

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 134

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'Oncologie Médicale)

par

Jean-Sébastien FRENEL

Née le 31/05/1978 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2009

**Impact pronostique du nombre de ganglions examinés sur la
pièce opératoire des Cancers Bronchiques opérés à visée curative :
Étude rétrospective de 200 patients opérés au CHU de Nantes**

Président : Monsieur le Professeur Douillard

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Douillard

Membres du jury : Monsieur le Professeur Despins

Monsieur le Professeur Mahé

Dr Hélène Senellart

Dr Christine Sagan

Table des matières

1.	Introduction	5
2.	Rationnel	9
2.1.	Classifications	9
2.1.1.	Classification TNM.....	9
2.1.2.	Classification ganglionnaire	15
2.2.	Drainage lymphatique des cancers bronchiques	18
2.2.1.	Schéma général du drainage lymphatique pulmonaire.....	18
2.2.2.	Chaines ganglionnaires du médiastin	19
2.2.3.	Particularité des nœuds lymphatiques intrapulmonaires et médiastinaux	20
2.2.4.	Drainage lymphatique des cancers bronchiques.....	20
2.3.	Curage ganglionnaire des cancers bronchiques	21
2.3.1.	Historique	21
2.3.2.	Des définitions et des pratiques variables.....	21
2.3.3.	Recommandations publiées.....	22
3.	Matériels et méthodes	25
3.1.	Patients.....	25
3.2.	Méthodologie statistique.....	26
4.	Résultats	29
4.1.	Caractéristiques des patients et des tumeurs	29
4.2.	Caractéristiques de l'évaluation ganglionnaire.....	29
4.3.	Survie sans récurrence, globale et spécifique de la cohorte.....	33
4.4.	Nouveaux facteurs pronostiques	38
4.4.1.	Nombre de ganglions examinés.....	38
4.4.2.	Nombre de stations médiastinales différentes examinées.....	45
4.4.3.	Type de curage.....	47
4.4.4.	Ratio N+/N.....	48
5.	Discussion.....	51
5.1.	Données de la littérature	51
5.1.1.	Rôle pronostique du nombre de ganglions examinés.....	51
5.1.2.	Impact pronostique de l'extension du curage	56
5.2.	Apports et limites de l'étude	63
6.	Conclusion	67
7.	Références.....	69
8.	Annexes	75

Figure 1: Classification TNM 1997 (6 ^{ème} édition).....	11
Figure 2: Classification TNM 2009 (7 ^{ème} édition).....	13
Figure 3: Classification des ganglions selon Naruke.	16
Figure 4: Classification internationale des ganglions selon Mountain et Dressler.	17
Figure 5: Survie sans récurrence de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.....	35
Figure 6: Survie globale de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.	36
Figure 7: Survie spécifique de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.	37
Figure 8: Survie de la population globale en fonction du nombre de ganglions examinés.	39
Figure 9: Survie des CBNPC stade I en fonction du nombre de ganglions examinés.....	40
Figure 10: Survie des CBNPC stades II en fonction du nombre de ganglions examinés.	42
Figure 11: Survie des CBNPC stades III en fonction du nombre de ganglions examinés.	44
Figure 12: Survie sans récurrence des stades II selon le nombre de stations médiastinales examinées.	46
Figure 13: Survie de la population globale en fonction du type de curage	47
Figure 14: Survie de la population N+ en fonction du ratio ganglionnaire (N+/N)	48
Figure 15: Survie selon le nombre de ganglions examinés dans l'étude de Gajra et coll.....	54

Tableau 1: Regroupement en stade selon AJC 1997.	12
Tableau 2: Regroupement en stade selon la TNM 2009.....	14
Tableau 3: Caractéristiques anatomo-cliniques des patients.	31
Tableau 4: Caractéristiques de l'évaluation ganglionnaire.	32
Tableau 5: Survie à 3 ans de la population globale.	33
Tableau 6: Survie à 3 ans de la population globale selon le stade TNM.....	33
Tableau 7: Analyse univariée de la survie dans la population globale.	34
Tableau 8: Survie à 3 ans dans le groupe des CBNPC stades II selon le nombre de ganglions examinés.	41
Tableau 9: Médianes de survie des CBNPC stades II avec moins de 5 ganglions examinés et des stades III.	41
Tableau 10: Analyse multivariée de la survie des CBNPC stade II.	43
Tableau 11: Analyse multivariée de la survie des CBNPC N+.	49
Tableau 12: Etudes ayant montré un impact pronostique du nombre de ganglions examinés.....	55
Tableau 13: Médiane de survie globale en fonction du type d'évaluation ganglionnaire.....	56
Tableau 14: Répartition des stades selon le type de curage.....	60
Tableau 15: Survie à 5 ans en % en fonction du type de curage	60
Tableau 16: Comparaison des populations de l'étude et de la meta-analyse LACE.....	65

Annexe 1: Poster présenté au 12 ^{ème} congrès mondial sur le cancer bronchique à Séoul.....	75
Annexe 2: Diaporama présenté en séance Poster Discussion.....	76

Introduction

1. Introduction

Avec près de 30 000 nouveaux cas estimés en France en 2005, le cancer bronchique primitif occupe, en incidence, le 2^{ème} rang des cancers chez l'homme (après le cancer de prostate) et le 3^{ème} chez la femme (après le cancer du sein et du colon). Il touche toujours massivement les hommes mais avec une augmentation préoccupante dans la population féminine : 83% vs 17% en 2000 et 78% vs 22% en 2005. Il était responsable en 2005 de près de 27 000 décès, le situant au 1er rang des décès par cancer [1]

Les cancers bronchiques opérables et résécables représentent à peine un tiers des cas diagnostiqués. La guérison peut être obtenue pour ces stades localisés s'ils sont soumis à une prise en charge multidisciplinaire. La chirurgie est alors l'arme thérapeutique majeure. L'exérèse carcinologique des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) consiste en une résection anatomique de la lésion, lobectomie ou pneumonectomie, avec dissection individuelle des éléments du hile. Son objectif est l'obtention d'une résection complète dite R0 [2].

Les traitements systémiques, utilisés largement dans les stades métastatiques se sont plus récemment imposés en situation adjuvante avec un bénéfice absolu en survie à 5 ans de 9 à 16% selon les séries et les stades [3, 4]

Malgré ces nouvelles stratégies thérapeutiques, près de 50% des patients opérés décèdent d'une évolution métastatique de CBNPC. Les taux de survie à 5 ans varient de 60 à 70% pour les stades I, 40 à 50% pour les stades II et seulement 25 à 30% pour les stades IIIA [5].

Le facteur pronostique principal des cancers opérés est le stade pTNM, confirmé par toutes les études postérieures à Mountain et coll.

D'autres facteurs pronostiques anatomo-cliniques ont été étudiés. Le rôle du type histologique est discuté avec des résultats contradictoires: pour certains auteurs, un CBNPC épidermoïde de stade précoce aurait un meilleur pronostic qu'un adénocarcinome de stade équivalent [6]. Le grade de différenciation, l'invasion vasculaire et la présence d'embolies lymphatiques ont une valeur pronostique péjorative [7, 8]. Enfin, le sexe masculin et le tabagisme actif sont des facteurs de

mauvais pronostic reconnus. Quel que soit le stade de la maladie, les femmes opérées d'un CBNPC ont, à âge et stade équivalent, un meilleur pronostic que les hommes [9]. Etre fumeur actif au diagnostic augmente le risque de décès de près d'un tiers par rapport aux anciens et aux non fumeurs [10].

Au plan biologique, quelques marqueurs pronostiques sont disponibles sans que leur utilisation ne soit réellement entrée dans la pratique courante. L'expression d'ERCC1 (*Excision Repair Cross Complementary*) en immuno-histochimie semble être un facteur de bon pronostic dans une population de cancers bronchiques opérés d'une tumeur I à IIIA et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante [11]. Des anomalies de p53 sont associées à une moins bonne survie pour les adénocarcinomes mais pas pour les carcinomes épidermoïdes [12].

L'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques essentiel du CBNPC. Le pronostic est d'autant plus péjoratif qu'il s'agit de métastases intra-pulmonaires, classées N1, métastases médiastinales homolatérales, classées N2 et métastases médiastinales controlatérales et des creux sus-claviculaires, classées N3.

L'exérèse ganglionnaire est donc un temps essentiel de la prise en charge chirurgicale. Sa réalisation n'est néanmoins pas standardisée et varie de la simple exérèse de ganglions médiastinaux macroscopiquement suspects au curage ganglionnaire complet défini comme l'exérèse en bloc de tout tissu lymphatique compris dans un espace anatomique, les limites étant les organes et structures de voisinage (arbre bronchique, gaines vasculaires, œsophage, péricarde).

Les partisans d'un curage étendu insistent sur la nécessité d'une résection complète de la maladie, d'une bonne stadification ganglionnaire et d'un meilleur contrôle local de par l'exérèse de micro métastases ganglionnaires. D'autres y opposent une augmentation de la morbidité opératoire sans que l'on ne dispose de données scientifiques suffisantes démontrant un impact sur la survie.

Récemment, il a été montré dans des stades précoces de cancers de vessie, coliques ou gastriques, que le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire du curage ganglionnaire était un facteur pronostique indépendant de la survie quel que soit l'envahissement ganglionnaire [13-17]. Pour les cancers de l'estomac et du colon, le nombre de ganglions enlevés influence la fréquence de l'envahissement

ganglionnaire et, est un indicateur de la fiabilité du stade pN [15, 18]. Dans les CBNPC, ce nombre varie considérablement en fonction de l'extension du curage et des habitudes du chirurgien. Peu de travaux ont étudié son impact pronostique, et ils concernent uniquement des CBNPC de stade I.

Le but de cette thèse est de déterminer si le nombre de ganglions examinés sur les pièces opératoires d'une population de CBNPC opérés à visée curative, est un facteur pronostique.

Rationnel

2. Rationnel

2.1. Classifications

2.1.1. Classification TNM

La classification TNM des cancers a été mise au point par le Pr Denoix en France en 1946 [19]. Mountain proposa sa première classification TNM du cancer bronchique en 1974 [20]. Développée conjointement par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et l'Union internationale contre le cancer (UICC), ce système est basé sur l'analyse de milliers de dossiers et le classement des malades en cohortes de pronostic homogène. Cette classification a été adoptée internationalement dès 1986 [21] et la dernière version utilisée a été modifiée en 1997 (Figure 1) [5]. Un regroupement secondaire par stade a été introduit (Tableau 1).

Construite à partir de statistiques de survie de malades, elle présente quelques incohérences. Elle ne donne notamment pas à la taille tumorale sa réelle valeur pronostique ou regroupe au sein d'un même stade (IIB par exemple) des tumeurs qui posent des problèmes thérapeutiques locorégionaux ou locaux différents (T2N1 et T3N0) [7].

Une nouvelle version vient d'être publiée en 2009, et tient compte des limites de la classification de 1997 (Figure 2, Tableau 2). Elle a été établie à partir d'une cohorte de plus de 60 000 patients contre près de 5000 patients pour la version de 1997 [22, 23]. Les modifications essentielles sont une migration du pronostic "vers le bas" pour les tumeurs de plus de 7 cm, qui ne sont plus T2 mais T3 (avec une migration de stade équivalente) et une migration "vers le haut" des nodules pulmonaires : T3 s'ils sont dans le même lobe (versus T4) et T4 s'ils sont dans un autre lobe homolatéral (versus M1). Les stades métastatiques sont subdivisés en M1a "thoracique" et M1b "extra-thoracique". Ainsi, les épanchements pleuraux malins (les « T4 wet » ou « T4 mouillés ») sont désormais classés M1a, de même que les nodules pulmonaires contralatéraux.

La classification de l'envahissement ganglionnaire (pN) est inchangée.

Un changement de classification a des implications très profondes. Au plan scientifique, les études ne seront plus parfaitement comparables, ce qui pose un problème pour le CBNPC car la classification TNM reste le principal facteur pronostique.

Figure 1: Classification TNM 1997 (6^{ème} édition).

Tumeur primitive (T)

- ▶ **Tis** Carcinome in situ.
- ▶ **T1** Tumeur < ou = à 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans invasion proximale à une bronche lobaire (les rares tumeurs d'extension superficielle restant limitées à la paroi bronchique, qui peuvent s'étendre par contiguïté à la bronche souche sont, quelle que soit leur taille, classées T1).
- ▶ **T2** Tumeur présentant une des caractéristiques suivantes de taille ou d'extension :
 - > 3 cm dans sa plus grande dimension,
 - envahit la bronche souche, > ou = à 2 cm en distal de la carène,
 - envahit la plèvre viscérale,
 - associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive étendue, à la région hilare mais ne concernant pas le poumon complet.
- ▶ **T3** Tumeur, quelle que soit sa taille :
 - qui envahit directement des structures suivantes : la paroi thoracique (tumeurs apicales incluses), le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal,
 - ou située à moins de 2 cm de la carène mais sans l'envahir,
 - ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive d'un poumon.
- ▶ **T4** Tumeur, quelle que soit sa taille :
 - qui envahit une des structures suivantes : le médiastin, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, un corps vertébral, la carène,
 - ou associée à un épanchement pleural ou péricardique malin, ou à un ou plusieurs nodules dans le même lobe.

Adénopathies régionales (N)

- ▶ **NX** Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
- ▶ **N0** Absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.
- ▶ **N1** Métastases aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, ganglions intrapulmonaires envahis par extension directe de la tumeur primitive.
- ▶ **N2** Métastase (s) aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux.
- ▶ **N3** Métastases à un ou plusieurs ganglions suivants : médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou supraclaviculaires homo ou controlatéraux.

Métastases à distance (M)

- ▶ **M0** Absence de métastase à distance.
- ▶ **M1** Présence de métastase (s) à distance (la présence d'un ou plusieurs nodules dans un autre lobe que la tumeur primitive, homolatéral à celle-ci, est classée M1).

Tableau 1: Regroupement en stade selon AJC 1997.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stade IIIB	T4	Tout N	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Figure 2: Classification TNM 2009 (7ième édition).

Tumeur primitive (T)

- ▶ **Tis** Carcinome in situ.
- ▶ **T1** Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c-à-d pas la bronche souche)
 - T1a** Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
 - T1b** Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension
- ▶ **T2** Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes * :
 - > 3 cm dans sa plus grande dimension,
 - envahit la bronche souche, > ou = à 2 cm en distal de la carène, ou envahit la plèvre viscérale,
 - associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive étendue, à la région hilare mais ne concernant pas le poumon complet.
 - T2a** Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension
 - T2b** Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension

* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins
- ▶ **T3** Tumeur de plus de 7cm:
 - qui envahit directement des structures suivantes : la paroi thoracique (tumeurs apicales incluses), le nerf phrénique, le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal,
 - ou tumeur de la bronche souche située à moins de 2 cm de la carène mais sans l'envahir,
 - ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive d'un poumon, ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe
- ▶ **T4** Tumeur, quelle que soit sa taille :
 - qui envahit une des structures suivantes : le médiastin, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, un corps vertébral, la carène, nerf laryngé récurrent
 - Ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint

Adénopathies régionales (N)

- ▶ **NX** Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
- ▶ **N0** Absence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux.
- ▶ **N1** Métastases aux ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux, ganglions intrapulmonaires envahis par extension directe de la tumeur primitive.
- ▶ **N2** Métastase (s) aux ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux.
- ▶ **N3** Métastases à un ou plusieurs ganglions suivants : médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou supraclaviculaires homo ou controlatéraux.

Métastases à distance (M)

- ▶ **M0** Absence de métastase à distance.
- ▶ **M1** **M1a** nodule tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin ; **M1b** métastase à distance

Tableau 2: Regroupement en stade selon TNM 2009.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

2.1.2. Classification ganglionnaire

Une classification internationale des ganglions thoraciques, qu'ils soient médiastinaux, hilaires ou intra-pulmonaires a été établie, afin de permettre aux chirurgiens et radiothérapeutes de travailler selon une méthodologie homogène.

La première schématisation anatomique des ganglions thoraciques a été proposée par Naruke en 1976 (Figure 3). Il numérote de 1 à 14 les sites ganglionnaires [24]. En 1979, l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) propose une classification voisine qui comporte 13 stations. Ces stations étaient peu précises et manquaient de définitions anatomiques spécifiques. Aussi en 1985, paraissait au nom de l'*American Thoracic Society* et du *North American Lung Cancer Study Group* une mise au point de cette classification dans laquelle les stations 2,4,10 et 11 étaient subdivisées en 2 groupes selon que l'atteinte portait sur le côté droit (R) ou gauche (L) du médiastin [25]. La coexistence de ces deux classifications proches était source de confusion.

Mountain et Dressler ont unifié en un seul système la classification de Naruke et celle de l'*American Thoracic Society*. Ce schéma a été publié dans *Chest*, à la suite de la version modifiée de la classification TNM [26]. Les ganglions de 1 à 9 sont médiastinaux et classés N2. Les plus importants sont situés dans la loge de Baretty, en para-trachéal droit (2R et 4R) et gauche (2L et 4L), dans la région sous-carénaire (7), dans la fenêtre aorto-pulmonaire en sous-aortique (5) et para-aortique (6). Les ganglions classés 10 et 11 sont hilaires inter-lobaires et les ganglions 12,13, 14 sont intra-pulmonaires. Ils se trouvent à l'intérieur de la plèvre viscéral et sont classés N1 (Figure 4).

Figure 3: Classification des ganglions selon Naruke.

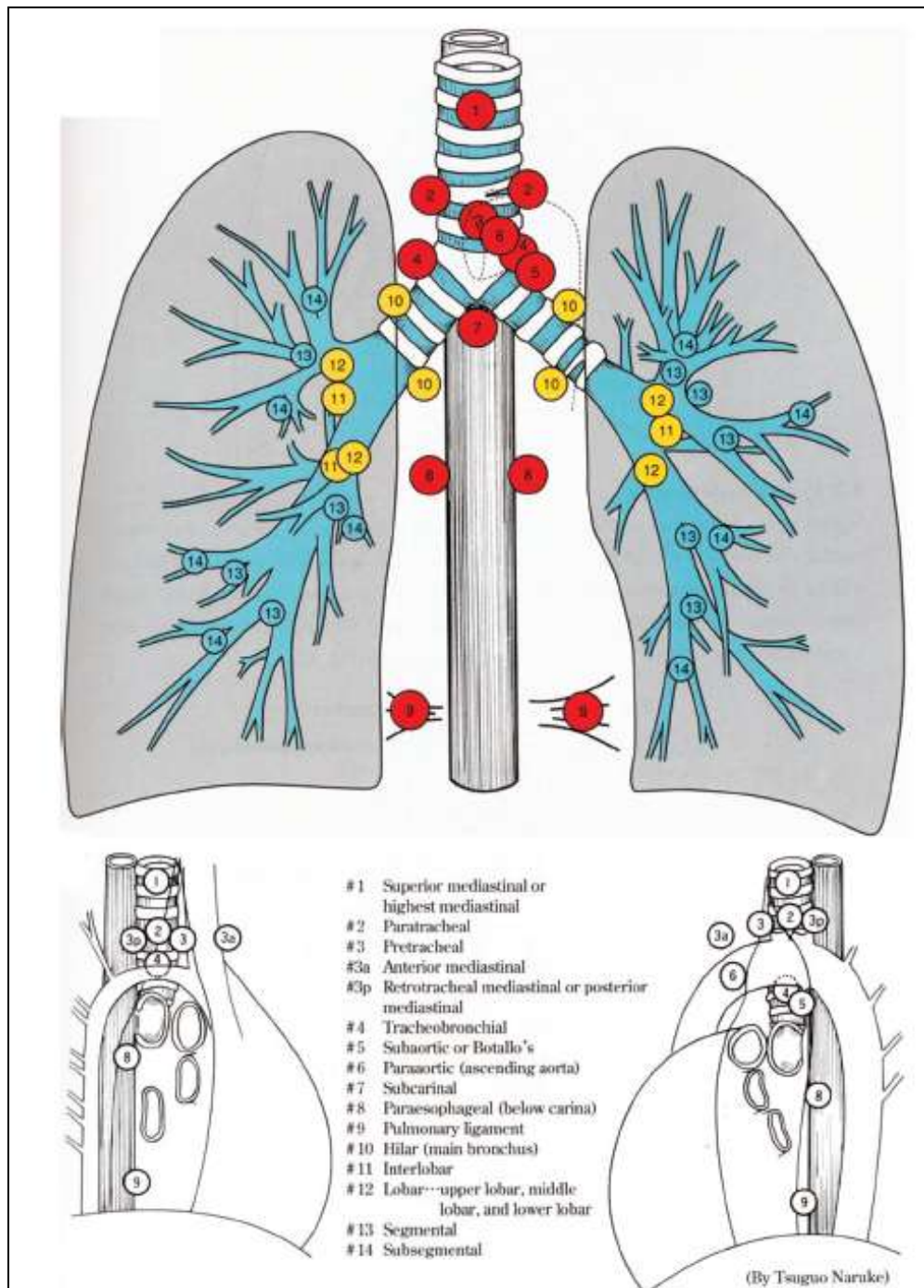
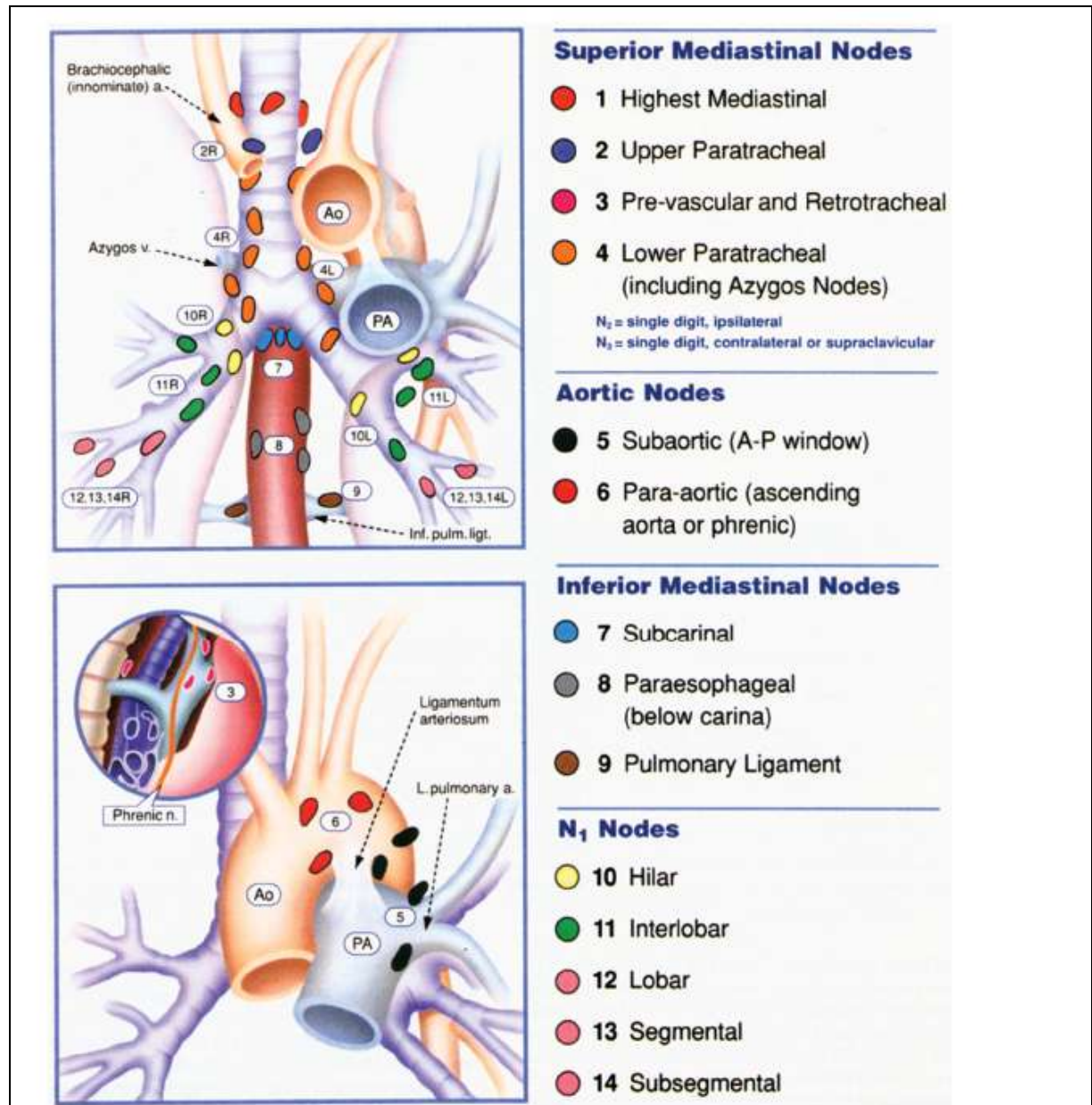


Figure 4: Classification internationale des ganglions selon Moutain et Dressler.



2.2. Drainage lymphatique des cancers bronchiques

L'étude du drainage lymphatique pulmonaire a été réalisée dès 1912 par Hovelacque. D'autres travaux ont ensuite été réalisés durant le XXème siècle par Rouvière en 1929, Cordier et Cedard en 1958 et Caplan en 1990 [9] mais tous, portaient sur des fœtus ou des mort-nés et donc, sur des poumons qui n'étaient pas ventilés. C'est l'étude anatomique du poumon adulte avec les travaux de Riquet depuis ces dix dernières années qui a permis de mieux comprendre le drainage lymphatique pulmonaire et celui des cancers bronchiques [10-14]. Les conclusions de ces travaux sont rapportées ci-dessous.

2.2.1. Schéma général du drainage lymphatique pulmonaire

Deux types de vaisseaux lymphatiques pulmonaires existent. Les premiers sont situés sous la plèvre viscéral et rejoignent les hiles pulmonaires par des trajets sous-pleuraux ; les seconds suivent les axes péri-broncho vasculaires et rejoignent les hiles pulmonaires en remontant le long de l'arbre bronchique. Ces deux types de vaisseaux peuvent s'anastomoser à ce niveau ou poursuivre leur trajet séparément vers le médiastin. Les vaisseaux cheminent ensuite dans le médiastin homolatéral et rejoignent la circulation sanguine au niveau des confluent veineux de la base du cou. Parallèlement, et avec la même fréquence, ils se divisent pour rejoindre les vaisseaux lymphatiques du médiastin controlatéral. Dans le médiastin postéro-inférieur et au niveau peritrachéobronchique, ils s'anastomosent par des collatérales avec le canal thoracique et la lymphe rejoint aussi par l'intermédiaire de ce dernier la circulation sanguine.

Sur le trajet de ces vaisseaux lymphatiques sont interposés des nœuds lymphatiques qui correspondent aux stations 1 à 14 de la classification TNM. Ils forment avec les vaisseaux lymphatiques des courants anatomiques ascendants dénommés par les anatomistes « chaînes ganglionnaires ».

2.2.2. Chaînes ganglionnaires du médiastin

2.2.2.1. Médiastin inférieur

Il existe une chaîne ganglionnaire dans les ligaments triangulaires du poumon dont les nœuds lymphatiques correspondent à la station 9 (R et L). Les vaisseaux lymphatiques se drainent vers la bifurcation trachéale (station 7) ou vers le canal thoracique ou vers les nœuds lymphatiques intra-abdominaux de la région coéliquale. Les nœuds lymphatiques intertrachéobronchiques sont regroupés en quatre amas : sous-carénaire (station 7), para œsophagien (station 8) sous-bronchiques droit et gauche (station 10 L et R).

2.2.2.2. Médiastin supérieur

A droite, il existe trois chaînes ganglionnaires. La chaîne pré- ou paratrachéale droite située dans la loge de Baret est la plus importante. Elle commence souvent par un ganglion situé au bord supérieur de la bronche souche droite, sous la crosse de la veine azygos (station 10) et comporte sur son trajet vers le confluent veineux de Pirogoff droit, les stations 4R, 2R et 1. La station 4R est habituellement la plus riche en nœuds lymphatiques, certains pouvant déborder sur la moitié gauche de la face antérieure de la trachée. La chaîne trachéo-oesophagienne droite monte en arrière de la trachée, les nœuds lymphatiques le long de son trajet sont rares et sont classés dans la station 3P. La chaîne phrénique droite, située en avant de la veine cave supérieure comporte elle aussi peu de nœuds lymphatiques : ceux-ci sont classés 3A.

A gauche, il existe trois chaînes ganglionnaires que le passage antéropostérieur latéro-trachéal gauche de l'aorte a disposé de façon différente. La chaîne para-aortique comprend un ou plusieurs nœuds lymphatiques situés au niveau du ligament artériel de la crosse de l'aorte (station 5) et des nœuds lymphatiques plus inconstants plus hauts situés au niveau de la crosse (station 6). Elle s'abouche dans le confluent veineux de Pirogoff gauche mais parfois aussi dans la crosse du canal thoracique qui rejoint le confluent à ce niveau. La chaîne phrénique gauche joue un rôle plus important que son homologue droit dans le drainage de la lymphe du poumon. Les nœuds lymphatiques situés sur son trajet

sont difficiles à différencier de ceux de la chaîne para-aortique. La proximité de ces deux chaînes a pu les faire regrouper sous le terme de chaîne médiastinale antérieure gauche. Enfin, la chaîne para-trachéale gauche monte le long du nerf récurrent. Le groupe des nœuds lymphatiques situés à son origine est assez constant, situés sous la crosse de l'aorte en position sus-bronchique (station 4L). Elle s'anastomose avec la chaîne para-aortique sous la crosse de l'aorte et au niveau cervical.

2.2.3. Particularité des nœuds lymphatiques intra pulmonaires et médiastinaux

Le nombre de nœuds lymphatiques et leur taille sont très variables d'un individu à l'autre. Ils peuvent faire défaut au niveau d'un vaisseau lymphatique et être absents au niveau de la station où ils étaient censés être rencontrés.

Au niveau des chaînes ganglionnaires longeant l'axe viscéral broncho-trachéal, les nœuds lymphatiques sont surtout présents au niveau de la bifurcation trachéale. A partir d'eux, des vaisseaux lymphatiques anastomosent les chaînes entre elles, permettant le drainage de la lymphe d'un poumon vers le médiastin controlatéral. C'est aussi essentiellement à ce niveau que des vaisseaux lymphatiques collatéraux drainent la lymphe vers le canal thoracique.

Enfin, des vaisseaux lymphatiques peuvent cheminer au niveau pulmonaire sans rencontrer de nœuds lymphatiques : les premiers nœuds lymphatiques interposés sur leur trajet sont situés au niveau médiastinal et cette configuration anatomique explique le « skipping » N2. C'est notamment le cas des vaisseaux lymphatiques sous-pleuraux pour lesquels on ne trouve que rarement des ganglions sous-pleuraux.

2.2.4. Drainage lymphatique des cancers bronchiques

L'extension tumorale par les voies lymphatiques vers le médiastin obéit donc à d'importantes variations anatomiques, mais d'une façon générale les cancers du lobe inférieur droit ou gauche se drainent d'abord habituellement dans les ganglions 7 (sous carénaires), puis par ce relais dans les ganglions 4R et 2R (para-trachéaux droits). Les cancers du lobe moyen et de la lingula se drainent volontiers tant dans

les adénopathies de la région 7 que dans la région 4R (pour le lobe moyen) ou 4L (pour la lingula). Les cancers du lobe supérieur droit ou du culmen, quant à eux, se drainent préférentiellement dans la zone des ganglions 4R (pour le lobe supérieur droit) ou 4L ou 3A (pour le culmen).

2.3. Curage ganglionnaire des cancers bronchiques

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique essentiel des CBNPC et déterminant pour la stratégie thérapeutique. L'évaluation ganglionnaire est donc un temps essentiel de la chirurgie des CBNPC puisqu'elle permet de stadifier correctement la maladie. Pourtant sa réalisation varie considérablement entre les praticiens et l'impact réel du curage ganglionnaire sur le pronostic des patients fait l'objet de controverses.

2.3.1. Historique

En 1951, Cahan suggère que la pneumonectomie doit être associée à une dissection ganglionnaire pour le traitement du cancer bronchique [27]. Il rapporte pour la première fois en 1960 une série de 48 lobectomie associée à une dissection ganglionnaire régionale nommée « *radical lobectomy* » [28].

2.3.2. Des définitions et des pratiques variables

De nombreuses techniques d'évaluation ganglionnaire ont été décrites. Celles-ci varient depuis la simple biopsie de ganglions paraissant anormaux jusqu'à l'exérèse radicale en bloc de tous les tissus graisseux médiastinaux. Il n'existe pas de réel consensus sur les modalités du curage ganglionnaire et son extension.

Par ailleurs, l'absence de terminologie internationale uniformisée complique l'évaluation de l'efficacité de cette procédure. Une multitude de termes sont utilisés dans la littérature avec parfois un usage inapproprié.

Un glossaire peut être proposé [29].

- ✓ L'échantillonnage aléatoire ou *picking* ou *random sampling* consiste à prélever au hasard des ganglions dans le médiastin. Cette technique n'est pas reproductible.

- ✓ L'échantillonnage systématique ou *systematic sampling*: il consiste à extraire des ganglions du médiastin en libérant leur capsule de la graisse médiastinale avoisinante. La plèvre médiastinale est incisée et les aires ganglionnaires médiastinales sont inspectées théoriquement de 2 à 9 selon la terminologie internationale standardisée [2]. Les ganglions qui apparaissent anormaux sont prélevés. Des prélèvements ganglionnaires en routine sont en outre effectués, selon le côté, au niveau des stations 4R, 5 et 7.
- ✓ Les curages sélectifs probabilistes ou lobe-spécifiques: curages limités aux sites et chaînes ganglionnaires du médiastin habituellement concernés par le drainage de la tumeur selon sa topographie: médiastin supérieur pour les cancers du lobe supérieur, médiastin inférieur pour les cancers des lobes inférieurs. Ils concernent le plus souvent les stades précoces et reposent sur des constatations per opératoires aidées par la pratique d'examens extemporanés.
- ✓ Les curages systématiques : ils consistent en l'exérèse en bloc des chaînes ganglionnaires et de la graisse médiastinale environnante accessibles par la voie d'abord, qui est en général une thoracotomie. A droite, ils comprennent la résection de la masse cellulo-ganglionnaire paratrachéale droite (sites 2R & 4R), de la chaîne trachéo-œsophagienne (3P), de la chaîne phrénique supérieure (3A), du groupe inter-trachéobronchique ou sous-carinaire (7), des ganglions para-œsophagiens droits (8D), et du ligament triangulaire (9D). A gauche, ils concernent la chaîne pré-aorto-carotidienne (5 & 6), et comportent le curage sus-bronchique gauche et sous-aortique (4G) facilité par la section du ligament.

2.3.3. Recommandations publiées

Malgré l'absence de consensus, on peut recenser quelques recommandations.

En 1997, dans la 5^{ème} édition de la TNM, il est mentionné que le classement d'une tumeur pN0 requiert l'analyse d'au moins 6 ganglions hilaires et médiastinaux [26].

En 2005, l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) *Staging Committee* complète ces premières recommandations. Pour être qualifiée R0, la résection pulmonaire doit être associée à un curage systématique dans sa forme la plus large et la station médiastinale la plus haute ne doit pas être envahie. S'il n'est pas réalisé, un curage systématique spécifique du lobe pulmonaire concerné est possible. Pour les tumeurs des lobes supérieurs et moyens droits, le curage devrait comporter les ganglions sous carénaux, et au moins 2 des 3 stations suivantes : para trachéale supérieure, para trachéale inférieure et pré trachéale. Pour les tumeurs du lobe inférieur droit: les ganglions sous carénaux et para trachéaux inférieurs droits, et soit les ganglions para œsophagiens ou du ligament pulmonaire. Pour les tumeurs du lobe supérieur gauche, les ganglions sous carénaux, para œsophagiens, et de la chaîne médiastinale antérieure et pour les tumeurs du lobe inférieur gauche, les ganglions sous carénaux, para œsophagiens, et du ligament pulmonaire [2]. Le curage doit contenir au moins 6 ganglions, 3 hilaires ou intra pulmonaires et 3 médiastinaux dont un sous-carénaire.

En 2006, la Société Européenne de Chirurgie Cardio-thoracique a publié ses recommandations. Pour une résection complète, un curage systématique doit être réalisé. Il doit comporter la résection en bloc des ganglions médiastinaux supérieurs du côté droit (2R et 4R) avec les limites anatomiques suivantes : en haut le tronc veineux brachio-céphalique, en dedans l'aorte ascendante, en arrière l'œsophage et en bas l'artère pulmonaire. Tous les ganglions visibles en avant de la veine cave supérieure et/ou en arrière de la trachée doivent être enlevés (3a et 3p). La résection du médiastin inférieur incluant les tissus graisseux du diaphragme jusqu'à l'espace sous-carénaire est recommandée (7, 8 et 9). Pour les tumeurs gauches, l'exérèse des stations 5,6 et 4L est au minimum requise. Les stations ganglionnaires doivent être clairement identifiées sur le prélèvement du chirurgien et le ganglion médiastinal le plus haut doit être identifié. Sur le compte-rendu anatomopathologique, le nombre de ganglions envahis, leur topographie et l'intégrité ou non de la capsule ganglionnaire doivent figurer [30].

Enfin, de récentes recommandations Nord-américaines préconisent l'examen d'au moins 10 ganglions médiastinaux provenant d'au moins 3 sites différents [31].

Matériels et méthodes

3. Matériels et méthodes

3.1. Patients

Les données rétrospectives de 300 patients traités au CHU de Nantes, CRLCC Nantes Atlantique, IRCNA (Institut Régional de Cancérologie Nantes Atlantique) ont été analysées. Ces données portent sur la période de Janvier 2001 à Décembre 2004. Les patients ont été sélectionnés par interrogation de la base de données du service d'anatomopathologie.

Les critères d'éligibilité incluait :

- un diagnostic de CBNPC prouvé histologiquement
- localisé au diagnostic après un bilan d'extension comprenant au moins un scanner cervico-thoracique et une échographie abdominale
- une résection à visée curative, lobectomie ou pneumonectomie, associée à une évaluation ganglionnaire.

Les critères d'exclusion étaient :

- la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante
- un décès dans les 60 jours suivant l'intervention chirurgicale
- l'existence d'antécédents néoplasiques au diagnostic
- les tumeurs classées IIIB ou IV en postopératoire
- les histologies rares (tumeurs carcinoïdes, cylindromes).

Les paramètres clinico-pathologiques suivants ont été recueillis :

- l'âge au diagnostic
- le sexe
- le type de chirurgie
- le type histologique
- le stade T
- le nombre de ganglions examinés et leur topographie, à partir du compte-rendu anatomopathologique et du compte-rendu opératoire
- le type de curage défini selon les recommandations utilisées par l'ECOG dans l'essai 3590 (Intergroup, INT 0115). Le *Systematic Sampling* (SS) ou

échantillonnage systématique comprend l'exérèse d'au moins un ganglion 4,7 et 10 pour les tumeurs situées à droite et d'au moins un ganglion 5 ou 6 et 7 pour les tumeurs situées à gauche. Les curages ganglionnaires ne remplissant pas ces critères sont qualifiés de *Random Sampling (RS)* ou échantillonnage aléatoire.

- le nombre de ganglions envahis et leur topographie, à partir du compte-rendu anatomopathologique et du compte-rendu opératoire
- le ratio N+/N défini comme le ratio entre le nombre de ganglions envahis et le nombre de ganglions examinés
- le degré d'extension du curage au niveau médiastinal évalué par un score médiastinal défini comme la somme du nombre de stations médiastinales différentes représentées dans le curage, indépendamment du nombre de ganglions prélevés
- la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie adjuvantes.

3.2. Méthodologie statistique

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie globale (SG). Les critères secondaires sont :

- la survie sans récurrence (SSR), définie comme le délai entre la chirurgie initiale et la première récurrence locorégionale ou à distance
- la survie spécifique (SS) définie comme la survie globale amputée des décès non liés à la maladie cancéreuse. En effet, les patients atteints de CBNPC ont souvent des comorbidités importantes notamment cardiovasculaires qui peuvent être un biais statistique si l'on ne considère que les données de survie globale.

Les courbes de SSR, SG et SS ont été estimées par la méthode de Kaplan Meyer et comparées par le test du log rank. Des modèles de Cox à risque proportionnel ont également été estimés en analyse univariée pour calculer des Hazard ratio bruts (HR) et leur intervalle de confiance à 95%.

La SSR, SG et SS ont été analysées en fonction du nombre de ganglions examinés en construisant 3 groupes (1-4), (5-8), (≥ 9), en fonction du nombre de stations médiastinales examinées, du type de curage et du ratio N+/N. La méthode des

Classification And Regression Tree (CART) a été utilisée pour rechercher un seuil pronostique à ce ratio. Des analyses multivariées ont été réalisées au moyen d'un modèle de Cox.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de significativité était toujours de 5%.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée avec la version 2.8.1 du logiciel R [32].

Résultats

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des patients et des tumeurs

L'analyse porte sur 200 patients après exclusion des patients ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (n=17), décédés dans les 60 jours de l'intervention chirurgicale (n=12), ayant des antécédents néoplasiques au diagnostic (n=15), classés IIIB ou IV en postopératoire (n=32) ou présentant des histologies rares (n=20). Quatre patients ont été perdus de vue.

La population finale comprend 162 hommes et 38 femmes avec un âge médian au diagnostic de 62 ans (36 à 86 ans). L'histologie est répartie en 101 carcinomes épidermoïdes (50.5%), 77 adénocarcinomes (38,5%). Le traitement chirurgical consiste en une pneumonectomie (31%) ou lobectomie/bilobectomie (69%).

Le stade pTNM est réparti en 48.5% de stade I, 30.5% de stade II et 21% de stade III. L'envahissement ganglionnaire était classé pN0 pour 111 patients (55.5%), pN1 pour 56 patients (28%) et pN2 pour 33 patients (16.5%). Parmi les 33 patients pN2, 20 (61.0%) avaient un seul ganglion médiastinal envahi, 3 (9.0%) avaient plusieurs ganglions de la même station médiastinale envahis et 10 (30.0%) avaient plusieurs niveaux N2 envahis. Parmi ces patients, 6 avaient un envahissement N2 sans envahissement N1 correspondant à un taux de *skip* métastases de 18%.

Treize patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante (6.5%) et 10 une radiothérapie complémentaire (5%) (Tableau 3).

4.2. Caractéristiques de l'évaluation ganglionnaire

Le nombre médian de ganglions examinés est de 7 (1 à 34). Il est statistiquement plus élevé lors des pneumonectomies (nombre médian = 10) que lors des lobectomies (nombre médian = 6), ($p < 0.0001$). On ne note pas de différence statistiquement significative du nombre de ganglions examinés selon le sexe, le côté de la tumeur ou l'histologie. Trois sous groupes ont été constitués selon le nombre des ganglions examinés : 0 à 4 ganglions, 5 à 8 ganglions, et plus de 9 ganglions

examinés avec respectivement 53 patients (26.6%), 69 patients (34.5%), 78 patients (39%).

Le nombre de stations médiastinales différentes présentes dans le curage a été étudié afin de rendre compte de l'extension des curages.

La médiane est 2 (0 à 7 stations médiastinales différentes examinées). Quatre sous groupes ont été constitués : aucune station médiastinale (n= 43), 1 à 2 stations (n= 86), 3 à 4 stations (n=60), et plus de 5 stations (n=11). Les 43 patients qui n'ont eu aucun ganglion médiastinal examiné correspondent à des tumeurs classées en majorité pN0 (84% de ces patients).

Le nombre moyen de stations médiastinales examinées est statistiquement plus élevé pour les tumeurs situées à gauche (2.25 versus 1.76, $p<0.05$) et lors des pneumonectomies (2.88 versus 1.56, $p<0.05$). On ne note pas de différence statistiquement significative selon le sexe ou l'histologie.

L'évaluation ganglionnaire correspond à un *Random sampling* pour 131 patients (65.5%) et à un *Systematic Sampling* pour 69 patients (34.5%) selon les recommandations de l'ECOG.

Un envahissement ganglionnaire est retrouvé chez 89 patients avec en moyenne 3 ganglions envahis. Le ratio moyen N+/N (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés) est de 14% (4.7%-100%) (Tableau 4).

Tableau 3: Caractéristiques anatomo-cliniques des patients (n=200).

		Nombre	(%)
Age	Médiane Distribution	62 ans 36 à 86	
Sexe	Femme Homme	38 162	(19.0) (81.0)
Chirurgie	Pneumonectomie ✓ Droite ✓ Gauche Lobectomie ✓ Droite ✓ Gauche Bilobectomie	62 26 36 125 65 60 13	(31.0) (13.0) (18.0) (62.5) (32.5) (30.0) (6.5)
Latéralité	Droit Gauche	104 96	(52.0) (48.0)
Histologie	Adénocarcinome Carcinome Epidermoïde Autres	77 101 22	(38.5) (50.5) (11.0)
Stade pT	T1 T2 T3	48 123 29	(24.0) (61.5) (14.5)
Stade pN	N0 N1 N2	111 56 33	(55.5) (28.0) (16.5)
Stades	I Ia Ib II IIa IIb IIIa	97 34 63 61 9 52 42	(48.5) (17.0) (31.5) (30.5) (4.5) (26.0) (21.0)
Traitements Adjuvants	Chimiothérapie Radiothérapie	13 10	(6.5) (5.0)

Tableau 4: Caractéristiques de l'évaluation ganglionnaire.

	Nombre	(%)
Nombre de ganglions examinés		
Médiane	7	
✓ 0 à 4 ganglions examinés	53	(26.5)
✓ 5 à 8 ganglions examinés	69	(34.5)
✓ ≥9 ganglions examinés	78	(39.0)
Nombre de stations médiastinales examinées		
Médiane	2	
✓ 0 stations médiastinales	43	(21.5)
✓ 1 à 2 stations médiastinales	86	(43.0)
✓ 3 à 4 stations médiastinales	60	(30.0)
✓ ≥5 stations médiastinales	11	(5.5)
Type de curage selon l'ECOG		
<i>Random Sampling</i>	131	(65.5)
<i>Systematic Sampling</i>	69	(34.5)
Nombre de ganglions envahis chez pN+		
Moyenne	3	
✓ 0	111	(55.5)
✓ 1 à 3	69	(34.5)
✓ ≥4	20	(10.0)
pN		
✓ pN0	111	(55.5)
✓ pN1	56	(28.0)
✓ pN2	33	(16.5)

4.3. Survie sans récurrence, globale et spécifique de la cohorte

Avec un suivi médian de 33 mois, les chiffres disponibles sur l'ensemble de la cohorte sont les chiffres de survie à 3 ans (Tableau 5).

Tableau 5: Taux de survie à 3 ans de la population globale.

	Population globale	IC à 95%
SSR	47,1%	[33,7-65,9]
SG	52,3%	[38,5-71,0]
SS	65,9%	[57,0-76,3]

En analyse univariée, les éléments significatifs sur le plan statistique sur la SSR, la SG et la SS sont :

- le stade TNM ($p < 0.005$) (Tableau 6)
- le pN ($p < 0.005$)
- le type de résection chirurgicale ($p < 0.005$) (Tableau 7, Figure 5-7).

Tableau 6: Taux de survie à 3 ans de la population globale selon le stade TNM.

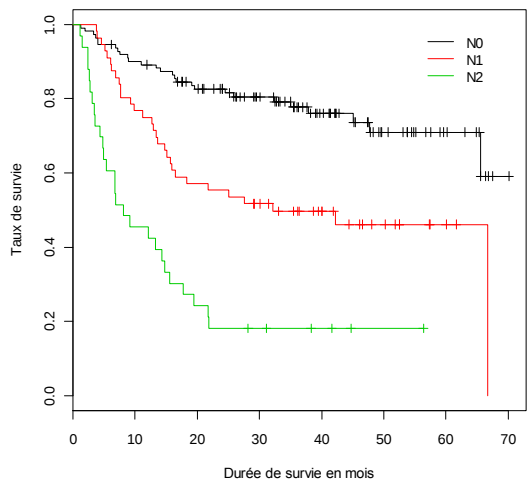
	Stade I	Stade II	Stade III
SSR	78.1%	40.9%	22.9%
SG	81.6%	50.4%	27.2%
SS	88.6%	53.3%	32.5%

En revanche, dans cette série de patient, le sexe, l'âge, la latéralité et le type histologique n'apparaissent pas significatif (Tableau 7).

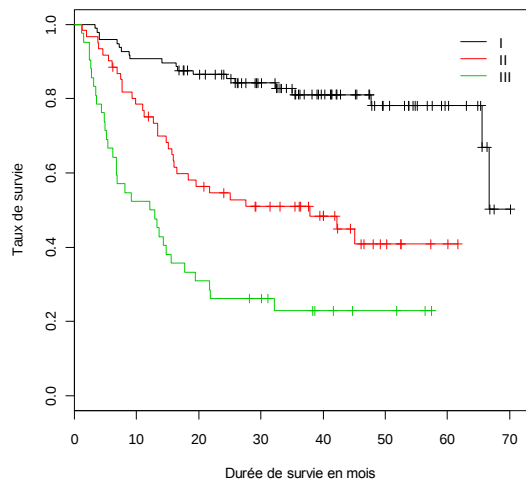
Tableau 7: Analyse univariée de la survie dans la population globale.

Population globale	n	Survie sans récurrence			Survie spécifique			Survie globale		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age										
< 70 ¹	142	1			1			1		
≥ 70	58	1,29	[0,81-2,06]	0,286	0,96	[0,51-1,80]	0,893	1,09	[0,63-1,88]	0,762
Sexe										
Femmes ¹	39	1			1			1		
Hommes	161	0,965	[0,54-1,74]	0,905	1,06	[0,53-2,13]	0,859	1,30	[0,68-2,48]	0,433
pN										
N0 ¹	111	1		1,71 10⁻¹¹ ***	1		7,40 10⁻⁸ ***	1		2,24 10⁻⁹ ***
N1	56	2,61	[1,55-4,40]	3,1 10⁻⁴ ***	3,79	[1,87-7,72]	2,3 10⁻⁴ ***	2,86	[1,56-5,23]	6,8 10⁻⁴ ***
N2	33	7,10	[4,11-12,2]	1,9 10⁻¹² ***	8,66	[4,14-18,1]	1 10⁻³ ***	7,44	[3,99-13,9]	2,8 10⁻¹⁰ ***
Stade										
I ¹	97	1		9,75 10⁻¹¹ ***	1		4,78 10⁻⁸ ***	1		2,18 10⁻⁹ ***
II	61	3,54	[1,99-6,32]	1,8 10⁻⁵ ***	7,02	[2,84-17,3]	2,4 10⁻⁵ ***	3,90	[1,99-7,68]	7,9 10⁻⁵ ***
III	42	7,53	[4,20-13,5]	1,1 10⁻¹¹ ***	4,37	[5,82-35,5]	7,4 10⁻⁹ ***	8,77	[4,46-17,2]	2,9 10⁻¹⁰ ***
Côté										
Gauche ¹	96	1			1			1		
Droit	104	1,01	[0,66-1,55]	0,975	1,08	[0,62-1,87]	0,786	1,11	[0,69-1,81]	0,660
Histologie										
Non adénocarcinome ¹	124	1			1			1		
Adénocarcinome	76	0,999	[0,64-1,56]	0,996	0,77	[0,43-1,40]	0,397	0,92	[0,55-1,53]	0,744
Chirurgie										
Bi /Lobectomie ¹	138	1			1			1		
Pneumonectomie	62	2,03	[1,31-3,14]	0,0016 ***	2,98	[1,72-5,17]	0,000103 ***	2,11	[1,30-3,44]	0,00261 **
¹ Modalité de référence										
*** variable significative au seuil 5%										

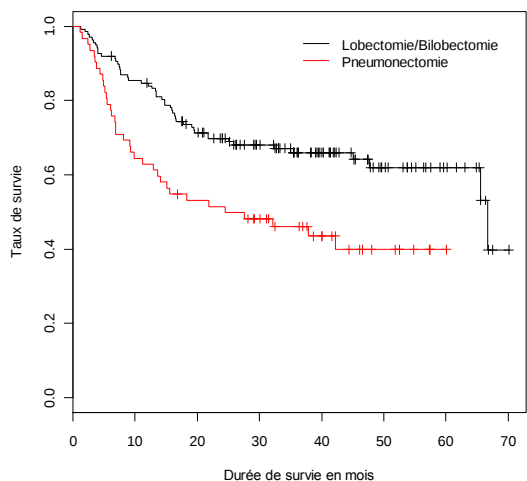
Figure 5 : Survie sans récurrence de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.



Selon le pN

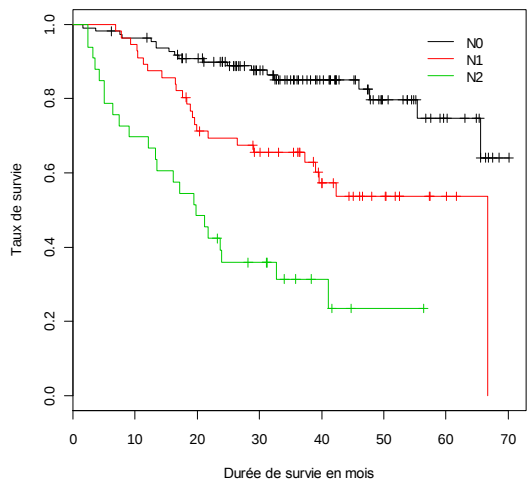


Selon le stade

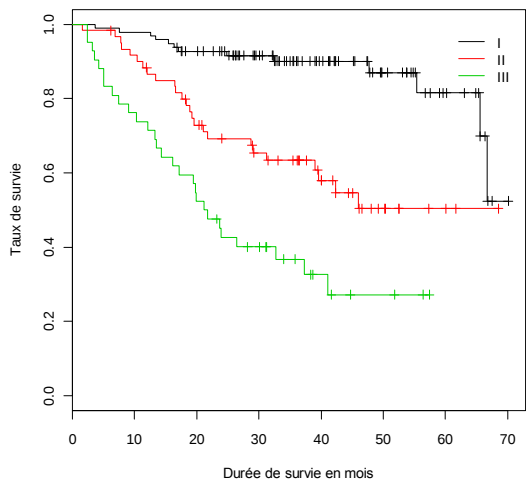


Selon la chirurgie

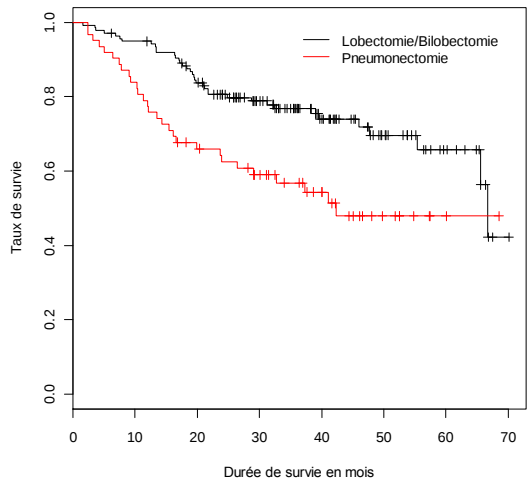
Figure 6: Survie globale de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.



Selon le pN

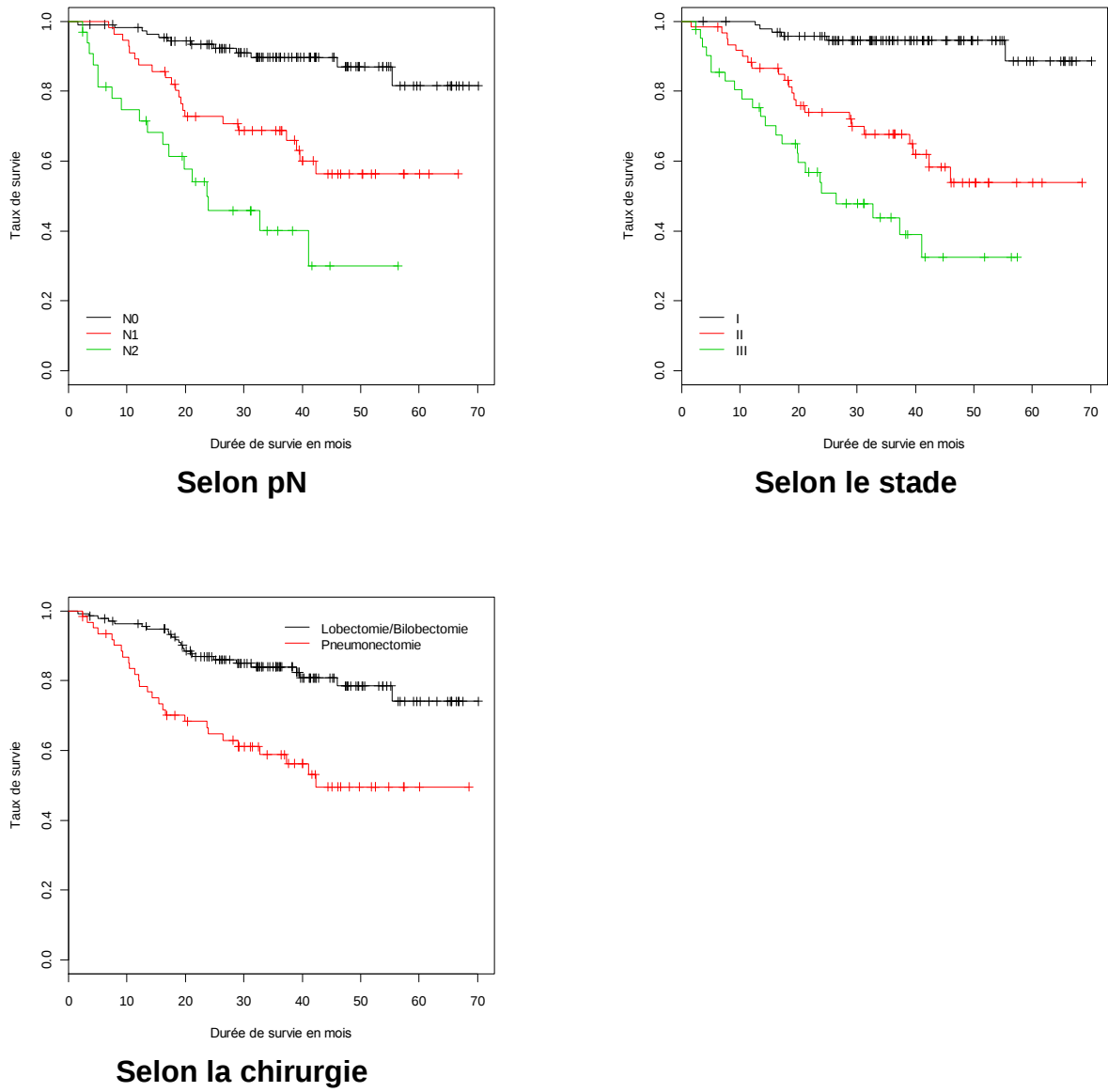


Selon le stade



Selon la chirurgie

Figure 7: Survie spécifique de la population globale selon le pN, le stade, la chirurgie.



4.4. Nouveaux facteurs pronostiques

4.4.1. Nombre de ganglions examinés

Les patients ont été divisés en 3 groupes selon le nombre de ganglions examinés par l'anatomopathologiste sur la pièce opératoire : groupe 1 (0 à 4 ganglions), groupe 2 (5 à 8 ganglions) et groupe 3 (>9 ganglions).

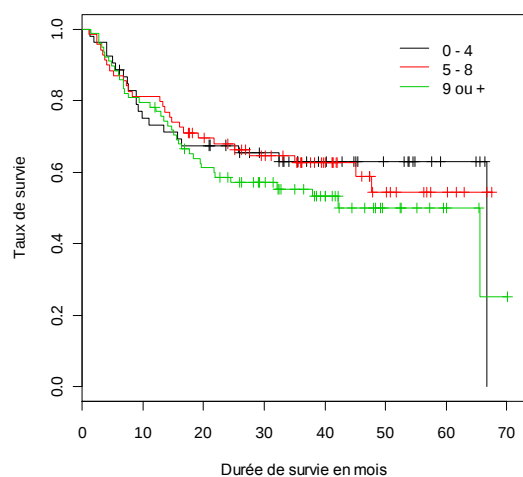
4.4.1.1. Population Globale

Dans la population globale, le nombre de ganglion examiné n'apparaît pas comme un facteur pronostique en SSR, SG, et SS (Figure 8).

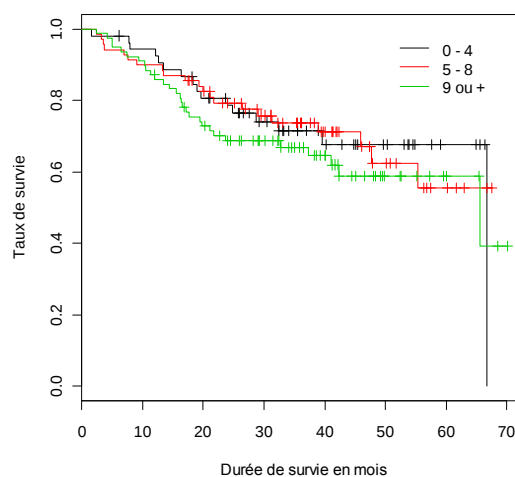
4.4.1.2. Stade I

Dans le sous groupe des stades I, le nombre de ganglion examiné n'apparaît pas comme un facteur pronostique en SSR, SG, et SS (Figure 9).

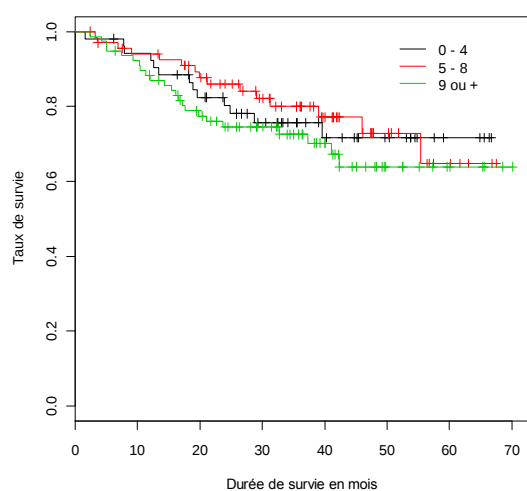
Figure 8: Survie de la population globale en fonction du nombre de ganglions examinés.



Survie sans récurrence

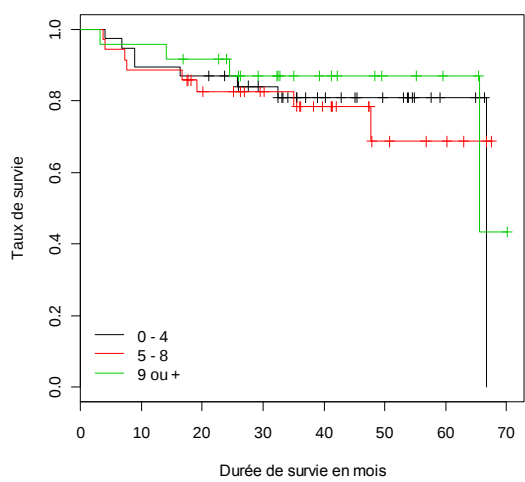


Survie globale

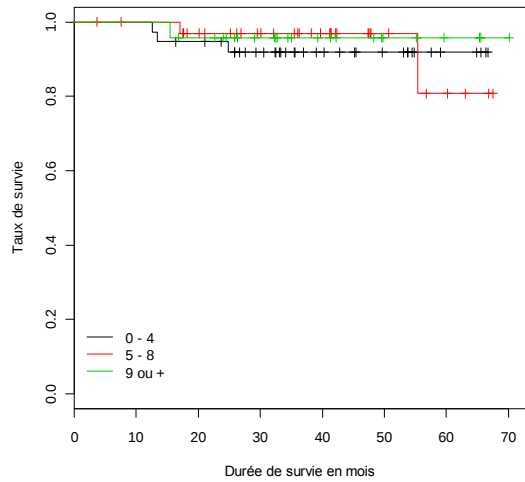


Survie spécifique

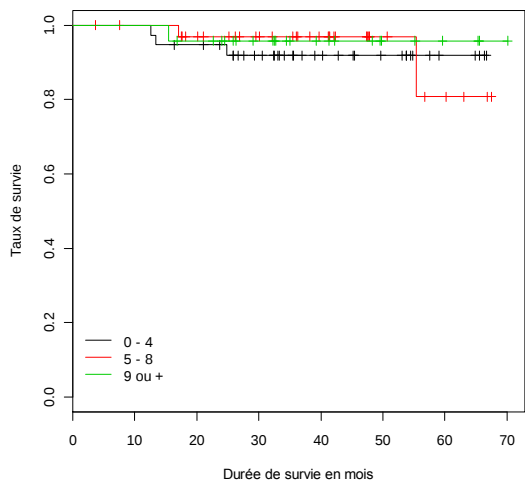
Figure 9: Survie des CBNPC stade I en fonction du nombre de ganglions examinés.



Survie sans récurrence



Survie globale



Survie spécifique

4.4.1.3. Stade II

Pour les patients opérés d'un CBNPC de stade II, le nombre de ganglions examinés est un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée. Un nombre de ganglions examinés <5 a un impact négatif en terme de SSR (HR 0.14 ; 95% IC, 0.05-0.37; $p < 0.00001$), de SG (HR 0.30 ; 95% IC, 0.11-0.83; $p < 0.05$), et de SS (HR 0.26 ; 95% IC, 0.09-0.75; $p < 0.05$) (Tableau 8, Figure 10).

Tableau 8: Taux de survie à 3 ans dans le groupe des CBNPC stades II selon le nombre de ganglions examinés.

Survie à 3ans (%)	N<5	$5 \leq N < 9$	$9 \geq N$	p
SSR	9.52	46.8	49.1	$5.37 \cdot 10^{-05}$
SG	14.0	47.4	63.3	0.0191
SS	14.0	50.3	68.8	0.0062

N= nombre de ganglions examinés

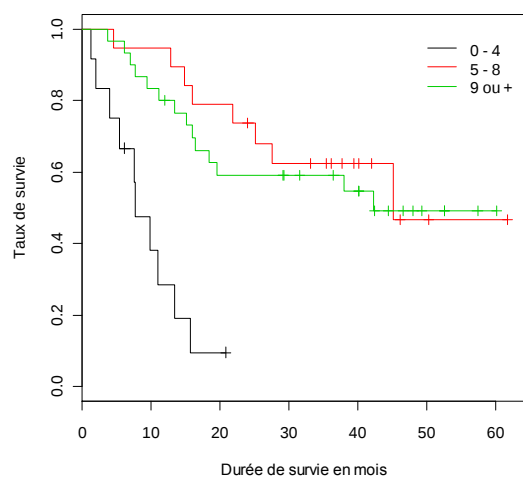
Les patients opérés d'un CBNPC stade II avec moins de 5 ganglions examinés ont un moins bon pronostic et se comportent comme les patients ayant un CBNPC de stade III (Tableau 9).

Tableau 9: Médianes de survie des CBNPC stade II et moins de 5 ganglions examinés et des stades III.

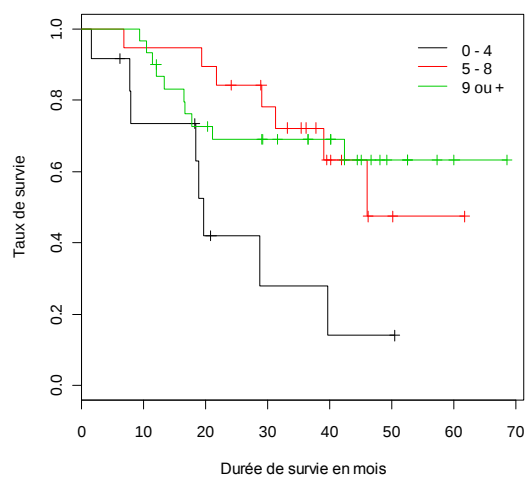
	Stade II et <5 ganglions	Stade III
SSR	7.62 mois	12.55 mois
SG	19.6 mois	21.4 mois
SS	19.6 mois	26.5 mois

Ces données sont confirmées en analyse multivariée après ajustement sur le sexe, l'histologie et le pN (Tableau 10).

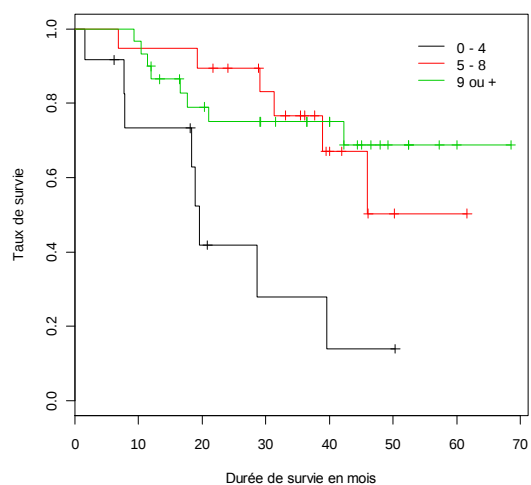
Figure 10 : Survie des CBNPC stades II en fonction du nombre de ganglions examinés.



Survie sans récursive



Survie globale



Survie spécifique

Tableau 10: Analyse multivariée de la survie pour les CBNPC stade II.

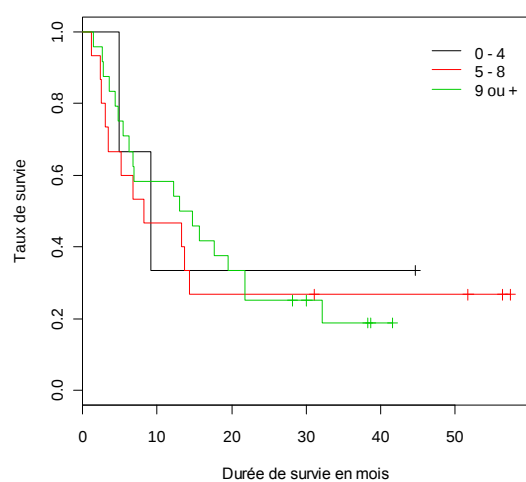
Stade II	Survie sans récurrence			Survie spécifique			Survie globale		
	HR ²	IC 95% ²	p ²	HR ²	IC 95% ²	p ²	HR ²	IC 95% ²	p ²
Sexe									
Femmes ¹	1			1			1		
Hommes	1,00	[0,33-3,02]	1	1,24	[0,35-4,46]	0,74	1,54	[0,44-5,38]	0,50
Ganglions									
0 - 4 ¹	1			1			1		
5 - 8	0,11	[0,04-0,33]	7,8 10⁻⁵ *	0,21	[0,07-0,64]	0,0058 *	0,25	[0,09-0,72]	0,01 *
≥ 9	0,14	[0,05-0,35]	5,3 10⁻⁵ *	0,19	[0,07-0,53]	0,0016 *	0,25	[0,09-0,66]	0,0053 *
Histologie									
Non épidermoïde ¹	1			1			1		
Epidermoïde	0,61	[0,27-1,35]	0,22	0,39	[0,16-0,94]	0,037 *	0,41	[0,18-0,95]	0,060
pN									
N0 ¹	1			1			1		
N+	1,41	[0,56-3,52]	0,470	1,06	[0,37-3,01]	0,920	0,95	[0,36-2,54]	0,920

¹ Modalité de référence ; ² ajusté sur le sexe, l'histologie et le pN, * résultats significatifs au seuil 5%

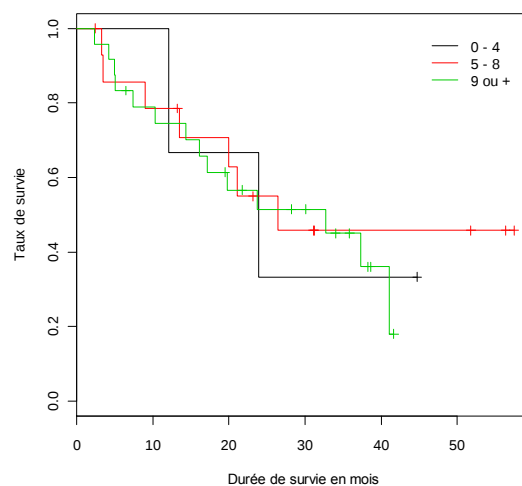
4.4.1.4. Stade III

Dans le sous groupe des CBNPC stade III, le nombre de ganglion examiné n'apparaît pas comme un facteur pronostique en SSR, SG, et SS (Figure 11).

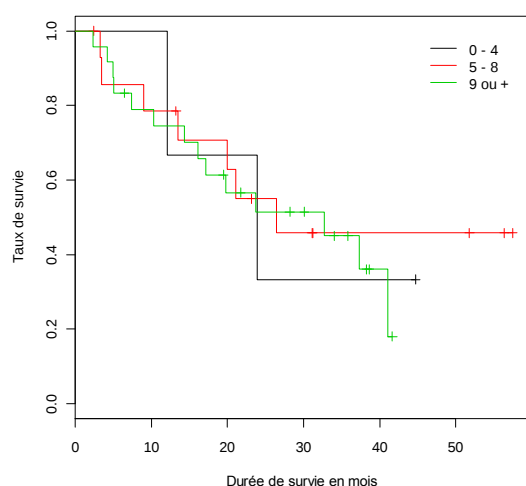
Figure 11: Survie des CBNPC stades III en fonction du nombre de ganglions examinés.



Survie sans récurrence



Survie globale



Survie spécifique

Le nombre de ganglions examinés a un impact pronostique pour les CBNPC opérés de stade II. Ce paramètre n'est pas significatif pour les stades I et les stades III. Pour les stades II opérés, un nombre de ganglions prélevés < 5 est un facteur de mauvais pronostic.

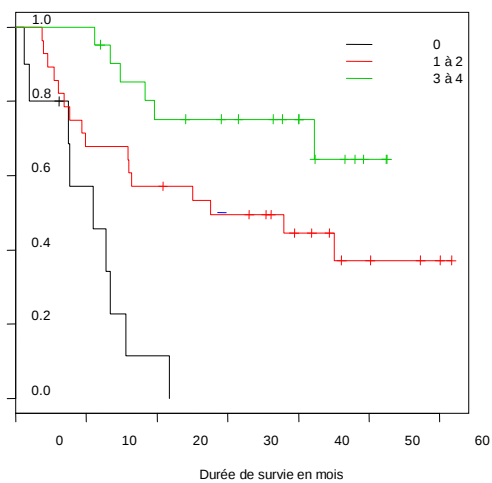
4.4.2. Nombre de stations médiastinales différentes examinées

Le degré d'extension du curage au niveau médiastinal a été évalué par un score médiastinal défini comme la somme du nombre de stations médiastinales différentes représentées dans le curage, indépendamment du nombre de ganglions prélevés. Trois sous groupes ont été constitués : aucune station médiastinale examinée, 1 à 2 stations et 3 à 4 stations.

Dans la population globale, le nombre de stations médiastinales différentes examinées n'est pas un facteur pronostique. Il en est de même pour le sous-groupe des CBNPC de stade I et III.

Pour les patients de stade II, le nombre de stations médiastinales examinées est un facteur pronostique en SSR. Les patients ayant 1 à 2 stations examinées ou 3 à 4 stations examinées ont un meilleur pronostic que ceux qui n'ont eu aucune station médiastinale évaluée : (groupe 1-2 : HR 0.26 ; 95% IC, 0.11-0.62 ; $p < 0.005$) ou groupe 3-4 (HR 0.10 ; 95% IC, 0.03-0.30, $p < 0.0001$) (Figure 12). Ces données ne sont pas confirmées en termes de SG, SS.

Figure 12 : Survie sans récurrence des stades II selon le nombre de stations médiastinales examinées.



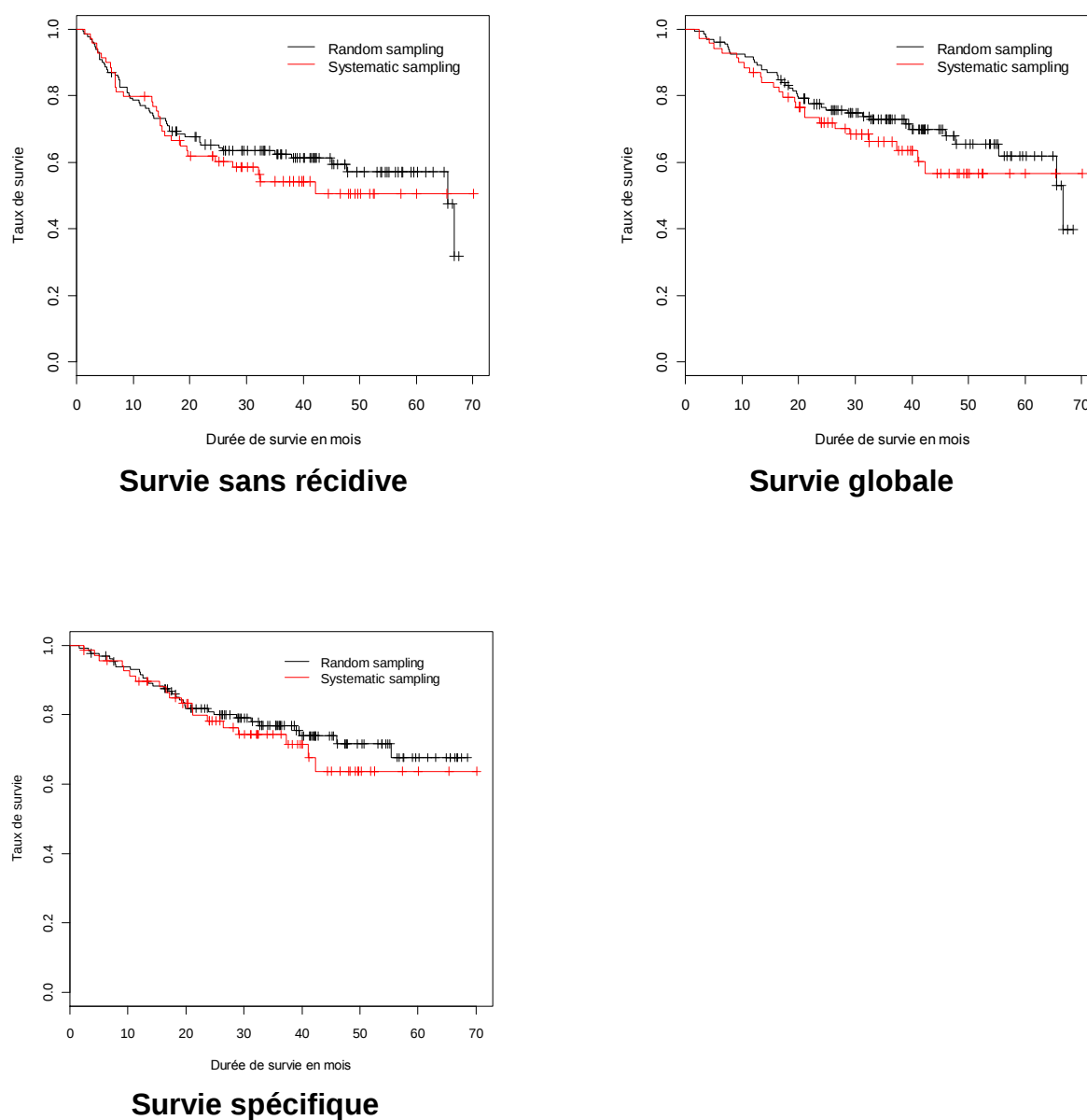
Survie sans récurrence

4.4.3. Type de curage

On ne met pas en évidence de différence en termes de SSR, SG ou SS selon que le curage réalisé peut être qualifié de *Systematic Sampling* ou *Random Sampling* selon l'ECOG, dans la population globale ou dans les sous groupes stade I, II ou III (Figure 13).

Le type de curage n'est pas un nouveau facteur pronostique utilisable dans notre population.

Figure 13: Survie de la population globale en fonction du type de curage



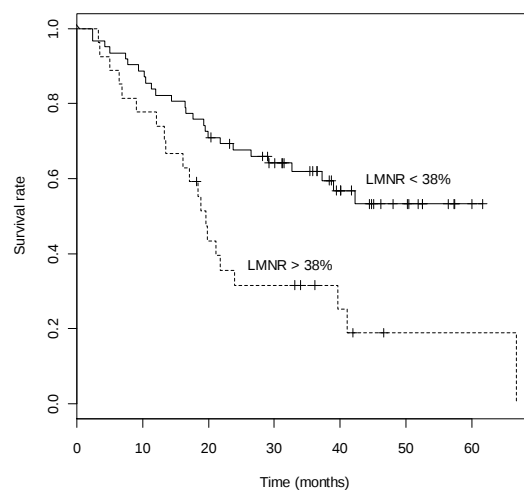
4.4.4. Ratio N+/N

Pour le sous groupe des patients N+ l'impact pronostique du ratio N+/N a été étudié. La méthode des *Classification And Regression Tree (CART)* a été utilisée pour rechercher un seuil pronostique à ce ratio : un ratio seuil de 38% a été établi comme le plus discriminant en termes de survie.

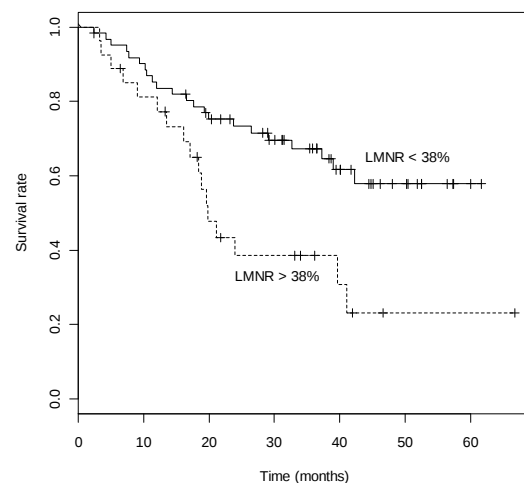
En analyse univariée, le ratio N+/N est un facteur pronostique en SSR, SS et SG. (Figure 14)

En analyse multivariée, après ajustement sur le pT, le pN et l'histologie, le ratio N+/N conserve une influence significative indépendante sur la SSR, SS et SG (Tableau 11).

Figure 14 : Courbes de survie de la population N+ en fonction du ratio ganglionnaire. LMNR = Ratio N+/N



Survie globale



Survie spécifique

Tableau 11: Analyse multivariée de la survie dans la population des CBNPC N+.

	Survie sans récurrence			Survie spécifique			Survie globale		
Population N+	HR ²	IC 95% ²	p ²	HR ²	IC 95% ²	p ²	HR ²	IC 95% ²	p ²
Ratio < 38% ¹ > 38%	1 2,06	[1,09-3,90]	0,0267 *	1 2,00	[1,02-3,90]	0,0432 *	1 1,88	[1,02-3,47]	0,0434 *
Histologie Non épidermoïde ¹ Epidermoïde	1 0,73	[0,37-1,45]	0,368	1 0,57	[0,28-1,13]	0,104	1 0,55	[0,29-1,04]	0,0639
pT T1, T2 ¹ T3	1 2,59	[1,22-5,49]	0,0130 *	1 1,94	[0,90-4,20]	0,0921	1 1,54	[0,73-3,26]	0,257
pN N1 ¹ N2	1 1,94	[1,05-3,59]	0,0348 *	1 1,45	[0,74-2,83]	0,283	1 1,75	[0,95-3,22]	0,0726
¹ Modalité de référence ; ² ajusté ; * résultat significatif									

Discussion

5. Discussion

5.1. Données de la littérature

5.1.1. Impact pronostique du nombre de ganglions examinés

Plusieurs études ont évalué l'impact pronostique du nombre de ganglions examinés pour les CBNPC opérés à visée curative.

En 1999 Sawyer et coll., sont les premiers à montrer l'impact pronostique du nombre de ganglions examinés [33]. Cette étude rétrospective regroupe 370 CBNPC stade I, opérés avec curage complet hilair et médiastinal et sans traitement adjuvant associé. Le nombre médian de ganglions examinés était 23: ganglions N1 (médiane = 10), ganglions N1 hilair ou interlobaire (médiane = 3), ganglions N1 lobaire ou segmentaire (médiane = 7), ganglions N2 (médiane = 12), ganglions N2 médiastinaux supérieurs (médiane = 5) et ganglions N2 médiastinaux inférieurs (médiane = 7). Dans cette série, un nombre de ganglions examinés inférieur à 15 est un facteur pronostique péjoratif en analyse univariée et multivariée en termes de survie sans rechute locale ($p=0.002$) et SG ($p=0.001$).

En 2003, Gajra et coll. ont réalisé une étude similaire sur une population de 470 CBNPC, stade I [34]. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : âge médian 59.3 ans, homme/femme (59.3%/40.7%), adénocarcinome (59.7%)/carcinome épidermoïde (20.6%)/carcinome à grandes cellules (14.7%). La chirurgie était majoritairement une lobectomie (86.2%) mais 6.3% des patients ont une résection de type *wedge*. Le curage était réalisé selon les recommandations de l'ECOG: le *Systematic Sampling* ou échantillonnage systématique comprenait l'exérèse d'au moins un ganglion 4,7 et 10 pour les tumeurs situées à droite et au moins un ganglion 5 ou 6 et 7 pour les tumeurs situées à gauche ($n= 196$ soit 44.3%). Les curages ganglionnaires ne remplissant pas ces critères étaient qualifiés de *Random Sampling* ou échantillonnage aléatoire ($n= 246$ soit 55.5%). Le nombre médian de ganglions examinés était 6 avec la répartition suivante : [0-3] $n=118$; [4-6] $n= 124$; [7-9] $n= 97$; [>9] $n=103$. Le nombre de stations médiastinales différentes examinées lors du curage était : [0] $n=164$; [1-2] $n=122$; [2-4] $n=118$; [>4] $n=38$. .

Les auteurs concluent qu'un nombre de ganglions inférieurs à 6 et moins de 3 stations médiastinales différentes sont des facteurs de mauvais pronostic en termes de SSR et SG (Figure 15).

La série publiée en 2005 par l'équipe de Ludwig et coll. porte sur un plus large effectif de 16 800 CBNPC de stade I, enregistrés dans la base de données *Surveillance Epidemiology and End Result (SEER)* entre 1990 et 2000 [35]. L'histologie était pour 28% un carcinome épidermoïde et pour 56% un adénocarcinome. Environ 6% des patients avaient reçu une radiothérapie adjuvante. Par rapport au groupe de référence [0 à 4 ganglions], l'augmentation du nombre de ganglions examiné entraîne un bénéfice en survie globale : [5-8 ganglions] (HR 0.90 ; 95% IC, 0.84-0.97) ; [9-12 ganglions] (HR 0.86 ; 95% IC, 0.79-0.95) ; [13-16 ganglions] (HR 0.78 ; 95% IC, 0.68-0.90). Le bénéfice maximal est obtenu pour le groupe ayant 10 à 11 ganglions examinés, et l'examen de plus de 16 ganglions ne semble pas améliorer la survie globale. Les auteurs recommandent donc un nombre optimal de ganglions dans les curages de 11 à 16 ganglions.

L'analyse de cette même base de données sur 24 273 CBNPC stade I entre 1992 et 2002 a été publiée en 2009 [36]. Le bénéfice maximal en survie globale est retrouvé pour le groupe 11 à 16 ganglions.

Le même type d'analyse a été publiée à partir de la base de données *California Cancer Registry* [37]. L'analyse rétrospective porte sur 2545 CBNPC stade I, traités par lobectomie entre 1999 et 2003. En analyse multivariée, le nombre de ganglions examinés est un facteur pronostic favorable en SS ($p=0.0001$) et SG ($p=0.0095$) après ajustement sur l'âge, le sexe, l'histologie et le grade. Le bénéfice maximal est obtenu pour le groupe 11 à 15 ganglions : HR 0.52 ; 95% IC, 0.36-0.75) en SG, le groupe de référence étant celui qui n'a eu aucun ganglion examiné.

Ces analyses de bases de données partagent les mêmes limites. Le curage ganglionnaire n'était pas standardisé, les patients ayant été traités dans de nombreuses institutions différentes. Le type de résection (R0, R1, R2), les thérapeutiques complémentaires (chimiothérapie/radiothérapie), la réalisation d'une médiastinoscopie préopératoire ou le niveau anatomique des ganglions examinés ne sont pas connus.

Une équipe italienne a étudié ce paramètre sur une population de CBNPC de stade I à III [38]. Cette équipe a étudié l'impact pronostique du nombre de ganglions examinés et du ratio de nombre de ganglions envahis sur prélevés (N+/N) dans une population de 415 CBNPC (stade I n=223 ; stade II n=68 ; stade IIIA n=104) traités par chirurgie (lobectomie/pneumonectomie) et curage ganglionnaire radical selon la technique de Cahan et révisée par Martini et Naruke [27, 39]. Parmi eux, 42 ont reçu un traitement adjuvant. 361 patients ont finalement été analysés en multivarié. Un nombre de ganglions examinés supérieur à 10 entraîne un bénéfice statistiquement significatif en SSR ($p=0.0005$) et SG ($p=0.02$). La différence n'est pas significative en SS. Parmi les patients N+, un ratio N+/N inférieurs à 9% est un facteur pronostique indépendant en SSR (HR 2.30 ; 95% IC, 1.38-3.83 ; $p=0.001$), en SS (HR 2.17 ; 95% IC, 1.22-3.86 ; $p=0.009$) et en survie globale (HR 2.02 ; 95% IC, 1.17-3.49 ; $p=0.01$).

Figure 15: Survie selon le nombre de ganglions examinés dans l'étude de Gajra et coll. [34]

Survie sans récidive

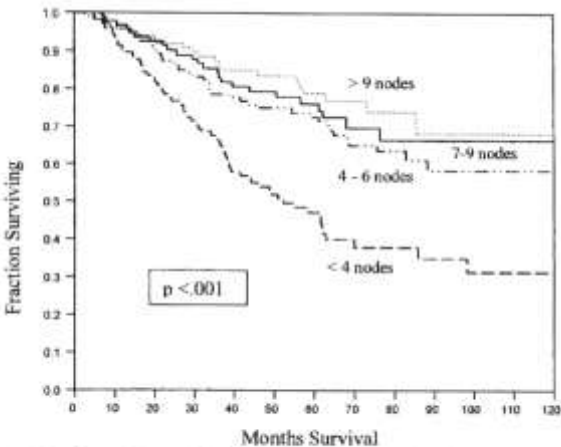


Fig 2. Disease-free survival with total number of lymph nodes assessed (by quartiles).

Survie globale

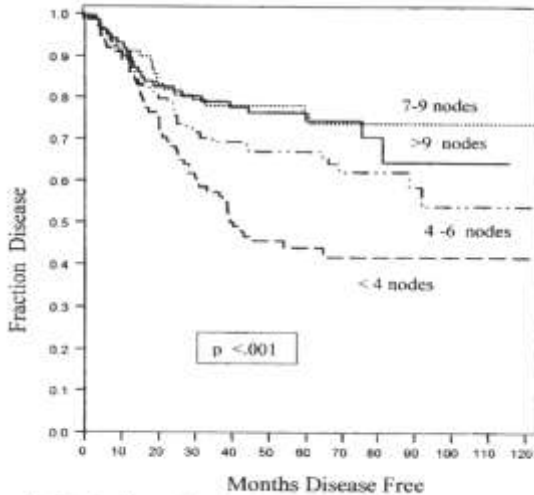


Fig 3. Overall survival with total number of lymph nodes assessed.

Survie sans récidive

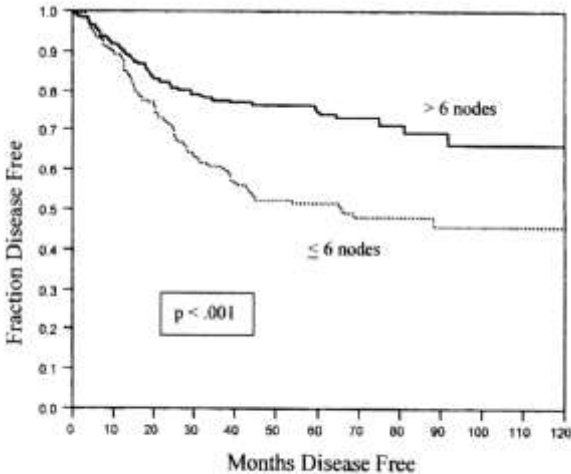


Fig 4. Disease-free survival with total number of lymph nodes assessed.

Tableau 12: Etudes ayant montré un bénéfice de survie selon le nombre de ganglions examinés.

Auteur	Année	Effectif	Stades	Nombre de ganglions recommandés
Sawyer [33]	1999	370	I	>15
Wu [40]	2002	471	I à IIIA	Nombre non précisé
Gajra [34]	2003	442	I	>6 et 3 stations médiastinales différentes
Ludwig [35]	2005	16800	I	11 à 16
Doddoli [41]	2005	465	I	>10 et 2 stations médiastinales différentes
Inglé [42]	2008	98	IA	>3
Ou [37]	2008	2545	I	11 à 15
Varlotto [36]	2009	24273	I	11 à 16
Bria [38]	2009	415	I à IIIA	>10

5.1.2. Impact pronostique de l'extension du curage

5.1.2.1. Etudes non randomisées

Keller et coll. ont montré un bénéfice en survie du curage ganglionnaire radical pour les patients N+ [43]. Cette étude non randomisée a inclus 373 patients opérés par 102 chirurgiens différents, 187 ont subi un échantillonnage et 186 un curage radical. Les caractéristiques des 2 groupes étaient bien équilibrées avec néanmoins une proportion de femme plus élevée dans le groupe « curage ». La médiane de survie globale est de 57.5 mois pour les patients du groupe « curage » et de 29.2 mois pour le groupe « échantillonnage » (Tableau 13). L'analyse multifactorielle identifie la technique d'évaluation ganglionnaire comme un facteur pronostique indépendant au bénéfice du curage. (HR 1.502 ; IC 95%, 1.139-1180 ; p=0.004). Ce bénéfice est présent aussi bien pour les malades N1 ou N2, par contre il paraît limité aux malades atteints d'un cancer du côté droit. La SSR est identique selon le type d'évaluation ganglionnaire sur l'ensemble de la cohorte. Ils ne montrent pas de supériorité du curage radical pour la stadification de la maladie : groupe échantillonnage (40% pN1, 60% pN2), groupe curage radical (41% pN1, 59% pN2). Le curage radical permet en revanche d'identifier plus de N2 multiples (plusieurs niveaux stations N2 envahies), 30% contre 12% (p=0.001).

Tableau 13: Médiane de survie globale en fonction du type d'évaluation ganglionnaire [43].

	Echantillonnage	Curage	p
Total	29.2%	57.5%	0.004
N1	45.2%	66.4%	0.048
N2	22.2%	38.2%	0.035
Poumon droit	24.5%	66.4%	0.001
Poumon gauche	42.8%	35.9%	NS

L'étude rétrospective de Doddoli et coll. a porté sur 465 CBNPC opérés et classé pN0 [41]. Le nombre médian de ganglions enlevés était 10 et le nombre médian de stations médiastinales de 2. Les patients avec plus de 10 ganglions prélevé et au moins 2 stations médiastinales différentes étaient considéré comme ayant subi un curage radical (n=207) et les autres un échantillonnage (n= 258). Le

choix du type de curage était à l'initiative du chirurgien. La survie à 5 ans est de 59% dans le groupe échantillonnage et de 64% dans le groupe curage. En analyse multivariée, le curage ganglionnaire était un facteur pronostique favorable (HR 1.43 ; 95% IC, 1.00-2.04; $p=0.048$).

Une équipe suisse a comparé les survies d'une population de 100 CBNPC T1-3, N0-N1 clinique, divisés en 2 groupes selon que le curage avait comporté l'exérèse de tous les tissus lymphatiques des stations [2-4] et [7-9] pour les tumeurs droites ou [4-9] pour les tumeurs gauches (groupe curage radical, $n=50$), ou l'exérèse d'un ganglion ou plus de ces mêmes stations (groupe échantillonnage, $n=50$) [44]. Dans cette étude non randomisée, le chirurgien optait pour une technique au début de l'étude et conservait cette technique tout au long de l'étude. Avec 89 mois de suivi, les survies ne sont pas statistiquement différentes entre les 2 groupes mais la SSR des patients stades I est supérieure dans le groupe curage radical (60.2 mois ± 7 vs 44.8 mois ± 8 , $p<0.03$). Le taux de récurrence locale est plus élevé après échantillonnage pour les stades I (12.5% vs 45%, $p=0.02$) et pour les patients pN0/N1 vs les patients pN2 (46% vs 13%, $p=0.004$). Le curage radical semble donc améliorer le contrôle local.

En 2003, Gajra et coll. ont publié une étude rétrospective de 442 patients opérés d'un CBNPC stade I [34]. Ils ont analysé les données de survie en fonction des différentes techniques de curage : *systematic sampling* (exérèse d'au moins un ganglion 4, 7, 10 à droite ou 5 ou 6 et 7 à gauche), *mediastinal lymph node dissection (MLND)* (exérèse de tous les ganglions), *random sampling (RS)* (curages ne répondant pas aux définitions précitées). En regroupant les groupes MLND et Systematic Sampling versus RM, l'étude montre un avantage de SSR de ce premier groupe (SSR à 5 ans, 80% vs 51%, $p<0.0001$) et en analyse multivariée, le RS entraîne un risque relatif de décès de 1.99 et de rechute de 1.76 ($p<0.001$).

En 2005, Massard et coll. ont rapporté les résultats d'une étude prospective multicentrique portant sur 208 malades porteur d'un CBNPC dans laquelle chaque patient était son propre témoin [45]. L'intervention comportait, outre la résection pulmonaire systématisée, une évaluation ganglionnaire en 2 temps : tout d'abord un échantillonnage puis un curage. L'ensemble de la procédure chirurgicale était réalisée par le même chirurgien. Les prélèvements étaient analysés de façon

séparée. L'échantillonnage systématique identifiait correctement le statut ganglionnaire chez 52% des patients finalement classés N2. Parmi les malades reconnus N2 par l'échantillonnage, celui-ci méconnaissait le caractère N2 multi site dans 60% des cas. Au total, il apparaissait que limiter l'évaluation ganglionnaire à un échantillonnage aurait conduit à une résection incomplète chez 25.5% de l'ensemble de la cohorte et de 88% des malades N2.

L'analyse rétrospective portant sur le plus grand nombre de patient a été publiée en 2009 par Varlotto et coll. [36]. Les données de 24273 patients, opérés entre 1992 et 2002 d'un CBNPC stade I et issus de la base de données *Surveillance, Epidemiology and End Result* (SEER), ont été analysées. Le geste chirurgical pouvait être une pneumonectomie, lobectomie/bilobectomie, résection segmentaire ou un *wedge*. Parmi ces patients, 2683 patients ont eu une résection uniquement de ganglions N1 (curage hilare), 1019 uniquement de ganglions N2 (curage médiastinal) et 1414 n'ont pas eu de curage. Pour la population globale, avoir un curage augmente la survie sans récurrence (58.04% vs 73.09%, $p < 0.0001$) et la survie globale (41.4% vs 58.4%, $p < 0.0001$). Avoir seulement un curage hilare améliore aussi la SSR ($p = 0.043$) et la SG ($p = 0.056$) par rapport au groupe qui n'a pas eu de curage. Avoir un curage médiastinal seul, améliore la survie globale ($p = 0.045$) mais pas la survie sans récurrence ($p = 0.086$). Ces données concernent une population très hétérogène en termes d'histologie, le type de résection (R0/R1/R2) n'est pas connu ainsi que le numéro des stations ganglionnaires ou le type de traitement préopératoire.

5.1.2.2. Etudes randomisées

Trois études randomisées ont comparé la réalisation d'un curage complet versus échantillonnage pour les CBNPC opérés.

Dans l'étude d'Izbicki et coll. [46, 47], les malades étaient randomisés lors de la thoracotomie. Cette étude prospective a inclus 201 patients N0-N1 ou N2 sur un seul site au scanner, randomisés entre curage radical ($n = 82$) et échantillonnage ($n = 100$). Les N3 ou M1 postopératoires, les recoupes positives étaient secondairement exclus après randomisation (19 patients dont 1 dans le bras échantillonnage et 18

dans le bras curage radical). Une radiothérapie postopératoire du lit tumoral était réalisée en cas de tumeur pT3 ou pT4, alors qu'une radiothérapie médiastinale était délivrée en cas de maladie pN2. Du fait de l'exclusion de 32 malades en postopératoire, l'analyse n'a pas été faite en intention de traiter. En outre, il existait une différence significative de répartition des types histologiques entre les 2 groupes : 32% de carcinome épidermoïde dans le groupe curage versus 53% dans le groupe échantillonnage ($p=0.032$). Le nombre de N2 et skip N2 étaient bien répartis. La stadification dans le groupe curage versus échantillonnage était respectivement : pN0 (58.5% vs 55%), pN1 (10.9% vs 20%), pN2 (26.8% vs 23%) et pN3 (3.7% vs 2%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Avec 47.5 mois de suivi, il n'existait aucune différence de survie globale entre les 2 groupes. L'analyse multivariée ne retenait pas la technique d'évaluation ganglionnaire comme un facteur pronostique indépendant. L'analyse en sous groupe, non justifiée sur un plan strictement méthodologique, laissait supposer un bénéfice du curage pour les malades pN1 ou pN2 (avec un seul niveau N2 envahi). Pour ces patients, le curage radical augmentait la SSR ($p=0.037$) et tendait à améliorer la SG ($p=0.058$).

Sugi et coll., dans un essai prospectif contrôlé, ont randomisé 115 patients avec une tumeur <2 cm de diamètre et N0 en imagerie conventionnelle entre échantillonnage ($n=59$) et curage radical ($n=56$) [48]. Les patients étaient randomisés avant la thoracotomie et l'analyse a été réalisée en intention de traiter. La survie à 5 ans dans les 2 groupes était 83.9% et 81.4% sans différence statistiquement significative.

L'étude randomisée de l'équipe de Wu et coll. est la plus vaste réalisée [40]. Elle concerne 532 patients opérés d'un CBNPC stade I à IIIA, randomisés lors de la thoracotomie entre résection plus curage radical ($n=268$) ou résection plus échantillonnage ($n=264$). Après restadification chirurgicale, 61 patients ont été exclus (résection incomplète, stade IIIB-IV, cancer bronchique à petites cellules) ce qui n'a pas permis une analyse en intention de traiter. L'analyse finale porte donc sur 471 patients avec des facteurs de stratification bien équilibrés dans les 2 groupes à l'exception de la répartition des stades pI/pIIIA, reflétant la performance accrue du curage pour la détermination du stade (Tableau 14)

Tableau 14: Répartition des stades selon le type de curage [40] .

Stade (1997, UICC)	Curage radical (n=268)	Echantillonnage (n=264)
I	58 (24%)	98 (42%)
II	67 (28%)	69 (30%)
III	115 (48%)	64 (28%)

La médiane de survie était 43 mois dans le groupe curage radical contre 34 mois dans le groupe échantillonnage ($p= 0.0001$), avec une différence statistiquement significative en survie globale à 5 ans pour les stades I (82.16% vs 57.49%) et pour les stades IIIA (26.98% vs 6.18%). La différence n'était à la limite de la significativité pour les stades II (50.4% vs 34% ; $p=0.052$) (Tableau 15). L'analyse multivariée identifiait la technique d'évaluation ganglionnaire comme un facteur pronostique indépendant, au bénéfice du curage (HR 1.947 ; IC 95%, 1.514-2.504 ; $p<0.0001$).

Tableau 15: Survie à 5 ans en % en fonction du type de curage [40].

Stade (1997, UICC)	Curage radical (n=268)	Echantillonnage (n=264)	p
I	82.2%	57.5%	$p= 0.0234$
II	50.4%	34%	$p= 0.0523$
III	27%	6.2%	$p= 0.009$
Global	48.4%	36.9%	$p= 0.0000$

5.1.2.3. Meta-analyse

Une méta-analyse sur données publiées de 11 essais randomisés qui ont porté sur l'impact pronostique de la chirurgie et de ses différentes modalités sur le CBNPC, a été publiée en 2006 [49]. Dans cette méta-analyse, les 3 études

mentionnées ci-dessus ont été regroupées. L'analyse groupée de ces études montre un avantage du curage radical en terme de survie globale (HR 0.78 ; 95% IC, 0.65-0.93 ; $p=0.005$). Ces résultats doivent être analysés avec précautions. Dans l'étude d'Izbicki et coll. et Wu et coll., l'analyse ne pouvait être faite en intention de traiter puisque des patients ont été exclus après la randomisation ce qui favorise le bras « traitement », spécialement dans ce type de méta-analyse. De plus dans l'étude de Sugi et coll. et Wu et coll., le suivi des patients n'était pas réalisé en aveugle ce qui peut induire un biais de détection.

5.1.2.4. Synthèse

Les résultats sont discordants. Trois études rétrospectives [34, 41, 43] ont montré un avantage en survie globale d'un curage étendu mais plusieurs autres études rétrospectives n'ont pas mis en évidence de bénéfice [44]. Un essai randomisé est positif en survie globale [40], 2 autres essais randomisés sont négatifs [47, 48]. La méta-analyse de ces 3 essais montré un avantage en survie globale [49]. Ces résultats parfois contradictoires peuvent être en partie expliqués par le faible nombre de patients inclus dans ces essais et des problèmes d'ordre méthodologique.

L'essai de Sugi et coll. avec 115 patients manquait probablement de puissance. L'étude publiée par Izbicki et coll. visait un objectif étonnement élevé : 20% d'écart entre le chiffre de survie des 2 groupes. Cet objectif correspondait à la valeur seuil statistique pour un design à 100 patients dans chaque bras. La négativité de cette étude est donc possiblement liée à ce biais méthodologique.

Enfin, l'analyse en intention de traiter était impossible pour 2 essais randomisés, des patients ayant été exclus après la randomisation [40, 47].

Au total, l'extension du curage ganglionnaire médiastinal semble pouvoir améliorer la survie individuelle et diminuer le risque de récurrence, en particulier métastatique. Elle permet aussi de mieux stader les patients en découvrant plus d'atteinte ganglionnaire N2 chez des malades qui aurait pu être stadés N0 ou N1 si le curage n'avait pas été étendu. L'importance clinique de ce résultat varie cependant selon l'importance des investigations préopératoires utilisées en routine.

Le bénéfice de la chirurgie ganglionnaire doit être nuancé avec sa morbidité potentielle. Les opposants à l'extension du curage redoutent une augmentation du

risque de fistule broncho-pleurale, des lésions du nerf phrénique et du nerf laryngé récurrent gauche ainsi qu'une augmentation du risque de chylothorax et d'hémothorax [50].

Okada a comparé la morbidité dans une cohorte prospective de 377 patients qui ont subi un échantillonnage avec un groupe contrôle de 358 patients ayant subi un curage étendu [51]. Il a démontré une augmentation de la morbidité chirurgicale dans le groupe curage étendu par rapport au groupe contrôle (17.3% vs 10.1%). Bien que non statistiquement décrit, le groupe curage étendu présentait un excès de trouble du rythme, de pneumopathies infectieuses, d'atélectasies, de chylothorax et de fistules broncho-pleurales.

Aucunes des études randomisées disponibles n'a montré d'augmentation de la morbidité liée au curage. Un essai récent confirme ces conclusions. L'essai Z0030 de l'ACOSOG est un essai prospectif, international, randomisé comparant l'échantillonnage et le curage étendu chez 1023 patients opérés d'un CBNPC. Les données de morbidité et de mortalité ont été publiées en 2006 [52]. 498 patients ont eu un échantillonnage et 525 un curage étendu pour un CBNPC de stade IA (42%), IB (41%), IIA (4%), IIB (9%), III (5%). La mortalité opératoire à 30 jours était de 2% pour l'échantillonnage et 0.76% pour le curage étendu ($p=0.157$). L'incidence des complications potentiellement spécifiques du curage était identique dans les 2 groupes: chylothorax (1% contre 0.4%), ré intervention pour hémorragie (1.1% contre 1.8%), transfusions (2.5% contre 2.4%), paralysies récurrentielles (1% contre 0.4%), fistules broncho pleurales (0.6% contre 0.4%), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (0.4% contre 1%), troubles du rythme (14.5% contre 14.3%). Cet essai ne retrouvait pas d'augmentation de la fréquence des bullages prolongés (7.4% contre 7.8%). La seule différence était une augmentation significative de la durée opératoire de 15 min.

Aucunes des études randomisées n'a montré d'augmentation de la morbidité liée au curage. Les données de survie de l'essai Z0030 sont attendues dans les 5 prochaines années et devraient clarifier, pour la première fois avec un tel niveau de preuve, l'impact de l'extension du curage en termes de survie globale.

5.2. Apports et limites de l'étude

Les éléments les plus contributifs qui émergent de cette étude sont les suivants.

Les patients opérés d'un CBNPC de stade II avec un nombre de ganglions examinés <5 ont une moins bonne SSR, SG ou SS que ceux avec 5 ganglions ou plus examinés. Pour ces patients, un nombre de stations médiastinales examinées <2 est aussi un facteur de mauvais pronostic en SSR. Les études publiées se focalisent essentiellement sur les stades I et à ce titre, ces résultats sont des données nouvelles. Ce bénéfice en survie peut être expliqué de 2 façons.

La première hypothèse est la valeur curative du curage ganglionnaire. Il permet l'exérèse de tous les foyers de la maladie, même microscopique.

La seconde explication est une meilleure stadification de la maladie par l'extension du curage. Le bénéfice est alors expliquée par un effet de migration de classe appelé phénomène de Will Rogers, décrit pour la première fois en oncologie. Une étude américaine a comparé deux cohortes de patients atteints d'un cancer du poumon [53]. La cohorte la plus jeune, née dans les années 1970 et 80, avait un meilleur taux de survie à six mois que la plus âgée, née dans les années 1950 et 60. La distribution des stades du cancer était identique dans les deux cohortes. L'amélioration apparente du pronostic n'était cependant pas à mettre sur le compte d'une optimisation du traitement, mais liée à de nouvelles techniques d'imagerie apparues dans l'intervalle. La meilleure sensibilité des méthodes de dépistage des métastases a eu pour conséquence qu'une partie de la cohorte la plus jeune s'est vue attribuer un stade plus avancé de la maladie, par rapport à la cohorte des patients plus âgés. En d'autres termes, le pronostic s'est amélioré, aussi bien dans les stades plus précoces du cancer (puisque les patients dont le pronostic était plus réservé migrait vers le stade suivant) que dans le stade avancé (parce que les patients classés au stade avancé présentaient en moyenne un meilleur pronostic que ceux qui pouvaient être plus facilement attribués à ce stade).

Dans l'étude présentée, en augmentant le nombre de ganglions examinés, les patients N0 deviennent moins nombreux mais leur taux de guérison est plus grand. Les faux N0 ou N1 viennent grossir le rang des N2 et en améliorent la survie : ils sont en effet constitués de métastases de découverte histologique et donc de meilleur pronostic que celles prélevées sur leur aspect macroscopique.

Dans cette étude, l'augmentation du nombre de ganglions examinés n'a pas d'impact sur la survie des patients opérés d'un CBNPC stade I. Ces données sont contradictoires avec la plupart des études publiées.

Cette différence peut s'expliquer par un manque de puissance statistique de l'étude : 97 patients seulement avaient un cancer de stade I, ce qui est faible par rapport aux études publiées (Tableau 12).

Une étude présentée à l'ASCO en Mai 2009 sous forme de poster retrouve le même type de résultats [54]. Une série de 928 CBNPC a été analysée rétrospectivement. L'âge médian était de 65 ans, le ratio homme/femme de 547/381 et l'histologie était majoritairement un adénocarcinome (n=684), ou un carcinome épidermoïde (n=182). La maladie était répartie en 765 stades I, 84 stades II, 76 stades III. Les auteurs montrent un bénéfice en survie globale de l'augmentation du nombre de ganglions examinés: groupe 0 à 9 ganglions examinés versus groupe ≥ 10 ganglions examinés ($p=0.024$). Ce bénéfice n'est pas retrouvé pour les stades I et les auteurs concluent qu'un échantillonnage est suffisant pour les stades I.

Cette étude est une analyse rétrospective et partage donc les biais de toutes les analyses rétrospectives : biais de recueil des données, biais de sélection des patients.

Le décompte des ganglions a été réalisé d'après le compte-rendu anatomopathologique et le compte-rendu opératoire. Ce décompte peut être artificiellement faussé par la fragmentation des ganglions par le chirurgien lors du curage.

Un autre biais possible est la variabilité de l'examen des ganglions dans le décompte et l'analyse topographique selon l'anatomopathologiste. Pour cette série, 87% des pièces ont été analysées par la même anatomopathologiste ce qui garantit une constance dans l'analyse des pièces opératoires.

La population de l'étude est majoritairement composée d'hommes et de carcinomes épidermoïdes. L'histologie épidermoïde paraît un peu surreprésentée par rapport aux études publiées. Le profil évolutif de ces tumeurs est différents des adénocarcinomes ce qui peut constituer un biais pour la comparaison des données de survie de la présente étude avec les données de la littérature. Cette population correspond néanmoins à la population des patients inclus dans les essais de chimiothérapie adjuvante ces dernières années (Tableau 16). La méta-analyse LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) a poolé les données individuelles de plus de 4500 patients inclus dans 5 essais randomisés de chimiothérapie adjuvante à base de

cisplatine pour les CBNPC opérés entre 1994 et 2001 [55]. Une grande majorité de ces patients (82%) a été inclus en Europe.

Tableau 16 : Comparaison des populations de l'étude et de la méta-analyse LACE.

		LACE	Notre Etude
Age	Médiane	60 ans	62 ans
Sexe	Femme Homme	19% 81%	19% 81%
Chirurgie	Pneumonectomie Lobectomie/Bilobectomie Inconnu	29% 64% 7%	31% 69% 0%
Histologie	Adénocarcinome Carcinome Epidermoïde Autres	39% 49% 12%	38.5% 50.5% 11.0%
Stades	I II IIla	37% 36% 27%	48.5% 30.5% 21.0%

Conclusion

6. Conclusion

La lymphadenectomie est le complément habituel de l'exérèse tumoral. Ses modalités et son étendu ainsi que son intérêt diagnostique et thérapeutique sont débattus. Cette étude montre qu'un nombre de ganglions examinés inférieur à 5 est un facteur de mauvais pronostic pour les CBNPC de stades II, ainsi qu'un nombre de stations médiastinales inférieur à 3. Les données de la littérature semblent montrer des résultats similaires dans les stades I.

Il existe une très grande variabilité du nombre de ganglions d'un individu à l'autre, d'une chaîne ganglionnaire à une autre chez un même individu, des flux du drainage lymphatique des différents territoires pulmonaires d'un individu à un autre, et d'une situation oncologique à une autre. La variation des pratiques pour l'évaluation ganglionnaire selon les chirurgiens entraînent elle aussi une variation du nombre de ganglions examinés. L'intérêt qualitatif individuel du nombre de ganglions examinés et du nombre de sites concerné se heurte aux évidences de l'anatomie : nombre de ganglions très différent d'un individu à l'autre, d'une chaîne ganglionnaire à une autre, grande variabilité interindividuelle des flux de drainage. Il est probable que le nombre de ganglions réséqués et le nombre de sites ou chaînes ganglionnaires concernées reflètent collectivement la qualité du curage. Il est donc souhaitable que ces informations soient disponibles, en particulier dans les essais cliniques.

Les données de cette étude et de la littérature sont le plus souvent rétrospectives ou issues d'études non contrôlées. L'essai ACOSOG Z0030 devrait apporter des informations importantes. Cet essai a comparé l'échantillonnage et le curage complet pour des patients opérés d'un cancer bronchique N0 ou N1 non hilaire. Son objectif est de déterminer de manière prospective si ces 2 techniques de curage sont équivalentes en termes de guérison et de stadification. Les résultats de survie seront disponibles dans les prochaines années.

Références

7. Références

1. Institut National de veille sanitaire. Estimations des cancers du poumon en France. [En ligne]
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/poumon/poumon.pdf> (Consulté le 31/05/2009).
2. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P: Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 49, 25-33 (2005).
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M *et al.*: Adjuvant vinorelbine plus cisplatine versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7, 719-27 (2006).
4. Winton T, Livingston R, Johnson D *et al.*: Vinorelbine plus cisplatine vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352, 2589-97 (2005).
5. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111, 1710-7 (1997).
6. Birim O, Kappetein AP, van Klaveren RJ, Bogers AJ: Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 32, 12-23 (2006).
7. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H: Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 110, 1532-41 (2007).
8. Gabor S, Renner H, Popper H *et al.*: Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 25, 439-42 (2004).
9. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E *et al.*: Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 130, 1796-802 (2006).
10. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P: Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 125, 27-37 (2004).
11. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P *et al.*: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355, 983-91 (2006).

12. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K *et al.*: Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25, 5240-7 (2007).
13. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN: Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 24, 3570-5 (2006).
14. Karlsson P, Cole BF, Price KN *et al.*: The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 25, 2019-26 (2007).
15. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T *et al.*: Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 23, 8706-12 (2005).
16. Schwarz RE, Smith DD: Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol* 13, 1189-200 (2006).
17. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 167, 1295-8 (2002).
18. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE: Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 23, 7114-24 (2005).
19. Denoix PF: Enquête permanente dans les centres anticancéreux. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)* 1, 70-5 (1946).
20. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA: A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120, 130-8 (1974).
21. Mountain CF: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89, 225S-233S (1986).
22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K *et al.*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2, 706-14 (2007).
23. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ *et al.*: The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2, 694-705 (2007).

24. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S: Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76, 832-9 (1978).
25. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB: Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 144, 261-5 (1985).
26. Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111, 1718-23 (1997).
27. Cahan WG, Watson WL, Pool JL: Radical pneumonectomy. *J Thorac Surg* 22, 449-73 (1951).
28. Cahan WG: Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 39, 555-72 (1960).
29. Riquet M, Le Pimpec Barthes F, Souilamas R. Curages ganglionnaire lors des exérèses pulmonaires pour cancer. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), Techniques Chirurgicales-Thorax*, 42-250, 2003, 9p.
30. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P *et al.*: ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 30, 787-92 (2006).
31. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA: Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 84, 1059-65 (2007).
32. R Development Core Team (2008). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
33. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Deschamps C, Lange CM, Li H: Patients with stage I non-small cell lung carcinoma at postoperative risk for local recurrence, distant metastasis, and death: implications related to the design of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45, 315-21 (1999).
34. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL: Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21, 1029-34 (2003).
35. Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, Johnstone PA: Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 128, 1545-50 (2005).

36. Varlotto JM, Recht A, Nikolov M, Flickinger JC, Decamp MM: Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 115, 851-8 (2009).
37. Ou SH, Zell JA: Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3, 880-6 (2008).
38. Bria E, Milella M, Sperduti I *et al.*: A novel clinical prognostic score incorporating the number of resected lymph-nodes to predict recurrence and survival in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* (2009) [Epub ahead of print].
39. Martini N, Flehinger BJ: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 67, 1037-49 (1987).
40. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W: A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 36, 1-6 (2002).
41. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F *et al.*: Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 680-5 (2005).
42. Ingle AM, Kumar M, Griggs MM, Erangey A, Thomas SP: Impact of number of lymph nodes examined at the time of surgical resection on the survival of stage IA non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 26, May 20 suppl; abstr 7534 (2008).
43. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH: Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 70, 358-65; discussion 365-6 (2000).
44. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB: Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 80, 268-74; discussion 274-5 (2005).
45. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, Porhanov VA, Riquet M: Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 30, 164-7 (2006).

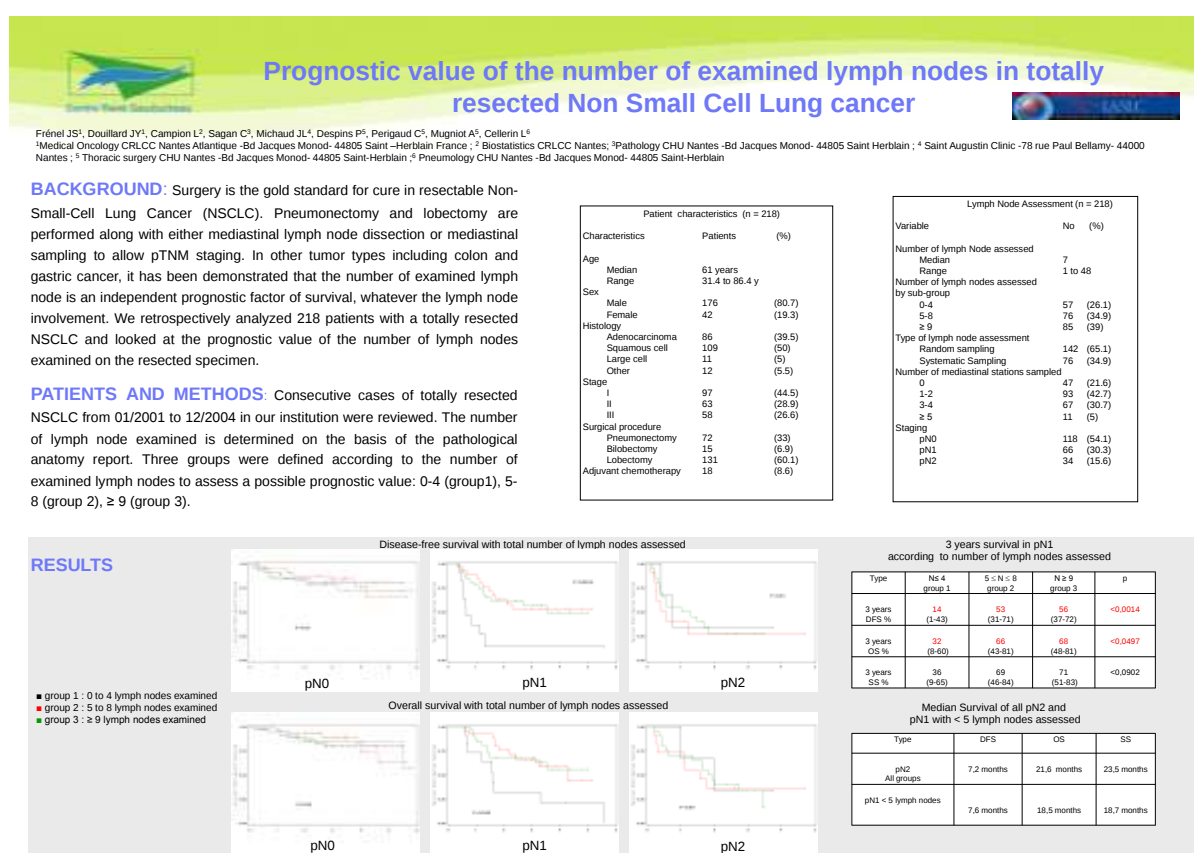
46. Izbicki JR, Passlick B, Karg O *et al.*: Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 59, 209-14 (1995).
47. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K *et al.*: Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 227, 138-44 (1998).
48. Sugi K, Nawata K, Fujita N *et al.*: Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 22, 290-4; discussion 294-5 (1998).
49. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA: Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 61, 597-603 (2006).
50. Czerny M, Fleck T, Salat A *et al.*: Sealing of the mediastinum with a local hemostyptic agent reduces chest tube duration after complete mediastinal lymph node dissection for stage I and II non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 77, 1028-32 (2004).
51. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N: Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 81, 1028-32 (2006).
52. Allen MS, Darling GE, Pechet TT *et al.*: Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 81, 1013-9; discussion 1019-20 (2006).
53. Feinstein AR, Sosin DA, Wells CK: The Will Rogers phenomenon: improved technologic diagnosis and stage migration as a source of nontherapeutic improvement in cancer prognosis. *Trans Assoc Am Physicians* 97, 19-24 (1984).
54. Saji H, Tsuboi M, Miyajima K *et al.*: Impact of number of resected and involved lymph nodes at the time of surgical resection on the survival of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27, 15 suppl; abstr 7514 (2009)
55. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al.*: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26, 3552-9 (2008).

Annexes

8. Annexes

Une partie de ce travail a été présenté et accepté en Poster discussion à la 12^{ième} conférence mondiale sur le cancer bronchique qui s'est tenue à Séoul du 2 au 6 Septembre 2007.

Annexe 1: Poster présenté.





**Prognostic value
of the number of examined lymph nodes
in totally resected Non Small Cell Lung Cancer**

Frenel JS¹, Douillard JY¹, Campion L², Sagan C³, Michaud JL⁴, Despins P⁵, Perrigaud C⁵, Mugniot A⁵, Cellerin L⁶

¹Medical Oncology CRLCC Nantes Atlantique -Bd Jacques Monod 44805 Saint-Herblain France
²Biostatistics CRLCC Nantes France
³Pathology CHU Nantes -Bd Jacques Monod- 44805 Saint Herblain France
⁴Saint Augustin Clinic -78 rue Paul Bellamy- 44000 Nantes France
⁵Thoracic surgery CHU Nantes -Bd Jacques Monod- 44805 Saint-Herblain France
⁶Pneumology CHU Nantes -Bd Jacques Monod- 44805 Saint-Herblain France



BACKGROUND

Surgery is the gold standard for cure in resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). Pneumonectomy and lobectomy are performed along with either mediastinal lymph node dissection or mediastinal sampling to allow pTNM staging.

In other tumor types including colon and gastric cancer, it has been demonstrated that the number of examined lymph node is an independent prognostic factor of survival, whatever the lymph node involvement.

We retrospectively analyzed 218 patients with a totally resected NSCLC and looked at the prognostic value of the number of lymph nodes examined on the resected specimen.

PATIENTS AND METHODS

- Consecutive cases of totally resected NSCLC in our institution from 01/2001 to 12/2004.
- 218 patients
- The number of lymph nodes examined is determined on the basis of the pathology report.
- Three groups were defined according to the number of examined lymph nodes to assess a possible prognostic value:
 - 0 to 4 (group 1)
 - 5 to 8 (group 2)
 - ≥ 9 (group 3)

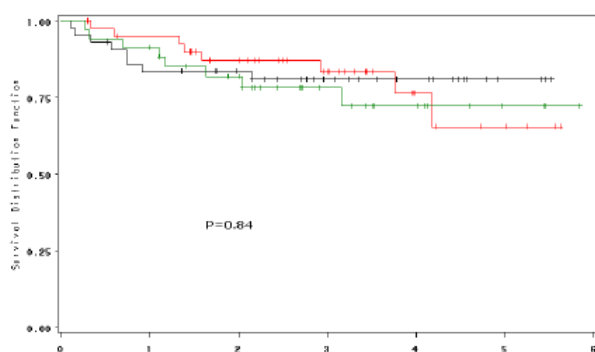
RESULTS (1)

Patient characteristics (n = 218)		
Characteristics	Patients	(%)
Age		
Median	61 years	
Range	31.4 to 86.4 y	
Sex		
Male	176	(80.7)
Female	42	(19.3)
Histology		
Adenocarcinoma	86	(39.5)
Squamous cell	109	(50)
Large cell	11	(5)
Other	12	(5.5)
Stage		
I	97	(44.5)
II	63	(28.9)
III	58	(26.6)
Surgical procedure		
Pneumonectomy	72	(33)
Bilobectomy	15	(6.9)
Lobectomy	131	(60.1)

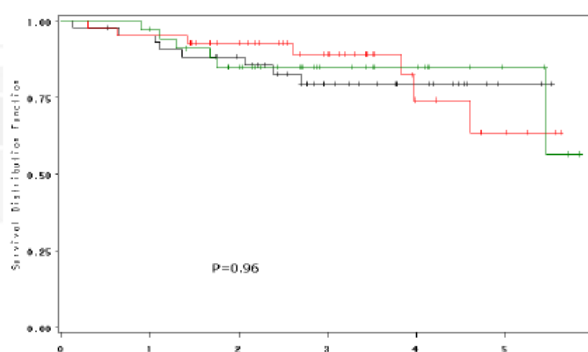
Lymph Node Assessment (n = 218)		
Variable	No	(%)
Number of lymph Node assessed		
Median	7	
Range	1 to 48	
Number of patients by sub-group		
0-4	57	(26.1)
5-8	76	(34.9)
≥ 9	85	(39)
Type of lymph node assessment		
Random sampling	142	(65.1)
Systematic Sampling	76	(34.9)
Number of mediastinal stations sampled		
0	47	(21.6)
1-2	93	(42.7)
3-4	67	(30.7)
≥ 5	11	(5)
Staging		
pN0	118	(54.1)
pN1	66	(30.3)
pN2	34	(15.6)

RESULTS for pN0

Disease-free survival by sub-group for pN0



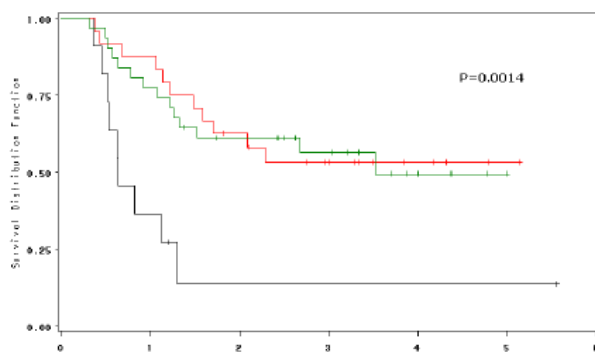
Overall survival by sub-groups for pN0



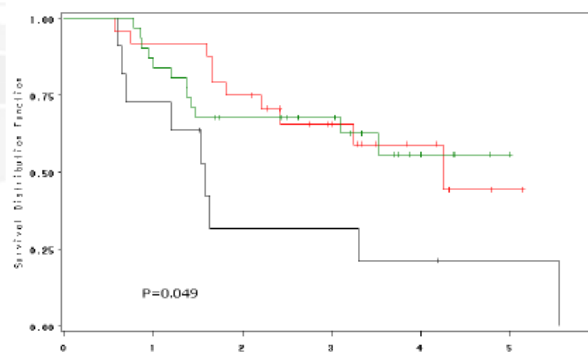
- group 1 : 0 to 4 lymph nodes examined
- group 2 : 5 to 8 lymph nodes examined
- group 3 : ≥9 lymph nodes examined

RESULTS for pN1

Disease-free survival by sub-group for pN1



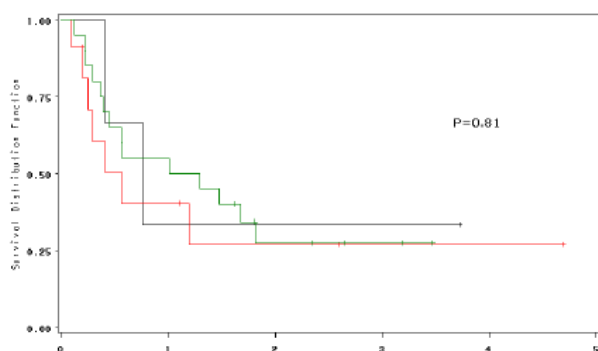
Overall survival by for pN1



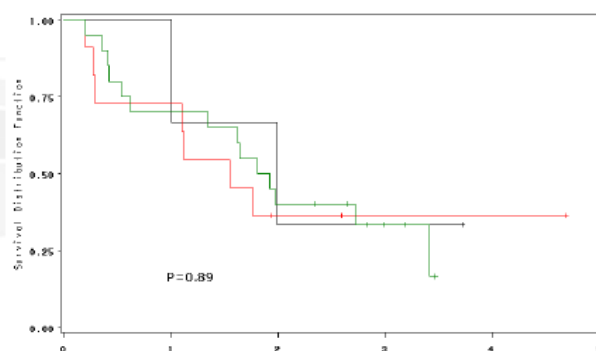
- group 1 : 0 to 4 lymph nodes examined
- group 2 : 5 to 8 lymph nodes examined
- group 3 : ≥9 lymph nodes examined

RESULTS for pN2

Disease-free survival by for pN2



Overall survival by for pN2



- group 1 : 0 to 4 lymph nodes examined
- group 2 : 5 to 8 lymph nodes examined
- group 3 : ≥9 lymph nodes examined

RESULTS

3 years survival in pN1 according to number of lymph nodes assessed

Type	N<5	5 ≤ N < 9	9 ≥ N	p
3 years DFS %	14 (1-43)	53 (31-71)	56 (37-72)	<0,0014
3 years OS %	32 (8-60)	66 (43-81)	68 (48-81)	<0,0497
3 years SS %	36 (9-65)	69 (46-84)	71 (51-83)	<0,0902

RESULTS

Median Survival of all pN2 and pN1 with < 5 lymph nodes assessed

Type	DFS	OS	SS
pN2 All groups	7,2 months	21,6 months	23,5 months
pN1 ≤5 lymph nodes	7,6 months	18,5 months	18,7 months

Conclusion

Resected patients for NSCLC stage pN1 with less than 5 lymph nodes examined on the resected specimen have a poor outcome, behaving as patients with stage pN2 and may actually be understaged.

On the basis of this study a minimum of 5 lymph nodes should be recommended for pathologic examination to provide proper staging in stage pN1.

Titre de Thèse : Impact pronostique du nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire des Cancers Bronchiques opérés à visée curative. Etude rétrospective de 200 patients opérés au CHU de Nantes

RESUME

Objectif : Déterminer le rôle pronostique du nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) opérés à visée curative

Matériel et méthodes : Analyse rétrospective de 200 patients opérés d'un CBNPC au CHU de Nantes entre 01/2001 et 12/2004. Les courbes de survie sans récurrence (SSR), survie globale (SG) et survie spécifique (SS) ont été estimées par la méthode de Kaplan Meyer et comparées par le test du log rank.

Résultats : la population comprenait 162 hommes et 38 femmes avec un âge médian de 62 ans. L'histologie était majoritairement un carcinome épidermoïde (n=101) ou un adénocarcinome (n=77) répartie en 97 stades I, 61 stades II et 42 stades IIIA. Le nombre médian de ganglions examinés était de 7 avec la répartition suivante : 0 à 4 ganglions examinés (n=53), 5 à 8 ganglions (n=69) et ≥ 9 ganglions (n=78). Pour les patients opérés d'un CBNPC de stade II, un nombre de ganglions examinés < 5 est péjoratif en SSR ($p < 0.00001$), SG ($p < 0.05$) et SS ($p < 0.05$). Un nombre de stations médiastinales < 2 est un facteur de mauvais pronostic en SSR ($p < 0.05$). Dans la population globale et dans les sous-groupes stade I et III, le nombre de ganglions examinés n'est pas un facteur pronostique statistiquement significatif.

Conclusion : Un nombre de ganglions examinés < 5 est un facteur de mauvais pronostic pour les CBNPC opérés de stade II.

MOTS-CLES

Cancer bronchique non à petites cellules, Facteurs pronostiques, Nombre de ganglions, Curage ganglionnaire.