Perioperative therapies in surgical non N2 non-small cell lung cancer

Anne-Marie Ruppert, Armelle Lavolé, Jalal Assouad, Jacques Cadranel, Marie Wislez

► To cite this version:

Anne-Marie Ruppert, Armelle Lavolé, Jalal Assouad, Jacques Cadranel, Marie Wislez. Perioperative therapies in surgical non N2 non-small cell lung cancer. Bulletin du Cancer, 2016, 10.1016/j.bulcan.2016.10.017 . hal-01430729

HAL Id: hal-01430729

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01430729>

Submitted on 10 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Place des traitements complémentaires pour les cancers bronchiques non à petites cellules opérables non N2

Perioperative therapies in surgical non N2 non-small cell lung cancer

Anne-Marie Ruppert^{1, 2}, Armelle Lavolé^{1, 2}, Jalal Assouad³, Jacques Cadranel J^{1, 2}, Marie Wislez^{1, 2}

1- Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

2- GRC N°4 Therascan, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

3- Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Auteur pour la correspondance : Marie Wislez, Service de Pneumologie. Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970, Paris Cedex 20.

Tel : 01 56 01 68 38 – mail : marie.wislez@tnn.aphp.fr

Résumé français

Une chimiothérapie à base de platine administrée en périopératoire a démontré un bénéfice sur la survie dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stades II, IIIA et peut être IB (tumeur de plus de 4 cm de diamètre). Ce gain de survie varie entre 4 et 15% selon les études. Le niveau de preuve est plus élevé pour la chimiothérapie adjuvante que néoadjuvante. La chimiothérapie néoadjuvante présente cependant certains avantages: une meilleure adhésion au traitement et une évaluation de la chimiosensibilité de la tumeur. Néanmoins, l'analyse précise anatomopathologique et le pTNM sont modifiés. La

place de la radiothérapie postopératoire est restreinte. Dans les stades précoces (stades I-II), elle est délétère sur la survie. Elle est réalisée en routine en cas d'atteinte pariétale avec résection incomplète. La place de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées en situation d'addiction oncogéniques reste à déterminer dans les CBNPC réséqués. Plusieurs marqueurs biologiques sont étudiés pour mieux définir les indications à un traitement médical péri-opératoire afin de déterminer les groupes de patients ayant un pronostic péjoratif et identifier les patients ayant une tumeur chimio-sensible.

Mots clés : cancer bronchique non à petites cellules, chimiothérapie, chimiothérapie néo-adjuvante, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie

Summary

Platinum based perioperative chemotherapy is actually the standard of care in stage II–IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). A benefit may also be seen in stage IB NSCLC with tumors of more than 4 cm of diameter. Perioperative chemotherapy improves 5-year survival of 4 to 15%. This benefit is mainly proved by postoperative chemotherapy trials. Nevertheless, preoperative chemotherapy has advantages: a better tolerance, an estimation of tumor chemo sensibility, without an increased postoperative morby-mortality. However pTNM and pathological tumor analyses are modified. Indications of post-operative radiotherapy are limited. In early stage NSCLC (stage I-II), radiotherapy worsens survival. Radiotherapy is routinely achieved in NSCLC with parietal tumor invasion and incomplete tumor resection. Indications of immunotherapy and targeted therapies in case of oncogenic addiction remain to be established in resected NSCLC. Several biomarkers are studied to better describe the indications of perioperative chemotherapy: recognize groups of patients with a worse prognosis and distinguish chemosensitivity of the tumor.

Key Words: non small cell lung cancer, chemotherapy, adjuvant chemotherapy, neo-adjuvant chemotherapy, radiotherapy

56 **Introduction**

57 Le traitement curatif des stades localisés de cancer bronchique non à petites cellules
 58 (CBNPC) est la chirurgie en première intention. Cependant, les résultats de la chirurgie
 59 seule sont imparfaits avec un taux de guérison variant de 80% dans les stades I à 13% dans les
 60 stades IIIA [1]. Pour améliorer le taux de guérison, des traitements complémentaires sont
 61 développés : la chimiothérapie (CT) néo-adjuvante (préopératoire) ou adjuvante
 62 (postopératoire) et la radiothérapie adjuvante.

63 **Les standards :**

64 ***Place de la radiothérapie adjuvante***

65 Elle a une place restreinte et est réalisée en routine en cas d'atteinte pariétale avec résection
 66 incomplète. Elle peut être discutée en cas d'atteinte pariétale avec résection complète
 67 (<http://www.e-cancer.fr>). Dans les stades précoces (stades I-II), elle est délétère sur la survie
 68 [2]. Sa place en cas d'extension ganglionnaire médiastinale (N2) reste à déterminer. Un large
 69 essai de phase III randomisé (IFCT 05-03 Lung Art ; NCT00410683) est actuellement en
 70 cours dans cette indication.

71 ***Place de la chimiothérapie adjuvante (tableau I)*** [3][4][5][6][7][8][9]

72 L'association chirurgie-CT adjuvante est actuellement le traitement de référence des CBNPC
 73 de stade II-IIIA opérés. Plusieurs grandes études randomisées ont montré que l'association à
 74 la chirurgie d'une CT à base de platine, le plus souvent cisplatine-vinorelbine, permettait un
 75 bénéfice de survie à 5 ans de 4 à 15% [3][4][5]. L'essai IALT est la première large étude de
 76 phase III à montrer un bénéfice significatif sur la survie à 5 ans en faveur de la CT (HR à
 77 0,88 ; $p < 0,03$) [5], mais ce bénéfice est perdu au-delà de 5 ans (HR à 1,34 ; $p = 0,06$). Cette
 78 perte de significativité est associée à une augmentation du nombre de décès non liés au cancer
 79 dans le bras CT par rapport au bras contrôle (83 vs 56 décès après 5 ans). Une des hypothèses

avancées est la toxicité à long terme de la CT. Il faut souligner que les médicaments associés au platine utilisés dans cet essai étaient des anciennes molécules (etoposide, vindesine, vinblastine) pour plus de 2/3 des patients. L'actualisation des données de l'étude JBR-10, évaluant une CT adjuvante par vinorelbine-cisplatine par rapport à une surveillance dans les CBNPC de stade IB-II montre la persistance du bénéfice de survie avec un gain d'environ 11% (HR=0,78 ; p=0,04) après un suivi médian de plus de 9 ans [4]. Aucune surmortalité à long terme n'a été retrouvée dans le bras CT. Deux méta-analyses ont confirmé l'intérêt d'une CT adjuvante dans le CBNPC de stade II-IIIa estimant le gain de survie entre 4 et 5% à 5 ans [10][11]. Le niveau de preuve de la CT adjuvante est considéré comme élevé mais concerne les stades avec extension ganglionnaire (stades II et III).

L'analyse récente des sous-types d'adénocarcinomes dans les essais de chimiothérapie post-opératoire (IALT, JBR10, ANITA et CALGB 1766) n'a trouvé de bénéfices sur la survie sans récurrence que dans le groupe des adénocarcinomes solides et micropapillaires. Aucun bénéfice significatif n'a été retrouvé dans le groupe des adénocarcinomes acineux et papillaires. Ces données ne doivent pas changer les standards de traitement adjuvant. Elles pourraient en revanche faire discuter leur prise en compte comme critère de stratification dans de futurs essais de traitement adjuvant [12].

Les questions non résolues :

Place de la chimiothérapie néo-adjuvante (tableau II)[13][14][15][16]

Quatre essais de phase III comparant CT néo-adjuvante puis chirurgie à chirurgie seule ont été publiés [13][14][15][16]. Plusieurs autres études ont été conduites qui pour la plupart ont été arrêtées prématurément lorsque les résultats positifs des études randomisées de CT adjuvante ont été publiés. Malgré ces résultats, la méta-analyse réalisée à partir de 19 essais randomisés

a montré que la CT préopératoire améliorait significativement la survie globale (HR à 0,87; $p < 0,007$). Le gain de survie significatif était comparable à celui obtenu à partir de la CT adjuvante [17][18]. L'étude IFCT 00-02 évaluait deux modalités de CT préopératoire ou périopératoire avec deux protocoles différents (cisplatine-gemcitabine ou carboplatine-paclitaxel). Aucune différence significative sur la survie globale n'était mise en évidence entre les deux bras. A noter, que la compliance à la CT est meilleure dans le bras préopératoire que périopératoire (90,4% vs 75,2% des patients ont reçu les 4 cycles prévus, $p=0,001$) [16].

Dans les essais MIP91 et IFCT0002, le taux de survie des patients répondeurs, et en particulier en réponse histologique complète (41/492 patients) est allongé par rapport aux autres (80 % vs 55,8 % respectivement, $p = 0,0007$). Deux des 41 patients en réponse complète (4,9 %) ont récidivé vs 193 (42,8 %) en absence de réponse complète [19].

Plusieurs études en oncologie ont montré que la réponse histologique complète ou le pourcentage de cellules tumorales viables après une chimiothérapie néoadjuvante étaient corrélés à la survie et pourraient devenir ainsi un critère de substitution à la survie globale dans les essais thérapeutiques en situation périopératoire.

Le niveau de preuve est plus élevé pour la CT adjuvante que néoadjuvante. De plus, après CT néoadjuvante, la classification TNM postopératoire et l'analyse anatomopathologique précise sont modifiées. Ainsi, l'INCA recommande pour les CBNPC de stade II une chirurgie suivie d'une CT adjuvante, une CT néoadjuvante pouvant être une alternative à la CT adjuvante. La CT néoadjuvante présente néanmoins certains avantages: une meilleure adhésion et une évaluation de la chimiosensibilité de la tumeur sans excès de morbi ou mortalité chez les patients opérés.

Le doublet de chimiothérapie utilisé (tableau I)

Parmi les grandes études randomisées qui ont montré un bénéfice en faveur de la CT, le doublet à base de platine, le plus souvent cisplatine-vinorelbine présente le niveau de preuve le plus élevé avec un bénéfice de survie dans les essais ANITA et JBR-10 à 5 ans de 4 à 15% [3][4]. L'efficacité de la vinorelbine par voie injectable ou par voie orale est comparable [20]. Le doublet carboplatine-paclitaxel évalué dans les essais IFCT-0002 et CALGB9633 peut être une alternative [6][16]. L'intérêt d'une bithérapie sans platine n'est pas démontré.

Chimiothérapie adjuvante dans les stades I

Dans les stades IA, peu de données sont disponibles. Cependant l'effet de la CT semble délétère. L'intérêt de la CT adjuvante dans les stades IB reste discuté. Pour ce stade, l'étude du CALGB 9633 n'a pas montré de différence significative en terme de survie médiane: 95% dans le bras CT versus 78% dans le bras surveillance ($p = 0,12$; $HR = 0,83$) [6]. Une analyse de sous-groupe (a posteriori) montrait néanmoins un bénéfice de survie restreint aux tumeurs de plus de 4 cm. L'analyse de sous-groupe prédéfinie de l'essai Anita, ne montrait pas de bénéfice dans les stades IB, mais ce résultat doit être interprété avec précaution, en raison du faible effectif de ce groupe [21]. L'INCA suggère l'administration d'une CT dans les stades IB en cas d'éléments de mauvais pronostic tels qu'une taille de la tumeur supérieure à 4 cm, un envahissement de la plèvre viscérale, d'un envahissement vasculaire ou lymphatique et le résultat d'un index mitotique élevé [22][23][24]. Ces éléments n'ont cependant pas été validés dans des essais prospectifs.

Chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées

Dans les différents essais, les bénéfices de la CT adjuvante ne varient pas selon l'âge. Dans l'étude JBR-10, un bénéfice comparable en faveur de la CT adjuvante est retrouvé chez les personnes âgées de moins de 65 ans et de plus de 65 ans. Lorsqu'on étudie le groupe des personnes de plus de 65 ans, on constate une perte de bénéfice à partir de plus de 75 ans, mais le nombre de patients de ce groupe est faible [25]. Les données du registre du cancer canadien

et américain montrent un bénéfice en faveur de la CT adjuvante chez les personnes âgées de 70 à 80 ans comparable aux personnes âgées de moins de 70 ans [26][27].

Place des thérapies ciblées dans les CBNPC de stade localisé

Il n'existe actuellement aucune place pour les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) en péri-opératoire ou dans la prise en charge des stades localisés ou localement avancés. Les résultats de l'essai SWOG 0023 dans des CBNPC de stade IIIB montraient que la maintenance par gefitinib après radio-CT était associée à une réduction de la survie dans le groupe gefitinib (19 mois) versus placebo (29 mois). Suite à ces résultats, l'étude de phase III JBR-19 évaluant le gefitinib en situation adjuvante après résection d'un CBNPC de stade I-IIIa est fermée prématurément après inclusion de 500 des 1200 patients prévus. Les résultats présentés à l'ASCO en 2010 ne montrent pas d'amélioration de la survie globale ou de la survie sans progression sous gefitinib. Dans le sous-groupe des patients mutés EGFR, il existait une tendance à la diminution de la survie dans le bras gefitinib (n=38, médiane survie globale 3,7 ans) par rapport au bras placebo (n=40, médiane survie globale 5,1 ans). L'essai de phase III RADIANT, évaluant l'intérêt de l'erlotinib versus surveillance en adjuvant chez des patients de stade IB-IIIa et surexprimant EGFR en immunohistochimie, est négatif [28].

Néanmoins, l'intérêt des thérapies ciblées en adjuvant doit s'évaluer en situation d'addiction oncogénique. Les thérapies ciblées sont recommandées en adjuvant dans le cancer du sein HER2 positif pour le trastuzumab, ou dans les GIST (mutation de c-kit ou PDGFRA) pour l'imatinib avec la démonstration d'un bénéfice de survie globale [29][30]. Une méta-analyse récente évaluant les TKI d'EGFR dans le CBNPC en situation adjuvante rapporte une efficacité dans le sous-groupe des patients mutés EGFR [31]. Actuellement plusieurs essais portant sur les TKI dans les CBNPC en situation oncogénique (EGFR/ALK) sont en cours de

recrutement : deux essais asiatiques de phase III (NCT01405079 ADJUVANT et WJOG6410L IMPACT) comparant en adjuvant le gefitinib à une association par cisplatine-vinorelbine chez des patients mutés EGFR de stade II et IIIA ayant eu une résection carcinologique., un essai de phase III américain (NCT02201992 02193282) évaluant dans les CBNPC muté EGFR ou transloqué ALK de stade IB à III l'erlotinib par rapport au placebo ou le crizotinib au placebo. Comme 67% des patients progressant sous TKI d'EGFR en adjuvant développent une mutations de résistance T790M, la place des TKI d'EGFR de 3ème génération, efficace sur ces mutation, reste à déterminer [32]. Une étude de phase III porté en France par l'IFCT, compare l'AZD9291 au placebo dans les CBNPC muté EGFR de stade IB à IIIA réséqué et traité par chimiothérapie à base de platine (NCT02511106)

D'autres essais sont en cours pour évaluer l'intérêt du bevacizumab en association avec une CT en situation adjuvante dans le CBNPC de stade IB IIIA N2 (ECOG 1505) au cours d'une phase III.

Place de l'immunothérapie dans les CBNPC de stade localisé

L'immunothérapie semble intéressante après résection d'un CBNPC de stade précoce en induisant à la fois une immunité à médiation cellulaire contre la prolifération tumorale et en établissant une mémoire immunologique pour prévenir les récives. En effet, l'infiltration lymphocytaire intense a été validée en immunohistochimie comme marqueur pronostique favorable sur la survie dans le CBNPC réséqué [33].

Dans le cancer du poumon, l'inhibition de la voie du point de contrôle PD-1 par des anticorps ciblant soit PD-1 ou son ligand PD-L1 ont donné des résultats préliminaires encourageants. A partir de deux études de phase III, le nivolumab, un anticorps inhibant PD-1 a récemment obtenu une AMM européenne en deuxième ligne dans le CBNPC métastatique à la fois de type épidermoïde et non épidermoïde [34][35]. L'essai de phase III multicentrique

BR31, porté en France par l'IFCT, évalue l'intérêt de l'anticorps monoclonal MEDI4736 humain dirigé contre le ligand PD-L1 versus placebo dans le CBNPC entièrement réséqué de stade IB (> 4cm), II et IIIA (NCT02273375).

Les résultats du vaccin anti-tumoral dans le CBNPC réséqué sont décevants. L'essai de phase III évaluant l'intérêt d'un vaccin dirigé contre l'antigène tumoral MAGE A3 dans le CBNPC de stade IB à IIIA opéré (NCT00455572) a été annoncé comme étant négatif par communiqué de presse.

Place des héparines de bas poids moléculaires dans les CBNPC de stade localisé

Dans les essais précliniques, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) semblent ralentir la progression métastatique. Les HBPM ont montré dans des cohortes de cancers solides opérés un bénéfice potentiel sur la survie, qui va au-delà de son rôle dans la réduction du risque thromboembolique veineux [36]. Néanmoins, dans une étude de phase III, présentée à l'ASCO en 2016, l'ajout d'une HBPM (nadroparine sous-cutanée quotidienne pendant 16 semaines) versus placebo à une chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant un CBNPC réséqué n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif sur la survie sans récurrence (75,5 mois vs 36,1 mois, $p = 0,17$; HR = 0,74) [37]. Cet essai négatif peut être lié à un manque de puissance, puisque uniquement un tiers des patients initialement prévu n'a été inclus.

Essais prospectifs en cours basés sur l'analyse de biomarqueurs

L'objectif des études prospectives basées sur l'analyse des biomarqueurs est de mieux définir les indications à la CT : 1) déterminer les groupes de patients ayant un pronostic péjoratif ; 2) identifier les patients ayant une tumeur chimio-sensible.

La majorité des études s'est intéressée à l'analyse d'un seul biomarqueur, comme l'expression des protéines ERCC1 ou MSH2 ou l'expression en ARN de BRCA1 impliquées dans la voie de réparation des lésions d'ADN induites par le cisplatine, le statut *EGFR* ou *K-Ras* [38][39][40][41][42]. Ces marqueurs n'ont pas été validés au cours d'essais prospectifs à ce jour. L'analyse de ces biomarqueurs peut s'effectuer sur l'ADN tumoral circulant [43]. La présence d'ADN tumoral circulant semble identifier les patients à très haut risque de récurrence [43].

Dans une étude de CBNPC de stade précoce, une signature de 14 gènes impliqués dans l'oncogenèse est en analyse multivariée un facteur pronostic puissant qui a permis d'identifier trois groupes de patients différents: risque de récurrence bas, intermédiaire ou élevé [44]. Ces résultats ont été validés sur deux cohortes indépendantes de patients d'origine géographique différente. Ces résultats intéressants permettent de mieux définir le pronostic à un niveau individuel et peut-être à l'avenir de choisir les indications des CT adjuvantes.

L'analyse de biomarqueurs en situation adjuvante a démontré sa faisabilité en France. L'essai IFCT 0801-TASTE, est une étude randomisée de phase II évaluant la faisabilité d'une stratégie de CT adjuvante dans les stades II et IIIA non N2 selon deux critères biologiques, le statut EGFR et l'expression d'ERCC1 [45]. Les patients étaient randomisés entre un bras CT standard par cisplatine-pemetrexed et un bras à la carte où les patients mutés EGFR étaient traités par erlotinib, les patients sans mutation étaient surveillés en cas de surexpression d'ERCC1 ou traités par cisplatine-pemetrexed en cas de faible expression. Cent cinquante patients ont été inclus. L'essai a atteint son objectif principal qui était de pouvoir démarrer chez au moins 80% des patients le traitement adjuvant basé sur l'analyse des biomarqueurs dans les deux mois suivant la chirurgie [45]. Néanmoins, l'essai ne se poursuivra pas en phase III du fait d'un manque de spécificité des différents lots d'anticorps anti-ERCC1 [46].

Conclusion : Quel traitement chez quel patient ?

La CT à base de platine en périopératoire a démontré un bénéfice sur la survie des patients avec un niveau de preuve plus élevé pour la CT adjuvante que néoadjuvante. La CT postopératoire est indiquée dans le traitement des CBNPC de stades II, IIIA et peut être IB en cas de facteurs de mauvais pronostics associés. Elle n'est pas indiquée dans les stades IA. La CT proposée sera une association de 4 cycles de cisplatine-vinorelbine, sauf contre-indication. L'intérêt d'une bithérapie sans platine n'est pas démontré. Il n'existe pas d'indication à une irradiation médiastinale en cas de tumeur pT1-2, N1. Une radiothérapie postopératoire est indiquée en cas d'atteinte pT3 N0 pariétale avec résection incomplète. En cas de résection complète, l'irradiation pariétale postopératoire est une option. La place de l'immunothérapie ou des thérapies ciblées en situation d'addiction oncogéniques reste à déterminer dans les CBNPC réséqués.

Références

- [1] Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067–77. doi:10.1097/JTO.0b013e31815bdc0d.
- [2] 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.
- [3] Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, 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. doi:10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
- [4] Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–97. doi:10.1056/NEJMoa043623.
- [5] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–60. doi:10.1056/NEJMoa031644.
- [6] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, 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. doi:10.1200/JCO.2008.16.4855.

- [7] Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, 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.
- [8] Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004;350:1713–21. doi:10.1056/NEJMoa032792.
- [9] Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MKB, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173–82. doi:10.1016/j.ejcts.2004.03.041.
- [10] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, 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. doi:10.1016/S0140-6736(10)60059-1.
- [11] Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [12] Tsao M-S, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *J Clin Oncol* 2015;33:3439–46. doi:10.1200/JCO.2014.58.8335.
- [13] Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, 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.
- [14] Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, 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. doi:10.1016/S0140-6736(07)60714-4.
- [15] Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodríguez-Paniagua JM, Morán T, Astudillo J, 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. doi:10.1200/JCO.2009.27.6204.
- [16] Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, Lavalé A, Braun D, Laporte S, et al. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer* 2013;49:2654–64. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.013.
- [17] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014;383:1561–71. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- [18] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, Rusch V, Pisters KMW, Kalhor N, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014;15:e42-50. doi:10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
- [19] Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol* 2012;7:841–9. doi:10.1097/JTO.0b013e31824c7d92.

- [20] Sorensen SF, Carus A, Meldgaard P. Intravenous or oral administration of vinorelbine in adjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for resected NSCLC. *Lung Cancer* 2015;88:167–73. doi:10.1016/j.lungcan.2015.02.010.
- [21] Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, 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. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c814e7.
- [22] Liu Q-X, Deng X-F, Zhou D, Li J-M, Min J-X, Dai J-G. Visceral pleural invasion impacts the prognosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.012.
- [23] Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, et al. The Frequency and Prognostic Impact of Pathological Microscopic Vascular Invasion According to Tumor Size in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2016;149:775–85. doi:10.1378/chest.15-0559.
- [24] Renyi-Vamos F, Tovari J, Fillinger J, Timar J, Paku S, Kenessey I, et al. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:7344–53. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1077.
- [25] Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25:1553–61. doi:10.1200/JCO.2006.09.5570.
- [26] Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30:1813–21. doi:10.1200/JCO.2011.39.3330.
- [27] Ganti AK, Williams CD, Gajra A, Kelley MJ. Effect of age on the efficacy of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015;121:2578–85. doi:10.1002/cncr.29360.
- [28] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4007–14. doi:10.1200/JCO.2015.61.8918.
- [29] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273–83. doi:10.1056/NEJMoa0910383.
- [30] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097–104. doi:10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
- [31] Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. *Chest* 2016;149:1384–92. doi:10.1016/j.chest.2015.12.017.
- [32] Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17:1616–22. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2692.
- [33] Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1223–30. doi:10.1200/JCO.2015.63.0970.

- [34] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39. doi:10.1056/NEJMoa1507643.
- [35] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
- [36] Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosunico VED, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006652. doi:10.1002/14651858.CD006652.pub4.
- [37] Groen HJM, van der Heijden E, Klinkenberg TJ et al., van der Heijden E, Klinkenberg T. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy with or without low-molecular weight heparin in completely resected non-small cell lung cancer patients: The NVALT-8 study. 2016 n.d.
- [38] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983–91. doi:10.1056/NEJMoa060570.
- [39] Levallet G, Bergot E, Antoine M, Creveuil C, Santos AO, Beau-Faller M, et al. High TUBB3 expression, an independent prognostic marker in patients with early non-small cell lung cancer treated by preoperative chemotherapy, is regulated by K-Ras signaling pathway. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1203–13. doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0899.
- [40] Tsao M-S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240–7. doi:10.1200/JCO.2007.12.6953.
- [41] Kamal NS, Soria J-C, Mendiboure J, Planchard D, Olaussen KA, Rousseau V, et al. MutS homologue 2 and the long-term benefit of adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1206–15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2204.
- [42] Tsao M-S, Sakurada A, Ding K, Aviel-Ronen S, Ludkovski O, Liu N, et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:139–47. doi:10.1097/JTO.0b013e3181fd83a4.
- [43] Pietrasz D, Pécuchet N, Fabre E, Blons H, Chevalier L, Taly V, et al. [What future for circulating tumor DNA? Current data and prospects in colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancers]. *Bull Cancer* 2016;103:55–65. doi:10.1016/j.bulcan.2015.10.017.
- [44] Kratz JR, He J, Van Den Eeden SK, Zhu Z-H, Gao W, Pham PT, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet* 2012;379:823–32. doi:10.1016/S0140-6736(11)61941-7.
- [45] Wislez M, Barlesi F, Besse B, Mazières J, Merle P, Cadranel J, et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE. *J Clin Oncol* 2014;32:1256–61. doi:10.1200/JCO.2013.53.1525.
- [46] Friboulet L, Olaussen KA, Pignon J-P, Shepherd FA, Tsao M-S, Graziano S, et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1101–10. doi:10.1056/NEJMoa1214271.

434 **Légendes**

435

436 Tableau I: les essais de CT adjuvante

437 Tableau II : les essais de CT néo-adjuvante

438

Tableau I : Les essais de chimiothérapie adjuvante

Essais	Année	Nombre patients	stades	Protocole	Médiane de survie, Bras surveillance	Médiane de survie, Bras expérimental	% de Survie (5 ans) surveillance	% de survie expérimental	p
ALPI (Scagliotti et al., 2003)	2003	1209	I-III A	MVdP et **	55,2	48	n.c.	n.c.	N.S.
BLT (Waller et al., 2004)	2004	381	I, II, III A	Doublet Platine**	32,6	33,9	51 (à 2 ans)	53 (à 2 ans)	N.S.
IALT (Arriagada et al., 2004)	2004	1867	I,II, III A	VincaP ou EP**	44,4	50,8	40,4	44,5	<0,03+
UFT (Kato et al., 2004)	2004	999	I	UFT*	n.c.	n.c.	85	88	0,04
JBR10 (Winton et al, 2005)	2005	482	IB,II	Vnr P	73	94	54	69	0,009
ANITA (Douillard et al., 2006)	2006	840	IB,II,III A	Vnr P**	43,7	65,7	42,6	51,2	0,017
CALGB 9633 (Strauss et al., 2008)	2008	344	IB	Carbo-pac	78	95	57	59	N.S.

MVdP= mitomycine – vindésine – cisplatine ; Vinca P = vinorelbine, vindésine ou vinblastine – cisplatine ; EP= etoposide – cisplatine ; Vnr P= vinorelbine – cisplatine ; n.c.= non connue

** radiothérapie adjuvante optionnelle, systématique dans l'essai ALPI ; +négative après 5 ans ; *étude japonaise, UFT non enregistré par la FDA et l'EMA dans le traitement du CBNPC

Tableau II : Les essais de chimiothérapie néo-adjuvante

Essais	Année de publication	Nombre de patients	stades	Protocole	Question posée	Médiane de survie Contrôle	Médiane de survie Expérimentale	% de Survie (5 ans) Contrôle	% de survie expérimental	p
MIP91	2002	355	IB,II, IIIA	MIP	CT pré-op ?	26	37	35,3% à 4 ans	43.9% à 4 ans	N.S.
MRCLU22	2007	519	I-III	Doublet à base de platine	CT pré-op ?	55	54	45%	44%	N.S.
NATCH	2010	624	IA-II	carboP - Pac	CT pré vs post ?	n.c.	n.c.	44%	Préop : 46,6% Péri-op: 45,5%	N.S.
IFCT 00-02	2013	528	I-II	CisP-GMZ Carbo-Pac	CT pré vs péri-op ?	Pas de bras contrôle	n.c.	Pas de bras contrôle	Préop : 67,8% Peri-op : 68,6%	N.S.

MIP= mitomycine – ifosfamide – cisplatine ; EP=etoposide – cisplatine ; GMZ=gemcitabine ; Pac=paclitaxel ; carboP= carboplatine