

Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et résécables. Recommandations de pratique clinique de l'European Lung Cancer Working Party

Management of resectable non-small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

RESUME

Cet article présente les recommandations faites par l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) en avril 2005 pour la prise en charge thérapeutiques des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de petit stade (résécables). Elles visent à répondre aux onze questions suivantes : 1) La chirurgie est-elle le meilleur traitement de base pour un cancer potentiellement résécable ? 2) Quelle est la définition d'une résection complète ? 3) Faut-il réaliser un curage ganglionnaire systématique en cas de chirurgie ? 4) Quelle est la place de la radiothérapie en cas de résection complète ? 5) En cas de stade clinique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ? 6) En cas de stade pathologique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante ? 7) En cas de résection complète pour un stade pathologique IIIA N2, faut-il proposer un traitement adjuvant et si oui, lequel : chimiothérapie, radiothérapie, radiochimiothérapie ? 8) En cas de stade clinique IIIA ou B, quelles sont les indications de la chirurgie après un traitement d'induction ? 9) En cas de stade clinique IIIA ou B, si la chirurgie est retenue, faut-il faire un traitement d'induction, et si oui, lequel ? 10) En cas de chirurgie première avec résection incomplète, quel doit être l'abord thérapeutique postopératoire ? 11) En cas de chimiothérapie (néo)adjuvante, quelle association faut-il proposer ?

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38

ABSTRACT

The present article reports the guidelines made by the European Lung Cancer Working Party (ELCWP) in April 2005 for the management of resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). They aim to answer to the following eleven questions : 1) Is surgery the best therapy for a potentially resectable cancer ? 2) How is complete resection defined ? 3) Is a systematic lymph node dissection necessary during surgery ? 4) Which place for radiotherapy after complete resection ? 5) Should adjuvant or neoadjuvant chemotherapy be administered in case of clinical stage I or I ? 6) Should adjuvant chemotherapy be administered in case of pathological stage I or II ? 7) Is adjuvant therapy advisable after complete resection for pathological stage IIIA N2? If yes, what type : chemotherapy, radiotherapy, radiochemotherapy ? 8) What are the indications for surgery after induction treatment in clinical stage IIIA or B ? 9) In clinical stage IIIA or B, is preoperative induction therapy required, and if yes, what type ? 10) What type of treatment is indicated after an incomplete surgical resection ? 11) What is the best regimen for (neo)adjuvant chemotherapy ?

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38

Key words : recommendations, non-small cell lung cancer, guidelines

Ces recommandations ont été conçues et approuvées par les membres de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) dont la liste est reprise ci-dessous :

- C.G. Alexopoulos, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- T. Berghmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- M.C. Berchier, Hôpital de Hayange, Hayange, France
- B. Colinet, Clinique St-Joseph, Gilly
- D. Dequanter, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A. Efremidis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- M.C. Florin, Centre Hospitalier de Douai, Douai, France
- V. Giner, Hospital de Sagunto, Valence, Espagne
- S. Jouveshomme, C.H.I. Poissy St-Germain, St-Germain-en-Laye, France
- G. Koumakis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- J.J Lafitte, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
- J. Lecomte, C.H.U. de Charleroi, Charleroi
- J. Lemaitre, C.H.U. Ambroise Paré, Mons
- I. Louviaux, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
- C. Mascaux, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A.P. Meert, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- V. Ninane, C.H.U. Saint-Pierre, Bruxelles
- M. Richez, C.H.R. St-Joseph-Warquignies, Boussu
- J.P. Sculier, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- B. Stach, Cabinet de Pneumologie, Anzin, France
- M. Vaslamatzis, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- P. Wackenier, C.H.U. Ambroise Paré, Mons

INTRODUCTION

Le présent article fait partie d'une série de cinq destinés à présenter les recommandations de pratique clinique d'un groupe coopérateur européen, l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP). Seront successivement abordés les traitements des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de petit stade (résécables), avec envahissement locorégional et au stade métastatique (ou assimilé) et celui des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) de formes limitée et étendue.

L'ELCWP est un groupe coopérateur actif depuis plus de 25 ans dans le domaine de l'oncologie thoracique. Il a mené (et mène toujours) de nombreux essais thérapeutiques de nature académique dans les différents stades d'extension et pour les divers types de cancers bronchiques, essais repris dans la bibliographie disponible sur son site web www.elcwp.org. Il conduit également une recherche en médecine factuelle avec la publication de plusieurs revues systématiques et méta-analyses. Ces dernières années, dans plusieurs pays de l'Union Européenne, est apparue la création de réseaux cancérologiques et de programmes de soins oncologiques imposés par les autorités publiques. Les membres de l'ELCWP doivent dès lors intégrer les études de recherche clinique du groupe coopérateur aux programmes locaux qu'ils ont

à développer. Pour y arriver au mieux et garder un programme commun de recherche, ils ont décidé d'établir de façon consensuelle des recommandations de pratique clinique basées sur la littérature.

TRAITEMENTS DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES DE PETIT STADE (RESECABLES) : ONZE QUESTIONS POUR DES RECOMMANDATIONS

L'ELCWP a défini onze questions devant conduire à des recommandations dans le contexte d'un CBNPC de petit stade (c'est-à-dire résécable) : 1) La chirurgie est-elle le meilleur traitement de base pour un cancer potentiellement résécable ? 2) Quelle est la définition d'une résection complète ? 3) Faut-il réaliser un curage ganglionnaire systématique en cas de chirurgie ? 4) Quelle est la place de la radiothérapie en cas de résection complète ? 5) En cas de stade clinique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ? 6) En cas de stade pathologique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante ? 7) En cas de résection complète pour un stade pathologique IIIA N2, faut-il proposer un traitement adjuvant et si oui, lequel : chimiothérapie, radiothérapie, radiochimiothérapie ? 8) En cas de stade clinique IIIA ou B, quelles sont les indications de la chirurgie après un traitement d'induction ? 9) En cas de stade clinique IIIA ou B, si la chirurgie est retenue, faut-il faire un traitement d'induction, et si oui, lequel ? 10) En cas de chirurgie première avec résection incomplète, quel doit être l'abord thérapeutique postopératoire ? 11) En cas de chimiothérapie (néo)adjuvante, quelle association faut-il proposer ?

Ces questions ont été discutées longuement lors d'une réunion consensuelle organisée en septembre 2004 à Mons en Belgique. Le consensus obtenu sur les recommandations a été avalisé par la lecture du présent texte lors d'une réunion finale à Bruxelles en avril 2005.

METHODOLOGIE

Les recommandations ont été établies sur la base de différentes données publiées dans la littérature : essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses, recommandations de sociétés ou groupes médicaux. La littérature a été identifiée et analysée par le groupe " médecine factuelle " de l'ELCWP. Si nécessaire, une agrégation des résultats d'études randomisées a été réalisée par la méthode de la méta-analyse comme décrite dans des publications antérieures¹⁻⁴. En ce qui concerne les recommandations, leur qualité a été évaluée à l'aide de l'instrument AGREE⁵⁻⁸, ce qui a permis d'éliminer les moins bonnes et de se baser, pour établir les nôtres, sur les meilleures actuellement disponibles, à savoir celles de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)^{9,10}, de la *British Thoracic Society*¹¹, de la *Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative*¹² (www.cancercare.on.ca/access.PEBC.htm), du *Royal College of Radiologists*¹³, de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP)¹⁴ et de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre

le Cancer (FNCLCC)¹⁵. Nous nous sommes basés sur l'évaluation de la littérature faite par l'ACCP¹⁶ et en la complétant par l'analyse avec l'instrument AGREE des recommandations que cette société scientifique n'avait pas prises en considération. Cela a permis d'ajouter à la liste des recommandations sélectionnées celles de la FNCLCC et de l'ACCP.

Question 1 : La chirurgie est-elle le meilleur traitement de base pour un cancer potentiellement résecable ?

Cette question est abordée déjà dans diverses recommandations publiées. La FNCLCC en 2000¹⁷ recommande d'opérer les CBNPC aux stades I et II ainsi que certains T4N0. Elle donne comme valeurs de référence pour la mortalité opératoire un taux de moins de 2 % pour les lobectomies et de moins de 6 % pour les pneumectomies. La chirurgie est considérée comme une thérapeutique optionnelle pour le contrôle local dans les stades IIIA N2. La BTS en 2001¹¹ fait les mêmes recommandations pour les stades I et II et pour certains stades T4N0-1. Elle propose la chirurgie pour certains stades IIIA en association avec la chimiothérapie. Pour cette société, seuls 5 à 10 % des patients de stades I et II doivent être considérés comme inopérables. Le *Royal College of Radiologists*¹³ propose en 2001 la même attitude. Enfin, l'ACCP en 2003 recommande pour les stades I¹⁸ et II¹⁹ la chirurgie seule avec résection complète et de réaliser, lorsque cela est possible, une lobectomie avec bronchoplastie (" *sleeve lobectomy* ") plutôt qu'une pneumectomie. En ce qui concerne les stades III^{20,21}, elle ne propose formellement la chirurgie que pour les stades T4N0 ou T4N1 par nodule satellite intralobaire.

Il n'existe pas d'études contrôlées randomisées établissant l'efficacité de la chirurgie, et ce pour des raisons éthiques évidentes. Le niveau de preuve se base sur des constatations historiques que l'on peut rapidement résumer de la façon suivante²². Les premières lobectomies ont été réalisées dans les années 1920 par Sauerbrück, un chirurgien allemand très reconnu à l'époque et actuellement ignoré en raison de ses liens avec le nazisme. Les premières pneumectomies furent réalisées aux Etats-Unis par Graham dans les années 1930 et Churchill de Harvard publia en 1950 des taux de survie à 5 ans de 12 % pour les pneumectomies et de 19 % pour les lobectomies. Actuellement, grâce à l'amélioration du bilan préopératoire, le stade clinique est beaucoup plus précis et les taux de guérison sensiblement plus élevés. Mountain rapporte, dans la série ayant établi l'actuelle classification des stades TNM²³, des taux de survie à 5 ans de 61 % pour les stades cIA (67 % pour les stades pathologiques pIA), 38 % pour les cIB (57 % pour les pIB), 34 % pour les cIIA (55 % pour les pIIA), 24 % pour les cT2N1 (39 % pour les pT2N1) et 22 % pour les cT3N0 (38 % pour les pT3N0).

Des résections plus limitées que la lobectomie sont possibles, à savoir la segmentectomie et la résection en coin (*wedge resection*). Elles n'ont fait

l'objet que de deux études randomisées. La première, conduite par le *Lung Cancer Study Group* en Amérique du Nord²⁴, avec 247 patients de stade T1 N0 cliniquement randomisés, a montré des résultats supérieurs pour la lobectomie par rapport à la résection en coin, tant pour le taux de récurrences locorégionales ($p = 0,008$) que pour la survie à 5 ans ($p = 0,08$). Une autre étude randomisée a été réalisée dans les stades IA comparant la lobectomie par thoracotomie classique à celle réalisée par vidéo-chirurgie²⁵. Cette étude ne montre pas de différence entre les deux bras mais sa petite taille (100 patients) impose d'autres essais pour confirmer les résultats. Une revue systématique de la littérature²⁶ montre qu'il faut préférer, si possible, la bronchoplastie (" *sleeve lobectomy* ") à la pneumectomie à la fois en termes de survie et de qualité de vie.

En ce qui concerne les cancers *in situ* (CIS) et les épithéliomas épidermoïdes microinvasifs, la FNCLCC²⁷, le *Royal College of Radiologists*¹³ et l'ACCP²⁸ recommandent en première ligne un traitement endoscopique (cryothérapie, photochimiothérapie, électrocoagulation, endocuriethérapie). Chez les patients inopérables avec une tumeur de stades I et II, la FNCLCC²⁹ et le *Royal College of Radiologists*¹³ recommandent une radiothérapie élective. L'ACCP ne la recommande que dans les stades I.

Recommandations de l'ELCWP

Pour les stades I et II, le traitement doit au minimum comprendre la chirurgie (niveau de preuve : séries de patients opérés étudiés rétrospectivement et prospectivement) ; cette dernière devra être discutée pour les stades III. Pour optimiser les chances de guérison, il sera proposé de l'associer à une chimiothérapie (néo)adjuvante (voir questions 5 et 6).

Si le patient est inopérable pour des raisons fonctionnelles ou refuse la chirurgie, on proposera une radiothérapie élective avec ou sans chimiothérapie (niveau de preuve : séries rétrospectives).

En cas de CIS ou d'épithélioma épidermoïde microinvasif, un traitement endoscopique curatif (cryothérapie, photochimiothérapie, électrocoagulation, curiethérapie) peut être proposé dans le contexte d'un essai clinique avec un suivi très régulier la chirurgie restant le traitement de première intention (niveau de preuve : séries prospectives et rétrospectives).

Question 2 : Quelle est la définition d'une résection complète ?

Aucune des recommandations publiées n'aborde ce sujet. Seul l'ACCP¹⁸ définit les interventions (lobectomie, pneumectomie, segmentectomie, résection en coin).

L'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) dans le cadre du Comité International sur le staging (auquel participent deux membres de l'ELCWP) a établi un sous-groupe sur la " résection

complète". Ce sous-groupe est en train d'élaborer des définitions pour la résection complète, la résection incomplète et la résection incertaine. Ces définitions, dès qu'elles seront approuvées dans leur version définitive, seront largement utilisées.

Recommandations de l'ELCWP

Il conviendra d'utiliser les définitions de résection proposées par l'IASLC, un langage commun devant faciliter la comparaison des résultats des diverses études.

Question 3 : Faut-il réaliser un curage systématique en cas de chirurgie ?

Trois recommandations publiées abordent cette question : pour la FNCLCC³⁰, un curage médiastinal homolatéral est recommandé. Pour la BTS¹¹, il l'est aussi dans tous les cas, essentiellement pour avoir un staging pathologique précis. Pour l'ACCP^{18,19}, il doit être réalisé dans tous les cas.

Il existe trois études randomisées publiées à ce sujet et deux sont en cours de réalisation, comparant la dissection systématique au prélèvement d'échantillons ganglionnaires. Izbicki³¹ avec 182 patients randomisés et Passlick³² avec 94 malades n'ont pas mis en évidence d'amélioration, ni de la survie, ni du taux de récurrence locale. Par contre, Wu³³, dans une étude beaucoup plus grande avec 471 patients tirés au sort entre réalisation ou non d'une lymphadénectomie médiastinale, montre une amélioration significative de la survie à 5 ans (48,2 % *versus* 37 % ; $p < 0,001$) et du taux de récurrence locale (2,9 % *versus* 4,8 %) en faveur du curage.

Recommandations de l'ELCWP

Un curage médiastinal sera systématiquement réalisé pour avoir un staging pathologique précis, élément déterminant pour le pronostic et le choix d'un éventuel traitement complémentaire (niveau de preuve : avis d'experts et consensus entre recommandations publiées).

Question 4 : Quelle est la place de la radiothérapie en cas de résection complète ?

Cette question a été abordée dans diverses recommandations. La FNCLCC³⁴ ne donne aucune place pour la radiothérapie dans les stades I et II. Pour les stades III, elle souligne qu'elle pourrait avoir un rôle avec des techniques modernes selon certaines études. Pour la BTS¹¹ et le *Royal College of Physicians*¹³, la radiothérapie thoracique n'est pas recommandée en cas de résection complète. Le *Cancer Care Ontario* ne la propose que dans les stades IIIA, en la discutant au cas par cas, en précisant que son bénéfice pour la survie n'a pas été démontré. Enfin, l'ACCP^{19,20} ne la recommande pour les stades II et III que dans une optique de réduction du risque de récurrence locale.

Le niveau de preuve plaçant contre l'irradiation

postopératoire en cas de résection complète est la méta-analyse PORT basée sur neuf études randomisées^{35,36} et montrant un effet délétère de la radiothérapie. Si le niveau de preuve est à considérer comme élevé, il faut noter que toutes ces études ont été réalisées avec d'anciennes techniques de radiothérapie.

Recommandations de l'ELCWP

Pour les stades I et II complètement réséqués, la radiothérapie postopératoire n'est actuellement pas recommandée (niveau de preuve : méta-analyse de 9 études). Elle mérite cependant d'être réinvestiguée dans des essais contrôlés avec des techniques modernes.

Pour les stades III opérés, la radiothérapie sera proposée en association avec une chimiothérapie adjuvante (cf. question 7).

Question 5 : En cas de stade clinique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante, et si oui, laquelle ?

Si, dans les stades cliniques IB à II, la FNCLCC³⁷ propose en option la chimiothérapie néo-adjuvante, aussi appelée première ou d'induction, les sociétés anglo-saxonnes, que ce soit le *Royal College of Radiologists*¹³ ou l'ACCP^{18,19}, ne la recommandent que dans le cadre d'un essai clinique randomisé.

Dans la littérature, il n'existe aucune étude contrôlée ayant randomisé sur base du stade clinique initial des patients avec un CBNPC de stade I ou II pour chirurgie seule ou chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante. Il n'existe de données que pour la chimiothérapie néo-adjuvante, dans le contexte d'une analyse de sous-groupe d'un essai de phase III randomisé conduit par le groupe de Depierre en France³⁸ avec l'association MIP (mitomycine + ifosfamide + cisplatine). Pour les stades IB et II (N0N1), on note une amélioration significative de la survie et du taux de guérison.

Recommandations de l'ELCWP

Pour les stades cliniques IB et II, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée au patient, si possible dans le cadre d'un essai clinique (niveau de preuve : analyse de sous-groupe d'un essai prospectif contrôlé randomisé). En routine, il est conseillé d'utiliser actuellement le MIP, seule combinaison de chimiothérapie pour laquelle il existe des données contrôlées d'efficacité.

Pour les stades IA, c'est-à-dire les tumeurs de petite taille, en l'absence d'études contrôlées, il ne convient pas de commencer en routine le traitement par une chimiothérapie chez le patient opérable.

Si une tumeur de stade IB ou II a été réséquée, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie

adjuvante, si le stade clinique est confirmé par le stade pathologique (voir question 6).

Question 6 : En cas de stade pathologique I ou II, faut-il administrer une chimiothérapie adjuvante et si oui, laquelle ?

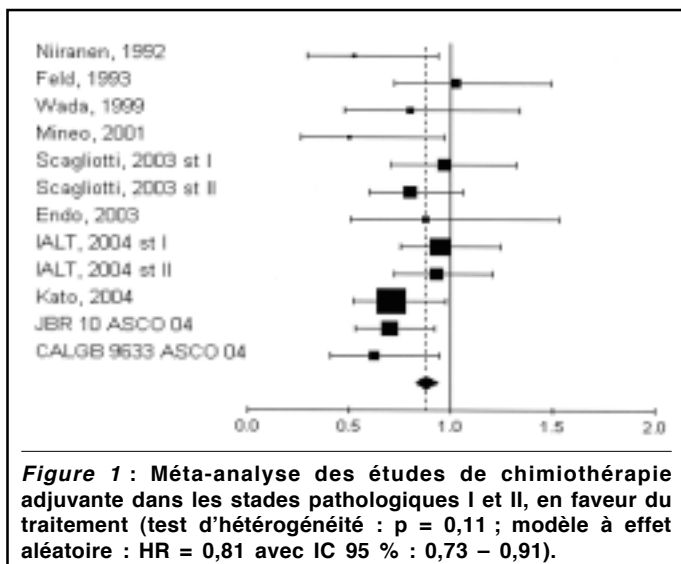
Les recommandations actuellement disponibles ne proposent d'administrer une chimiothérapie adjuvante pour une tumeur réséquée de stade pathologique I ou II que dans le contexte d'un essai clinique, qu'il s'agisse de la FNCLCC³⁹, du *Royal College of Radiologists*¹³ ou de l'ACCP^{18,19}.

Il existe de nombreux essais randomisés publiés sur le sujet et résumés dans le Tableau 1. Nous avons identifié 8 essais⁴⁰⁻⁴⁸ spécifiquement dédiés aux stades I et/ou II dont deux disponibles^{46,47} seulement en diapositives de présentation orale sur un site web (www.asco.org) et 4 autres donnant en analyse de sous-groupe des résultats propres à ces stades⁴⁹⁻⁵². Cinq des études spécifiques rapportent un avantage significatif de survie pour les patients ayant reçu la chimiothérapie en utilisant des combinaisons de cisplatine +

adriamycine + cyclophosphamide, de cisplatine + étoposide, de cisplatine + vinorelbine ou de carboplatine + paclitaxel ou de l'UFT. Les patients avec une tumeur de stade pathologique IA ont le plus souvent été exclus de la randomisation.

Deux méta-analyses déjà anciennes avaient montré un avantage significatif de survie en faveur de la chimiothérapie^{1,53}, ce qui a été confirmé par deux autres plus récentes^{54,55}. Aucune n'a séparé les stades I et II des stades III. Une méta-analyse japonaise, présentée en 2004 à l'ASCO par Hamada et disponible sur le site web (www.asco.org/virtualmeeting), montre que l'UFT est associé à une amélioration de la survie à long terme sauf pour les tumeurs de très petite taille (< 2 cm). Dans le cadre de l'élaboration des présentes recommandations, nous avons mis à jour notre précédente méta-analyse (Berghmans *et al*, Lung Cancer, sous presse) et analysé spécifiquement l'effet de la chimiothérapie dans les stades I et II pour les essais pour lesquels les données nécessaires étaient disponibles dans la littérature. Les résultats sont montrés sur la Figure 1 et sont en faveur de la chimiothérapie adjuvante, que l'on tienne compte ou

Tableau 1 : Données des essais cliniques randomisés sur la chimiothérapie adjuvante dans les stades pathologiques I et II.								
Référence	n	Stades	Bras contrôle	Survie à 5 ans	Bras adjuvant	Survie à 5 ans	p	Stades I et II
ETUDES RANDOMISEES SPECIFIQUES								
Niiranen, 1992 ⁴⁰	110	T1-3N0	- (56 pts)	56 %	CAP (54 pts)	67 %	0,05	
Feld, 1993 ⁴¹	269	T1N1 ou T2N0	- (133 pts)	ND	CAP (136 pts)	ND	NS	
Wada, 1999 ⁴²	226	I - II	- (116 pts)	71,1 %	CDDP-MMC-VDS puis UFT (109 pts)	76,8 %	NS	
Mineo, 2001 ⁴³	66	IB (T2N0)	- (33 pts)	45 %	CDDP + VP16 (33 pts)	63 %	0,04	
Endo, 2003 ⁴⁴	221	T1-2 & N0-1	- (110 pts)	75 %	UFT 2 ans (109 pts)	79 %	NS	
Kato, 2004 ⁴⁵	980	I (adénoc)	- (488 pts)	85 %	UFT (491 pts)	88 %	0,047	
Strauss, 2004 ⁴⁶	344	IB (T2N0)	- (171 pts)	59 % (4 ans)	Paclitaxel – Carboplatine (173 pts)	71 %	0,028	
Winton, 2004 ^{47,48}	482	IB - II	- (239 pts)	54 %	CDDP – VNR (243 pts)	69 %	0,012	
ANALYSES DE SOUS-GROUPES D'ETUDES RANDOMISEES								
Dautzenberg, 1995 ⁴⁹	26 130 147	I,II,IIIA NON1 N2	RT (60 %) (129 pts) 6 %	19 % 34 % (138 pts)	ADR/CPA-VCR-CDDP 19 %	18 % 17 % 0,03	NS 0,03	0,03 (délétère)
Chubu study, 1995 ⁵⁰	309	I – III (III : 25 %)	- (154 pts)	58 %	CDDP-ADR-UFT (155 pts)	62 %	NS	NS
Scagliotti, 2003 ⁵¹	1209	I-IIIA (IIIA : 28 %)	(RT) (540 pts)		(RT) + CDDP-MMC-VDS x 3 (548 pts)		0,59	NS
IALT, 2004 ⁵²	1867	I-III (III : 39 %)	RT (au choix du centre) (935 pts)	40,4 %	CDDP + (au choix) VDS, VBL, VNR, VP16 (932 pts)	44,5 %	0,03	NS
RT : radiothérapie thoracique ; pts : patients ; NS : non significatif ; ND : non disponible ; CAP : cisplatine + adriamycine + cyclophosphamide ; CDDP : cisplatine ; MMC : mitomycine ; ADR : adriamycine ; VDS : vindésine ; VBL : vinblastine ; VNR : vinorelbine ; CPA : cyclophosphamide ; VP16 : étoposide.								



non des deux essais non encore publiés *in extenso*^{46,47}.

Recommandations de l'ELCWP

Une chimiothérapie à base de dérivé du platine, selon un des schémas montrés efficaces en terme de guérison, sera proposée en cas de résection complète d'une tumeur de stade pathologique IB ou II (niveau de preuve : études contrôlées prospectives randomisées et méta-analyses). Il n'existe pas encore assez de données pour proposer cette attitude dans les tumeurs de petite taille (stade IA).

Question 7 : En cas de résection complète pour un stade pathologique IIIA N2, faut-il proposer un traitement adjuvant et si oui, lequel : chimiothérapie, radiothérapie, radiochimiothérapie ?

Les recommandations publiées de l'ACCP²⁰, de la BTS¹¹ et du *Royal College of Radiologists*¹³ ne proposent la chimiothérapie que dans le contexte d'un essai clinique. L'ACCP recommande la radiothérapie thoracique pour améliorer le contrôle local et le *Cancer Care Ontario Practice*¹² également mais en décidant au cas par cas vu l'absence de démonstration de bénéfice pour la survie.

Il n'existe que deux études randomisées spécifiques aux stades IIIA testant l'association cisplatine + vindésine après résection jugée complète^{56,57}. Elles n'ont montré aucun bénéfice de la chimiothérapie. Il faut ajouter à ces travaux (Tableau 2) cinq analyses de sous-groupe dans le cadre d'une étude globale de chimiothérapie adjuvante^{49-52,58}. Deux de ces études s'avèrent associées à un bénéfice^{49,52} et ce avec différentes combinaisons à base de cisplatine.

Aucune des méta-analyses publiées n'a spécifiquement analysé les résultats dans les stades III sauf la nôtre. Cinq études donnaient les éléments nécessaires (Figure 2) et si la tendance est en faveur de la chimiothérapie adjuvante, le niveau de signification statistique n'est pas atteint. Il faut noter la mise en évidence d'une hétérogénéité significative.

Tableau 2 : Données des essais cliniques randomisés sur la chimiothérapie adjuvante dans les stades pathologiques III.								
Référence	n	Stades	Bras contrôlé	Survie à 5 ans	Bras adjuvant	Survie à 5 ans	p	Stades III
ETUDES RANDOMISEES SPECIFIQUES								
Ohta, 1993 ⁵⁶	181	IIIA	- (91 pts)	41 %	CDDP-VDS (90 pts)	35 %	NS	
Tada, 2004 ⁵⁷	119	pN2 résection complète	- (60 pts)	36,1 %	CDDP-VDS x 3 (59 pts)	28,2 %	0,89	
ANALYSES DE SOUS-GROUPES D'ETUDES RANDOMISEES								
Dautzenberg, 1995 ⁴⁹	267 130 147	I,II,IIIA NON1 N2	RT (60 %) (129 pts)	19 % 34 % 6 %	ADR/CPA-VCR-CDDP (138 pts)	18 % 17 % 19 %	NS 0,03 0,03	0,03
Chubu study, 1995 ⁵⁰	309	I – III (III : 25 %)	- (154 pts)	58 %	CDDP-ADR-UFT (155 pts)	62 %	NS	NS
Keller, 2000 ⁵⁸	488	II-IIIA (IIIA : 58 %)	RT (50,4 Gy) (242 pts)	ND	RT + CDDP-VP16 x 4 (246 pts)	ND	0,56	NS
Scagliotti, 2003 ⁵¹	1209	I-IIIA (IIIA : 28 %)	(RT) (540 pts)		(RT) + CDDP-MMC-VDS x 3 (548 pts)		0,59	NS
IALT, 2004 ⁵²	1867 (III : 39 %)	I-III	RT (au choix du centre) (935 pts)	40,4 %	CDDP + (au choix) VDS, VBL, VNR, VP16 (932 pts)	44,5 %	0,03	S

RT : radiothérapie thoracique ; pts : patients ; NS : non significatif ; ND : non disponible ; CDDP : cisplatine ; MMC : mitomycine ; ADR : adriamycine ; VDS : vindésine ; VBL : vinblastine ; VNR : vinorelbine ; CPA : cyclophosphamide ; VP16 : étoposide.

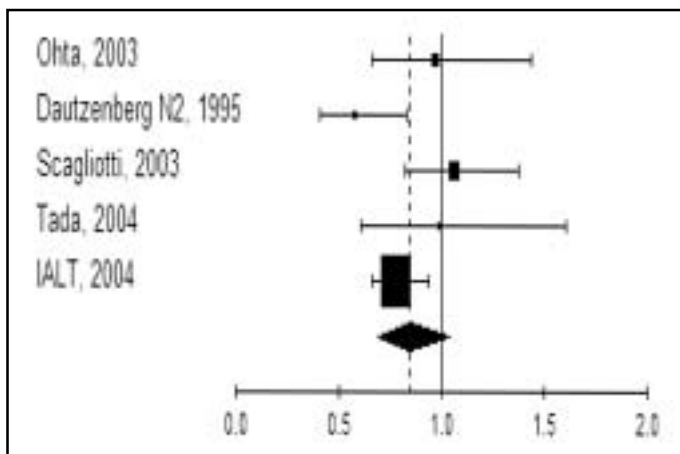


Figure 2 : Méta-analyse des études de chimiothérapie adjuvante dans les stades pathologiques III, en faveur du traitement sans atteindre la signification statistique (test d'hétérogénéité : $p = 0,07$; modèle à effet aléatoire : HR = 0,85 avec IC à 95 % : 0,69 – 1,04).

Recommandations de l'ELCWP

Les données actuelles ne permettent pas de recommander systématiquement une chimiothérapie. De nouveaux essais sont nécessaires, notamment testant l'effet de l'addition de la chimiothérapie à l'irradiation thoracique et évaluant diverses combinaisons d'agents cytotoxiques. A l'heure actuelle, en dehors d'un essai clinique, le projet thérapeutique devra se décider au cas par cas. Il est vivement recommandé d'inclure ces malades dans des études.

Question 8 : En cas de stade clinique IIIA ou B, quelles sont les indications de la chirurgie après un traitement d'induction ?

La plupart des recommandations publiées ne proposent cette attitude qu'après consultation multidisciplinaire et dans le contexte d'un essai clinique : FNCLCC⁵⁹, BTS¹¹, *Royal College of Radiologists*¹³. Pour le *Cancer Care Ontario Practice*¹², une chimiothérapie préopératoire avec une radiothérapie postopératoire est recommandée si une résection est techniquement possible et est planifiée. Pour l'ACCP^{21,22}, la chirurgie ne peut être proposée que si elle vise une résection complète mais il est difficile de la proposer à la place de la radiothérapie sauf pour les tumeurs de Pancoast non N2 où une radiochimiothérapie d'induction est recommandée⁶⁰. Pour ces dernières, la BTS recommande aussi un abord multimodal.

Il n'y a qu'une étude randomisée publiée de petite taille (45 patients), testant la faisabilité de la chirurgie après une chimiothérapie d'induction par rapport à un traitement radiochimiothérapie sans résection⁶¹.

Une grande étude randomisée (392 patients) a été réalisée par l'intergroupe américain⁶² et ne montre pas d'avantage global significatif sur la survie pour le traitement chirurgical associé à la radiochimiothérapie par rapport à la radiochimiothérapie seule. Il n'existe pas, pour les tumeurs de Pancoast, d'études contrôlées prospectives.

Recommandations de l'ELCWP

Le traitement doit être multimodal et comporter dans tous les cas de la chimiothérapie et un traitement local radical (niveau de preuve : avis d'experts). Pour le traitement local, si une résection complète semble possible, le choix entre chirurgie (+ radiothérapie) ou radiothérapie seule dépendra des capacités locales. L'inclusion dans des essais cliniques est hautement souhaitable. Pour les tumeurs de Pancoast non N2, une radiochimiothérapie d'induction avant chirurgie est souhaitable.

Question 9 : En cas de stade clinique IIIA ou B, si la chirurgie est retenue, faut-il faire un traitement d'induction, et si oui, lequel ?

Beaucoup de recommandations publiées proposent la chimiothérapie néoadjuvante dans cette situation avec inclusion du patient dans un essai clinique randomisé : FNCLCC⁶³, BTS¹¹, *Royal College of Radiologists*¹³, AACP^{20,21}. Le *Cancer Care Ontario Practice* recommande une chimiothérapie préopératoire et une radiothérapie postopératoire¹².

Le niveau de preuve repose sur une série de 4 petites études randomisées essentiellement réalisées dans les stades IIIA⁶⁴⁻⁶⁹ et sur une analyse de sous-groupe de l'étude de Depierre³⁸. L'ensemble des données est résumé dans le Tableau 3. Il n'y a en fait que deux études donnant des résultats statistiquement significatifs en faveur de la chimiothérapie d'induction. La méta-analyse réalisée par notre groupe montre, dans un contexte d'hétérogénéité significative, une tendance non statistiquement significative en faveur de la chimiothérapie d'induction (Figure 3).

Recommandations de l'ELCWP

Une chimiothérapie d'induction si possible dans le cadre d'un essai clinique est hautement souhaitable,

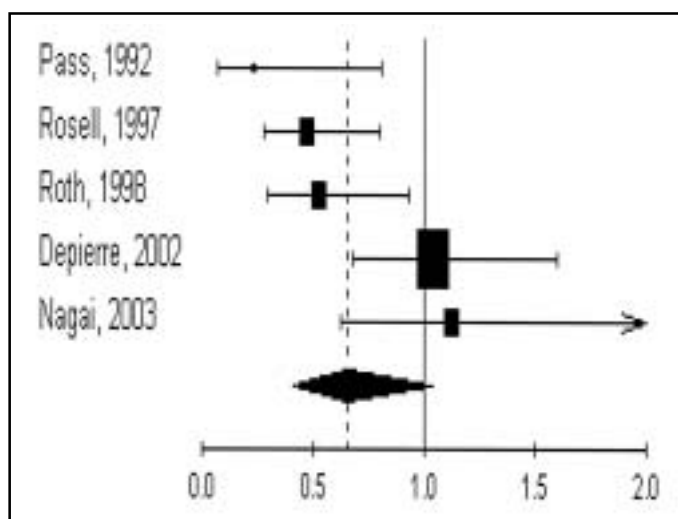


Figure 3 : Méta-analyse des études de chimiothérapie néoadjuvante dans les stades cliniques IIIA, en faveur du traitement sans atteindre la signification statistique (test d'hétérogénéité : $p = 0,02$; modèle à effet aléatoire : HR = 0,65 avec IC à 95 % : 0,41 – 1,04).

Tableau 3 : Données des essais cliniques randomisés sur la chimiothérapie néo-adjuvante dans les stades cliniques IIIA.

Référence	Traitement	n pts	IIIA	N2	T3	T3 N0-1	RO	SM (mois)	p
ESSAIS RANDOMISES SPECIFIQUES									
Pass, 1992 ⁶⁴	1. CDDP-VP16	13	13	13	0	0	62 %	29	NS
	2. Contrôle	14	14	14	0	0	-	16	
Rosell, 1994 ^{65,66}	1. MMC-Ifo-CDDP (3x) puis chirurgie (+RT)	30	26	25	13	5	53 %	26	S
	2. Chirurgie (+RT)	30	21	19	16	11	-	8	
Roth, 1994 ^{67,68}	1. CPA-VP16- CDDP (6x) puis chirurgie (+RT si incomplet)	29	20	20	12	6	35 %	64	S
	2. Chirurgie (+RT si incomplet)	32	24	22	15	10	-	11	
Nagai, 2003 ⁶⁹	1. CDDP-VDS (3x) puis chirurgie	31	31	31	3	0	28 %	17	NS
	2. Chirurgie	31	31	31	3	0	77 %	16	
ANALYSES DE SOUS-GROUPES D'ETUDE RANDOMISEE									
Depierre, 2001 ³⁸	1. MMC-Ifo-CDDP x 2 puis chirurgie	179	92	92			ND	ND	NS
	2. Chirurgie	176	75	75			-	ND	

RT : radiothérapie thoracique ; pts : patients ; S : significatif ; NS : non significatif ; ND : non disponible ; CDDP : cisplatine ; MMC : mitomycine ; Ifo : ifosfamide ; VDS : vindésine ; CPA : cyclophosphamide ; VP16 : étoposide ; SM : survie médiane.

avec, en cas de résection, une radiothérapie postopératoire (niveau de preuve : avis d'experts).

Question 10 : En cas de chirurgie première avec résection incomplète, quel doit être l'abord thérapeutique postopératoire ?

Les recommandations des sociétés scientifiques proposent une radiothérapie externe à dose complète dans les stades T3 N1 dans le cas de la FNCLCC⁷⁰ et dans tous les cas pour le *Royal College of Radiologists*¹³ et pour l'AACP²⁰.

Il n'existe qu'une seule étude randomisée sur le sujet remontant aux années 80⁷¹ et ayant comparé la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie par cisplatine + adriamycine + cyclophosphamide. Les résultats n'ont pas montré de différence significative pour la survie.

Recommandations de l'ELCWP

Ces cas doivent être traités par une radiochimiothérapie comme les stades non résécables (avis d'experts). Si la résection est incomplète au niveau de la seule tranche de résection, une réintervention chirurgicale doit être proposée ou, à défaut, une irradiation du moignon.

Question 11 : En cas de chimiothérapie (néo)adjuvante, quelle association faut-il proposer ?

Il n'existe aucune recommandation publiée à ce

sujet, ni aucune étude randomisée comparant des associations différentes. Seule est disponible une méta-analyse⁷² réalisée dans les stades avancés et montrant des taux de réponse d'autant plus importants que le nombre de médicaments est accru (3 > 2 > 1), sans effet statistiquement significatif sur la survie entre les combinaisons à 2 et 3 substances.

Recommandations de l'ELCWP

Il convient d'utiliser une des associations montrées efficaces dans les études randomisées si le patient est traité en dehors d'un essai clinique (avis d'experts). Il est important de réaliser des études comparant des associations différentes d'agents chimiothérapeutiques tant pour les traitements d'induction que pour les adjuvants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sculier JP, Berghmans T, Paesmans M *et al* : La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non métastatiques. *Rev Med Brux* 2001 ; 22 : 477-87
2. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T *et al* : ophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer : a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001 ; 1 : 5
3. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T *et al* : A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000 ; 30 : 23-36
4. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Sculier JP : Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the treatment of small-cell lung cancer : a systematic review of the literature with methodological assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 37 : 115-23

5. Grol R, Cluzeau FA, Burgers JS : Clinical practice guidelines : towards better quality guidelines and increased international collaboration. *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S4-S8
6. Burgers JS, Fervers B, Haugh M *et al* : International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2000-7
7. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines : the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003 ; 12 : 18-23
8. Guideline development in Europe. An international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000 ; 16 : 1039-49
9. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2996-3018
10. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG *et al* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 330-53
11. BTS guidelines : guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001 ; 56 : 89-108
12. Levine M, Browman G, Newman T, Cowan DH : The Ontario Cancer Treatment Practice Guidelines Initiative. *Oncology (Huntingt)* 1996 ; 10 (11 Suppl) : 19-22
13. The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network : Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999 ; 11 : S1-S53
14. Alberts WM : Lung Cancer Guidelines. Introduction. *Chest* 2003 ; 123 : 1S-2S
15. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Summary report of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with non-small-cell lung carcinoma (2000). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
16. McCrory DC, Colice GL, Lewis SZ, Alberts WM, Parker S : Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 3S-6S
17. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
18. Smythe WR : Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 181S-7S
19. Scott WJ, Howington J, Movsas B : Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 188S-201S
20. Robinson LA, Wagner H, Jr, Ruckdeschel JC : Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 202S-20S
21. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT : Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 221S-5S
22. Warren WH : Historical facets of thoracic surgery emphasizing lung cancer. In : Gruhn JG, Rosen ST, eds. *Lung Cancer. The evolution of concepts. Volume II.* New York, Field & Wood, 1989 : 73-106
23. Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7
24. Ginsberg RJ, Rubinstein LV : Randomized trial of lobectomy *versus* limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 615-22
25. Sugi K, Kaneda Y, Esato K : Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000 ; 24 : 27-30
26. Ferguson MK, Lehman AG : Sleeve lobectomy or pneumonectomy : optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 1782-8
27. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
28. Mathur PN, Edell E, Sutedia T, Vergnon JM : Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 176S-80S
29. Touboul E, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique primitif de stade I ou II traités par irradiation exclusive. *Cancer Radiother* 2001 ; 5 : 452-63
30. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
31. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M *et al* : Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer : a randomized controlled trial. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 229-35
32. Passlick B, Kubuschock B, Siemel W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR : Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer : effectiveness in patients with or without nodal micrometastases - results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 21 : 520-6
33. Wu Y, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W : A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002 ; 36 : 1-6
34. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
35. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-63
36. Burdett S, Stewart L : Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer : update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 81-3
37. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
38. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D *et al* : Preoperative Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Primary Surgery in Resectable Stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 247-53
39. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
40. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhonen S : Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1927-32
41. Feld R, Rubinstein L, Thomas PA : Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 299-306
42. Wada H, Miyahara R, Tanaka F, Hitomi S : Postoperative adjuvant chemotherapy with PVM (Cisplatin + Vindesine + Mitomycin C) and UFT (Uracil + Tegafur) in resected stage I-II NSCLC (non-small cell lung cancer) : a randomized clinical trial. West Japan Study Group for lung cancer surgery (WJSG). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 ; 15 : 438-43
43. Mineo TC, Ambrogi V, Corsaro V, Roselli M : Postoperative adjuvant therapy for stage IB non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 20 : 378-84
44. Endo C, Saito Y, Iwanami H *et al* : A randomized trial of postoperative UFT therapy in p stage I, II non-small cell lung cancer : North-east Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Lung Cancer* 2003 ; 40 : 181-6
45. Kato H, Ichinose Y, Ohta M *et al* : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1713-21
46. Strauss GM, Maddaus MA, Johnson EA *et al* : Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection of stage IB NSCLC. Report of CALGB protocol 9633. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 23. 2004. Ref Type : Abstract
47. Winton T, Livingston R, Johnson D *et al* : Phase III randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 23. 2004. Ref Type : Abstract
48. Winton T, Livingston R, Johnson D *et al* : Vinorelbine plus cisplatin *vs* observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2589-97
49. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R *et al* : Adjuvant radiotherapy *versus* combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma. A randomized trial of 267 patients. GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer* 1995 ; 76 : 779-86

50. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer (Chubu, Japan). *Eur J Surg Oncol* 1995 ; 21 : 69-77
51. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V *et al* : Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1453-61
52. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J : Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60
53. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909
54. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M : Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer : reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3860-7
55. Sedrakyan A, Van Der MJ, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T : Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 414-9
56. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M *et al* : Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 703-8
57. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y *et al* : A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy *versus* surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 167-73
58. Keller SM, Adak S, Wagner H *et al* : A Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Therapy in Patients with Completely Resected Stage II or IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1217-22
59. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
60. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS : Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003 ; 123 (1 Suppl) : 244S-58S
61. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB : Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2) ; final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 365-9
62. Albain KS, Scott CB, Rusch V *et al* : Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIA (pN2) non-small cell lung cancer. Initial results from Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 22, 621. 2003. Ref Type : Abstract
63. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
64. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J : Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer : interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 53 : 992-8
65. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C *et al* : A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 153-8
66. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C *et al* : Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer : a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999 ; 26 : 7-14
67. Roth JA, Fossella F, Komaki R *et al* : A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 673-80
68. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F *et al* : Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998 ; 21 : 1-6
69. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T *et al* : A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 254-60
70. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-S49
71. Lad T : The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). *LCSG 791. Chest* 1994 ; 106 (6 Suppl) : 302S-6S
72. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP : Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 292 : 470-84

Correspondance et tirés à part :

J.P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Service des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 9 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 21 octobre 2005.