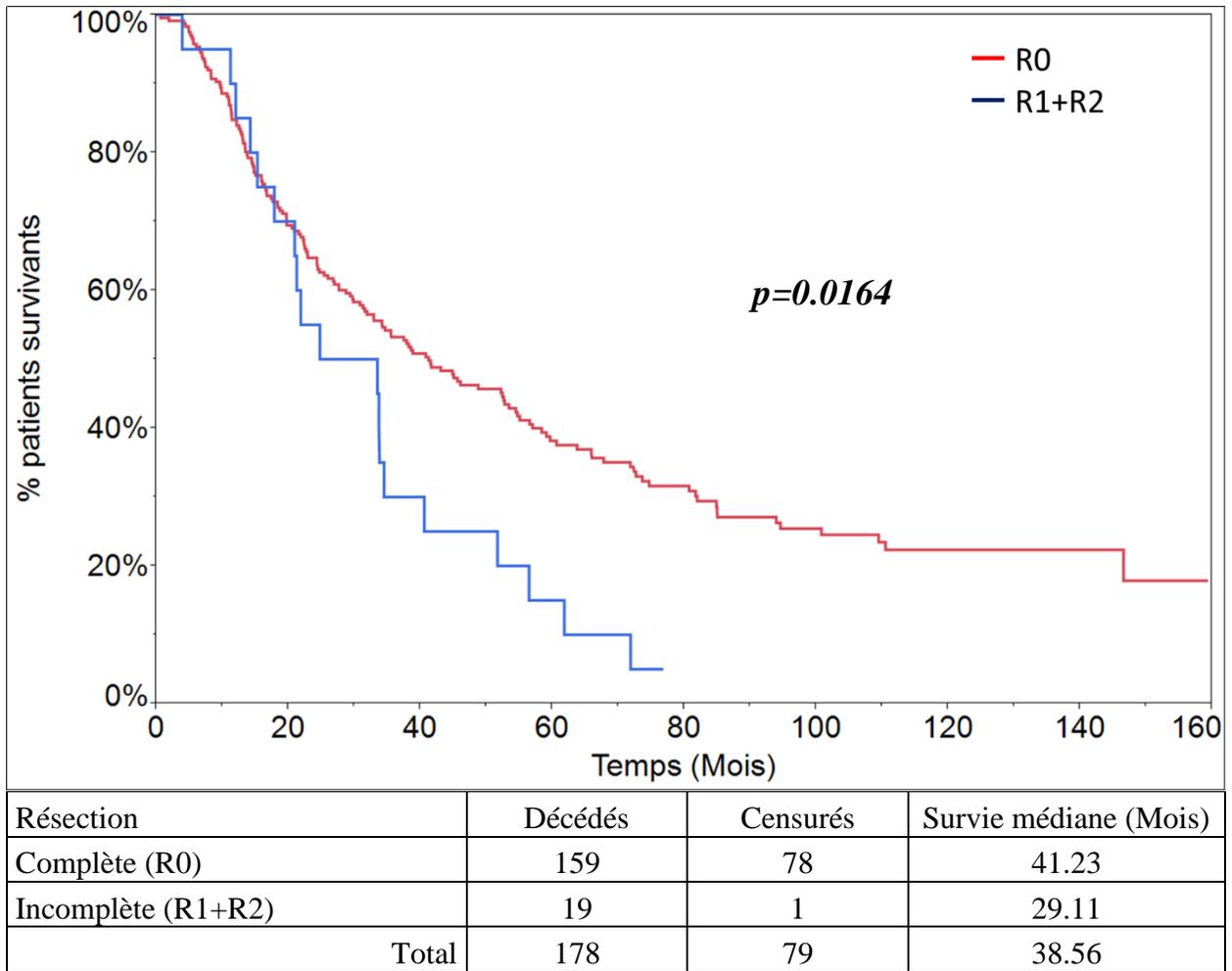


Figure 17: survie en fonction de la qualité de la résection R0 ou R1+R2 ($p=0.0164$).

c - Chirurgie exclusive

Vingt-neuf patients opérés n'ont pas bénéficié de chimiothérapie ni de radiothérapie périopératoires. La survie médiane de ces patients était de 14.76 mois, contre 41.62 mois pour ceux traités par radiothérapie ou chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ($p<0.0001$) (Fig.18).

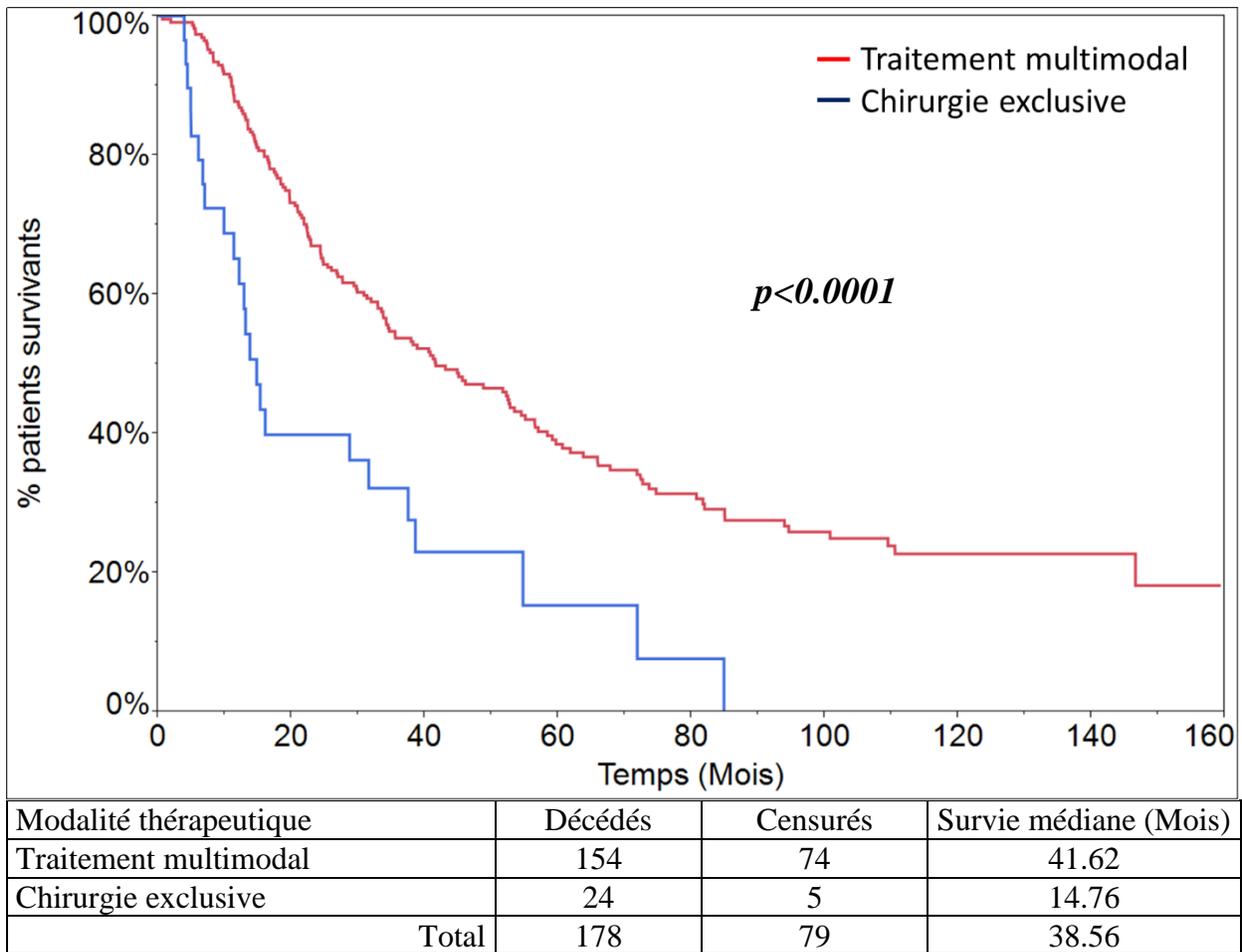
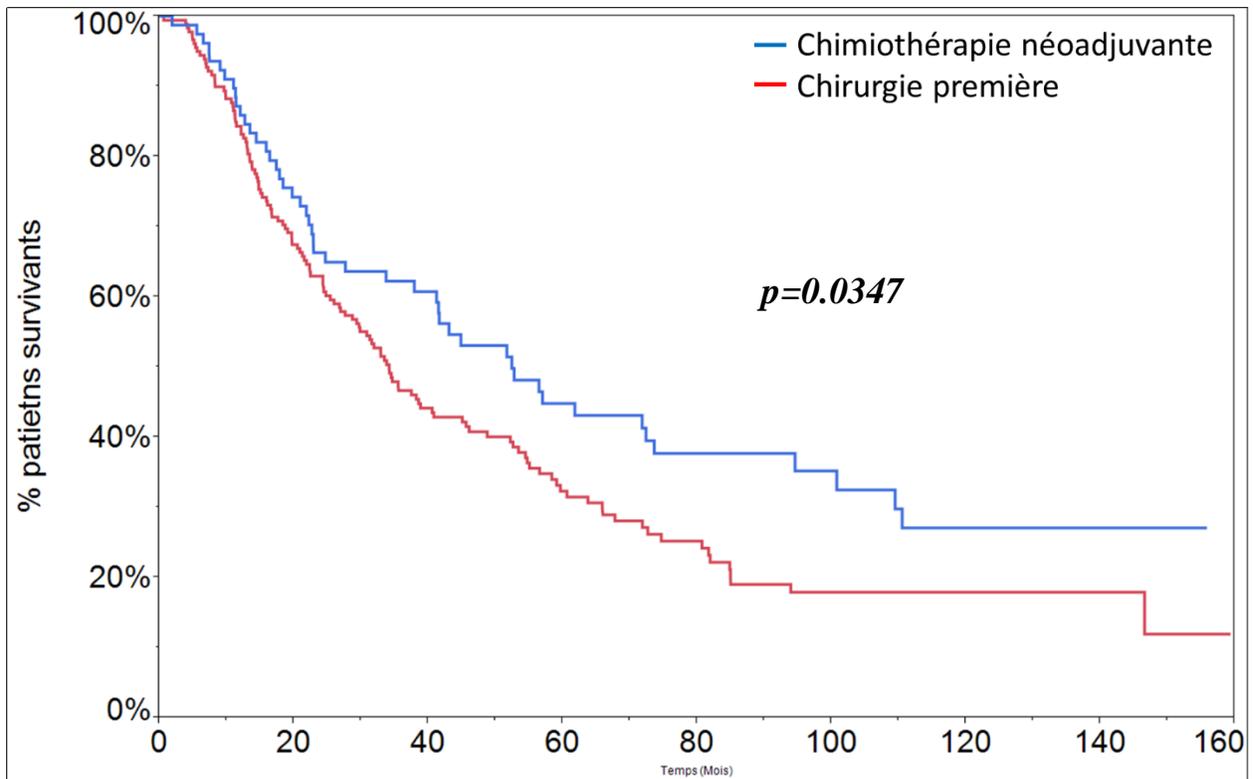


Figure 18: Survie des patients traités par chirurgie exclusive comparée à la survie des patients bénéficiant d'un traitement multimodal ($p < 0.0001$).

d - Chimiothérapie néoadjuvante

Quatre-vingt-un patients (29.88%) ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, dont quarante-trois patients avec un statut pN2 objectivé en préopératoire, et trois patients décédés durant leur hospitalisation. Le doublet le plus fréquent était une association de Cisplatine et de Taxotère (Docétaxel) (70.51%). D'autres molécules étaient utilisées comme la Vinorelbine (Navelbine), le Pemetrexed (Alimta) ou la Carboplatine. La survie de ces patients est analysée en la comparant aux patients opérés sans chimiothérapie néoadjuvante (Fig.19). La survie médiane des patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante est de 52.41 mois contre 34.16 mois pour les patients opérés d'emblée. Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0347$).

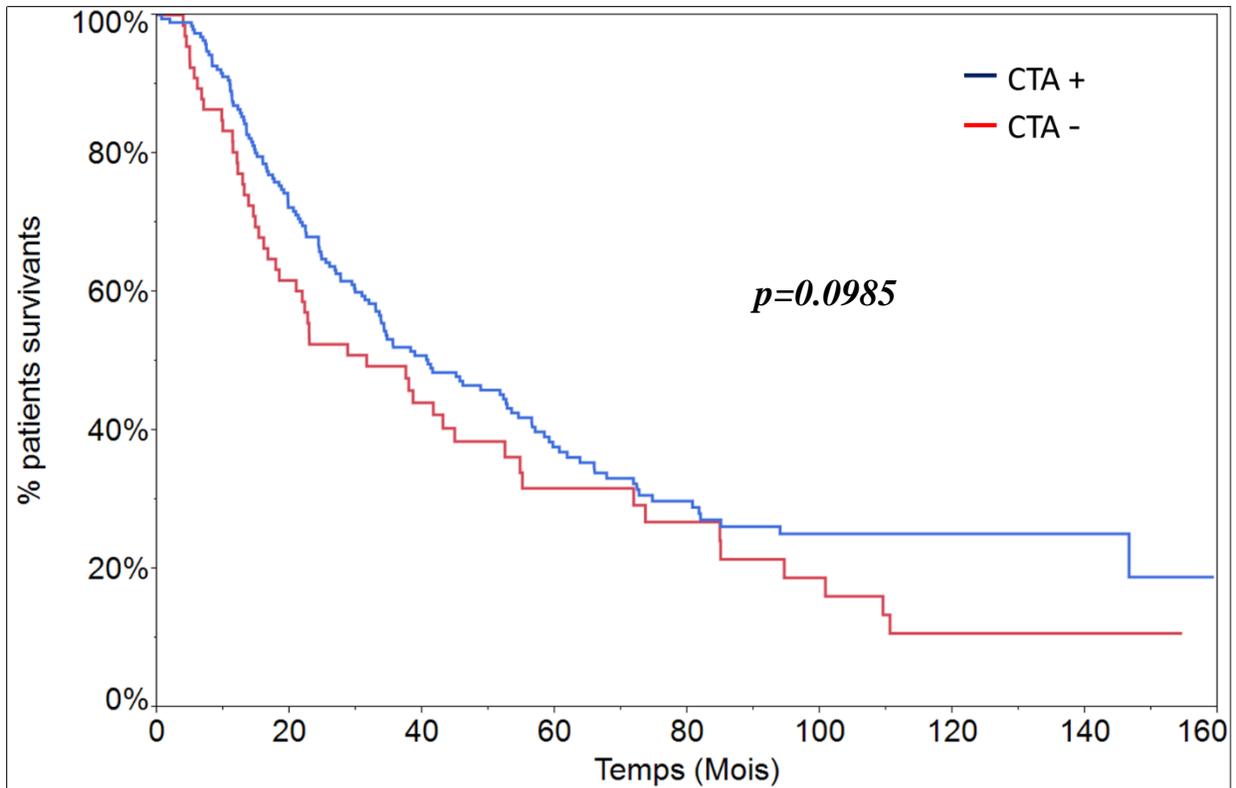


	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Chirurgie première	130	49	34.16
Chimiothérapie néoadjuvante	48	30	52.41
Total	178	79	38.56

Figure 19: Survie des patients en fonction de la présence ou l'absence d'une chimiothérapie néoadjuvante ($p=0.0347$).

e - Chimiothérapie adjuvante

Cent quatre-vingt-onze patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante (CTA). Les doublets les plus fréquents sont le Cisplatine - Navelbine (40%), et le Cisplatine - Taxotère (25%). D'autres doublets sont utilisés comme le Cisplatine - Alimta (Premetrexed) ou encore le Carboplatine - Taxol (Paclitaxel). La CTA a débuté en moyenne 54 jours après la chirurgie. La survie médiane des patients ayant reçu une CTA (CTA+) est de 40.80 mois en moyenne, contre 31.56 mois pour ceux n'en ayant pas reçu (CTA-). Cette tendance n'est pas statistiquement significative (Fig.20) ($p=0.0985$).



Chimiothérapie adjuvante	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
CTA -	50	16	31.56
CTA +	128	63	40.80
Total	178	79	38.56

Figure 20: Survie des patients recevant une chimiothérapie adjuvante, contre ceux n'en ayant pas eu ($p=0.0985$).

Quarante-six patients ont bénéficié d'un geste chirurgical encadré par une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante. La survie médiane des patients traités par une chimiothérapie périopératoire est de 56.44 mois. Les autres patients ont une survie médiane de 35.5 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.0893$).

f - Radiothérapie adjuvante

Cent-quatre patients ont reçu une radiothérapie médiastinale adjuvante (RT). La dose moyenne était de 53.83 Gy. La survie médiane des patients traités par une radiothérapie adjuvante (RT+) est de 34.49 mois, contre 41.52 mois pour ceux n'en ayant pas eu (RT-). Cette différence n'est pas

statistiquement significative ($p=0.611$). Même en prenant en considération leur statut multisite ou unisite, la différence demeure statistiquement non significative ($p=0.0754$) (Fig.21).

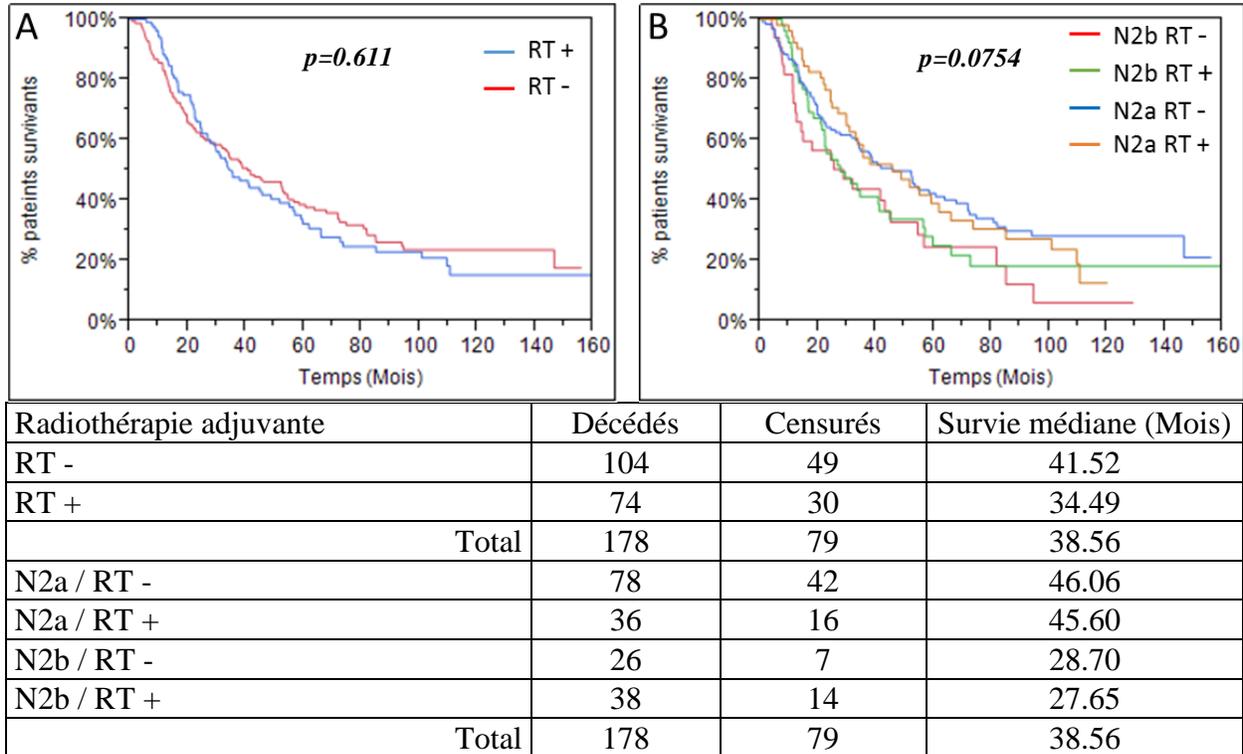
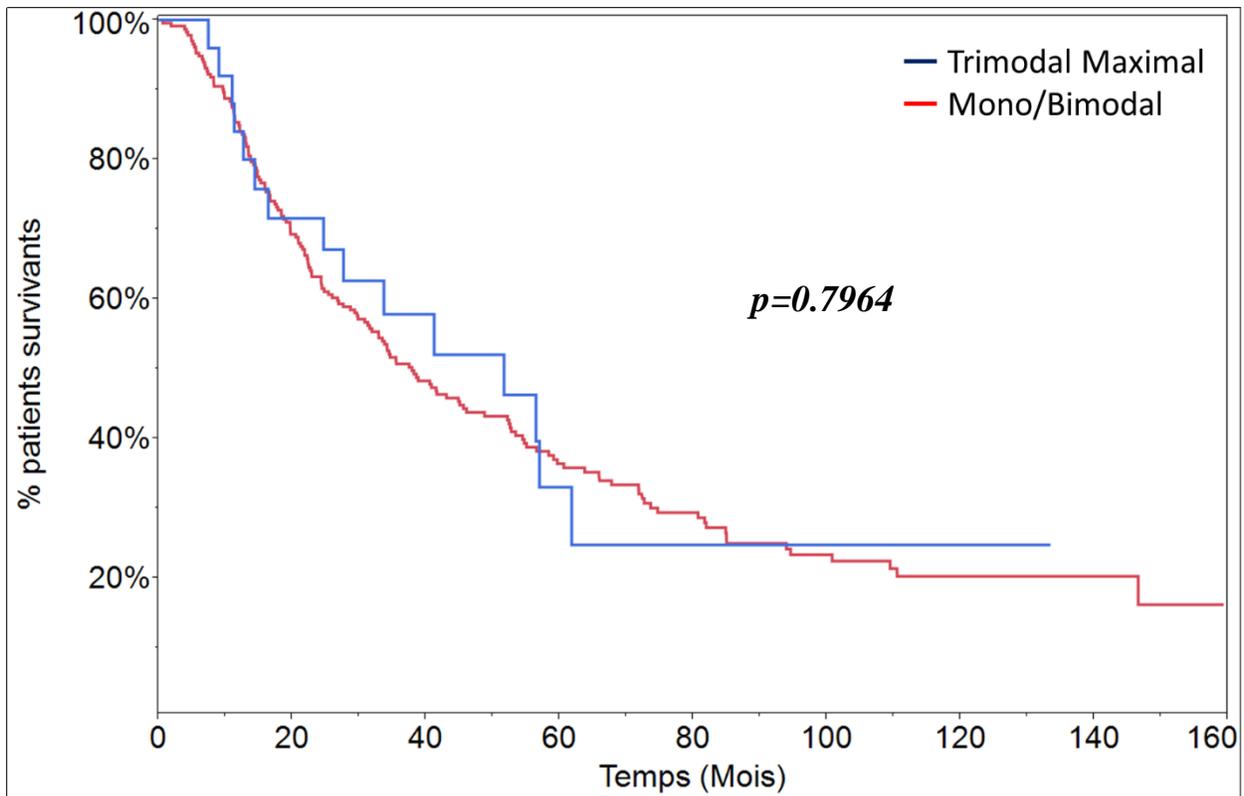


Figure 21: (A) Analyse de la survie des patients en fonction de l'administration d'une radiothérapie adjuvante dans le schéma thérapeutique ($p=0.611$). (B) Analyse de la survie en fonction de la radiothérapie et de l'atteinte médiastinale unisite (N2a) ou multisite (N2b) ($p=0.0754$).

g - Traitement trimodal péri-opératoire complet

Seuls 25 patients (9.72%) ont reçu un traitement multimodal incluant une chimiothérapie néoadjuvante, une résection chirurgicale, une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvante. La survie des patients bénéficiant de ce traitement maximal est de 51.68 mois en moyenne, contre 37.91 mois pour les autres patients. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.7964$) (Fig.22).



Modalité thérapeutique	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
Trimodale maximale	15	10	51.68
Mono / Bimodale	163	69	37.91
Total	178	79	38.56

Figure 22: Survie des patients traités par un traitement multimodal maximal comparée aux autres patients ($p=0.7964$).

h - Complications post-opératoires versus suites simples

Les complications postopératoires ont été regroupées selon la classification de Clavien-Dindo²⁵, et leurs fréquences ont été détaillées dans le tableau 4. Quatorze décès intrahospitaliers sont survenus (Clavien-Dindo V). La survie des patients avec des suites chirurgicales simples (Clavien Dindo 0 et I) a été comparée à la survie des patients ayant des complications nécessitant un traitement (Clavien-Dindo \geq II) (Fig.23).

Clavien-Dindo	n	Complication	n	%
0	96	Pneumopathie	60	22
I	4	Anémie transfusée	36	13.2
II	101	Fistule Bronchique	19	7
III	47	ACFA	37	13.6
IV	9	Paralysie récurrentielle	16	5.9
V	14	Complications de paroi	10	3.6
		SDRA	10	3.6

Tableau 4: Complications post-opératoires classées selon Clavien-Dindo, et fréquence des complications les plus fréquentes.

La survie médiane des patients avec des suites simples est de 52.41 mois, contre 31.30 mois pour les autres patients. Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0374$).

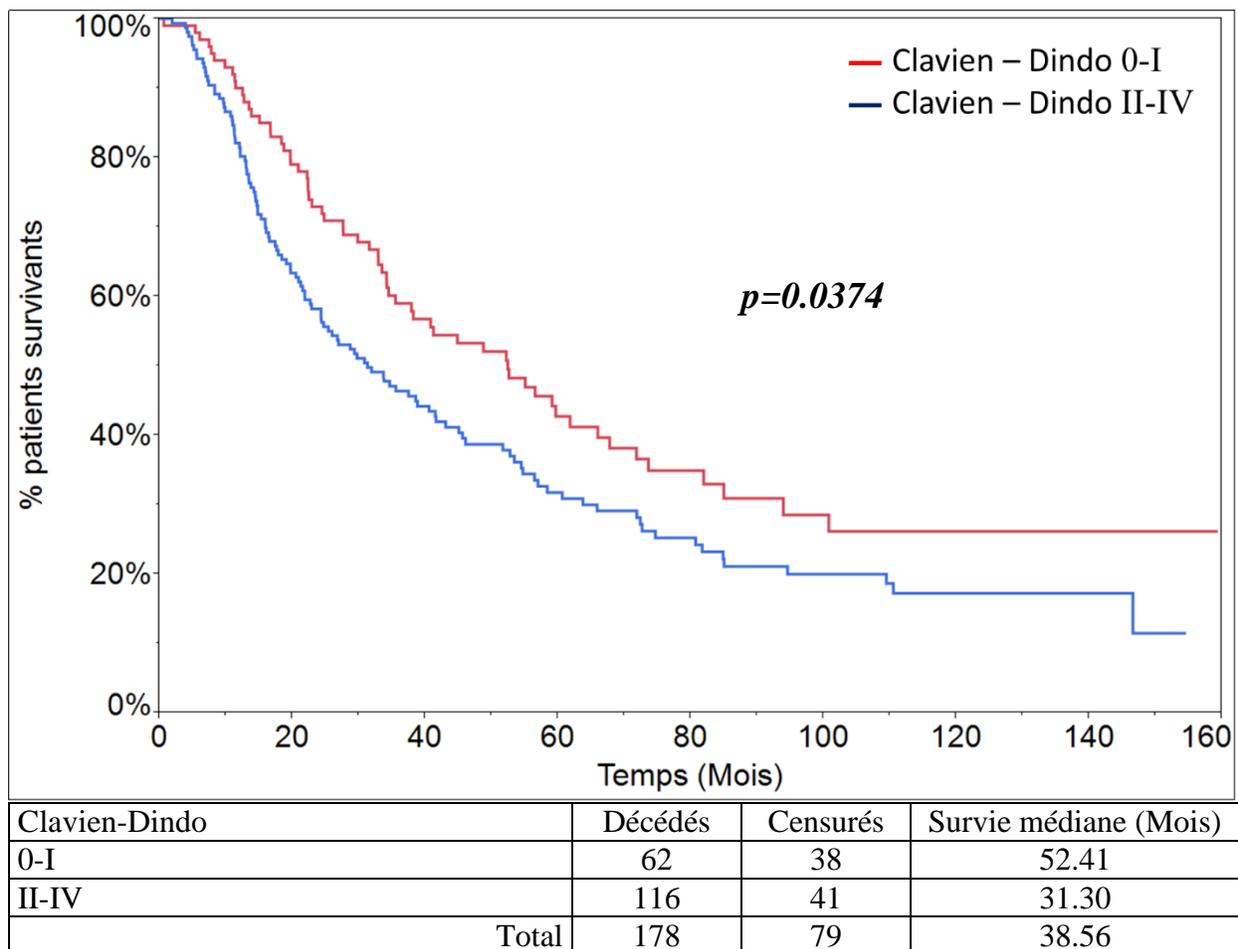


Figure 23: survie des patients en fonction des complications post-opératoires ($p=0.0374$).

C - Facteurs dépendants du patient

a - Sexe

La survie des femmes incluses dans l'étude était de 65.88 mois en moyenne. Celle des hommes était de 34.62 mois ($p=0.0464$) (Fig.24).

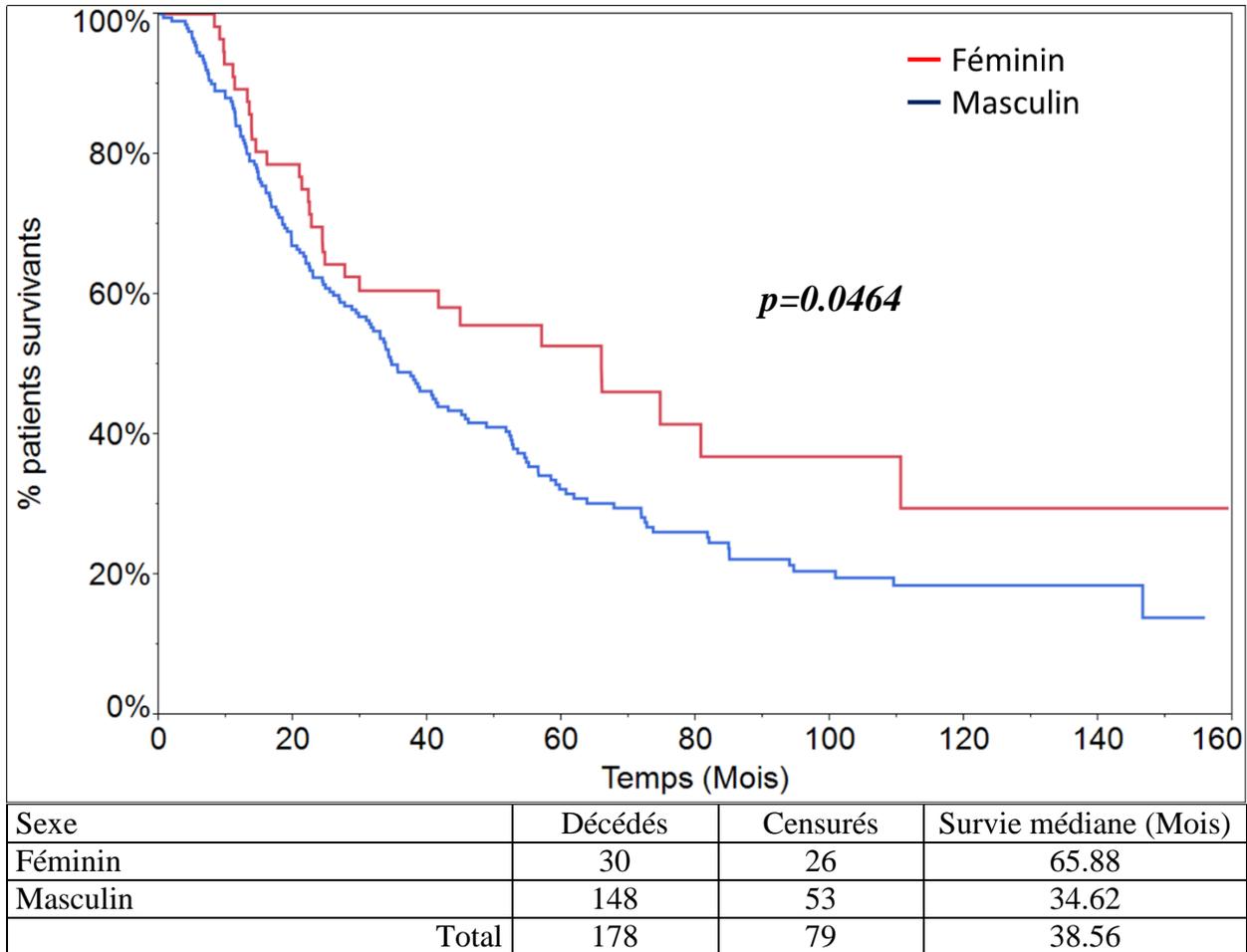


Figure 24: Survie des patients en fonction de leur sexe ($p=0.0464$).

b - Age

Les patients sont séparés en quatre groupes : patients âgés de moins de 50 ans, patients âgés entre 50 et 60 ans, entre 60 et 70 ans, et patients âgés de plus de 70 ans (Fig.25). La survie de ces quatre groupes est de 56.98 mois, 35.51 mois, 37.48 mois, et 35.57 mois respectivement ($p=0.1326$).

Seule la différence de survie entre les patients âgés de moins de 50 ans et ceux âgés de plus de 70 ans est statistiquement significative ($p=0.0216$).

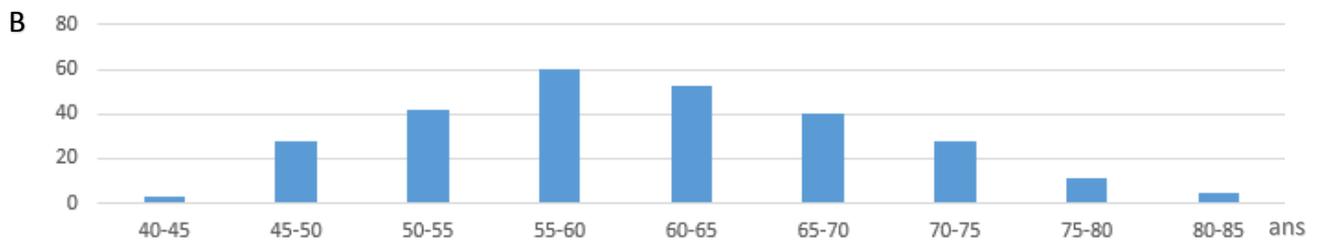
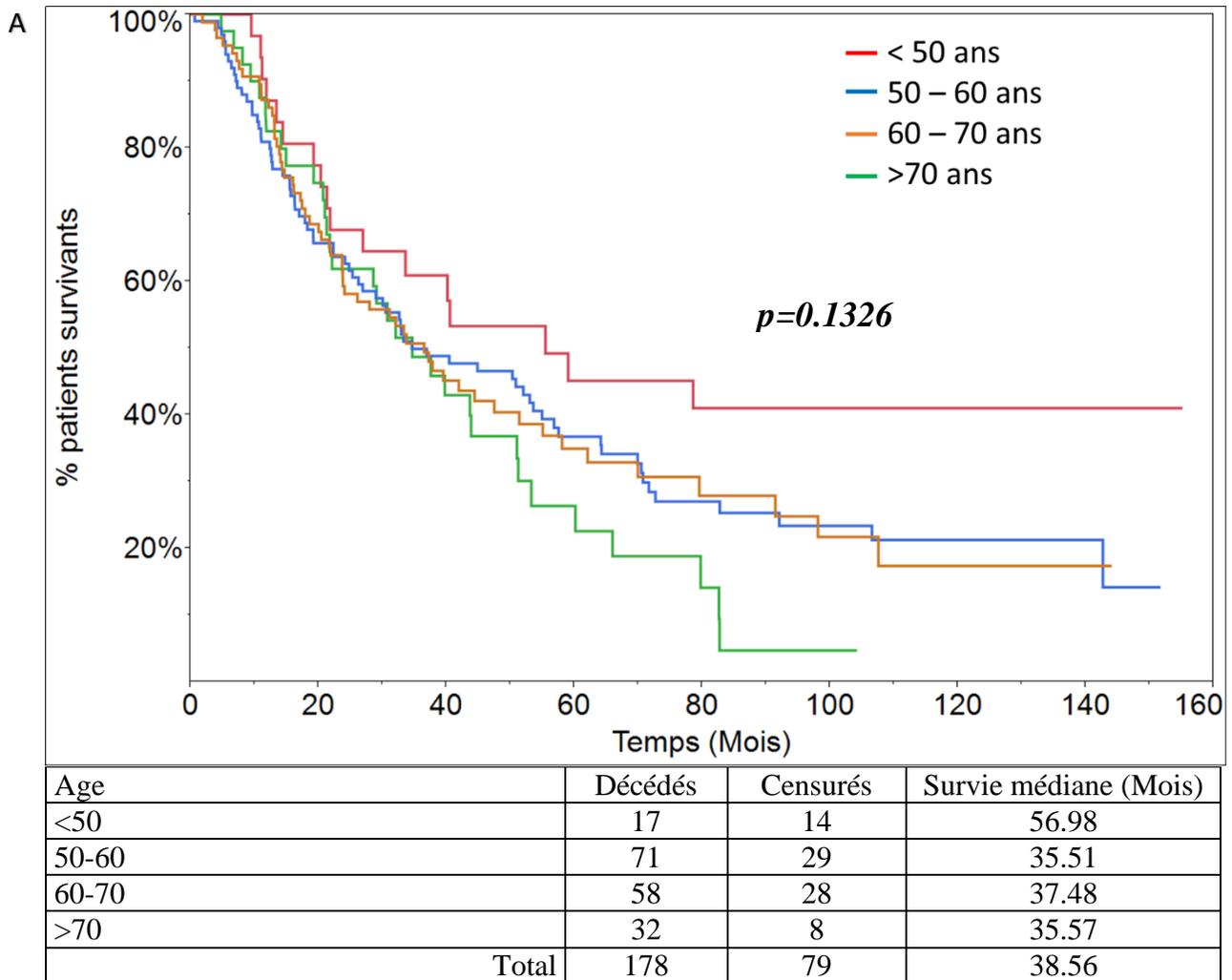


Figure 25: (A) Survie des patients en fonction de leur groupe d'âge ($p=0.0199$), et (B) répartition des âges de la cohorte.

c - Score ASA

La survie des patients est analysée en fonction de leur score ASA: la survie médiane des patients ASA 1 est de 60.62 mois, ASA 2 de 48.76 mois, ASA 3 de 24.30 mois, et ASA 4 de 34.49 mois. Cette différence est statistiquement significative ($p=0.0016$) (Fig.26).

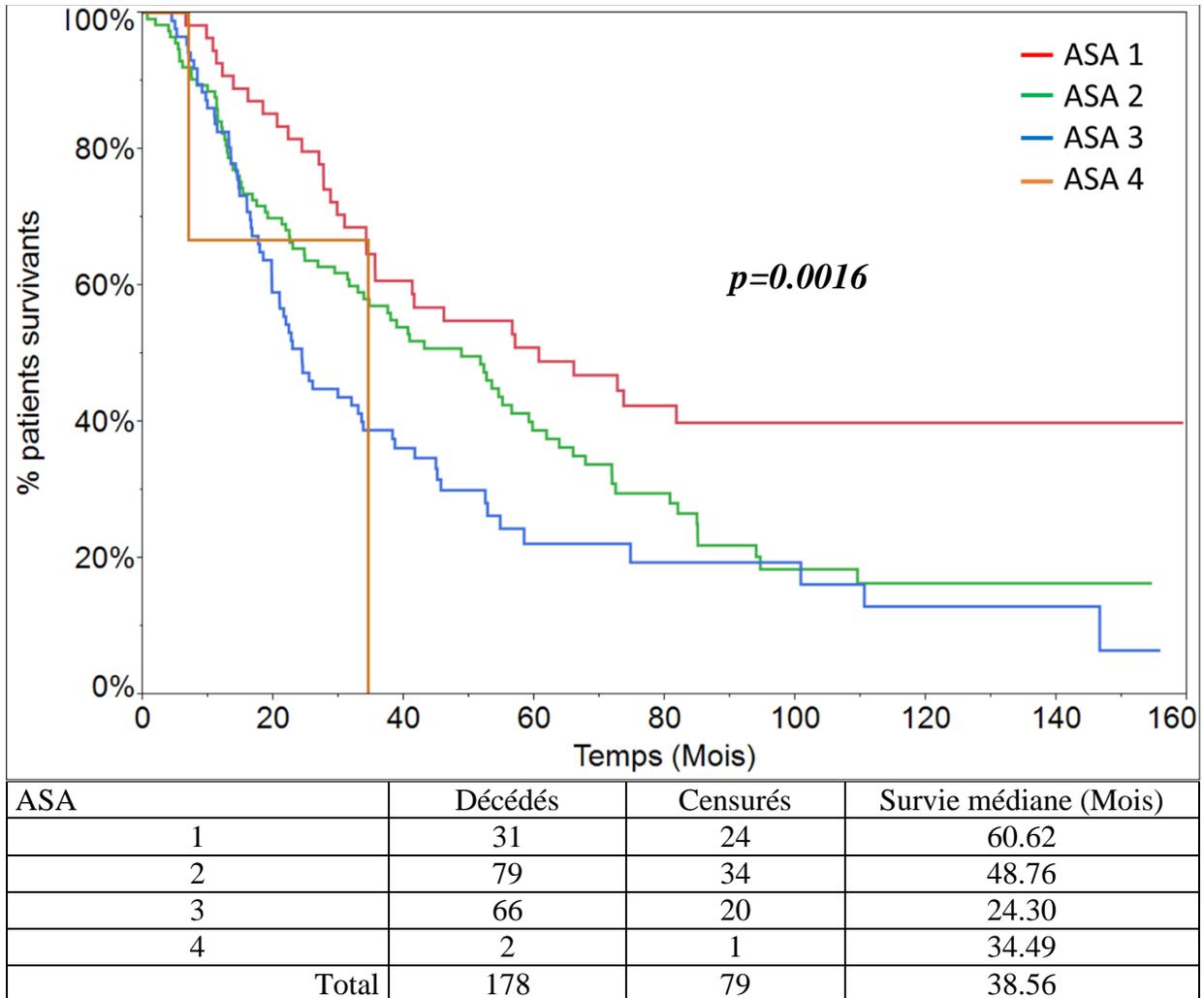


Figure 26: Survie des patients en fonction de leur groupe ASA ($p=0.0016$).

d - Thoracoscore

La figure 27 illustre la répartition des patients selon leur thoracoscore. La survie des patients ayant un thoracoscore <3% est de 53.42 mois en moyenne, celle des patients avec un thoracoscore entre

3 et 5% est de 25.41 mois en moyenne, et celle des patients avec un score > 5% est de 16.54 mois en moyenne (Fig.28). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0.0001$).

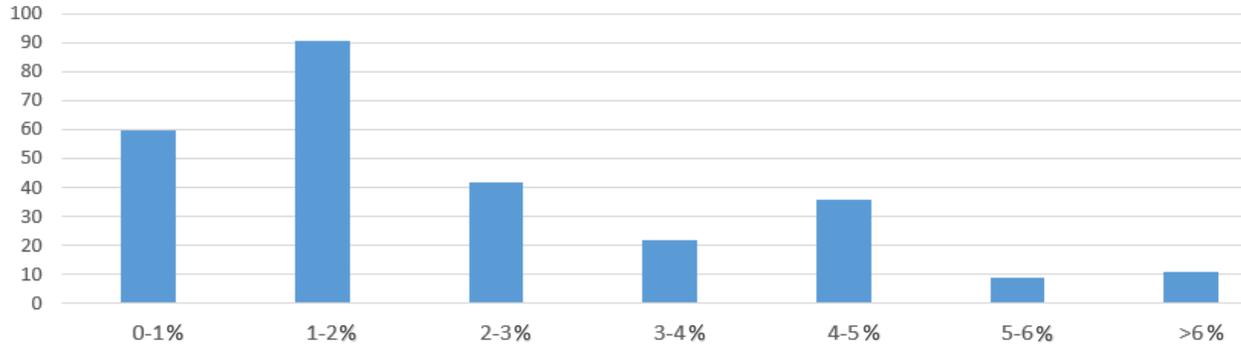
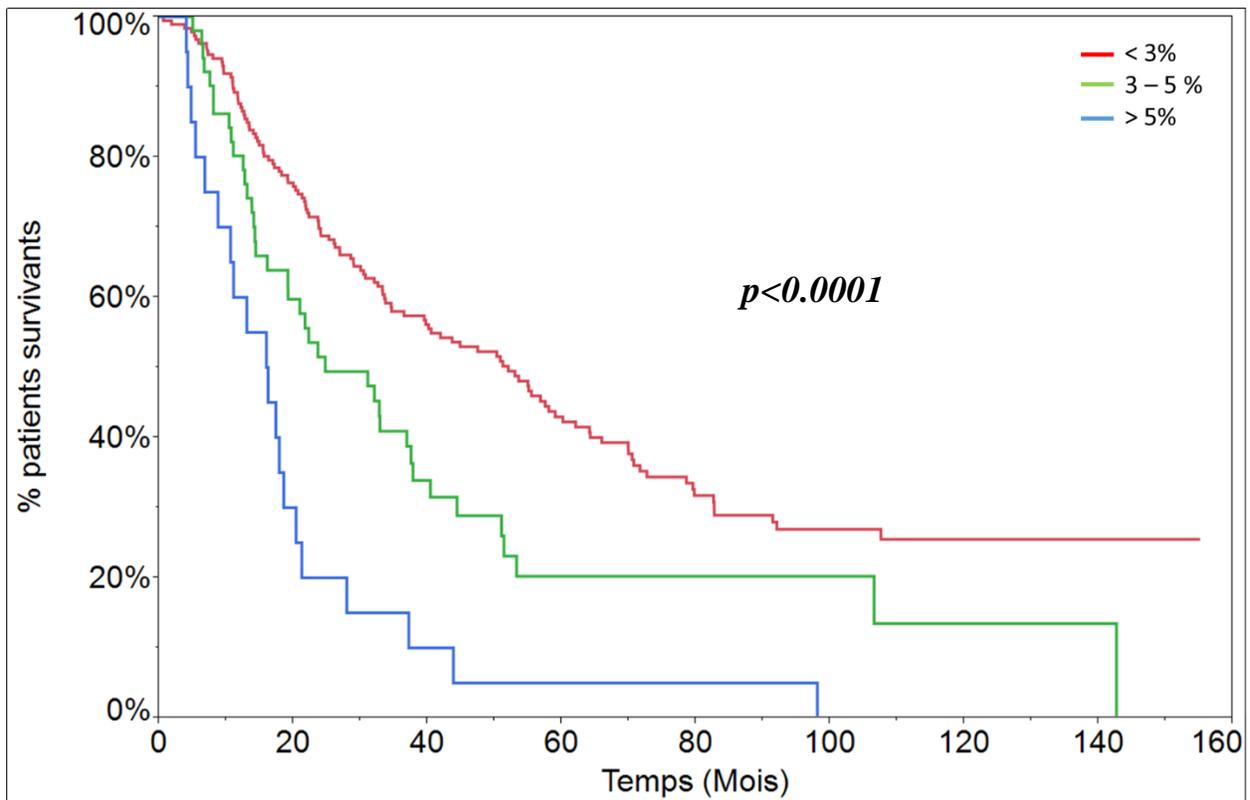


Figure 27: Répartition des patients selon leur thoracoscore.



Thoracoscore	Décédés	Censurés	Survie médiane (Mois)
<3%	119	67	53.42
3-5%	39	12	25.41
>5%	20	0	16.54
Total	178	79	38.56

Figure 28: Survie des patients en fonction de leur thoracoscore ($p < 0.0001$).

3 - Survie sans récurrence

La survie médiane sans récurrence des patients est de 24.16 mois. A un an, 32.7% des patients ont présenté une récurrence tumorale, et 64.46% des patients à 5 ans (Fig.29). Un score ASA de 1, un faible thoracoscore, le stade anatomopathologique IIIA, l'absence de rupture capsulaire et l'atteinte unisite, sont associés à une meilleure survie sans récurrence en analyse multivariée.

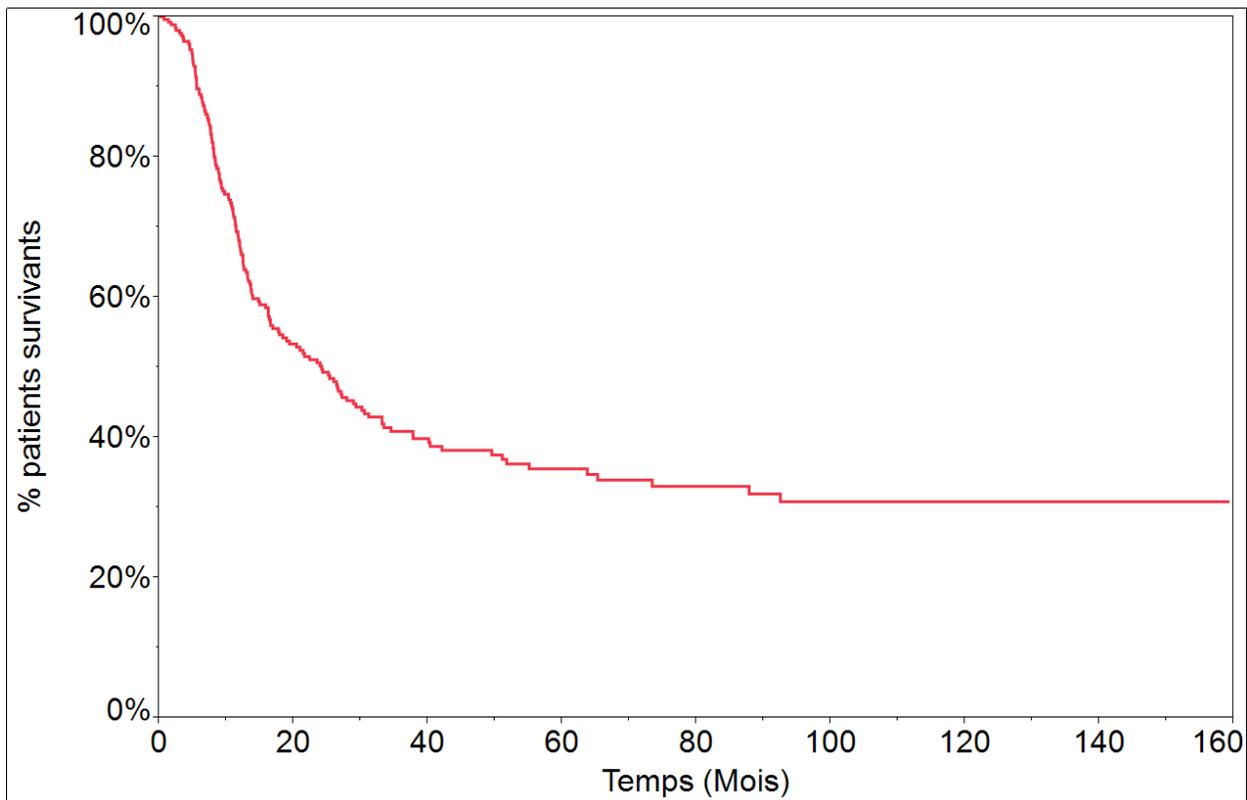


Figure 29: Survie sans récurrence.

a - Récurrences

A la date du 04 Juin 2019, 155 patients ont présenté une récurrence tumorale dont 126 sont décédés. Les localisations les plus fréquentes sont cérébrales (n=54, 21%), ganglionnaires locorégionales (n=51, 19.8%), pulmonaires (n=50, 19.5%), osseuses (n=37, 14.4%), hépatiques (n=15, 5.8%), et surrénaliennes (n=15, 5.8%) (Tableau 5). Il est à noter que 21 patients ont présenté un nouveau cancer ou une récurrence d'une néoplasie préexistante dans leurs antécédents : 7 cancers broncho-

pulmonaires (d'un différent type anatomopathologique), 3 cancers urothéliaux, 3 cancers épidermoïdes ORL, deux cancers de la prostate, deux hémopathies malignes (une leucémie aigüe et un lymphome non hodgkinien), un cancer gastrique, un cancer pancréatique, et enfin, un mésothéliome.

	n	%
Cerveau	54	21.01167
Adénopathie locorégionale	51	19.84436
Poumon	50	19.45525
Os	37	14.39689
Foie	15	5.836576
Surrénales	15	5.836576
Bronche	6	2.33463
Parois thoracique	5	1.945525
Plèvre	3	1.167315
Rein	2	0.77821
Abdomen	2	0.77821

Tableau 5: Sites métastatiques des récives.

4 - Analyse Multivariée

Une analyse multivariée a été conduite en incluant les facteurs significatifs en analyse univariée. La chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie exclusive, la rupture capsulaire (hilaire et/ou médiastinale), et le thoracoscore sont des facteurs pronostiques significatifs.

La chimiothérapie néoadjuvante est un facteur protecteur, comparée à la chirurgie première, avec un hazard ratio de 0.77 (HR=0.77 IC₉₅ [0.63-0.93], p=0.0061). La chirurgie exclusive, comparée à un traitement multimodal, est un facteur de risque de décès avec un HR de 1.42 (HR=1.42, IC₉₅ [1.11 – 1.80], p=0.0058). L'atteinte unisite est prédictive d'un risque plus faible de décès, comparée à l'atteinte multisite (HR=0.77 IC₉₅ [0.63-0.93], p=0.0126). De même, la présence d'une rupture capsulaire est associée à un plus haut risque de décès (HR=1.39 IC₉₅ [1.07-1.788], p=0.0133). Concernant le thoracoscore, la différence entre les patients ayant un score de 3-5% et

ceux ayant un score < 3% n'est pas statistiquement significative (HR=0.79 IC₉₅ [0.57-1.09]). En revanche, la valeur de 5% est un seuil sensible associé avec un risque deux fois plus élevé de décès que les patients ayant un score entre 3 et 5% (HR=2.22 IC₉₅[1.31-3.74], p=0.0095). Le tableau 6 résume les résultats de cette analyse.

Facteurs significatifs en analyse univariée	HR	std	IC95	IC95	Chi - 2	p	
Chimiothérapie Néoadjuvante	0.773433	1.100493	0.638685	0.930284	7.519526	0.0061	*
Chirurgie exclusive	1.429843	1.130259	1.113975	1.803739	7.601442	0.0058	*
Unisite vs Multisite	0.804465	1.089739	0.680684	0.953842	6.224039	0.0126	*
Rupture Capsulaire	1.39981	1.13795	1.075689	1.788765	6.123348	0.0133	*
Thoracoscore					9.322433	0.0095	*
> 5 %	2.206512	1.30391	1.315721	3.743627			
3-5%	0.79829	1.179073	0.572941	1.095153			
Clavien-Dindo > I	1.112248	1.09506	0.932193	1.33145	1.38626	0.239	
ASA					6.572117	0.0869	
ASA 4	0.681381	1.805079	0.164267	1.849454			
ASA 3	1.367781	1.283794	0.864762	2.367231			
ASA 2	1.326634	1.254974	0.881891	2.219496			
Embols Néoplasiques	1.150588	1.094252	0.960767	1.368597	2.348279	0.1254	
Rupture Capsulaire Médiastinale	0.868893	1.134462	0.683701	1.123577	1.190745	0.2752	
Résection chirurgicale					7.743266	0.0516	
Pneumectomie	0.771118	1.275335	0.467463	1.219034			
Bilobectomie	1.710054	1.259797	1.057765	2.631781			
Résection infralobaire	1.021502	1.215711	0.691373	1.490347			
Résection complète	1.136374	1.144697	0.859742	1.464081	0.853871	0.3555	
Stade pTNM					1.69887	0.4277	
IVA	1.229547	1.280441	0.730806	1.94256			
IIIB	0.977886	1.166604	0.727654	1.33623			
Sexe	1.114343	1.119074	0.898937	1.399182	0.95183	0.3293	

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée (HR=Hazard ratio, Std=déviati on standard, IC95=intervalle de confiance) (*=statistiquement significatif (p<0.05)).

5 – Comparaison des patients décédés avant un an, à ceux ayant une survie dépassant cinq ans

Les caractéristiques des patients survivants moins d'un an sont comparées à celles des patients dépassant les 5 ans de survie. Le tableau 7 détaille les facteurs pronostiques significatifs. Les patients long survivants ont plus de probabilité d'avoir une atteinte unisite, sans embols néoplasiques, ni rupture capsulaire (notamment médiastinale), un stade anatomopathologique précoce (pIIIA), un score ASA bas, un faible thoracoscore, et des suites post-opératoires simples.

	Rapport de vraisemblance		Pearson		Fisher
	Chi 2	p	Chi 2	p	p
Thoracoscore	24.272	<.0001	23.018	<.0001	
ASA	20.111	0.0002	18.805	0.0003	
ASA > 1	12.223	0.0005	11.453	0.0007	0.0007
Clavien - Dindo >1	8.465	0.0036	8.184	0.0042	0.0055
Clavien Dindo	31.507	<.0001	25.592	0.0001	
Chimiothérapie adjuvante	13.403	0.0003	13.223	0.0003	0.0005
Chirurgie exclusive	28.788	<.0001	25.988	<.0001	<.0001
Embols néoplasiques	5.229	0.0222	5.217	0.0224	0.0332
Atteinte ganglionnaire médiastinale N2a/N2b	6.13	0.0133	6.112	0.0134	0.016
Nombre de stations médiastinales atteintes	9.198	0.0268	8.585	0.0353	
Rupture capsulaire	10.78	0.001	10.67	0.0011	0.0014
Rupture capsulaire médiastinale	6.121	0.0134	6.103	0.0135	0.0172
Nombre de stations médiastinales en rupture capsulaire	9.771	0.0076	9.314	0.0095	
Nombre de stations en rupture capsulaire	14.22	0.0273	12.959	0.0437	

Tableau 7 : Facteurs pronostiques statistiquement significatifs en comparant les patients avec une survie de moins d'un an à ceux survivants plus de cinq ans.

IV - Discussion

Notre analyse rétrospective de cette cohorte monocentrique de 271 patients opérés de CPNPC de stade pIIIA-IVA (pN2) au CHRU de Lille entre Janvier 2006 et Décembre 2016 nous a permis d'identifier des facteurs pronostiques influençant la survie globale prolongée des patients. Cette analyse a confirmé l'impact bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante ainsi que l'importance des caractéristiques de l'envahissement ganglionnaire (nombre et topographie exacte des stations, rupture capsulaire). Ces différents critères contribuent à l'hétérogénéité de cette classe de patients communément appelée pN2. Cela signifie que la sélection préopératoire apparait un élément essentiel dans la stratégie thérapeutique multimodale de ces patients.

1- Sélection des patients opérables : quels examens et quelles indications?

Le pronostic des patients atteints d'un cancer pulmonaire est étroitement lié au statut ganglionnaire tumoral⁴. Sous la même dénomination « N2 » de la huitième classification du TNM, sont regroupées des représentations tumorales hétérogènes se distinguant par leurs survies. Parmi celles associées à une meilleure survie, les métastases en saut de puce et les atteintes unisites sont les plus fréquemment étudiées. La proposition de les inclure dans la huitième classification du TNM n'a pas été adoptée^{4,24}, laissant aux cliniciens la responsabilité de distinguer ces différentes présentations pathologiques.

Le statut ganglionnaire doit être défini en préopératoire afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique. Une exploration ganglionnaire invasive doit être réalisée si le bilan radiologique fait suspecter une extension tumorale aux ganglions médiastinaux. Cette exploration est recommandée si la tumeur principale n'est pas hypermétabolique en 18FDG- TEP, si elle mesure plus de trois centimètres de diamètre, ou si elle est associée à des adénopathies hilaires,

médiastinales supracentimétriques ou hypermétaboliques au 18FDG-TEP (recommandations européennes des ERS, ESTS et ESGE)²⁶. L'association de la TDM et du 18FDG-TEP a une sensibilité et une spécificité supérieure à 80% pour le dépistage des métastases ganglionnaires²⁷⁻²⁹. Le staging ganglionnaire invasif s'impose alors avec un EBUS qui a une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 90% chez les patients opérables ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire médiastinal³⁰. Si la biopsie est négative, il convient de confirmer l'absence de métastase ganglionnaire médiastinale par une médiastinoscopie.^{18,26,30} En pratique, il existe des écarts entre ces recommandations et les différentes stratégies thérapeutiques. Hancock et al.³¹ rapportent que 77% des patients traités médicalement n'avaient pas bénéficié de prélèvement ganglionnaire anatomopathologique préthérapeutique (Etude de la base de données nationale de cancer nord-américaine NCDB). Cette hétérogénéité de la prise en charge peut être expliquée par multiples raisons : l'accès aux différents examens spécialisés nécessaires peut s'avérer difficile, retardant la prise en charge. Les délais de réalisation, d'interprétation et de discussion des résultats allongent d'avantage le délai thérapeutique. Ensuite, les choix thérapeutiques sont limités s'agissant souvent d'une permutation d'ordre entre la chimiothérapie, la radiothérapie et si possible la chirurgie. Enfin, La place de la chirurgie dans la prise en charge des CPNPC N2 est souvent remise en question, et de ce fait, une faible proportion des patients éligibles bénéficie de ce traitement³¹⁻³³. Aux États-Unis, entre 12.2% et 14% des patients présentant un CPNPC de stade IIIA-N2 bénéficient d'un geste chirurgical, alors que 69 – 86.3% sont traités médicalement, par radiochimiothérapie, malgré les bons résultats publiés^{31,33}. Ceci constitue une vraie perte de chance pour les patients opérables. De plus, Les traitements adjuvants et néoadjuvants ne sont pas clairement définis. Le seul consensus semble être l'insuffisance d'un traitement local exclusif (radiothérapie ou chirurgie)^{6,34,35}.

Dans notre étude, parmi 52 patients bénéficiant d'un EBUS préopératoire et 22 patients bénéficiant d'une médiastinoscopie préopératoire, 27 et 12 patients respectivement, ont pu voir leur statut N2 confirmé. Trois EUS et 3 thoracoscopies diagnostiques ont été réalisées permettant d'affirmer l'atteinte ganglionnaire chez 5 patients. Le taux d'échec élevé de l'exploration ganglionnaire invasive dans cette étude peut être expliqué par le fait que la population d'étude regroupe tous les patients ayant une atteinte ganglionnaire confirmée par un curage chirurgical radical et systématique permettant l'exploration de toutes les aires ganglionnaires, alors que l'évaluation ganglionnaire préopératoire ne concernait que les adénopathies identifiées par la TDM et le 18FDG-TEP comme suspectes, et accessibles à l'EBUS, la médiastinoscopie ou encore l'EUS. Le plus souvent, cette exploration concernait les aires 4R, 7, et les aires péri-bronchiques proximales.

L'enjeu du diagnostic préopératoire des métastases ganglionnaires est double : exclure les N3 d'une stratégie chirurgicale, et poser l'indication d'un traitement multimodal en cas de métastases ganglionnaires médiastinales prouvées: une radiochimiothérapie exclusive pour les patients inopérables, et une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un geste chirurgical pour les patients opérables. Dans cette étude, la chimiothérapie néoadjuvante est associée avec une meilleure survie. Cette option thérapeutique est défendue par plusieurs études³⁴⁻³⁹ et acceptée par les sociétés savantes^{5,6,18,21}.

Le bilan d'évaluation après un traitement néoadjuvant doit avoir comme principal but de vérifier l'absence d'évolution métastatique sous traitement, principal risque des stades localement avancés. La persistance d'un envahissement ganglionnaire médiastinal n'est pas une contre-indication chirurgicale⁴⁰⁻⁴² même si le downstaging ganglionnaire représente un facteur pronostique important^{36,39,43}. De plus, une insuffisance de sensibilité et de spécificité du 18FDG-TEP a été rapporté dans l'évaluation du downstaging ganglionnaire après un traitement néoadjuvant^{44,45}.

Dans notre expérience, quatre-vingt-un patients avaient reçu de la chimiothérapie néoadjuvante et présentaient après résection chirurgicale un envahissement ganglionnaire médiastinal persistant. La survie de ces patients est de 45% à 5 ans. Decaluwé et al.⁴⁶, et Port et al.⁴⁷ ont aussi conclu à la possibilité d'opérer les patients présentant une atteinte médiastinale persistante après une chimiothérapie néoadjuvante avec une survie à 5 ans de 27% et 19% respectivement. Les bons résultats rapportés par notre étude en accord avec la littérature scientifique, valide la recommandation d'une chirurgie d'exérèse indépendamment de la réponse ganglionnaire préopératoire, si l'état clinique du patient le permet.

L'évaluation préopératoire des patients doit être globale. En plus de l'évaluation de l'opérabilité du patient, l'âge physiologique doit être soigneusement défini avec les antécédents cardiovasculaires, respiratoires, et oncologiques. Le thoracscore, en intégrant plusieurs paramètres cliniques préopératoires, est utile. L'ASA score est également à prendre en considération. Ces scores ont prouvé leur utilité pour estimer le risque chirurgical à court terme^{19,20} mais n'ont pas été évalués à long terme. Dans notre étude, ces scores élevés sont associés à un plus grand risque de récurrence et une survie diminuée notamment en cas d'un thoracscore supérieur à 5%. Plusieurs scores composites de prédiction de survie existent^{48,49}.

2- Quelle exérèse proposer en vue d'une résection R0?

- Existe-t-il une place pour la pneumonectomie chez des patients de stade pN2 ?

L'étendue de la résection chirurgicale dépend du T, du N, et de la fonction respiratoire. L'indication d'une pneumonectomie n'est pas facilement posée car cette intervention est associée à une morbi-mortalité post-opératoire élevée²⁰. L'épargne parenchymateuse est toujours préférée si elle est techniquement possible en vue d'obtenir une résection R0^{5,50,51}. La place de la

pneumonectomie est peu débattue actuellement: bien qu'il soit admis que la nécessité d'une pneumonectomie est un facteur de mauvais pronostic, quelques auteurs la défendent dans des cas sélectionnés^{40,52,53}, avec une survie entre 19 et 31% à 5 ans. Dans notre étude, 44 patients ont bénéficié d'une pneumonectomie. La mortalité postopératoire intrahospitalière est de 6.8%, sans différence statistiquement significative avec les résections infralobaires, les lobectomies ou les bilobectomies (2.4%, 5.4% et 5.26% respectivement). La survie médiane des patients bénéficiant d'une pneumonectomie est de 21.83 mois, sans différence significative avec la survie des patients bénéficiant d'une bilobectomie ou d'une résection infralobaire. En revanche, la lobectomie est associée à une survie supérieure en comparaison à la pneumonectomie. En comparant la pneumonectomie à la « sleeve lobectomy » dans la base de données Epithor, Pages et al., n'ont pas pu montrer une différence significative de survie à 5 ans en analyse pondérée. De plus, le taux de morbidité post-opératoire des « sleeve lobectomies » était plus élevé que celui des pneumonectomies⁵¹. Koshy et al. décrivent une meilleure survie des patients bénéficiant d'une pneumonectomie après un traitement néoadjuvant ou suivi d'un traitement adjuvant, que celle des patients traités par radiochimiothérapie définitive³³. Ainsi, en absence d'une alternative thérapeutique offrant une meilleure survie que la chirurgie, la pneumonectomie, chez des patients sélectionnés, doit être proposée⁵.

- Quelle est la place des résections infra lobaires chez des patients de stade pN2 ?

La place des résections infralobaires, notamment les segmentectomies, reste à définir dans la prise en charge des cancers localisés. Depuis la publication de l'essai de Ginsberg et al. en 1995⁵⁴, la lobectomie est considérée comme la résection de choix pour les cancers pulmonaires. Dans le cas des patients pN2, elle est associée à une meilleure survie^{8,33,41,55}. Dans notre cohorte, la lobectomie

était associée à une meilleure survie, comparée aux pneumonectomies, les bilobectomies et les résections infralobaires, avec une survie médiane de 54.44 mois, et de 42.92% à 5 ans.

La survenue d'une complication post-opératoire est un facteur pronostique important⁵⁶⁻⁵⁹ impactant la survie à long terme. Nous avons constaté que la survenue d'une complication de grade II ou plus sur l'échelle de Clavien-Dindo, impacte défavorablement la survie. Une partie des complications postopératoires est évitable avec les progrès de la chirurgie thoracique. La réadaptation accélérée après la chirurgie (RAAC, ERAS ou Fast track surgery) réduit les complications post-opératoires notamment les complications infectieuses comme la pneumopathie et les atélectasies^{60,61}.

3 - Place des traitements adjuvants

La chimiothérapie adjuvante est recommandée en cas d'envahissement ganglionnaire médiastinal pN2 surtout si celui-ci est découvert en postopératoire (pN2 occulte)^{5,6,62}. Une méta-analyse de 18 études de Zhao et al. soutient que la stratégie thérapeutique optimale serait une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'une chirurgie et d'une chimiothérapie ou radiochimiothérapie adjuvante, en offrant la survie la plus prolongée et la mortalité due au traitement la moins élevée³⁷. Dans notre étude, 14 patients sont décédés durant leur hospitalisation. Parmi les 257 patients qui ont survécu, 74% (191 patients) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Soixante-six patients n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, parmi eux : trente-deux patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, dix-huit patients ont reçu une radiothérapie adjuvante, vingt-neuf patients n'ont reçu qu'une chirurgie seule et quarante-six patients (69.7%) ont eu une complication post-opératoire Clavien-Dindo \geq II. La survenue d'une complication postopératoire n'était cependant pas statistiquement associée avec l'absence de chimiothérapie adjuvante ($p=0.0924$). Une tendance à une meilleure survie est notée pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante, sans

atteindre le seuil de significativité statistique (40.80 mois vs 31.56 mois, $p=0.0985$). En comparant les patients long versus court survivants, la chimiothérapie adjuvante était plus fréquemment associée au premier groupe (73.56 vs 37.5%, $p=0.0003$).

Quarante-six patients ont bénéficié d'un geste chirurgical encadré par une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante. Une tendance à une survie prolongée est constatée sans atteindre le seuil de significativité.

La place de la radiothérapie médiastinale reste à définir. Elle est souvent décrite comme associée à un gain de survie dans les atteintes ganglionnaires médiastinales⁶³ notamment avec les nouvelles modalités thérapeutiques. D'autres études ne décrivant pas de bénéfice à ce traitement, ne le recommandent pas⁶⁴⁻⁶⁶. Des analyses en sous-groupes indiquent que les patients présentant une atteinte multisite⁶⁷ et ne présentant pas de rupture capsulaire⁶⁸ répondent d'avantage à la radiothérapie adjuvante. L'essai multicentrique randomisé prospectif Lung-ART⁶⁹, compare l'effet d'une radiothérapie médiastinale adjuvante à l'effet d'une surveillance, sur la survie des patients opérés d'un CPNPC pN2. En attendant la conclusion de cet essai, le choix d'une radiothérapie est actuellement à la discrétion des médecins, lors d'une discussion collégiale. Dans notre étude, la radiothérapie médiastinale post-opératoire n'est pas associée avec un gain de survie, même en prenant en compte l'atteinte unisite ou multisite, ainsi que la présence ou l'absence de rupture capsulaire médiastinale.

La chirurgie exclusive n'offre pas un gain de survie considérable^{70,31,34}. En revanche, faisant partie d'un traitement multimodal, elle apporte un considérable gain de survie en comparaison à un traitement multimodal non chirurgical^{31,32,36,71,72}.

4 - Autres facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques obtenus classiquement en postopératoire comme l'atteinte ganglionnaire unisite ou multisite, concordante ou discordante, en saut de puce ou avec une atteinte hilare associée, ainsi que la rupture capsulaire, et la présence d'embols néoplasiques, n'ont pour l'instant qu'une valeur prédictive. En effet, la présence d'une atteinte ganglionnaire unisite est décrite comme facteur de bon pronostic^{10,73-75}. Dans notre étude, l'atteinte multisite est un facteur de mauvais pronostic associé à une survie générale et sans récurrence plus courte, la survie des patients N2a étant de 46.06 mois contre 27.65 mois pour les patients N2b. De même, la rupture capsulaire, ou l'extension tumorale extracapsulaire ganglionnaire est décrite comme un facteur de mauvais pronostic¹⁵⁻¹⁷. La résection devrait être classée comme incomplète si elle est présente⁷⁶. Peu d'articles traitent de la présence d'embols tumoraux ou de l'envahissement des vaisseaux péri-tumoraux^{77,78}. Dans cette étude, les embols tumoraux sont associés à un moins bon pronostic en analyse univariée, mais sont non significatifs en analyse multivariée. L'atteinte en saut de puce (N0N2⁷³ ou N2a1²⁴) est généralement associée à un meilleur pronostic que les atteintes médiastinales et hilaires concomitantes¹¹. Dans notre étude, nous n'avons pu mettre en évidence qu'une tendance non statistiquement significative. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer leur influence sur l'efficacité des traitements reçus. Dans notre étude un curage ganglionnaire systématique a été réalisé. En moyenne, 20.79 ganglions ont été prélevés [IC₉₅ (19.61-21.97)], 6.23 stations ont été explorées [IC₉₅ (6.05-6.42)], dont 3.44 sont médiastinales [IC₉₅ (3.33-3.55)]. Actuellement, en absence d'essai démontrant clairement la supériorité du curage ganglionnaire radical, au moins un « sampling » (échantillonnage) ganglionnaire systématique de 6 stations dont 3 médiastinales incluant l'aire sous carénaire est recommandé^{6,18,76,79}. Le nombre de ganglions réséqués présente une variation intraindividuelle

importante et n'influence pas la survie des patients⁷³. En revanche, le nombre de stations atteintes et l'extension extracapsulaire ganglionnaire influencent significativement le pronostic. Ainsi, nous recommandons une lymphadénectomie radicale et systématique afin de garantir une résection carcinologiquement complète et une stadification exacte de la tumeur.

5 - Récidives et suivi

Le risque de récurrence d'un CPNPC est proportionnel au stade anatomopathologique. Les patients présentant des métastases ganglionnaires médiastinales sont à hauts risques de récurrence locorégionales et à distance⁸⁰. Les principaux sites de récurrences sont les adénopathies locorégionales, les poumons, et le cerveau⁸¹. Dans notre étude, la moitié des patients ont présenté une récurrence avant deux ans. Cinquante-six patients (26.4%) ont présenté des métastases à distance, cinquante-huit patients (37.4%) ont présenté des métastases locorégionales, et quarante et un patients (36.2%) des métastases locorégionales et à distance. Ainsi, une surveillance systématique de ces patients s'impose avec une TDM thoracique et une IRM cérébrale. La prise en charge des patients à un stade précoce de leur rechute pourrait améliorer leur survie.

6 - Limites de notre étude

Le principal biais de cette étude est un biais de sélection : seuls les patients opérés d'un cancer pulmonaire pN2 ont été inclus. Elle n'inclut pas les patients cN2, notamment ceux présentant une réponse tumorale complète (ypN0) à un traitement néoadjuvant (downstaging ganglionnaire).

Elle ne peut être traitée exactement de monocentrique puisque seule la chirurgie l'a été. La prise en charge périopératoire et le suivi ont été assurés par les différents centres hospitaliers et cliniques oncologiques de la région. La longue période d'étude de 2006 à 2016 induit un biais de confusion avec l'amélioration des prises en charge diagnostiques (démocratisation de l'EBUS et du 18FDG-

TEP), et thérapeutiques (mise sur le marché des thérapeutiques ciblées, évolution des pratiques chirurgicales).

7 - Faut-il opérer les N2 au vu de ces résultats ?

Cette étude permet de confirmer la validité d'un traitement multimodal chirurgical comme option thérapeutique des CPNPC - pN2, qui doit être proposé en première intention chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire unisite, et une extension parenchymateuse et locorégionale limitée (stade pTNM et geste chirurgical nécessaire). De plus, les patients présentant une atteinte ganglionnaire médiastinale persistante après chimiothérapie néoadjuvante, relèvent toujours d'une prise en charge chirurgicale, avec une excellente survie. Enfin, les autres cas ne doivent pas être exclus systématiquement d'une prise en charge chirurgicale. En dépit d'un pronostic plus réservé que les autres groupes précédemment cités, les alternatives thérapeutiques sont limitées avec des résultats débattus. Ainsi, leur prise en charge doit être discutée et définie en réunion de concertation pluridisciplinaire.

8 - Perspectives

L'étude ne sera complète qu'en incluant les patients pN0 et pN1 opérés durant la même période. Une analyse comparative entre ces différents stades mettra en perspective les résultats de l'étude actuelle ; le downstaging ganglionnaire pourra être étudié. La performance des techniques d'évaluation du stade ganglionnaire médiastinal pourra être évaluée. La continuité entre les différents types d'atteintes ganglionnaires (N1a, N1b, N2a1, N2a2, N2b) pourra être mise en évidence apportant un argument supplémentaire à la nécessité de l'évolution des classifications des atteintes ganglionnaires actuelles⁴.

Une comparaison des résultats de l'étude actuelle à ceux de la base de données Epithor pourrait nous conforter dans nos conclusions, et permettre une évaluation des différentes pratiques sur le plan national.

Une base de données nationale prospective incluant tous les patients traités d'un CPNPC, à l'instar d'Epithor, pourrait aider à comparer les différentes modalités thérapeutiques, avec une puissance statistique suffisante.

Etude	Année	n	Survie médiane (en mois) ou à 5 ans (%)					Non opéré
			Globale	N2a	N2b	N0N2	N1N2	
Lorent et al. ³⁹	2004	131	21%	24.30%	15.10%			
Van meerbeck et al. ⁹	2007	332	15.70%					14%
Riquet et al. ⁷⁴	2007	586		28.50%	17.20%			
Rusch et al. ⁴	2007	28371	22%	34%	20%			
Ratto et al. ⁸²	2009	277	22 mois					
Albain et al. ⁸	2009	396	27%					20%
Stefani et al. ⁴²	2010	175	22%					
Paul et al. ⁴⁰	2011	136	33%					
Zheng et al. ⁷⁵	2011	720	22%	38%	14%			
Yoshino et al. ¹⁰	2012	436		35.80%	22%			
Sonobe et al. ¹²	2013	496	44.80%					
Legras et al. ¹¹	2013	871	25.40%			34%	21%	
Koshy et al. ³³	2013	11242	33.50%					10.90%
Shen et al. ⁶⁵	2014	140	27.5-37.9%					
Cho et al. ¹³	2014	196	56.10%	66.60%	36.40%			
Riquet et al. ⁷³	2014	202		31.50%	16.90%			
Kim et al. ⁶⁷	2014	219	19.9-58.2%					
Speicher et al. ³²	2014	17490	29%					6.80%
Hancock et al. ³¹	2014	83913	38%					11.40%
Darling et al. ⁷¹	2015	104	50.4 mois					20.4mois
Eberhardt et al. ⁷	2015	161	44%					40%
Boffa et al. ⁷⁰	2015	2005	33-36%					
Couñago et al. ³⁶	2018	247	56 mois					29 mois
Drake et al. ⁶⁴	2018	2031	40.9-43.3%					
Présente étude	2019	271	36.14%	41.55%	24.69%	42.32%	33.04%	

Tableau 8 : Survies médianes ou à cinq ans des patients pN2 rapportées dans la littérature (études avec n>100).

V - Conclusion

Cette étude rétrospective monocentrique confirme l'importance de la lobectomie comme traitement majeur des CPNPC notamment les stades pN2. La technique chirurgicale doit être optimisée pour assurer une résection complète et réduire la morbidité post-opératoire, élément pronostique ayant un impact sur la survie à long terme. Cette étude permet en plus, de souligner l'importance d'une chimiothérapie néoadjuvante, qui est associée à une meilleure survie. L'exploration ganglionnaire médiastinale est indispensable, afin de permettre l'administration de ce traitement aux patients éligibles. La persistance d'un envahissement ganglionnaire médiastinal après une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas une contre-indication à la chirurgie qui doit être proposée aux patients dont l'extension tumorale autorise un geste d'exérèse complète par lobectomie. Les autres cas doivent être discutés au cas par cas. Le traitement chirurgical exclusif est insuffisant pour garantir la meilleure survie possible. Une attention particulière doit être apportée pour éviter les complications postopératoires. Le suivi doit être systématique pendant au moins les deux premières années, avec une TDM thoracique et une IRM cérébrale. Par ailleurs, La rupture capsulaire et l'atteinte ganglionnaire médiastinale multisite sont des facteurs de mauvais pronostic. Leur place dans l'algorithme thérapeutique reste à définir. Enfin, des essais thérapeutiques randomisés sont nécessaires afin d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique et standardiser les pratiques pour garantir la meilleure survie aux patients.

VI - Références

1. Gautier Defossez *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Résultats préliminaires. (2019).
2. Anne Cowppli-Bony *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 Février 2016 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 1 – Tumeurs solides. (2016).
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site. *SEER* (2019). Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html. (Accessed: 5th May 2019)
4. Rusch, V. W. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **2**, 603–612 (2007).
5. Eberhardt, W. E. E. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 1573–1588 (2015).
6. Ramnath, N. *et al.* Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* **143**, e314S-e340S (2013).
7. Eberhardt, W. E. E. *et al.* Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 4194–4201 (2015).

8. Albain, K. S. *et al.* Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **374**, 379–386 (2009).
9. van Meerbeeck, J. P. *et al.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 442–450 (2007).
10. Yoshino, I. *et al.* Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **7**, 850–855 (2012).
11. Legras, A. *et al.* Long-term survival of patients with pN2 lung cancer according to the pattern of lymphatic spread. *Ann. Thorac. Surg.* **97**, 1156–1162 (2014).
12. Sonobe, M. *et al.* Prognostic factors after complete resection of pN2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **146**, 788–795 (2013).
13. Cho, H. J. *et al.* Modern outcome and risk analysis of surgically resected occult N2 non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **97**, 1920–1925 (2014).
14. Matsunaga, T., Suzuki, K., Takamochi, K. & Oh, S. Time to refine N2 staging? cN2 α and cN2 β based on local regional involvement provide a more accurate prognosis in surgically treated IIIA non-small-cell lung cancer than N2 alone or the number of node stations involved. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **46**, 86–91 (2014).
15. Tabatabaei, S. V., Nitche, C., Michel, M., Rasche, K. & Hekmat, K. Prognostic Impact of Extracapsular Lymph Node Invasion on Survival in Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1116**, 27–36 (2018).
16. Luchini, C. *et al.* Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic moderator in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **472**, 939–947 (2018).

17. Liu, W. *et al.* Extracapsular extension is a powerful prognostic factor in stage IIA-IIIa non-small cell lung cancer patients with completely resection. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **8**, 11268–11277 (2015).
18. Postmus, P. E. *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, iv1–iv21 (2017).
19. Doyle, D. J. & Garmon, E. H. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2019).
20. Falcoz, P. E. *et al.* The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **133**, 325–332 (2007).
21. Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015. Available at:
http://www.oncopaca.org/sites/default/files/2015_ref_rpc_cancerbronchique_non_p_cell_inca_pro.pdf. (Accessed: 9th June 2019)
22. Goldstraw, P. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **11**, 39–51 (2016).
23. Mountain, C. F. & Dresler, C. M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* **111**, 1718–1723 (1997).
24. Asamura, H. *et al.* The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **10**, 1675–1684 (2015).
25. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).

26. Vilmann, P. *et al.* Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* **47**, 545–559 (2015).
27. Gould, M. K. *et al.* Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **139**, 879–892 (2003).
28. Serra Fortuny, M. *et al.* FDG-PET parameters predicting mediastinal malignancy in lung cancer. *BMC Pulm. Med.* **16**, 177 (2016).
29. de Langen, A. J., Raijmakers, P., Riphagen, I., Paul, M. A. & Hoekstra, O. S. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **29**, 26–29 (2006).
30. Chouaid, C. *et al.* Clinical efficacy and cost-effectiveness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for preoperative staging of non-small-cell lung cancer: Results of a French prospective multicenter trial (EVIPEB). *PLoS One* **14**, e0208992 (2019).
31. Hancock, J. *et al.* Management of clinical stage IIIA primary lung cancers in the National Cancer Database. *Ann. Thorac. Surg.* **98**, 424–432; discussion 432 (2014).
32. Speicher, P. J. *et al.* Outcomes after treatment of 17,378 patients with locally advanced (T3N0-2) non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **47**, 636–641 (2015).
33. Koshy, M. *et al.* Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer* **8**, 915–922 (2013).

34. Roth, J. A. *et al.* A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **86**, 673–680 (1994).
35. Rosell, R. *et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **330**, 153–158 (1994).
36. Couñago, F. *et al.* Neoadjuvant treatment followed by surgery versus definitive chemoradiation in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A multi-institutional study by the oncologic group for the study of lung cancer (Spanish Radiation Oncology Society). *Lung Cancer Amst. Neth.* **118**, 119–127 (2018).
37. Zhao, Y. *et al.* The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann. Thorac. Surg.* **107**, 1866–1875 (2019).
38. Krantz, S. B. *et al.* Neoadjuvant Chemoradiation Shows No Survival Advantage to Chemotherapy Alone in Stage IIIA Patients. *Ann. Thorac. Surg.* **105**, 1008–1016 (2018).
39. Lorent, N. *et al.* Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **15**, 1645–1653 (2004).
40. Paul, S. *et al.* Survival of patients with clinical stage IIIA non-small cell lung cancer after induction therapy: age, mediastinal downstaging, and extent of pulmonary resection as independent predictors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **141**, 48–58 (2011).
41. Meacci, E. *et al.* Surgery for patients with persistent pathological N2 IIIA stage in non-small-cell lung cancer after induction radio-chemotherapy: the microscopic seed of doubt. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **40**, 656–663 (2011).

42. Stefani, A. *et al.* Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **140**, 356–363 (2010).
43. Betticher, D. C. *et al.* Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 1752–1759 (2003).
44. Ripley, R. T. *et al.* Postinduction positron emission tomography assessment of N2 nodes is not associated with ypN2 disease or overall survival in stage IIIA non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **151**, 969–977, 979.e1–3 (2016).
45. Park, J. K., Kim, J. J. & Moon, S. W. Variations in positron emission tomography-computed tomography findings for patients receiving neoadjuvant and non-neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Dis.* **9**, 344–354 (2017).
46. Decaluwé, H. *et al.* Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **36**, 433–439 (2009).
47. Port, J. L. *et al.* Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. *Ann. Thorac. Surg.* **79**, 1686–1690 (2005).
48. Alexander, M. *et al.* Lung cancer prognostic index: a risk score to predict overall survival after the diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* **117**, 744–751 (2017).
49. Zhao, L. *et al.* Association between Charlson comorbidity index score and outcome in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *BMC Pulm. Med.* **17**, (2017).
50. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A. & Murthy, S. C. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American

College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, e278S-e313S (2013).

51. Pagès, P.-B., Pforr, A., Delpy, J.-P., Abou Hanna, H. & Bernard, A. [Is there a place for surgical management in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer?]. *Rev. Mal. Respir.* **32**, 485–492 (2015).
52. Shah, A. A. *et al.* Does pneumonectomy have a role in the treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer? *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 1700–1707 (2013).
53. Casiraghi, M. *et al.* Pneumonectomy in Stage IIIA-N2 NSCLC: Should It Be Considered After Neoadjuvant Chemotherapy? *Clin. Lung Cancer* **20**, 97-106.e1 (2019).
54. Ginsberg, R. J. & Rubinstein, L. V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* **60**, 615–622; discussion 622-623 (1995).
55. Kim, A. W. *et al.* Neoadjuvant chemoradiation for clinically advanced non-small cell lung cancer: an analysis of 233 patients. *Ann. Thorac. Surg.* **92**, 233–241; discussion 241-243 (2011).
56. Nojiri, T. *et al.* Long-Term Impact of Postoperative Complications on Cancer Recurrence Following Lung Cancer Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 1135–1142 (2017).
57. Jang, H.-J., Song, J. W., Cho, S., Kim, K. & Jheon, S. Prognostic Implications of Postoperative Infectious Complications in Non-Small Cell Lung Cancer. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **51**, 41–52 (2018).
58. Okada, S. *et al.* Long-Term Prognostic Impact of Severe Postoperative Complications After Lung Cancer Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* **26**, 230–237 (2019).
59. Nathan, H., Yin, H. & Wong, S. L. Postoperative Complications and Long-Term Survival After Complex Cancer Resection. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 638–644 (2017).

60. Das-Neves-Pereira, J.-C. *et al.* Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **36**, 383–391; discussion 391-392 (2009).
61. Muehling, B. M. *et al.* Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **34**, 174–180 (2008).
62. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group *et al.* Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet Lond. Engl.* **375**, 1267–1277 (2010).
63. Billiet, C. *et al.* Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **110**, 3–8 (2014).
64. Drake, J. A., Portnoy, D. C., Tauer, K. & Weksler, B. Adding Radiotherapy to Adjuvant Chemotherapy Does Not Improve Survival of Patients With N2 Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **106**, 959–965 (2018).
65. Shen, W. *et al.* Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **110**, 120–125 (2014).
66. Perry, M. C. *et al.* A phase III study of surgical resection and paclitaxel/carboplatin chemotherapy with or without adjuvant radiation therapy for resected stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B 9734. *Clin. Lung Cancer* **8**, 268–272 (2007).
67. Kim, B. H. *et al.* Role of postoperative radiotherapy after curative resection and adjuvant chemotherapy for patients with pathological stage N2 non-small-cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *Clin. Lung Cancer* **15**, 356–364 (2014).

68. Moretti, L. *et al.* Prognostic factors for resected non-small cell lung cancer with pN2 status: implications for use of postoperative radiotherapy. *The Oncologist* **14**, 1106–1115 (2009).
69. Radiation Therapy in Treating Patients With Non Small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410683>. (Accessed: 20th May 2019)
70. Boffa, D. J. *et al.* Now or later: evaluating the importance of chemotherapy timing in resectable stage III (N2) lung cancer in the National Cancer Database. *Ann. Thorac. Surg.* **99**, 200–208 (2015).
71. Darling, G. E. *et al.* Neoadjuvant chemoradiation and surgery improves survival outcomes compared with definitive chemoradiation in the treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **48**, 684–690; discussion 690 (2015).
72. Kappers, I. *et al.* Surgery after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: why pneumonectomy should be avoided. *Lung Cancer Amst. Neth.* **68**, 222–227 (2010).
73. Riquet, M. *et al.* Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a Gaussian curve, not a prognostic factor. *Ann. Thorac. Surg.* **98**, 224–231 (2014).
74. Riquet, M. *et al.* Completely resected non-small cell lung cancer: reconsidering prognostic value and significance of N2 metastases. *Ann. Thorac. Surg.* **84**, 1818–1824 (2007).
75. Zheng, H. *et al.* Re-appraisal of N2 disease by lymphatic drainage pattern for non-small-cell lung cancers: by terms of nodal stations, zones, chains, and a composite. *Lung Cancer Amst. Neth.* **74**, 497–503 (2011).
76. Rami-Porta, R., Wittekind, C., Goldstraw, P. & International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer Amst. Neth.* **49**, 25–33 (2005).
77. Roncati, L., Manenti, A. & Sighinolfi, P. Immunohistochemical improvement in the analysis of the lymphatic metastases from lung carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* **97**, 380–381 (2014).

78. Strano, S. *et al.* Prognostic significance of vascular and lymphatic emboli in resected pulmonary adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* **95**, 1204–1210 (2013).
79. Lardinois, D. *et al.* ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **30**, 787–792 (2006).
80. Cruz, C., Afonso, M., Oliveiros, B. & Pêgo, A. Recurrence and Risk Factors for Relapse in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated by Surgery with Curative Intent. *Oncology* **92**, 347–352 (2017).
81. Wang, S.-Y. *et al.* Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst. Neth.* **64**, 238–243 (2009).
82. Ratto, G. B. *et al.* Is there a subset of patients with preoperatively diagnosed N2 non-small cell lung cancer who might benefit from surgical resection? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **138**, 849–858 (2009).

VII – Annexes

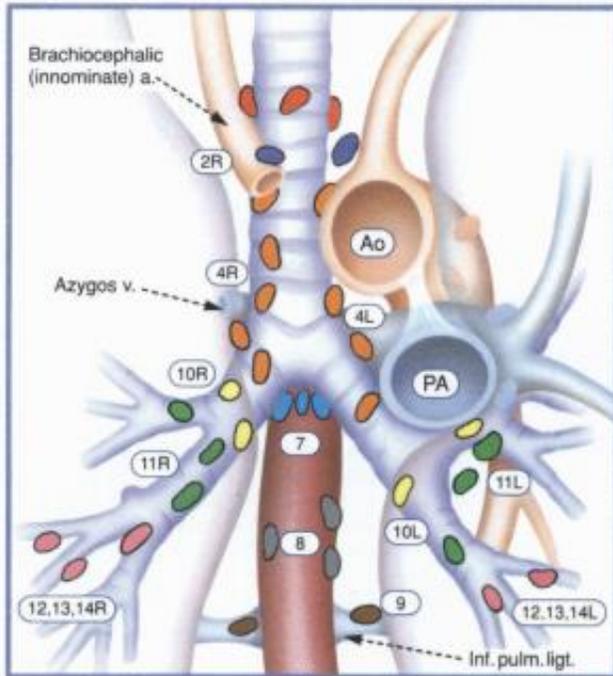
I – Classification Stades pTNM (Goldstraw et al, JTO, 2016)²²

		N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

II – Huitième classification du TNM (traduit de Goldstraw et al, JTO, 2016)²²

T:tumeur primitive	
Tx	Tumeur non évaluable radiologiquement et en endoscopie bronchique, dont l'existence est prouvée par la cytologie sur crachats ou prélèvements endobronchiques
T0	Absence d'arguments en faveur de l'existence d'une tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 3cm dans sa plus grande dimension, sans atteinte de la plèvre viscérale, ni du tronc souche.
T1a(mi)	Adénocarcinome à invasion minime
T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 1cm mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 2cm mais ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou: -Envahissement de la bronche souche sans atteinte de la carène -Envahissement pleural viscéral -Atélectasie parenchymateuse s'étendant jusqu'au hile pulmonaire
T2a	Tumeur > 4 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 3 cm mais ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou: -Présence d'un second nodule tumoral dans le même lobe -Envahissement de la paroi thoracique (incluant la plèvre viscérale et les tumeurs du sulcus supérieur), le nerf phrénique, et le péricarde pariétal.
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension ou : -Présence d'un second nodule tumoral dans un lobe ipsilatéral différent -Envahissement du diaphragme, du médiastin, du cœur, de la trachée, du nerf récurrent laryngé, de l'œsophage, d'un corps vertébral, ou de la carène
N: Envahissement ganglionnaire régional	
Nx	Absence d'évaluation des ganglions régionaux
N0	Absence de métastases ganglionnaires
N1	Métastases ganglionnaires intraparenchymateuses ipsilatérales, péribronchiques ipsilatérales, hilaires ipsilatérales, en incluant l'envahissement tumoral par contiguïté.
N2	Métastases ganglionnaires médiastinales ipsilatérales ou souscarinaire
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales ou hilaires contralatérales, ou supraclaviculaires, ou scalènes (contralatérales ou ipsilatérales).
M: Métastases	
M0	Absence de métastases
M1	Métastase à distance
M1a	Nodule(s) tumoral distinct lobaire contralatéral, pleural, ou péricardique.
M1b	Métastase extrathoracique unique
M1c	Métastases extrathoraciques multiples

III- Stations ganglionnaires selon Mountain et Dresler (Mountain and Dresler, Chest, 1997)²³



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral
 N₂ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

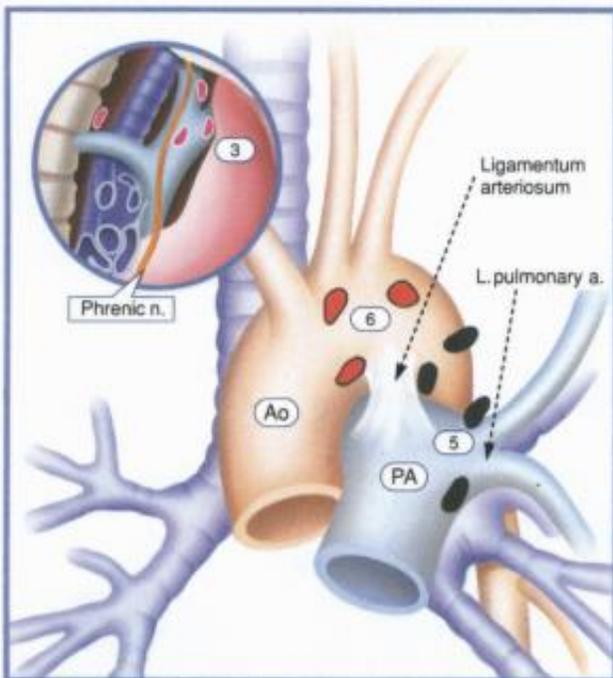
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



IV – Coupes anatomopathologiques.

(Source : Laboratoire d'anatomopathologie du CHRU de Lille - Pr MC COPIN).

A – Embols tumoraux

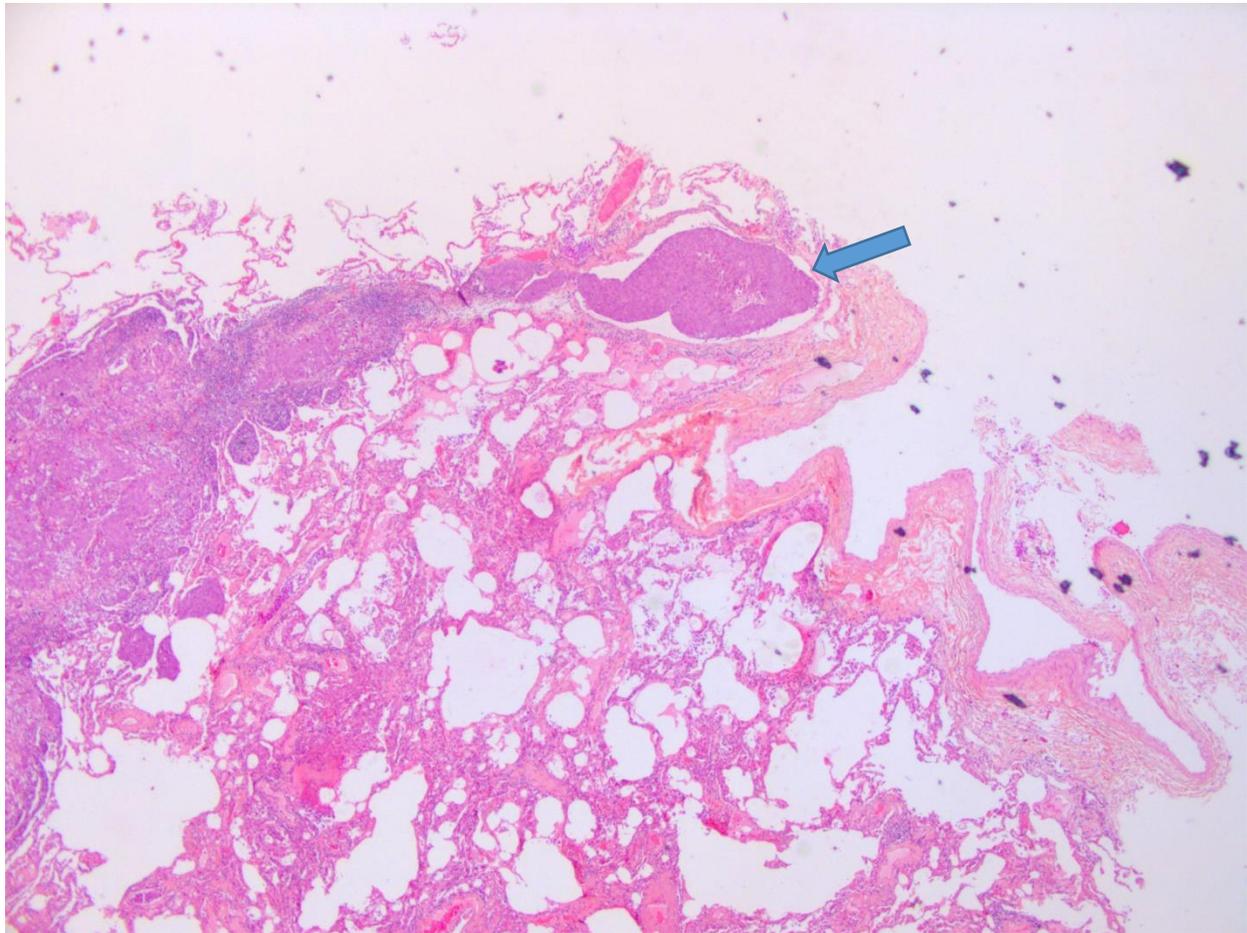


Figure 30: Parenchyme pulmonaire vu en coupe avec un embol tumoral (flèche bleue) (coloration HES, microscopie photonique, x2.5)

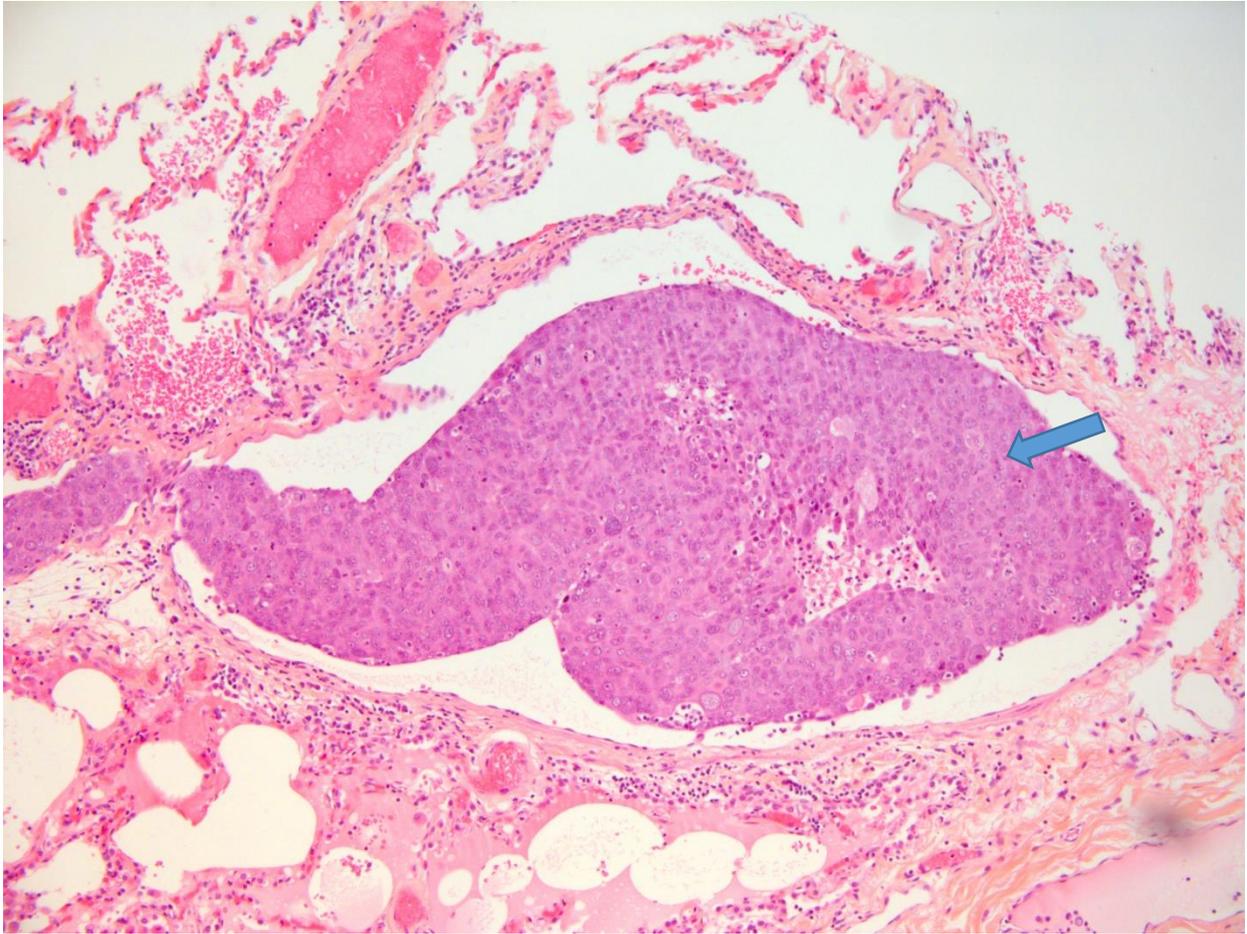


Figure 31 : Parenchyme pulmonaire vu en coupe avec un embol tumoral (flèche bleue) (coloration HES, microscopie photonique, x20).

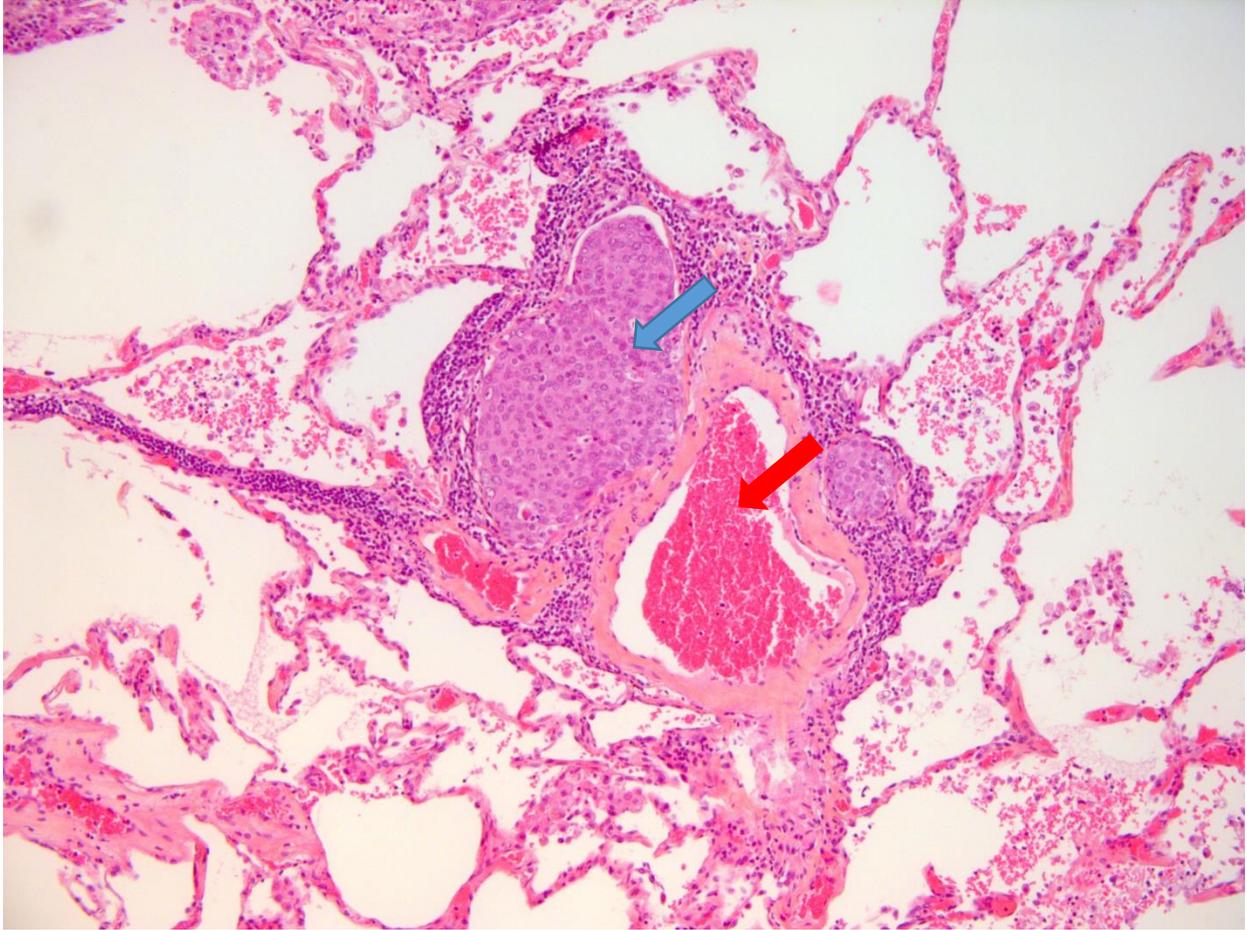


Figure 32 : Parenchyme pulmonaire vu en coupe avec un embol tumoral (flèche bleue), à côté d'un vaisseau normal (flèche rouge) (coloration HES, microscopie photonique, x10).

B – Rupture capsulaire

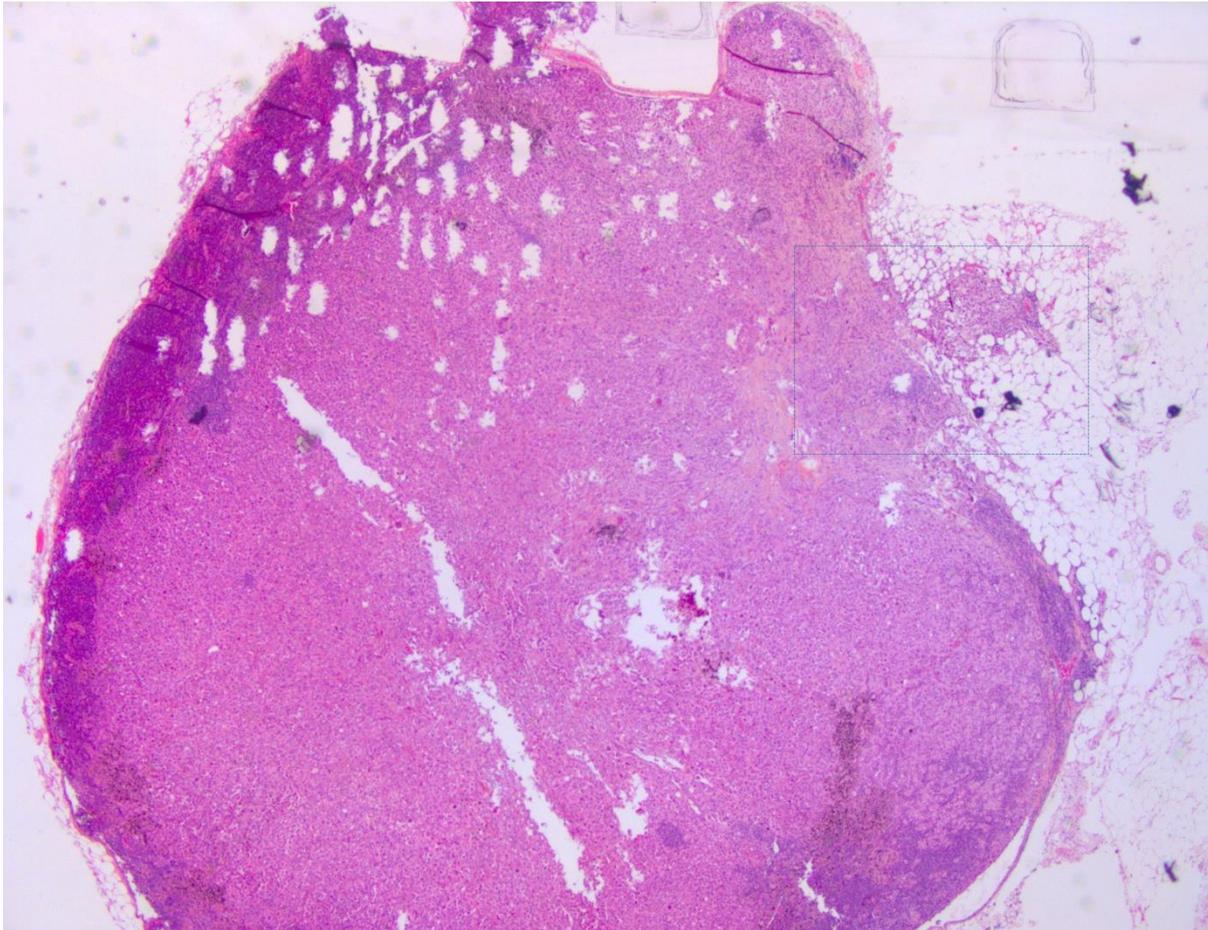


Figure 33 : Adénopathie métastatique vue en coupe avec une extension tumorale extracapsulaire (rupture capsulaire) (cadre bleu) (coloration HES, microscopie photonique, x2.5).

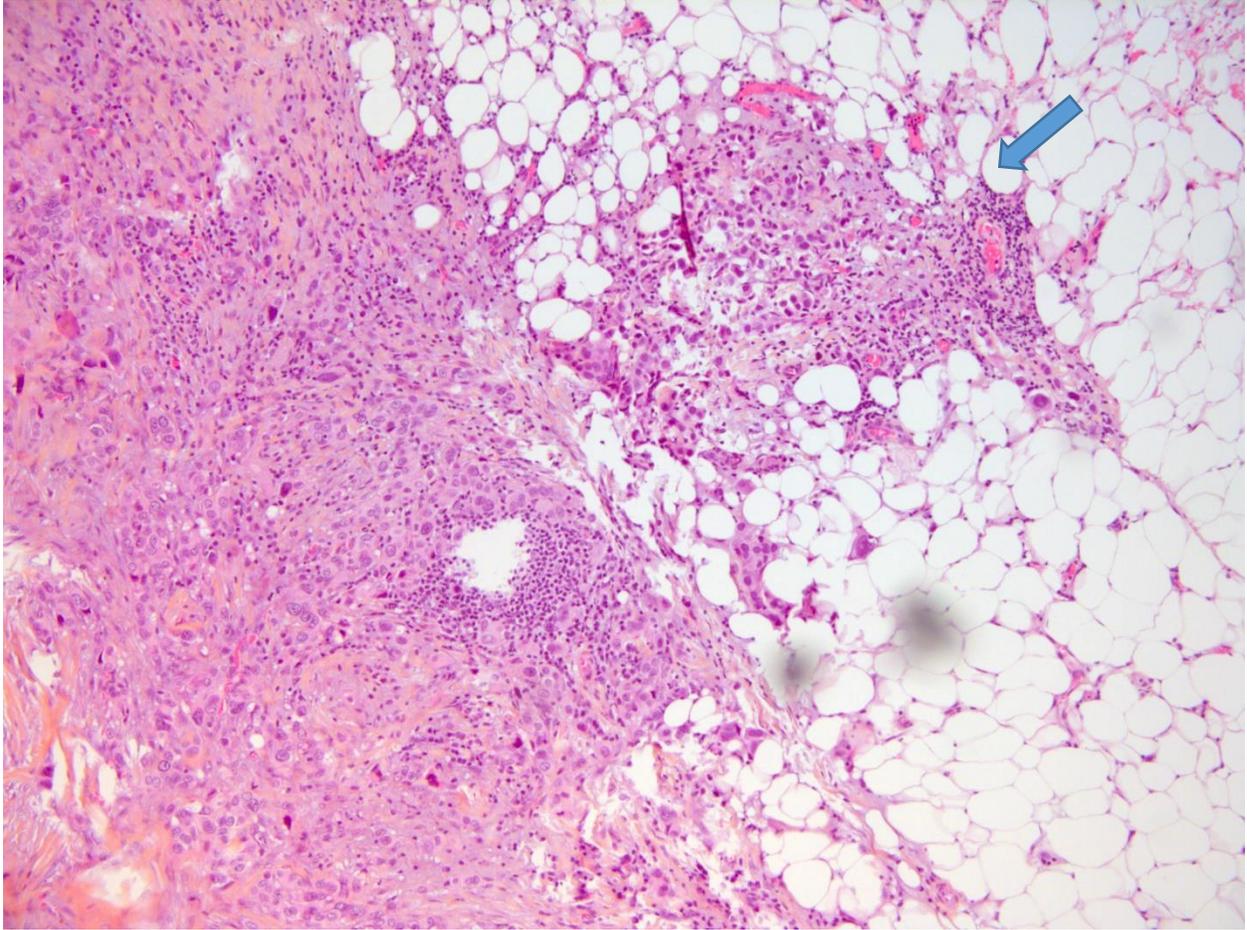


Figure 34 : Grossissement à x 10 de la figure précédente montrant un envahissement du tissu adipeux périganglionnaire (flèche bleue).

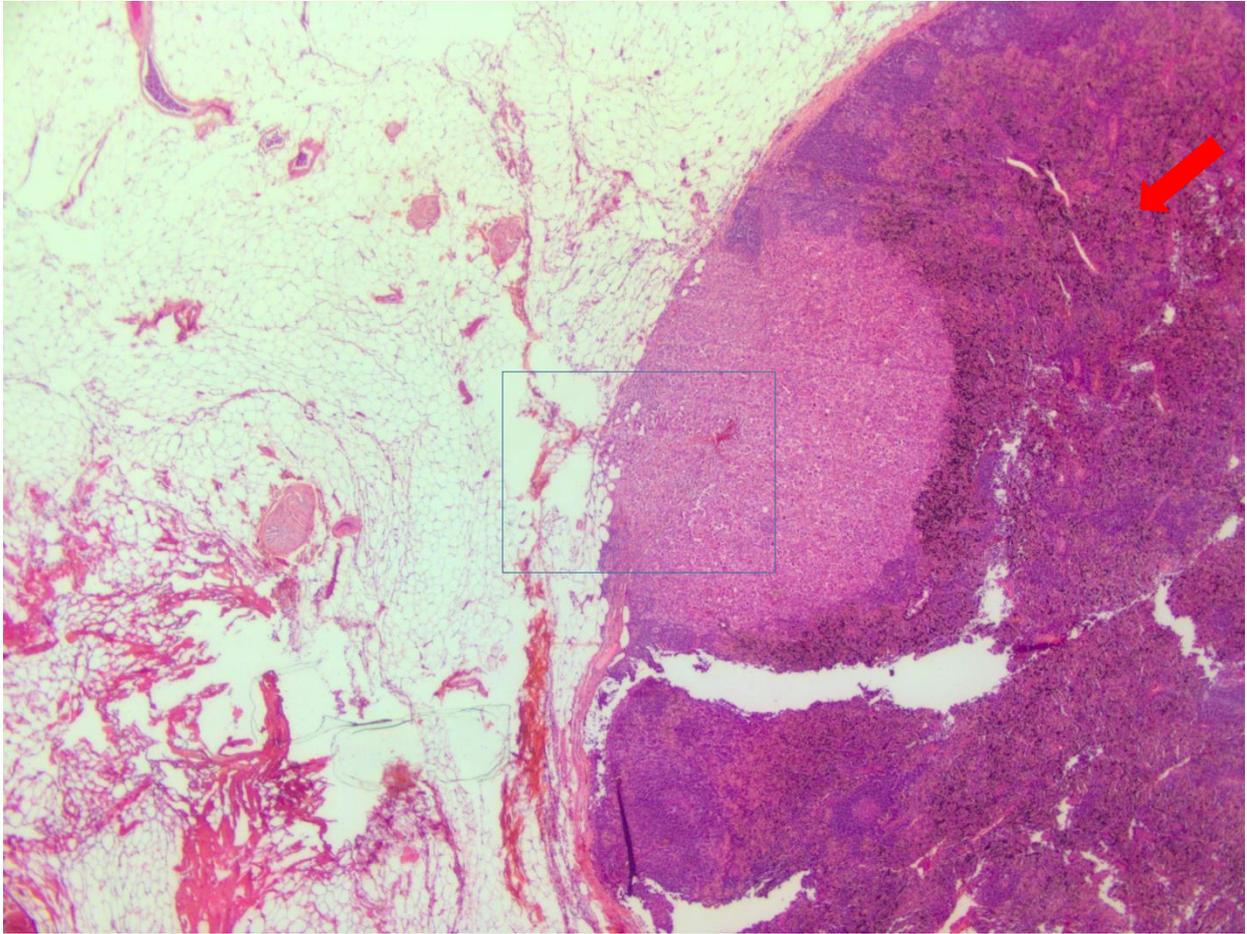


Figure 35 : Adénopathie métastatique vue en coupe avec une extension tumorale extracapsulaire (rupture capsulaire) (cadre bleu), parenchyme ganglionnaire normal montré par la flèche rouge (coloration HES, microscopie photonique, x2.5).

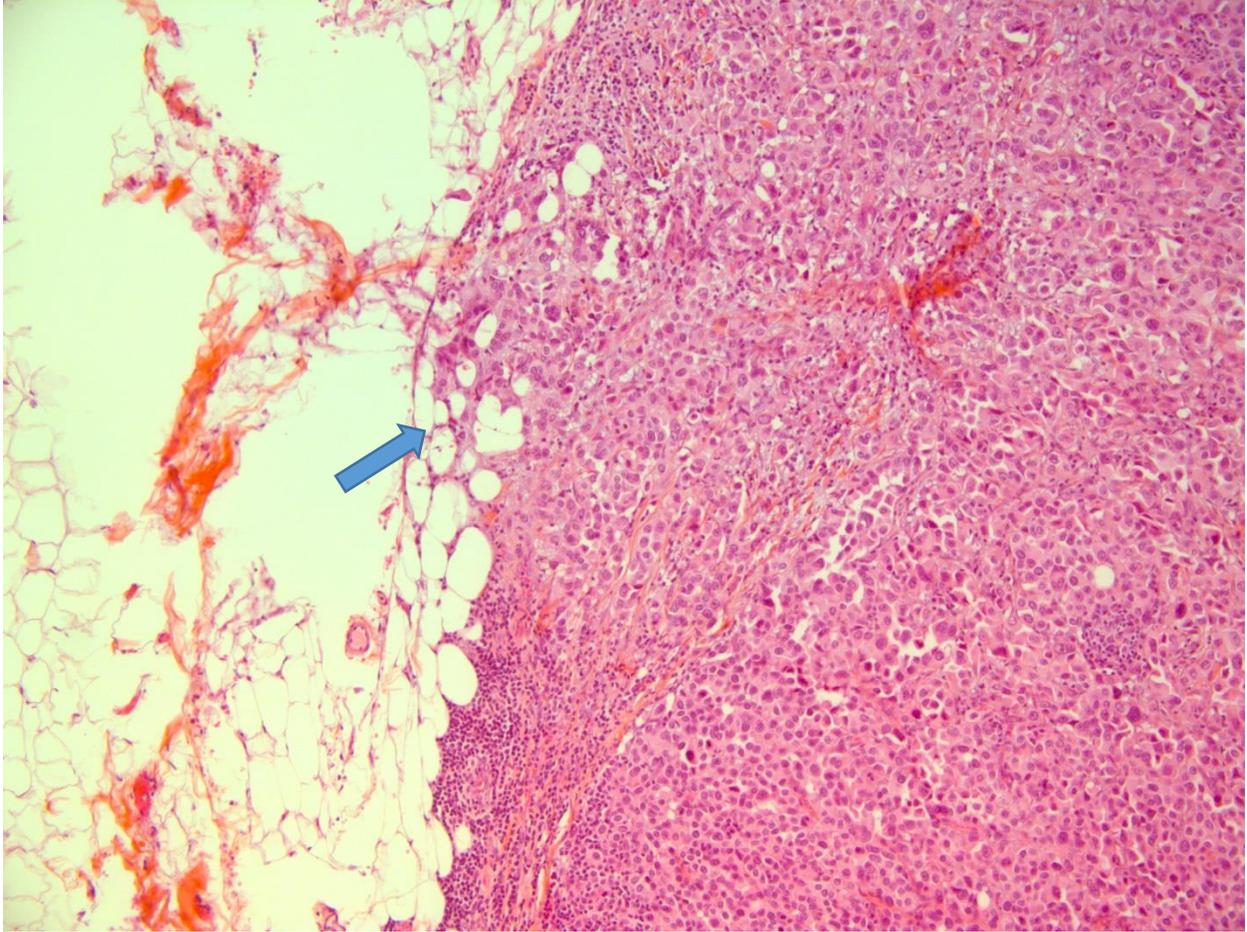


Figure 36 : Grossissement à x 10 de la figure précédente montrant un envahissement du tissu adipeux périganglionnaire (flèche bleue).

AUTEUR : Charles Charbel AL ZREIBI

Date de Soutenance : Mardi 09 Juillet 2019

Titre de la Thèse : **Prise en charge multimodale chirurgicale des cancers pulmonaires non à petites cellules de stade IIIA-IVA pN2 : analyse des facteurs pronostiques dans une étude rétrospective monocentrique de 271 cas.**

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement (DES + DESC) : Chirurgie Cardiothoracique et vasculaire

Mots-clés : Cancer pulmonaire, pN2, traitement multimodal, chirurgie

Résumé

Contexte : La présence de métastases ganglionnaires médiastinales est un facteur de mauvais pronostic conditionnant la survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). S'agissant d'une catégorie très hétérogène, les séquences thérapeutiques sont également hétérogènes. Notre intention était d'identifier des facteurs pronostiques significatifs dans une série de patients opérés de CPNPC de stade pIIIA-IVA (pN2) au CHRU de Lille.

Méthode : Nous avons revu les données pré, per et post opératoires de 271 patients qui ont eu une résection pulmonaire à visée curative avec curage ganglionnaire radical, et une atteinte pN2 anatomopathologique, entre Janvier 2006 et Décembre 2016. La survie de ces patients a été analysée en fonction des covariables pertinentes afin d'identifier les facteurs pronostiques.

Résultats : Quatre-vingt-un patients (29.88%) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. Ces patients présentaient une atteinte pN2 persistante. En analyse univariée, la survie était meilleure chez les femmes ($p=0.0464$), en cas de Thoracoscore $<5\%$ ($p<0.0001$), de ASA score=1 ($p=0.0016$), d'atteinte unisite ($p=0.0126$), sans rupture capsulaire ($p=0.0005$) et ni embols tumoraux ($p=0.0282$), en cas de lobectomie ($p=0.0075$), de résection complète ($p=0.0164$), de chimiothérapie néoadjuvante réalisée ($p=0.0347$), et chez les patients ayant eu des suites postopératoires simples ($p=0.0374$). La radiothérapie adjuvante n'était pas associée à une différence significative de survie ($p=0.611$).

L'analyse multivariée a confirmé le rôle bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante (HR=0.77 IC₉₅[0.63-0.93], $p=0.0061$) et la meilleure survie en cas d'atteinte ganglionnaire unisite (HR=0.80 IC₉₅[0.68-0.95], $p=0.0126$). Les facteurs identifiés comme défavorable à une survie prolongée étaient la chirurgie exclusive (HR=1.42, IC₉₅[1.11-1.80], $p=0.0058$), la présence d'une rupture capsulaire (HR=1.39 IC₉₅[1.07-1.78], $p=0.0133$), et un Thoracoscore $> 5\%$, HR=2.22 IC₉₅[1.31-3.74], $p=0.0095$).

En conclusion : Les métastases ganglionnaires médiastinales doivent être recherchées par un bilan préopératoire exhaustif afin de proposer une chimiothérapie néoadjuvante. La persistance d'un envahissement ganglionnaire médiastinal n'est pas une contre-indication chirurgicale. Les patients doivent être sélectionnés en fonction de leur état clinique. Leur prise en charge périopératoire doit être optimale afin de réduire les complications postopératoires qui impactent la survie à long terme et peuvent compromettre l'accès aux traitements adjuvants. En effet, l'absence de traitement adjuvant péri-opératoire s'accompagne d'une moins bonne survie, justifiant la non recommandation d'une chirurgie exclusive chez les patients pN2.

Composition du Jury :

Président : Pr Arnaud Scherpereel

Assesseurs : Pr Marie-Christine Copin, Pr Alexis Cortot, Dr Eric DANSIN

Directeur de Thèse : Pr Françoise LE PIMPEC BARTHES