

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Xavier CANSOULINE

Née le 03/04/1993 à Céret (66)

**Résection incertaine : Revue de la littérature et évaluation de la pertinence
de la classification IASLC**

**Uncertain resection: Systematic review and relevance assessment of the
IASLC classification**

Présentée et soutenue publiquement le **16 avril 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Serge GUYETANT, Anatomie et Cytologie Pathologique, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Antoine LEGRAS, Chirurgie Thoracique, Faculté de Médecine – Tours

Dr Myriam AMMI, Chirurgie Thoracique et vasculaire, MCU-PH, Faculté de Médecine - Angers

Dr Damien SIZARET, Anatomie et Cytologie Pathologique, PH, CHU - Tours

Dr Delphine CARMIER, Pneumologie, PH, CHU - Tours

Résumé

Introduction : Dans le cancer du broncho-pulmonaire non à petite cellule (CBPNPC), la 8^{ème} classification TNM évalue la qualité de la résection chirurgicale (R) selon qu'elle est complète (R0) ou incomplète (R1-R2). Depuis 2005 l'Association Internationale pour l'Etude du Cancer du Poumon (IASLC) propose une quatrième catégorie appelée « résection incertaine [R(un)] » pour identifier des patients ayant un fort potentiel de maladie résiduelle malgré une exérèse de la lésion habituellement considérée comme complète. Cette classification reste peu utilisée en pratique et sa pertinence clinique n'a que peu été évaluée à ce jour.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature exhaustive de toutes les publications étudiant le pronostic après résection incertaine selon les critères IASLC.

Résultats : La grande majorité des études sur ce sujet étaient rétrospectives avec d'importants volume de patients. La reclassification en R(un) est le plus souvent due à un curage ganglionnaire insuffisant ou à la présence d'un ganglion le plus haut atteint (HMLN+). Pour la plupart d'entre elles le R(un) semble fortement corrélé à un mauvais pronostic, en particulier dans les stades localement avancés. Le carcinome in situ à la marge bronchique (CIS BRM) n'a pas fait la preuve d'un effet sur la survie, tandis que la cytologie pleurale positive (Cy+) semble être hautement prédictive de récurrence et de décès.

Conclusion : La classification de l'IASLC 2005 apparaît très pertinente notamment dans les stades localement avancés IIb-IIIa et permet de discriminer des patients avec un mauvais pronostic bien que classés R0 selon l'UICC. L'utilisation de cette classification permettrait une meilleure stratification du risque de récurrence et un meilleur emploi des thérapeutiques adjuvantes. Les patients Cy+ devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante, tandis que les patients CIS BRM pourraient probablement bénéficier d'une surveillance endoscopique pour dépister les récurrences locales. Enfin, les patients HMLN+ doivent être considérés comme à haut risque de récurrence et une radio-chimiothérapie adjuvante devrait être discutée.

Mots-clés : CBPNPC, chirurgie carcinologique, cancer du poumon opéré, résection incertaine, curage médiastinal radical

Abstract

Introduction: In non-small cell lung cancer (NSCLC), the quality of surgical resection is assessed by the 8th TNM classification by the R criteria, sorting patient in complete (R0) or incomplete (R1-R2) tumor removal. In 2005, the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) published a new classification, including a 4th category called “uncertain resection [R(un)]” to spot high-risk patients for recurrence despite resection usually considered as complete. This classification is little used and its relevance in clinical practice remains unclear.

Methods: We performed an exhaustive literature review of all studies comparing prognosis after resection according to IASLC classification.

Results: Most studies were retrospective series with high volumes of patients. R(un) reclassification was mostly caused by a lack of hilar or mediastinal node dissection, or because of metastasis in the highest node. Most of the reviewed studies agree that R(un) is a strong factor for higher recurrence and mortality, while its effects seem limited in early stages. Carcinoma in situ at bronchial margin resection (CIS BRM) does not show effect on survival, while positive pleural cytology (Cy+) appears to be highly predictive of recurrence and death.

Conclusion: The R(un) classification of the IASLC 2005 appears highly relevant, especially in locally advanced stages IIb-IIIa, and helps to discriminate patients with poor prognosis despite being classified as R0 according to UICC classification. The use of this more precise classification would allow for better stratification of recurrence risk and more effective use of adjuvant therapies. Cy+ patients should receive adjuvant chemotherapy, while CIS BRM patients could likely benefit from endoscopic surveillance to detect local recurrences. HMLN+ patients should be considered at high risk of recurrence, and adjuvant radiochemotherapy should be considered.

Key words: NSCLC, oncology, resected lung cancer, uncertain resection, mediastinal lymphadenectomy

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DLOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette
Faculté,

De mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de
leurs parents.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre
et méprisé de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Je remercie toutes les personnes qui m'ont encadré et aidé à progresser tout au long de mon internat et qui ont grandement contribué à l'aboutissement de ma formation.

Au Professeur Serge Guyetant,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger ce travail.

Au Professeur Antoine Legras,

Merci de m'avoir encadré et guidé tout au long de ce travail de thèse, et tout au long de mes autres travaux. Merci également pour ton encadrement bienveillant, ta pédagogie et ton écoute. Merci de m'avoir permis d'aménager mon internat en tenant compte de mes projets personnels. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Au Docteur Myriam Ammi,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour ton encadrement lors de mon passage à Angers, pour les connaissances et les valeurs transmises.

Au Docteur Damien Sizaret,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci également pour ta collaboration sur nos différents projets et pour les discussions toujours agréables.

Au Docteur Delphine Carmier,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de d'avoir participé à mes différents travaux et d'œuvrer activement à la collaboration entre nos équipes.

Aux Professeurs Pascal Dumont, Michel Aupart, Thierry Bourguignon, Jean Picquet,

Merci de m'avoir accueilli dans vos services et de m'avoir donné le goût de cette belle spécialité.

Aux Docteurs Robert Martinez et Etienne Marchand,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mon internat et de m'avoir donné le goût de la chirurgie vasculaire.

Aux Docteurs Duchemin, Ziza, Lounes, Vlas, Barisien et Skowronski,

Merci de m'avoir accueilli à Orléans et de m'avoir redonné confiance dans mes capacités.

Au Professeur Vandier, A Michelle Pinault, Cyrille Guimaeraes, Violetta Guerin et à toute l'équipe du N2C,

Merci pour cette belle année de Master et pour les enrichissantes collaborations.

Aux Docteurs Xavier Papon, Mickael Daligault, Gautier Hauptert,

Merci pour vos enseignements et votre encadrement lors de mon passage à Angers.

Aux Professeurs Salame, Ouaisi et à l'équipe de chirurgie viscérale du CHU de Tours,

Merci de m'avoir accueilli pendant ces six derniers mois.

A mes chefs Frederic, Anapa, Quentin, Sebastien, Lucie, Béatrice, Vincenzo, Anna,

Merci pour vos conseils, les moments partagés et votre bienveillance.

A tous mes co-internes,

Lucie, Hakim, Juliette, Joël, Arthur, Caroline, Marin, Myriam, Damien W et Damien R, Marina, Erica, Gael, Manon, Vincent, William, Pierre, Domitille, Thibault et Martin. Merci pour chaque moment de cette belle aventure et pour ceux qui restent à venir.

A mes fidèles Mousquetaires Robin, Maxence et Sébastien,

Merci pour ce morceau de vie inoubliable que nous avons partagé. Les amitiés se forgent dans les épreuves, la nôtre est inaltérable. Que nos chemins se recroisent le plus souvent possible !

A Thibault,

Merci d'être toujours là après tant d'années. Peu importe la distance, peu importe les obstacles, on se retrouvera toujours, mon ami, mon frère.

A Roxane,

Merci pour ta présence bienveillante dans nos vies, Tu es probablement la plus belle personne que j'aie rencontré ces dix dernières années.

A ma famille et ma belle-famille,

Merci de m'avoir donné les moyens de réaliser mes rêves d'enfant, dont celui-ci.

A Claude,

A jamais dans mon cœur, merci pour ton humanisme qui guide chaque jour un peu mon travail.

A ma femme Camille,

Merci pour tout. Cette thèse t'appartient presque autant qu'à moi, car sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour ton soutien indéfectible et pour ton courage dans toutes les épreuves traversées.

A mon fils Gabriel,

Merci d'illuminer ma vie !

Liste des abréviations :

En français :

CBNPC : Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

AJCC: American Joint Committee on Cancer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

EEC: Extension extra capsulaire

HMLN : Ganglion médiastinal le plus haut

CIS BRM: Carcinome in situ sur la marge de résection bronchique

R1 cy+ : Cytologie du lavage pleurale positive

PLC : Cytologie du lavage pleural

HR : Rapport de risque

OS : Survie globale

DFS : Survie sans récurrence

En Anglais :

NSCLC: Non-small cell lung cancer

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

AJCC: American Joint Committee on Cancer

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

HMLN: Highest Mediastinal Lymph Node

CIS BRM: Carcinoma In-Situ at Bronchus Resection Margin

R1 cy+ : Pleural lavage positive cytology

PLC: Pleural lavage cytology

HR: Hazard ratio

OS: Overall Survival

DFS: Disease Free Survival

LND : Lymph Node Dissection

Table des matières

Résection incertaine : Revue de la littérature et évaluation de la pertinence de la classification IASLC.....	14
Résumé.....	15
Introduction.....	16
1. Le cancer du poumon.....	16
2. Les principes de la chirurgie oncologique.....	16
3. La classification TNM	19
4. La classification IASLC.....	23
Matériel et méthodes.....	25
Résultats.....	25
1. La genèse de la classification IASLC :	25
2. Les cohortes de validation :	27
3. La composante « ganglions le plus élevé atteint » :.....	33
4. Les composantes « Carcinome in situ » et « Cytologie pleurale » :.....	35
Discussion.....	37
Conclusion	41
Uncertain resection of NSCLC: A Systematic review and relevance assessment of the IASLC classification.....	43
Abstract:	45
Introduction.....	46
Material and methods.....	47
Results	47
1. Roots of IASLC classification:	47
2. Validation studies:	49
3. The “highest mediastinal lymph node” component:	55
4. “Carcinoma in situ at Bronchial Margin” and “Pleural cytology” components:	57
Discussion.....	59
Conclusion	63
References:	65
Tables and Figures:	72

Résection incertaine : Revue de la
littérature et évaluation de la pertinence
de la classification IASLC

RESUME

Introduction : Dans le cancer du broncho-pulmonaire non à petite cellule (CBPNPC), la 8^{ème} classification TNM évalue la qualité de la résection chirurgicale (R) selon qu'elle est complète (R0) ou incomplète (R1-R2). Depuis 2005 l'Association Internationale pour l'Etude du Cancer du Poumon (IASLC) propose une quatrième catégorie appelée « résection incertaine [R(un)] » pour identifier des patients ayant un fort potentiel de maladie résiduelle malgré une exérèse de la lésion habituellement considérée comme complète. Cette classification reste peu utilisée en pratique et sa pertinence n'a que peu été évaluée à ce jour.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature exhaustive de toutes les publications étudiant le pronostic après résection incertaine selon les critères IASLC.

Résultats : La grande majorité des études sur ce sujet étaient rétrospectives avec d'importants volume de patients. La reclassification en R(un) est le plus souvent due à un curage ganglionnaire insuffisant ou à la présence d'un ganglion le plus haut atteint (HMLN+). Pour la plupart d'entre elles le R(un) semble fortement corrélé à un mauvais pronostic, en particulier dans les stades localement avancés. Le carcinome in situ à la marge bronchique (CIS BRM) n'a pas fait la preuve d'un effet sur la survie, tandis que la cytologie pleurale positive (Cy+) semble être hautement prédictive de récurrence et de décès.

Conclusion : La classification de l'IASLC 2005 apparaît très pertinente notamment dans les stades localement avancés IIb-IIIa et permet de discriminer des patients avec un mauvais pronostic bien que classés R0 selon l'UICC. L'utilisation de cette classification permettrait une meilleure stratification du risque de récurrence et un meilleur emploi des thérapeutiques adjuvantes. Les patients Cy+ devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante, tandis que les patients CIS BRM pourraient probablement bénéficier d'une surveillance endoscopique pour dépister les récurrences locales. Enfin, les patients HMLN+ doivent être considérés comme à haut risque de récurrence et une radio-chimiothérapie adjuvante devrait être discutée.

Mots-clés : CBPNPC, chirurgie carcinologique, cancer du poumon opéré, résection incertaine, curage médiastinal radical

INTRODUCTION

1. Le cancer du poumon

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus répandu au monde avec 2.2 millions de cas en 2020, soit 11.4% de tous les cancers, et il est la plus grande cause de mortalité par cancer avec 1.8 millions de décès durant cette même année (1). Il est majoritairement causé par l'exposition aux toxiques, notamment le tabagisme, la pollution de l'air ambiant, et parfois l'amiante. il existe également des facteurs de risque ethniques (EGFR et femme asiatique) (2).

Parmi ces cancers, les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) représentent environ 80% des cas, principalement composés par les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes(3). Alors que les cancers à petites cellules bénéficient avant tout d'une prise en charge oncologique systémique (4), les CBPNPC sont éligibles à un traitement d'exérèse chirurgicale, qui reste à ce jour le gold standard pour une maladie localisée(5). Au moment du diagnostic, seul un tiers des patients sont éligibles à la chirurgie mais ces derniers présentent un pronostic nettement supérieur aux patients avec une maladie disséminée(6), à la condition que la chirurgie respecte les critères de qualité de la chirurgie oncologique pulmonaire.

2. Les principes de la chirurgie oncologique

La chirurgie oncologique pulmonaire est une chirurgie qui repose sur l'exérèse exhaustive de la maladie cancéreuse, dans le but de placer le patient en situation de rémission. Elle doit satisfaire à plusieurs critères de qualité qui garantissent un meilleur pronostic au patient sur le plan de la survie et de la récurrence :

Une exérèse de la tumeur complète, en marge saine et en monobloc : Le CBPNPC progresse d'abord de manière locale avec une croissance en taille et un envahissement des structures de

voisinage, ce qui peut rendre l'exérèse techniquement difficile, délabrante, ou trop dangereuse. Il a été largement démontré qu'une ablation incomplète (R2), avec des marges envahies (R1) ou avec effraction de la tumeur ne présentait que peu de bénéfices pour le malade, l'exposant à un risque très important de récurrence, voire une aggravation de sa maladie par dissémination pleurale. Ces constatations amènent le plus souvent les équipes pluridisciplinaires d'oncologie à proposer, en cas de lésion initialement résécable au prix d'une chirurgie délabrante (impliquant par exemple une parietectomie, une reconstruction cave ou un Pancoast Tobias) ou de N2 multisite, à proposer un traitement néoadjuvant de réduction tumorale, afin de ne pas exposer un patient aux risques de la chirurgie lourde pour un bénéfice incertain(7,8).

Une résection anatomique : La littérature montre qu'une résection qui respecte l'anatomie bronchique, artérielle et veineuse du parenchyme pulmonaire comme une lobectomie ou une segmentectomie est supérieure à une résection parenchymateuse atypique de type « wedge », même avec des marges satisfaisantes(9). A ce jour, la lobectomie reste le gold standard en chirurgie oncologique mais il est de plus en plus admis qu'une segmentectomie est réalisable pour les tumeurs de moins de 2cm, sans dissémination ganglionnaire, car celle-ci serait moins morbide que la lobectomie, permettant un meilleur résultat post-opératoire fonctionnel sans grever le pronostic du patient(10).

Un curage ganglionnaire exhaustif : Le CBPNPC est un cancer à haut risque de dissémination. Les deux principales voies de dissémination sont la voie hématogène, d'autant plus importante que la tumeur sera de grande taille(11), et la dissémination lymphatique. Cette dernière s'effectue via le drainage intra parenchymateux, hilair puis médiastinal, chaque aire étant marquée par la présence de ganglions lymphatiques pouvant servir de relai à la maladie(12). A ces lymphatiques s'ajoutent un drainage lymphatique pleural viscéral qui peut également jouer un rôle dans la dissémination(13). Cette extension ganglionnaire est

parfois visible sur le bilan d'extension de la maladie pré opératoire, permettant de sélectionner les patients éligibles à la chirurgie, mais elle est parfois découverte sur l'analyse anatomo-pathologique des ganglions prélevés au décours de l'exérèse. Le curage ganglionnaire est donc un élément clé pour la qualité de la chirurgie carcinologique puisqu'elle impacte directement le pronostic du patient en cas de dissémination scannographiquement occulte, mais aussi indirectement en évitant un sous staging post-opératoire et donc l'accès aux thérapies adjuvantes chez des patients présentant un risque de maladie résiduelle important(14). A l'heure actuelle il est recommandé de réaliser un curage lymphatique soit radical, soit à minima lobe spécifique. Le sampling n'est plus recommandé car il n'apporte pas une information suffisante sur l'envahissement ganglionnaire régional et ne permet pas non plus un bon contrôle de la maladie(15,16). Le curage lobe-spécifique le mieux défini est celui décrit par les société savantes espagnoles (17) : la dissection des ganglions intrapulmonaires (lobaires, interlobaires et segmentaires), hilaires et à au moins trois stations ganglionnaires médiastinales en fonction de la localisation lobaire de la tumeur primitive, avec au moins six ganglions. Pour les lobes supérieurs et moyens droits, ceux-ci doivent inclure les lymphatiques sous-carenaires [7] et deux des trois stations suivantes : paratrachéale supérieure [2R], paratrachéale inférieure [4R] et prétrachéale [2R-4R]. Pour le lobe inférieur droit, les ganglions sous-carenaires [7], paratrachéaux inférieurs droits [4R], ainsi que les ganglions para-œsophagiens [8] ou le ligament triangulaire [9]. Pour le lobe supérieur gauche, les ganglions sous-carenaires [7], sous-aortiques [5] et médiastinaux antérieurs [6]. Pour le lobe inférieur gauche, les ganglions sous-carenaires [7], para-œsophagiens [8] et le ligament triangulaire [9]. Cette définition est reprise dans les recommandations de l'ESTS de 2006(15) mais n'est acceptée qu'en cas de lésion T1 ou chez des patients à haut risque chirurgical, non éligible à une lobectomie. La Figure 1 détaille chacune des stations ganglionnaires (source 8^{ème} TNM) (18).

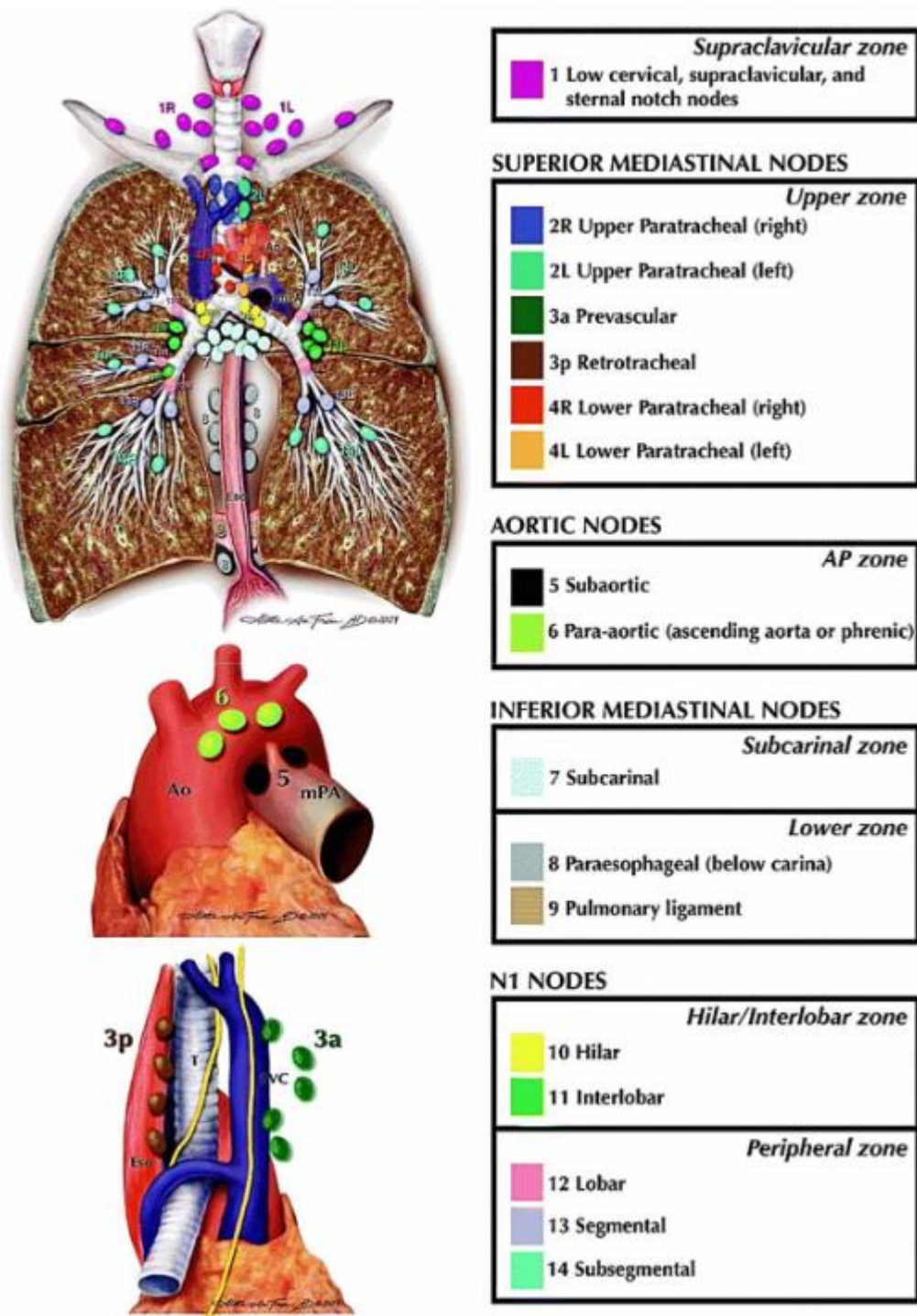


Figure 1 : Stations ganglionnaires thoracique, d'après le 8^{ème} TNM du cancer du poumon.

3. La classification TNM

Le TNM est une classification internationale qui permet d'homogénéiser la description du cancer pour chaque patient. Pour le cancer du poumon, elle a été publiée pour la première fois en 1968 et est régulièrement révisée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et

l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). La 8^{ème} édition est la version actuellement utilisée(18). Elle permet de définir quels patients sont éligibles à une exérèse curative grâce au bilan d'extension initial (cTNM) ou après traitement d'induction (yTNM) et est également utilisée pour le classer dans des groupes pronostiques afin de proposer des traitements adjuvants aux malades les plus à risque de récurrence après analyse anatomopathologique des pièces opératoires (pTNM). Cette classification comporte trois composantes :

- Le critère Taille (T) : il définit la taille de la lésion principale dans son plus grand axe, et tient compte également de l'envahissement d'éventuelles structures adjacentes. Il est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Critère T dans le TNM du cancer du poumon (8^{ème} édition)

T (Primitif tumoral)		
T0 Tis	Pas de primitif tumoral Carcinome in situ (Epidermoïde ou Adénocarcinome)	<i>Tis</i>
T1 T1a(mi) T1a T1a T1b T1c	Tumeur ≤ 3 cm, Adénocarcinome minimement invasif Tumeur à propagation bronchique superficielle ¹ Tumeur ≤ 1 cm Tumeur >1 mais ≤ 2 cm Tumeur >2 mais ≤ 3 cm	<i>T1a(mi)</i> <i>T1a SS</i> <i>T1a ≤ 1</i> <i>T1b $>1-2$</i> <i>T1c $>2-3$</i>
T2 T2a T2b	Tumeur >3 mais ≤ 5 cm ou tumeur impliquant : La plèvre viscérale ² La bronche souche (mais pas la carène), une atelectasie au hile ² Tumeur >3 mais ≤ 4 cm Tumeur >4 mais ≤ 5 cm	<i>T2 Visc Pl</i> <i>T2 Centr</i> <i>T2a $>3-4$</i> <i>T2b $>4-5$</i>
T3	Tumeur >5 mais ≤ 7 cm Ou envahissement de la paroi thoracique, du péricarde, du nerf phrénique. Ou avec un nodule distinct, dans le même lobe	<i>T3 $>5-7$</i> <i>T3 Inv</i> <i>T3 Satell</i>
T4	Tumeur >7 cm Ou avec atteinte du médiastin, du diaphragme, du cœur, des gros vaisseaux, du nerf récurrent, de la carène, de la trachée, de l'œsophage ou de la colonne vertébrale Ou avec un/des nodule(s) dans un autre lobe homolatéral	<i>T4 >7</i> <i>T4 Inv</i> <i>T4 Ipsi Nod</i>

- Le critère N : il caractérise le niveau d'envahissement ganglionnaire médiastinal. Il est détaillé dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Critère N dans le TNM du cancer du poumon (8^{ème} édition)

N (Ganglions lymphatiques locaux)	
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire locale
N1	Métastases ganglionnaires pulmonaires ou hilaires homolatérales
N2	Métastases ganglionnaires médiastinales et/ou sous carénares homolatérales
N3	Métastases ganglionnaires controlatérales : médiastinales et hilaires, ou métastases ganglionnaires supra-claviculaire.

En 2015 l'IASLC(19) a proposé de détailler l'atteinte ganglionnaire en fonction du nombre de ganglions atteint :

- N1a : un seul ganglion N1 atteint
- N1b : plusieurs ganglions N1 atteints
- N2a1 : un seul ganglion N2 atteint sans ganglion N1 atteint « Skip N2 »
- N2a2 : un seul ganglion N2 atteint avec ganglion N1 atteint
- N2b : plusieurs ganglions N2 atteints

Cette classification est issue de l'analyse des courbes de survie de plus de 3440 cancers N+ réséqués au sein d'une base de donnée internationale(20). Les auteurs ont montré que chacun des sous-groupes sus cités présentaient des pronostics s'aggravant avec l'importance de l'atteinte, mais que l'atteinte N2a1 « skip N2 » était probablement de meilleur pronostic que l'atteinte N1b « N1 multiple »(19). Cette classification pourrait être reprise dans la prochaine édition du TNM(21). Certains auteurs incluent dans le skip N2 une atteinte multiple sans atteinte N1 retrouvée (22).

- Le critère M: Il décrit la présence ou non de métastases. Il est décrit dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Critère M dans le TNM du cancer du poumon (8^{ème} édition)

M (Métastases à distance)		
M0	Pas de métastases à distance	

M1a	Epanchement pleural ou péricardique tumoral et/ou nodules pleuraux ou péricardiques Ou nodules tumoraux dans un lobe controlatéral	<i>M1a Pl Dissem</i> <i>M1a Contr Nod</i>
M1b	Métastase extra-thoracique unique	<i>M1b single</i>
M1c	Métastases extra-thoraciques multiples (un ou plus d'un organe)	<i>M1c Multi</i>

- Le critère R: Il évalue la complétude de l'exérèse de la tumeur. Il est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critère R dans le TNM du cancer du poumon (8^{ème} édition) :

R (Résection)		
R0	Aucun résidu	Pas de résidu tumoral identifiable, marges saines
R1	Résidu microscopique	Marges microscopiquement positives mais pas de résidu tumoral visible
R2	Résidu macroscopique	Résidu tumoral visible ou palpable

Les critères TNM sont ensuite combinés pour déterminer le stade de la maladie, qui est également déterminant pour l'accès aux thérapies adjuvantes et déterminer le groupe de risque du patient, déterminant ainsi la surveillance post-opératoire adaptée au risque de récurrence. La composition des stades est rappelée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Stades TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a/b tout N	M1c tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

4. La classification IASLC

En 2005, l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a proposé une classification de la qualité de la résection, en s'appuyant sur de précédentes définitions et dans le but de proposer un consensus international(23). Cette classification propose trois catégories de résection :

- La résection complète : Elle est très proche des définitions d'une résection R0. Lorsque la résection remplit ces critères, il n'y a ni preuve, ni suspicion de maladie résiduelle au niveau local et l'évaluation ganglionnaire réalisée répond aux critères de qualité standard.
 - Les marges de résection doivent être libres : on prend en compte les moignons bronchiques, veineux et artériels, et toute marge périphérique de la tumeur.
 - Dissection ganglionnaire : le curage doit être systématique ou à minima lobe-spécifique: Il doit comprendre au moins six ganglions, trois prélevés sur les stations intrapulmonaires et/ou hilaires (N1) et trois prélevés sur les stations médiastinales (N2), et doit toujours comporter la station sous-carénaire [7].
 - Il ne doit y avoir aucune extension extracapsulaire tumorale dans les ganglions retirés séparément ou dans ceux situés en bordure de la pièce principale.
 - Le ganglion médiastinal le plus haut retiré doit être négatif.
- La résection incomplète : Elle englobe les résections habituellement classées R1 et R2. Dans une résection incomplète, il existe des signes macroscopiques ou microscopiques de tumeur non retirée ou une forte suspicion de maladie persistante. On inclut :
 - La présence de cellules tumorales au niveau des marges de résection.
 - L'extension extracapsulaire (EEC) tumorale des ganglions retirés séparément ou de ceux situés à la marge de la pièce principale.
 - Le fait que des ganglions à priori positifs avant la chirurgie n'aient pas été retirés (considéré R2 si reconnu par le chirurgien).
 - L'existence d'épanchements pleuraux ou péricardiques dont la cytologie est positive.

- La résection incertaine [R(un)]: dans ce cas, la résection ne répond pas à la définition d'une résection complète, mais il n'y a aucune preuve de tumeur invasive résiduelle. Ainsi, les marges sont microscopiquement saines, mais on retrouve l'un des éléments suivants :
 - L'évaluation peropératoire des ganglions lymphatiques a été moins rigoureuse que le curage radical ou la dissection lobe-spécifique.
 - Le ganglion médiastinal le plus élevé retiré est positif (HMLN+).
 - La marge bronchique retrouve un carcinome in situ (CIS BRM).
 - La cytologie du lavage pleural est positive (R1 cy+).

Dans la résection incertaine, bien que la tumeur ait été correctement retirée, il peut exister un doute sur l'existence d'une maladie résiduelle microscopique au niveau pleural et au niveau bronchique, la dissémination pleurale et le carcinome in situ bronchique pouvant tout deux amener à une récurrence locale rapide. Par ailleurs, le curage ganglionnaire n'a parfois pas été suffisamment extensif pour garantir un bon contrôle local de la maladie tout en exposant le patient à un risque de sous-estimation du critère N. Enfin, il arrive qu'un curage bien réalisé montre un ganglion le plus éloigné positif, ce qui ne permet pas de conclure que tous les ganglions atteints ont été retirés.

Cette classification, qui existe depuis maintenant presque vingt ans avait vocation à harmoniser les critères de qualité de résection à l'échelle internationale, et permet également de faire émerger un nouveau groupe pronostique de patients pour lesquels le contrôle local de la maladie semble incertain. Néanmoins cette classification semble encore peu utilisée en pratique par rapport à la classique triade R0-1-2. Alors que la 9^{ème} édition du TNM est en préparation, un état des lieux semble nécessaire. Nous proposons ici une revue de la littérature afin d'évaluer sa pertinence, en nous concentrant sur la résection incertaine qui apporte des arguments en faveur d'un risque de récurrence plus élevé chez des patients classés auparavant R0.

MATERIEL ET METHODES

Pour ce travail de thèse nous avons réalisé une revue de la littérature systématique et synthétisé les résultats de toutes les séries de patients publiées évaluant la valeur pronostique des résections incertaines R(un) selon l'IASLC. Les séries ont été recherchées sur PubMed, Cochrane, MEDLINE et Google Scholar.

A des fins de clarté de propos nous éluderons volontairement les données qui comparent les groupes de résection incomplète, l'impact pronostique de cette dernière n'étant plus à prouver.

RESULTATS

1. La genèse de la classification IASLC :

Pour mieux appréhender la pertinence de la classification de l'IASLC il convient d'abord de nous intéresser à la littérature sur laquelle cette dernière s'est appuyée pour définir le R(un).

Naruke et al.(24) furent les premiers en 1978 à évoquer une résection « relativement curative » dans laquelle « toute la tumeur grossièrement visible a été retirée ». Ils considéraient en effet qu'une atteinte au-delà de la plèvre viscérale ou la présence de métastases ganglionnaires médiastinales ne permettait pas de conclure à une ablation complète de la maladie tumorale. Il fallait en outre que le curage ganglionnaire soit radical et que les marges de résection soient saines. Ils ont démontré qu'une atteinte N1 (hilaire, stations 10 à 12) ou N2 (médiastinale, stations 1 à 9) était associée à un taux de survie à 5 ans inférieur à celui des patients N0 (limitée aux ganglions intra parenchymateux, stations 13 et 14). Cette publication historique a rempli son objectif d'établir la valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire médiastinal tout en proposant une cartographie des aires ganglionnaires toujours utilisée à ce jour, mais ne s'est pas attardée sur cette définition de résection incertaine, plutôt sémantique à l'époque.

En 1998, la Société Espagnole de Pneumologie et de Chirurgie Thoracique (SEPAR) publie des recommandations pour la normalisation du diagnostic et de la classification du cancer du poumon(25) et reprend les travaux de Mountain(26) pour définir une chirurgie « présumée incomplète ». Elle s'applique lorsque les marges sont saines mais avec un des éléments suivants : l'absence de curage ganglionnaire radical, l'adénopathie la plus éloignée positive (qui peut être la plus haute mais aussi la plus basse, en aire 9) si le curage était radical et l'existence d'un épanchement pleural avec une cytologie positive sans atteinte tumorale de la plèvre. Les auteurs proposent également de classer les résections atypiques dans les chirurgies présumées incomplètes. Cette définition est très proche de celle proposée par l'IASLC, elle n'en diffère que par l'absence d'anomalie des marges et par la notion d'épanchement pleural à cytologie positive sans atteinte tumorale de la plèvre. Si le carcinome in situ des marges n'est tout simplement pas évoqué, la cytologie pleurale positive est admise uniquement en l'absence d'atteinte pleurale par la tumeur car les auteurs considéraient qu'il pouvait s'agir de desquamations provenant de la tumeur ou des lymphatiques et/ou adénopathies périphériques, constituées de cellules tumorales incapables de migrer ou de réaliser des métastases pleurales. En cas d'envahissement de la plèvre par la tumeur, cette même cytologie était alors considérée comme provenant d'un épanchement malin et la chirurgie jugée incomplète.

Concernant la composante CIS BRM, elle s'appuie sur les travaux de Snijder et al. (27) et de Massard et al.(28) qui ont montré que le carcinome in situ à la marge bronchique impliquait avant tout une récurrence importante sans démontrer d'effet sur la survie. Il s'agit cependant de séries rétrospectives de très petite taille avec donc un niveau de puissance limité mais il est légitime, sachant l'évolution naturelle de ces lésions(3,29) d'envisager la présence de carcinome in situ à la marge de résection bronchique comme un potentiel facteur de mauvais pronostic.

Concernant la composante Cy+, de nombreux travaux avaient déjà fait la preuve qu'une cytologie positive dans le lavage pleural était un facteur indépendant de mauvais pronostic(30–32) : souvent associée à des adénocarcinomes(33) de stades plus avancés (34–37), avec une exposition pleurale(38–40), avec une atteinte N2(41) ou une invasion vasculaire(34). Toutes ces publications, même avec de petits effectifs, ont montré une survie inférieure et une récurrence plus importante chez les patients Cy+.

2. Les cohortes de validation :

Après la publication de la classification en 2005(23), plusieurs auteurs ont cherché à vérifier la pertinence clinique de cette classification. Ces séries sont synthétisées dans le tableau 6. A ce jour on trouve uniquement des séries rétrospectives, avec parfois d'importants effectifs :

Gagliasso et al.(42) furent les premiers à s'intéresser à la résection incertaine en publiant une série rétrospective de tous les patients opérés dans leur centre en Italie sur une période de 10 ans, et en effectuant une reclassification du critère R selon l'IASLC. 185 patients (15%) des 1277 patients ont été reclassés R(un), dans 97% des cas ce reclassement était dû à un curage ganglionnaire insuffisant (107/185, 56,6%) ou à une atteinte du ganglion médiastinal le plus haut (HMLN+, 76/185, 41%). Les analyses de survie retrouvaient une mortalité dans le groupe R(un) par rapport au groupe R0 [Hazard Ratio (HR) 1.69, 95% CI 1.412 - 2.024, p= 0.0001] avec un taux de survie à 5 ans (5-year OS) nettement diminué [37,3% vs 58.8%, médiane de survie (Median OS) 39,9 mois vs 80,1 mois]. Il est à noter que les patients classés R(un) avaient plus souvent été opérés d'une résection atypique que dans le groupe R0 (15% vs 1.3%), ce qui pourrait être un facteur de confusion car les Wedges sont grevés d'un moins bon pronostic que les résections anatomiques(9). Néanmoins, après analyse multivariée, le R(un) restait un facteur prédictif significatif de mortalité (HR ajusté 1.352, 95% CI 1.101 – 1.661, p=0.004). Plus en détails, on peut noter que les patients HMLN+ (n= 76) avaient une survie à 5 ans de 28.8%, Les patients CIS BRM (n= 5) de 40% et ceux avec un curage insuffisant (n = 107) de 44.2%.

Edwards et al.(43) ont ensuite utilisé les résultats d'une cohorte internationale rétrospective, majoritairement japonaise et utilisée notamment pour le 8^{ème} TNM, à des fins de validation de la catégorisation IASLC. Dans cette série de 14712 patients (dont 14,293 initialement classés R0 soit 97.2% de l'effectif total), 8185 (56%) ont été reclassifiés R(un), dont 8174 étaient R0 au départ. Le curage insuffisant et le ganglion le plus haut atteint représentaient respectivement 95,7% et 3.8% des motifs de reclassement. Alors que dans le groupe N0, la survie des patients R(un) se trouvait légèrement mais significativement diminuée (5-year OS: 79% vs 82%, $p = 0,04$), elle apparaissait nettement impactée chez les patients N+ (HR 1.27, $p < 0.001$; Median OS 50 vs 70 mois ; 5-year OS 45% vs 55%). Enfin, il existait une différence faible mais significative au sein du sous-groupe pT1-2aN0 (HR 1.22, $p = 0.0007$, 5-year OS 87% versus 83%) que les auteurs n'expliquent pas, mais qui pourrait peut-être correspondre à une atteinte N+ occulte et/ou Skip N2 dans un groupe de patient habituellement non éligible à une chimiothérapie adjuvante.

En 2019, Osarogiagbon et al.(44) ont publié une série rétrospective basée sur la population de 12 hôpitaux américains sur 10ans, soit 3361 patients. Cette étude a révélé que 63.8% des patients R0 selon les définitions UICC devaient être reclassés en R(un); soit 2044 cas ; presque toujours à cause d'une insuffisance de curage ganglionnaire (98%). Ils rapportent une nouvelle fois une mortalité supérieure des patients classés R(un) (HR ajusté 1.36, 95% CI: 1.19 - 1.56, 5-year OS 54% vs 64%, médian OS 69 mois vs non atteinte). Cette relation persiste dans les sous-groupes N0 (HR 1.31, 95% CI 1.12 – 1.53, médian OS 83 mois vs non atteinte) et N+ (HR 1.24, 95% CI : 0.94 – 1.62, médian OS 44 vs 62 mois). On peut également noter que le facteur HMLN+ semble ressortir comme un facteur de mortalité plus important que le curage insuffisant (HR 1.5, 95% CI : 1 – 2.31), sans pour autant se différencier statistiquement du groupe R0-N2 (HR 1.08, 95% CI : 0.71 – 1.67). Enfin, les auteurs suggèrent que l'absence de curage médiastinal et l'absence complète de prélèvement

ganglionnaire seraient des facteurs de mortalité de premier plan (HR 1.46, 95% CI : 1.24 – 1.73 et HR 1.79, 95% CI : 1.45 – 2.22).

Yun et al.(45) ont évalué la classification IASLC en se concentrant uniquement sur les patients pN2, avec une cohorte sud-coréenne rétrospective de 1039 sujets. Parmi les R0, 206 (21.8%) ont été reclassés R(un), exclusivement pour HLMN+ (89.8%) ou un curage insuffisant (10.2%), et 6 patients sont passés de R1 à R(un) pour un CIS BRM. Ils rapportent une survie inférieure du groupe R(un) par rapport au groupe R0 en analyse univariée (HR : 1.25, 95% CI : 1.01 – 1.56, $p = 0.04$, Median OS 55 vs 71 mois, 5-year OS 45.8% vs 54.7%) mais cette différence s'efface après analyse multivariée prenant en compte notamment les subdivisions N2 (HR : 1.06, 95% CI : 0.85 – 1.34, $p = 0.595$). En effet, les patients R(un) ont significativement plus d'atteinte N2a2 et N2b, qui ont déjà été identifiés comme des facteurs de mortalité(20). On peut aussi noter que le facteur HMLN+ apparaît significativement de moins bon pronostic que le facteur curage insuffisant (Median OS 54 vs 97, 5-year OS 45.4 vs 64.6, $p = 0.07$), mais cette donnée est à prendre avec prudence devant un effectif du groupe curage insuffisant faible ($n=21$). Il n'y avait pas de données sur les patients CIS BRM.

Wang et al.(46) ont réalisé un travail similaire sur une série chinoise locale de 2782 patients R0 selon l'UICC. Après relecture, 885 (32%) ont été reclassés R(un) dans lesquels on retrouve uniquement des curages insuffisants (81%) et des HMLN+ (19%). Les auteurs rapportent en analyse multivariée une meilleure survie des R0 (HR : 1.302, 95% CI : 1.091–1.555, $p = 0.003$) mais également une meilleure survie sans récurrence (DFS) (HR : 1.177, 95% CI 1.045–1.380, $p = 0.031$). Au sein des R(un), les HMLN+ semblent présenter une OS et une DFS inférieure à celles des curages insuffisants (5-year OS ~ 38% vs 75%, $p < 0.001$, d'après la courbe de Kaplan-Meier) (5-year DFS ~ 25% vs 72%, $p < 0.001$ d'après la courbe de Kaplan-Meier). En analyse de sous-groupes, le R(un) impacte négativement la survie et la DFS des patients classés N0 (OS $p = 0.002$, DFS $p = 0.033$), N2 (OS et DFS $p = 0.008$), et

Stades III (OS $p = 0.002$, DFS $p = 0.003$) mais pas les patients N1 (OS $p = 0.79$, DFS $p = 0.76$) ni les Stades I (OS $p = 0.037$, DFS $p = 0.276$) et II (OS $p = 0.187$, DFS $p = 0.122$). Enfin les auteurs rapportent que la segmentectomie, la chirurgie par thoracotomie et la localisation à gauche seraient des facteurs de risque de survenue du R(un).

Ren et al.(47) ont publié une série chinoise rétrospective de 5293 patients opéré sur une période de 4ans. Une fois de plus on retrouve 1371 patients reclassés R(un) issus du groupe R0 initial soit 25,9% de son effectif, presque exclusivement à cause d'une insuffisance de curage (67,7%) ou d'un HMLN+ (37,2%). Ils rapportent chez les patients R(un) une survie globale (HR ajusté 1.41, 95% CI 1.28 – 1.54, 5-year OS 46% vs 71%, Median OS 57 mois vs non atteinte, $p < 0.001$), et sans récurrence (HR ajusté 1.52, 95% CI 1.38 – 1.67, Median DFS 35 mois vs non atteinte, $p < 0.001$) plus basse sur un modèle multivarié. Si l'atteinte HMLN+ est présenté comme un facteur pronostique indépendant sur la DFS (HR ajusté 1.21, 95% CI 1.06 – 1.39, $p = 0.003$) et l'OS (HR ajusté 1.23, 95% CI 1.07 – 1.42, $p = 0.005$), son effet semble cependant plus faible qu'une atteinte R(un) N+ HMLN- (HR ajusté DFS 1.37, 95% CI 1.1 – 1.71 ; HR ajusté OS 1.31, 95% CI 1.06 – 1.61, p indisponibles). Il est à noter que dans cette étude tous les patients avaient bénéficié d'un prélèvement après lavage pleural, qui s'est avéré positif pour seulement 11 patients.

Kadomastu et al.(48) ont publié une série japonaise de 355 patients R0 selon l'UICC dont 158 (44.5%) ont été reclassés R(un), dont 137 (87%) pour curage insuffisant. Les chiffres de la survie du groupe R(un) global ne sont pas communiqués, en revanche il n'est pas rapporté de différence de survie au sein des sous-groupes stade I, stade II-III et N0. Seul le groupe N+ se différencie avec une survie inférieure du groupe R(un) (HR ajusté 2.657, 95% CI 1.197 – 5.899, $p = 0.007$; 5-year OS 43.4% vs 65%) avec cependant des effectifs faibles de 39 et 26 patients pour ces sous-groupes, obligeant à une certaine prudence dans l'interprétation de ces chiffres. Concernant la survie sans récurrence aucune différence n'est rapportée par les auteurs.

Récemment, Lee et al.(49) ont présenté une série sud-coréenne de 910 patients incluant uniquement des patients de stade clinique IIIB-N2 ayant reçu une radio-chimiothérapie néoadjuvante puis une chirurgie. Ici 329 patients ont été reclassés R(un), pour curage insuffisant (84.5%), et/ou pour HMLN+ (31.6%). Il est également intéressant de noter que 245 patients (28% de l'effectif R0 UICC) ont également été reclassés en résection incomplète, principalement pour un envahissement extra capsulaire ganglionnaire (77%) et/ou pour des ganglions connus positifs non retirés (28.2%). Ainsi, on constate qu'une cohorte composée à 96.3% de R0 UICC se retrouve en proportions sensiblement comparables entre R0 (33.2%), R(un) (36.2%) et R incomplet (30.7%) selon l'IASLC. Aucune différence significative n'est retrouvée dans le groupe R(un) par rapport au groupe R0 concernant la survie (HR ajusté 1.22, 95% CI 0.95 – 1.56, $p = 0.114$) ni la DFS (HR ajusté 1.25, 95% CI 0.98 – 1.59, $p = 0.113$) avec toutefois une tendance à de moins bons résultats. Sans surprise les patients R1/2 montrent une OS (HR ajusté 1.54, $p = 0.001$) et une DFS (HR ajusté 1.51, $p = 0.001$) nettement inférieures au groupe R0. L'atteinte médiastinale prouvée (ypN+) semble prédictive de récurrence (HR ajusté 1.31, 95% CI 0.96 – 1.8, $p = 0.071$) mais pas de décès (HR ajusté 1.13, 95% CI 0.81 – 1.57, $p = 0.476$), tout comme le HMLN+ (HR ajusté DFS 1.18, 95% CI 0.92 – 1.5, $p = 0.183$; HR ajusté OS 0.77, 95% CI 0.59 – 1.02, $p = 0.196$). Ces résultats sont délicats à interpréter car l'absence de différence significative pourrait bien être le reflet de l'effet de la radio-chimiothérapie néoadjuvante, celle-ci pouvant avoir pour effet un downstaging médiastinal, que l'on retrouve d'ailleurs dans chaque groupe de cette étude (R0 : 54% de N0 ; R(un) : 41.6% de N0; R1/2 : 14.3% de N0) qui n'incluait que des patients cN2. Ce downstaging pourrait diminuer la proportion de N+ occulte du groupe R(un), le rapprochant donc du groupe de R0, gommant ainsi les différences de survie habituellement observées. Enfin on peut noter que les auteurs rapportent une survie nettement meilleure le groupe R0 IASLC comparée au groupe R0 UICC ($p = 0.011$), ce qui conforte l'idée d'une hétérogénéité importante de ce dernier groupe.

Wen et al.(50) ont également décrit une série de 5200 patients dont 1727 reclassés R(un) (33%) pour curage insuffisant (68.3%) ou HMLN+ (38.3%) (CIS BRM = 3). Ils rapportent une OS (HR ajusté 1.4, 95% CI : 1.223 – 1.603, $p < 0.001$) et une DFS (HR ajusté 1.28, 95% CI : 1.151 – 1.434, $p < 0.001$) inférieure dans le groupe R(un). En analyse de sous-groupes, le R(un) reste pertinent pour la survie et la DFS pour tous les paramètres étudiés (âge, sexe, tabagisme, histologie) à l'exception de l'aspect scannographique et du stade : il semble que les R(un) avec des nodules en verre dépoli (HR 1.19, 95% CI : 0.78 – 1.81, $p = 0.4$) ou une maladie stade I (HR 0.88, 95% CI : 0.68 – 1.14, $p = 0.34$) survivent aussi bien que leurs homologues R0. La DFS des R(un) avec verre dépoli est comparable (HR 1.19, 95% CI : 0.88 – 1.62, $p = 0.29$), tandis que l'on retrouve un effet protecteur du R(un) dans les stades I (HR 0.81, 95% CI : 0.61 – 0.98, $p = 0.024$). Cependant il faut préciser que les Stades I et les verres dépolis étaient reclassés R(un) majoritairement pour curage insuffisant alors que les stades II-III et les nodules solides l'étaient plutôt à cause du HMLN+. Finalement les auteurs ont montré que les patients HMLN+ avaient une OS inférieure aux patients avec un curage insuffisant ($p < 0.0001$).

Chen et al.(51) se sont intéressés aux patients ayant bénéficié d'une lobectomie avec résection-anastomose bronchique. Ils rapportent une série de 682 patients dont 631 R0 UICC, reclassés en 489 R0 (71.7%), 110 R(un) (16.1%), et 83 R1-2 (12.2%). Les auteurs rapportent une DFS (HR ajusté 1.59, 95% CI : 1.09 – 2.31, $p = 0.023$) et une OS (HR ajusté 1.54, 95% CI : 1.02 – 2.33, $p = 0.040$) inférieure du R(un) par rapport au R0. En sous-groupes, cette différence n'est retrouvée que pour les patients N2 (5-year DFS 29.1% vs 59.1%, p ajusté = 0.010; 5-year OS 43.5% vs 56.6%, p ajusté = 0.010). Ces chiffres sont à mettre en perspective avec le fait que 82 patients sur les 110 du groupes R(un) ont été reclassés pour HMLN+, et étaient donc N2. De fait les groupes N0 et N1 ne représentaient que 16 et 5 patients, ce qui limite la fiabilité des résultats.

3. La composante « ganglions le plus élevé atteint » :

Certains auteurs ont pris le parti de s'intéresser uniquement à l'impact pronostique de l'atteinte du ganglion le plus distant, ce critère laissant planer le doute sur la persistance de métastases lymphatiques malgré un curage médiastinal bien réalisé. Ces séries sont synthétisées dans le Tableau 7.

Sakao et al.(52) ont publié une série de 53 patients N2 dont 14 HMLN+ naïfs de toute thérapie néoadjuvante et adjuvante. Ils rapportent une survie très nettement inférieure des HMLN+ (HR ajusté 3.225, 95% CI 1.153 – 9.009, $p = 0.026$). Il faut cependant relever que le curage était réalisé de façon très agressive, le HMLN étant défini comme étant situé au-dessus du tronc veineux innominé (stations R2 et L2), les auteurs allant jusqu'à réaliser une sternotomie médiane pour les tumeurs du poumon gauche et prélevant des ganglions en dedans du TABC jusqu'en dessous de la thyroïde. Ces emplacements sont en pratique courante rarement prélevés et se rapprochent finalement d'une atteinte N3, ce qui pourrait expliquer, dans cette série de faible puissance, la nette différence de survie des patients HMLN+ dont une partie pourrait être N3 occulte.

Zheng et al.(53) rapportent dans leur série rétrospective de 549 patients dont 246 HMLN+ une survie également abaissée de ces derniers (HR ajusté 1.584, 95% CI 1.217 – 2.062, $p < 0.0001$; 5-year OS 13%, Median OS 24.43 mois) par rapport aux patients HMLN- (5-year OS 29%, Median OS 36.48 mois, $p < 0.0001$). Ici le curage est réalisé jusqu'aux stations 2R et 4L, plutôt en dehors du TABC d'après les schémas de l'article, soit une approche plus classique du curage que dans la série de Sakao et al. On peut néanmoins noter que les HMLN+ Skip N2 avaient une atteinte médiastinale significativement plus sévère que les HMLN- Skip N2 puisque le nombre de stations ganglionnaires médiastinale atteinte était plus élevé dans le premier groupe ($p < 0.0001$). Si le nombre de stations skip N2 atteintes semble être un facteur de mortalité dans cette étude ($p < 0.0001$), son effet n'est pas retrouvé en

analyse multivariée (HR ajusté 0.945, 95% CI 0.887 – 1.213, $p= 0.224$), ce qui renforce l'impression d'un effet avant tout lié au HMLN+.

Park et al.(54) ont rapporté une série rétrospective de 339 patients N2 dont 142 (42%) HMLN+. Ici les auteurs différencient les patients avec une adénopathie la plus haute atteinte (2R ou 4L, 5 ou 6) et ceux ayant une adénopathie la plus éloignée atteinte (soit la plus haute, soit la plus basse en station 9). Les résultats sont similaires dans ces deux groupes avec une survie similaire au groupe contrôle : HR ajusté 1.015 (95% CI 0.751 – 1.371, $p= 0.924$), HR ajusté 1.050 (95% CI 0.775 – 1.423, $p= 0.755$) respectivement.

Dans une série rétrospective de 266 patients pT1-4N2M0 dont 128 HMLN+ (aires 2R, 4L, 5 ou 6), Wang et al.(55) ne retrouvent pas de différence de survie (HR ajusté 1.00, 95% CI 0.702 - 1.428, $p= 0.99$). On peut noter ici une mortalité plus importante des patients ayant reçu une thérapie néoadjuvante (HR ajusté 1.88, 95% CI 0.928 - 3.834, $p= 0.079$), ce qui est cohérent avec une atteinte pré opératoire plus sévère et donc de plus mauvais pronostic.

Récemment, Marziali et al.(56) ont publié une série rétrospective de 68 patients cN0, pN2 dont 31 HMLN+ et rapportent eux aussi une OS (HR ajusté 2, 95% CI 0.7 – 6.1, $p= 0.002$) et une DFS inférieure dans le R(un) (HR ajusté 3.2, 95% CI 1.4 – 7.4, $p= 0.008$). Il faut ici noter que la définition du HMLN est différente des autres études puisque le curage a parfois été réalisé de manière lobe-spécifique. Ainsi sur les 31 patients, 6 sont HMLN+ sur la station 7 : 2 pour des tumeurs du lobe inférieur gauche, et 4 pour des tumeurs du lobe inférieur droit, ces derniers ne correspondant en théorie pas à un HMLN+ mais plutôt à un curage insuffisant car n'incluant pas la station 4R.

4. Les composantes « Carcinome in situ » et « Cytologie pleurale » :

Il n'y a, à ce jour, que très peu de séries sur le CIS BRM. En effet la survenue de ce critère reste extrêmement anecdotique, même dans les grandes séries rétrospectives(43,47). On retrouve une dizaine de série (57–66) dans lesquelles le CIS BRM est rapporté en de très petits effectifs, elles sont rapportées dans le tableau 8. Les tests statistiques ne sont pas disponibles mais on remarque que les cas rapportés sont presque toujours liés à une tumeur primitive de type carcinome épidermoïde. Finalement, aucun auteur n'a pu conclure à une influence négative du CIS BRM sur la survie.

En 2017 Lee et al.(67) ont publié une cohorte de 1800 patients dont 18 CIS BRM et 42 avec une atteinte extra muqueuse de la marge bronchique (R1-EMD). Les primitifs des patients CIS BRM étaient en grande majorité des carcinomes épidermoïdes (88,9%). Les auteurs rapportent une récurrence locale plus importante des CIS BRM par rapport aux R0 ($p= 0.008$) sans que cela modifie la survie (HR ajusté 0.985, 95% CI 0.373 - 2.602, $p= 0.98$).

Concernant le Cy+, près d'une vingtaine de séries, principalement rétrospectives ont été publiées après la parution de la classification IASLC (68–86). Ces séries, bien que non élaborées dans le but de valider la classification IASLC constituent un corpus littéraire dense en faveur de l'impact pronostique ce critère du R(un). Les patients Cy+ représentaient en moyenne 5% des effectifs totaux et la plupart des séries proposaient un lavage pré résection (préPLC), réalisé juste après l'abord thoracique avec parfois un lavage post résection (postPLC) réalisé avant la fermeture du thorax.

Une méta analyse de 2016 réalisée par Wang et al.(87) regroupant 28 études pour un total de 28 714 patients dont 1434 cas de Cy+. Les patients avec une cytologie du lavage pleural positive (PLC+) pré et post résection présentent une mortalité nettement supérieure aux patients avec une cytologie négative (PLC-) : HR 2.89 (95% CI 2.48–3.37, $p< 0.00001$), et

HR 2.70 (1.90–3.83), respectivement. Cet effet est renforcé lorsqu'on s'intéresse uniquement aux Stades précoces I : préPLC+ : HR 3.29 (95% CI 2.55–4.25, $p < 0.00001$), postPLC+ : HR 4.85 (2.31–10.20, $p < 0.0001$). Des chiffres similaires sont retrouvés concernant la récurrence (tous stades confondus) : préPLC+ : RR 2.45 (95% CI 1.91 – 3.15), postPLC+ : RR 2.37 (95% CI 1.11 – 5.09). De plus les auteurs rapportent également un risque de récurrence pleurale (RR 4.84, 95% CI 3.03 – 7.73, $p < 0.00001$) et de récurrence à distance (RR 2.62; 95% CI 1.72–4, $p < 0.00001$) nettement augmenté dans le groupe préPLC+. On retrouve un effet similaire dans le groupe postPLC+ sur la récurrence pleurale (HR 3.39, 95% CI 1.26 – 9.10, $p = 0.02$) mais pas sur la récurrence à distance (HR 1.7, 95% CI 0.8 – 3.62, $p = 0.17$), néanmoins les nombres d'événements et de patient dans ce groupe sont bien plus faibles que dans le groupe préPLC+, ce qui pourrait masquer des résultats par manque de puissance.

D'autres séries ont par la suite été publiées, retrouvant sensiblement les mêmes résultats : Nakamura et al.(86) rapportent un apport pronostique du postPLC+ (HR ajusté 2.12, 95% CI 1.19 – 3.77, $p = 0.01$) mais pas du préPLC+ (HR ajusté 1.09, 95% CI 0.56 – 2.12, $p = 0.79$) avec un lavage simplifié de 20ml de solution saline. Onodera et al. (85) décrivent une survie sans récurrence abaissée dans les deux groupes (5-year DFS préPLC+ 26.7% vs. 76.9%, $p < 0.0001$; 5-year DFS postPLC+ 14.3% vs. 76%, $p < 0.0001$), non significative en analyse multivariée (HR préPLC+ 1.82, $p = 0.19$ et HR postPLC+ 2.03, $p = 0.14$). Mizuno et al. (84) montrent également une survie et une DFS diminuée des patients PLC+ (5-year OS 61.5% vs 81.7%, $p < 0.001$; 5-year DFS 31.1% vs 75.7%, $p < 0.001$), persistant en analyse multivariée uniquement sur la DFS (HR ajusté OS 1.34, 95% CI 0.80 - 2.13, $p = 0.25$; HR ajusté DFS 1.70, 95% CI 1.12 - 2.47, $p = 0.013$). Ces séries sont toutes soumises aux mêmes limitations, à savoir leur caractère rétrospectif et les très petits effectifs dans les groupes PLC+.

Très récemment, Recuero Diaz et al.(88) ont publié une série prospective multicentrique de 684 patients dont 15 étaient PLC+. On retrouve une nouvelle fois chez ces patients une

prévalence plus importante de stades avancé (pIIB-IIIB, $p = 0.02$), d'invasion pleurale ($p = 0.005$), vasculaire ($p = 0.02$), d'atteinte N+ ($p < 0.001$) et des tumeurs de grande taille ($p = 0.005$) avec un pT3-4 ($p = 0.09$) et une histologie peu différenciée ($p = 0.003$). En analyse multivariée le PLC+ ressort comme le facteur pronostique majeur de récurrence le plus important (OR 3.46, 95% CI 2.25 – 5.36, $p < 0.001$), devant l'atteinte N+, le stade pTNM et l'histologie peu différenciée, entre autres.

DISCUSSION

La grande majorité des séries publiées retrouve un impact pronostique négatif du R(un). La résection incertaine selon l'IASLC 2005 permet d'individualiser un groupe de patient avec un pronostic intermédiaire, moins bon que le R0 mais meilleur que le R1-2(42,43) et se place donc comme un critère pertinent qui doit faire craindre une récurrence précoce et une mortalité plus importante. Cependant, les différentes études mettent en évidence que le R(un) regroupe en son sein une population hétérogène et que la force pronostique du facteur R(un) est le plus souvent inférieure aux critères habituels tels que le stade TNM ou l'atteinte N+.

Sur le plan épidémiologique, Wang et al. (46) rapportent que la segmentectomie, la chirurgie par thoracotomie et la localisation à gauche seraient des facteurs de risque de survenue du R(un). Il s'agit probablement de marqueurs indirects : le curage sera moins poussé en cas de segmentectomie car considéré comme un point moins important chez des patients avec de petites tumeurs. Le côté gauche est considéré par les auteurs comme plus difficile pour le curage compte tenu des structures à proximité (canal thoracique, arche aortique, nerf récurrent...). Enfin, la thoracotomie s'applique à des patients avec des tumeurs plus évoluées, probablement plus à risque de présenter un envahissement ganglionnaire et donc un HMLN+. Pour le HMLN+ on peut également citer comme facteur de risque l'atteinte cN+, et une atteinte médiastinale sévère (N2 non-skip et N2 multiple) (52). Le Cy+ semble quant à lui être favorisé par l'atteinte pleurale et vasculaire et survient plus fréquemment pour des tumeurs de plus grande taille, pN+ et de faible différenciation (88).

Le groupe R(un) est majoritairement composé de patients n'ayant pas bénéficié d'un curage lymphatique suffisant, ce qui en fait un melting pot de N0 vrais, N1 vrais et occultes, N2 vrais et occultes, dont il est impossible de préciser les proportions. Ainsi des patients sous évalués pourraient ne pas bénéficier des thérapies adjuvantes ou des surveillances appropriées, entraînant une mortalité plus importante dans le groupe R(un). Le R(un) est également un bon exemple du phénomène Will Rogers (89,90), c'est-à-dire une amélioration du pronostic du groupe R0 grâce à la migration des cas de moins bon pronostic vers le nouveau groupe R(un), et qui est bien illustré par Lee et al. (49) avec une survie des R0 IASLC meilleure que celle du groupe R0 UICC ($p=0.011$).

Une partie du groupe R(un) est également représenté par des patients avec le plus haut ganglion médiastinal atteint, qui représente une atteinte N2 avancée et qui semble avoir d'autant plus de valeur pronostique que le curage est extensif (52,53). Ce critère est difficile à analyser car il est très dépendant de la qualité du curage et doit aussi tenir compte des subdivisions N2, notamment de l'éventuelle présence d'un N2 skip qui influent de façon notoire sur le pronostic (91,92). De plus il est difficile pour le chirurgien et pour le pathologiste de repérer précisément le ganglion le plus haut de la chaîne, le curage se faisant généralement en bloc avec la graisse médiastinale afin de limiter le risque de rupture. De fait la plupart des auteurs rapportent plutôt la plus haute station atteinte, ce qui laisse un doute sur la possibilité d'une atteinte résiduelle par contiguïté, mais permet tout de même un état des lieux de l'atteinte médiastinale, le HMLN+ étant souvent associé à une atteinte N2 multiple, dont le pronostic sombre est de plus en plus documenté (93,94). Cela souligne donc l'intérêt d'orienter les pièces dissection des ganglions lymphatiques pendant la chirurgie pour repérer correctement le ganglion le plus élevé retiré.

Par ailleurs, le R(un) est un composite de plusieurs critères eux-mêmes inégaux entre eux. Si le rôle pronostique du curage insuffisant et du HMLN+ a bien été documenté, le CIS BRM reste un évènement rare. Une revue réalisée sur le sujet par Vallières et al. (95) ne permettait pas de conclure à un effet sur la survie, bien que la récurrence locale semble toute de même légèrement augmentée. La force pronostique de ce critère reste à déterminer, mais il faut tout de même rappeler que le CIS BRM est classé R1 selon l'UICC. Sa migration vers le R(un) semble donc plutôt justifiée, en attendant de savoir si ce critère écarte réellement une résection complète. Etant donné que le CIS BRM se trouve à la face interne des voies aériennes bronchiques, il serait cohérent d'envisager une surveillance endoscopique renforcée pour ces patients.

A contrario, le critère Cy+, bien que très rare dans les cas où le lavage pleural est pratiqué, semble être un facteur de mortalité et de récurrence de premier plan. Sa survenue est d'autant plus probable que la tumeur présente un envahissement de la plèvre viscérale (88), ce qui pose la question de l'existence d'un continuum physiopathologique entre cette cytologie du lavage et la survenue d'un épanchement pleural carcinomateux, classé M1a. Néanmoins, Mizuno et al. (83), en réalisant une analyse extemporanée du lavage, ont montré que les patients Cy+ survivaient mieux que les patients M1a ($p < 0.001$), tout en permettant de détecter une dissémination pleurale dans 9% des cas positifs. Ce critère est particulièrement pertinent car susceptible d'intervenir sur des tumeurs envahissant uniquement la plèvre viscérale et donc classées T2, pour lesquelles les traitements adjuvants ne sont pas systématiquement proposés. Le Cy+ est donc un facteur pronostique indépendant très fort, qui signe à la fois une tumeur souvent plus avancée ou plus agressive, ce qui classe les malades dans des groupes de risque proches des stades avancés III(40), même au stade I(84). Pour prendre en compte ce facteur, certains auteurs proposent de surclasser le critère T de la tumeur(77) et envisager un traitement adjuvant(79,84), en particulier chez les stades précoces qui apparaîtraient faussement rassurants. Ogawa et al. (96) ont montré une amélioration de l'OS et de la DFS

chez les patients Cy+ ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, ce qui devrait nous encourager à réaliser une cytologie par lavage pleural. La question de savoir si ces patients doivent recevoir une chimiothérapie adjuvante similaire aux patients à un stade localement avancé, ou être traités comme une maladie métastatique doit être explorée.

Le R(un) apparaît peu discriminant dans les stades I et les nodules en verre dépoli (46,97). Cela pourrait s'expliquer par une faible probabilité d'un envahissement lymphatique pour ces tumeurs très localisées (98). Ainsi, Lee et al (97) ont montré qu'un curage moins extensif sur les Stades I et les verres dépolis n'était pas associé à un moins bon pronostic. Cela pourrait expliquer l'absence de différence dans ces sous-groupes (46,48,50,51). En 2011, Darling et al. ont publié l'essai ACOSOG Z0030 (99) qui démontrait l'absence de différence de survie entre un sampling systématisé (limité à un ganglion par aire), pN0 confirmé en extemporané, et le curage ganglionnaire radical chez des patients cT1-2, N0 ou N1 non hilaire. Ce constat amène certains chirurgiens à débattre de l'intérêt du curage ganglionnaire dans les stades précoces (100) et à proposer un sampling en cas de tumeur périphérique de petite taille, cN0 (101). Cette approche conservatrice, bien qu'intéressante, nécessite une coordination et une disponibilité parfaite du chirurgien et du pathologiste qui peut être difficile à obtenir en pratique courante. Une alternative pourrait être l'utilisation d'un mapping lymphatique per opératoire à l'indocyanine(102,103) par exemple, pour limiter le nombre d'analyses extemporanées.

L'apport pronostique du R(un) se révèle donc réellement dès lors que l'on franchit le Stade IIb, avec des tumeurs de plus grande taille et une probabilité de dissémination lymphatique plus importante. Dans le cas des patients classés N0, le R(un) est avant tout le reflet de la qualité du curage ganglionnaire, probablement insuffisant vu l'avancement de la maladie, et dont l'imprécision peut représenter une perte de chance chez ces patients, par la persistance de maladie résiduelle pourtant retirable (skip N2 notamment). Pour les patients N1 et N2, le

R(un) par curage insuffisant ou à HMLN+ doit également faire craindre une récurrence due à la potentielle maladie résiduelle et devrait inciter les équipes d'oncologie à renforcer la surveillance de ces patients et à traquer la récurrence au moindre doute.

On peut également se poser la question de la pertinence d'une radiothérapie adjuvante : si cette technique n'a pas fait la preuve de son efficacité en routine sur la population pN2R0 (104), son utilisation est envisagée dans les recommandations, au cas par cas en cas de facteurs de risque importants de récurrence (105–107). Les patients HMLN+ sont probablement de bons candidats, comme le montrent les résultats de deux séries récentes (108,109) qui rapportent une amélioration de l'OS et de la DFS. Ce point mérite d'être mieux documenté et pourrait justifier d'un essai randomisé.

Si la question de la pertinence du R(un) rejoint le débat sur le sampling dans les stades précoces, Son apport dans les stades localement avancés semble ne faire aucun doute et la littérature apporte la preuve que la qualité de l'exérèse et la précision du staging ganglionnaire est un élément fondamental pour la survie de ces patients. A l'heure où les approches conservatrices, que ce soit pour l'abord chirurgical (110) ou la résection parenchymateuse (111) sont de plus en plus privilégiées, Le R(un) nous rappelle que tous les patients ne sont pas éligibles à une dissection minimale.

CONCLUSION

La classification R incertaine de l'IASLC 2005 apparaît très pertinente notamment dans les stades localement avancés IIb-IIIa et le groupe R(un) permet de discriminer des patients avec un mauvais pronostic bien que classés R0 selon les précédentes classifications UICC. Son utilisation en pratique reste encore trop peu répandue pour permettre la publication de cohortes prospectives pourtant nécessaires à sa légitimité. L'utilisation de cette classification plus précise permettrait une meilleure stratification du risque de récurrence et un meilleur emploi des thérapeutiques adjuvantes par les équipes d'oncologie thoracique.

Finalement, nous soutenons l'idée que les patients Cy+ devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante, dont le format reste à déterminer, tandis que les patients CIS BRM pourraient probablement bénéficier d'une surveillance endoscopique assidue pour dépister les récives locales. Enfin, les patients HMLN+ doivent être considérés comme à haut risque de récive et une radio-chimiothérapie adjuvante devrait être discutée.

Uncertain resection of NSCLC: A
Systematic review and relevance
assessment of the IASLC classification

Uncertain resection: A Systematic review and relevance assessment of the new IASLC classification

Cette version de l'article a été retravaillée avec les différents co-auteurs avant publication.

Authors

Xavier Cansouline^{1,2}, Abdelhakim Elmraki¹, Béatrice Lipan¹, Damien Sizaret³, Anne Tallet⁴,
Christophe Vandier², Delphine Carmier⁴, Myriam Ammi⁵ and Antoine Legras^{1,2}

¹: Tours University Hospital, Thoracic Surgery Department, Tours, France

²: University of Tours, INSERM, N2C UMR 1069,

³: Tours University Hospital, Department of Pathology, Tours, France

⁴: Tours University Hospital, Department of Pneumology, Tours, France

⁵: Angers University Hospital, Thoracic and Vascular Surgery Department, Angers, France

Corresponding Author :

Pr Antoine LEGRAS

Service de Chirurgie Thoracique, CHRU Trousseau

37044 Tours cedex 9, France

06 30 79 09 14

antoine.legras@univ-tours.fr

There are no conflicts of interest to declare.

ABSTRACT:

Introduction: In non-small cell lung cancer (NSCLC), the quality of surgical resection is assessed by the 8th TNM classification by the R criteria, sorting patient in complete (R0) or incomplete (R1-R2) tumor removal. In 2005, the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) published a new classification, including a 4th category called “uncertain resection [R(un)]” to spot high-risk patients for recurrence despite resection usually considered as complete. This classification is little used and its relevance in clinical practice remains unclear.

Methods: We performed an exhaustive literature review of all studies comparing prognosis after resection according to IASLC classification.

Results: Most studies were retrospective with high volumes of patients. R(un) reclassification was mostly caused by a lack of hilar or mediastinal node dissection, or because of metastasis in the highest node. Most of the reviewed studies agree that R(un) is a strong factor for higher recurrence and mortality, while its effects seem limited in early stages. Carcinoma in situ at bronchial margin resection (CIS BRM) does not show effect on survival, while positive pleural cytology (Cy+) appears to be highly predictive of recurrence and death.

Conclusion: The R(un) classification of the IASLC 2005 appears highly relevant, especially in locally advanced stages IIb-IIIa, and helps to discriminate patients with poor prognosis despite being classified as R0 according to UICC classification. The use of this more precise classification would allow for better stratification of recurrence risk and more effective use of adjuvant therapies. Cy+ patients should receive adjuvant chemotherapy, while CIS BRM patients could likely benefit from endoscopic surveillance to detect local recurrences. HMLN+ patients should be considered at high risk of recurrence, and adjuvant radiochemotherapy should be considered.

Key words: NSCLC, oncology, resected lung cancer, uncertain resection, mediastinal lymphadenectomy

INTRODUCTION

Treatment of early and locally advanced stage lung cancer primarily relies on surgical resection with the intention to remove all disease (4–6). The quality of resection is assessed by the R criterion of the UICC TNM classification (18), which is divided into three categories: complete resection (R0), microscopic residue (R1), and macroscopic residue (R2). This criterion is a major prognostic factor and can alone determine access to adjuvant treatments (14,16). However, a significant portion of resected patients classified as R0 experience recurrence and succumb to their disease, despite well-conducted surgery and apparently complete resection(1,3). To better identify these at-risk patients, the IASLC proposed a fourth category for the R criterion in 2005: uncertain resection [R(un)] (23). It includes patients who do not present proven residual tumor but for whom there is doubt about disease persistence. An uncertain resection is defined by a resection with margins proved to be free of disease microscopically, but the intraoperative lymph node evaluation has been less rigorous than systematic nodal dissection or lobe-specific systematic nodal dissection and/or the highest mediastinal node removed is positive (HMLN+) and/or the bronchial margin shows carcinoma in situ (CIS BRM) and/or the pleural lavage cytology is positive (R1 cy+).

According to IASLC classification, lobe specific systematic nodal dissection implies dissection hilar nodes and, at least, three mediastinal nodal stations depending on the lobar location of the primary tumor, always including subcarinal nodes [7]: For right upper and middle lobes, two of the following three stations: superior paratracheal [2R], inferior paratracheal [4R] and pretracheal [2-4R]. For the right lower lobe, right inferior paratracheal nodes [4R], and either the paraoesophageal [8] or pulmonary ligament nodes [9]. For the left upper lobe, subaortic [5] and anterior mediastinal nodes [6]. For the left lower lobe, paraoesophageal [8] and pulmonary ligament nodes [9]. The lymph node specimen should include, at least, six nodes, three removed from N1 stations and three removed from N2 stations.

This classification, which has been released almost twenty years ago, was intended to harmonize the criteria for resection quality on an international scale and to identify a new prognostic group of patients for whom local disease control appears uncertain. However, this classification still seems to be underutilized in practice compared to the classic R0-1-2 triad. As the 9th edition of the TNM is being prepared, an assessment seems necessary. Here, we propose a literature review to evaluate its relevance, focusing on R(un), which provides arguments in favor of a higher risk of recurrence among patients previously classified as R0.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a systematic literature review and synthesized the results of all published series evaluating the prognostic value of R(un) according to the IASLC. Series were searched on PubMed, Cochrane, MEDLINE, and Google Scholar.

For more clarity, we will deliberately omit data comparing incomplete resection groups, as the prognostic impact of the latter is no longer in doubt.

RESULTS

We first described the literature background of IASLC classification, then we reviewed validations studies of R(un) and examined the impact of HMLN+, CIS BRM and Cy+ separately.

1. Roots of IASLC classification:

To better understand the relevance of the IASLC classification, it is first necessary to examine the literature upon which it relied to define R(un).

Naruke et al. (24) were the first, in 1978, to mention a "relatively curative" resection in which "all grossly visible tumor had been removed." They indeed considered that involvement beyond the visceral pleura or the presence of mediastinal lymph node metastases did not allow for a conclusion of complete removal of the tumor. Furthermore, radical lymph node dissection and clear resection margins were required. They demonstrated that N1 involvement (hilar, stations 10 to 12) or N2 involvement (mediastinal, stations 1 to 9) was associated with a 5-year survival rate lower than N0 patients (limited to intraparenchymal nodes, stations 13 and 14). This landmark publication fulfilled its objective of establishing the prognostic value of mediastinal lymph node involvement while proposing a lymph node mapping still used to this day but did not dwell on this definition of uncertain resection, which was more semantic at the time.

In 1998, the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) published recommendations for standardizing the diagnosis and classification of lung cancer (25) and incorporated the work of Mountain (26) to define "presumed incomplete" surgery. It applies when margins are clear but with one of the following elements: the absence of radical lymph node dissection, the farthest positive lymph node (which can be the highest but also the lowest, in zone 9) if dissection was radical, and the presence of pleural effusion with positive cytology without tumor involvement of the pleura. The authors also propose classifying atypical resections (wedge resections) as presumed incomplete surgeries. This definition is very similar to that proposed by the IASLC, differing only in the absence of margin abnormalities and the notion of positive pleural cytology without tumor involvement of the pleura. If carcinoma in situ at the margins is simply not mentioned, positive pleural cytology is accepted only in the absence of pleural involvement by the tumor because the authors believed it could be desquamations from the tumor or from lymphatics and/or peripheral lymph nodes, consisting of tumor cells incapable of migrating or causing pleural metastases. In case of pleural invasion by the tumor, the same cytology was then considered malignant,

and the surgery deemed incomplete.

Regarding the CIS BRM component, it is based on the work of Snijder et al. (27) and Massard et al. (28), who showed that carcinoma in situ at bronchial margin primarily implied significant recurrence without demonstrating effect on survival. However, these are retrospective series with very small sample sizes, thus having a limited power level. Given the natural progression of these lesions (3,29), it is legitimate to consider the presence of carcinoma in situ at the bronchial resection margin as a potential poor prognostic factor.

Regarding the Cy+ component, numerous studies had already demonstrated that positive cytology in pleural lavage was an independent factor for poor prognosis (30–32), often associated with adenocarcinomas (33) of more advanced stages (34–37), with pleural exposure (38–40), N2 involvement (41), or vascular invasion (34). All these publications, even with small sample sizes, have shown lower survival and higher recurrence rates in Cy+ patients.

2. Validation studies:

After the publication of the classification in 2005, several authors sought to verify the clinical relevance of this classification. These series are synthesized in Table 6. To date, only retrospective series are found, sometimes with significant sample sizes:

Gagliasso et al.(42) were the first to investigate uncertain resection by publishing a retrospective series of all patients underwent surgery at their center in Italy over a period of 10 years, and by reclassifying the R criterion according to the IASLC. 185 patients (15%) out of 1277 patients were reclassified as R(un), in 97% of cases this reclassification was due to inadequate lymph node dissection (107/185, 56.6%) or involvement of the highest mediastinal lymph node (76/185, 41%). Survival analyses found a higher mortality rate in the R(un) group

compared to the R0 group [Hazard Ratio (HR) 1.69, 95% CI: 1.412 - 2.024, $p=0.0001$] with a significantly decreased 5-year survival rate (37.3% vs 58.8%, median survival 39.9 months vs 80.1 months). It is noteworthy that patients classified as R(un) had more often undergone atypical resection than those in the R0 group (15% vs 1.3%), which could be a confounding factor as Wedges are associated with a poorer prognosis than anatomical resections. Nevertheless, after multivariate analysis, R(un) remained a significant predictor of mortality (adjusted HR 1.352, 95% CI: 1.101 – 1.661, $p=0.004$). In more detail, it can be noted that HMLN+ patients ($n=76$) had a 5-year survival rate of 28.8%, CIS BRM patients ($n=5$) of 40%, and those with inadequate dissection ($n=107$) of 44.2%.

Edwards et al.(43) then utilized the results of a retrospective international cohort, predominantly Japanese and used notably for the 8th TNM, for the purpose of validating the IASLC categorization. In this series of 14,712 patients (of whom 14,293 were initially classified as R0, accounting for 97.2% of the total population), 8,185 (56%) were reclassified as R(un), of which 8,174 were initially R0. Inadequate lymph node dissection and involvement of the highest lymph node accounted for 95.7% and 3.8% of the reasons for reclassification, respectively. While in the N0 group, the survival of R(un) patients was slightly but significantly reduced (5-year OS: 79% vs 82%, $p=0.04$), it appeared significantly impacted in N+ patients (HR 1.27, $p<0.001$; Median OS 50 vs 70 months; 5-year OS 45% vs 55%). Finally, there was a small but significant difference within the pT1-2aN0 subgroup (HR 1.22, $p = 0.0007$, 5-year OS 87% versus 83%) that the authors did not explain, but which might correspond to occult N+ involvement and/or Skip N2 in a group of patients usually not eligible for adjuvant chemotherapy.

In 2019, Osarogiagbon et al.(44) published a retrospective series based on the population of 12 American hospitals over 10 years, totaling 3,361 patients. This study revealed that 63.8% of R0 patients according to UICC definitions had to be reclassified as R(un); that is, 2,044 cases; almost always due to inadequate lymph node dissection (98%). They once again report

higher mortality among R(un)-classified patients (adjusted HR 1.36, 95% CI 1.19 - 1.56, 5-year OS 54% vs 64%, median OS 69 months vs not reached). This relationship persists in the N0 (HR 1.31, 95% CI: 1.12 – 1.53, median OS 83 months vs not reached) and N+ (HR 1.24, 95% CI: 0.94 – 1.62, median OS 44 vs 62 months) subgroups. It is also notable that HMLN+ factor seems to emerge as a more significant mortality factor than inadequate dissection (HR 1.5, 95% CI: 1 – 2.31), without statistically differing from the R0-N2 group (HR 1.08, 95% CI: 0.71 – 1.67). Finally, the authors suggest that the absence of mediastinal dissection and complete absence of lymph node sampling would be leading mortality factors (HR 1.46, 95% CI: 1.24 – 1.73 and HR 1.79, 95% CI: 1.45 – 2.22), respectively.

Yun et al.(45) evaluated the IASLC classification focusing on pN2 patients, with a retrospective South Korean cohort of 1039 subjects. Among the R0 patients, 206 (21.8%) were reclassified as R(un), exclusively for HLMN+ (89.8%) or inadequate lymph node dissection (10.2%), and 6 patients transitioned from R1 to R(un) due to CIS BRM. They reported inferior survival of the R(un) group compared to the R0 group in univariate analysis (HR: 1.25, 95% CI: 1.01 – 1.56, $p=0.04$, Median OS 55 vs 71 months, 5-year OS 45.8% vs 54.7%), but this difference faded after multivariate analysis, notably considering N2 subdivisions (HR: 1.06, 95% CI: 0.85 – 1.34, $p = 0.595$). Indeed, R(un) patients had significantly more N2a2 and N2b involvement, which have already been identified as mortality factors. It is also noteworthy that HMLN+ factor appears to have a significantly worse prognosis than inadequate lymph node dissection (Median OS 54 vs 97, 5-year OS 45.4 vs 64.6, $p= 0.07$), but this data should be interpreted cautiously given the small sample size of the inadequate lymph node dissection group ($n=21$). There was no data about CIS BRM patients.

Wang et al.(46) conducted a similar study on a local Chinese series of 2782 R0 patients according to UICC. After review, 885 (32%) were reclassified as R(un), among which only

inadequate lymph node dissections (81%) and HMLN+ (19%) were found. The authors reported in multivariate analysis a better survival of R0 (adjusted HR: 1.302, 95% CI: 1.091–1.555, $p = 0.003$) but also a better recurrence-free survival (DFS) (adjusted HR: 1.177, 95% CI 1.045–1.380, $p = 0.031$). Within the R(un) group, HMLN+ seemed to present lower OS and DFS compared to inadequate lymph node dissection (5-year OS ~ 38% vs 75%, $p < 0.001$, based on Kaplan-Meier curve) (5-year DFS ~ 25% vs 72%, $p < 0.001$, based on Kaplan-Meier curve). In subgroup analysis, R(un) negatively impacted the survival and DFS of N0 (OS $p = 0.002$, DFS $p = 0.033$), N2 (OS and DFS $p = 0.008$), and Stage III patients (OS $p = 0.002$, DFS $p = 0.003$) but not N1 patients (OS $p = 0.79$, DFS $p = 0.76$) nor Stage I (OS $p = 0.037$, DFS $p = 0.276$) and II (OS $p = 0.187$, DFS $p = 0.122$) patients. Finally, the authors reported that segmentectomy, thoracotomy surgery, and left-sided localization would be risk factors for R(un) occurrence.

Ren et al.(47) published a retrospective chinese series of 5293 patients treated over a period of 4 years. Once again, they found 1371 patients reclassified as R(un) from the initial R0 group, accounting for 25.9% of its population, almost exclusively due to inadequate lymph node dissection (67.7%) or HMLN+ (37.2%). They reported lower OS (adjusted HR 1.41, 95% CI: 1.28 – 1.54, Median DFS 37 vs 57 months, $p < 0.001$), and DFS (adjusted HR 1.52, 95% CI: 1.38 – 1.67, 5-year OS 46% vs 71%, Median OS 35 months vs not reached, $p < 0.001$) among R(un) patients in a multivariate model. While HMLN+ involvement is presented as an independent prognostic factor for DFS (adjusted HR 1.21, 95% CI: 1.06 – 1.39, $p = 0.003$) and OS (adjusted HR 1.23, 95% CI: 1.07 – 1.42, $p = 0.005$), its effect seems weaker than R(un) N+ HMLN- involvement (adjusted HR DFS 1.37, 95% CI 1.1 – 1.71, p unavailable; adjusted HR OS 1.31, 95% CI 1.06 – 1.61, p unavailable). It is worth noting that in this study, all patients had undergone pleural lavage cytology, which was positive for only 11 patients.

Kadomastu et al.(48) published a Japanese series of 355 R0 patients according to the UICC,

of which 158 (44.5%) were reclassified as R(un), with 137 (87%) due to inadequate lymph node dissection. Survival figures for the overall R(un) group are not provided. However, there was no reported difference in survival within the stage I, stage II-III, and N0 subgroups. Only the N+ group differed, with lower survival in the R(un) group (adjusted HR 2.657, 95% CI: 1.197 – 5.899, $p = 0.007$; 5-year OS 43.4% vs 65%) with low sample sizes of 39 and 26 patients for these subgroups, requiring caution in interpreting these figures. No difference in DFS was reported by the authors.

Recently, Lee et al.(49), presenting a South Korean series of 910 patients including only clinical stage IIIB-N2 patients who received neoadjuvant radiochemotherapy followed by surgery. Here, 329 patients were reclassified as R(un), due to inadequate lymph node dissection (84.5%), and/or HMLN+ (31.6%). It is also interesting to note that 245 patients (28% of the UICC R0 population) were also reclassified as incomplete resection, mainly due to extracapsular lymph node invasion (ECE, 77%) and/or positive known nodes not removed (28.2%). Thus, a cohort initially composed of 96.3% UICC R0 finds itself in substantially comparable proportions between R0 (33.2%), R(un) (36.2%), and incomplete R (30.7%) according to IASLC. No significant difference is found in the R(un) group compared to the R0 group regarding OS (adjusted HR 1.22, 95% CI: 0.95 – 1.56, $p = 0.114$) or DFS (adjusted HR 1.25, 95% CI: 0.98 – 1.59, $p = 0.113$), although there is a trend toward poorer outcomes. Not surprisingly, R1/2 patients show markedly lower OS (adjusted HR 1.54, $p = 0.001$) and DFS (adjusted HR 1.51, $p = 0.001$) compared to the R0 group. Proven mediastinal involvement (ypN+) seems predictive of recurrence (adjusted HR 1.31, 95% CI: 0.96 – 1.8, $p = 0.071$) but not of death (adjusted HR 1.13, 95% CI: 0.81 – 1.57, $p = 0.476$), as does HMLN+ (adjusted DFS HR 1.18, 95% CI: 0.92 – 1.5, $p = 0.183$; adjusted OS HR 0.77, 95% CI: 0.59 – 1.02, $p = 0.196$). These results are difficult to interpret since the absence of significant differences could reflect the effect of neoadjuvant radio-chemotherapy, which may result in mediastinal downstaging, as observed in each group of this study (R0: 54% N0;

R(un): 41.6% N0; R1/2: 14.3% N0), which included only cN2 patients. This downstaging could decrease the proportion of occult N+ in the R(un) group, thus bringing it closer to the R0 group, and thus blurring the survival differences usually observed. Finally, it is noteworthy that the authors report significantly better survival in the IASLC R0 group compared to the UICC R0 group ($p = 0.011$), which supports the idea of significant heterogeneity within the latter group.

Wen et al. (50) also described a series of 5200 patients, of whom 1727 were reclassified as R(un) (33%) due to insufficient LND (68.3%) or HMLN+ (38.3%) (CIS BRM = 3). They reported a lower OS (adjusted HR 1.4, 95% CI: 1.223 – 1.603, $p < 0.001$) and DFS (adjusted HR 1.28, 95% CI: 1.151 – 1.434, $p < 0.001$) in the R(un) group. In subgroup analysis, R(un) remained relevant for survival and DFS for all parameters studied (age, sex, smoking, histology) except for radiographic appearance and stage: it seems that R(un) with ground-glass opacities (HR 1.19, 95% CI: 0.78 – 1.81, $p = 0.4$) or stage I disease (HR 0.88, 95% CI: 0.68 – 1.14, $p = 0.34$) survive as well as their R0 counterparts. The DFS of R(un) with ground-glass opacities is comparable (HR 1.19, 95% CI: 0.88 – 1.62, $p = 0.29$), while a protective effect of R(un) is found in stage I (HR 0.81, 95% CI: 0.61 – 0.98, $p = 0.024$). However, it should be noted that stage I and ground-glass opacities were predominantly reclassified as R(un) due to insufficient LND, whereas stages II-III and solid nodules were more likely reclassified due to HMLN+. Finally, the authors showed that HMLN+ patients had lower OS than patients with insufficient LND ($p < 0.0001$).

Chen et al. (51) focused on patients who underwent lobectomy with bronchial resection-anastomosis. They report a series of 682 patients, of whom 631 were classified as R0 UICC, reclassified as 489 R0 (71.7%), 110 R(un) (16.1%), and 83 R1-2 (12.2%). The authors observed a lower disease-free survival (DFS) (adjusted HR 1.59, 95% CI: 1.09 - 2.31, $p = 0.023$) and overall survival (OS) (adjusted HR 1.54, 95% CI: 1.02 - 2.33, $p = 0.040$) in the

R(un) group compared to R0. In subgroup analysis, this difference was observed in N2 patients (5-year DFS 29.1% vs 59.1%, adjusted $p = 0.010$; 5-year OS 43.5% vs 56.6%, adjusted $p = 0.010$). These findings need to be considered alongside the fact that 82 out of 110 patients in the R(un) group were reclassified as HMLN+, indicating N2 status. Consequently, N0 and N1 groups comprised only 16 and 5 patients, respectively, limiting the reliability of the results.

3. The “highest mediastinal lymph node” component:

Some authors chose to focus on the prognostic impact of involvement of the highest lymph node, a criterion casting doubt on the persistence of lymphatic metastases despite well-performed mediastinal dissection. These series are summarized in Table 7.

Sakao et al.(52) published a series of 53 N2 patients, including 14 HMLN+ who were naive to any neoadjuvant and adjuvant therapy. They report a markedly lower survival among HMLN+ patients (adjusted HR 3.225, 95% CI: 1.153 – 9.009, $p = 0.026$). However, the dissection was carried out very aggressively, with HMLN defined as being located above the innominate vein trunk (stations R2 and L2), with authors even performing a median sternotomy for left lung tumors and harvesting nodes below the thyroid. These locations are rarely sampled in common practice and ultimately resemble N3 involvement, which could explain, in this small size series, the marked difference in survival among HMLN+ patients, some of whom could have occult N3.

Zheng et al.(53) report in their retrospective series of 549 patients, including 246 HMLN+, a similarly reduced survival among the latter compared to HMLN- patients (adjusted HR 1.584, 95% CI: 1.217 – 2.062, $p < 0.0001$; 5-year OS 13% vs 29%, Median OS 24.43 vs 36.48 months, $p < 0.0001$). Here, the dissection is carried out up to stations 2R and 4L, mostly outside the TABC according to the article's diagrams, representing a more conventional

approach to dissection than in Sakao et al.'s series. However, it's notable that Skip N2 HMLN+ had significantly more severe mediastinal involvement than Skip N2 HMLN- since the number of mediastinal lymph node stations involved was higher in the former group ($p < 0.0001$). While the number of skip N2 stations involved seems to be a mortality factor in this study ($p < 0.0001$), its effect is not found in multivariate analysis (adjusted HR 0.945, 95% CI 0.887 – 1.213, $p = 0.224$), reinforcing the impression of an effect primarily linked to HMLN+.

Park et al. (54) reported a retrospective series of 339 N2 patients, among whom 142 (42%) were HMLN+. Here, the authors differentiated between patients with the highest involved lymph node (2R or 4L, 5 or 6) and those with the farthest involved lymph node (either the highest or the lowest in station 9). The results were similar in both groups with a similar survival to the control group: adjusted HR 1.015 (95% CI: 0.751 - 1.371, $p = 0.924$), adjusted HR 1.050 (95% CI: 0.775 - 1.423, $p = 0.755$) respectively.

In a retrospective series of 266 pT1-4N2M0 patients, of whom 128 were HMLN+ (stations 2R, 4L, 5 or 6), Wang et al. (55) found no difference in survival (adjusted HR 1.00, 95% CI: 0.702 - 1.428, $p = 0.99$). It is notable here that there was a higher mortality among patients who received neoadjuvant therapy (adjusted HR 1.88, 95% CI 0.928 - 3.834, $p = 0.079$), which is consistent with more severe preoperative involvement and thus poorer prognosis.

Recently, Marziali et al. (56) published a retrospective series of 68 cN0, pN2 patients, with 31 HMLN+, reporting a lower OS (adjusted HR 2, 95% CI: 0.7 - 6.1, $p = 0.002$) and inferior DFS (adjusted HR 3.2, 95% CI: 1.4 - 7.4, $p = 0.008$) in the R(un). Here the definition of HMLN is different from other studies as lymph node dissection was sometimes performed in a lobe-specific manner or even more limited. Thus, out of the 31 patients, 6 were HMLN+ in station 7: 2 for tumors of the left lower lobe, and 4 for tumors of the right lower lobe, the

latter theoretically not corresponding to an HMLN+ but rather to inadequate dissection as it did not include station 4R.

4. “Carcinoma in situ at Bronchial Margin” and “Pleural cytology” components:

To date, there are very few series on CIS BRM. Indeed, the occurrence of this criterion remains extremely rare, even in large retrospective series (43,47). There are about ten series (57–67) in which CIS BRM is reported in very small numbers, as shown in Table 8. Statistical tests are not available, but it is noted that the reported cases are almost always associated with a primary tumor of squamous cell carcinoma type. Ultimately, no author has been able to conclude a negative influence of CIS BRM on survival.

In 2017, Lee et al. (67) published a cohort of 1800 patients, including 18 with CIS BRM and 42 with extra-mucosal involvement of the bronchial margin (R1-EMD). The primary tumors of CIS BRM patients were predominantly squamous cell carcinomas (88.9%). The authors reported a higher local recurrence rate of CIS BRM compared to R0 ($p = 0.008$) without it affecting survival (adjusted HR 0.985, 95% CI: 0.373 - 2.602, $p = 0.98$).

Regarding Cy+, nearly twenty series, mainly retrospective, have been published after the release of the IASLC classification (68–86). Although these series were not developed for the purpose of validating the IASLC classification, they constitute a dense literature in favor of this criterion for the R(un). On average, Cy+ patients represented 5% of the total sample size, and most series proposed pre-resection lavage (prePLC), performed just after thoracic access, sometimes followed by post-resection lavage (postPLC) before thoracic closure.

A meta-analysis conducted by Wang et al. (87) in 2016, comprising 28 studies with a total of 28,714 patients, including 1434 cases of Cy+, revealed that patients with positive pleural lavage cytology (PLC+) pre- and post-resection had significantly higher mortality compared

to patients with negative cytology (PLC-): HR 2.89 (95% CI: 2.48 – 3.37, $p < 0.00001$), and HR 2.70 (95% CI: 1.90 – 3.83), respectively. This effect was reinforced when focusing on early Stage I: prePLC+: HR 3.29 (95% CI: 2.55 – 4.25, $p < 0.00001$), postPLC+: HR 4.85 (95% CI: 2.31 – 10.20, $p < 0.0001$). Similar figures were found concerning recurrence (all stages combined): prePLC+: RR 2.45 (95% CI: 1.91 – 3.15), postPLC+: RR 2.37 (95% CI: 1.11 – 5.09). Additionally, the authors also reported a significantly increased risk of pleural recurrence (RR 4.84, 95% CI: 3.03 – 7.73, $p < 0.00001$) and distant recurrence (RR 2.62; 95% CI: 1.72 – 4, $p < 0.00001$) in the prePLC+ group. A similar effect was found in the postPLC+ group on pleural recurrence (HR 3.39, 95% CI: 1.26 – 9.10, $p = 0.02$) but not on distant recurrence (HR 1.7, 95% CI: 0.8 – 3.62, $p = 0.17$). However, the number of events and patients in this group were much lower than in the prePLC+ group, which could mask results due to lack of power.

Subsequent series have been published, yielding substantially similar results: Nakamura et al. (86) reported a prognostic contribution of postPLC+ (adjusted HR 2.12, 95% CI: 1.19 – 3.77, $p = 0.01$) but not of prePLC+ (adjusted HR 1.09, 95% CI: 0.56 – 2.12, $p = 0.79$) with a simplified lavage of 20ml saline solution. Onodera et al. (85) described a decreased DFS in both groups (5-year DFS prePLC+ 26.7% vs. 76.9%, $p < 0.0001$; 5-year DFS postPLC+ 14.3% vs. 76%, $p < 0.0001$), not significant in multivariate analysis (HR prePLC+ 1.82, $p = 0.19$ and HR postPLC+ 2.03, $p = 0.14$). Mizuno et al. (84) also showed decreased OS and DFS in PLC+ patients (5-year OS 61.5% vs 81.7%, $p < 0.001$; 5-year DFS 31.1% vs 75.7%, $p < 0.001$), persisting in multivariate analysis only for DFS (adjusted HR OS 1.34, 95% CI: 0.80 - 2.13, $p = 0.25$; adjusted HR DFS 1.70, 95% CI: 1.12 - 2.47, $p = 0.013$). These series are all subject to the same limitations, namely their retrospective nature and very small sample sizes in the PLC+ groups.

Very recently, Recuero Diaz et al. (88) published a multicenter prospective series of 684 patients, of which 15 were PLC+. These patients showed a higher prevalence of advanced stages (pIIB-IIIB, $p= 0.02$), pleural ($p= 0.005$) and vascular invasion ($p= 0.02$), N+ involvement ($p < 0.001$), and larger tumor sizes ($p= 0.005$) with pT3-4 ($p= 0.09$) and poorly differentiated histology ($p= 0.003$). In multivariate analysis, PLC+ emerged as the major prognostic factor for recurrence (OR 3.46, 95% CI: 2.25 – 5.36, $p < 0.001$), surpassing N+ involvement, pTNM stage, and poorly differentiated histology, among others.

Therefore, Cy+ is a very strong independent prognostic factor, indicating both a tumor that is often more advanced or aggressive and favoring early recurrence and poor survival, placing patients in risk groups close to advanced stage III (40), even at stage I (84). To account for this factor, some authors propose upgrading the tumor criterion (T) and considering adjuvant treatment (79,84), especially in early stages that may be falsely reassuring.

DISCUSSION

Most published series find a negative prognostic impact of R(un) status. Uncertain resection according to the IASLC 2005 allows for the individualization of a group of patients with intermediate prognosis, worse than R0 but better than R1-2 (42,43), and therefore emerges as a relevant criterion that should raise concerns about early recurrence and increased mortality. However, various studies highlight that the R(un) encompasses a heterogeneous population, and the prognostic strength of the R(un) is often inferior to standard criteria such as TNM stage or N+ involvement.

From an epidemiological perspective, Wang et al. (46) report that segmentectomy, thoracotomy, and left-sided tumors are risk factors for the occurrence of R(un). These are likely indirect markers: lymph node dissection may be less extensive in segmentectomy cases as it is considered less crucial in patients with small tumors. The left side is considered by the

authors as more challenging for dissection due to nearby structures (thoracic duct, aortic arch, recurrent nerve...). Finally, thoracotomy is applied to patients with more advanced tumors, likely at higher risk of lymph node invasion and thus positive mediastinal lymph nodes and HMLN+. For HMLN+, risk factors also include cN+ involvement and severe mediastinal involvement (non-skip N2 and multiple N2) (52). Cy+ appears to be favored by pleural and vascular involvement, occurring more frequently in larger tumors, with pN+ involvement, and low differentiation (88).

The R(un) group is predominantly composed of patients who have not undergone sufficient lymph node dissection, making it a melting pot of true N0, true and occult N1, true and occult N2, with proportions impossible to specify. Thus, under-evaluated patients may not benefit from appropriate adjuvant therapies or surveillance, resulting in increased mortality in the R(un). The R(un) is also a good example of the Will Rogers phenomenon (89,90), whereby the prognosis of the R0 group improves due to the migration of cases with poorer prognosis to the new R(un), as well illustrated by Lee et al. (49) with R0 IASLC survival being better than that of the UICC R0 group ($p=0.011$).

A portion of the R(un) is also represented by patients with the highest mediastinal lymph node involvement, which represents advanced N2 involvement and seems to have even more prognostic value when lymph node dissection is extensive (52,53). This criterion is difficult to analyze as it heavily depends on the quality of dissection and must also consider N2 subdivisions, particularly the possible presence of skip N2, which notably affects prognosis (91,92). Additionally, it is challenging for both the surgeon and pathologist to precisely identify the highest lymph node in the chain, as dissection is usually performed en bloc with mediastinal fat to limit the risk of rupture. As a result, most authors rather report the highest station involved, raising doubts about the possibility of residual involvement by contiguity but still providing an assessment of mediastinal involvement, as HMLN+ is often associated with

multiple N2 involvement, the poor prognosis of which is increasingly documented (93,94). This highlights the value of orienting lymph node dissection during surgery to properly mark the highest node removed.

Furthermore, R(un) is a composite of several criteria themselves unequal. While the prognostic role of insufficient dissection and HMLN+ has been well-documented, CIS BRM remains a rare event. A review conducted on the subject by Vallières et al. (95) did not conclude to an effect on survival, although local recurrence seems slightly increased. The prognostic strength of this criterion remains to be determined, but it should be noted that CIS BRM is classified as R1 according to the UICC. Its migration to the R(un) seems therefore justified, pending further investigation to determine if this criterion indeed excludes a complete resection. As CIS BRM is located in the inner face of bronchial airways, it would be consistent to consider reinforced endoscopic surveillance for those patients.

On the contrary, the Cy+ criterion, although very rare in cases where pleural lavage is performed, appears to be a leading factor in mortality and recurrence. Its occurrence is more likely when the tumor invades the visceral pleura (88), raising the question of a pathophysiological continuum between this lavage cytology and the development of carcinomatous pleural effusion, classified as M1a. Nevertheless, Mizuno et al. (83), by performing intraoperative lavage analysis, showed that Cy+ patients had better survival than M1a patients ($p < 0.001$), while also detecting pleural dissemination in 9% of positive cases. This criterion is particularly relevant as it may affect tumors that solely invade the visceral pleura and are therefore classified as T2, for which adjuvant treatments are not routinely offered. Cy+ is thus a very strong independent prognostic factor, indicating both a more advanced or aggressive tumor, placing patients in risk groups akin to advanced stage III (40), even at stage I (84). To account for this factor, some authors propose upstaging the T criterion of the tumor (77) and considering adjuvant treatment (79,84), especially in early stages that

might appear falsely reassuring. Ogawa et al. (96) showed improved OS and DFS in patients who received adjuvant chemotherapy, which should encourage us to perform pleural lavage cytology. The question of whether those patients should receive adjuvant chemotherapy similarly to locally advanced stages or be treated as metastatic disease need to be explored.

The R(un) appears to be less discriminatory in stage I and ground-glass opacities (46,97). This could be explained by a low probability of lymphatic invasion for these highly localized tumors (98) . Thus, Lee et al. (97) showed that less extensive dissection in Stage I and ground-glass opacities was not associated with poorer prognosis. This could explain the lack of difference in these subgroups (46,48,50,51). In 2011, Darling et al. published the ACOSOG Z0030 trial (99) which demonstrated no difference in survival between systematic sampling (limited to one lymph node per area), pN0 confirmed intraoperatively, and radical lymph node dissection in cT1-2, N0 or non-hilar N1 patients. This finding has led some surgeons to debate the utility of lymph node dissection in early stages (100) and propose sampling for small peripheral tumors, cN0 (101). This conservative approach, although interesting, requires perfect coordination and availability between the surgeon and pathologist, which can be challenging in routine practice. An alternative could be the use of intraoperative indocyanine lymphatic mapping (102,103), for example, to reduce the number of intraoperative analyses.

The prognostic significance of R(un) becomes evident when advancing beyond Stage IIb, with larger tumors and a higher probability of lymphatic dissemination. For patients classified as N0, R(un) primarily reflects the quality of lymph node dissection, which is likely inadequate given the advancement of the disease. The imprecision of lymph node dissection may represent a missed opportunity for these patients, due to the persistence of potentially removable residual disease (especially skip N2) and understaging. For N1 and N2 patients, R(un) due to inadequate dissection or HMLN+ should also raise concerns about recurrence

due to potential residual disease, prompting oncology teams to enhance surveillance and vigilance for recurrence.

One might also question the relevance of adjuvant radiotherapy: while this technique has not been proven effective routinely in the pN2R0 population in the Lung Art trial (104), its use is considered in guidelines, on a case-by-case basis, in the presence of significant risk factors for recurrence (105–107). HMLN+ patients may be good candidates, as Deng et al.(109) and Guo al.(108) reported improvements in OS and DFS after adjuvant chemoradation therapy. This point needs more explorations and may be supported by a randomized trial.

While the relevance of R(un) intersects with the debate on sampling in early stages, its importance in locally advanced stages seems indisputable. The literature provides evidence that the quality of resection and accuracy of lymph node staging are fundamental for the survival of these patients. At a time when conservative approaches, whether in surgical approach (110) or parenchymal resection (111), are increasingly favored, R(un) reminds us that not all patients are eligible for minimal dissection.

CONCLUSION

The uncertain R classification of the IASLC 2005 appears highly relevant, especially in locally advanced stages IIb-IIIa, and the R(un) helps to discriminate patients with poor prognosis despite being classified as R0 according to previous UICC classifications. Its use in practice remains too limited to enable the publication of prospective cohorts, which are necessary for its legitimacy. The use of this more precise classification would allow for better stratification of recurrence risk and more effective use of adjuvant therapies by thoracic oncology teams.

Finally, we support the idea that Cy+ patients should receive adjuvant chemotherapy, the format of which remains to be determined, while CIS BRM patients could likely benefit from diligent endoscopic surveillance to track local recurrence. Ultimately, HMLN+ patients should be considered as at high risk for recurrence, and adjuvant radio-chemotherapy should be discussed.

References:

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
2. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, Ito N, Takeo S, Adachi H, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *JCO*. 2016 Jul;34(19):2247–57.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
4. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e400S-e419S.
5. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014 Aug 1;25(8):1462–74.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
7. Zarogoulidis K, Porpodis K, Domvri K, Eleftheriadou E, Ioannidou D, Zarogoulidis P. Diagnosing and treating pancoast tumors. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016 Dec;10(12):1255–8.
8. Sato H, Soh J, Hotta K, Katsui K, Kanazawa S, Kiura K, et al. Is Surgery after Chemoradiotherapy Feasible in Lung Cancer Patients with Superior Vena Cava Invasion? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;24(3):131–8.
9. 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 Sep;60(3):615–22; discussion 622–623.
10. Kamigaichi A, Hamada A, Tsutani Y. Segmentectomy for patients with early-stage pure-solid non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2023 Oct 31;13:1287088.
11. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer*. 2004 Jun;4(6):448–56.
12. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1999 Sep 1;16(Supplement_1):S17–24.
13. Fourdrain A, Epailly J, Blanchard C, Georges O, Meynier J, Berna P. Lymphatic drainage of lung cancer follows an intersegmental pathway within the visceral pleura. *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:118–23.
14. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
15. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787–92.
16. Donington JS, Kim YT, Tong B, Moreira AL, Bessich J, Weiss KD, et al. Progress in the Management of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in 2017. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Jun 1;13(6):767–78.
17. Rami Porta R. Estadificación ganglionar intraoperatoria en la cirugía del carcinoma broncogénico. Documento de consenso. *Arch Bronconeumol*. 2001 Nov 1;37(11):495–503.

18. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193–203.
19. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Dec 1;10(12):1675–84.
20. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014 Nov 1;9(11):1618–24.
21. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2023 Oct 19 [cited 2024 Mar 1];0(0). Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(23\)02310-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)02310-9/fulltext)
22. Benoit L, Anusca A, Ortega-Deballon P, Cheynel N, Bernard A, Favre JP. Analysis of risk factors for skip lymphatic metastasis and their prognostic value in operated N2 non-small-cell lung carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2006 Jun 1;32(5):583–7.
23. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005 Jul;49(1):25–33.
24. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1978 Dec 1;76(6):832–9.
25. Rami Porta R. Normativa actualizada (1998) sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. *Archivos de Bronconeumología*. 1998 Oct 1;34(9):437–52.
26. Mountain CF. Surgical therapy in lung cancer: biologic, physiologic, and technical determinants. *Semin Oncol*. 1974 Sep;1(3):253–8.
27. Snijder RJ, Brutel de la Rivière A, Elbers HJJ, van den Bosch JMM. Survival in Resected Stage I Lung Cancer With Residual Tumor at the Bronchial Resection Margin. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998 Jan 1;65(1):212–6.
28. Massard G, Doddoli C, Gasser B, Ducrocq X, Kessler R, Schumacher C, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000 May 1;17(5):557–65.
29. Wistuba II, Gazdar AF. LUNG CANCER PRENEOPLASIA. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006 Feb 1;1(1):331–48.
30. Buhr J, Berghäuser KH, Morr H, Dobroschke J, Ebner HJ. Tumor cells in intraoperative pleural lavage. An indicator for the poor prognosis of bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1990 Apr 15;65(8):1801–4.
31. Kondo H, Asamura H, Suemasu K, Goya T, Tsuchiya R, Naruke T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology immediately after thoracotomy in patients with lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Dec;106(6):1092–7.
32. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Tateishi R, Horai T, et al. Pleural lavage cytology immediately after thoracotomy and before closure of the thoracic cavity for lung cancer without pleural effusion and dissemination: clinicopathologic and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(5):409–15.
33. Eagan RT, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Williams DE, Goellner JR, et al. Pleural lavage after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Dec;88(6):1000–3.
34. Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsuboshima K, Tsubota N. Pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer: lessons from 1000 consecutive resections. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003 Dec 1;126(6):1911–5.

35. Okumura M, Ohshima S, Kotake Y, Morino H, Kikui M, Yasumitsu T. Intraoperative pleural lavage cytology in lung cancer patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991 Apr;51(4):599–604.
36. Pavia R, Mulè V, Angiò L, Monaco F, Smedile F, Fabiano G, et al. [Intraoperative pleural lavage for restaging of bronchogenic carcinoma]. *Minerva Chir*. 2003 Feb;58(1):67–9.
37. Vicidomini G, Santini M, Fiorello A, Parascandolo V, Calabrò B, Pastore V. Intraoperative Pleural Lavage: Is It a Valid Prognostic Factor in Lung Cancer? *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005 Jan 1;79(1):254–7.
38. Dresler CM, Fratelli C, Babb J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999 May 1;67(5):1435–9.
39. Riquet M, Badoual C, Le Pimpec Barthes F, Lhote FM, Souilamas R, Hubsch JP, et al. Visceral pleura invasion and pleural lavage tumor cytology by lung cancer: a prospective appraisal. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003 Feb 1;75(2):353–5.
40. Lim E, Ali A, Theodorou P, Nicholson AG, Ladas G, Goldstraw P. Intraoperative pleural lavage cytology is an independent prognostic indicator for staging non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004 Apr 1;127(4):1113–8.
41. Kotoulas C, Lazopoulos G, Karaiskos T, Tomos P, Konstantinou M, Papamichalis G, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology after resection for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001 Aug 1;20(2):330–4.
42. Gagliasso M, Migliaretti G, Ardisson F. Assessing the prognostic impact of the International Association for the Study of Lung Cancer proposed definitions of complete, uncertain, and incomplete resection in non-small cell lung cancer surgery. *Lung Cancer*. 2017 Sep;111:124–30.
43. Edwards JG, Chansky K, Schil PV, Nicholson AG, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020 Mar 1;15(3):344–59.
44. Osarogiagbon RU, Faris NR, Stevens W, Fehnel C, Houston-Harris C, Ojeabulu P, et al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed IASLC Residual Tumor Classification Re-categorization. *J Thorac Oncol*. 2020 Mar;15(3):371–82.
45. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim YH, Kim DK, Park SI, et al. A Validation Study of the Recommended Change in Residual Tumor Descriptors Proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer for Patients With pN2 NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 May 1;16(5):817–26.
46. Wang X, Cai JS, Yang F. Investigation of the non-small cell lung cancer patients with uncertain resection: A population-based study. *Lung Cancer*. 2022 Sep 1;171:47–55.
47. Ren Y, She Y, Tang H, Deng J, Jiang G, Wu C, et al. Prognostic evaluation of the proposed residual tumor classification in a Chinese non-small cell lung cancer population. *J Surg Oncol*. 2022 May;125(6):1061–70.
48. Kadomatsu Y, Nakamura S, Ueno H, Goto M, Ozeki N, Fukumoto K, et al. Prognostic Value of Uncertain Resection for Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2022 Oct;114(4):1262–8.
49. Lee J, Lee J, Hong YS, Lee G, Kang D, Yun J, et al. Validation of the IASLC Residual Tumor Classification in Patients With Stage III-N2 Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed By Surgery. *Annals of Surgery*. 2023 Jun;277(6):e1355.
50. Wen Z, Fu F, Zhao Y, Gao Z, Han H, Li H, et al. Residual tumor descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer may not be applicable to stage I and ground-glass opacity-featured non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Nov 30;12(11):2157–68.
51. Chen T, Zhong Y, Wen J, Deng J, She Y, Zhu Y, et al. Prognostic Significance of the Proposed Residual Tumor Classification in Patients With NSCLC After Sleeve Lobectomy. *JTO Clin Res Rep*. 2023 Oct;4(10):100574.

52. Sakao Y, Miyamoto H, Yamazaki A, Oh T, Fukai R, Shiomi K, et al. Prognostic significance of metastasis to the highest mediastinal lymph node in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan;81(1):292–7.
53. Zheng H, Hu X fei, Jiang G ning, Gao W, Jiang S, Xie H kang, et al. Define relative incomplete resection by highest mediastinal lymph node metastasis for non-small cell lung cancers: Rationale based on prognosis analysis. *Lung Cancer*. 2011 Jun 1;72(3):348–54.
54. Park SY, Byun GE, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, Paik HC, et al. Clinical implications of uncertain resection in scenarios of metastasis of the highest or most distant mediastinal lymph node station following surgical treatment of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Dec 1;138:1–5.
55. Wang SD, Liu GW, Li X, Sui XZ, Yang F, Wang J. Propensity-Matched Analysis of Clinical Relevance of the Highest Mediastinal Lymph Node Metastasis. *Ann Thorac Surg*. 2021 Jan;111(1):277–82.
56. Marziali V, Frasca L, Ambrogi V, Patirelis A, Longo F, Crucitti P. Prognostic significance of uncertain resection for metastasis in the highest mediastinal lymph node after surgery for clinical N0 non-small cell lung cancer. *Front Surg*. 2023 Jun 15;10:1115696.
57. Kawaguchi T, Watanabe S ichi, Kawachi R, Suzuki K, Asamura H. The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol*. 2008 Jun;3(6):599–603.
58. Martini N, Beattie EJ, Clifton EE, Melamed MR. Radiologically Occult Lung Cancer: Report of 26 Cases. *Surgical Clinics of North America*. 1974 Aug 1;54(4):811–23.
59. Soorae AS, Stevenson HM. Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979 Aug;78(2):175–80.
60. Law MR, Hodson ME, Lennox SC. Implications of histologically reported residual tumour on the bronchial margin after resection for bronchial carcinoma. *Thorax*. 1982 Jul;37(7):492–5.
61. Heikkilä L, Harjula A, Suomalainen RJ, Mattila P, Mattila S. Residual carcinoma in bronchial resection line. *Ann Chir Gynaecol*. 1986;75(3):151–4.
62. Whyte RI, Kaplan DK, Sharpe DA, Muehrcke DD, Donnelly RJ. Carcinoma of the bronchus with unsuspected microscopic resection-line involvement. *Cancer*. 1988 Sep 1;62(5):1014–6.
63. Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, Griffith L, Walter S, Ginsberg RJ, et al. ‘Incomplete resection’ in non-small cell lung cancer: need for a new definition. Canadian Lung Oncology Group. *Ann Thorac Surg*. 1998 Jan;65(1):220–6.
64. Ruffini E, Bongiovanni M, Cavallo A, Filosso PL, Giobbe R, Mancuso M, et al. The significance of associated pre-invasive lesions in patients resected for primary lung neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Jul;26(1):165–72.
65. Collaud S, Bongiovanni M, Pache JC, Fioretta G, Robert JH. Survival according to the site of bronchial microscopic residual disease after lung resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Mar;137(3):622–6.
66. Fernández E, de Castro PL, Astudillo J, Fernández-Llamazares J, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Bronchial stump infiltration after lung cancer surgery. Retrospective study of a series of 2994 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Aug;9(2):182–6.
67. Lee GD, Kim DK, Jang SJ, Choi SH, Kim HR, Kim YH, et al. Significance of R1-resection at the bronchial margin after surgery for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 Jan 1;51(1):176–81.
68. Aokage K, Yoshida J, Ishii G, Enatsu S, Hishida T, Nishimura M, et al. The impact on survival of positive intraoperative pleural lavage cytology in patients with non–small-cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010 May 1;139(5):1246-1252.e1.

69. Nakagawa T, Okumura N, Kokado Y, Miyoshi K, Matsuoka T, Kameyama K. Clinical Relevance of Intraoperative Pleural Lavage Cytology in Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007 Jan 1;83(1):204–8.
70. Higashiyama M, Oda K, Okami J, Maeda J, Kodama K, Takenaka A, et al. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for lung cancer without carcinomatous pleuritis: importance in patients with early stage disease during long-term follow-up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009 Feb 1;35(2):337–42.
71. Kawachi R, Nakazato Y, Masui K, Takei H, Koshi-ishi Y, Goya T. Clinical significance of pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer: is surgical resection valid for patients with positive pleural lavage cytology? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009 Aug 1;9(2):265–8.
72. Nakamura T, Suzuki K, Mochizuki T, Ohde Y, Kobayashi H, Nakamura H, et al. Prognostic significance and possibility in guiding adjuvant therapy of the pleural lavage cytology in patients with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Mar;8(3):321–4.
73. Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, Ikeda N, Kanou T, Tomita E, et al. Intraoperative pleural lavage cytology after lung resection as an independent prognostic factor for staging lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009 Apr 1;137(4):835–9.
74. Kameyama K, Okumura N, Miyaoka E, Asamura H, Yoshino I, Tada H, et al. Prognostic value of intraoperative pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer: The influence of positive pleural lavage cytology results on T classification. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Dec 1;148(6):2659–64.
75. Taniguchi Y, Nakamura H, Miwa K, Adachi Y, Fujioka S, Haruki T, et al. Prognostic significance of pleural lavage cytology after thoracotomy and before closure of the chest in lung cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009 Jul 1;9(1):102–6.
76. Baba T, Uramoto H, Kuwata T, Takenaka M, Chikaishi Y, Oka S, et al. Intrapleural chemotherapy improves the survival of non-small cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology. *Surg Today*. 2013 Jun 1;43(6):648–53.
77. Kaneda M, Yokoi K, Ito S, Niwa H, Takao M, Kondo R, et al. The value of pleural lavage cytology examined during surgery for primary lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 Jun 1;41(6):1335–41.
78. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Abe M, Watanabe K, Watanabe I, et al. Positive intraoperative pleural lavage cytology is a predictive marker of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2014 May 1;18(5):621–5.
79. Mazza F, Ferrari E, Maineri P, Dozin B, Ratto GB. Pleural lavage cytology predicts recurrence and survival, even in early non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2015 Mar 1;45(3):322–8.
80. HOKKA D, UCHINO K, TANE K, OGAWA H, TANE S, TANAKA Y, et al. Pleural lavage cytology as an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients with stage I disease and adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2015 Jan;3(1):244–8.
81. Nakao M, Hoshi R, Ishikawa Y, Matsuura Y, Uehara H, Mun M, et al. Prognosis of non-small-cell lung cancer patients with positive pleural lavage cytology. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015 Jun 1;20(6):777–82.
82. Tomizawa K, Nishino M, Sesumi Y, Kobayashi Y, Sato K, Chiba M, et al. Prognostic impact of pleural lavage cytology in patients with primary lung cancer. *Lung Cancer*. 2016 Dec 1;102:60–4.
83. Mizuno K, Isaka M, Terada Y, Konno H, Mizuno T, Tone K, et al. Intraoperative rapid diagnosis of pleural lavage cytology in non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Feb;72(2):127–33.
84. Mizuno K, Isaka M, Ono M, Hayakawa T, Terada Y, Yasuura Y, et al. Impact of Positive Pleural Lavage Cytology for Each Stage of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2021 May;111(5):1696–702.

85. Onodera K, Sakurada A, Hoshi F, Abe J, Hasumi T, Takahashi S, et al. Clinicopathological features of intraoperative pleural lavage cytology for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb;68(2):164–9.
86. Nakamura T, Otsuki Y, Nakamura H, Funai K. Pleural lavage cytology after lung resection in patients with non-small cell lung cancer and the feasibility of 20 mL saline solution. *Asian J Surg*. 2019 Jan;42(1):283–9.
87. Wang CM, Ling ZG, Wu YB, Cai SQ, Tang ZM, Wu C, et al. Prognostic Value of Pleural Lavage Cytology in Patients with Lung Cancer Resection: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157518.
88. Recuero Díaz JL, Gatiús Caldero S, Rosado Rodríguez J, Caamaño Villaverde V, Gómez de Antonio D, Tejerina E, et al. Impact of Pleural Lavage Cytology Positivity on Early Recurrence After Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer. *Arch Bronconeumol* [Internet]. [cited 2024 Feb 28]; Available from: <http://www.archbronconeumol.org/en-impact-pleural-lavage-cytology-positivity-avance-S0300289623004027>
89. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon. *New England Journal of Medicine*. 1985 Jun 20;312(25):1604–8.
90. Riquet M. Curage : Ô désespoir, ô will rogers et okies ! *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005 Dec 1;22(6, Part 1):929–31.
91. Tsitsias T, Okiror L, Veres L, King J, Harrison-Phipps K, Routledge T, et al. New N1/N2 classification and lobe specific lymphatic drainage: Impact on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with surgery. *Lung Cancer*. 2021 Jan;151:84–90.
92. Schlachtenberger G, Doerr F, Mengheshia H, Heldwein MB, Hagmeyer L, Michel M, et al. Postoperative long-term survival of non-small cell lung cancer patients with skip-N2 metastases. *Surgical Oncology*. 2021 Sep 1;38:101505.
93. Yu L, Xu J, Qiao R, Zhong H, Han B, Zhong R. Patterns of Recurrence and Survival Rate After Complete Resection of Pathological Stage N2 Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:675354.
94. Stamatis G, Müller S, Weinreich G, Schwarz B, Eberhardt W, Pöttgen C, et al. Significantly favourable outcome for patients with non-small-cell lung cancer stage IIIA/IIIB and single-station persistent N2 (skip or additionally N1) disease after multimodality treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jan 24;61(2):269–76.
95. Vallières E, Houtte PV, Travis WD, Rami-Porta R, Goldstraw P. Carcinoma In Situ at the Bronchial Resection Margin: A Review. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Oct 1;6(10):1617–23.
96. Ogawa H, Uchino K, Tanaka Y, Shimizu N, Okuda Y, Tane K, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for lung adenocarcinoma patients with positive pleural lavage cytology findings. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015 Jul 1;21(1):34–9.
97. Lee J, Hong YS, Cho J, Lee J, Lee G, Kang D, et al. Reclassifying the International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification According to the Extent of Nodal Dissection for NSCLC: One Size Does Not Fit All. *J Thorac Oncol*. 2022 Jul;17(7):890–9.
98. Zhang Y, Fu F, Wen Z, Deng L, Wang S, Li Y, et al. Segment Location and Ground Glass Opacity Ratio Reliably Predict Node-Negative Status in Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020 Apr 1;109(4):1061–8.
99. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet Richard, et al. Randomized Trial of Mediastinal Lymph Node Sampling Versus Complete Lymphadenectomy During Pulmonary Resection in the Patient with N0 or N1 (Less Than Hilar) Non-Small Cell Carcinoma: Results of the ACOSOG Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):662–70.
100. Murthy SC. Less is more... (more or less...). *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Mar 1;141(3):670–2.
101. Darling GE. Lymph node assessment in early stage non-small cell lung cancer lymph node dissection or sampling? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jul 1;68(7):716–24.

102. Marziali V, Frasca L, Longo F, Vega R, Crucitti P. The Wide Range of Uses of Indocyanine Green in Thoracic Surgery: State of Art. *Journal of Surgery* [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2024 Mar 1]; Available from: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/the-wide-range-of-uses-of-indocyanine-green-in-thoracic-surgery-state-of-art>
103. Gregor A, Ujiie H, Yasufuku K. Sentinel lymph node biopsy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Oct 1;68(10):1061–78.
104. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):104–14.
105. Rodríguez De Dios N, Navarro-Martin A, Cigarral C, Chicas-Sett R, García R, Garcia V, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for non-small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2022 Apr 24;13(4):237–66.
106. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, Rosenzweig KE, Bogart J, Curran WJ, et al. Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2015 May;5(3):149–55.
107. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2017 Sep;35(25):2960–74.
108. Guo J, Zhang L, Zhang L, Wu J, Xu L, E H, et al. The additional radiotherapy to adjuvant chemotherapy improves the prognosis of stage III-N2 with highest mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Nov 1;149(14):13311–21.
109. Deng Q, Wang H, Xiu W, Tian X, Gong Y. Uncertain resection of highest mediastinal lymph node positive among pN2 non-small cell lung cancer patients: survival analysis of postoperative radiotherapy and driver gene mutations. *Jpn J Radiol*. 2023 May;41(5):551–60.
110. Nath TS, Mohamed N, Gill PK, Khan S. A Comparative Analysis of Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Thoracotomy in Non-Small-Cell Lung Cancer in Terms of Their Oncological Efficacy in Resection: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 May;14(5):e25443.
111. Altorki N, Wang X, Damman B, Mentlick J, Landreneau R, Wigle D, et al. Lobectomy, segmentectomy, or wedge resection for peripheral clinical T1aN0 non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of CALGB 140503 (Alliance). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024 Jan;167(1):338–347.e1.

Tables and Figures:

Table 6: Séries publiées sur la résection incertaine selon IASLC 2005 :

Author, year, country	Design	Patients (n)	Répartition (%)			Reason for reclassification (%)				
			R0	R(un)	R1+2	Insufficient LND	HMLN +	CIS BRM	Cy+	HR OS (p)
Gagliasso et al.(42), 2017, Italy	Retrospective, Single Institution	pT1-4N0-2M0 (1277)	1003 (78,5%)	185 (14,5%)	89 (7%)	107 (56,6%)	76 (41%)	5 (2,6%)	NA	1,69 (0,0001)
Edwards et al.(43), 2019, mainly Japan	Retrospective, International database	pT1-4N0-3M0 (14712)	6070 (41%)	8185 (56%)	457 (3%)	7824 (95,7%)	312 (3,8%)	11 (0,01%)	34 (0,5%)	N+ 1.27 (< 0.001)
Osarogiagbon et al.(44), 2019, USA	Retrospective, Population-based	Resected NSCLC (3361)	1119 (33%)	2044 (61%)	198 (6%)	2004 (98%)	119 (5,8%)	0 (0%)	3 (0,1%)	1,36 (<0,0001)
Yun et al.(45), 2021, South Korea	Retrospective, Single Institution	pN2 NSLC(1039)	432 (41,6%)	212 (20,4%)	395 (38%)	21 (10,2%)	185 (89,8%)	6 (from R1)	NA	1.06 (0.595)
Wang et al.(46), 2022, China	Retrospective, Single Institution	pT1-4N0-2M0 (2782)	1897 (68%)	885 (32%)	0 (0%)	717 (81%)	168 (19%)	0	0	1.302 (0,003)
Ren et al.(47), 2022, China	Retrospective, Single Institution	Resected NSCLC (5293)	3819 (72,1%)	1371 (25,9%)	103 (1,9%)	929 (67,7%)	511 (37,2%)	2	11	1,41 (0,001)
Kadomatsu et al.(48), 2022, Japan	Retrospective, Single Institution	Resected NSCLC (355)	197 (55,5%)	158 (44,5%)	0 (0%)	137 (87%)	8 (5%)	3 (2%)	10 (6%)	N+ 2,657 (0,007)

Lee et al.(49), 2023, South Korea	Retrospective, Single Institution	Stage III-N2 (910)	302 (33,2%)	329 (36,2%)	279 (30,7%)	278 (84,5%)	104 (31,6%)	0	NA	1,18 (p for trend 0,002)
Wen et al.(50) 2023, China	Retrospective, Single Institution	Resected NSCLC (5200)	3228 (62%)	1727 (33%)	145 (5%)	1179 (68,3%)	663 (38,3%)	3 (0,2%)	NA	1,4 (<0,001)
Chen et al.(51) China	Retrospective, Single Institution	Sleeve lobectomy (682)	489 (71,7%)	110 (16,1%)	83 (12,2%)	28 (25%)	82 (74%)	14 (12%)	0	1,59 (0,023)

LND : Lymph Node dissection ; HMLN+ : Positive Highest Mediastinal Lymph Node; CIS BRM: Carcinoma In Situ at Bronchus Resection Margin; Cy+: Positive pleural Lavage Cytology; HR: Hazard Ratio; OS: Overall Survival; NA: Not Available

Table 7 : Séries publiées sur le ganglion médiastinal le plus haut :

Author, year, country	Design	Patients (n)	Répartition (%)		HR DFS (p)	HR OS (p)
			HMLN -	HMLN +		
Wang et al.(55), 2021, China	Retrospective, Single Institution	pT1-4N2M0 (266)	138 (52%)	128 (48%)	NA	1(0,993)
Sakao et al.(52), 2006, Japan	Retrospective, Single Institution	pT1-3N2M0 (53)	39 (74%)	14 (26%)	NA	3,559 (0,0025)
Park et al.(54), 2019, South Korea	Retrospective, Single Institution	pT1-4N2M0 (339)	197 (58%)	142 (42%)	1 (0,99)	1,085 (0,429)
Marziali et al.(56), 2023, Italy	Retrospective, Single Institution	pT1-4N2M0 (68)	37 (54%)	31 (46%)	3.2 (0,008)	2 (0,002)
Zheng et al.(53), 2010, China	Retrospective, Single Institution	pT1-4N2M0 (549)	303 (55,2%)	246 (44,8%)	NA	1,584 (<0,0001)

HMLN : Highest Mediastinal lymph Node; HR: Hazard Ratio; DFS: Disease Free Survival; OS: Overall Survival; NA: Not Available

Table 8 : Séries publiées sur le CIS BRM :

Author, year	Patients (n)	CIS (n)	SCC (n)	CIS % of Population	Local Recurrence (n)	5-year survival CIS
Martini et al.(58), 1974	26	2	2	7.6	0	NA
Soorae et al.(59), 1979	434	10	10	2.3	NA	70
Law et al.(60), 1982	1000	9	9	0.9	NA	66.7
Heikkila et al.(61), 1986	1069	5	NA	0.46	NA	NA
Whyte et al.(62), 1988	560	2	2	0.36	NA	NA
Lacasse et al.(63), 1998	399	3	NA	0.8	NA	NA
Ruffini et al.(64), 2004	1090	5	5	0.45	NA	NA
Kawaguchi et al.(57), 2008	4493	9	9	0.2	1	63
Collaud et al.(65), 2009	584	3	3	0.5	2	100
Fernandez et al.(66),2009	2994	52	45	1.7	NA	NA
Total	15,738	138	114	0.9	/	/

CIS : Carcinoma In Situ ; SCC : Squamous Cell Carcinoma ; NA : Not available

Vu, le Directeur de Thèse

Tours, le : 12/03/2024

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Vu, le Doyen

de la faculté de Médecine de

Tours

Tours, le :

CANSOULINE Xavier

78 pages – 8 tableaux – 1 illustration

Résumé :

Introduction : Dans le cancer du broncho-pulmonaire non à petite cellule (CBPNPC), la 8ème classification TNM évalue la qualité de la résection chirurgicale (R) selon qu'elle est complète (R0) ou incomplète (R1-R2). Depuis 2005 l'Association Internationale pour l'Etude du Cancer du Poumon (IASLC) propose une quatrième catégorie appelée « résection incertaine [R(un)] » pour identifier des patients ayant un fort potentiel de maladie résiduelle malgré une exérèse de la lésion habituellement considérée comme complète. Cette classification reste peu utilisée en pratique et sa pertinence clinique n'a que peu été évaluée à ce jour.

Méthodes : Nous avons réalisé une revue de la littérature exhaustive de toutes les publications étudiant le pronostic après résection incertaine selon les critères IASLC.

Résultats : La grande majorité des études sur ce sujet étaient rétrospectives avec d'importants volume de patients. La reclassification en R(un) est le plus souvent due à un curage ganglionnaire insuffisant ou à la présence d'un ganglion le plus haut atteint (HMLN+). Pour la plupart d'entre elles le R(un) semble fortement corrélé à un mauvais pronostic, en particulier dans les stades localement avancés. Le carcinome in situ à la marge bronchique (CIS BRM) n'a pas fait la preuve d'un effet sur la survie, tandis que la cytologie pleurale positive (Cy+) semble être hautement prédictive de récurrence et de décès.

Conclusion : La classification de l'IASLC 2005 apparaît très pertinente notamment dans les stades localement avancés IIb-IIIa et permet de discriminer des patients avec un mauvais pronostic bien que classés R0 selon l'UICC. L'utilisation de cette classification permettrait une meilleure stratification du risque de récurrence et un meilleur emploi des thérapeutiques adjuvantes. Les patients Cy+ devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante, tandis que les patients CIS BRM pourraient probablement bénéficier d'une surveillance endoscopique pour dépister les récurrences locales. Enfin, les patients HMLN+ doivent être considérés comme à haut risque de récurrence et une radio-chimiothérapie adjuvante devrait être discutée.

Mots-clés : CBPNPC, chirurgie carcinologique, cancer du poumon opéré, résection incertaine, curage médiastinal radical

Jury :

Président du Jury : Pr Serge GUYETANT
Directeur de thèse : Professeur Antoine LEGRAS
 Membres du Jury : Docteur Myriam AMMI
 Docteur Damien SIZARET
 Docteur Delphine CARMIER

Date de soutenance : 16 avril 2024