



Mémoire de Maîtrise en médecine No 333

# **Influence du traitement néo-adjuvant lors de lobectomies en manchon en cas de cancers pulmonaires non à petites cellules**

## **Etudiant**

Yann Litzistorf

## **Tuteur**

Dr Michel Gonzalez

Service de Chirurgie thoracique, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. H.-B. Ris

Service de chirurgie thoracique, CHUV

## **Expert**

Dresse Solange Peters

Service d'Oncologie, CHUV

Lausanne, 01.12.2011

| R  
-

## Table des matières

<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>5</b>
Epidémiologie du cancer pulmonaire .....	5
Les facteurs de risque.....	6
Place de la prise en charge chirurgicale dans le cancer pulmonaire .....	6
Evaluation pré-opératoire.....	7
Du stade au pronostic .....	9
Rappel anatomique et technique chirurgicale.....	10
De la pneumonectomie à la lobectomie en manchon.....	12
Rappel de l'étude .....	13
<b>Méthode</b> .....	<b>14</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>16</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>18</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>20</b>
<b>Références</b> .....	<b>25</b>

## Abstract

*Contexte.* La lobectomie en manchon est une technique établie pour le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules. Cependant certaines études montrent une augmentation des complications anastomotiques lorsque cette technique est utilisée après un traitement néo-adjuvant par radio- et/ou chimiothérapie. Le but de l'étude est donc d'étudier la morbidité et la mortalité de cette technique dans un groupe contrôle et un groupe avec traitement néo-adjuvant.

*Méthode.* Etude rétrospective comprenant tous les patients ayant subi une lobectomie en manchon dans le service de chirurgie thoracique du CHUV entre 1999 et 2010 pour un cancer non à petites cellules.

*Résultats.* Au total 99 patients ont bénéficié d'une lobectomie en manchon pour une tumeur non à petites cellules. 71 patients (moyenne d'âge 62 ans, range : 44-83 ans, 15/56 f/h) n'ont pas bénéficié de traitement d'induction. 28 patients (moyenne d'âge 60 ans, range : 43-77, 9/19 f/h) ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie seule (n=8) ou radio-chimiothérapie (n=16). La morbidité globale est semblable entre les 2 groupes avec 53.6% (15/28) pour le groupe induction en comparaison au groupe sans induction 49.3% (35/71) (p= NS). Durant le suivi (médiane : 27 mois, range : 1-108 mois), une complication anastomotique a été retrouvée chez 3 patients dans le groupe induction nécessitant un traitement endobronchique avec succès, alors qu'un patient a présenté une complication anastomotique dans le groupe sans induction. La survie à long terme est augmentée dans le groupe sans induction (45% vs 28%, p=0.06), mais est expliquée par un stade pathologique plus élevé dans le groupe avec induction.

*Conclusion.* Les complications anastomotiques après lobectomie en manchon sont rares même après traitement d'induction.

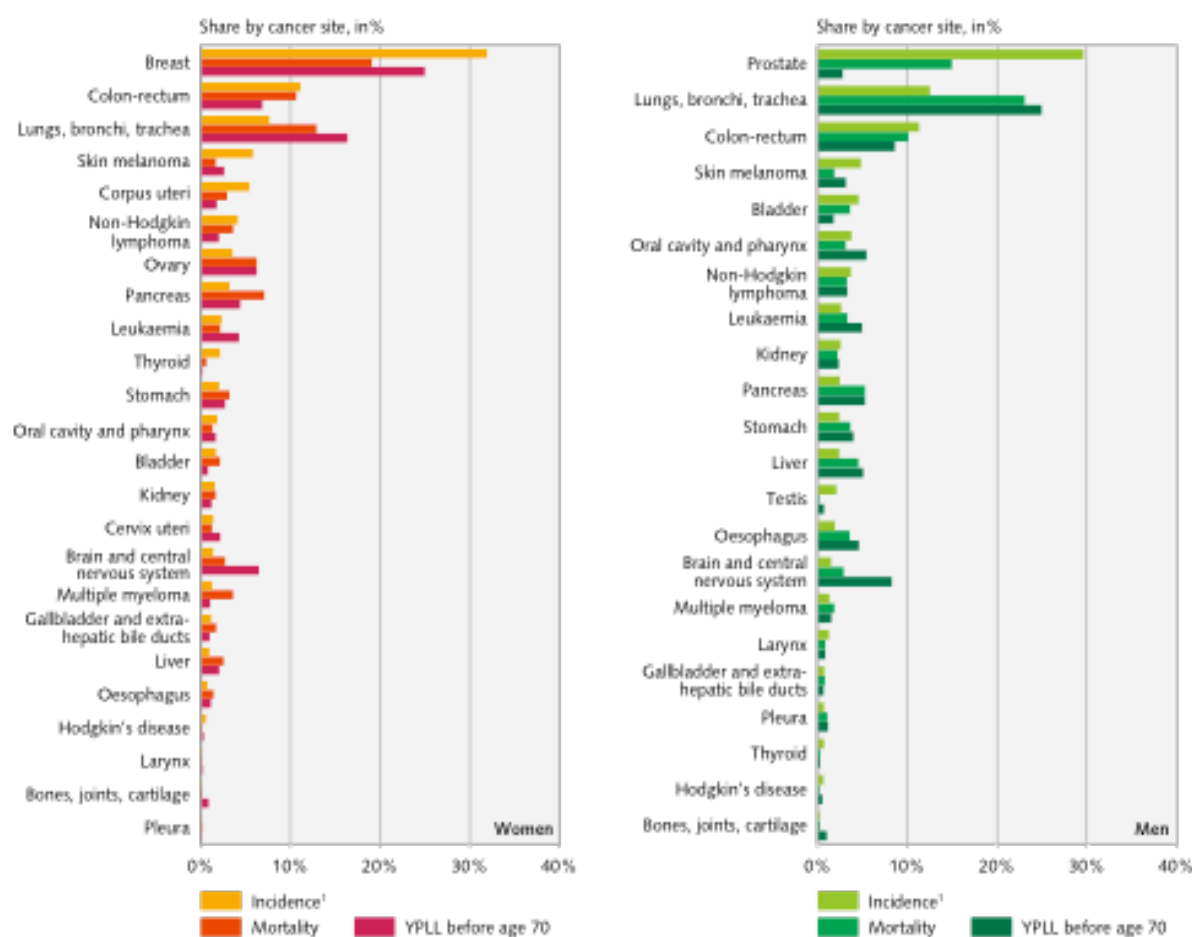
# Introduction

## Epidémiologie du cancer pulmonaire

Le cancer pulmonaire est une cause fréquente de décès dans les pays industrialisés. En Suisse, il représente le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme (12.5%) et le troisième chez la femme (7.6%)<sup>1</sup>. Ces dernières années l'incidence du cancer pulmonaire a diminué chez l'homme et augmenté chez la femme parallèlement à une modification des habitudes tabagiques. On estime le risque de développer un cancer du poumon avant l'âge de 70 ans à 3.2% pour l'homme et 1.7% pour la femme.<sup>2</sup> Cependant, il représente en Suisse entre 2003 et 2007 la première cause de décès par cancer pour les hommes (23%) et la seconde cause de décès par cancer pour les femmes (13%).<sup>1-2</sup>

Incidence<sup>1</sup>, mortality and years of potential life lost (YPLL) by cancer site, 2003–2007

G 3.1



<sup>1</sup> Incidence estimate based on cancer-registry data; cf. 2.1.1 and 2.2.1

Source: FSO: COD, NICER, CCR

© FSO

Figure 1: Incidence, mortalité et années de vie perdues par cancer entre 2003 et 2007

Cette différence entre l'incidence et la mortalité s'explique par une faible survie moyenne de 14% à 5 ans tous stades confondus<sup>2</sup>. Ce mauvais pronostic résulte d'un diagnostic à un stade souvent avancé. Il est important de remarquer que ce cancer représente la première cause d'années de vie perdues pour les hommes et la seconde pour les femmes. Il touche donc une population relativement jeune souvent difficile à diagnostiquer avant les premiers symptômes.

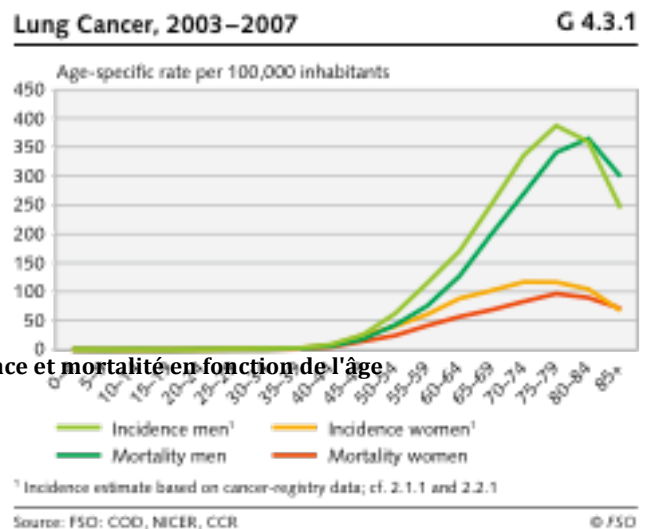


Figure 2: Incidence et mortalité en fonction de l'âge

### Les facteurs de risque

La fumée est responsable de plus de 90% des cancers du poumon. On estime également que la fumée passive est responsable d'un quart des cancers pulmonaires chez les personnes qui n'ont jamais fumé. Chez l'homme, 10% des cancers sont dus à une exposition sur le lieu de travail. Les substances nocives connues sont notamment les hydrocarbures, l'amiante, le silice, certains métaux et le radon. Actuellement, plusieurs études suggèrent qu'il existe également des facteurs génétiques qui augmentent la susceptibilité au cancer pulmonaire.

### Place de la prise en charge chirurgicale dans le cancer pulmonaire

Les symptômes inauguraux d'un cancer pulmonaire peuvent être variés. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont : la toux, la dyspnée, les douleurs thoraciques, la perte de poids, les hémoptysies, les douleurs osseuses et les modifications de la voix. En cas de découverte d'une lésion d'aspect tumoral sur un examen radiologique, il convient de pratiquer une biopsie de cette lésion pour confirmer l'atteinte néoplasique. En cas de tumeur centrale, une bronchoscopie est primordiale pour effectuer des prélèvements cytologiques (lavages) et/ou histologiques (biopsie) et pour définir l'extension locale de la maladie. Lorsque la pathologie est d'origine tumorale, il convient d'en définir l'histologie car celle-ci va orienter le pronostic et la thérapie.

Ainsi les cancers pulmonaires sont divisés en deux catégories : les cancers pulmonaires à petites cellules (20%) et le cancer pulmonaire non à petites cellules (80%). Cette dernière entité englobe les adénocarcinomes (38%), les carcinomes

épidermoïdes (20%), les carcinomes peu différenciés (18%) et les carcinomes à grandes cellules (5%)<sup>3</sup>. Le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules est principalement basé sur une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie.

En cas de tumeur non à petites cellules un traitement chirurgical à visée curative peut être proposé uniquement lorsque la tumeur est résécable dans sa totalité. Cette situation ne représente malheureusement qu'environ 25% des patients présentant un cancer non à petites cellules<sup>4</sup>. En plus du stade de la maladie, l'opérabilité d'un patient dépend également de ses co-morbidités et de ses réserves cardio-pulmonaires.

Figure 3: Stade anatomique et groupe pronostique.

### Evaluation pré-opératoire

L'évaluation pré-opératoire va permettre de déterminer d'une part l'étendue de la maladie et d'autre part en cas de tumeur potentiellement opérable, l'opérabilité du patient. Pour le staging du cancer non à petites cellules, nous utilisons la classification TNM (Tumor Node Metastasis) 2009 (7<sup>ème</sup> édition)<sup>5</sup>. Celle-ci tient compte pour le T de la taille tumorale et de l'infiltration locale de la tumeur, du N qui détermine l'infiltration ganglionnaire (hilaire, médiastinal ipsi- ou contro-latéral) et du M pour les métastases à distance.

L'extension locale (T) se base sur les examens radiologiques (CT-Scan) et sur les examens endoscopiques (bronchoscopie). Ces deux examens permettent de localiser le site de la tumeur, sa taille et l'infiltration tumorale par rapport aux structures médiastinales. Le PET-CT permet de définir l'extension ganglionnaire (N) (hilaire ou médiastinale), ainsi que la découverte de métastases à distance (M). En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale au PET-CT, celle-ci doit être obligatoirement confirmée par une biopsie ganglionnaire (EBUS, médiastinoscopie ou thoracoscopie). En effet, une atteinte ganglionnaire médiastinale ipsilatérale (N2) implique de réaliser un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie (+/-) radiothérapie suivie dans un deuxième temps par une chirurgie d'exérèse.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult Carcinoma	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Stage IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
Stage IV	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b

Comme la majorité des patients sont tabagiques et qu'ils ont un âge moyen de 60ans, l'évaluation des co-morbidités est indispensable à la recherche de signes d'une pathologie pulmonaire ou cardiaque qui sont des facteurs de risques principaux pour des complications post-opératoires.<sup>6</sup>

Au niveau pulmonaire, tous les patients doivent bénéficier initialement d'une spirométrie avec un examen de la capacité de diffusion du CO (DLCO). Si pour ces deux examens, les valeurs respectives de la VEMS (volume expiré maximal en une seconde) et de la DLCO sont supérieures aux 80% des valeurs prédites alors on estime qu'une pneumonectomie peut être envisagée. Si ces valeurs sont inférieures à 80%, il convient dans un deuxième temps de réaliser une scintigraphie pulmonaire de perfusion pour déterminer la VEMS et le DLCO post-opératoires. Si celles-ci sont inférieures à 40%, il est indiqué de pratiquer une ergospirométrie qui va permettre

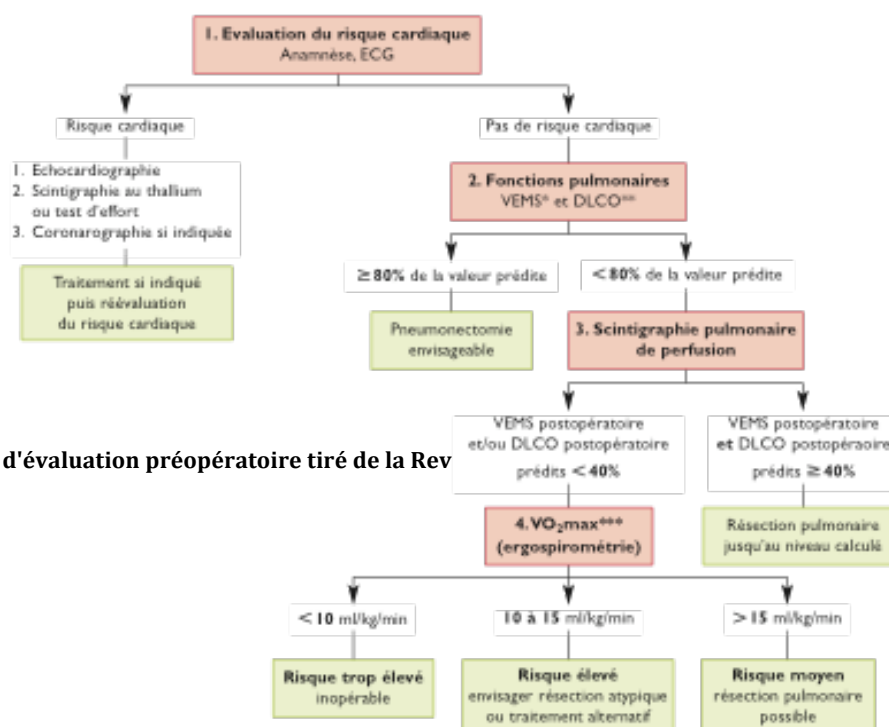


Figure 4: Algorithme d'évaluation préopératoire tiré de la Rev

Figure 1. Algorithme pour l'évaluation fonctionnelle en vue d'une résection chirurgicale d'un cancer pulmonaire non-à-petites cellules (Adapté de Colice et coll.<sup>6</sup>)

d'évaluer la VO<sub>2</sub>max. Une VO<sub>2</sub>max post-opératoire prédite inférieure à 10ml/kg/min rend le malade inopérable. Cet algorithme décisionnel est recommandé par l'American College of Chest Physicians et a été publié dans CHEST en 2007<sup>7</sup>. La lobectomie en manchon prend toute son importance car une chirurgie peut quand



même être proposée surtout si le patient ne tolère pas une pneumonectomie, mais juste une lobectomie.

Du point de vue cardiaque, tous les patients bénéficient initialement d'un ECG et d'une échocardiographie pour contrôler la fraction d'éjection du ventricule gauche, la présence d'une dyskinésie et de déterminer la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire. En fonction de leurs antécédents cardiaques ou des résultats pré-opératoires, des examens complémentaires peuvent être nécessaires telle qu'une scintigraphie cardiaque au Thallium ou une échocardiographie de stress.

Les co-morbidités cardio-pulmonaires influencent majoritairement la morbidité post-opératoire alors que le stade tumoral influence majoritairement le pronostic.

### Du stade au pronostic

Le **stade I** correspond à une tumeur périphérique de taille inférieure à 5cm (T1-T2a) sans atteinte ganglionnaire (N0) ni métastase à distance (M0). Le traitement est chirurgical avec une survie à 5 ans estimée entre 73%IA et 58%IB.<sup>8</sup>

Le **stade II** correspond à une tumeur de taille variable sans envahissement important des structures médiastinales adjacentes (T1-3) avec au maximum des ganglions lymphatiques ipsi-latéraux péri-bronchiques ou hilaires (N1) et sans métastase (M0). Le traitement est chirurgical d'emblée avec une résection anatomique (lobectomie/pneumonectomie) associé à un curage ganglionnaire médiastinal. Une lobectomie en manchon peut être également proposée selon la localisation de la tumeur et les réserves fonctionnelles du patient. Le traitement chirurgical est complété par une chimiothérapie adjuvante. La survie à 5ans est estimée entre 46%IIA et 36%IIB.

Le **stade IIIA** correspond à une tumeur de taille variable envahissement plus ou moins des structures médiastinales (T3-T4) avec un envahissement tumoral des ganglions médiastinaux ipsilatéraux (N2) sans métastase à distance (M0). Le traitement initial consiste à une chimiothérapie d'induction à base de cisplatine associée ou non à une radiothérapie (T4). Le but est de faire diminuer la taille tumorale, de détruire les micro-métastases et d'augmenter la résection complète. La survie à 5ans est estimée à 20-30%.

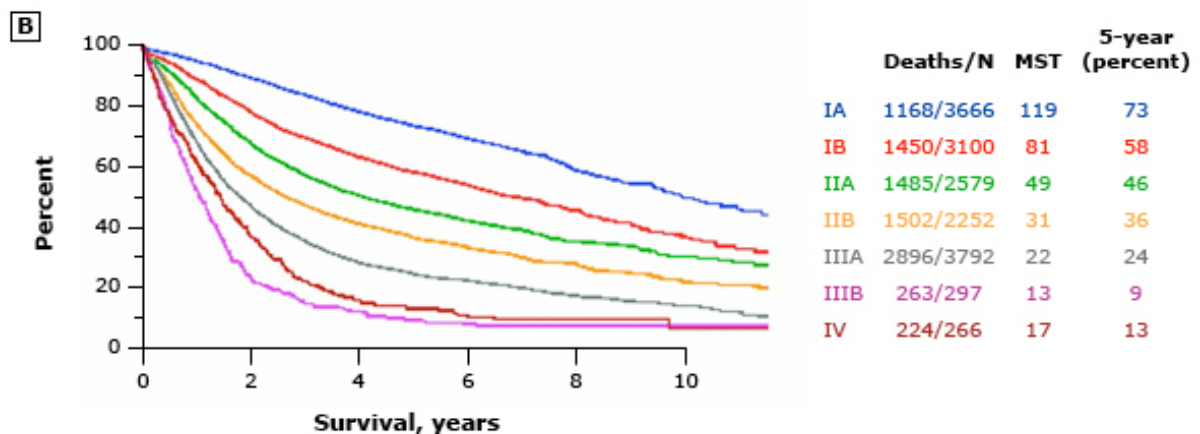
**Le stade IIIB** correspond à une tumeur de taille variable avec atteinte des ganglions médiastinaux contro-latéraux (N3) sans métastases à distance (M1). Pour ce groupe

de patients, le traitement consiste en une radio-chimiothérapie définitive jusqu'à 66 Gy. La survie à 5ans est d'environ 9% pour le stade IIIB.

**Le stade IV** est caractérisé par l'apparition de métastases à distance et le traitement est basé sur une chimiothérapie palliative. La survie à 5ans est de 13%.

La prise en charge du cancer pulmonaire est un processus multidisciplinaire. Chaque cas est présenté lors d'un colloque interdisciplinaire comprenant un chirurgien thoracique, un pneumologue, un pathologue, un oncologue médical, un radio-oncologue, un radiologue et un médecin nucléaire.

**Figure 5: Courbe de survie par stades avec 7ème édition TNM. Basée sur des valeurs collectées entre 1990 et 2000.**



### Rappel anatomique et technique chirurgicale

La lobectomie en manchon ou sleeve lobectomie se caractérise par une résection anatomique d'un lobe associée à une anastomose bronchique termino-terminale. En effet, en cas de tumeur périphérique, la section bronchique est normalement réalisée au moyen d'une agrafeuse au départ de la bronche lobaire. Par contre, en cas de tumeurs centrales comme par exemple lorsque la tumeur se situe au départ d'une bronche lobaire, il n'est pas possible de sectionner la bronche avec des marges de résection saines sans tumeur. Pour éviter la pneumonectomie, il est alors nécessaire de réséquer une partie de la bronche principale et une partie de la bronche lobaire restante afin d'avoir une résection oncologique comprenant des marges suffisantes. L'anastomose termino-terminale entre la partie proximale et la partie distale de la bronche nous permet ainsi de sauver le parenchyme pulmonaire restant sans compromettre le résultat oncologique.

La lobectomie en manchon permet donc dans certaines situations d'éviter une pneumonectomie tout en pratiquant une résection oncologique complète. Elle diffère d'une pneumonectomie ou d'une lobectomie simple qui implique une fermeture directe du moignon bronchique par une agrafeuse ou par des points, par la présence d'une anastomose bronchique termino-terminale. Cette dernière joue un rôle central dans la réussite à court et moyen terme de l'opération. La dissection peribronchique, la lymphadénectomie radicale et l'irradiation sont des facteurs qui influencent de manière importante l'intégrité de l'anastomose.

A

B

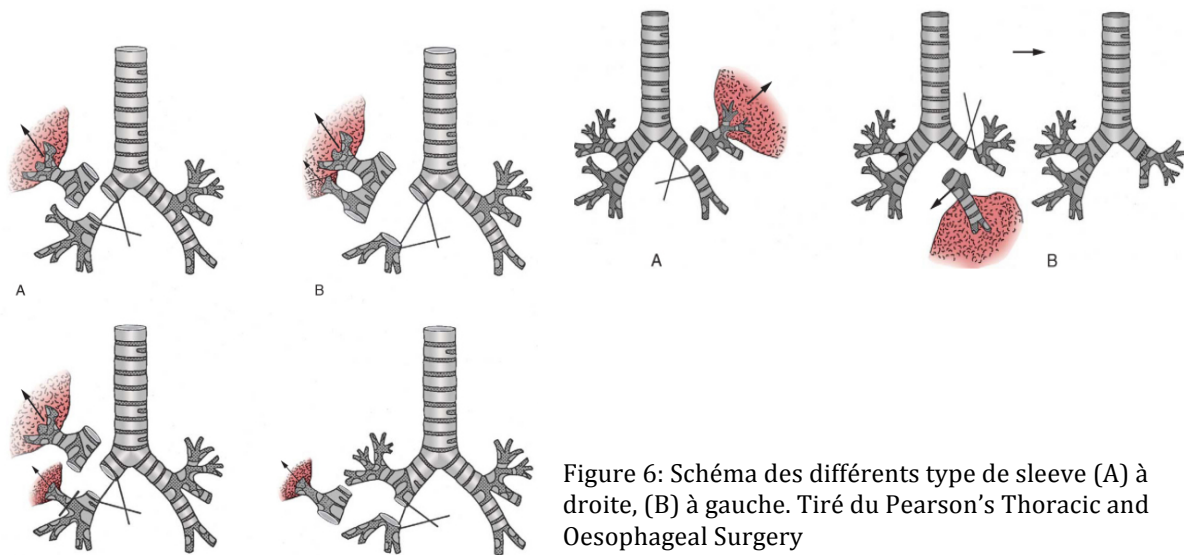


Figure 6: Schéma des différents type de sleeve (A) à droite, (B) à gauche. Tiré du Pearson's Thoracic and Oesophageal Surgery

La complication anastomotique à court terme la plus fréquente résulte d'un problème ischémique. Le principe est de faire la section distale le plus près possible des bronches segmentaires afin de bénéficier d'un maximum de la circulation rétrograde dans les artères bronchiques.

Les relations anatomiques avec les structures avoisinantes influencent la réussite de l'opération. Une fois la section réalisée, il est important de s'assurer que l'anastomose sera sans tension. Par exemple lors d'une lobectomie supérieure en manchon, le ligament pulmonaire inférieur est libéré afin de permettre une meilleure mobilisation du (des) lobe(s) inférieur(s). Une ouverture du péricarde au pourtour de la veine lobaire inférieure peut être nécessaire (hilar release). L'artère pulmonaire principale droite est principalement intra péricardique. Des lambeaux musculaires (m. intercostaux, m. dentelé antérieur, m. grand dorsal) peuvent être utilisés pour entourer l'anastomose. Cette technique peut diminuer le risque de fistule en créant

une protection physique et en augmentant la circulation systémique locale. La bronche principale gauche offre par sa longueur (4 à 6cm) plus de possibilités que la bronche principale droite qui elle mesure seulement (1 à 2cm). Cependant les lobectomies supérieures gauches sont fréquemment associées à une plastie de l'artère pulmonaire supérieure gauche car celle-ci est en relation étroite avec la bronche principale gauche. Rappelons également que du côté gauche, il y a la crosse de l'aorte avec le nerf laryngé récurrent qui sont des structures sensibles.

### **De la pneumonectomie à la lobectomie en manchon**

La première pneumonectomie a été réalisée en 1895 par Macewen en plusieurs étapes. Malheureusement celle-ci s'est soldée par un décès. Il faut attendre 1930 pour que Rudolf Nissen réussisse la première pneumonectomie gauche en plusieurs étapes et 1933 pour que Graham et Singer la première pneumonectomie en bloc gauche en une étape. L'année 1950 fait date dans l'histoire de la chirurgie thoracique grâce à l'invention de la ventilation à deux lumières qui permet alors de travailler sur un poumon non ventilé.<sup>9</sup>

Malgré ces importants progrès, le taux de complication reste important en particulier pour les patients ayant des fonctions pulmonaires diminuées. Ainsi l'idée de bronchoplastie est née dans le but de sauvegarder du parenchyme pulmonaire et donc améliorée les chances de survie. La première bronchoplastie est réalisée en 1947 par Sir Clement Price Thomas pour une tumeur de la bronche lobaire supérieure droite obstruant la bronche principale du même côté<sup>10</sup>. En 1952, le même chirurgien Londonien utilise cette technique pour sauver le lobe inférieur gauche chez un patient tuberculeux souffrant d'une sténose de la bronche souche gauche. Ainsi, il confirme que les bronches peuvent s'anastomoser en termino-terminal comme les intestins.

La seconde étude retrospective publiée par Paulson en 1960 propose que cette technique soit envisagée pour tous les cancers pulmonaires indépendamment des fonctions pulmonaires du patient <sup>11</sup>. En 1984 et 1986, Faber et Jensik confirment avec une étude rétrospective contenant 101 patients que cette technique n'engendre pas de mortalité ni de morbidité et qu'elle devrait être appliquée à toutes les tumeurs d'origine bronchique lorsqu'une résection oncologique est possible. Depuis, plusieurs publications ont été reprises dans une méta analyse comprenant 13 cohortes soit près de 3000 patients. Cette étude publiée en 2010 par Stallard <sup>12</sup> et al montre que la lobectomie en manchon apporte une meilleure survie à 5ans (50% versus 30%), une

mortalité périopératoire plus faible (3% versus 6%) et une récurrence locale plus faible (17% versus 30%) que la pneumonectomie.

### **Rappel de l'étude**

La lobectomie en manchon est une technique établie pour le traitement des cancers pulmonaires non à petites cellules. Cependant l'impact du traitement néo-adjuvant sur les complications anastomotiques et la morbidité reste controversé. En effet, certaines études n'ont pas observé une augmentation significative des complications anastomotiques lors de traitement néo-adjuvant<sup>13-16</sup> alors que d'autres ont remarqué une augmentation des complications anastomotiques lorsque celle-ci est utilisée après un traitement néo-adjuvant<sup>17</sup>.

La question de la survie à long terme est plus problématique puisqu'elle est également influencée par plusieurs autres facteurs que la technique chirurgicale notamment l'extension ganglionnaire de la maladie.

Le but de cette étude est de déterminer si la lobectomie en manchon peut être proposée pour des patients après un traitement d'induction sans augmenter la morbidité ni la mortalité à court et long terme.

## Méthode

Nous avons revu de manière rétrospective tous les patients du Service de Chirurgie Thoracique du CHUV qui ont bénéficié d'une lobectomie en manchon entre janvier 1999 et décembre 2010 pour un cancer pulmonaire non à petites cellules. Tous les patients ont bénéficié en pré-opératoire d'un bilan radiologique comprenant un CT-thoracique, un PET et/ou PET-CT. Une IRM cérébrale était pratiquée d'emblée pour exclure des métastases cérébrales. Une bronchoscopie était réalisée en pré-opératoire pour déterminer l'extension intra-bronchique de la tumeur. En cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale ipsi-latérale (N2) sur l'imagerie radiologique une confirmation histologique était indiquée par une médiastinoscopie ou un EBUS (EndoBronchial UltraSound) . En cas d'atteinte confirmée, le patient a bénéficié d'emblée d'une chimiothérapie d'induction à base de Cisplatine associée dans certains cas à une radiothérapie concomitante jusqu'à 45Gy. Dans un deuxième temps, les patients ont bénéficié d'un nouveau bilan radiologique par PET ou PET-CT et si celui-ci ne montrait pas de progression, une chirurgie à visée curative a été proposée. En cas de tumeur centrale avec infiltration des structures médiastinales (T4), une chimiothérapie d'induction à base de cisplatine était proposée d'emblée. Du point de vue fonctionnel, tous les patients ont bénéficié de fonctions pulmonaires comprenant une mesure de la VEMS et de la capacité de diffusion du CO. Si les valeurs de celles-ci étaient inférieures à 80% de la valeur prédite, une ergospirométrie avec une scintigraphie ventilée/perfusé étaient réalisées pour déterminer la valeur post-opératoire. Au niveau cardiaque, tous les patients ont bénéficié d'un ECG avec une échocardiographie, ainsi que d'une scintigraphie myocardique et/ou coronarographie selon nécessité.

Nous avons exclu de l'étude tous les patients qui avaient déjà bénéficié d'un traitement de radiothérapie médiastinale pour une autre pathologie, ainsi que les patients opérés pour des tumeurs carcinoïdes ou pour des métastases pulmonaires de tumeurs extra-pulmonaires. Nous avons également exclu les patients qui ont bénéficié d'une pneumonectomie en manchon.

La lobectomie en manchon est réalisée par un abord classique de thoracotomie postéro-latérale. Après évaluation de la résécabilité tumorale et exclusion d'une carcinose pleurale, la lobectomie avec section bronchique est pratiquée circonférentiellement, proximatement et distalement, par une lame de bistouri froide.

Les deux tranches de section bronchiques sont envoyées en extemporanée pour examen histologique afin de déterminer la section en tissu sain. L'anastomose est réalisée sans tension par des points séparés de PDS 4.0 monofilament. L'anastomose est systématiquement contrôlée en fin d'intervention par une bronchoscopie effectuée par un pneumologue, ainsi que les sécrétions aspirées. Pour diminuer la tension anastomotique, une manœuvre de « hilar release » est pratiquée en cas de bi/- lobectomie supérieure. En cas d'envahissement de l'artère pulmonaire, une résection d'une pastille ou circonférentielle de l'artère est réalisée conjointement à la résection en manchon. La reconstruction artérielle est pratiquée par une suture directe ou un patch péricardique. Un curage médiastinal complet est réalisé de routine chez tous les patients. A droite, le curage emporte les ganglions paratrachéaux droits hauts et bas, intertrachéo-bronchiques et para-oesophagiens. A gauche, le curage emporte les ganglions pré-aortiques, de la fenêtre aorto-pulmonaire, intertrachéo-bronchiques et para-esophagiens. La suture bronchique est finalement recouverte par un muscle intercostal. Le patient est si possible extubé en salle d'opération et transféré selon ses co-morbidités aux soins intensifs ou en salle de réveil. Une bronchoscopie de contrôle et de nettoyage a été pratiquée systématiquement à 24 heures, puis selon l'évolution du malade en cas d'atélectasies ou de problèmes anastomotiques.

Nous avons analysé les variables suivantes pour chaque patients : l'indication opératoire, le type d'intervention, le stade histologique, la présence d'un traitement néo-adjuvant, la durée d'hospitalisation, la morbidité et mortalité. La survie avec ou sans récurrence a été déterminée par plusieurs moyens : 1) les dossiers médicaux du CHUV, 2) dossiers médicaux des médecins traitants, 3) finalement par un contact direct avec le patient ou avec la famille.

Les données catégoriques ont été comparées entre le groupe avec induction et le groupe sans induction en utilisant le Chi-square et Exact Fisher test à l'aide du programme SPSS (IBM). Les données continues exprimées en médiane ont été comparées en utilisant le test de T-student. La survie a été déterminée entre les 2 groupes par des courbes selon la méthode de Kaplan Meier et des analyses de log-rank pour comparer les deux survies. Des valeurs  $p < 0.05$  sont considérées comme significative.

## Résultats

Au total, 132 patients ont bénéficié d'une lobectomie en manchon dans notre service entre janvier 1999 et décembre 2010. Les patients avec une tumeur non à petites cellules (n=99) font l'objet de notre étude (75 hommes/24 femmes). 71 patients ont bénéficié d'une résection sans traitement d'induction et 28 patients avec un traitement d'induction. Une chimiothérapie d'induction était indiquée pour une atteinte ganglionnaire médiastinale N2 chez 19 patients et une atteinte centrale avec infiltration du médiastin (T4) chez 9 patients. Divers régimes et cycles de chimiothérapie ont été donnés durant cette période, mais avec toujours un régime à base de platine. Une radiothérapie pré-opératoire a été réalisée chez 16 patients avec 45 Gy chez 14 patients et 64 Gy chez 2 patients. Dans le groupe sans induction, 32 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et 21 patients une radiothérapie associée. Dans le groupe avec induction, 7 patients ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante en raison d'une persistance d'une atteinte ganglionnaire médiastinale après la chimiothérapie d'induction ou d'une résection R1 avec résidus microscopiques. Les caractéristiques démographiques des patients sont montrées dans le tableau 1.

De manière peu surprenante, pour ces tumeurs de type central, la majorité des tumeurs consistait en des carcinomes épidermoïdes. Comme attendu, les patients dans le groupe avec induction présentaient un stade pathologique plus élevé comme on peut le voir dans le tableau 2. Deux patients avec un stade 2 ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant pour diminuer la taille tumoral, car ils ne supportaient pas une pneumonectomie.

Les résections en manchon réalisées dans les 2 groupes sont résumées dans le tableau 3. La lobectomie supérieure en manchon a été l'intervention la plus fréquemment réalisée. 17 patients ont bénéficié d'une plastie de l'artère pulmonaire. Dans le groupe avec induction, 4 patients ont bénéficié d'une réparation par un patch de péricarde. 2 patients ont nécessité une résection circonférentielle de l'artère pulmonaire avec reconstruction par une anastomose termino-terminale. Dans le groupe sans induction, 11 patients ont bénéficié d'une reconstruction de l'artère pulmonaire, 7 par un patch péricardique et 4 par résection-anastomose directe en manchon. Tous les patients ont bénéficié d'une couverture de l'anastomose



bronchique, essentiellement par un lambeau de muscle intercostal prélevé durant la thoracotomie.

Dans le groupe avec induction, la mortalité à 90 jours était de 3.6% (1/28). Le patient a présenté un ARDS et est décédé au 8<sup>ème</sup> jour post-opératoire. Dans le groupe sans induction, la mortalité à 90 jours était de 5.6% (4/71)(p=ns). 3 patients sont décédés d'une récurrence précoce à 70, 80 et 90 jours. Un patient est décédé d'un ARDS sur pneumonie. La morbidité globale était de 49.3% (35/71) pour le groupe sans induction et de 53% (15/28) pour le groupe avec induction, sans différence significative. Au niveau des complications post-opératoires immédiates, dans le groupe avec induction il y a eu essentiellement des pneumonies chez 10 malades avec 2 patients nécessitant une ventilation invasive par trachéostomie. Une fibrillation auriculaire a été retrouvée chez 6 patients dans le groupe d'induction. Néanmoins, les complications n'ont pas eu de répercussion sur la durée d'hospitalisation qui est semblable entre les deux groupes. Les complications anastomotiques bronchiques ont été retrouvées chez 4 patients dans le groupe induction : 3 patients ont présenté une sténose à 3, 4 et 6 mois respectivement dont 2 patients traités avec succès avec des dilatations bronchique et un patient avec la mise en place d'un stent provisoire. De manière intéressante ces trois patients avaient bénéficié d'une radiothérapie néo-adjuvante. De plus, un patient a présenté une fistule broncho-pleurale sur nécrose ischémique au niveau de l'anastomose après ré-implantation de la bronche lobaire moyenne sur le tronc intermédiaire après lobectomie inférieure droite.

La survie globale à 5 ans pour le groupe sans induction était de 45% comparé à 28% pour le groupe avec induction, mais la différence n'était pas significative (p=0.06). La médiane de survie était de 51 mois pour le groupe sans induction et de 24 mois avec induction. Cette différence peut s'expliquer facilement par la différence significative entre les deux groupes concernant le stade pathologique de la maladie qui était plus élevé dans le groupe avec induction. Une récurrence locale est apparue de manière significativement plus élevée dans le groupe après induction (5/71 vs 8/28, p=0.007). 7 patients ont présenté une résection R1 après traitement d'induction. 2 patients sont décédés après 6 et 8 mois respectivement et les 5 autres ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante sans récurrence locale ni à distance.

## Discussion

La lobectomie en manchon a été initialement décrite comme alternative à la pneumonectomie pour des patients avec des réserves cardio-pulmonaires limitées lors de pathologies bénignes ou de bas grades de malignité. De nos jours, la lobectomie en manchon a remplacé la pneumonectomie comme procédure de choix pour la majorité des lésions centrales, y compris les carcinomes de haut grade. Plusieurs études ont confirmé cette attitude en démontrant une diminution de la mortalité, des complications et de la survie à 5 ans en comparaison avec la pneumonectomie.<sup>18-25</sup>

La survie globale après lobectomie en manchon pour les patients atteints d'une tumeur non à petites cellules s'étend de 39% à 53% à 5 ans selon les séries. Dans notre série, la survie à 5 ans se situe à 45% et à 28% pour les patients sans ou avec traitement d'induction respectivement. Le taux de récurrence locale est également comparable entre les lobectomies en manchon et la pneumonectomie et varie de 4-22% et de 8-35% respectivement dans la littérature. Dans notre série, la récurrence locale présentait une différence significative avec 7% pour les patients sans induction et 28% pour les patients avec traitement d'induction ( $p=0.007$ ). Cette différence peut s'observer en raison du stade pathologique plus élevé (T ou N) dans le groupe avec induction.

Les complications après lobectomie en manchon varient entre 15% et 38%. Les complications habituelles sont la rétention de sécrétions avec atélectases secondaire, l'apparition de fistule broncho-pleurale ou bronchovasculaire et les problèmes anastomotiques (lâchage ou sténose). Ces complications peuvent survenir en raison de la destruction de réseau artériel péri-bronchique pendant la dissection ou d'une tension excessive sur l'anastomose bronchiques. L'utilisation de radio et/ou chimiothérapie néo-adjuvante a toujours fait l'objet d'une controverse en cas de résection en manchon car il prédispose aux complications anastomotiques en endommageant la micro-vascularisation bronchique. Les fistules broncho-vasculaires apparaissent dans environ 2% des cas et sont pour la plupart mortelle<sup>19</sup>. Les fistules broncho-pleurales sont plus communes et surviennent dans 5% des cas de lobectomie en manchon pouvant mener au décès dans 40% des cas. Les sténose anastomotiques sont plus rares et peuvent apparaître dans 1-4% des cas. Dans notre série, nous n'avons pas eu de fistules broncho-vasculaires. Les fistules

broncho-pleurales sont survenues chez 2 patients sans induction et 1 patient avec induction. Ce faible taux de fistule peut être expliqué par la couverture systématique de l'anastomose à l'aide d'un lambeau. Les valeurs sont comparables à celles reportées par Burfiend et al<sup>15</sup> (1.3% VS 5.2%). En revanche, on retrouve un taux plus élevé de sténose à distance dans le groupe avec induction avec 3 patients en comparaison avec 1 patient pour le groupe sans induction (p=0.06).

La littérature suggère également que le traitement néo-adjuvant n'augmente pas de manière significative les complications bronchiques ou post-opératoire. Milman et al<sup>13</sup> ont publié en 2009 une série de 64 patients qui ont bénéficié d'une lobectomie en manchon. 33% ont bénéficié d'un traitement d'induction par chimiothérapie (Cisplatine) et/ou radiothérapie (40Gy). L'utilisation d'un lambeau de recouvrement n'était pas systématique. Il n'y avait pas de différences significatives concernant les complications anastomotiques (0% vs 4.7%), la morbidité globale (46.5% vs 42.9%), la récurrence locale et la survie à 5 ans. De plus, Yildizeli et al<sup>21</sup> a publié en 2007 une étude comparable ne montrant de différence au niveau de la morbidité entre dans les 2 groupes. A l'inverse Rea et al<sup>26</sup> a montré que la radiothérapie pré-opératoire était un facteur de risque significatif pour la mortalité (p=0.03) et pour les complications anastomotiques précoces (p=0.04). En cas de complication sténotique anastomotique, nos patients ont bénéficié d'une prise en charge endoscopique avec succès comme proposé par Rea et al<sup>26</sup>.

Le taux de complications post-opératoire dans notre série est relativement plus important que celui décrit dans la littérature. Nous avons eu un taux élevé de pneumonie et de fibrillation auriculaire post-opératoire. Nous considérons comme pneumonie et traitons comme telle lorsque le patient présente un état inflammatoire important, même sans preuve bactériologique. Néanmoins en comparant les 2 groupes la morbidité post-opératoire est semblable entre le groupe avec induction (53%) et le groupe sans induction (49%) (p=ns). Cette morbidité n'interfère pas avec la durée d'hospitalisation qui est semblable entre les 2 groupes.

La mortalité post-opératoire est d'approximativement de 5% dans la littérature. Notre série démontre une mortalité comparable à 90 jours de 4% pour les 2 groupes.

i

## Conclusion

En conclusion, la lobectomie en manchon, même en cas de traitement de radio- et/ou chimiothérapie d'induction peut être réalisée avec une morbidité et mortalité acceptable et avec une survie à long terme favorable même en cas de tumeurs localement avancées (T4 et/ou N2). La morbidité à court terme est semblable après traitement d'induction et ne prolonge pas la durée d'hospitalisation. Les complications anastomotiques sont rares même après traitement d'induction.

## TABLEAUX

**Tableau 1 :** Caractéristiques démographiques des patients ayant bénéficié d'une résection en manchon pour un cancer non à petites cellules

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age</b>	62.2 ans +/- 10.35	60.2 ans +/- 9.22	<b>p=0.37</b>
<b>Sexe</b>	56M/15F	19M/9F	<b>p=0.3</b>
<b>&lt; 70 ans</b>	52	23	
<b>&gt;70 ans</b>	19	5	<b>p=0.44</b>
<b>FEV1 pre-op</b>	77.35 +/- 20.33	78.89 +/- 21.64	<b>p=0.73</b>
<b>DLCO</b>	67.42 +/- 19.74	62.71 +/- 17.56	<b>p=0.27</b>
<b>Fumeur</b>	55	23	<b>p=0.01</b>

**Tableau 2 :** Caractéristiques oncologiques des groupes de patients

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>	<b>p-value</b>
<b>Type histologique</b>			
Ca épidermoïde	54	17	
Adénocarcinome	12	11	
Autres	5	0	<b>p=0.03</b>
<b>Stade tumoral</b>			
I	0	0	
II	45	2	
III	21	26	
IV	5	0	<b>p&lt;0.0001</b>
<b>Résection R0/R1-2</b>			
	61/10	21/7	<b>p=0.18</b>

**Tableau 3.** Caractéristiques des opérations réalisées entre les 2 groupes étudiés

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>
<b>Lobectomie</b>		
Supérieure	37	14
Moyenne	1	2
Inférieure	26	7
Bilob sup	2	4
Bilob inf	5	3
<b>Résection/Reconstruction</b>		
Artère pulmonaire	11	6
VCS	1	0
Paroi thoracique	3	5
<b>Lambeau</b>		
M. intercostal	64	15
M. gd dorsal	2	12
M. gd dentelé	2	1
Lambeau pleural	3	0

**Tableau 4 :** Morbidité/mortalité post-opératoires

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>	<b>p-value</b>
<b>Morbidité globale</b>	35/71	15/28	NS
<b>Mortalité à 90j</b>	4	1	NS
<b>Complications</b>			
Pneumonie	15	10	NS
ARDS	5	1	NS
FA	12	6	NS
AVC	0	0	NS
EP	3	1	NS
Infarctus	4	2	NS
Empyème	2	1	NS
Trachéostomie	1	2	NS
<b>Durée d'hospitalisation (moyenne)</b>	19 j	18 j	

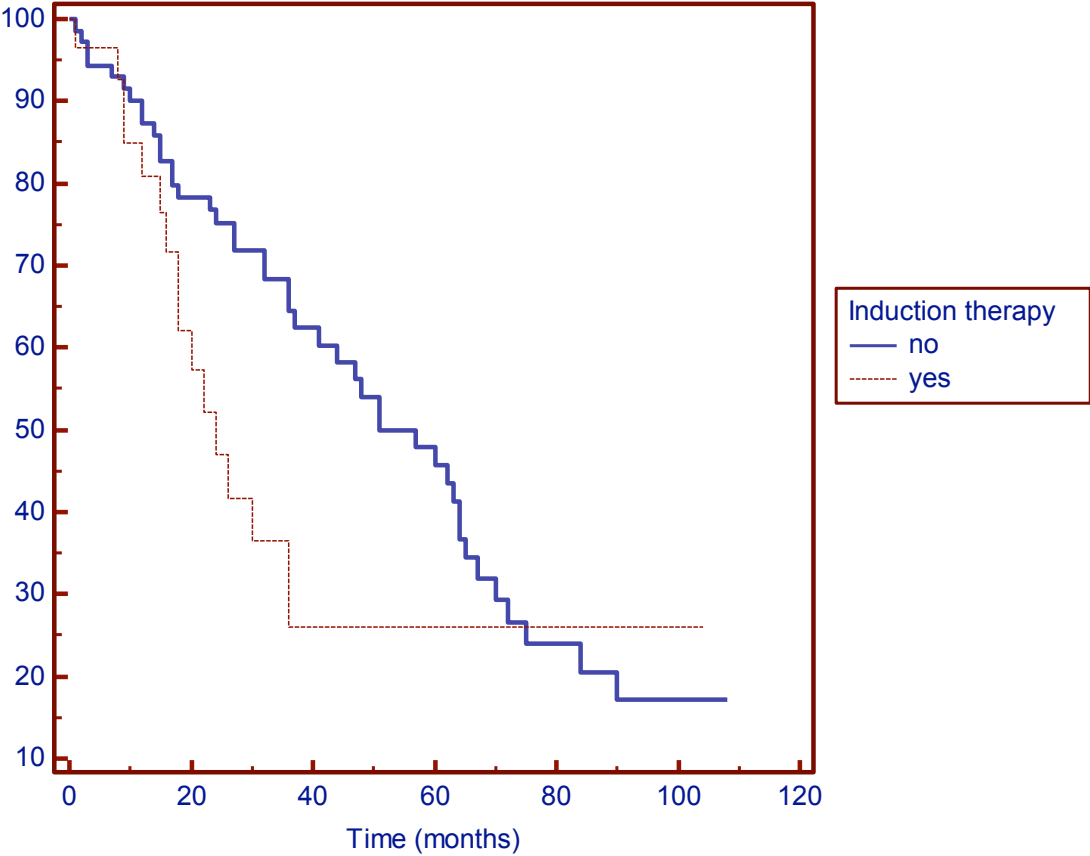
**Tableau 5 :** Complications anastomotiques retrouvées entre les deux groupes

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>	<b>p-value</b>
Fistule BP	2	1	NS
Fistule BV	0	0	NS
Sténose	1	3	p=0.06

**Tableau 6 :** Différence de survie entre les 2 groupes

	<b>Pas d'induction (n=71)</b>	<b>Induction (n=28)</b>	<b>p-value</b>
Survie			
Médiane	51 mois	24 mois	
À 5 ans	45%	28%	p=0.06
Récidive			
Locale	5	8	p=0.007
A distance	22	10	p=0.64
Autre décès	18	3	p=0.17

Figure 1 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier entre les 2 groupes



(p=0.064)



## Références

---

1. Ligue suisse contre le cancer. (2011, février). *Le cancer en Suisse : les chiffres*. récupéré de [http://www.krebsliga.ch/fr/a\\_propos\\_du\\_cancer/les\\_chiffres\\_du\\_cancer/](http://www.krebsliga.ch/fr/a_propos_du_cancer/les_chiffres_du_cancer/)
2. Federal Statistical Office (FSO).(07.02.2011). *Cancer in Switzerland : Situation and development from 1983 to 2007*. ISBN: 978-3-303-14146-5 Récupéré de <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/en/index/news/publikationen.html?publicationID=4251>
3. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). *Cancer Statistics Review 1975-2004 Lung and bronchus cancer*. Récupéré de [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_15\\_lung\\_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf)
4. Widikker I, Rochat T, Louis Simonet M. Cancer bronchique non-à-petites cellules et chirurgie thoracique : le rôle du praticien. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 : 2208-11
5. American Joint Committee on Cancer, (2009), *Lung Cancer Staging*, 7th Edition récupéré de <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/lung8.5x11.pdf>
6. Myrdal G,Gustafsson G,Lambe M,et al. *Outcome after lung cancer surgery.Factors predicting early mortality and major morbidity*.*Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ;20:694
7. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery:ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(Suppl.3):161S-77.
8. 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
9. Waters PF. Pneumonectomy. In: Pearson FG, Hiebert CA, Deslauriers J, McKneally MF, Ginsberg RJ, Hurschel HC Jr, editors. *Thoracic surgery*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995. p. 844 – 8.
10. Price Thomas C : Conservative resection of the bronchial tree : A lecture delivered before the fellows of the collège in October 1955
11. Paulson DL, Shaw RR: Preservation of lung tissue by means of bronchogenic carcinoma. *Ann Surg* 1960; 151:89:347-355
12. Stallard J, Loberg A, Dunning J, Dark J. Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy ?. *Interact CardioVasc and Thorac Surg* 2010 ;11 :660-666
13. Milman S, Kim AW, Warren WH, Liptay MJ, Miller C, Basu S, Faber LP. The Incidence of Perioperative Anastomotic Complication after Sleeve Lobectomy Is Not Increased After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Thorac Surg* 2009 ;88 :945-51
14. Rendina EA, Venuta F, De Giancoma T, Flaishman I, Fazi P, Ricci C. Safety and efficacy of bronchovascular reconstruction after induction chemotherapy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:830 –5.

- 
15. Burfeind WR, D'Amico TA, Toloza EM, Wolfe WG, Harpole DH. Low morbidity and mortality for bronchoplastic procedures with and without induction therapy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:418 –22.
  16. Ohta M, Sawabata N, Maeda H, et al. Efficacy and safety of tracheobronchoplasty after induction therapy for locally advanced lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 96 –100.
  17. Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, Gaissert HA, Donahue D, Lanuti M, Allan JS, Morse CR. Long-Term Results of sleeve Lobectomy in the management of Non-Small Cell Lung Carcinoma and Low-Grade Neoplasms. *Ann Thorac Surg* 2009 ;88 :1574-82
  18. Melloul E, Egger B, Krueger T, Cheng C, Mithieux F, Ruffieux C, Magnusson L, Ris HB. Mortality, complications and loss of pulmonary function after pneumonectomy vs. sleeve lobectomy in patients younger and older than 70 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008 Dec;7(6):986-9
  19. Deslauriers J, Trouc F, Grégoire J. History and current status of bronchoplastic surgery for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ;57:3–9
  20. Ma Z, Dong A, Fan J, Cheng H. Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 20-28
  21. Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chataigner O, Darteville PG. Morbidity, mortality and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:95–102.
  22. Bagan P, Berna P, Perira JC, Le Pimpec Barthes F, Foucault C, Dujon A, et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2046–50.
  23. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):968-73.
  24. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):1782-8
  25. Fadel E, Yildizeli B, Chapelier AR, Dicenta I, Mussot S, Darteville PG. Sleeve lobectomy for bronchogenic cancers: factors affecting survival. *Ann Thorac Surg* 2002 Sep;74(3):851-8
  26. Rea F, Marulli G, Schiavon M, Zuin A, Hamad AM, Rizzardi G, Perissinotto E, Sartori F. A quarter of a century experience with sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Sep;34(3):488-92