

Gastlab14

www.delcampe.net

Radiothérapie post-opératoire

Carcinomes bronchiques non à petites cellules

GOLF 2015

Strasbourg

Cécile Le Péchoux
Department of Radiation Oncology



IOT
Institut d'Oncologie
Thoracique

GUSTAVE / ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
FACULTÉ
DE MÉDECINE

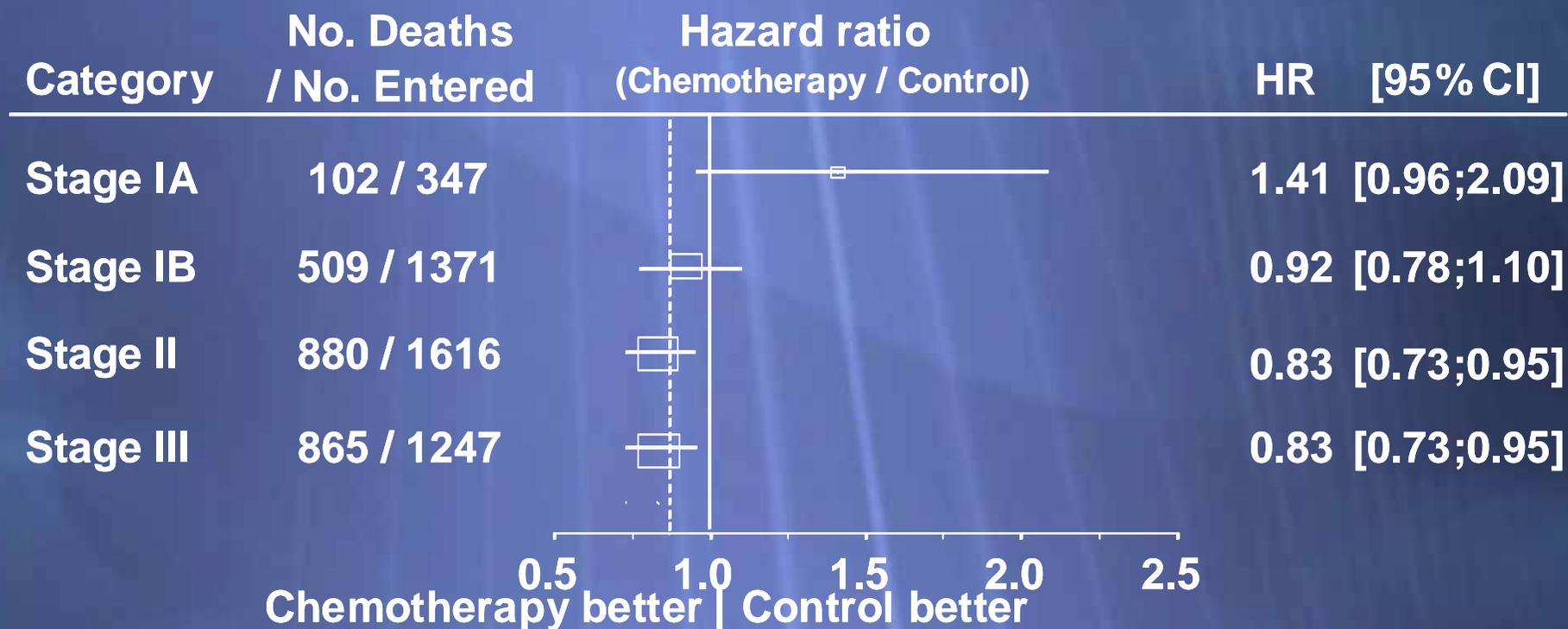
ÉCOLE
DES SCIENCES
DU CANCER
GUSTAVE ROUSSY



Introduction

- ❖ **Après résection complète d'un CBNPC, amélioration de la survie grâce**
 - à une meilleure sélection des patients (imagerie CT, TEP, bilan fonctionnel)
 - aux progrès des techniques chirurgicales
 - **CT adjuvante (amélioration de 5 à 15% de survie à 5 ans) d'après études récentes**

Effet de la CT adjuvante selon le stade



Test for trend: $p = 0.051$

Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)

+5,3% in terms 5yr OS

A Pooled Analysis of 5 Randomized Trials Including 4,584 Patients

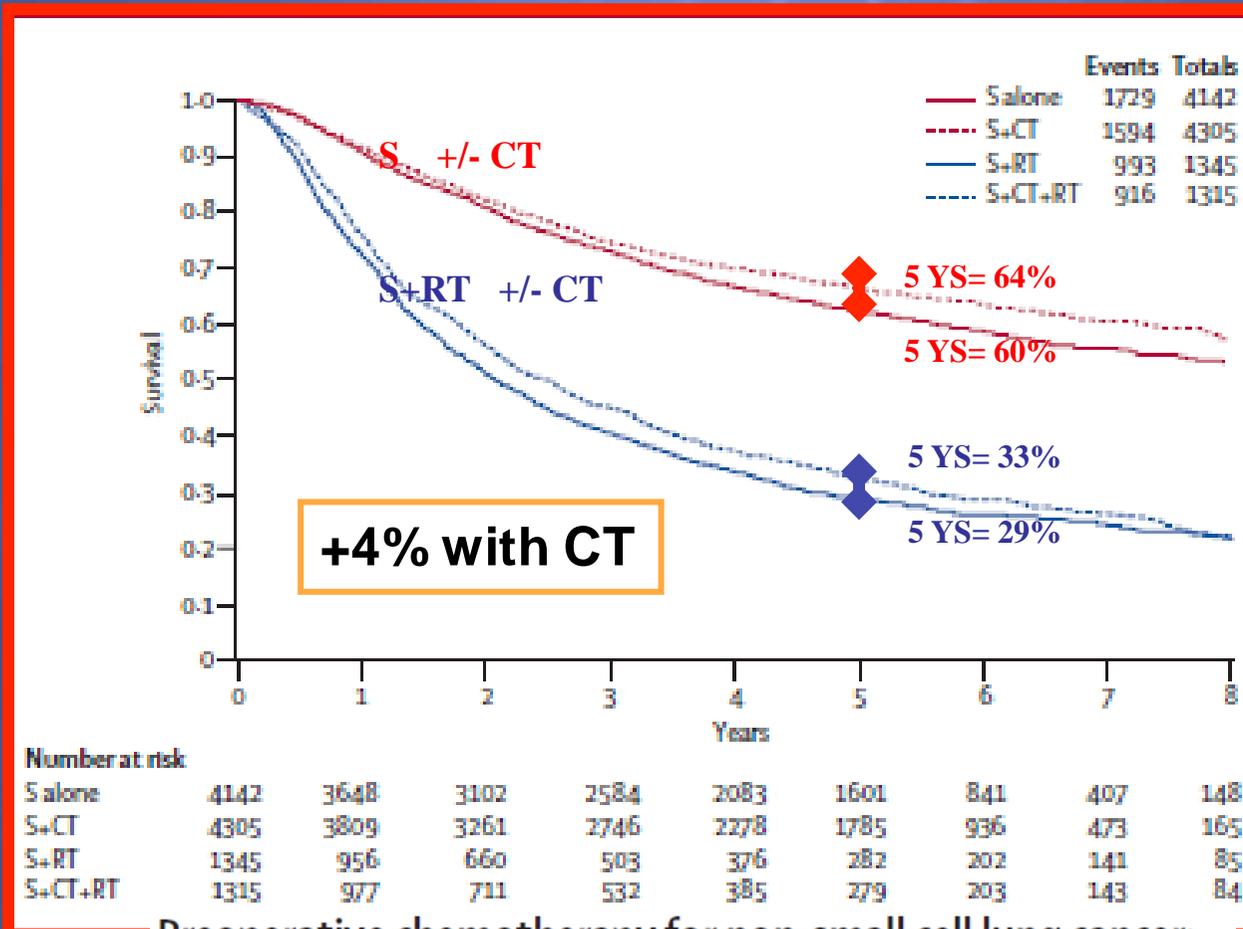
LACE Meta-analysis

Kindly provided by JPPignon et al, ASCO 2006

Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group*

Lancet 2010



Trials between 1979 and 2003

RT for pts at higher risk (N+) or incomplete resection

**86% of all pts: St I,II
14% of all pts: St III**

**63% of all pts: St III
35% of all pts: St II
1% of all pts: St I**

Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer:

Pre-operative CT: Absolute 5-yr survival improvement of 5% from 40% to 45%.

NSCLC MA group Lancet 2014

Role de RT post-op? Méta-analyse PORT

❖ **Post-Operative RadioTherapy Overview**
(Lancet 1998)

❖ **2128 pts dont 808 pts de stade III inclus
dans 9 essais randomisés (1966-1995)**

Chirurgie seule (1072 pts)

Chirurgie+RPO (1056 pts)

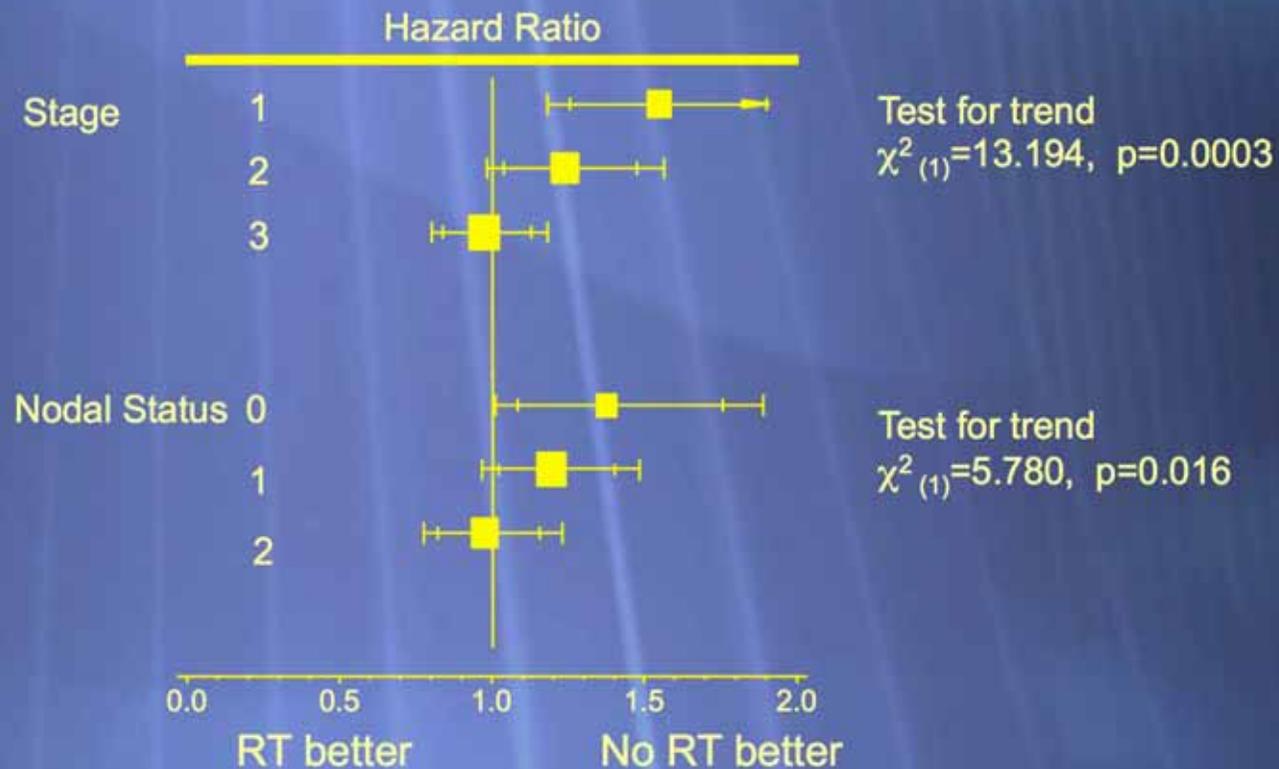
Survie à 2 ans 55%

Survie à 2 ans :48%

❖ **Effet délétère surtout chez les pN0 et pN1**

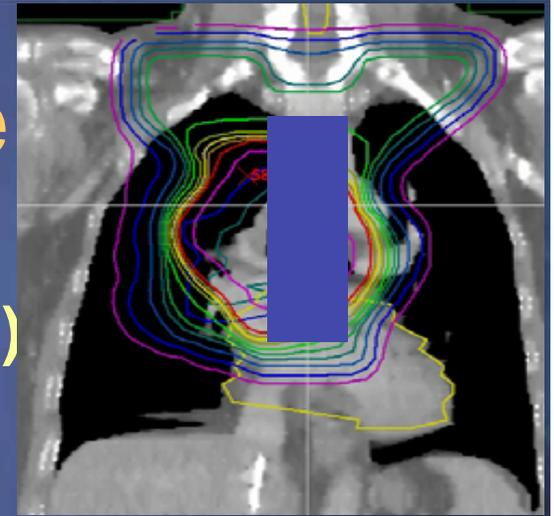
PORT, Lancet 1998

Subgroup Analysis for Survival



PORT, Lancet 1998

Conclusions Méta-analyse

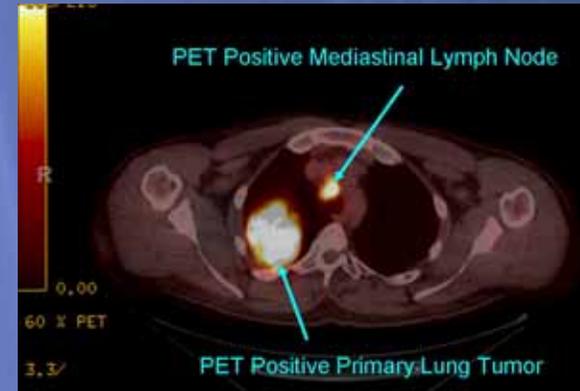
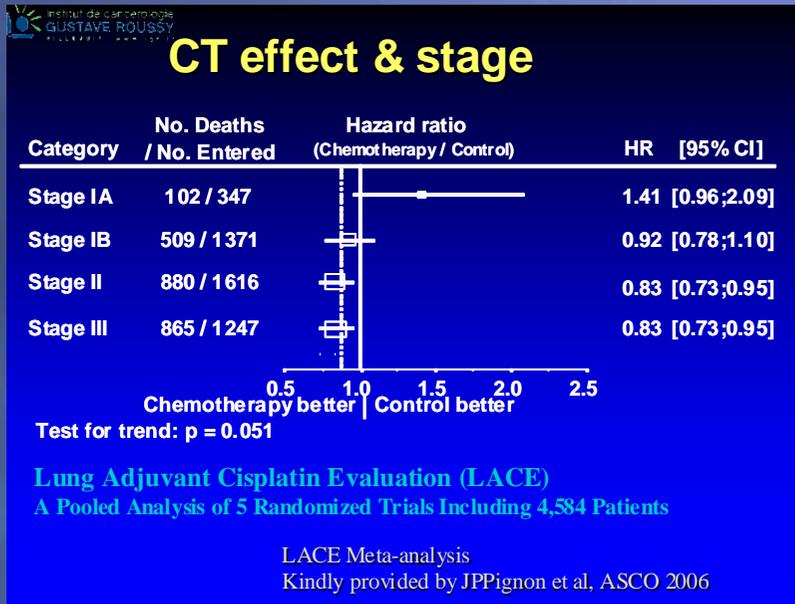


- ❖ **Méta-analyse (9 essais anciens 65-95) techniques suboptimales**
(impact sur toxicité et efficacité)
 - Pas de scanner diagnostique dans plusieurs études, Pas de scanner de planification le + souvent
 - Cobalt utilisé dans 7 études/9 et techniques sub optimales
- ❖ **Reduction du risque de rechute locale 24% si les décès et les rechutes métastatiques sont censurés**
- ❖ **RT post-op clairement délétère chez les patients pN0,pN1 ayant résection complète**
- ❖ **Chez les pN2, question en suspend: Place pour un nouvel essai**

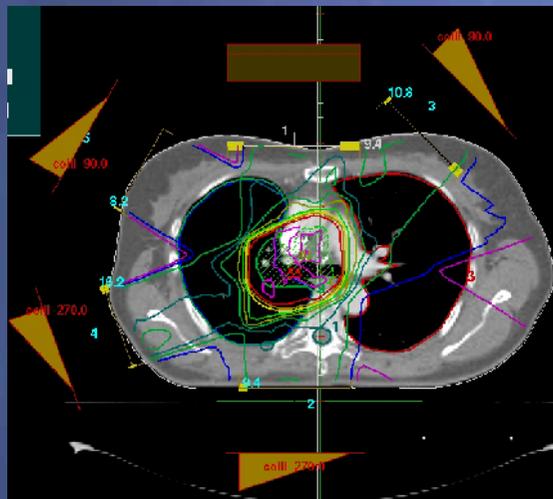
RPO nécessaire
Chez les patients ayant eu
resection chirurgicale
complète??

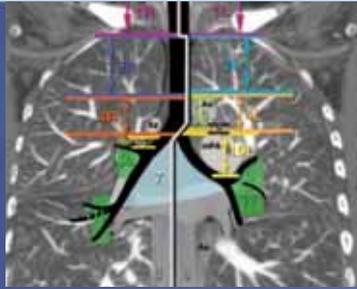
NON si N0,N1
Si N2: RT est une option
Etudes randomisées
nécessaires

Many changes since publication of PORT Meta-analysis: selection and treatment of pts



- ❖ Better selection (PET, Brain imaging)
- ❖ Better Quality of surgery
- ❖ (Neo-) adjuvant CT has now become a standard of care in stage II and III pts
- ❖ Better radiotherapy





Stages IIIA TNM 2009

❖ Population très hétérogène

Survie à 5 ans : 20-25% [5-45%]

Subset	Definition
IIIA-1	Incidental nodal metastases found on final pathology examination of the resection specimen
IIIA-2	Nodal (single station) metastases recognized intraoperatively
IIIA-3	Nodal metastases (single or multiple station) recognized by prethoracotomy staging (mediastinoscopy, other nodal biopsy, or PET scan)
IIIA-4	Bulky or fixed multistation N2 disease

CBNPC avec envahissement N2: Risque de rechute élevée

❖ Haut risque de rechute (métastatique et loco-régionale)

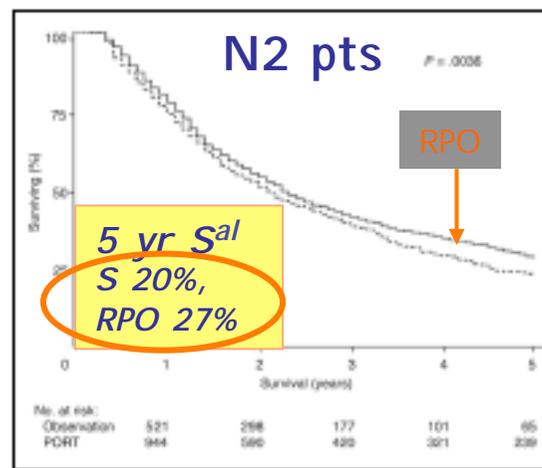
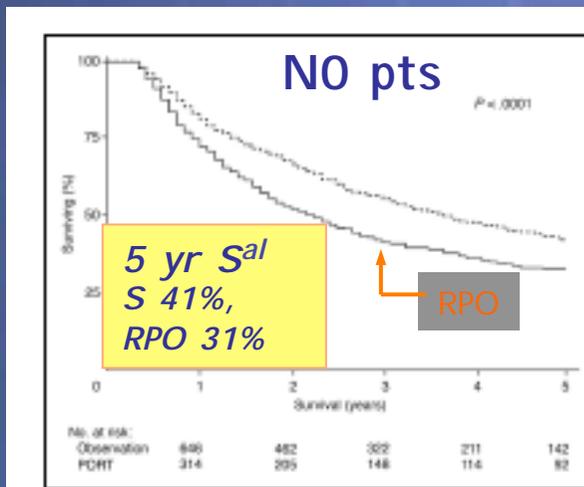
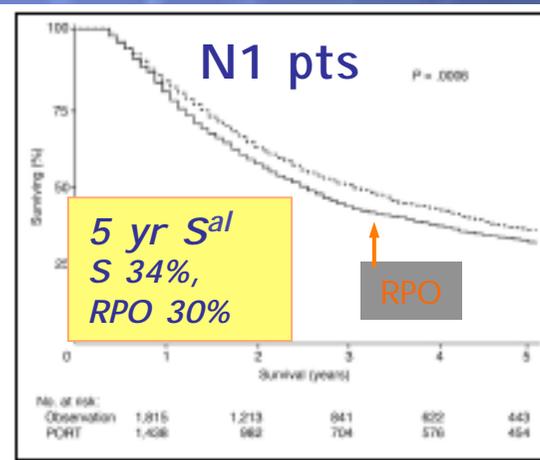
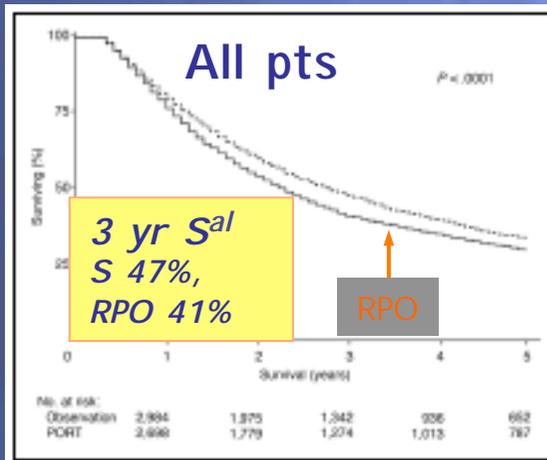
- Rechute métastatique: 30 to 50%
- Rechute cérébrale: 20 to 32%
- Taux de rechute locale à trois ans
 - Sans RTPO : autour de 30% (22% à 60%)
 - Avec RTPO « moderne » : autour de 15%

❖ Traitement doit être discuté en amont au sein d' équipe pluridisciplinaire

**Radiothérapie post opératoire
chez patients N2 opérables??**

Cohorte de 7465 pts opérés St II, III CBNPC SEER Data base Lally and al, JCO 2006

Chir + RPO: Survie améliorée chez les pts avec atteinte N2 (p<0,04)



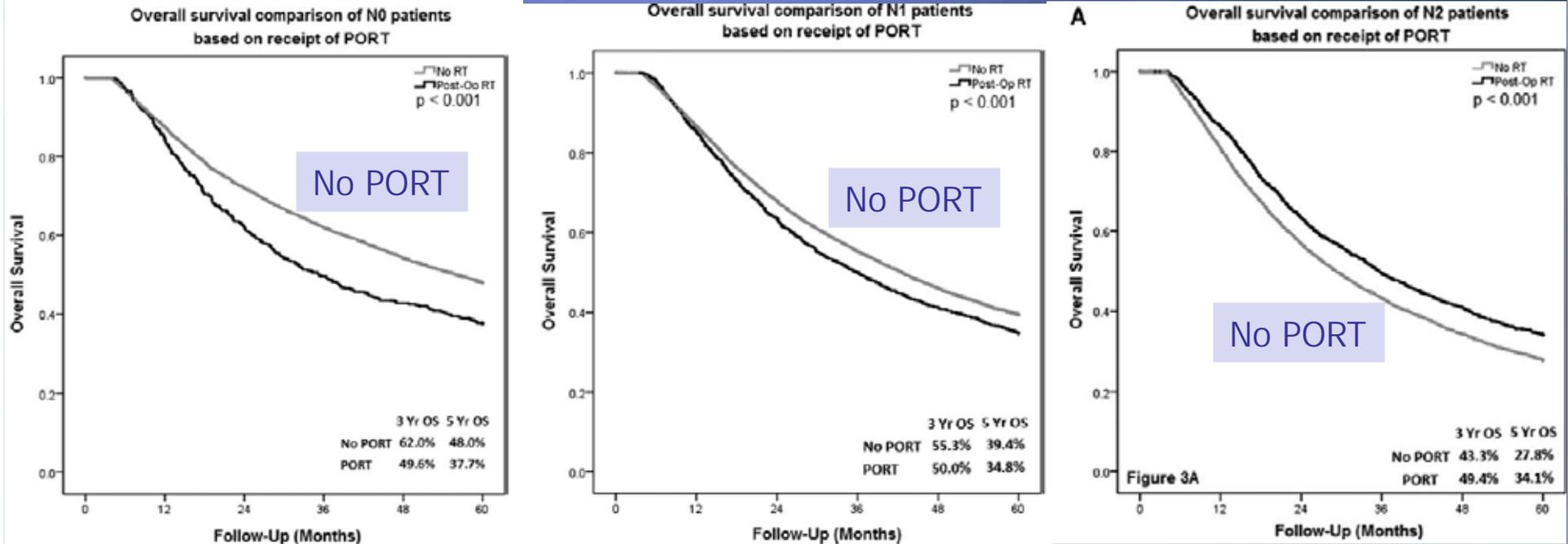
Pts traités entre
1988-2002
Avant 97,
RPO 54 à 60% pts
Depuis 98,
RPO <33%

N0 : 1305 pts
34% : RPO
N1: 4173 pts
44% : RPO
N2 : 1987 pts
62% : RPO

Adj CT ??

Re evaluation of the role of PORT

National Cancer Data base Corso and al, JTO 2015

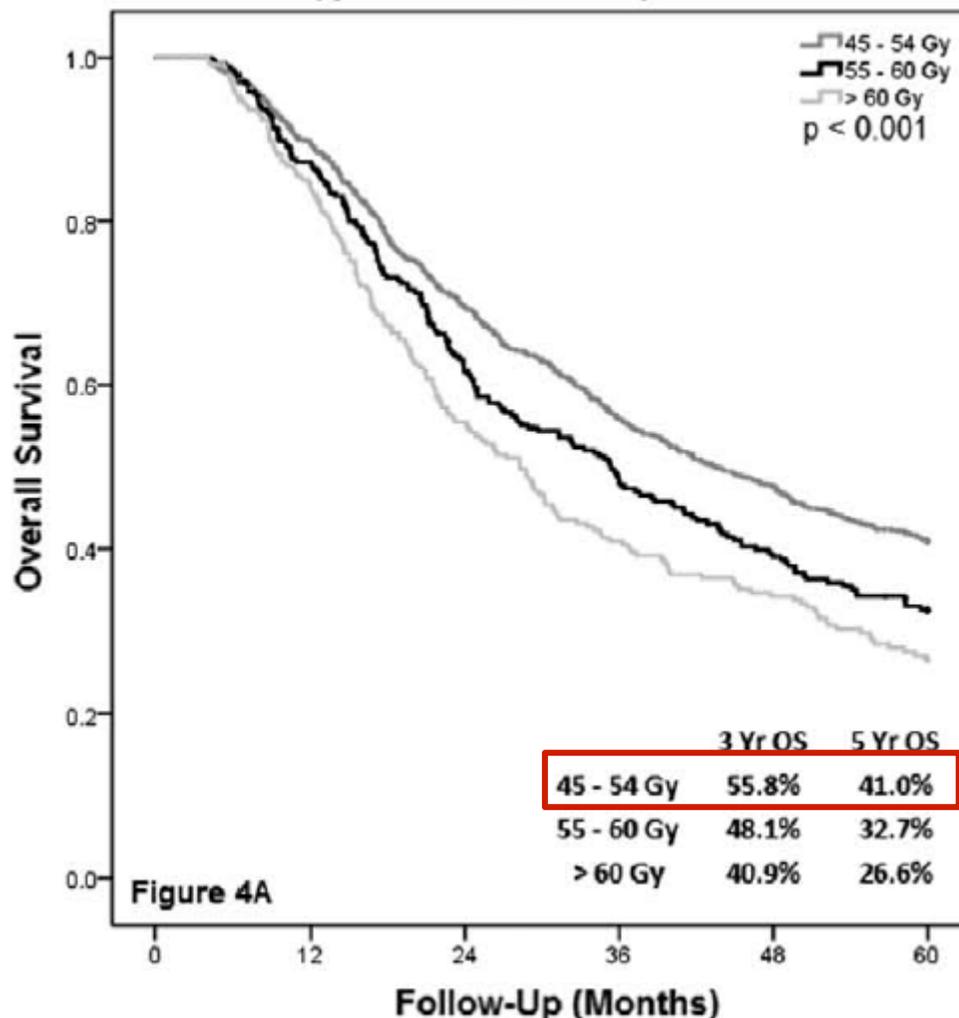


30,552 Pts st II-III treated 1998-2006		No PORT	PORT	p
N0 pts	N=5836 (19,1%)	5387 (20%)	449 (13,1%)	0,009
5-yr Survival		48%	37,7%	
N1 pts	N=17,737 (58,1%)	16,416 (60,5%)	1321 (38,5%)	<0,001
5-yr Survival		39,4%	34,8%	
N2 pts	N=6979 (22,8%)	5319 (19,6%)	1660 (48,4%)	<0,001
5-yr Survival		27,8%	34,1%	

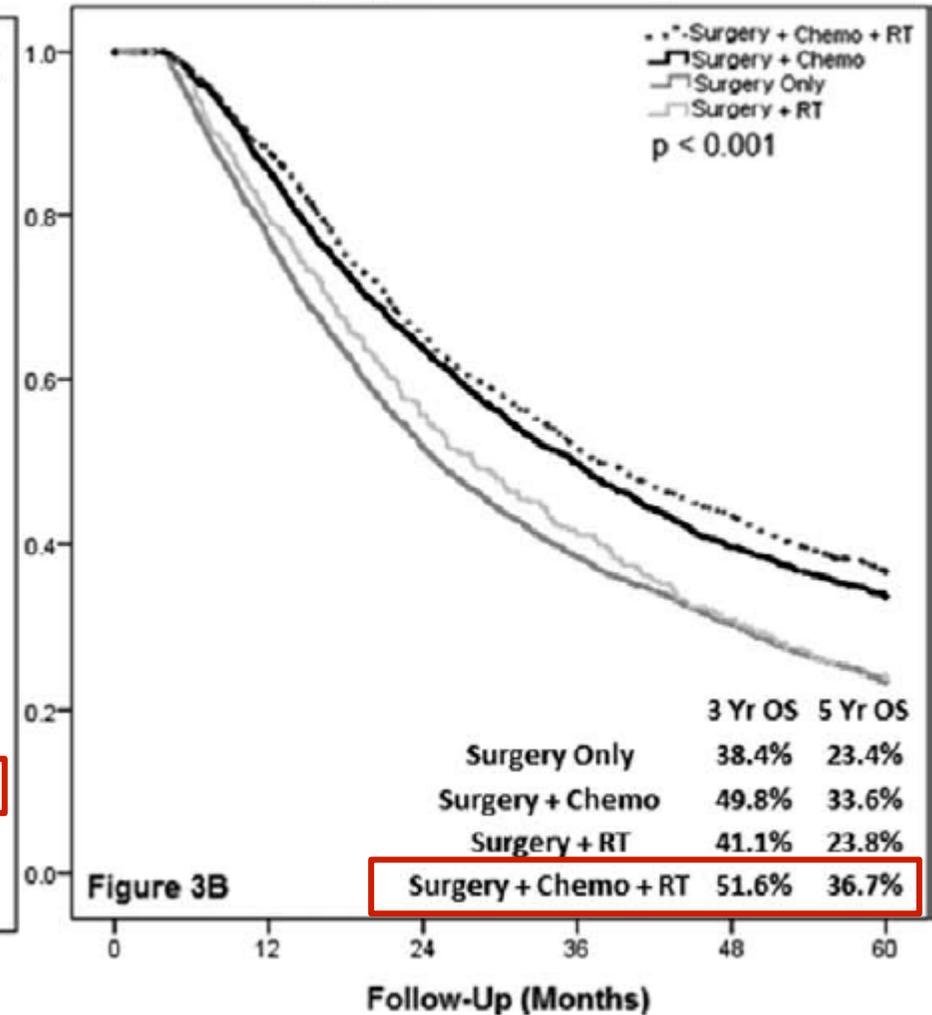
Re evaluation of the role of PORT

National Cancer Data base Corso and al, JTO 2015

A Overall survival comparison of patients receiving surgery, chemotherapy, and PORT based upon delivered dose



Overall survival comparison of N2 patients by adjuvant treatment regimen



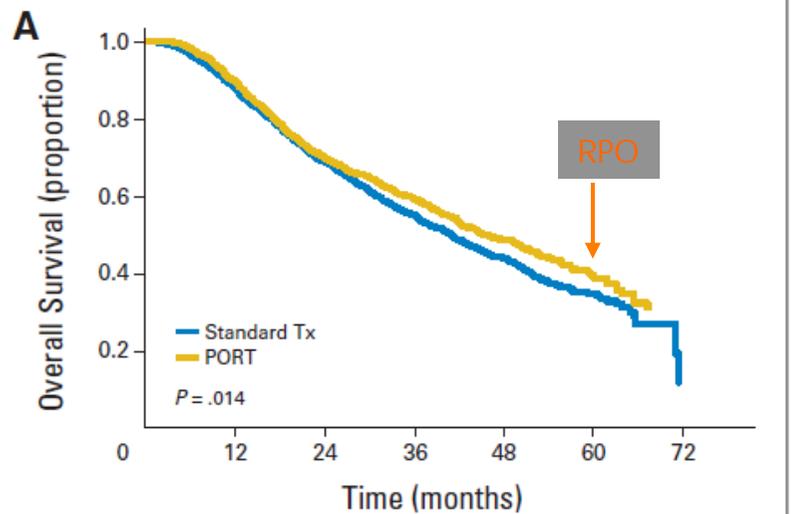
PORT with doses of 45 to 54 Gy seemed significantly associated with improved OS on multivariate analysis

Cohorte de 4483 pts opérés CBNPC N2

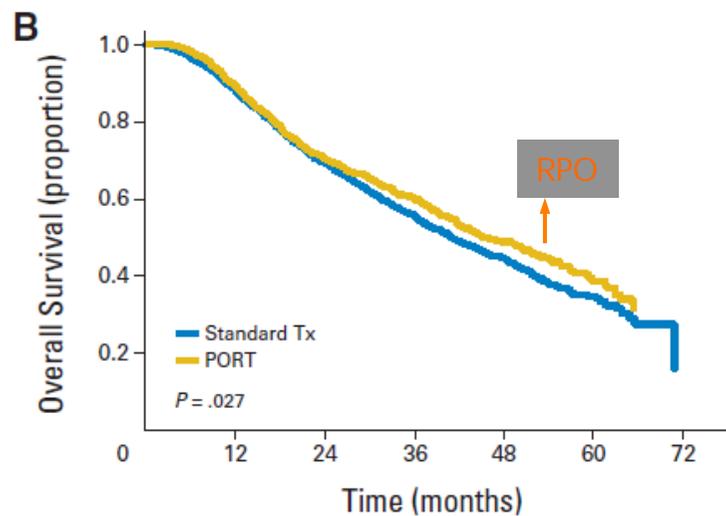
National Cancer Data base Robinson and al, JCO 2015

Chir +CT adj + RPO:
 Survie améliorée de 4% (p=0,027)

Pts traités entre 2006-2010
 FU median:22 mois
 Tous ont eu CT adjuvante mais
 Dose mediane:54 Gy (45-80 Gy)
 Date debut RT/fin CT>45 jours:40,2%
 Date debut RT/fin CT>90 jours:31,2%
 Facteurs influençant survie (MVA):age<,
 Sexe F, Score charlson bas, T, PolyCT,
 Chir_≥lobectomie et RPO



No. at risk	1,985	1,196	661	291	62
No PORT	1,985	1,196	661	291	62
PORT	1,449	865	498	239	70



	No PORT	PORT	p
Median OS	40,7 mo	45,2 mo	0,014
3-yr Survival	55,2%	59,3%	
5-yr Survival	34,8%	39,3%	
Adj Median OS	40,9 mo	45,2 mo	0,027
Adj 3-yr Survival	55,7%	59,9%	
Adj 5-yr Survival	34,6	38,4%	

Attention à ces études

**Difficulté dans l'interprétation de
ces études de bases de données**

**CAR LA CHIRURGIE EST
SUBOPTIMALE, AINSI QUE CT
ET RT...**

Importance of Surgery before PORT

Invited paper

ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer[☆]

Didier Lardinois^a, Paul De Leyn^b, Paul Van Schil^c, Ramon Rami Porta^d, David Waller^e, Bernward Passlick^f, Marcin Zielinski^g, Klaus Junker^h, Erino Angelo Rendinaⁱ, Hans-Beat Ris^j, Joachim Hasse^k, Frank Detterbeck^l, Toni Lerut^b, Walter Weder^{a,*}

^aDepartment of Thoracic Surgery, University Hospital, Zurich, Switzerland

^bDepartment of Thoracic Surgery, University Hospital, Leuven, Belgium

^cDepartment of Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital, Antwerp, Belgium

^dDivision of Thoracic Surgery Hospital, Mutua de Terrassa, Spain

^eDepartment of Thoracic Surgery, University Hospitals Leicester NHS Trust, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom

^fDepartment of Thoracic Surgery, University Hospital, Freiburg, Germany

^gDepartment of Thoracic Surgery, Pulmonary Hospital, Zakopane, Poland

^hDepartment of Pathology, University Hospital, Bochum, Germany

ⁱDivision of Thoracic Surgery, University Hospital La Sapienza, Roma, Italy

^jDivision of Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital, Lausanne, Switzerland

^kDepartment of Thoracic Surgery, University Hospital, Freiburg, Germany

^lDivision of Cardiothoracic Surgery, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 30 (2006) 787–792

Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition

Ramón Rami-Porta^{a,*}, Christian Wittekind^b, Peter Goldstraw^c

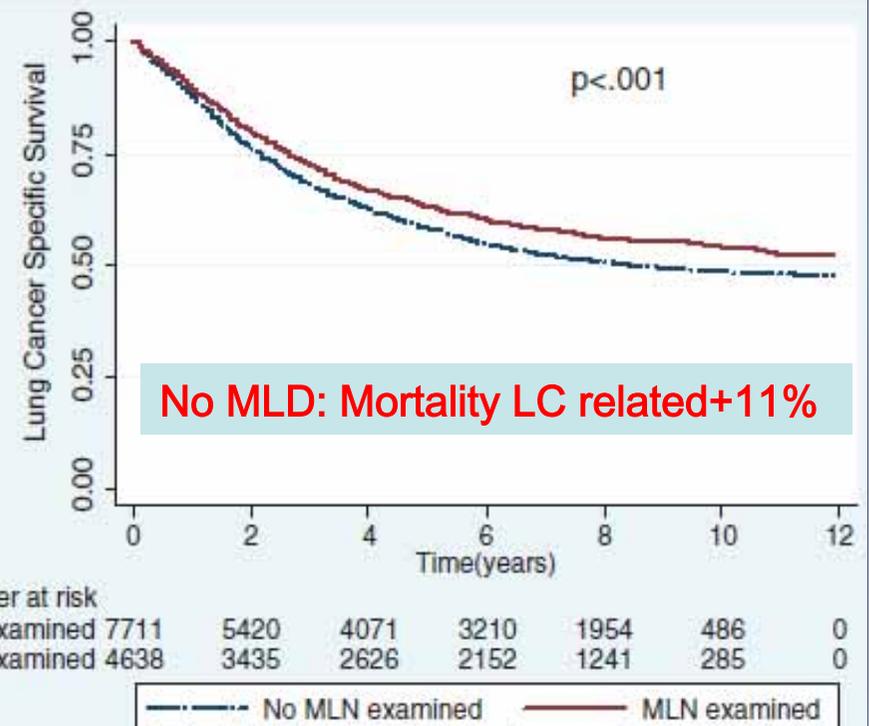
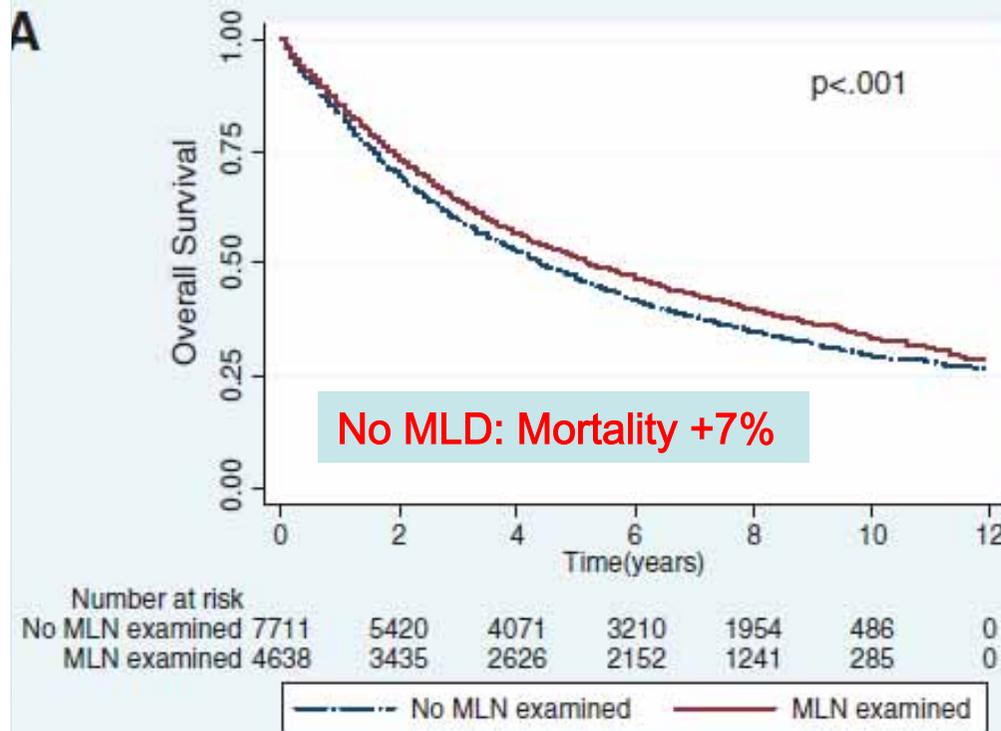
for the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee¹

Lung Cancer (2005) 49, 25–33

SEER date base study 1998-2002

Final Study Cohort:
 Resected NSCLC, no pre-operative radiation therapy, at least 1 lymph node examined, stage I-III with no MLN metastasis
 N = 12,349

62% of pts : no mediastinal examined

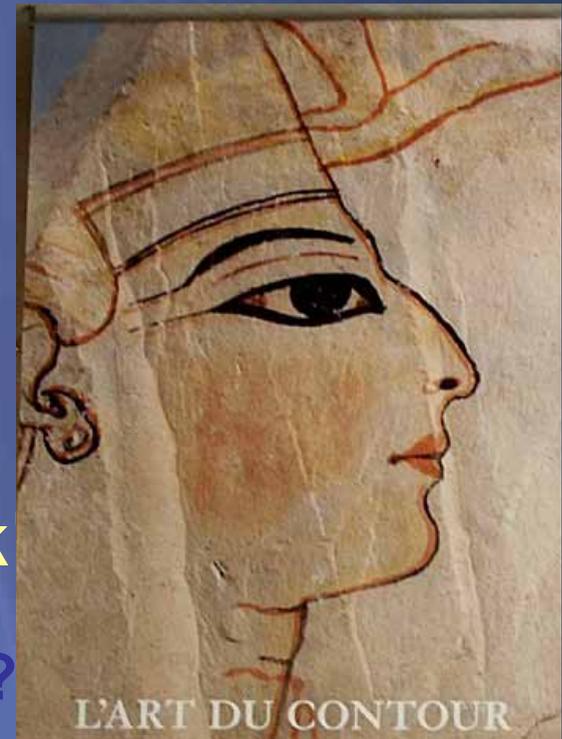


Attention à qualité chirurgicale...

Osargiagbon JTO 2012

Lessons learned but questions++ after publication of PORT Meta- analysis

- ❖ Quality of surgery and QART issue
- ❖ Interdependant!!
- ❖ After careful reading of surgical and pathological report
- ❖ Delineation of nodal zones at risk
 - LN involved only, LN often involved?



ANITA: Essai de CT adjuvante

Analyse de sous-groupe RT adjuvante

Table 5. Sites of first relapse by stage with and without postoperative radiation therapy (PORT) in patients randomized to observation

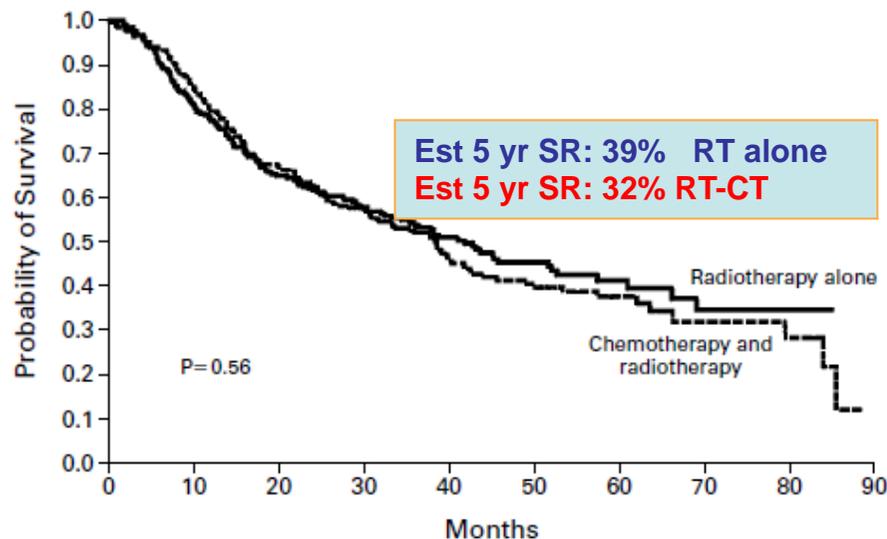
	No PORT	No PORT, by pN stage			PORT	PORT, by pN stage		
	Total	pN0	pN1	pN2	Total	pN0	pN1	pN2
Total, <i>n</i> (%)	286* (100)	172 (100)	76 (100)	38 (100)	144 (100)	16 (100)	60 (100)	68 (100)
No relapse (%)	130 (45.5)	97 (56.4)	25 (32.9)	8 (21.1)	50 (34.7)	9 (56.3)	26 (43.3)	15 (22.1)
Locoregional (%)	58 (20.3)	31 (18.0)	16 (21.1)	11 (28.9)	17 (11.8)	–	7 (11.7)	10 (14.7)

Table 6. Sites of relapse with and without postoperative radiation therapy (PORT) in patients randomized to chemotherapy

Patient outcome	No PORT	No PORT by pN stage			PORT	PORT by pN stage		
	Total	pN0	pN1	pN2	Total	pN0	pN1	pN2
Total, <i>n</i> (%)	316* (100)	164 (100)	82 (100)	70 (100)	88 (100)	15 (100)	25 (100)	48 (100)
No relapse (%)	173 (54.7)	98 (59.8)	47 (57.3)	28 (40.0)	45 (51.1)	8 (53.3)	13 (52.0)	24 (50.0)
Locoregional (%)	41 (13.0)	17 (10.4)	11 (13.4)	13 (18.6)	8 (9.1)	3 (20)	2 (8.0)	3 (6.3)

- ❖ 106 pN2/430 pts
- ❖ 64% pN2 ont eu PORT
- ❖ Taux de RLR diminué de 50%
- ❖ Mais à confirmer dans une étude randomisée

CT-RT adjuvante séquentielle préférable si chir R0



	No. OF PATIENTS	No. OF DEATHS	MEDIAN SURVIVAL (mo)
Radiotherapy	242	132	38.8
Chemotherapy and radiotherapy	246	146	37.9

Keller et al, NEJM 2000

St II et III

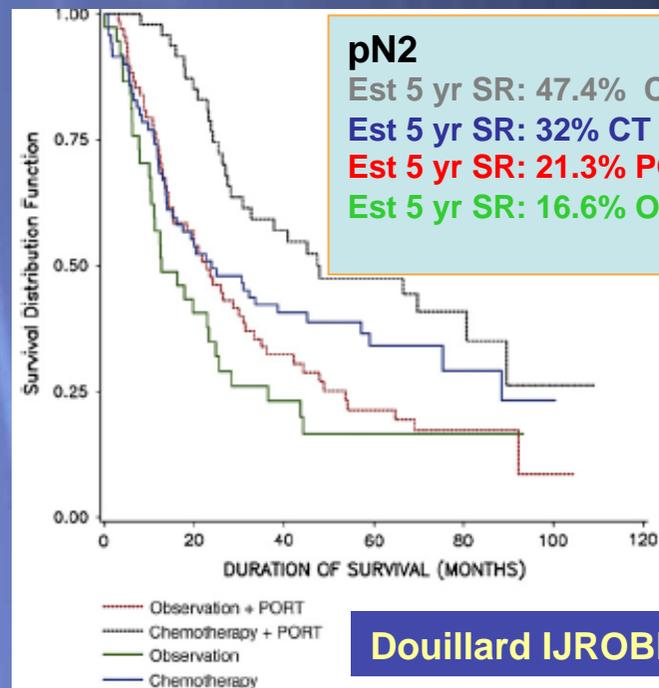
Chir complete +RT 50.4 Gy vs

Chir complete +CT-RT 50.4 Gy et 4 EPcc

TABLE 3. MULTIVARIATE ANALYSIS OF OVERALL SURVIVAL AND TIME TO RECURRENCE.*

VARIABLE	OVERALL SURVIVAL		TIME TO RECURRENCE	
	RISK RATIO (95% CI)	P VALUE	RISK RATIO (95% CI)	P VALUE
Extent of lymph-node involvement (multiple vs. single)	1.91 (1.50–2.42)		1.91 (1.50–2.42)	
Type of lymph-node dissection (sampling vs. complete)	1.64 (1.28–2.10)		1.64 (1.28–2.10)	
Age (≥60 yr vs. <60 yr)	1.54 (1.21–1.96)	<0.001	Not included in model	
Sex (male vs. female)	1.26 (0.98–1.62)	0.08	Not included in model	

Rechute locale dans volume d'irradiation 13%



Douillard IJROBP 2008

Fig. 3. Overall survival according to treatment received in the pN2

CT néoadjuvante suivie de chirurgie

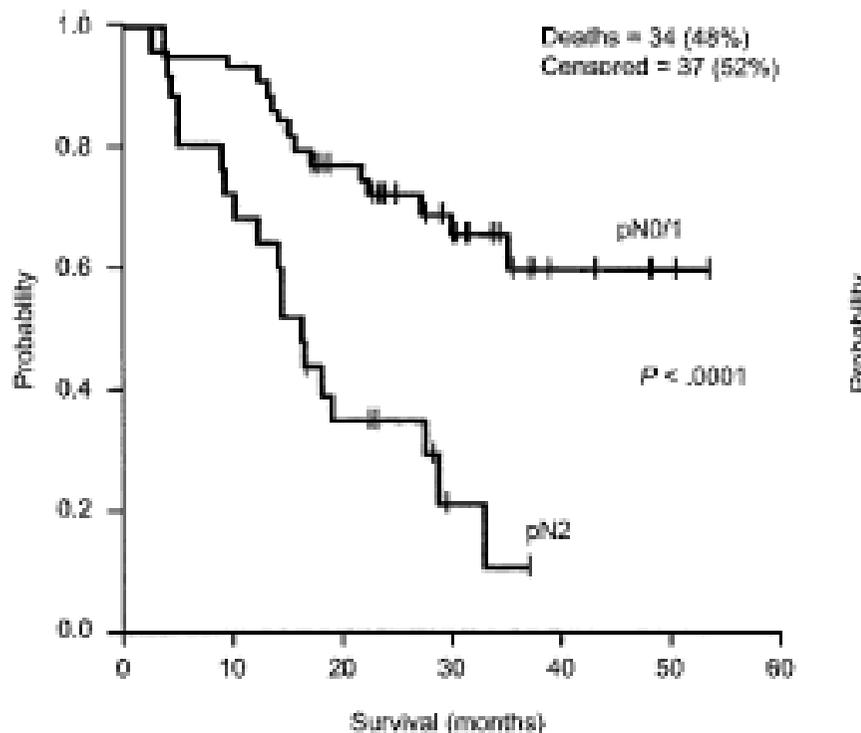
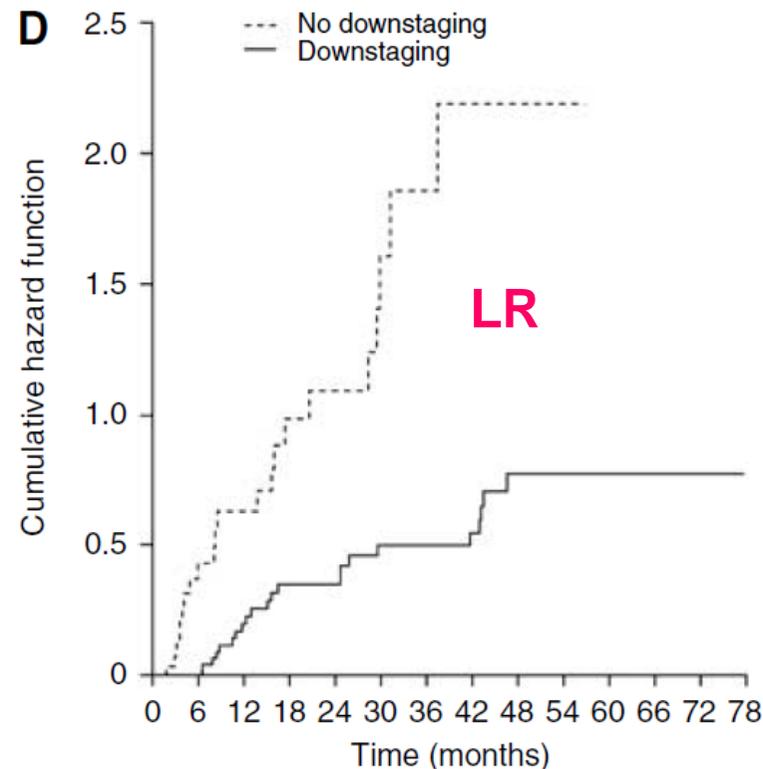


Fig 2. Overall survival dependent on pN2 clearance in the univariate analysis (patients with tumor resection, n = 71; P = log-rank test P value). Data were unavailable for four patients.



No down staging, 2/3yr S: 35%, 11%
Down staging, 2/3yr S: 73%, 61%

5 yr cure rate 36% among resected pts. But risk of LR 60% at 5 yrs!

Betticher et al, JCO 2003, BJC 2006.

Conclusion: further investigation of RT needed!

Radiothérapie chez patients N2 opérables??

❖ OUI....

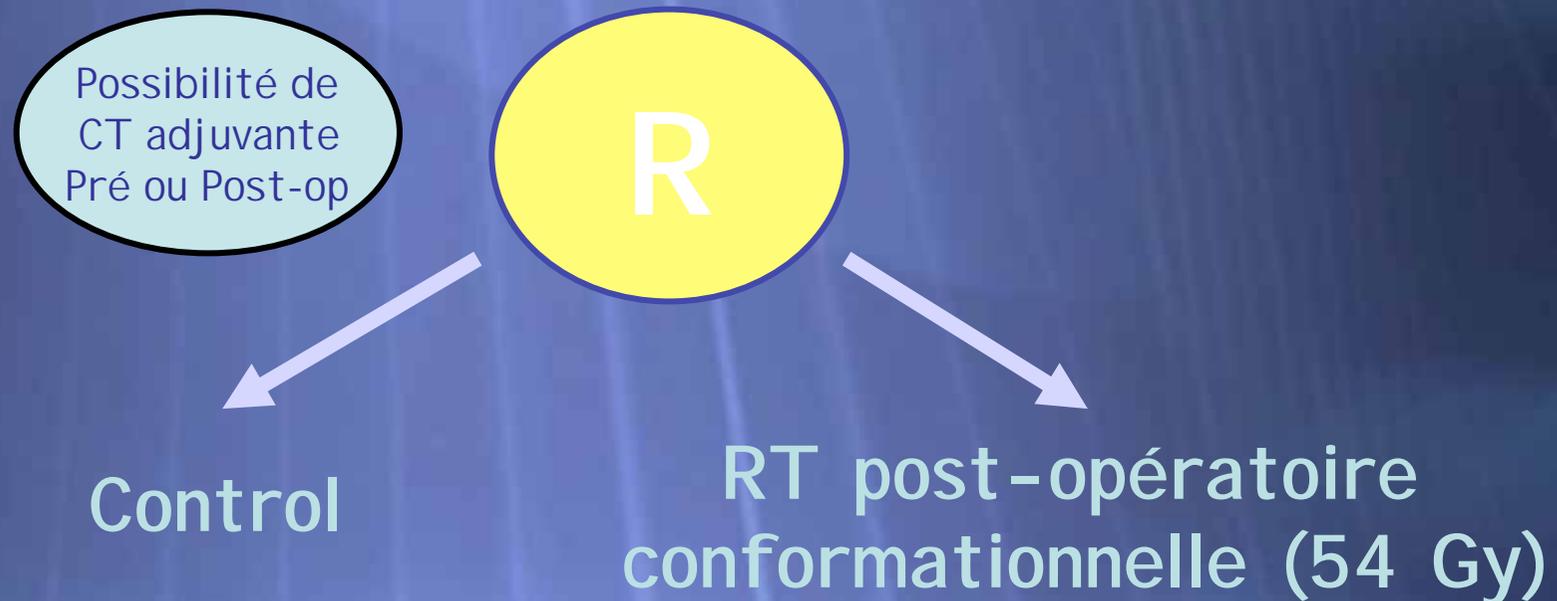
- Semble utile en post-op d'après études rétrospectives et études de population (SEER Data base), analyses de sous groupe dans études prospectives récentes évaluant la CT post-op
- CT pré-op seule: risque de RL important

❖ MAIS hypothèse à confirmer par une étude randomisée

Lung ART IFCT 05-03

Essai de phase III

CBNPC en résection complète, avec envahissement médiastinal N2 prouvé



Facteurs de Stratification : Centre, Administration de CT (pas de CT vs CT Post-op vs CT pre-op), Histologie , Etendue de l' envahissement médiastinal (plrs Gg vs 1 GgI vs 0 ggl), PET scan réalisé avant traitement

Resection incomplete, facteur de mauvais pronostic

- ❖ **Qualité de la résection influe sur survie globale**
- ❖ **Riquet et al ATS 2010**
 - Survie à 5 ans = 20% si résection R1
 - Survie à 5 ans = 46% si résection R0, ($p < 10^{-6}$)
- ❖ **Hancock ATS 2015**
 - Survie à 5 A:
 - Stade I: 37% si R1 vs 67% si R0 ($p < 0.0001$),
 - Stade II : 29% si R1 vs 41% si R0 ($p < 0.0001$)
 - Stade III 19% si R1 vs 33% si R0 ($p < 0.0001$).
- ❖ **le pronostic est meilleur en cas de localisation de la zone R1**
 - au niveau bronchique ou péri-bronchique
 - qu' au niveau extra bronchique (gros Vx médiastin, péricarde, paroi, ganglionS).

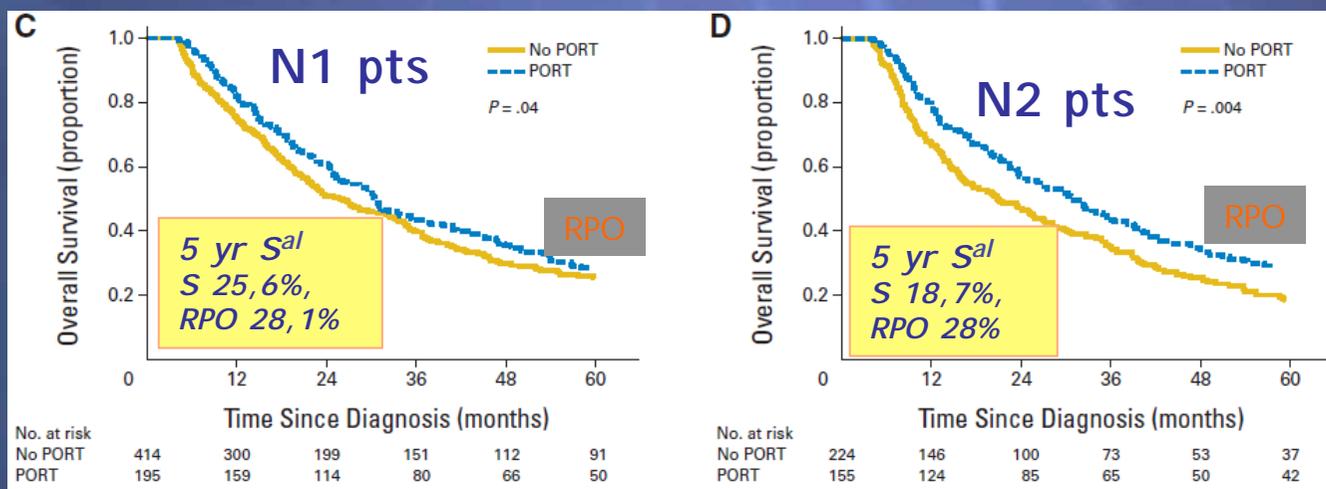
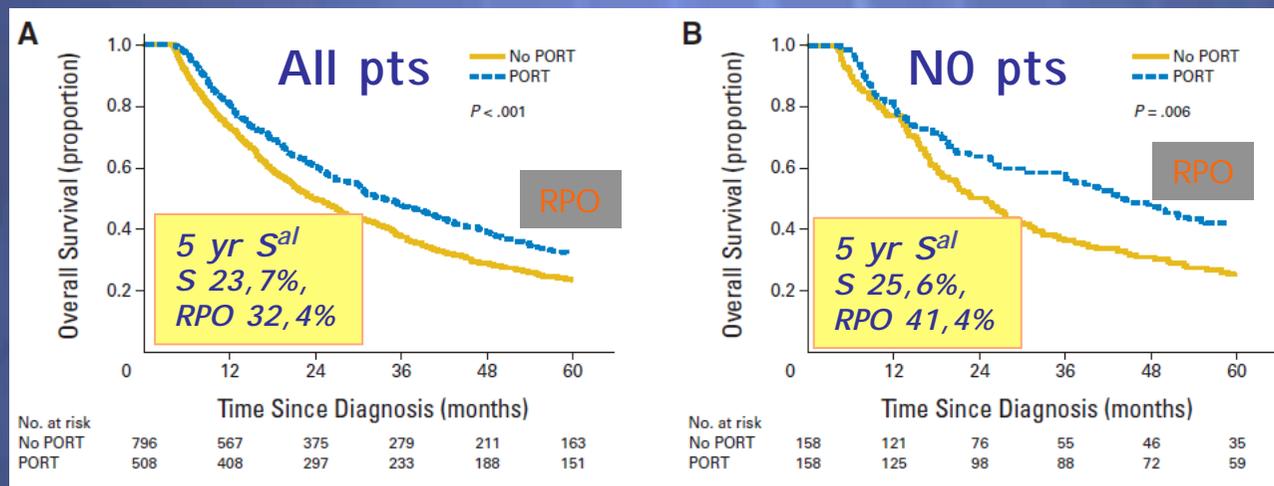
**Possible role de RT post
op en cas d'exérèse
incomplète....**

**MAIS IL FAUT TOUJOURS
DISCUTER REPRISE
CHIRURGICALE EN RCP**

Cohorte de 3395 pts opérés St II, III CBNPC

Résection Incomplète: Role RPO??

Chir incomplete + RPO: Survie améliorée ($p < 0,04$)



Pts traités entre
2003-2011
Tous; Chir R1, R2
RPO: 1207 pts (35,6%)

1892 pts R1 (55,7%)
129 pts R2 (3,8%)
1374 pts R1 ou R2

Cohorte of 3395 pts operated for St II, III NSCLC Incomplete Resection : Role of PORT??

- ❖ **Study suggests that in the presence of residual disease**
- ❖ **PORT-induced morbidity for N0 and N1 patients is outweighed by the benefit provided.**
- ❖ **Radiation fields used to treat a positive margin using modern radiotherapy are relatively small,**
- ❖ **Dose to nearby critical structures reduced, thereby potentially limiting treatment-related morbidity**

Role RPO en cas de chirurgie incomplète

❖ Association CTRT post opératoire possible amélioration des résultats/ chirurgie seule

- stades II : 33% en cas de CTRT post op vs 21% en cas de chirurgie seule ($p = 0.0013$)
- stades III 30% vs 12% ($p < 0.0001$).
- Et même dans stades I (mais situation rare...): 44% en cas de CTRT post op vs 35% en cas de chirurgie seule ($p = 0.05$)

Recommandations ASTRO, ASCO apres Chir R1,R2

❖ En cas de Résection R1

- RT = 54 à 60Gy en fractionnement conventionnel (1,8 à 2Gy par fraction et par jour). Cette irradiation peut être concomitante à la chimiothérapie ou séquentielle.

❖ En cas de Résection R2

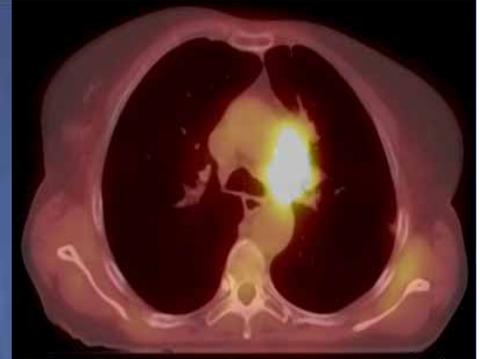
- RT > 60Gy toujours en fractionnement conventionnel et avec chimiothérapie concomitante ou séquentielle.

RPO nécessaire
Chez les patients ayant eu
resection chirurgicale incomplète
R1 ou R2

OUI

NON si «in situ»

Conclusion



- ❖ **Difficile de montrer impact d'une strategie locale sur Survie**
- ❖ **Après chir incomplète R1 ou R2, RPO indiquée**
- ❖ **Après Chir complète, RPO non indiquée pN0 et N1**
- ❖ **Après Chir complète, RPO est une option pour N2**
- ❖ **Population des patients N2 a changé**
 - **Meilleur staging (PET CT, brain MRI)**
 - **Meilleure chirurgie (lung sparing techniques, pre-op and post-op care ...)**
 - **CT Adjuvante ou Neo-Adjuvant e: Ttt standard**
- ❖ **Progrès techniques de RT : Possible amélioration de la SSRL et possiblement SG mais ceci reste a prouver...**

Conclusions

- ❖ Meilleure sélection des patients
- ❖ Population des patients opérés a changé
- ❖ Progrès techniques considérables de la RT conformationnelle
 - Intégration de l'imagerie (Scanner radiothérapie, PET scan) afin d'assurer une RT conformationnelle
 - Pas d'irradiation prophylactique ganglionnaire, moins de toxicité
 - Radiothérapie plus « high-Tech » (IMRT..)
- ❖ D'où meilleure intégration possible de ces traitements à la chirurgie mais à discuter en RCP+++
- ❖ Nécessité de valider RT post-op dans nouvelle étude randomisée

**Traitement des CBNPC :
Toujours un défi en 2015
même pour les patients
opérables**

**Nécessité de poursuivre
essais de stratégie et
meilleure identification du
profil des patients
(clinique, radiologique, PET,
histologique, moléculaire..)**



Merci de votre attention!

**GUSTAVE /
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS



IOT
Institut d' Oncologie
Thoracique