

Comparaison à sept ans d'intervalle du profil et de la prise en charge des patients atteints de cancers bronchiques primitifs en France

Alexandre Cazavet¹, Vincent Benouaich¹, Jean Berjaud¹,
Claire Renaud¹, Marcel Dahan¹, Laurent Brouchet^{1*}

RÉSUMÉ

Mots clés : cancer bronchique, chirurgie thoracique, oncologie, traitement.

Objectif : comparer la prise en charge des patients atteints de cancers bronchiques primitifs entre juin 2002-2003 et juin 2009-2010 en France.

Matériel : extraction avec le moteur de recherches intégré de l'ensemble des données issues de la base nationale Epithor[®] (CNIL n° 809833) des patients atteints de cancers bronchiques primitifs comme principale intervention liée au séjour.

Résultats : le nombre de patients est respectivement de 1 388 et 4 434. Entre ces deux périodes, l'âge moyen des patients a diminué de 1,3 an, la durée postopératoire a été raccourcie d'un jour. Le nombre global de pneumonectomies ainsi que de thoracotomies exploratrices a été divisé par deux au profit des lobectomies. Le curage ganglionnaire radical s'est systématisé. On note une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes et des stades plus précoces ainsi qu'une diminution des chimiothérapies préopératoires. Enfin, la mortalité hospitalière à 30 jours est passée de 4,5 % entre juin 2002-2003 à 2,8 % entre juin 2009-2010.

Conclusion : la prise en charge chirurgicale du cancer bronchique s'adresse à des stades plus précoces, le nombre de pneumonectomie diminue, ainsi que les traitements d'induction. La morbidité postopératoire a diminué, de même que la durée de séjour, et le curage ganglionnaire radical s'est généralisé.

ABSTRACT

Keywords: lung cancer, thoracic surgery, oncology, treatment.

Objectives: a comparison of the hospital management of patients with primary lung cancer between June 2002-2003 and June 2009-2010.

Methods: we analyzed data entered onto the Epithor[®] database (CNIL 809833) between June 2002-2003 and June 2009-2010 concerning surgical resections performed for primary lung cancer as primary intervention.

Results: overall between these two periods, the average age of patients decreased by 1.3 years, the postoperative period was shortened by one day. The overall number of pneumonectomy and exploratory thoracotomy was divided by 2 in favor of increased. Furthermore, a radical lymph node dissection is done more systematically. Data show an increase in the incidence of adenocarcinomas and support at earlier stages. Thus, we see a decrease in preoperative chemotherapy. Finally, the 30 days hospital mortality rate decreased from 4.6% to 2.9% between the two periods.

Conclusion: patients appear to be operated at earlier stages of their disease, this leading to a decrease in neo adjuvant treatment and pneumonectomy. All this leads to a decrease in morbidity and mortality rates in patients hospitalized for treatment of primary lung cancer in France seven years apart.

1. INTRODUCTION

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer en France. Avec 26 624 décès par an, dont 79 % chez l'homme, il représente 18,3 % de l'ensemble des décès par cancer. Son incidence en 2005 était estimée à 30 651 nouveaux cas, dont 90 % survenant chez la personne de plus de 50 ans et 78 % survenant chez l'homme. Selon le sexe, l'incidence chez l'homme est stable depuis 25 ans (- 0,5 %) alors qu'elle ne cesse de progresser chez la femme (+ 5,8 %) [1]. Au niveau international, le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer quel que soit le sexe, responsable d'environ 1,2 million de morts par an [2].

Depuis une dizaine d'années, deux modifications majeures sont intervenues dans la prise en charge du cancer bronchique

non à petites cellules (CBNPC). Sur le plan diagnostique, il y a eu les modifications successives de la classification TNM établie en 1973, dont les modifications entre la sixième et la septième et dernière éditions sont applicables depuis janvier 2010 [3]. Sur le plan thérapeutique, la chirurgie reste le traitement de référence pour les CBNPC de stades précoces, mais au profit d'une plus grande épargne parenchymateuse [4]. De plus, la chimiothérapie occupe maintenant une place établie en postopératoire [5] et son intérêt dans le cadre de protocoles cliniques est croissant en préopératoire pour les stades IIIA [6] mais aussi pour les stades IB & II [7].

Cet article se veut être un instantané de la pratique chirurgicale en France à 7 ans d'intervalle de la prise en charge du cancer bronchique.

1. Service de chirurgie thoracique, hôpital Rangueil-Larrey, Toulouse, France.

* Auteur correspondant.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les données issues de cette étude proviennent de la base nationale Epithor® de la Société Française de Chirurgie Thoracique (accord de la CNIL n° 809833). Au mois de juin 2010, plus de 100 000 observations ont été colligées dans cette base qui a été mise en place en juin 2002.

Pour cette étude, 5 822 observations de cancers bronchopulmonaires primitifs comme intervention principale opérés entre les périodes de juin 2002-2003 et juin 2009-2010 ont été incluses. Les données recueillies concernent les caractéristiques des patients (sexe, âge, poids, BMI, comorbidités), leurs statuts fonctionnels préopératoires (VEMS, ASA, OMS), l'intervention subie (type, voie, localisation, curage, gestes associés), le type et la classification de la tumeur (statut pTNMR, histologie, stade), les traitements pré- et postopératoires concernant la prise en charge de la maladie et les complications postopératoires, dont la mortalité hospitalière à 30 jours.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stata Statistical XI (College station, TX : Stata Corporation 2001). Les variables qualitatives ont été analysées en termes d'effectif et de pourcent ; les variables quantitatives en termes de moyenne et écart type. Les variables qualitatives ont ensuite été analysées en analyse bivariée par un test du Chi 2 de Pearson et les variables quantitatives par un test de Student. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

3. RÉSULTATS

3.1. Population étudiée

Les données pré-, per- et postopératoires sont présentées dans les tableaux 1, 2, et 3. Elles concernent un total de 5 822 interventions pour la prise en charge d'un cancer bronchopulmonaire primitif comme intervention principale entre deux périodes distinctes de 1 an chacune, entre le 1^{er} juin 2002 et 30 juin 2003 (n = 1 388) puis entre le 1^{er} juin 2009 et 30 juin 2010 (n = 4434). Entre ces deux périodes, le nombre de centres participants a triplé, passant d'une trentaine à plus de 90 en 2010.

3.2. Caractéristiques cliniques et histologiques

Les résultats de cette série montrent que dans la seconde période, les patients sont plus vieux de 1,3 an en moyenne et la proportion de femmes a augmenté de 6 %. La fonction respiratoire est sensiblement améliorée (VEMS) et les scores fonctionnels (OMS, ASA) ne se sont pas modifiés de façon significative. Le nombre global de patients présentant une comorbidité est multiplié par deux et le nombre total de comorbidités a lui aussi augmenté avec une nette augmentation des facteurs de risques ainsi que des antécédents cardio-vasculaires. Du point de vue histologique, on note une régression des carcinomes épidermoïdes principalement au profit des adénocarcinomes. On constate une baisse significative dans l'utilisation d'un traitement par chimiothérapie d'induction.

3.3. Caractéristiques de la chirurgie

La voie d'abord de prédilection reste la thoracotomie dans plus de 90 % des cas associée à une augmentation des thora-

cotomies vidéo-assistées entre ces deux périodes. On constate que les pneumonectomies sont deux fois moins pratiquées au profit des lobectomies. De plus, les thoracotomies exploratrices ont significativement diminué. Le curage ganglionnaire radical est réalisé de façon plus systématique en rapport avec une baisse du sampling ganglionnaire. L'analyse du pTNM montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes, la proportion de stades précoces étant plus importante durant la seconde période au bénéfice de stades plus avancés de la maladie. Le nombre global de gestes associés a augmenté durant la seconde période en raison d'une augmentation des pneumolyses, les marqueurs de gestes plus invasifs (exérèse de paroi, exérèse associée des organes de voisinage et résection-anastomose trachéobronchique) ont eux été diminués de moitié. La mortalité précoce (inférieure à 30 jours postopératoires) et le nombre de complications postopératoires sont plus faibles dans le second groupe. De la même façon, la durée du séjour postopératoire est inférieure de plus d'une journée dans le second groupe. Concernant les traitements adjuvants, le taux global d'événements rapporté reste constant, mais l'étude des sous-groupes montre que les patients en N+ sont ceux qui en bénéficient de façon plus systématique.

4. DISCUSSION

4.1. Concernant le profil des malades

Nos résultats sont en accord avec le rapport de la situation du cancer en France publié en octobre 2009 (disponible sur le site : www.e-cancer.fr) où les âges moyens au diagnostic chez la femme et chez l'homme sont respectivement de 64 ans et de 65 ans. De plus, nous constatons une évolution parallèle entre la proportion de femmes opérées (+ 6 %) et la hausse permanente de l'incidence de cette maladie chez la femme en France, mais aussi aux États-Unis [8] et en Europe depuis le début des années 2000 [9]. L'augmentation du nombre de comorbidités est quant à elle probablement liée à une meilleure exhaustivité lors de la saisie des données. Nous constatons une hausse de la proportion des adénocarcinomes (56,8 % ; + 9 %) opérés au détriment des carcinomes épidermoïdes (29,5 % ; - 8 %). Cette donnée découle de l'évolution des incidences qui se sont inversées entre ces deux types histologiques au milieu des années 1980 [10] et qui ne cesse de progresser. Concernant les traitements néoadjuvants, on constate une baisse significative des chimiothérapies préopératoires. Ces données sont en accord avec un éditorial du *Lancet* en 2007 [11] qui résume les résultats de trois grandes études prospectives et d'une méta-analyse qui n'est pas en faveur d'un traitement néoadjuvant pour les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie première dans le cadre de CBNPC de stades I et II réséquables. Une des principales limites de toutes ces études est la difficulté de prédire le statut TNM de façon précise en préopératoire. Dans l'essai clinique NATCH qui concernait l'intérêt d'une chimiothérapie préopératoire pour des statuts < N2 pour des patients opérables, 98 % des patients étaient en stade I ou II en préopératoire, mais après chirurgie, 28 % des malades ont été reclassés en stade III [12].

Tableau 1. Données préopératoires.

	Jun 2002-2003 N = 1 388	Jun 2009-2010 N = 4 434	P
Données cliniques			
Âge (ans), moyenne (DS) ; (na = 5 822)	61,8 (10,8)	63,1 (10,6)	< 0,001
Sexe (féminin), n (%) ; (na = 5 822)	288 (20,8)	1 189 (26,8)	< 0,001
Poids (kg), moyenne (DS) ; (na = 5 822)	71,7 (14,4)	73,5 (15,3)	< 0,001
BMI (kg/m ²), moyenne (DS) ; (na = 5 806)	24,8 (4,3)	25,4 (4,9)	< 0,001
VEMS (%), moyenne (DS) ; (na = 4 656)	70,2 (20,8)	73,6 (19,9)	< 0,001
OMS, n (%) ; (na = 5 376)			
- 1, 2	1 116 (89,3)	3 654 (88,6)	NS (0,717)
- 3	122 (9,8)	435 (10,5)	
- 4	12 (0,8)	37 (0,8)	
ASA, n (%) ; (na = 5 738)			
- 1, 2	941 (71,9)	3 092 (69,8)	NS (0,161)
- 3	355 (27,1)	1 309 (29,6)	
- 4	12 (0,9)	29 (0,7)	
Comorbidités, n (%) ; (na = 5 822)			
Nombre de comorbidités			
- Aucune	378 (27,2)	459 (10,6)	< 0,001
- ≥ 1	1 010 (72,8)	3 975 (89,7)	
Tabac, BPCO, Ins. respiratoire	439 (31,6)	1 973 (44,5)	< 0,001
Autres FDR C.V.	186 (13,4)	1 476 (33,3)	< 0,001
ATCD C.V.	223 (16,1)	1 016 (22,9)	< 0,001
ATCD thromboembolique	8 (0,6)	76 (1,7)	0,002
A.A.Plq. ou A.Coag.	18 (1,3)	349 (7,9)	< 0,001
ATCD de radiochimiothérapie	32 (2,3)	550 (12,4)	< 0,001
ATCD de chirurgie thoracique	29 (2,1)	306 (6,9)	< 0,001
Autres	333 (24,0)	1 939 (43,7)	< 0,001
Histologie, n (%) ; (na = 5 267)			
Adénocarcinome (+ CBA)	604 (47,8)	2 274 (56,8)	< 0,001
Carcinome épidermoïde	473 (37,5)	1 182 (29,5)	
Carcinome à grandes cellules	93 (7,4)	220 (5,5)	
Carcinome à petites cellules	15 (1,2)	51 (1,3)	
Tumeurs carcinoïdes	44 (3,5)	178 (4,5)	
Autres tumeurs	34 (2,7)	99 (2,5)	
Localisation (droite), n (%) ; (na = 5 822)	770 (55,6)	2 525 (57,4)	NS (0,335)
Chimiothérapie préopératoire, n (%) ; (na = 5 822)			
Non	1 194 (86,0)	4 003 (90,3)	< 0,001
Oui	194 (14,0)	431 (9,7)	
Si oui :			
- Stades IB, IIA, IIB (na = 316)	58 (63,7)	117 (52,0)	NS (0,057)
- Stade IIIA (na = 371)	58 (59,8)	126 (46,0)	0,019

na = nombre de patients inclus pour l'analyse ; FDR = facteur de risque ; ATCD = antécédent ; C.V. = cardio-vasculaire ; A.A.Plq. = antiagrégant plaquettaire ; A.Coag. = anticoagulant ; CBA = carcinome bronchiolo-alvéolaire.

Tableau 2. Données peropératoires.

	Juin 2002-2003 N = 1 388	Juin 2009-2010 N = 4 434	P
Voie d'abord, n (%), (na = 5 822)			
Thoracotomie	1 322 (95,2)	4 130 (93,1)	
Thoracoscopie	55 (2)	91 (2,1)	< 0,001
Cervico-thoracique	8 (0,6)	18 (0,4)	
TVA	3 (0,2)	195 (4,4)	
Type d'intervention, n (%) ; (na = 5 822)			
Pneumectomie	272 (19,6)	496 (11,2)	
Bi-monolobectomie	931 (61,1)	3 245 (73,2)	
Segmentectomie	28 (2)	205 (4,6)	< 0,001
Exérèse-biopsie	102 (7,4)	366 (8,3)	
Lobectomie totalisation	21 (1,5)	46 (1,0)	
Exploratrice	34 (2,5)	76 (1,7)	
Curage, n (%) ; (na = 5 438)			
Complet	1 053 (82,7)	3 803 (91,3)	< 0,001
Non	45 (3,5)	195 (4,7)	
Sampling	176 (13,8)	166 (4,0)	
pTNMR, n (%) ; (na = 4 855)			
pT1	232 (18,6)	1 269 (32,1)	< 0,001
pT4	136 (10,9)	313 (7,9)	0,001
pN0	588 (47,2)	2 259 (57,1)	< 0,001
pN2	284 (22,8)	665 (16,8)	< 0,001
pM1	83 (6,7)	230 (5,8)	NS (0,253)
RO	1 197 (96,1)	3 790 (95,8)	NS (0,479)
Stades, n (%) ; (na = 4 855)			
IA	183 (15,9)	1 034 (27,9)	
IB, IIA, IIB	513 (44,5)	1 511 (40,8)	< 0,001
IIIA	249 (21,6)	644 (17,4)	
IIIB, IV	208 (18,0)	513 (13,9)	
Gestes associés, n (%) ; (na = 5 822)			
Existence d'un geste associé			< 0,001
– Non	995 (71,7)	2 808 (63,3)	
– Oui	393 (28,3)	1 626 (36,7)	
Si oui :			
– Exérèse paroi (± plaque)	57 (14,5)	107 (6,6)	< 0,001
– Résection anastomose trachée/bronche	39 (9,9)	111 (6,8)	0,036
– Org. voisinage (péricarde, plèvre, VC)	82 (20,9)	200 (12,3)	< 0,001
– Pneumolyse	185 (47,1)	1 124 (69,1)	< 0,001
– Autre	30 (7,7)	84 (5,2)	< 0,001

na = nombre de patients inclus pour l'analyse ; TVA = thoracotomie vidéo-assistée ; VC = veine cave supérieure et inférieure.

Concernant les CBNPC de stade IIIA-N2, trois études randomisées de phase III n'ont pu montrer de bénéfice sur la survie à long terme en faveur de l'utilisation d'un traitement néoadjuvant [13].

4.2. Concernant le type d'intervention

La voie d'abord de prédilection reste la thoracotomie postéro-latérale dans plus de 90 % des cas, mais on note aussi une

progression significative des thoracotomies vidéo-assistées (TVA) probablement liée à l'intégration dans cet intervalle de nouvelles équipes dans la base de données. Une récente méta-analyse comparant ces deux voies d'abord dans des stades précoces de CBNPC pour la réalisation d'une lobectomie montre que la TVA pourrait représenter une alternative à la chirurgie à ciel ouvert chez certains patients à hautes comorbidités [14]. On constate également deux fois moins de

Tableau 3. Données postopératoires.

	Jun 2002-2003 N = 1 388	Jun 2009-2010 N = 4 434	P
Complications, n (%) ; (na = 5 822)			
Existence de complications			
– Aucune	905 (65,2)	3 026 (68,3)	0,035
– ≥ 1	483 (34,8)	1 408 (31,8)	
Décès	17 (1,2)	93 (2,1)	0,037
Infectieuses : pneumopathie, septicémie, pyothorax	101 (7,3)	384 (8,7)	NS (0,104)
Drainage : bullage > 7 jours, épanchement	157 (11,3)	386 (8,7)	0,004
Ventilation : SDRA, intubation > 24 h, atelectasie	166 (12,0)	404 (9,1)	0,002
Thrombo-embolique : phlébite / EP	26 (1,9)	40 (0,9)	0,003
Nerveuses : récurrent, plexus brachial, phrénique	40 (2,9)	74 (1,7)	0,004
Accident vasculaire cérébral	16 (1,2)	67 (1,5)	NS (0,326)
Autres	125 (9,0)	493 (11,1)	0,026
Risques spécifiques			
– Infection / Pneumectomie-Totalisation (na = 835)	33 (11,3)	44 (8,1)	NS (0,134)
– Drainage / Lobec-Segmentectomie (na = 1 802)	135 (24,9)	331 (26,3)	NS (0,545)
Mortalité hospitalière, n (%) ; (na = 5 822)	63 (4,5)	124 (2,8)	0,001
Durée du séjour (jours), moyenne (DS) ; (na = 5 822)			
Postopératoire	12,3 (8,6)	11,4 (8,7)	< 0,001
Totale du séjour	14,3 (9,2)	12,8 (9,1)	
Traitements postopératoire, n (%) ; (na = 5 822)			
Existence d'un traitement adjuvant			
– Non	1 151 (82,9)	3 695 (83,3)	NS (0,722)
– Oui	237 (17,1)	739 (16,7)	
Total chimiothérapie adjuvante			
– Stades IB, IIA, IIB (na = 428)	26 (21,0)	232 (76,3)	< 0,001
– Stades IIIA (na = 380)	49 (46,7)	211 (76,7)	
Total radiothérapie adjuvante			
– Stades IIIA, IIIB, IV (na= 1 614)	122 (8,8)	166 (3,7)	< 0,001

na = nombre de patients inclus pour l'analyse ; SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; EP = embolie pulmonaire.

pneumectomies au bénéfice des lobectomies. La lobectomie est considérée depuis les années 1950 comme étant la procédure de choix pour la prise en charge des stades I et II des CBNPC du fait de son efficacité carcinologique et de son aptitude à préserver une meilleure fonction pulmonaire par rapport à la pneumectomie [15]. Ainsi, les indications de la pneumectomie pour les stades précoces sont limitées du fait de la morbidité importante induite par ce geste, et en particulier du côté droit après traitement d'induction [16]. Cependant, dans le cas des tumeurs proximales où la lobectomie est impossible, une méta-analyse montre la supériorité d'une sleeve-lobectomie en termes d'équivalence de résultats oncologiques, de meilleure préservation de la fonction pulmonaire et surtout de minimisation des complications liées à une pneumectomie [4]. Concernant les résections sublobaires (segmentectomies, wedge-resections) versus les lobectomies chez les patients âgés ou à hautes comorbidités,

le débat est en cours avec des données défavorables [17] et des données en faveur de cette technique [18] et particulièrement dans le cadre des carcinomes bronchiolo-alvéolaires [19]. Une étude prospective est en cours pour tenter d'apporter une réponse à ce débat (CALGB trial 140503 – NCT 0049330). Le curage radical est fait de façon plus systématique au dépens du sampling ganglionnaire. Ces données sont corrélées avec le résultat d'une méta-analyse montrant un avantage en termes de survie des patients, probablement du fait d'un meilleur staging ganglionnaire postopératoire [20]. Une étude est en cours pour tenter de valider cette hypothèse et d'établir un lien de causalité entre les deux événements (ACOSOG Z0030 trial – NCT 00003831). En tout cas, le staging pTNM est le facteur pronostique le plus important ; avec pour les stades IA, IB, IIA, IIB, IIIA et IIIB des médianes de survie de 59, 48, 30, 24, 14 et 9 mois respectivement [21]. Concernant la classification pTNM, on note une augmentation significa-

tive des opérations sur les stades précoces de la maladie aux dépens des stades avancés, et en particulier des pT1 et pN0 ainsi qu'une baisse des gestes invasifs associés. Ces résultats découlent probablement de l'optimisation des techniques diagnostiques et de la sensibilisation aux fortes variations du pronostic en fonction des différents stades qui plaident en faveur d'une prise en charge chirurgicale précoce avec des possibilités sans diagnostic histologique préopératoire [22]. Elle concerne les patients en bon état général sans signe de dissémination à distance chez qui il sera pratiqué un examen anatomopathologique en extemporané pour confirmer le diagnostic et compléter le geste carcinologique. Le rationnel de cette attitude est que chez ces patients, le bénéfice lié à une résection précoce supplante le risque chirurgical et les risques de faux positifs ou faux négatifs durant le staging préopératoire [23].

4.3. Concernant les données postopératoires

On constate une baisse significative du nombre total de complications, mais cela peut être lié au mode de saisie qui sous-estime très probablement ces événements. En revanche, les différentes durées de séjour sont significativement diminuées et la mortalité hospitalière a été divisée par deux et se place dans la tranche moyenne-basse des séries publiées [24]. Concernant les traitements adjuvants, notre étude sous-estime totalement le nombre d'événements du fait du mode de saisie. Durant l'intervalle de temps entre ces deux périodes d'observation, des évolutions successives ont conduit à l'établissement d'un consensus international concernant la

chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge de CBNPC réséquables de stades II et IIIA [25]. Ces recommandations sont issues de la méta-analyse LACE [26] de cinq grandes études prospectives. Concernant les stades I, la méta-analyse LACE montre qu'une chimiothérapie adjuvante dans le cadre du stade IA est péjorative ; quant au stade IB, elle ne peut conclure. Concernant une étude spécifique de chimiothérapie adjuvante pour le stade IB, après des résultats intermédiaires en faveur de cette attitude, les résultats définitifs ne montrent plus de différence significative entre les deux groupes au terme du suivi [27].

5. CONCLUSION

La prise en charge chirurgicale du cancer bronchique s'adresse à des stades plus précoces, le nombre de pneumonectomie diminue, ainsi que les traitements d'induction. La proportion d'adénocarcinome est actuellement majeure, et la population s'est « féminisée ». La morbidité postopératoire a diminué, de même que la durée de séjour, et le curage ganglionnaire radical s'est généralisé. ■

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'ensemble des centres participant à la base de données Epithor® ainsi que le Dr Sandrine Sourdet pour sa précieuse collaboration.

RÉFÉRENCES

1. **Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : 159-75.
2. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 74-108.
3. **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.
4. **Ferguson MK, Lehman AG.** Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 1782-8.
5. **Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J.** Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
6. **Roth JA, Fossella F, Komaki R et al.** A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 673-80.
7. **Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al.** Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 247-53.
8. **Jemal A, Thun MJ, Ries LA et al.** Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1672-94.
9. **Didkowska J, Manczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W.** Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ* 2005 ; 331 : 189-91.
10. **el-Torky M, El-Zeky F, Hall JC.** Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. *Cancer* 1990 ; 65 : 2361-7.
11. **Bradbury PA, Shepherd FA.** Chemotherapy and surgery for operable NS-CLC. *Lancet* 2007 ; 369 : 1903-4.
12. **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.
13. **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.
14. **Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC.** Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2553-62.
15. **Churchill ED, Sweet RH, Soutter L, Scannell JG.** The surgical management of carcinoma of the lung; a study of the cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930 to 1950. *J Thorac Surg* 1950 ; 20 : 349-65.
16. **Doddoli C, Thomas P, Thirion X, Seree Y, Giudicelli R, Fuentes P.** Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 20 : 385-90.
17. **Ginsberg RJ, Rubinstein LV.** Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 615-22 ; discussion 22-3.
18. **El-Sherif A, Gooding WE, Santos R et al.** Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 : 408-15 ; discussion 15-6.
19. **Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T et al.** Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 971-4.
20. **Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL.** Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1029-34.
21. **Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007 ; 2 : 694-705.
22. **Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC.** Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 ; 132 : 945-1075.
23. **Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM.** Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007 ; 132 : 193-9.
24. **Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R.** Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 999-1002 ; discussion 3.
25. **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.
26. **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.
27. **Strauss GM, Herndon JE, 2nd, 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.