

# Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules de petit stade.

## Recommandations de pratique clinique de l'European Cancer Working Party

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

*J.-P. Sculier pour l'European Lung Cancer Working Party*

### RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique mises à jour sur le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules de petit stade réalisées par l'ELCWP visent à répondre aux questions suivantes : 1) La chirurgie conventionnelle est-elle le meilleur traitement de base pour un cancer potentiellement résecable ? 2) Quelle est la définition d'une résection complète ? 3) Faut-il réaliser un curage systématique en cas de chirurgie pour une tumeur N0 ou N1 ? 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 et quel dosage de cisplatine prescrire ? 12) La radiothérapie stéréotaxique peut-elle remplacer la chirurgie chez le patient opérable ? 13) Quel traitement proposer pour le patient inapte pour une chirurgie conventionnelle ? 14) Les thérapies ciblées ont-elles une place dans le traitement ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 134-9

### ABSTRACT

The present updated guidelines on the management of resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) formulated by the ELCWP are designed to answer the following questions : 1) Is conventional surgery the best treatment for potentially resectable cancer ? 2) What is the definition of a complete resection ? 3) Should we make a systematic lymphadenectomy in case of surgery for a N0 or N1 tumor ? 4) What is the role of radiation therapy after complete resection ? 5) In case of clinical stage I or II, should administer adjuvant or neoadjuvant chemotherapy ? 6) In case of pathological stage I or II, should administer adjuvant chemotherapy ? 7) In case of complete resection for stage IIIA N2 disease, should be offered adjuvant therapy and if so which one : chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy ? 8) In case of clinical stage IIIA or B, what are the indications for surgery after induction therapy ? 9) In case of clinical stage IIIA or B, if surgical indication is retained, should we do an induction treatment, and if so, which one ? 10) In case of incomplete resection after primary surgery, what should be the postoperative therapy ? 11) In case of (neo)adjuvant chemotherapy, which association should be offered and what dosage of cisplatin to be prescribed ? 12) Can stereotactic radiotherapy replace surgery in operable patients ? 13) What is proposed for the patient unfit for conventional surgery treatment ? 14) Have targeted therapies a place in the treatment ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 134-9

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

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

Une revue systématique a été publiée sur la chirurgie, avec une méta-analyse des essais contrôlés randomisés<sup>1</sup>. 11 essais y sont inclus. Les études portent essentiellement sur des modalités de chirurgie. Il n'y a pas de comparaison directe avec une abstention thérapeutique.

Les recommandations ELCWP restent les mêmes sauf qu'elles ne s'adressent plus qu'à la chirurgie conventionnelle (lobectomie ou pneumectomie), vu qu'une question nouvelle a été ajoutée pour les patients inaptes à subir ce type de chirurgie.

**Recommandations 2014**

*Pour les stades I et II, le traitement doit au minimum comprendre la chirurgie conventionnelle (lobectomie ou pneumectomie) ; 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).*

**Niveau de preuve : séries de patients opérés étudiés rétrospectivement et prospectivement**

*Si le patient est inopérable pour des raisons fonctionnelles ou refuse la chirurgie, on proposera une chirurgie sublobaire ou une radiothérapie élective avec ou sans chimiothérapie (voir question 13).*

*En cas de CIS ou d'épithélioma épidermoïde microinvasif, un traitement endoscopique curatif (cryothérapie, photochimiothérapie, électrocoagulation, curiethérapie) peut être proposé 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 ?**

Il n'y a pas de nouveauté.

**Recommandations 2014**

*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 pour une tumeur N0 ou N1 ?**

Une étude randomisée américaine<sup>2</sup> a comparé la lymphadénectomie complète au simple échantillonnage des ganglions médiastinaux chez des patients avec une tumeur N0 ou N1 établie par des prélèvements systématiques au niveau des aires ganglionnaires ipsilatérales avant de décider de la résection pulmonaire. Cette approche confortée par le grand nombre de patients inclus dans l'essai (1.111) n'a pas montré de différence de survie entre les deux groupes. Une revue systématique sur la chirurgie<sup>1</sup> a méta-analysé les trois études randomisées disponibles comparant la dissection médiastinale à l'échantillonnage et a montré un avantage de survie en cas de dissection médiastinale.

Les recommandations ELCWP ont été mises à jour en les restreignant pour cette question aux tumeurs N0 et N1.

**Recommandations 2014**

*En cas de tumeurs N0 et N1, sauf si des prélèvements des différentes stations ganglionnaires avant résection de la tumeur primitive s'avèrent négatifs, 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 : méta-analyse, essais randomisés**

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

La méta-analyse PORT a été mise à jour et confirme l'effet délétère de la radiothérapie postopératoire<sup>3</sup>. Celle-ci a été évaluée dans la banque de données américaine SEER (*Surveillance, Epidemiology and End-Results*) pour les stades II et III<sup>4</sup>. Dans les stades N0 et N1, elle est associée à une survie réduite. Par contre dans les stades N2, la survie est améliorée. Ceci est confirmé par des analyses multivariées. Dans les recommandations du *Cancer Care Ontario Program*<sup>5</sup>, la radiothérapie postopératoire n'est pas recommandée dans les stades II après résection complète. Elle peut cependant être proposée, pour les stades IIIA complètement réséqués.

**Recommandations 2014**

*Pour les stades I et II complètement réséqués, la radiothérapie postopératoire n'est actuellement pas recommandée.*

**Niveau de preuve : méta-analyse de 10 études**

*Pour les stades III opérés, la radiothérapie pourra être discutée au cas par cas en plus d'une chimiothérapie adjuvante (voir question 7).*

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

Il faut tenir compte, dans l'analyse de la littérature, du changement apporté à la classification TNM et aux stades dans la 7<sup>e</sup> édition<sup>6</sup>. Celle-ci est d'application depuis 2009. La plupart des études publiées suivent l'ancienne classification. Le point le plus important est l'introduction de la taille de la tumeur pour définir le T. Un seuil de 5 cm sépare les T2a et les T2b. Les tumeurs T2b sont devenues des stades IIA. Les tumeurs de plus de 7 cm sont T3 et deviennent des stades IIB. Il n'existe actuellement qu'une seule étude randomisée<sup>7</sup> ayant comparé les chimiothérapies préopératoire et postopératoire à la chirurgie seule. Dans cette étude à trois bras qui a inclus plus de 600 patients, on n'a pas observé de différence de survie globale entre les trois stratégies. Il faut cependant savoir que la majorité des patients inclus étaient des stades I de l'ancienne classification. Trois études randomisées ont été publiées depuis les dernières recommandations de notre Groupe. Une étude européenne<sup>8</sup> pragmatique a comparé, à la chirurgie seule, une chimiothérapie néo-adjuvante à base de différentes associations laissées au libre choix de l'investigateur. Cette étude qui comportait essentiellement des stades I et II, n'a pas montré de différence significative de survie entre les deux approches. Une deuxième étude américaine<sup>9</sup> a testé une chimiothérapie néo-adjuvante à base de paclitaxel et de carboplatine. Elle a inclus plus de 300 patients. Bien que la survie ait été meilleure sous chimiothérapie première, le niveau de signification statistique n'a pas été atteint. La troisième étude randomisée d'origine italienne<sup>10</sup> a testé une chimiothérapie première à base de cisplatine et gemcitabine dans les stades IB à IIIA. Elle a été arrêtée précocement en raison d'un mauvais recrutement. Un total de 170 patients a pu être analysé et une différence de survie statistiquement significative a été observée en faveur de la chimiothérapie première.

Une série de méta-analyses ont été publiées sur la chimiothérapie première par rapport à la chirurgie seule<sup>8,10-14</sup>, toutes confirment un avantage de survie en faveur de la chimiothérapie néo-adjuvante. Dans la méta-analyse de Lim<sup>14</sup>, les résultats obtenus par la chimiothérapie néo-adjuvante se comparent de façon équivalente à ceux obtenus avec la chimiothérapie adjuvante.

**Recommandations 2014**

*Pour les stades cliniques II, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée au patient. En routine, il est*

conseillé d'utiliser une association à base de cisplatine (voir question 11).

**Niveau de preuve : analyses de sous-groupes et méta-analyses ; études randomisées**

Pour les stades I, c'est-à-dire les tumeurs de petite taille (inférieure à 5 cm), en l'absence d'études contrôlées, il ne convient pas de commencer en routine le traitement par une chimiothérapie chez le patient opérable.

Pour les tumeurs de stade II clinique qui ont été réséquées, 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 ?**

Une série de nouvelles études randomisées ont été publiées. Une étude américano-canadienne<sup>15</sup> a testé, en chimiothérapie adjuvante, l'association cisplatine-vinorelbine avec un avantage de survie pour le bras expérimental. Cet avantage se manifestait essentiellement dans le sous-groupe des stades II. Les résultats ont été mis à jour en 2009<sup>16</sup>, confirmant l'amélioration de la survie. Une analyse dans les stades IB a montré une tendance à une moins bonne survie en cas de tumeurs de moins de 4 cm. Une étude internationale, appelée ANITA, a testé la même association avec un grand nombre de patients (plus de 800) et a montré également un avantage de survie pour la chimiothérapie adjuvante<sup>17</sup>. Une étude américaine a été spécifiquement conduite dans les stades IB avec l'association paclitaxel et carboplatine<sup>18</sup>. Globalement, il n'y a pas d'avantage de survie. Cependant, dans le sous-groupe des tumeurs de plus de 4 cm, on observe une amélioration significative de la survie avec la chimiothérapie adjuvante.

Dans l'étude IALT, on a observé, avec un suivi de 8 ans une disparition de l'avantage de survie. Les auteurs expliquent cette observation par une augmentation du nombre de décès non liés au cancer du poumon, dans le bras chimiothérapie adjuvante<sup>19</sup>. Cette observation n'a pas été confirmée dans la mise à jour de l'étude américano-canadienne<sup>16</sup>.

Une série de méta-analyses ont confirmé l'amélioration significative de la survie avec la chimiothérapie adjuvante<sup>20-22</sup>. L'analyse poolée, dite LACE, reprenant 5 grandes études randomisées, confirme l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante pour les stades II et III<sup>23</sup>.

**Recommandations 2014**

*Une chimiothérapie à base de dérivé du platine, selon un des schémas montré efficace en termes de guérison, sera proposée en cas de résection complète d'une tumeur de stade pathologique II. Elle ne sera pas proposée pour les tumeurs de stade pathologique I (7<sup>e</sup> classification TNM).*

**Niveau de preuve : analyses de sous-groupes d'études contrôlées prospectives randomisées et méta-analyses de sous-groupes**

**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 ?**

La méta-analyse des données individuelles de la littérature pour la chimiothérapie adjuvante avec ou sans radiothérapie postopératoire montre un avantage de survie en faveur de la radiothérapie<sup>24</sup>. La survie est moins bonne lorsqu'une radiothérapie postopératoire est administrée mais il ne s'agit pas des mêmes groupes de patients et on ne peut conclure à un effet délétère de la radiothérapie postopératoire. Une analyse réalisée dans le SEER concernant les stades II et III suggère un avantage de survie pour les tumeurs N2 lorsqu'une radiothérapie postopératoire est administrée<sup>4</sup>. En ce qui concerne la chimiothérapie postopératoire, l'analyse

poolée LACE montre un avantage de survie dans les stades III avec la chimiothérapie adjuvante par rapport à la seule chirurgie<sup>25</sup>.

Différentes revues systématiques et guides de pratique clinique recommandent la chimiothérapie adjuvante postopératoire pour les stades III<sup>20,26-29</sup>. La plupart des recommandations ne proposent pas la radiochimiothérapie postopératoire en routine et laissent à la discussion individuelle, la réalisation d'une radiothérapie postopératoire.

**Recommandations 2014**

*Les données actuelles permettent de recommander une chimiothérapie adjuvante.*

**Niveau de preuve : analyses de sous-groupes d'études contrôlées prospectives randomisées, méta-analyse**

*L'addition d'une radiothérapie peut être discutée.*

**Niveau de preuve : données de registre**

*Pour les modalités (séquentiel versus concomitant), il n'y a actuellement pas de données pour recommander en routine, une radiochimiothérapie concomitante postopératoire.*

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

Deux études randomisées ont été publiées concernant uniquement les stades IIIA N2. La première européenne<sup>30</sup> a été réalisée chez des patients initialement considérés comme porteurs d'une tumeur non résecable IIIA N2. Après une chimiothérapie d'induction et un re-staging, les patients qui présentaient une réponse ont été randomisés entre chirurgie ou radiothérapie. 332 patients ont été randomisés et globalement, il n'y a pas de différence de survie entre les deux approches. La survie à 5 ans est de 14 % pour le bras radiothérapie et de 15,7 % pour le bras chirurgie. Des analyses exploratoires de sous-groupes suggèrent un effet bénéfique de la chirurgie, si une lobectomie est réalisée, par rapport à une pneumectomie.

La deuxième étude américaine<sup>31</sup> a inclus des patients de stade IIIA N2 porteurs d'une tumeur considérée comme initialement résecable. Ils ont reçu une radiochimiothérapie d'induction et puis ils ont été randomisés entre la chirurgie ou la poursuite de la radiothérapie. Dans les deux cas, une chimiothérapie de consolidation a été administrée. 429 patients ont été randomisés et il n'y a pas eu de différence significative de survie entre les deux bras. Cependant, les analyses exploratoires ont montré qu'en cas de chirurgie, la lobectomie était associée à une meilleure survie par rapport à la pneumectomie. Une étude cas-contrôles réalisée avec ces patients par rapport à la radiothérapie suggère un avantage pour la chirurgie si l'intervention est une lobectomie mais un avantage pour la radiothérapie si l'intervention doit être une pneumectomie.

Une autre étude cas-témoins a été réalisée dans une banque hospitalière<sup>32</sup>. 324 patients de stade IIIA ont été opérés et 55 ont subi une pneumectomie. Lorsque l'on compare pneumectomie et lobectomie, on note un avantage de survie pour la lobectomie pour des cas similaires.

**Recommandations 2014**

*Le traitement des stades IIIA N2 doit être multimodal et comporter dans tous les cas de la chimiothérapie et un traitement local radical.*

**Niveau de preuve : deux essais cliniques randomisés**

*Pour le traitement local, si une résection complète semble possible sur base d'un re-staging, le choix entre chirurgie (+ radiothérapie) ou radiothérapie seule dépendra des capacités locales et du type d'intervention chirurgicale. En cas d'anticipation de lobectomie, la chirurgie pourra être préférée. En cas d'anticipation de pneumectomie, la radiothérapie pourra être préférée.*

**Niveau de preuve : analyses exploratoires de données**

## d'études randomisées ; données rétrospectives

### 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 ?

Les deux études randomisées citées dans la question précédente<sup>30,31</sup> doivent être prises en compte. En plus, une revue systématique de littérature<sup>33</sup> suggère que la radiochimiothérapie d'induction n'est pas supérieure à la chimiothérapie d'induction pour les stades IIIA. Cette revue systématique comporte 7 études (3 rétrospectives et 4 prospectives randomisées). La méta-analyse ne montre pas de différence entre radiochimiothérapie et chimiothérapie.

#### Recommandations 2014

*Une chimiothérapie d'induction est recommandée.*

**Niveau de preuve : études randomisées ; méta-analyse**  
*L'addition de la radiothérapie à la chimiothérapie n'est pas recommandée en routine faute de données.*

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

Une étude rétrospective française<sup>34</sup> a étudié l'impact d'une maladie résiduelle microscopique après résection d'un cancer bronchique. Cette étude a inclus près de 4.000 patients ayant eu une résection complète (R0) ou une résection incomplète microscopique (R1). Il s'avère que la résection incomplète est associée à une diminution significative de la survie qui passe d'une médiane de 51 mois à 17 mois avec des taux de survie à 5 ans respectivement de 46 % à 20 %.

#### Recommandations 2014

*Ces cas doivent être traités par une radiochimiothérapie comme les stades non résécables. Si la résection est incomplète au niveau de la tranche de section, une réintervention chirurgicale ou une radiothérapie sera proposée.*

**Niveau de preuve : avis d'experts**

### Question 11 : En cas de chimiothérapie (néo)adjuvante, quelle association faut-il proposer et quel dosage de cisplatine prescrire ?

Deux études randomisées ont comparé des associations différentes de chimiothérapie d'induction. La première<sup>35</sup> a testé l'addition de vinorelbine à une association de base à base de cisplatine et gemcitabine. Sur 154 patients inclus, avec une majorité de stades III, il n'a pas été observé de différence significative de survie, ni de réponse, entre les deux groupes. La deuxième étude réalisée par l'ELCWP<sup>36</sup> a comparé une chimiothérapie de 2<sup>e</sup> génération (cisplatine + ifosfamide + mitomycine) à une chimiothérapie de 3<sup>e</sup> génération (cisplatine + vinorelbine + gemcitabine). Un total de 140 patients a été inclus. Il n'y a pas non plus de différence significative de réponse, ni de survie entre les deux groupes. Cependant, l'association de 2<sup>e</sup> génération est associée à un coût moindre, comme l'a montré l'analyse pharmaco-économique.

Une étude commerciale randomisée de phase II a comparé en chimiothérapie adjuvante du cisplatine en association avec le pemetrexed ou la vinorelbine<sup>37</sup>. Les auteurs concluent à une meilleure tolérance en cas d'utilisation du pemetrexed. L'essai ne visait pas à évaluer l'efficacité. A ce jour, le pemetrexed n'est pas enregistré à l'European Medicine Agency (EMA) pour le traitement des stades localisés.

Dans l'analyse poolée LACE<sup>25</sup>, les auteurs se sont intéressés aux associations médicamenteuses utilisées. Ils ont comparé cisplatine - vinorelbine à un autre doublet ou à un triplet. Le test d'interaction n'est pas significatif. Ils ont fait la même chose pour la dose planifiée de cisplatine comparant

moins de 300 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup> ou plus de 300 mg/m<sup>2</sup>. Le test d'interaction, ici non plus, n'est pas significatif. Les doses planifiées de cisplatine au-dessus de 300 mg/m<sup>2</sup> étaient essentiellement pour l'association de cisplatine + vinorelbine alors qu'elles étaient moindres pour les triplets et les autres associations. Il n'a pas été possible, dans cette analyse, de différencier l'effet de la dose de cisplatine par rapport aux médicaments associés.

Une deuxième analyse de sous-groupe de l'analyse "poolée" LACE<sup>23</sup> s'est intéressée uniquement aux patients traités par cisplatine + vinorelbine, qu'elle a comparés aux autres chimiothérapies. Quatre études ont été prises en considération. L'association cisplatine + vinorelbine était associée à une amélioration de survie dans les stades II et III par rapport au stade I, avec un test d'interaction positif. Les auteurs ont comparé les doses réellement reçues de cisplatine. La dose médiane administrée en mg/m<sup>2</sup> était globalement de 300, variant de 59 à 403, correspondant à une dose-intensité médiane de 24 mg/m<sup>2</sup>/semaine, allant de 15 à 25. Si un autre médicament que la vinorelbine était utilisé, la dose médiane administrée de cisplatine était de 291 mg/m<sup>2</sup>, allant de 95 à 308 avec une dose-intensité médiane de 30 mg/m<sup>2</sup> par semaine, s'étendant de 16 à 34.

#### Recommandations 2014

*Il convient d'utiliser une des associations montrées efficaces dans les études randomisées.*

#### Niveau de preuve : avis d'experts

*L'association pour laquelle il y a le plus de données à l'heure actuelle est cisplatine + vinorelbine. La dose totale de cisplatine doit être de l'ordre de 300 mg/m<sup>2</sup> avec une dose-intensité hebdomadaire de l'ordre de 20 à 25 mg/m<sup>2</sup>.*

**Niveau de preuve : analyses de sous-groupes d'études randomisées poolées**

### Question 12 : La radiothérapie stéréotaxique peut-elle remplacer la chirurgie chez le patient opérable ?

Trois revues systématiques ont été réalisées sur la radiothérapie stéréotaxique administrée dans des cancers bronchiques non à petites cellules au stade précoce. La première a étudié le contrôle local avec un taux faible de rechute locale, qui augmente avec la taille de la tumeur et une bonne tolérance ainsi que des effets bénéfiques pour la survie<sup>38</sup>. Une deuxième méta-analyse a porté sur la dose biologique efficace dans les stades I<sup>39</sup> et montre un bénéfice en termes de survie pour les doses les plus élevées. Une troisième méta-analyse<sup>40</sup> s'est intéressée, chez les patients porteurs d'un BPCO sévère, à l'effet curatif de la radiothérapie stéréotaxique et a montré des taux de survie à trois ans entre 43 et 70 % et 28 % pour une étude à 5 ans.

Une série d'études ont comparé, chez des sujets à haut risque, la radiothérapie stéréotaxique à une intervention chirurgicale. Les contrôles ne sont jamais randomisés mais appariés. On retiendra les études de Puri<sup>41</sup> en faveur de la chirurgie, de Grills<sup>42</sup> également en faveur d'une chirurgie de résection en coin mais au prix de plus de complications et d'hospitalisations, de Fernandez<sup>43</sup>, dans les stades IA, également en faveur de la chirurgie de résection sublobaire sans dissection médiastinale. Une étude néerlandaise basée sur un registre de population<sup>44</sup> montre une évolution au cours du temps en faveur de la radiothérapie stéréotaxique chez les gens âgés de plus de 75 ans avec une amélioration progressive des résultats. Ici aussi la survie est meilleure à long terme en cas de chirurgie plutôt que de radiothérapie. Il faut noter que toutes les études mentionnées dans ce paragraphe ne sont pas randomisées et sont sujettes à des biais de sélection en faveur de la chirurgie.

#### Recommandations 2014

*Même si la radiothérapie stéréotaxique est associée à des taux non négligeables de survie à long terme dans les stades précoces, il n'existe pas d'études de haut*

niveau de preuve pour la recommander en cas de chirurgie chez le patient opérable.

### Question 13 : Quel traitement proposer pour le patient inapte pour une chirurgie conventionnelle ?

L'ERS/ESTS *Task Force*<sup>45</sup> a fait des recommandations de pratique clinique sur l'aptitude à un traitement radical pour les patients atteints d'un cancer bronchique, que ce soit la chirurgie ou la radio-chimiothérapie. Une segmentectomie peut être recommandée pour des tumeurs de stade IA avec une taille de 2 à 3 cm, même si la fonction pulmonaire est correcte. Elle est recommandée pour les stades I en cas de mauvaise fonction pulmonaire ou de lobectomie antérieure. La résection en coin peut être recommandée dans les stades IA de taille inférieure à 2 cm pour les adénocarcinomes avec une lésion en verre dépoli démontrés par une tomodensitométrie de haute résolution. En ce qui concerne la radiothérapie, elle est recommandée chez le patient médicalement inopérable avec un bon niveau de preuve. La radiothérapie stéréotaxique doit être considérée comme une alternative à la chirurgie et la radiothérapie conventionnelle pour les stades I, chez le sujet à haut risque. Une autre option est l'ablation par radiofréquence.

L'*American College of Chest Physicians* et la Société Américaine de Chirurgie Thoracique<sup>46</sup> ont fait également des recommandations pour les patients à haut risque, qui vont dans le même sens que celles de l'ERS/ESTS. Pour l'ablation par radiofréquence, ils considèrent que c'est une option raisonnable dans les stades I pour les tumeurs de moins de 3 cm ; si la tumeur est plus grande, il faut envisager une association de cette technique avec la radiothérapie mais il n'y a pas de consensus sur la séquence du traitement.

Sont en cours actuellement, des études randomisées comparant la résection sublobaire avec ou sans brachythérapie<sup>47,48</sup> et la radiothérapie externe à la résection sublobaire et à l'ablation par radiofréquence chez les patients à risque et inopérables<sup>49</sup>.

Une méta-analyse portant sur les études ayant comparé lobectomie et résection sublobaire dans les stades I<sup>50</sup> suggère un avantage de survie pour la résection sublobaire par rapport à la lobectomie. Une autre revue systématique portant sur le même sujet considère que la lobectomie est le traitement le meilleur chez le sujet jeune avec des fonctions cardiaque et pulmonaire adéquates. Pour les patients plus âgés avec une atteinte cardiopulmonaire ou en cas de tumeurs périphériques, une résection limitée permet des survies similaires à celles obtenues avec la lobectomie dans ces circonstances<sup>51</sup>.

#### Recommandations 2014

L'ELCWP propose de suivre les recommandations de la *Task Force* de l'ERS.

### Question 14 : Les thérapies ciblées ont-elles une place dans le traitement ?

Une étude étatsunienne de phase III prématurément clôturée a testé<sup>52</sup> en adjuvant le géfitinib contre un placebo chez des patients avec des tumeurs non sélectionnées selon leurs caractéristiques moléculaires. L'évaluation a porté sur 503 patients enregistrés (pour 1.242 planifiés dans les considérations statistiques) et n'a pas montré de bénéfice en termes de survie globale ou sans récurrence.

Une autre étude de Boston<sup>53</sup>, rétrospective dans les adénocarcinomes de stade I, a évalué le rôle pronostique de la présence d'une mutation activatrice d'EGFR sur la tumeur. Cette anomalie moléculaire est associée à un excellent pronostic avec près de 100 % de survie à 5 ans.

#### Recommandations 2014

Les thérapies ciblées n'ont pas de place, à l'heure actuelle, dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules résecables.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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* 2006 ; 61 : 597-603
2. Darling GE, Allen MS, Decker PA *et al.* : Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma : results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 141 : 662-70
3. 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
4. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD : Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2998-3006
5. Okawara G, Ung YC, Markman BR, Mackay JA, Evans WK : Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer : a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 1-11
6. 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* 2007 ; 2 : 706-14
7. Felip E, Rosell R, Maestre JA *et al.* : Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3138-45
8. Gilligan D, Nicolson M, Smith I *et al.* : Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer : results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007 ; 369 : 1929-37
9. Pisters KM, Vallieres E, Crowley JJ *et al.* : Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer : Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1843-9
10. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF *et al.* : Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 172-8
11. Burdett S, SLRL : A systematic review and meta-analysis of the literature : chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 611-21
12. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K : Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer* 2006 ; 54 : 325-9
13. Song WA, Zhou NK, Wang W *et al.* : Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer : an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 510-6
14. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F : Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer : systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 1380-8
15. 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
16. Butts CA, Ding K, Seymour L *et al.* : Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer : updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 29-34
17. Douillard JY, Rosell R, De LM *et al.* : Adjuvant vinorelbine plus cisplatin 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* 2006 ; 7 : 719-27
18. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA *et al.* : Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer : CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5043-51
19. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP *et al.* : Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 35-42

20. Alam N, Darling G, Shepherd FA, Mackay JA, Evans WK : Postoperative chemotherapy in nonsmall cell lung cancer : a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81 : 1926-36
21. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H *et al.* : Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer : meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009 ; 63 : 50-7
22. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group : Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4617-25
23. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D *et al.* : Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer : subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 220-8
24. Arriagada R, Auperin A, Burdett S *et al.* : Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer : two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010 ; 375 : 1267-77
25. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al.* : Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3552-9
26. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW : Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 (3 Suppl) : 243S-65S
27. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG *et al.* : Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non Small-Cell Lung Cancer Guideline. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5506-18
28. Crino L, Weder W, van MJ, Felip E : Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21 (Suppl 5) : v103-v15
29. Lim E, Baldwin D, Beckles M *et al.* : Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010 ; 65 (Suppl 3) : iii1-27
30. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE *et al.* : Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 442-50
31. Albain KS, Swann RS, Rusch VW *et al.* : Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer : a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 379-86
32. Shah AA, Worni M, Kelsey CR, Onaitis MW, D'Amico TA, Berry MF : Does Pneumonectomy Have a Role in the Treatment of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer ? *Ann Thorac Surg* 2013 ; 95 : 1700-7
33. Shah AA, Berry MF, Tzao C *et al.* : Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 93 : 1807-12
34. Riquet M, Achour K, Foucault C, Le Pimpec BF, Dujon A, Cazes A : Microscopic residual disease after resection for lung cancer : a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg* 2010 ; 89 : 870-5
35. Esteban E, de Sande JL, Villanueva N *et al.* : Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as induction chemotherapy prior to radical locoregional treatment for patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) : results of a prospective randomized study. *Lung Cancer* 2007 ; 55 : 173-80
36. Berghmans T, Lafitte JJ, Giner V *et al.* : Final results and pharmacoeconomic analysis of a trial comparing two neoadjuvant chemotherapy (CT) regimens followed by surgery in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) : A phase II randomised study by the European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 2012 ; 77 : 605-10
37. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR *et al.* : Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine : the TREAT study. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 986-92
38. Chi A, Liao Z, Nguyen NP, Xu J, Stea B, Komaki R : Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer : clinical implications. *Radiother Oncol* 2010 ; 94 : 1-11
39. Zhang J, Yang F, Li B *et al.* : Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer ? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 : e305-e16
40. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S : Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD : stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 1149-56
41. Puri V, Crabtree TD, Kymes S *et al.* : A comparison of surgical intervention and stereotactic body radiation therapy for stage I lung cancer in high-risk patients : a decision analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 143 : 428-36
42. Grills IS, Mangona VS, Welsh R *et al.* : Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 928-35
43. Fernandez FG, Crabtree TD, Liu J, Meyers BF : Sublobar resection versus definitive radiation in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 94 : 354-60
44. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S : Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer : a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5153-9
45. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT *et al.* : ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 17-41
46. Donington J, Ferguson M, Mazzone P *et al.* : American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2012 ; 142 : 1620-35
47. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ *et al.* : Thirty- and ninety-day outcomes after sublobar resection with and without brachytherapy for non-small cell lung cancer : results from a multicenter phase III study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 142 : 1143-51
48. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ *et al.* : The impact of adjuvant brachytherapy with sublobar resection on pulmonary function and dyspnea in high-risk patients with operable disease : preliminary results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4032 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 ; 142 : 554-62
49. Crabtree T, Puri V, Timmerman R *et al.* : Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients : comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 ; 145 : 692-9
50. Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W : Sublobectomy versus lobectomy for stage I non-small-cell lung cancer, a meta-analysis of published studies. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19 : 661-8
51. De Zoysa MK, Hamed D, Routledge T, Scarci M : Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical management of stage I non-small-cell lung cancer ? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012 ; 14 : 816-20
52. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I *et al.* : Gefitinib Versus Placebo in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer : Results of the NCIC CTG BR19 Study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3320-6
53. Izar B, Sequist L, Lee M *et al.* : The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 2013 ; 96 : 962-8

**Correspondance et tirés à part :**

T. BERGHMANS  
 Institut Jules Bordet  
 Rue Héger-Bordet 1  
 1000 Bruxelles  
 E-mail : thierry.berghmans@bordet.be

Travail reçu le 9 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 9 mai 2014.