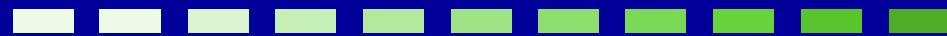


Cancer Bronchique Non à Petites
Cellules

Chimiothérapie Péri-opératoire

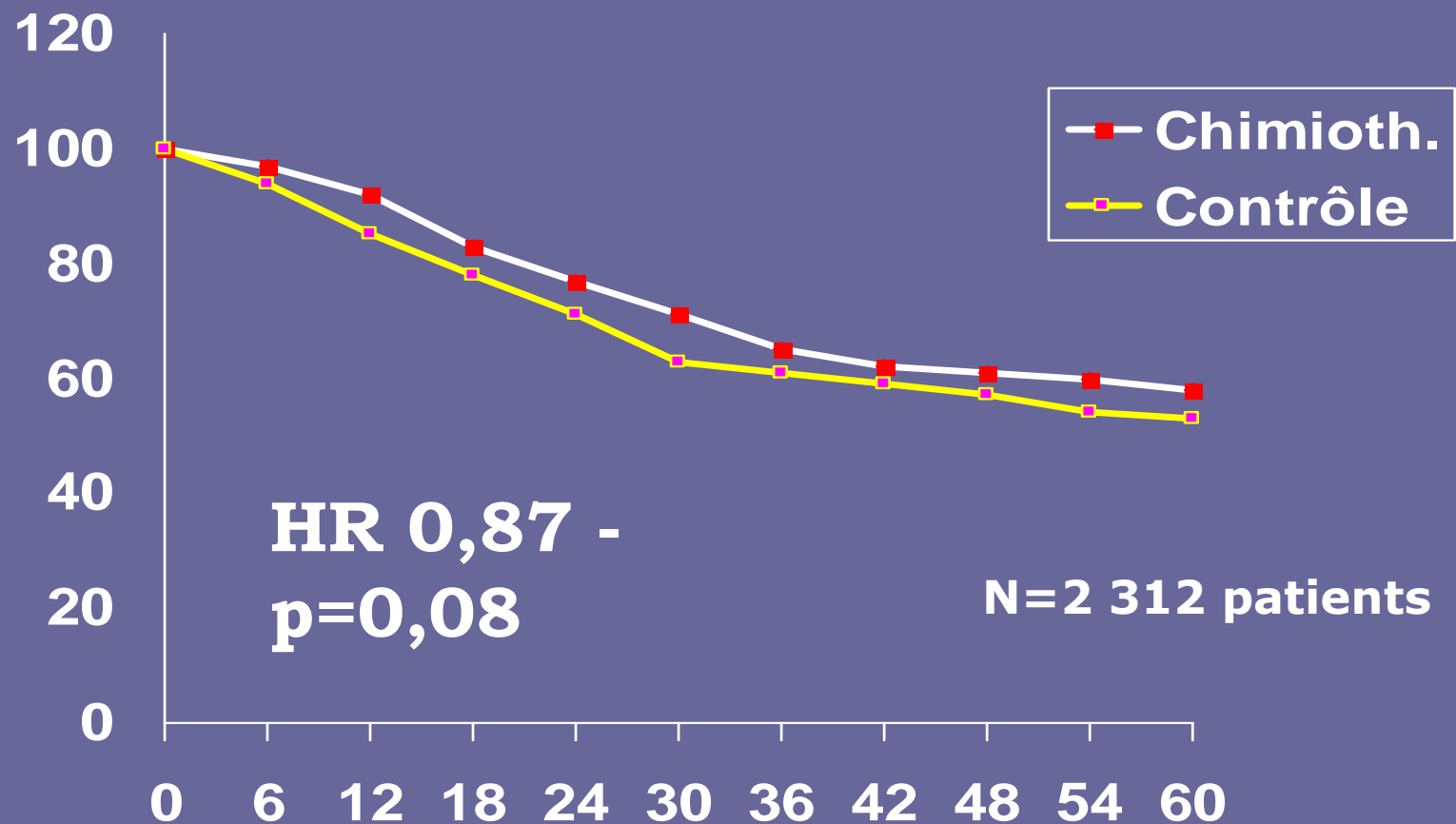


Benjamin BESSE

Département de Médecine

Adjuvant L'historique

CHIRURGIE +/- CT ADJUVANTE



**HR 0,87 -
p=0,08**

N=2 312 patients

**13% de réduction du risque de décès
5% de bénéfice à 5 ans**

BMJ 311: 899, 1995

IALT – Premier essai publié positif

Tous CBNPC réséqués



CDDP *80-120 mg/m² x 3 ou 4*

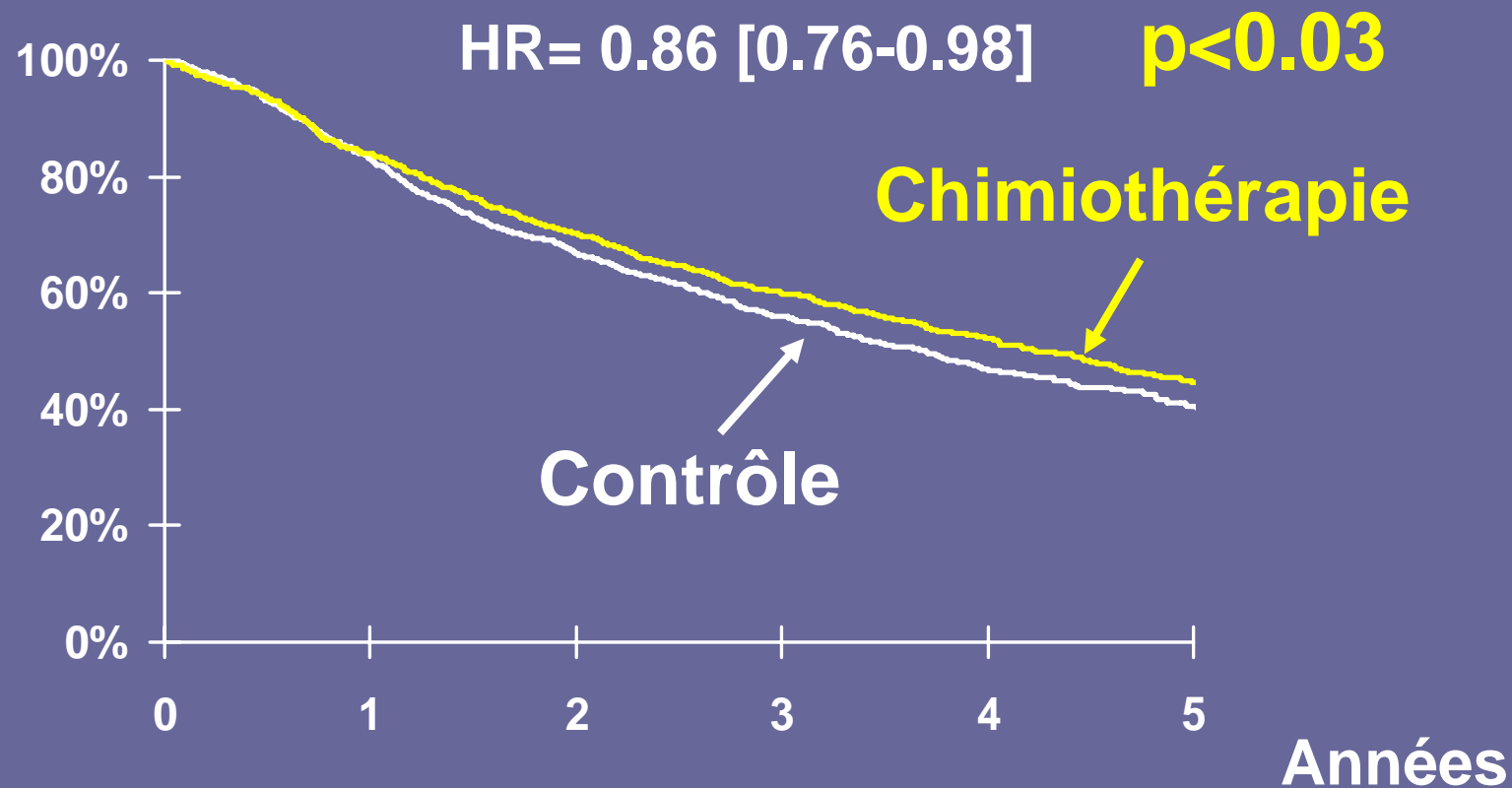
+ *Vindésine 3 mg/m² /semaine x 6 puis ttes les 2 s.*

ou Vinblastine 4 mg/m² /semaine x 6 puis ttes les 2 s.

ou Vinorelbine 30 mg/m² /semaine

ou Etoposide 100 mg/m² x 3j

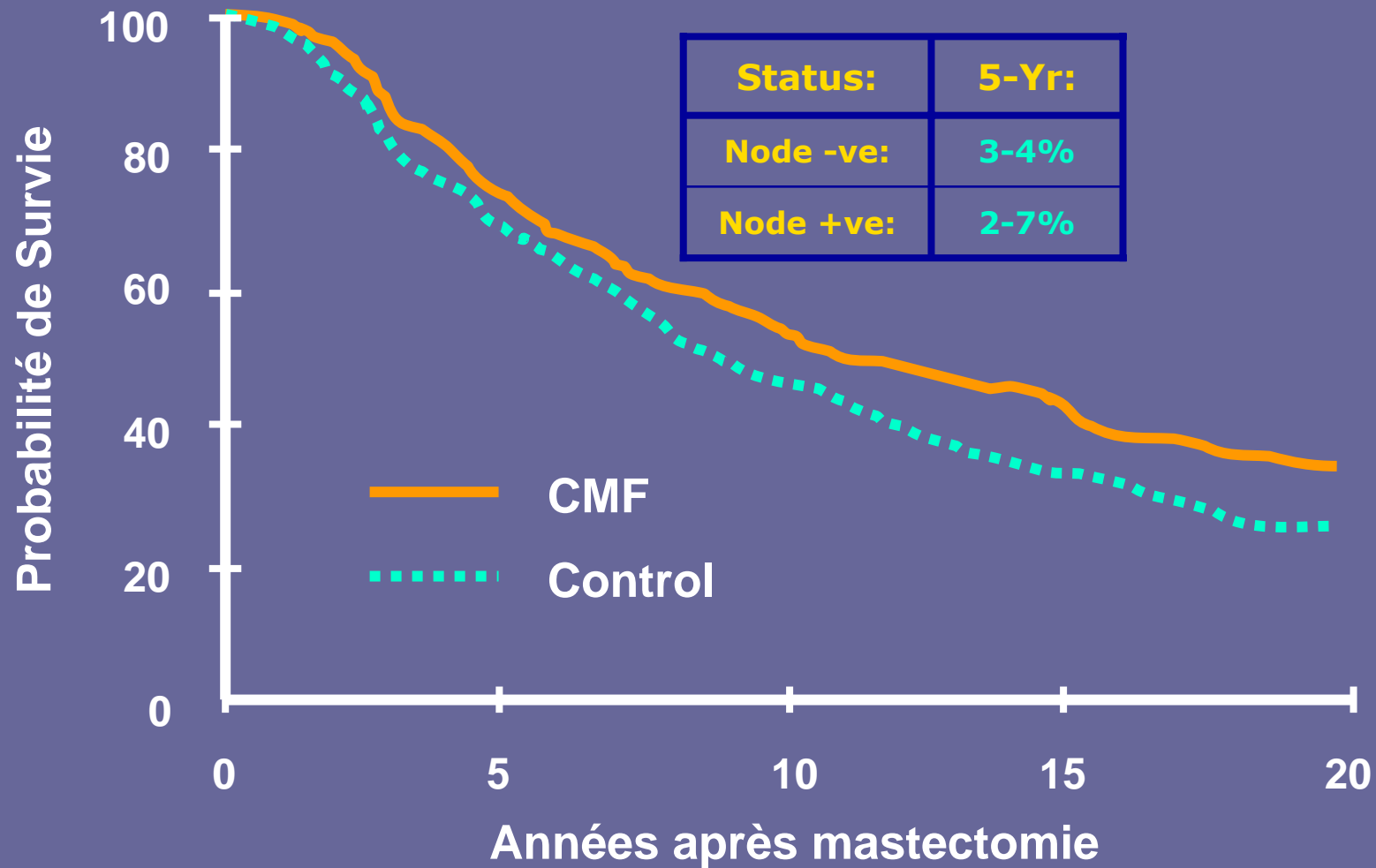
IALT - Survie Globale



A risque	0	1	2	3	4	5
—	932	775	624	450	308	181
—	935	774	602	432	286	164

Bénéfice à 5 ans : 44,5 % vs. 40,4 %

CMF ADJUVANT – CANCER DU SEIN



G. Bonadonna et al. NEJM 332:901, 1995

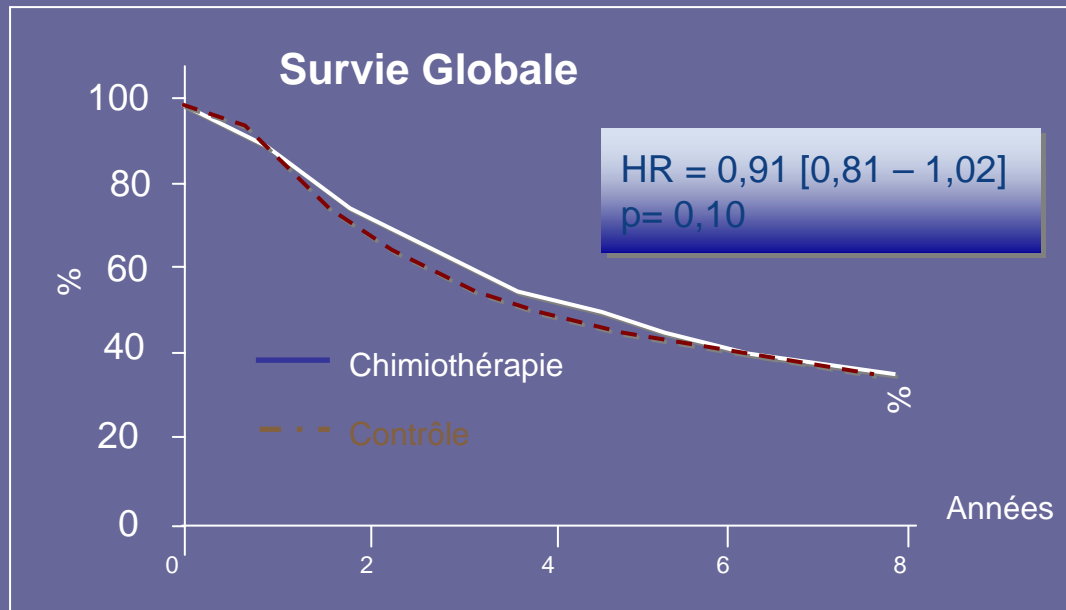
Résumé Essais Adjuvants Récents

	N	HR (IC 95%)
BMJ meta	1394	0,87 (0,74-1,02)
IALT	1867	0,91 (0,81-1,02) 0,86 (0,76-0,98)
ALPI	1209	0,94 (0,79-1,12)
E3590	488	0,93 (0,74-1,18)
BLT	381	1,02 (0,77-1,35)
NCIC JBR.10	482	0,70 (0,52-0,92) 0,78 (0,61-0,99)
CALGB 9633	330	0,83 (0,64-1,08) 0,80 (0,60-1,07) 0,62 (0,41-0,95)
ANITA 1	840	0,79 (0,66-0,95)
UFT meta	2003	0,74 (0,61-0,88)

Adjuvant Délétère à long terme ?

Mise à jour IALT – suivi 7,5 ans

Evaluation	CT		Contrôle	
	5 ans	> 5 ans	5 ans	> 5 ans
N	495	83	534	56
Décès lié au cancer	390	48	443	37
Décès non lié au cancer	82	25	62	10
Décès de cause inconnue	23	10	29	9

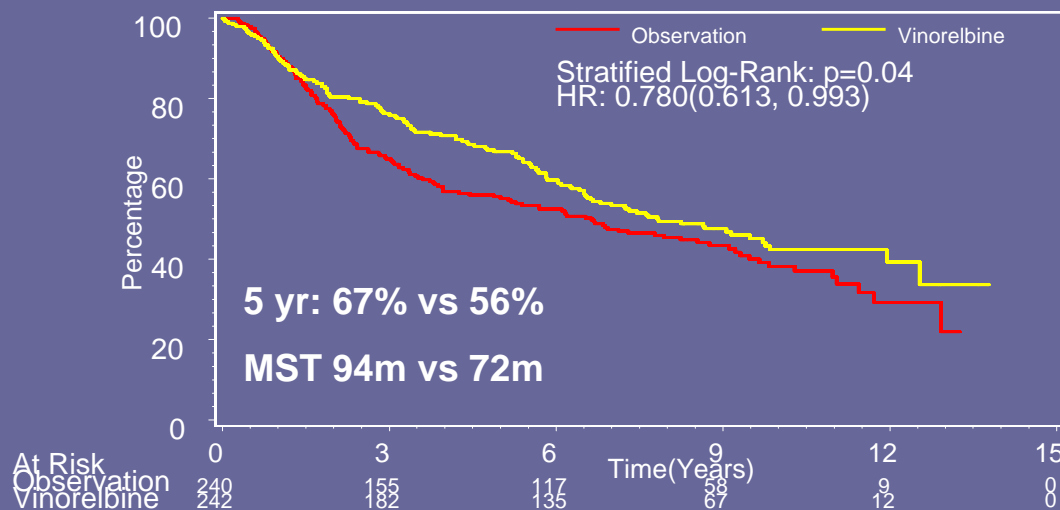


**SELECTION DES
PATIENTS
INDISPENSABLE**

(T. Le Chevalier ; Abstract 7507)

Mise à jour JBR10 – suivi >9 ans

	Observation N=240	Chimiothérapie N=242
Décès	143 (59.6%)	128 (52.3%)
liés au cancer	105 (43.4%)	88 (36.4%)
liés au traitement	n/a	2 (0.8%)
Autres cancers	9 (3.8%)	6 (2.5%)
Autres causes	26 (10.8%)	31 (12.8%)
BPCO	4	5
Cardiaques	7	8
Vasculaires	7	2
Divers	8	16



Bénéfice absolu
Survie à 5 ans
11% (67%-56%)

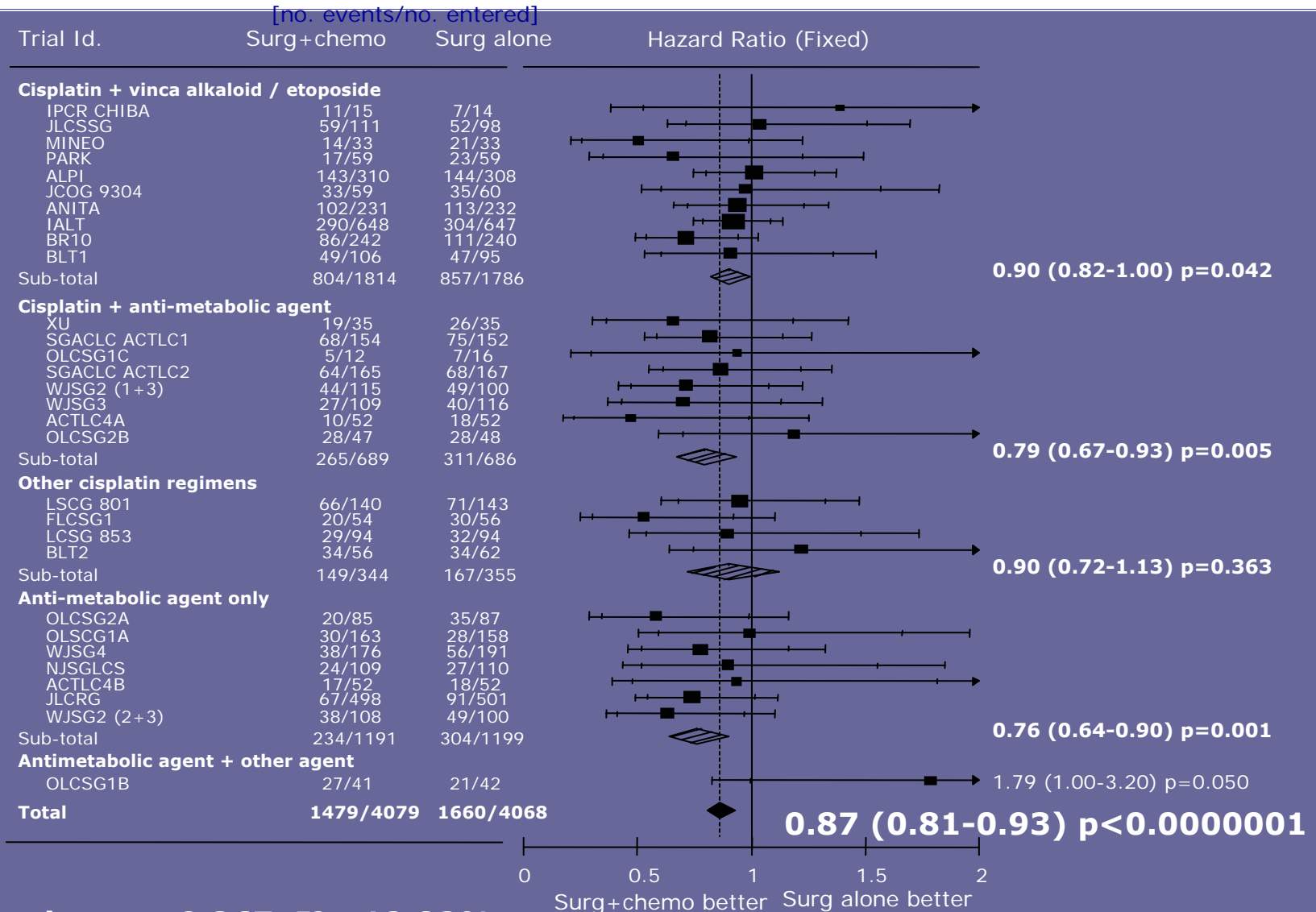
Adjuvant Méta-analyses

Meta-analyse IGR-MRC 2007

Chirurgie + CT vs Chirurgie seule

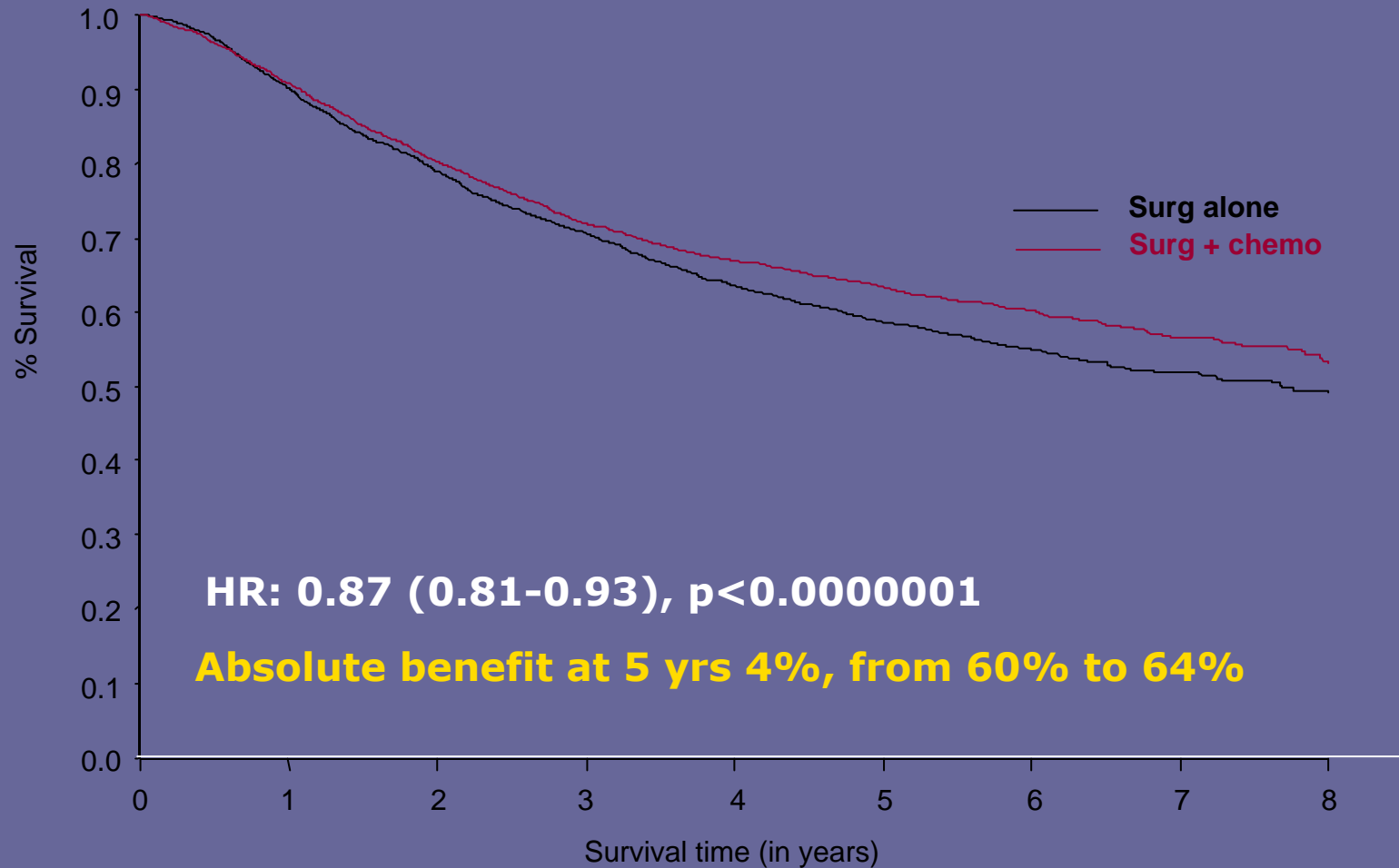
- **1995**
 - 14 essais
 - 4357 patients
- **2007**
 - 30 essais
 - 8147 patients

Survie globale



Heterogeneity: $p = 0.267$, $I^2 = 12.82\%$

Survie globale



Patients at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Surg alone	4068	3585	3043	2539	2034	1548	779	358	103
Surg+chemo	4079	3607	3074	2584	2137	1665	835	389	108

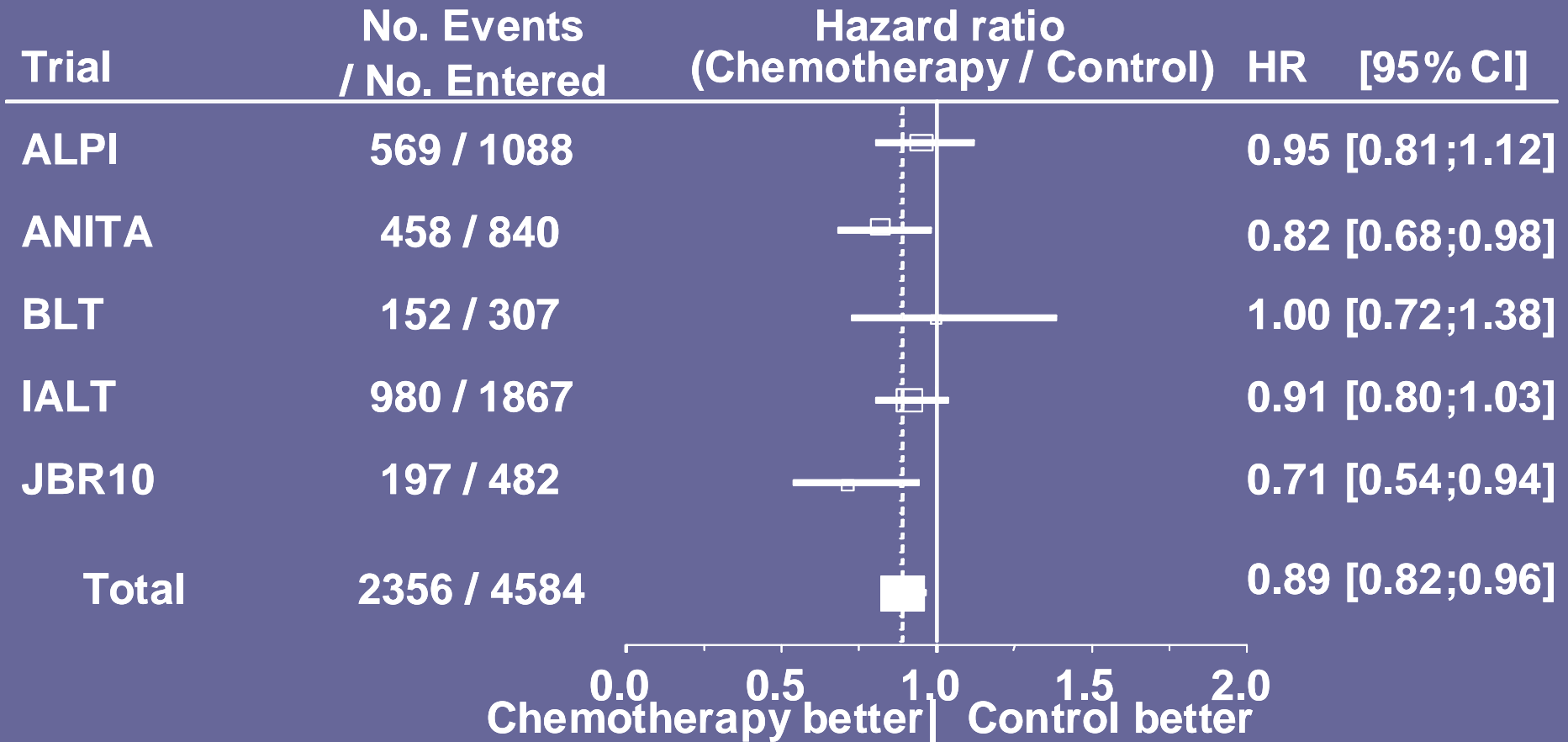
Péri-opératoire - 2009

Adjuvant

Bénéfice : $HR=0,87$ (0.81-0.93)

Adjuvant Quelle chimiothérapie ?

LACE – Survie Globale

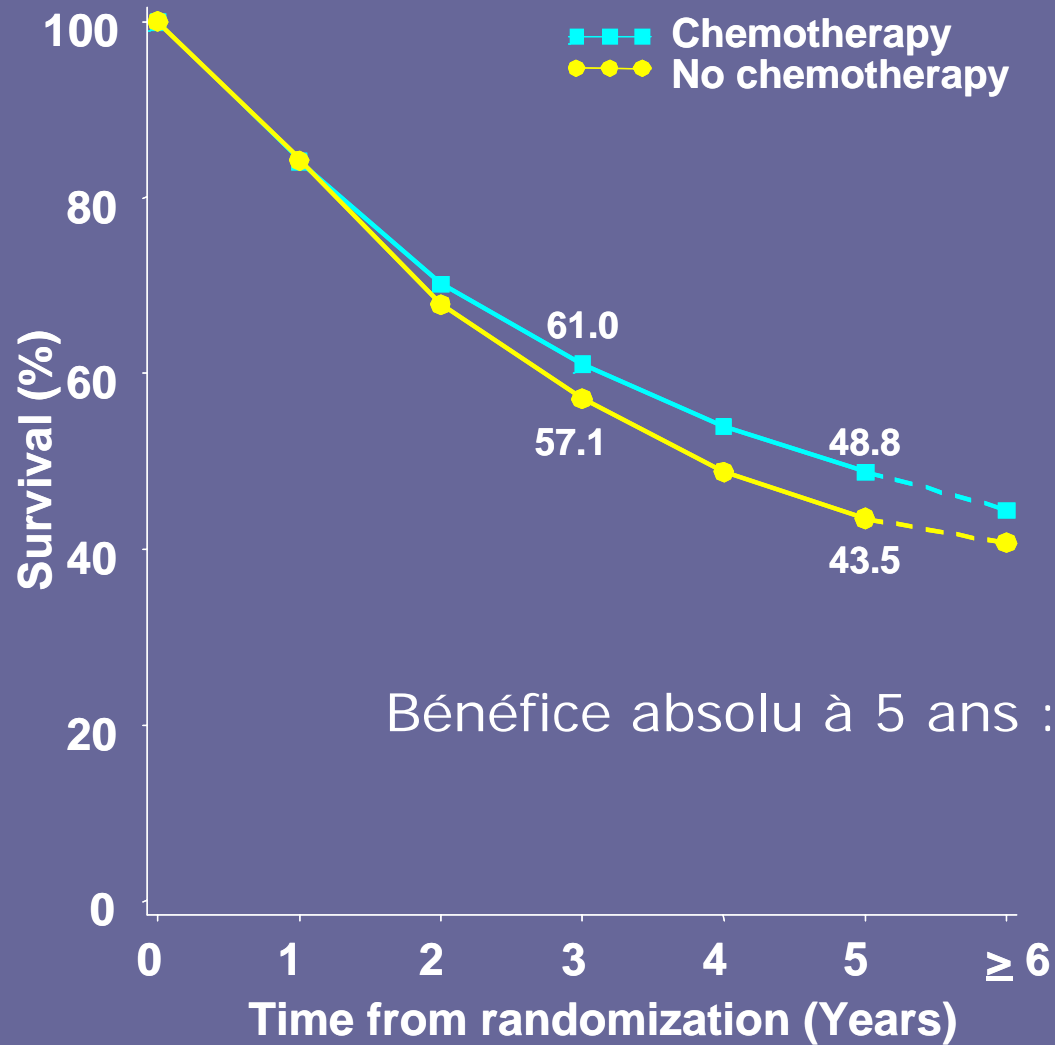


Test for heterogeneity: $p = 0.34$

Chemotherapy effect: $p = 0.004$

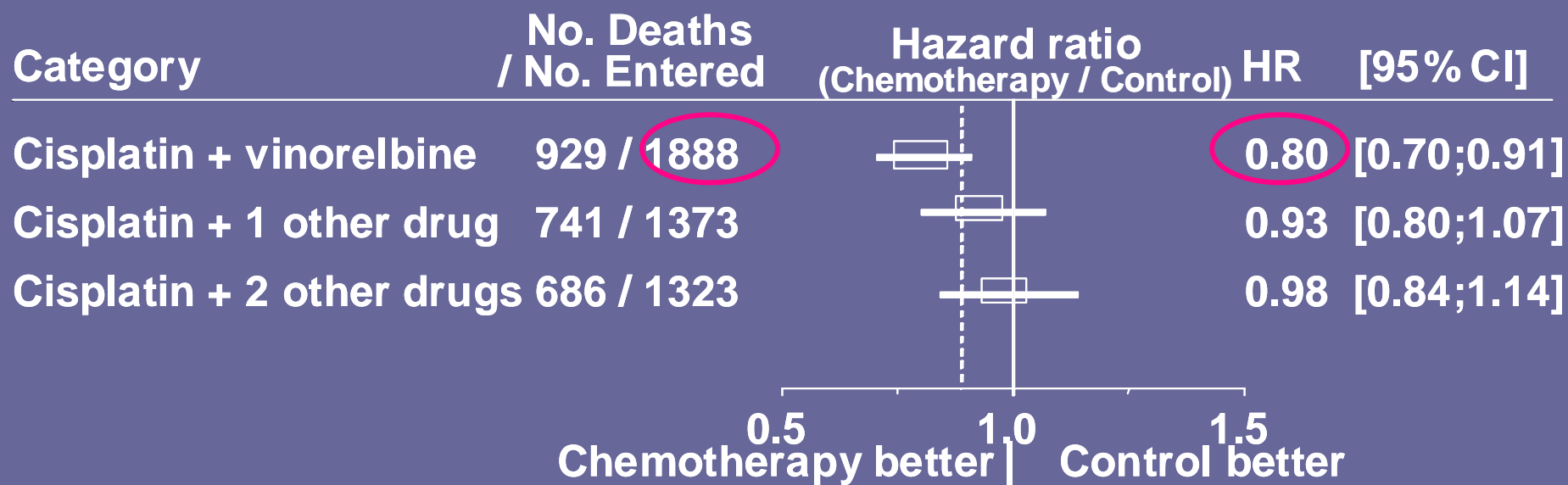
Pignon et al. JCO, 2008

LACE – Survie Globale



Bénéfice absolu à 5 ans : 5,3%

LACE : Agent associé



Test for heterogeneity: $p = 0.104$

Péri-opératoire - 2009

Adjuvant

Bénéfice : HR=0,87 (0.81-0.93)

Cisplatine - VNR : le mieux validé

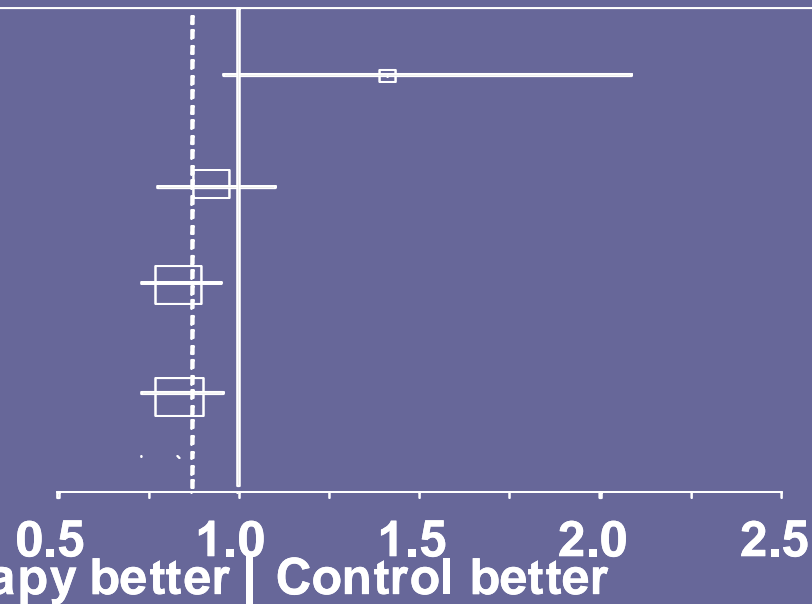
Cisplatine > 300 mg/m²

Option : carboplatine

Adjuvant Quel stade traiter ?

LACE : Effet selon le stade

Category	No. Deaths / No. Entered	Hazard ratio (Chemotherapy / Control)	HR [95% CI]
Stage IA	102 / 347	1.41	[0.96;2.09]
Stage IB	509 / 1371	0.92	[0.78;1.10]
Stage II	880 / 1616	0.83	[0.73;0.95]
Stage III	865 / 1247	0.83	[0.73;0.95]



Test for trend: $p = 0.051$

Péri-opératoire - 2009

Adjuvant

Bénéfice : HR=0,87 (0.81-0.93)

Cisplatine - VNR : le mieux validé

Cisplatine > 300 mg/m²

Option : carboplatine

Standard : II-III A

Option : IB

Impact de la nouvelle TNM ?

CLASSIFICATION T actuelle & 2009

T1

- tumeur de plus grand diamètre ≤ 3 cm
- entourée de poumon/plèvre viscérale sains
- sans atteinte en amont d'une bronche lobaire

T2

- tumeur dont le plus grand diamètre est > 3 cm **< 7 cm**
- extension à la bronche souche > 2 cm de la carène
- atélectasie/pneumonie obstructive $<$ poumon entier

T3

- tumeur dont le plus grand diamètre est > 7 cm
- atteinte de la bronche souche < 2 cm de la carène
- paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastine, péricarde
- **nodule dans un même lobe**

T4

- **nodule dans un même lobe**
- tumeur envahissant la carène, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral
- épanchement pleural tumoral confirmé

M1



CLASSIFICATION N actuelle & 2009

- ➡ **N0**: pas d'atteinte ganglionnaire décelable
- ➡ **N1**: atteinte ganglionnaire péribronchique et/ou hilare homolatérale
- ➡ **N2**: atteinte médiastinale homolatérale et/ou des ganglions sous-carinaires
- ➡ **N3**: atteinte hilare/médiastinale controlatérale ou sus-claviculaire ou des ganglions cervicaux

CLASSIFICATION 2009

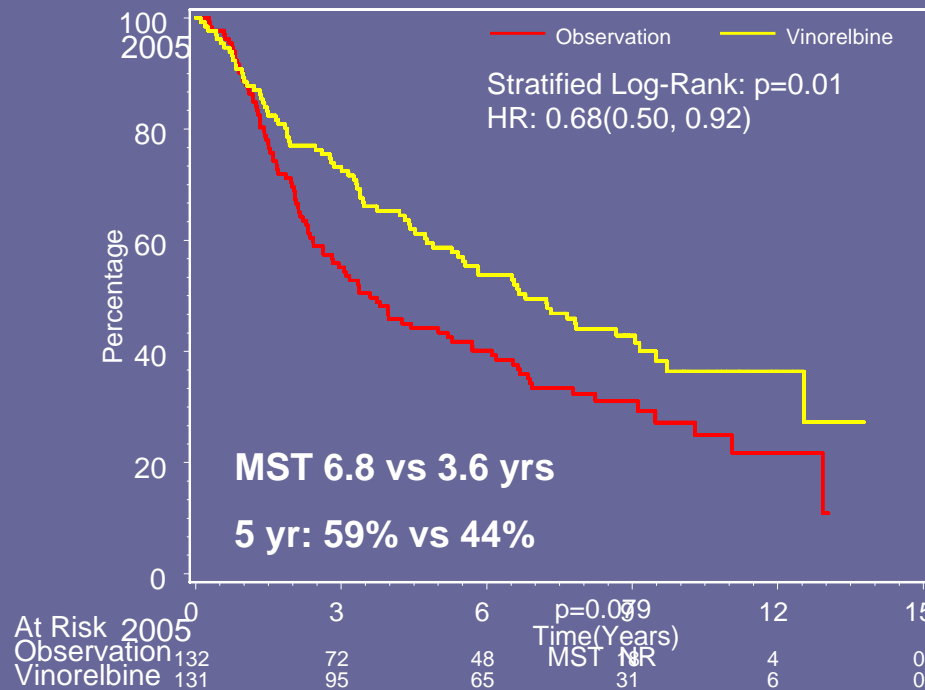
Ancienne classification	Proposition pour T/M	N0	N1	N2	N3
<i>T1 (<=2cm)</i>	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
<i>T1 (>2 – 3 cm)</i>	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
<i>T2(<=5cm)</i>	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
<i>T2 (>5-7cm)</i>	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<i>T2 (>7cm)</i>		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<i>T3 invasion</i>	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<i>T4 (nodule même lobe)</i>		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
<i>T4 (extension)</i>	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
<i>M1 (nodule même poumon)</i>		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
<i>T4 (épanchement pleural)</i>	M1a	IV	IV	IV	IV
<i>M1 (nodule contralatéral)</i>	M1a	IV	IV	IV	IV
<i>M1 (distant)</i>	M1b	IV	IV	IV	IV

 = modification / classification V° 6 (upstaging)

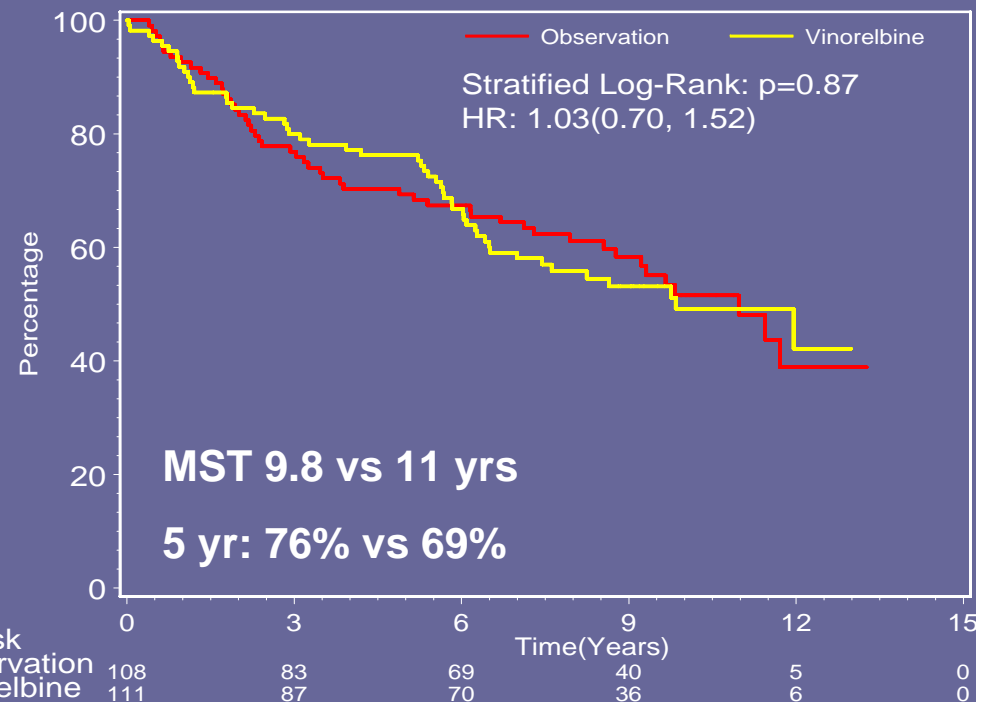
 = modification / classification V° 6 (downstaging)

Mise à jour JBR10 – survie par stade

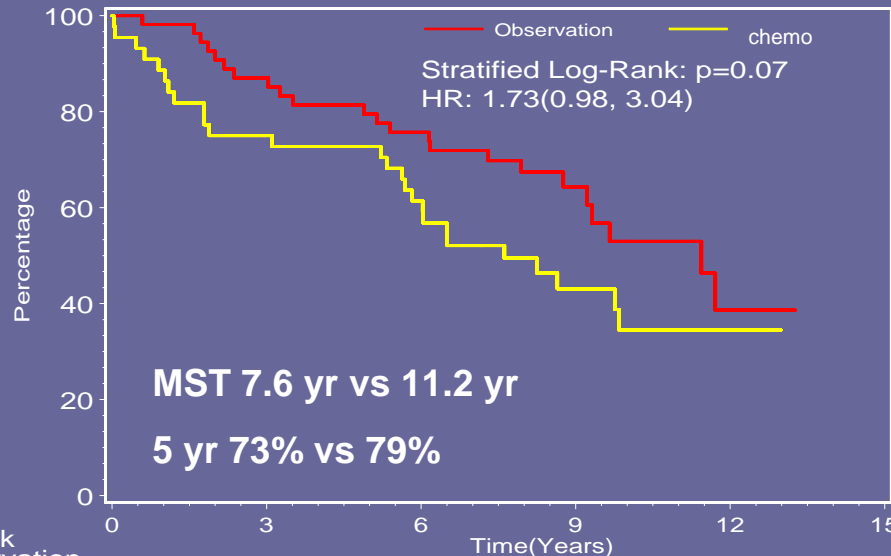
Interaction $p=0.09$



Stade II



Mise à jour JBR10 – survie par Taille

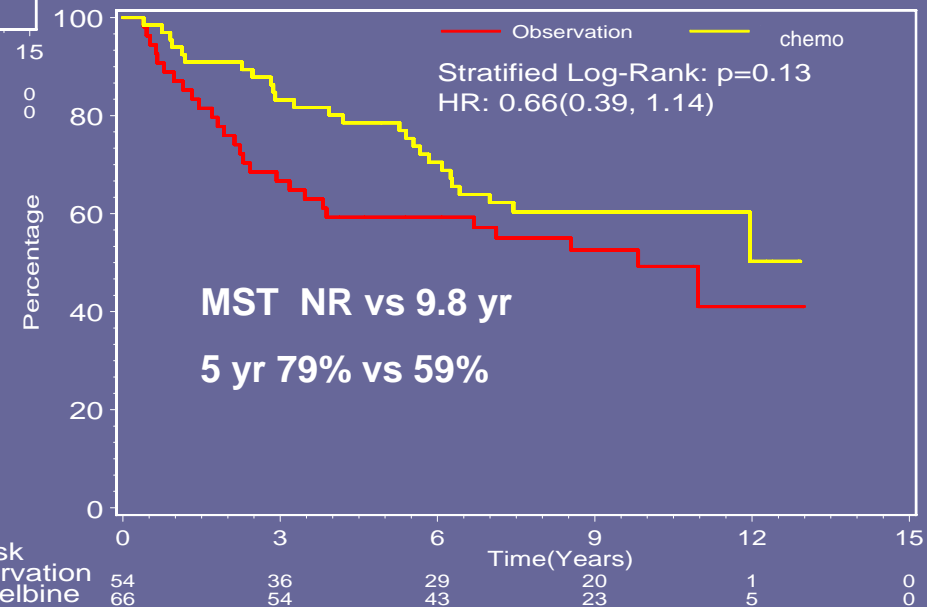


At Risk	0	3	6	9	12	15
Observation	54	47	40	20	4	0
Vinorelbine	45	33	27	13	1	0

<4 cm

Interaction $p=0.02$

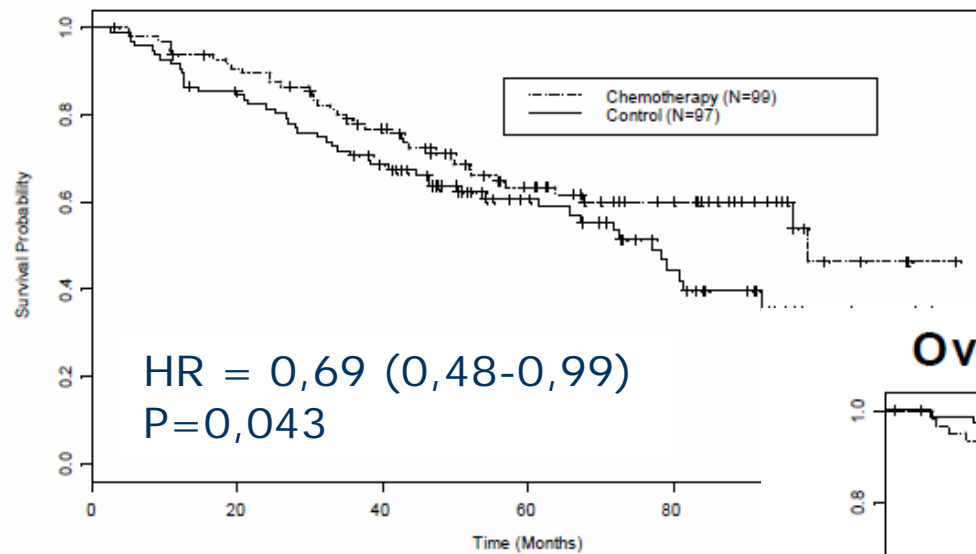
≥4 cm



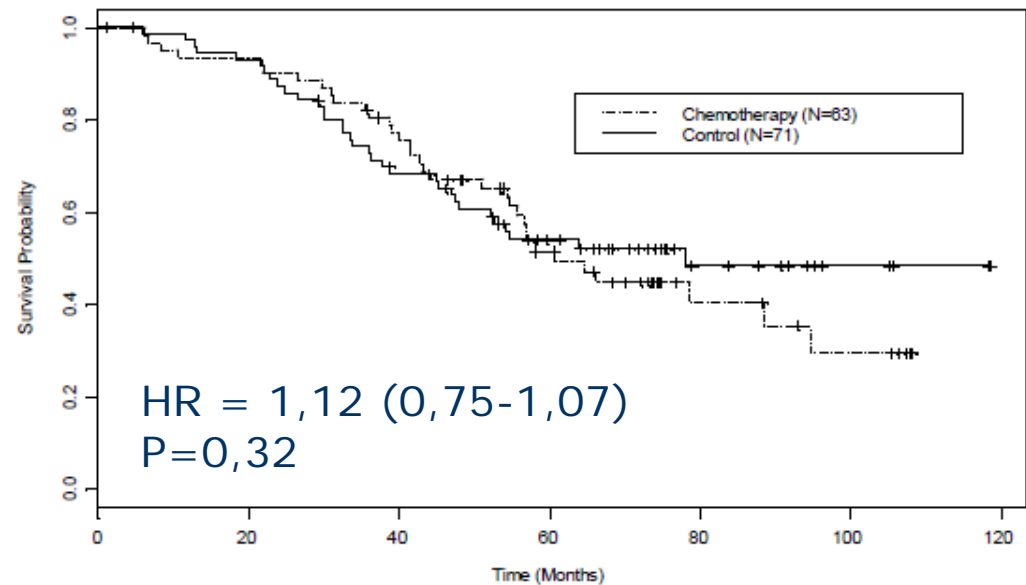
At Risk	0	3	6	9	12	15
Observation	54	36	29	20	1	0
Vinorelbine	66	54	43	23	5	0

CALGB – survie globale

Overall Survival, Tumor Size ≥ 4 cm

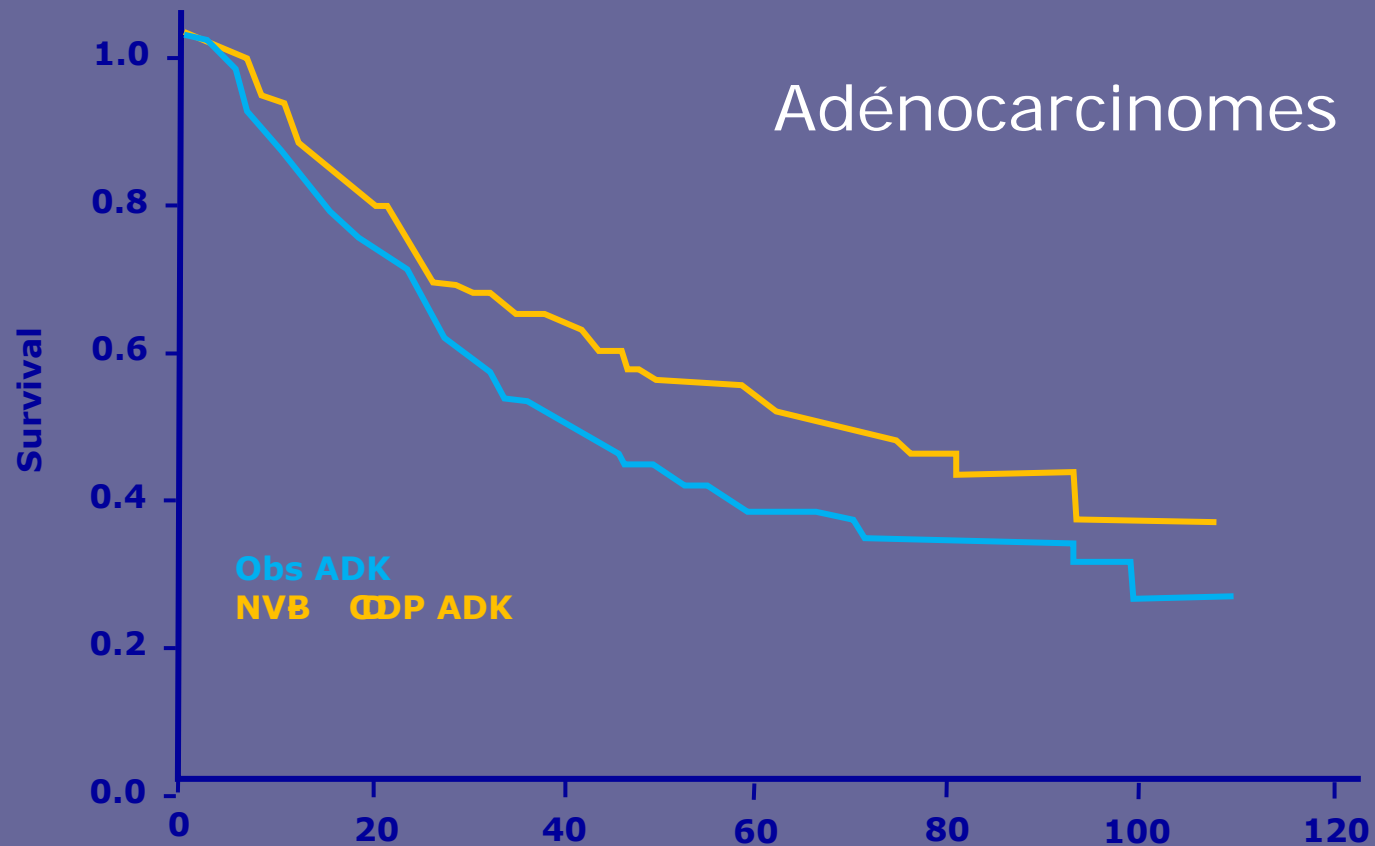


Overall Survival, Tumor Size < 4 cm

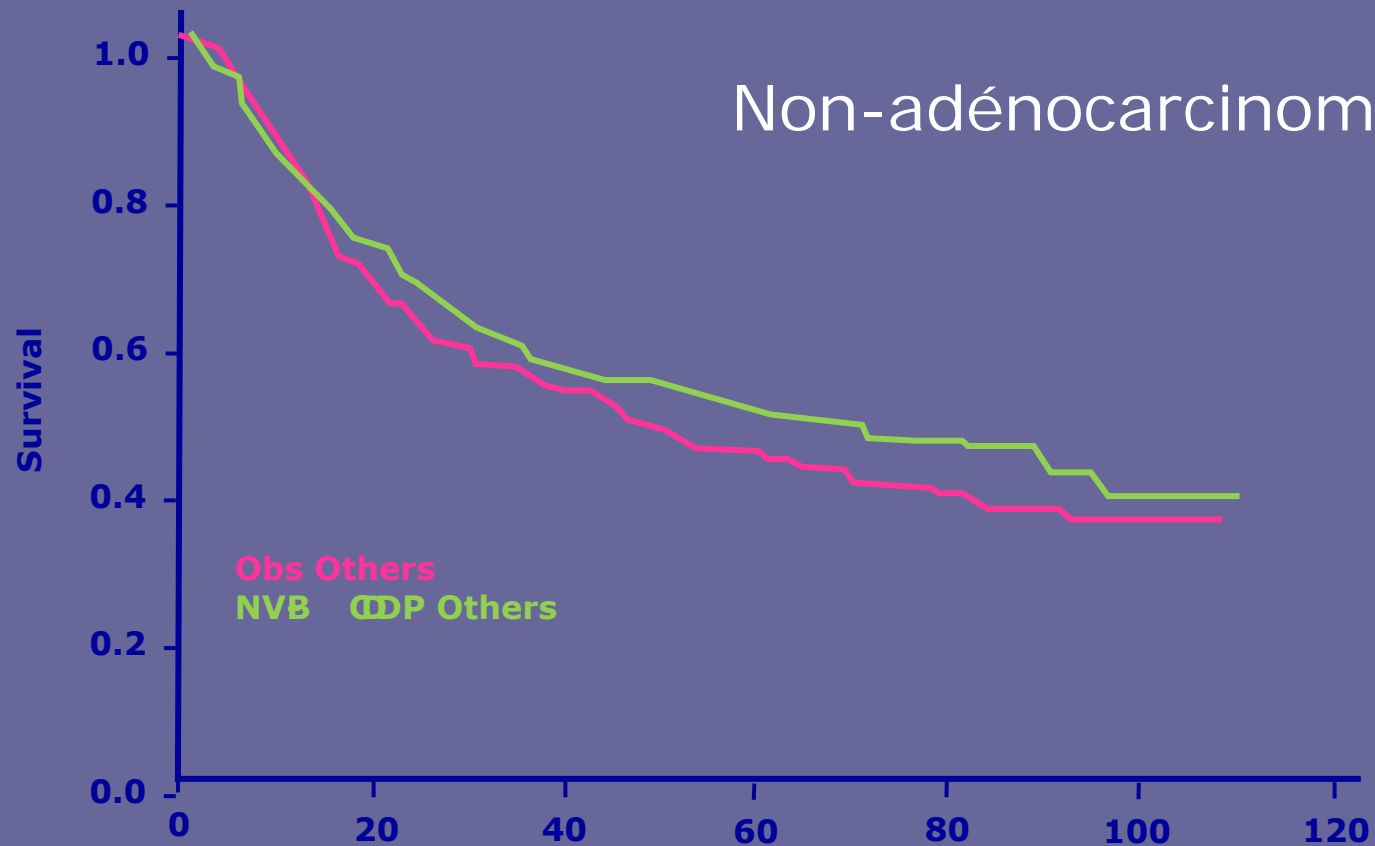


Chimiothérapie 'histo-guidée' ?

ANITA : survie suivant histologie



ANITA : survie suivant histologie



Péri-opératoire - 2009

Adjuvant

Bénéfice : HR=0,87 (0.81-0.93)

Cisplatine - VNR : le mieux validé

Cisplatine > 300 mg/m²

Option : carboplatine

Standard : II-III A

Option : IB

Critères : <75 ans, <2 mois post chir, PS 0-1, pas de complications post-op

Préférer le néo-adjuvant ?

IFCT 00-02

- GP : GEM: 1250 mg/m², J1-8 /3 sem.
CDDP: 75 mg/m², J1 /3 sem.
- TC : PAC: 200 mg/m², J1 /3 sem.
Carboplatine: AUC 6, J1 /3 sem.

				Répondeurs	
PÉRI	GP1	GP2	E V L U A T I O N	GP3	GP4
	TC1	TC2		TC3	TC4
PRE	GP1	GP2		GP3	GP4
	TC1	TC2		TC3	TC4

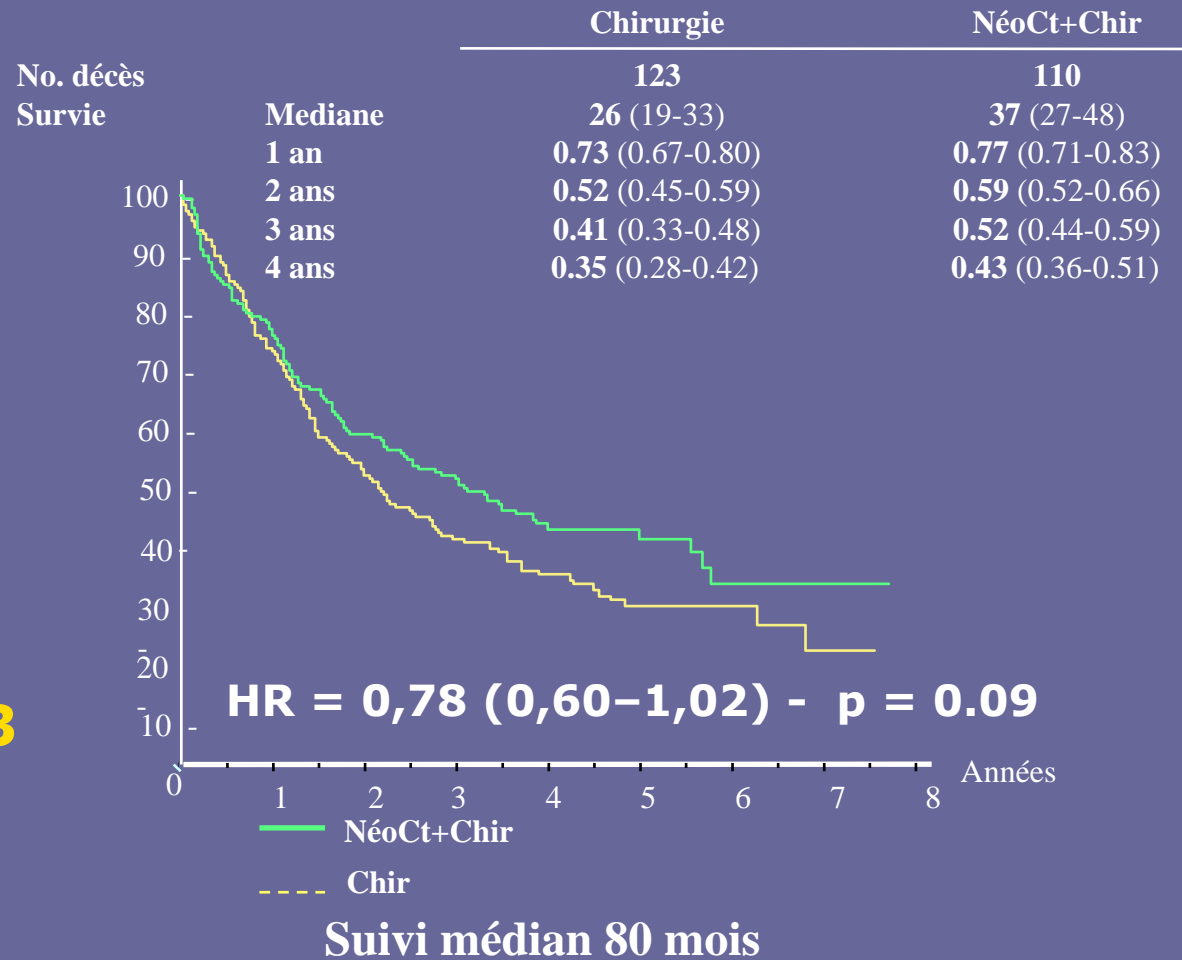


Compliance – IFCT 00-02

Nb. cycles	% de patients recevant les cycles		p
	PRE	PÉRI	
1 et 2	96,6	93,8	ns
3 et 4 (répondeurs)	90,4	75,2	0,0011

Etudes de phase III

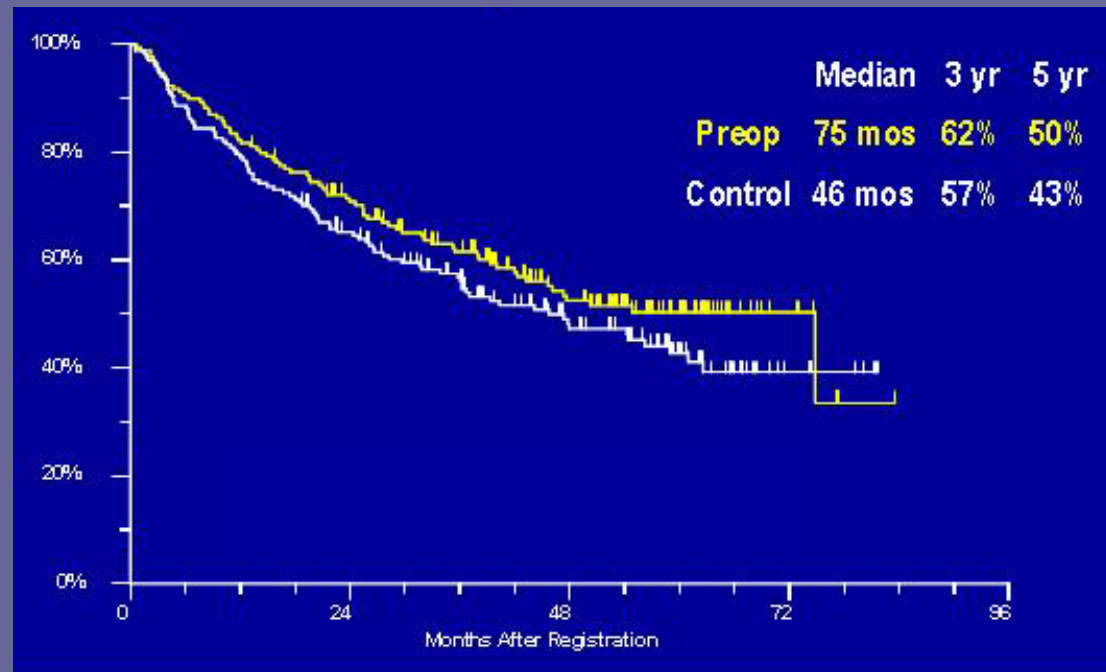
- **2X MIP**
+/- 2X MIP SI RP
- **N=373**
- **radiothérapie**
adjuvante si pT3
et/ou pN2



Etudes de phase III

S9900

- **3X PACLITAXEL/
CARBOPLATINE**
- **600 pts prévus,
336 traités**
- **3 décès**



HR = 0,81 [0,6-1,1], p=0,19

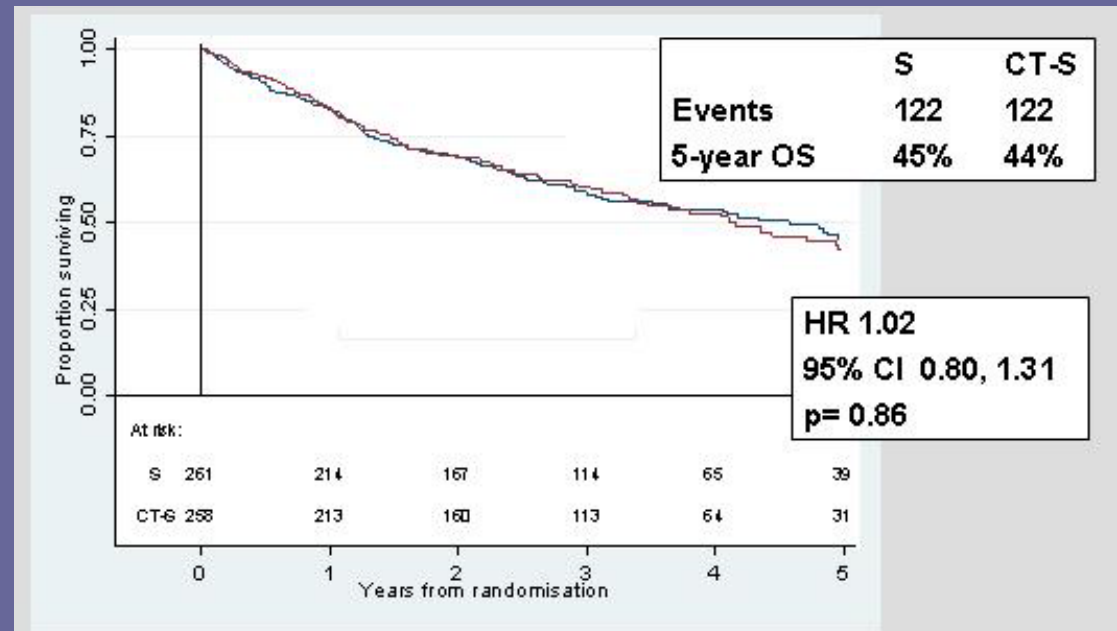
SG = 33 mois vs. 21

#7520 ASCO 2007

Etudes de phase III

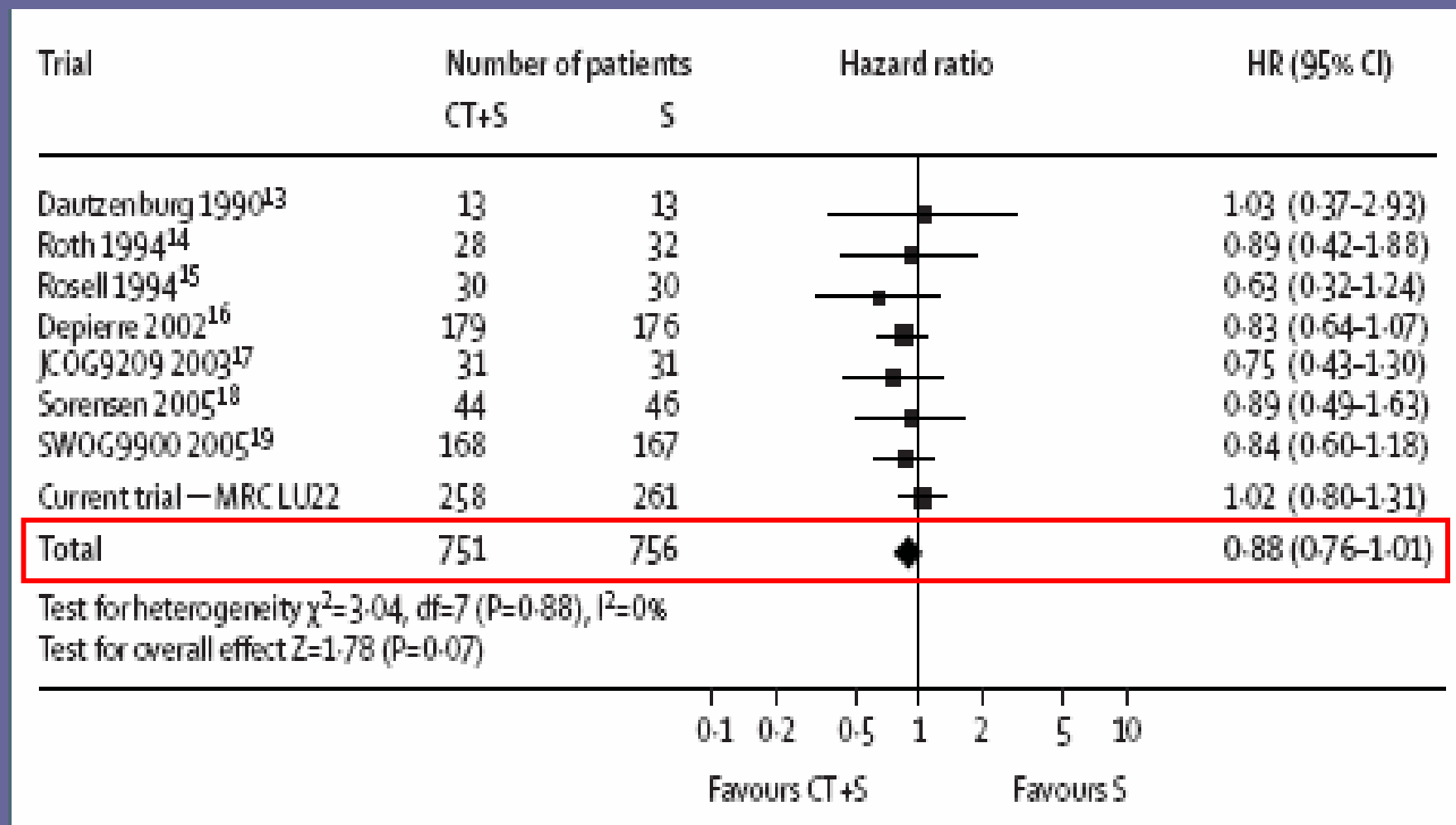
Exp. Anglaise

- **3X MIC, MVP
PCb, GC, NC, TCb**
- **60% stade I
<10% stade IIIA**
- **N=519**
- **chimiothérapie sous optimale ? mauvaise compliance ? stades trop précoces vs. essai sous dimensionné ?**



HR=1,02 [IC95%=0,8-1,31], p=0,86
SG = 54 mois vs. 55

Meta-analyse Néo-adjuvant

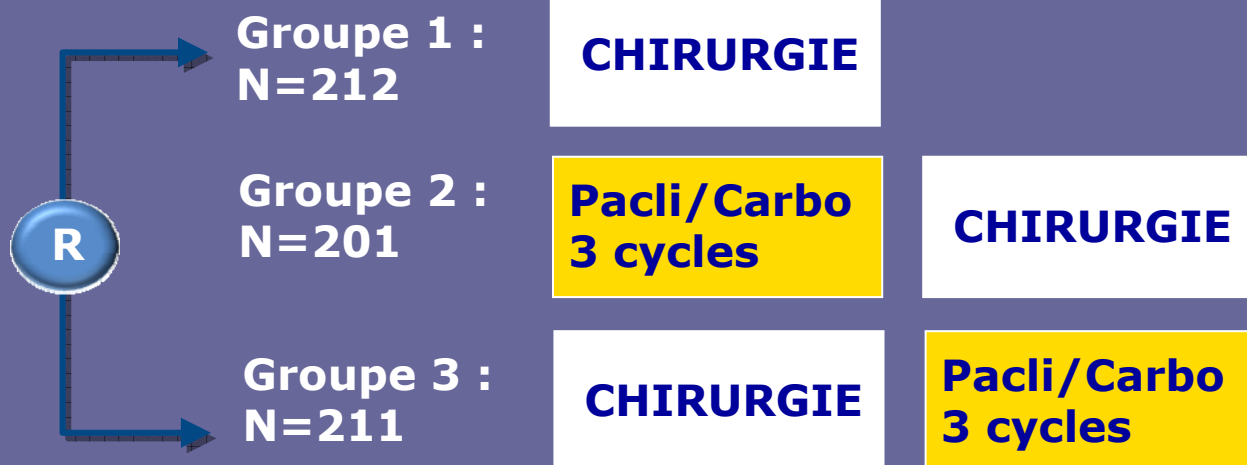


Essai NATCH

Phase III

n= 624

IA (>2 cm), IB,
II, T3N1



Paclitaxel 200 mg/m² + carboplatine AUC 6 , J1=J21

Objectif principal : Taux de Survie sans récidence à 5 ans
Pas de comparaison possible entre les bras induction et adjuvant

Essai NATCH

	IND	ADJ	chir
N	199	210	210
âge médian	65 ans	64	64
Homme	87%	86%	87%
EPI/ADK	54%/29%	49%/33%	50%/34%
Stade I/II/III	74%/23%/3%	77%/22%/0.5%	73%/25%/2%
(dont T2N0)	66%	63%	64%

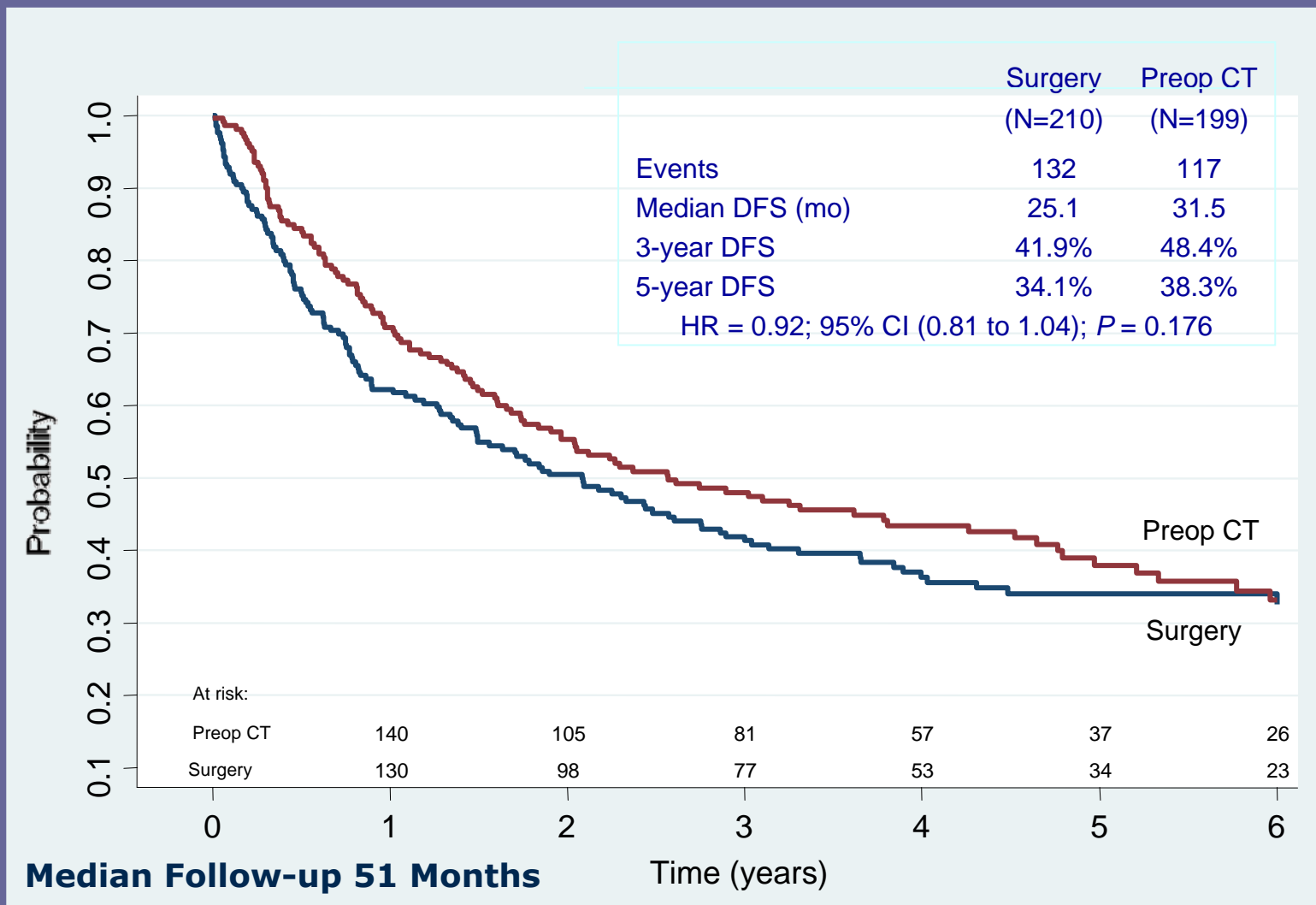
	IND	ADJ	chir
Compliance / 3 cures	90%	66%	na
RO	53%	na	na
Récidive	5%	na	na
pTON0	10%	na	na
p≥IIIN2	19%	23%	29%

na:non applicable

D'après Felip et col. ASCO 2009, Abs 7500

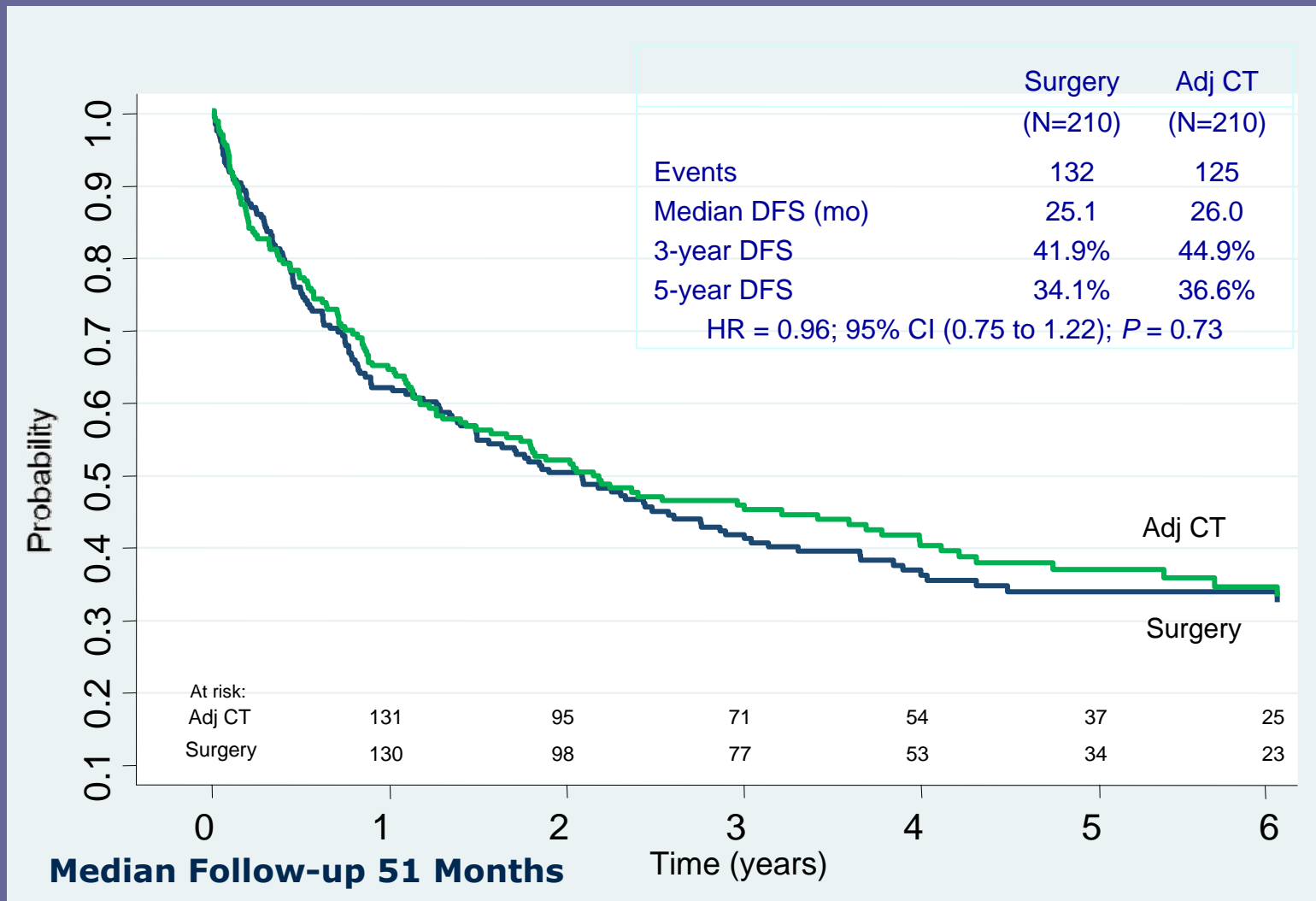
NATCH : SSR

Induction vs. chirurgie

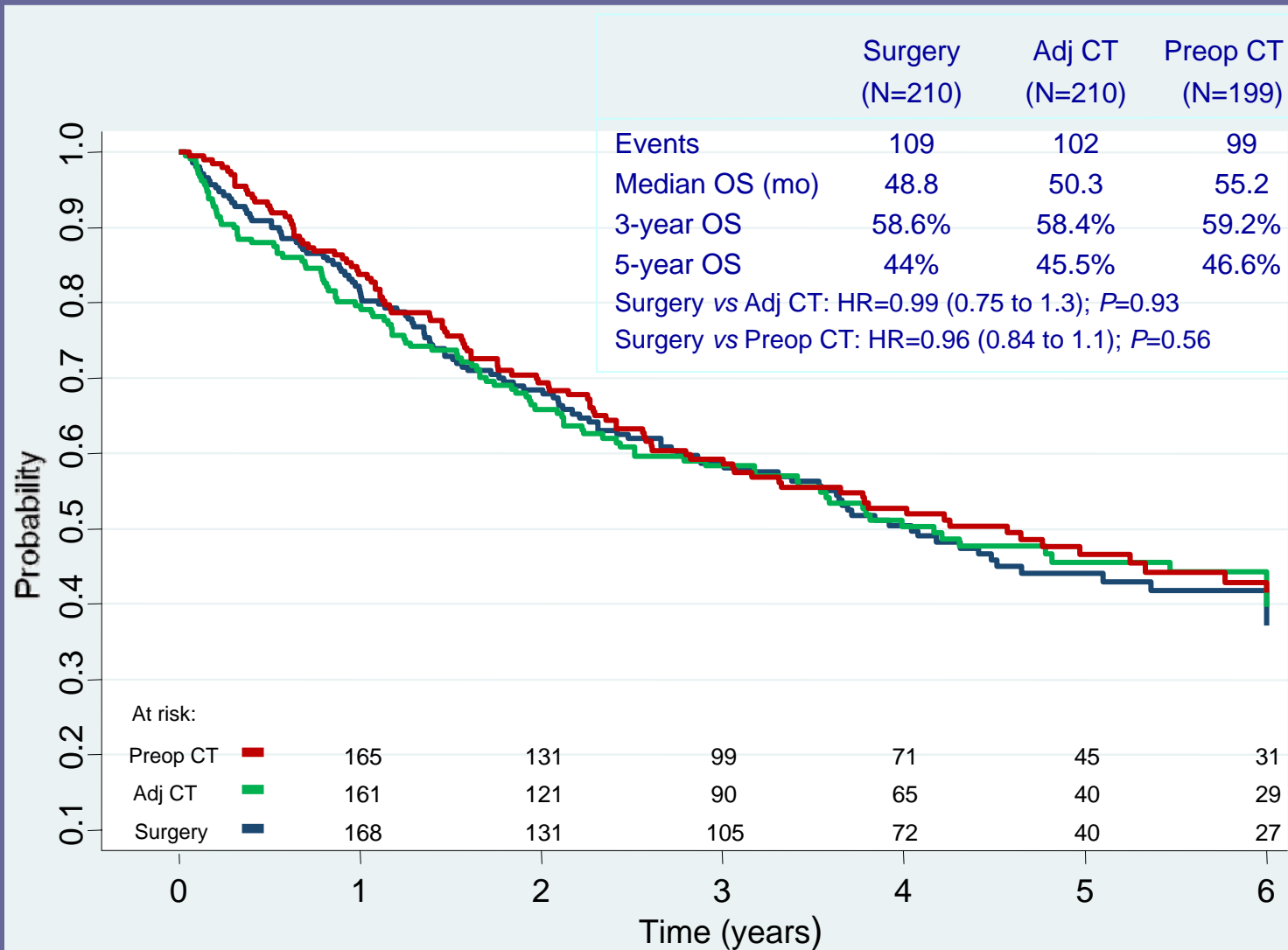


NATCH : SSR

Chirurgie vs. adjuvant



NATCH : survie globale



Péri-opératoire - 2009

Adjuvant

Bénéfice : HR=0,87 (0,81-0,93)

Cisplatine - VNR : le mieux validé

Cisplatine > 300 mg/m²

Option : carboplatine

Standard : II-III A

Option : IB

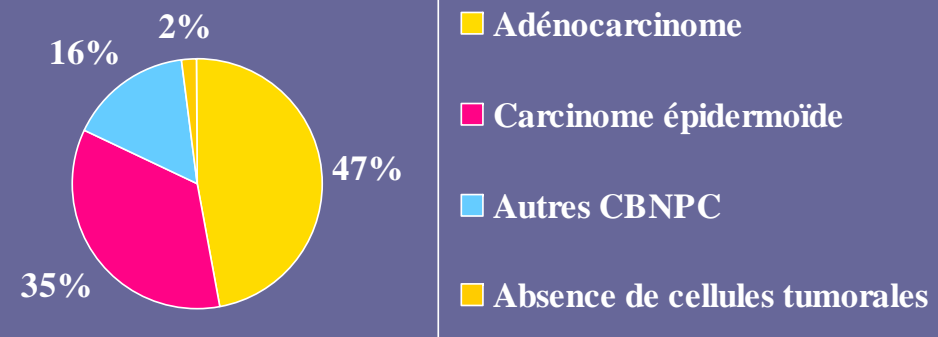
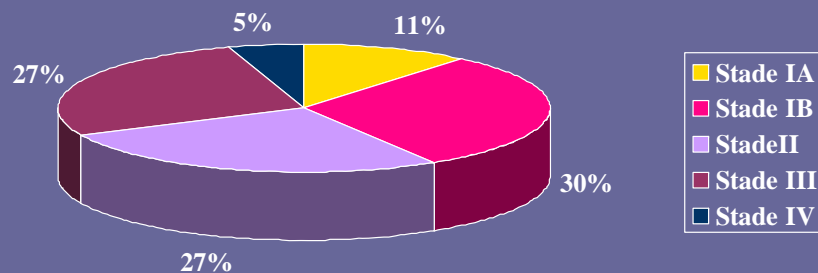
Induction

Bénéfice : HR = 0,88 (0,76-1,01)

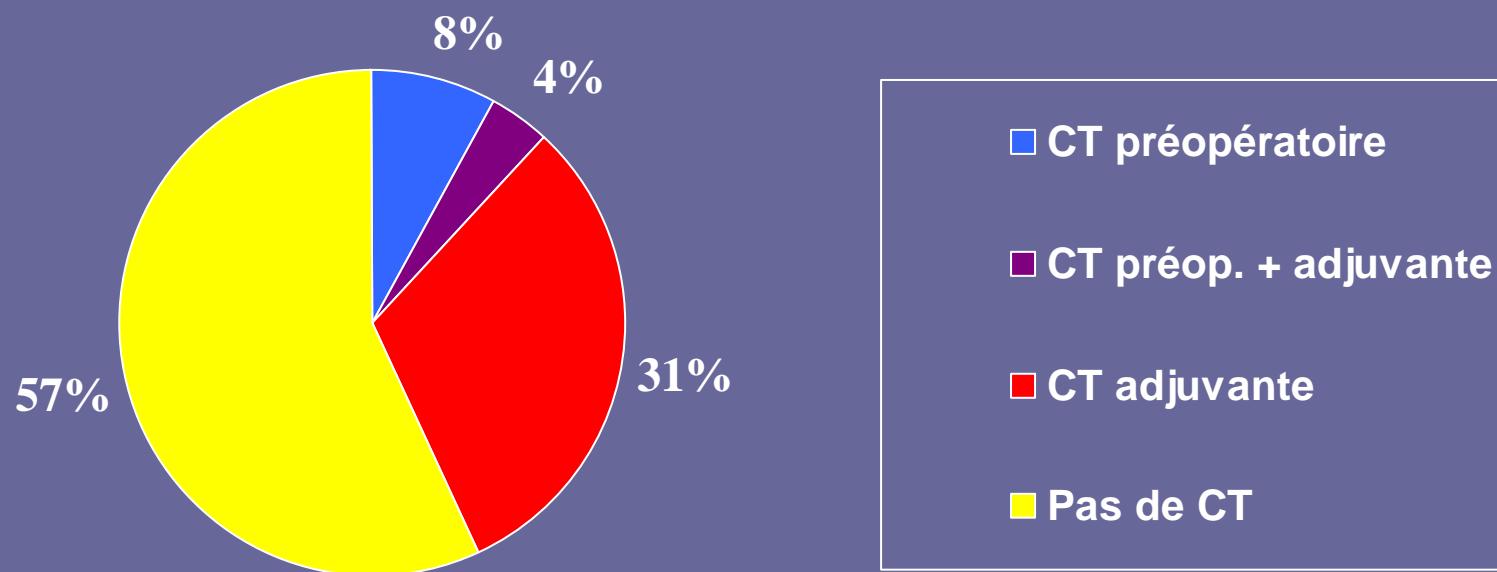
Et en réalité ?

Etude des pratiques 2004 vs 2007

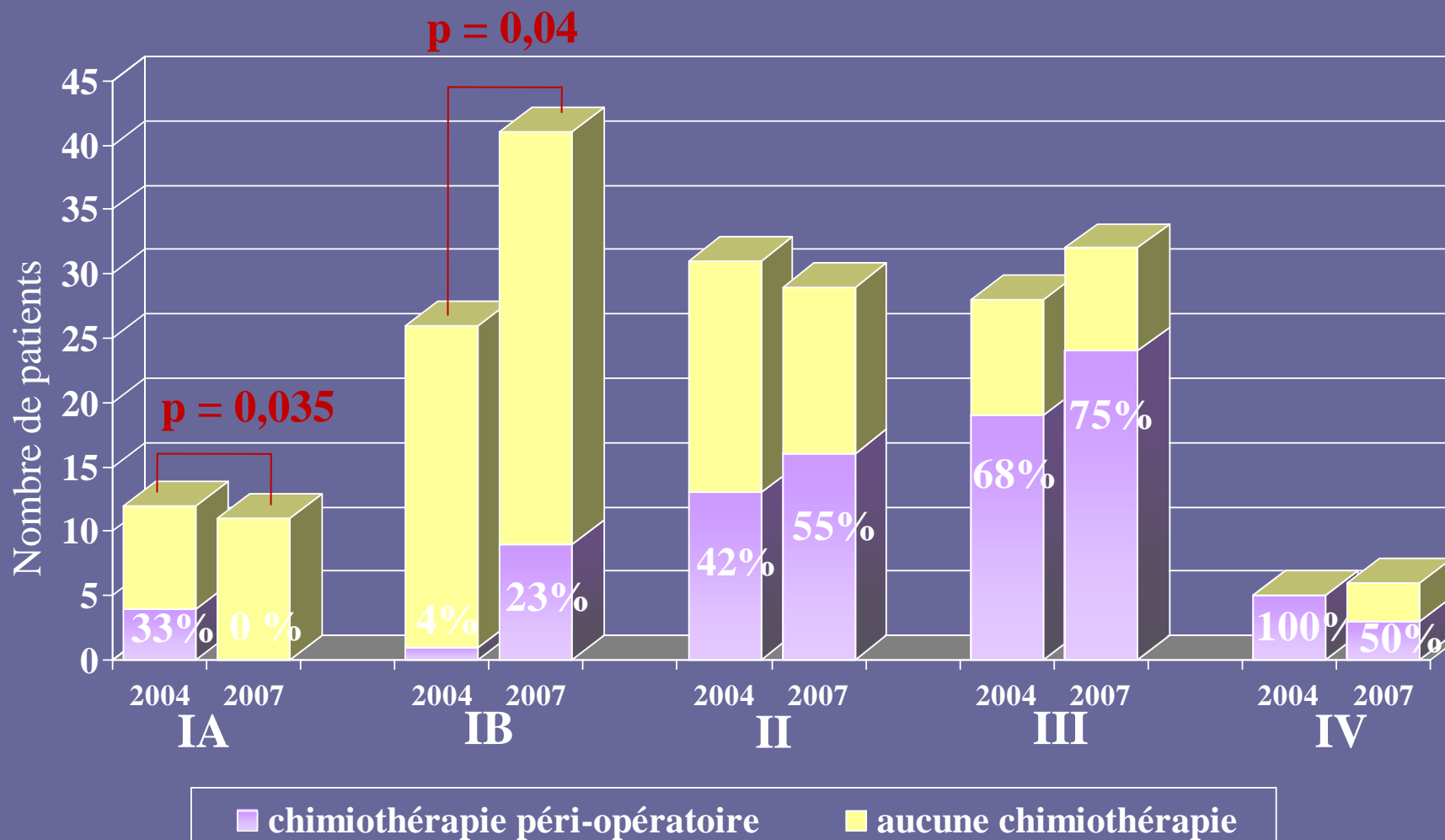
- **Étude rétrospective, unicentrique**
- **240 patients inclus (116 en 2004, 124 en 2007)**



Etude des pratiques 2004 vs 2007



Chimiothérapie péri-opératoire



Thérapies ciblées et péri-opératoire ?

BEACON : bevacizumab péri-opératoire

Phase II monocentrique, 47 patients, stades IB-IIIA

Non épidermoïdes : Bevacizumab (Bev) + Cisplatine-Docetaxel (DC) x 4
+ chirurgie + Bev (15 mg/kgx3 semaines/ un an)

Epidermoïdes : DC : (11 pts, Epi/tumeur centrale) : Cisplatine-
Docetaxel x 4 + chirurgie + Bev (15 mg/kgx3 semaines/ un an)

	BEV+DC (n=36)	DC (n=11)
Réponse	58%	40%
Downstaging	44%	27%
Tox post op Grade 3,4	16%	9%

Etude ECOG

CBNPC
Stade
IB (>4cm) -
IIIA
totale
ment
réséqués

Toutes
histologies
incluables

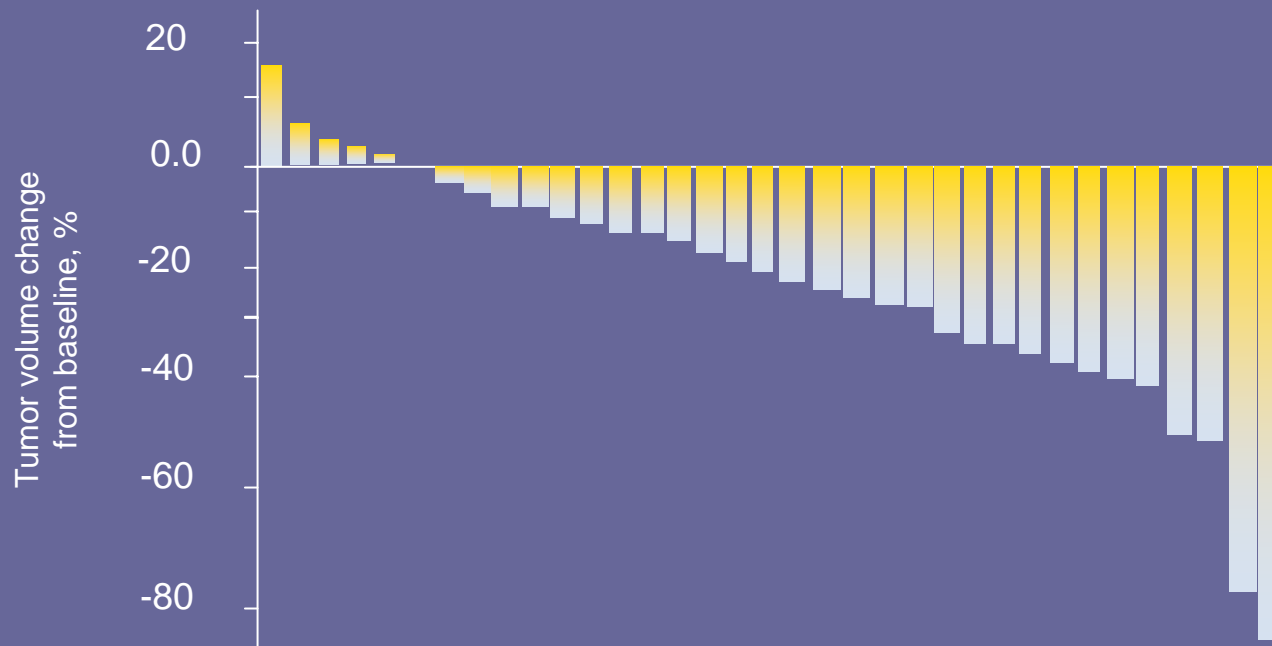
R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

Chimiothérapie
paclitaxel/carboplatine
gemcitabine/cisplatine
vinorelbine/cisplatine
docetaxel/cisplatine

Chimiothérapie
&
Bevacizumab

Pazopanib néoadjuvant

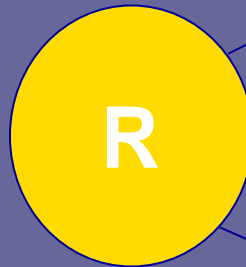
- Etude de phase II, n=35
- 2 à 6 semaines en néoadjuvant, CBNPC stade I
- Diminution du volume chez 85% des patients



IFCT 0703

Etude randomisée de phase II-III, contre placebo, CBNPC stade I \leq 5 cm.

Chirurgie



**Randomisation
4 à 8 semaines
après chirurgie**

Pazopanib

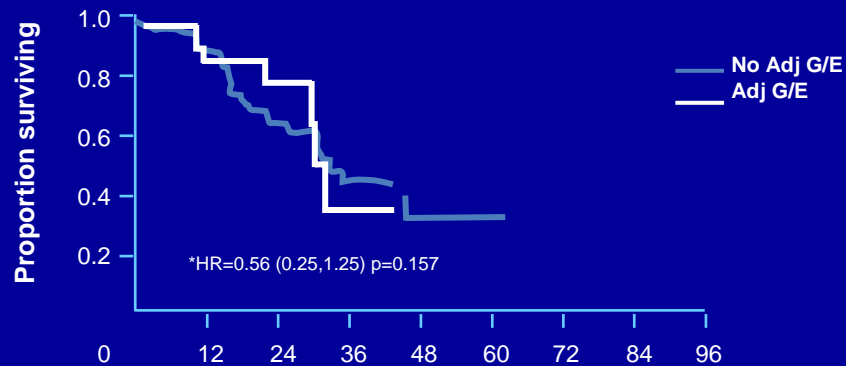
- 800 mg/j
- 1 prise/j
- 6 mois

Placebo

- 1 prise/j
- 6 mois

Erlotinib/gefitinib adjuvant ?

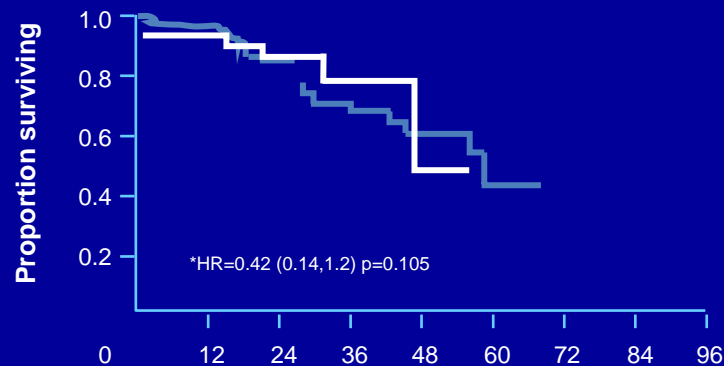
Survie sans progression



Number at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
No Adj G/E	69	36	26	13	7	4	0		
Adj G/E	41	25	9	2	0	0	0		

Survie Globale



Number at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
No Adj G/E	73	45	34	24	14	4	0		
Adj G/E	43	29	12	5	0	0	0		

on randomisée !

umeurs mutées EGFR

= 150

2% sous erlotinib ou gefitinib

emps médian sous traitement 16 mois

D'après Y.Y. Janjigian et col, ASCO 2009, Abs 7523
 Et F. Richardson et col, ASCO 2009, Abs 7520

AUCUNE CONCLUSION !

A venir

- **Inhibiteurs d'EGFR**

- Gefitinib vs Surv. (BR.19), 2 ans, IB-III A, n=502
résultats 2010?

- Erlotinib vs Surv. (RADIANT), 2 ans, IB-III A, n=945
EGFR IHC+

- **Immunothérapie**

- Vaccin MAGE-3 vs Placebo (MAGRIT), 27 mois, IB-III A,
n=2270
MAGE-3 IHC+

Biologie : Help me !

IALT- Bio

Marqueurs testés sur 867 tumeurs incluses en paraffine

K ras and MSP

Ki67; MRP1,2,3; P27; Cyclin D3

E-Cathepsin, HSP105, p-AKT 1 & 2, PIDK, EGFR, c-erb-B2

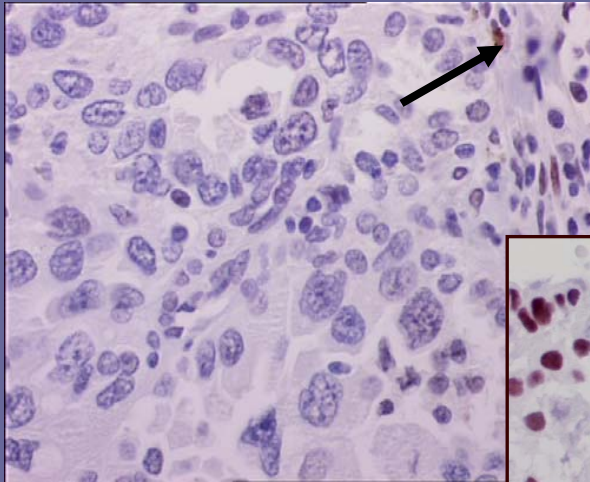
Cyclin E, Cyclin D1

p16, p53, Fas, FasL, Bax, Bcl-2, DAPK,

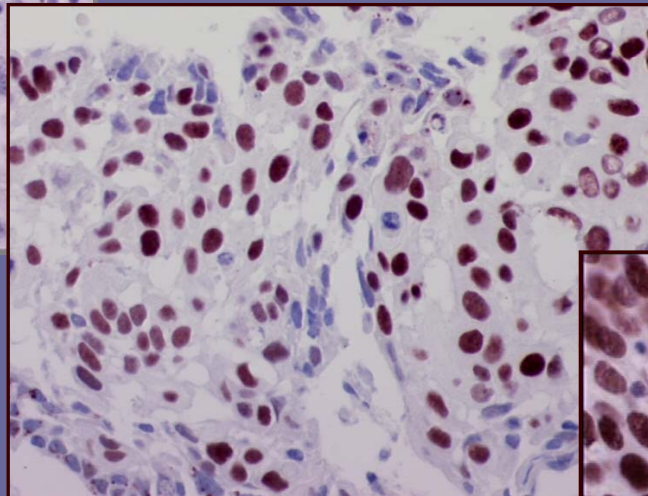
ERCC1, HTERT, Telomere length, Ku

Survivin, PKC beta, FGPS, FGPH

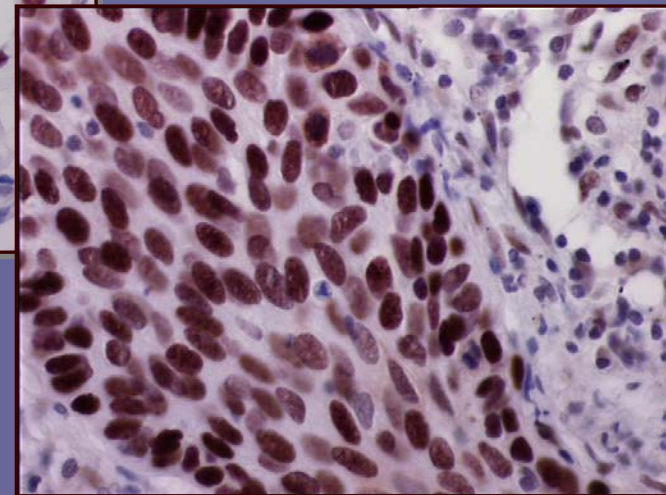
Expression d'ERCC1 (IHC)



Patient N°1486
ERCC1 negative



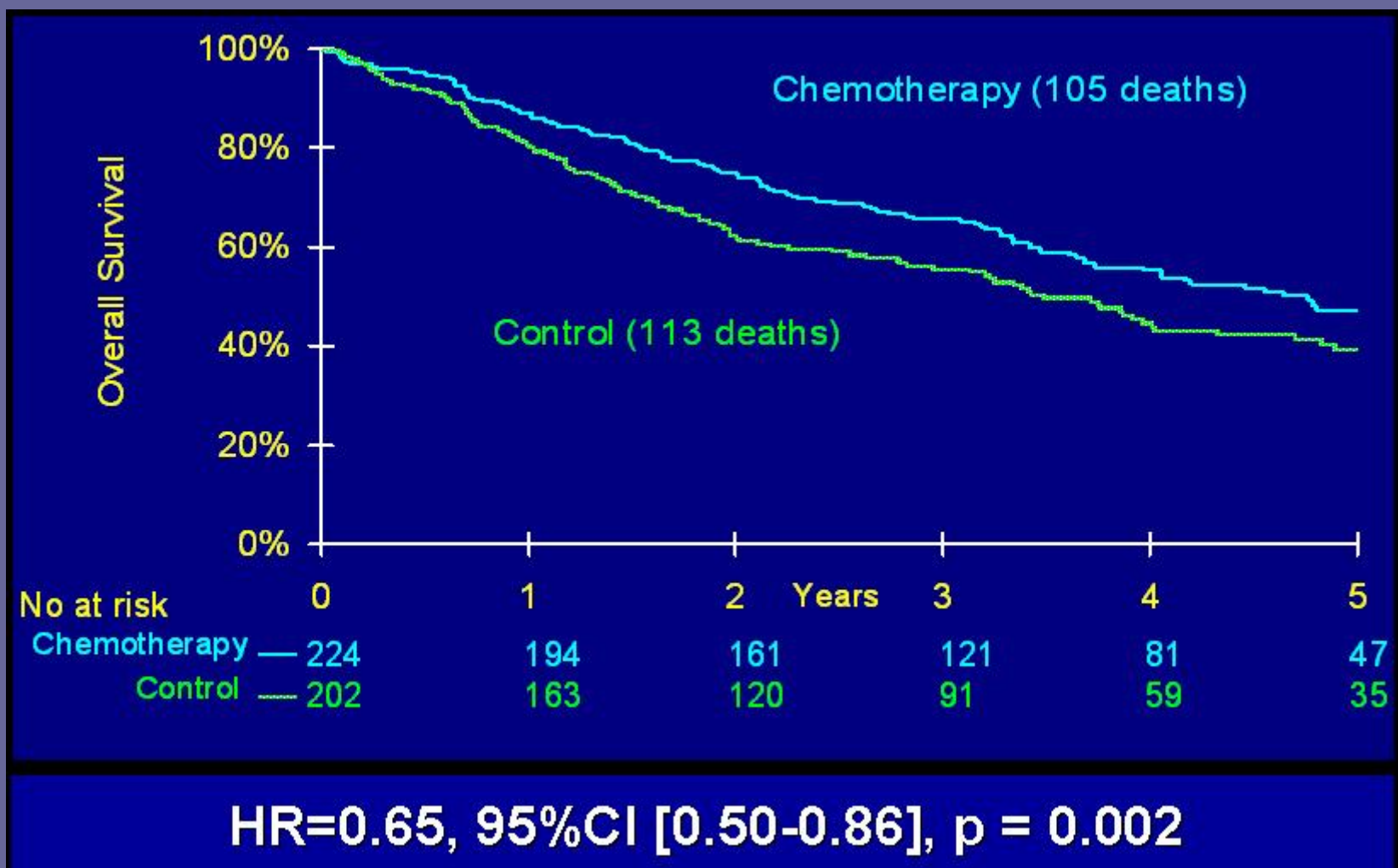
Patient N°1569
ERCC1 positive



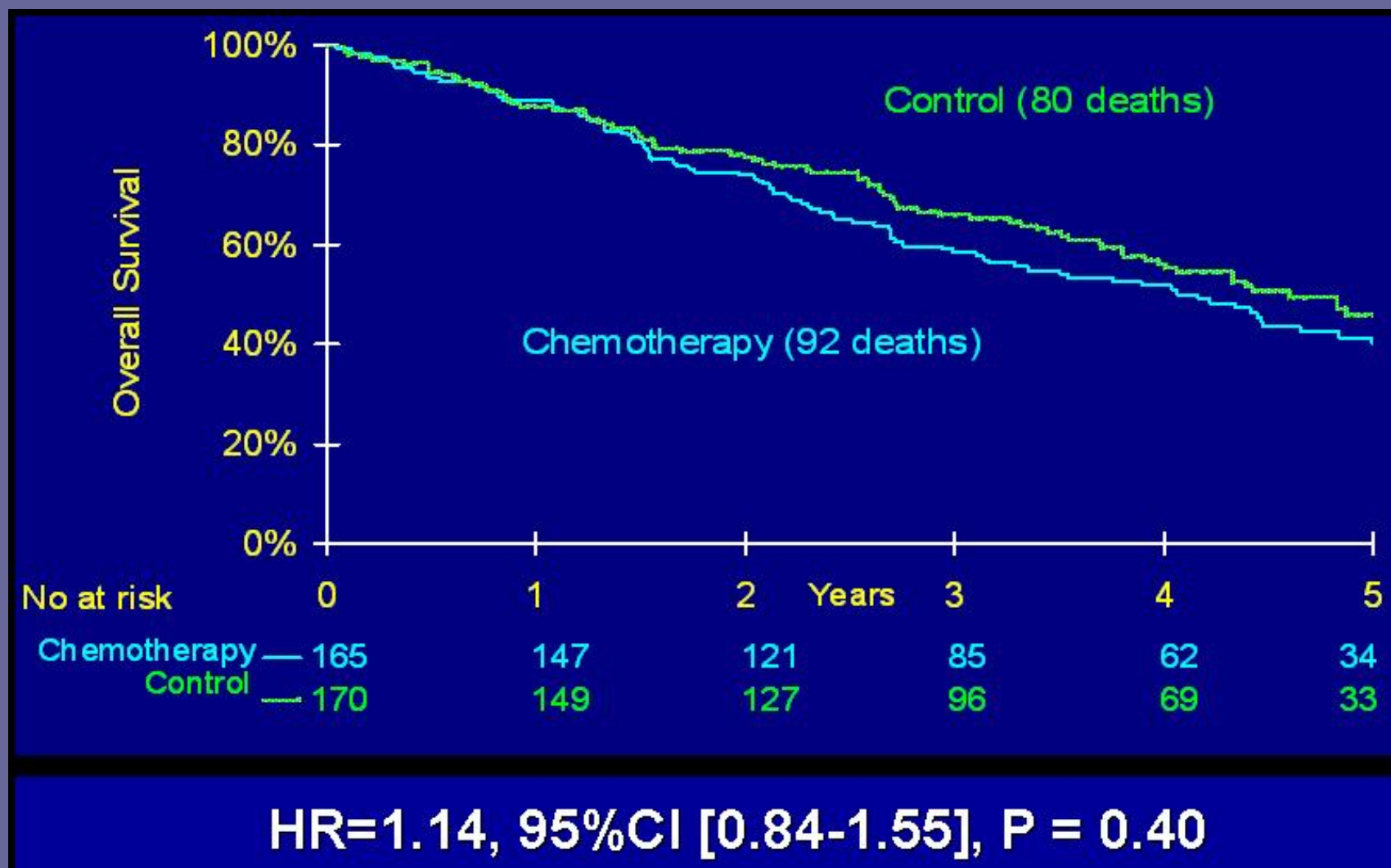
Patient N°108
ERCC1 positive

44% de cas positifs

Tumeurs ERCC1 négatives



Tumeurs ERCC1 positives

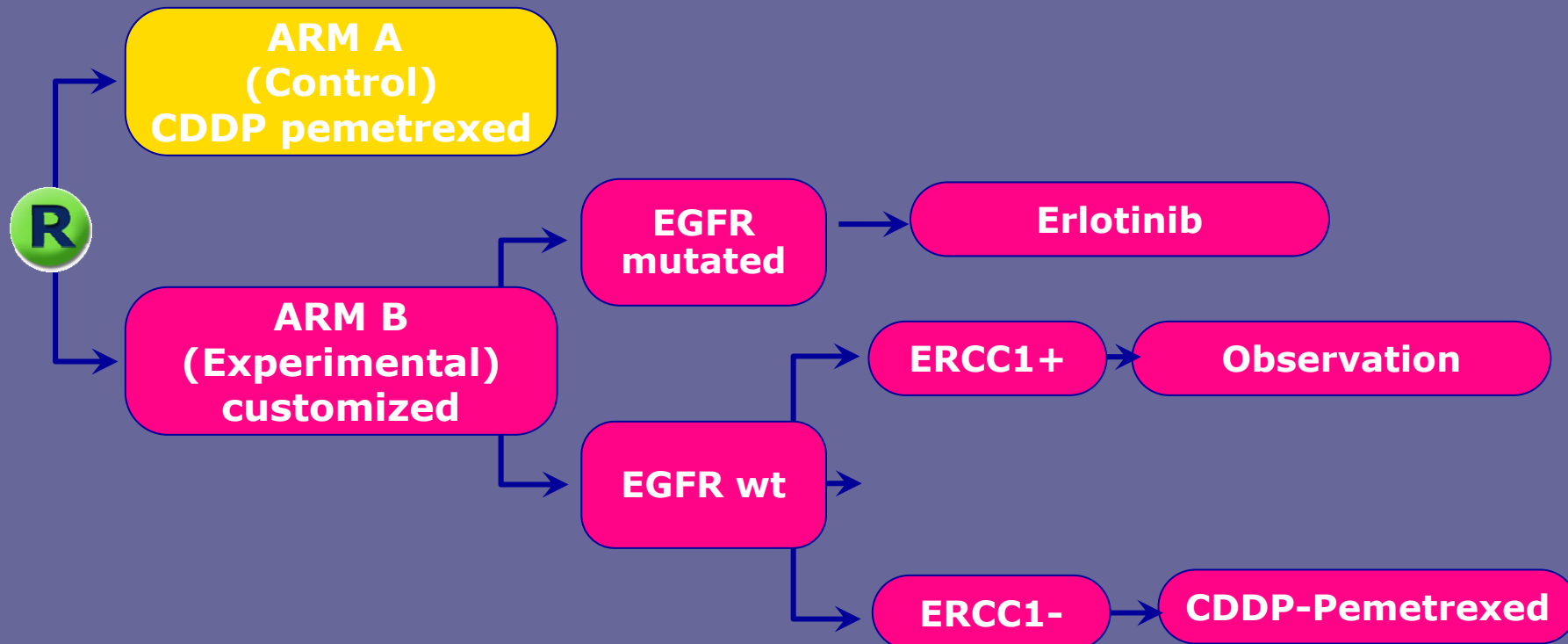


A venir

- **Traitements personnalisés**

- RT-PCR BRCA1 (GECF)

- Mutation EGFR et IHC ERCC1 (IFCT 0801)
Stade II non épidermoïdes



Conclusions

- **Pas de remise en cause du bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en 2009**
 - Index thérapeutique trop étroit
- **Pas de données complémentaires sur la place de la chimiothérapie d'induction**
- **Mieux traiter :**
 - Impact des thérapies ciblées ?
- **Mieux sélectionner**
 - Impact des biomarqueurs ?