



Actualités des traitements péri-opératoires

G. Zalcmann, S. Brosseau, C. Naltet, P. Mordant, V. Gounant
(*Crédit spécial à B. Milleron*)

Service d'Oncologie thoracique
& Unité de Phase I CIC 1425/CLIP₂ Paris-Nord
GH Bichat-Claude Bernard,
Université Paris-Diderot



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale
U830 INSERM-CIC 1425

Liens d'intérêt

- Investigateur d'essais cliniques de phases I, II & III des laboratoires Lilly, GSK, Roche, MSD, Merck-Serrono, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Borhinger, BMS, Novartis, **mais aucune rémunération à titre personnel**, l'ensemble des honoraires étant perçu par son Institution (CHU de Caen, Centre de Recherche Clinique puis GH Bichat, CIC), ou jusqu'en juin 2015 l'Association A.D.P, domiciliée au CHU de Caen, conformément à ses statuts.

SUBVENTION ET AVANTAGES À TITRE COLLECTIF	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES À TITRE PERSONNEL
<p>Lilly, Roche, Pfizer, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, GSK, BMS, Amgen, Chugai, Pierre Fabre, Borhinger-Ingelheim, Merck-Serono, Chugai, Novartis, Janssen-Cilag (Subventions Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique - IFCT, dont GZ a été président de 2011 à 2015)</p> <p>Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Clovis Oncology, Pfizer, Gsk-bio, Merck, Pierre Fabre: Honoraires pour advisory boards ou présentations versés à l'Association pour le Développement de la Pneumologie (ADP, CHU Caen)</p>	<p>Lilly, Roche, Astra-Zeneca, Pfizer, Merck, Pierre Fabre, Borhinger, BMS (invitations congrès ASCO, ESMO, ERS, CPLF, WCLC)</p> <p>Honoraires pour participation à des conseils scientifiques/stratégiques (Boards), organisés par les Laboratoires Roche, Lilly, BMS, GSK-Bio, Aventis, Clovis Oncology, Pfizer, Borhinger-Ingelheim, Astra-Zeneca: le montant des sommes perçues ne dépasse pas 10.000 Euros sur les 10 dernières années;</p>

MAIS l'auteur conformément à sa déontologie personnelle et celle de la SPLF, n'a jamais eu et n'aura jamais le moindre partenariat avec l'industrie du Tabac



On ne peut pas plaire à tout le monde... et on peut pas tout traiter !

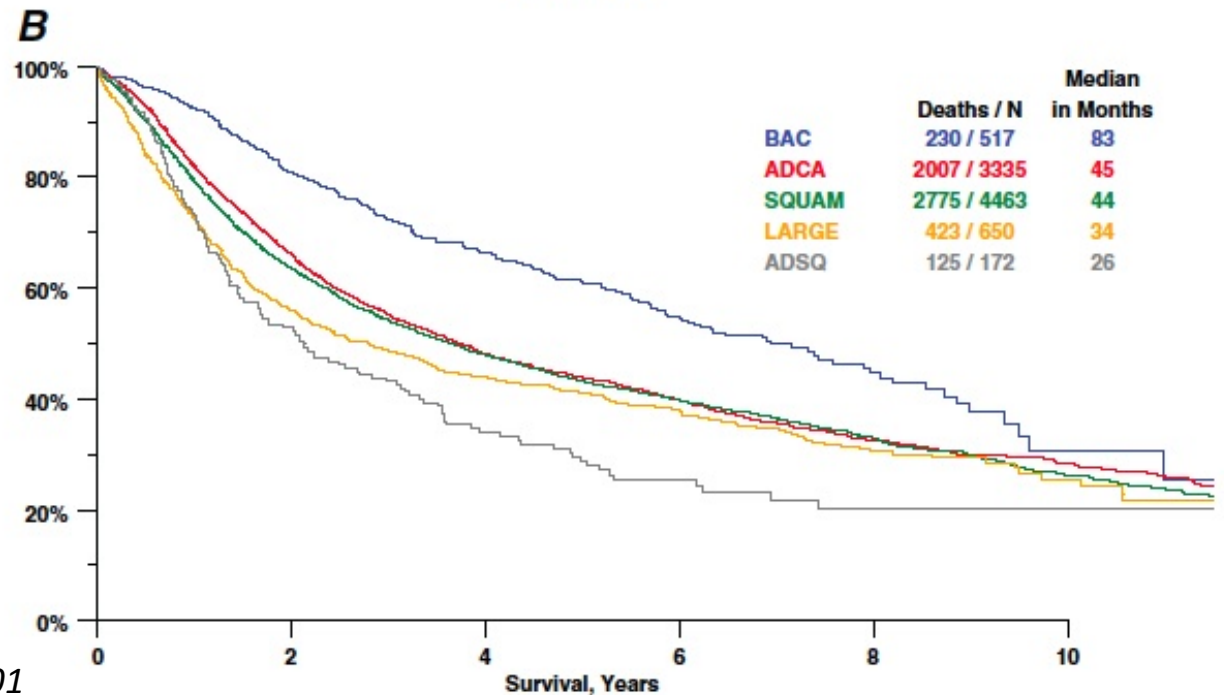
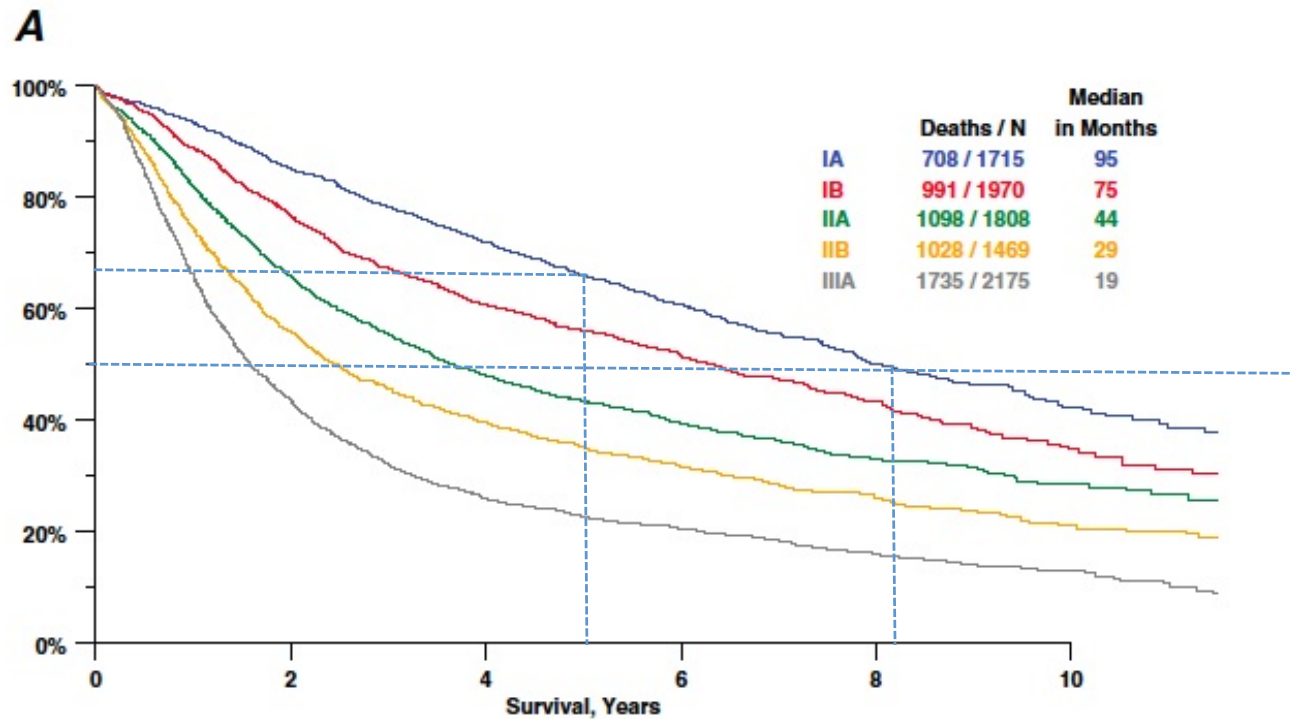
.... *cf.* article Revue des Maladies Respiratoires

Je ne parlerai pas :

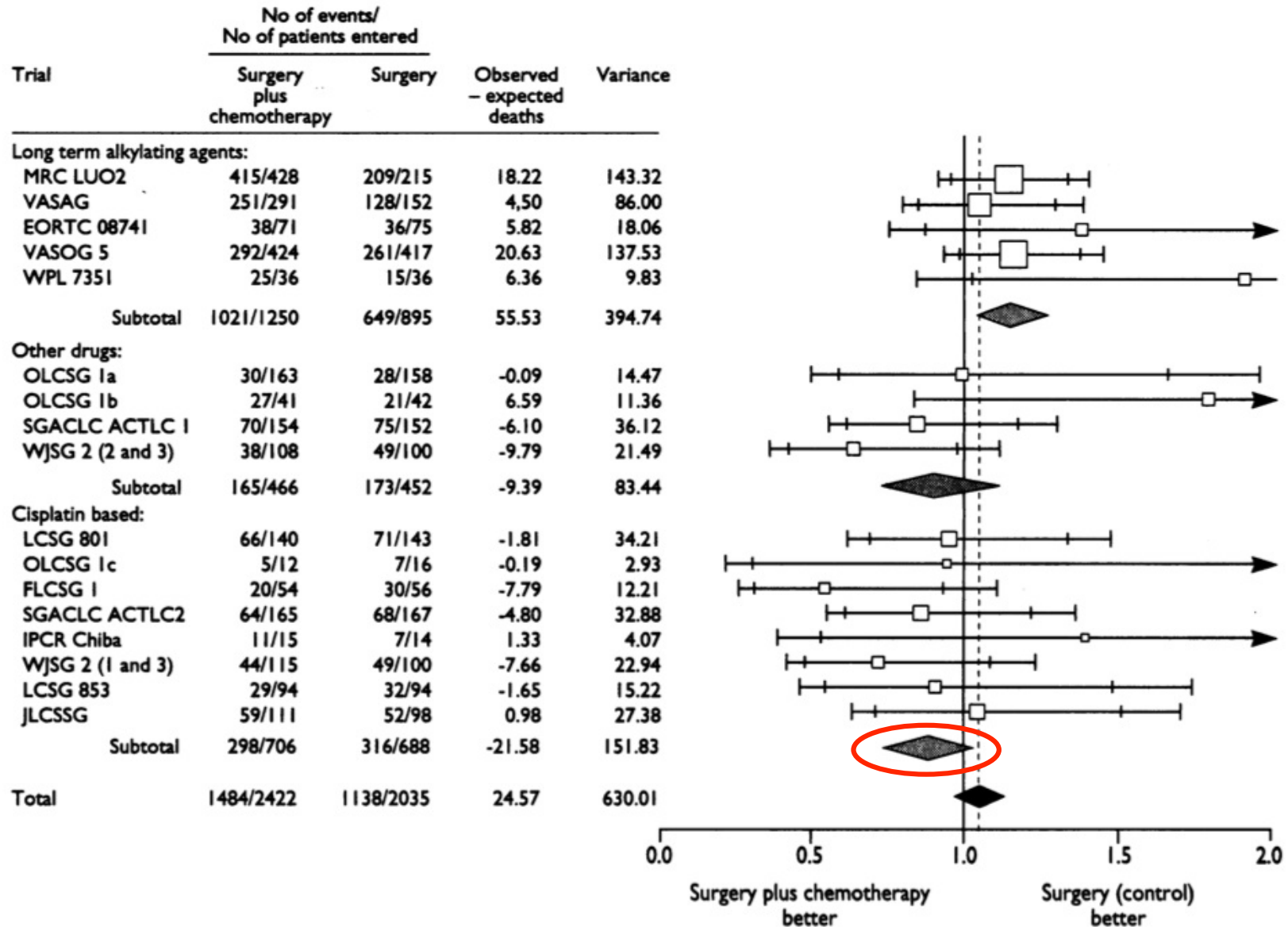
- Des essais Japonais à base d'UFT
- De biomarqueurs prédictifs (**il n'y en a pas à ce jour !!**)
- De radiothérapie adjuvante
- De radio-chimiothérapie péri-opératoire
- De Pancoast-Tobias et autres tumeurs de paroi
- D'héparine (*cf.* Essai Tilt: 2016/2017)



La chirurgie
ne guérit pas
tous les
cancers



Méta-analyse de 1995



Etudes randomisées 'modernes'

	Année	N	Stade	Bras de comparaison	
				A	B
ECOG (Intergroupe) 0115	2000	488	NPC II,IIIA	C RT (50)	RT (50) DDP : 60 J1,VP16 120 J1-3
Big Lung Trial	2004	381*	NPC I, II, IIIA	C	DDP 50-80 VDN, MTC-IFO MTC-VLB, NVB
ALPI-EORTC	2003	1088	NPC I,II,IIIA	C	MTC-VDN-DDP
IALT	2004	1867	NPC I, II, IIIA	C	DDP 80-120 VDN, VLB, NVB, VP16
UFT	2004	999	ADC I	C	Uracil-tegafur (2 ans)
Intergroupe JBR 10	2005	482	NPC IB, II	C	DDP 50X2, NVB 25/sem
CALGB 9633	2008	344	NPC IB	C	PAC-CADDP
ANITA 1	2006	840	NPC IB, II, IIIA	C	DDP 100, NVB 30

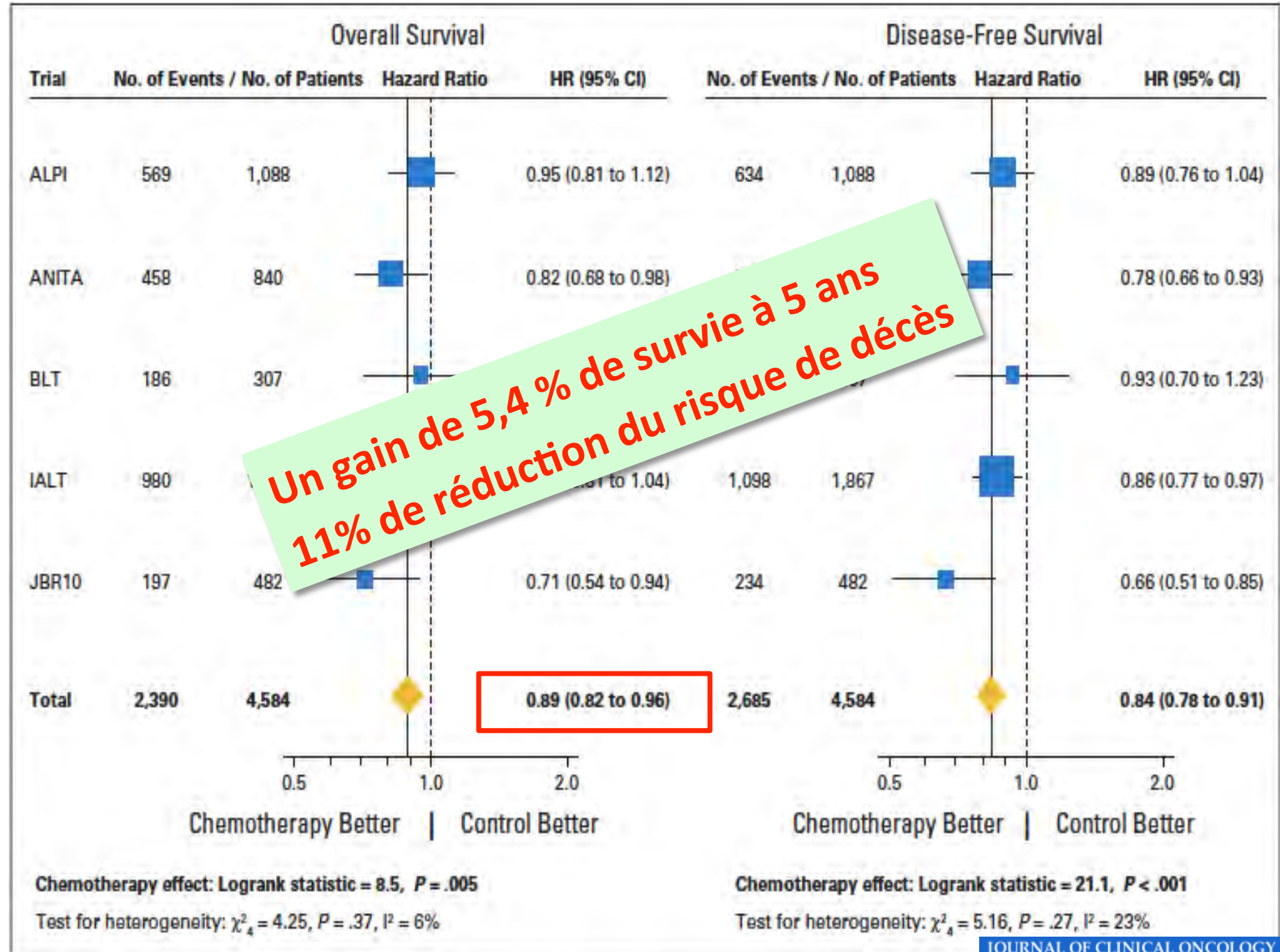
* dont 74 avec résection incomplète ou CT neo-adjuvante

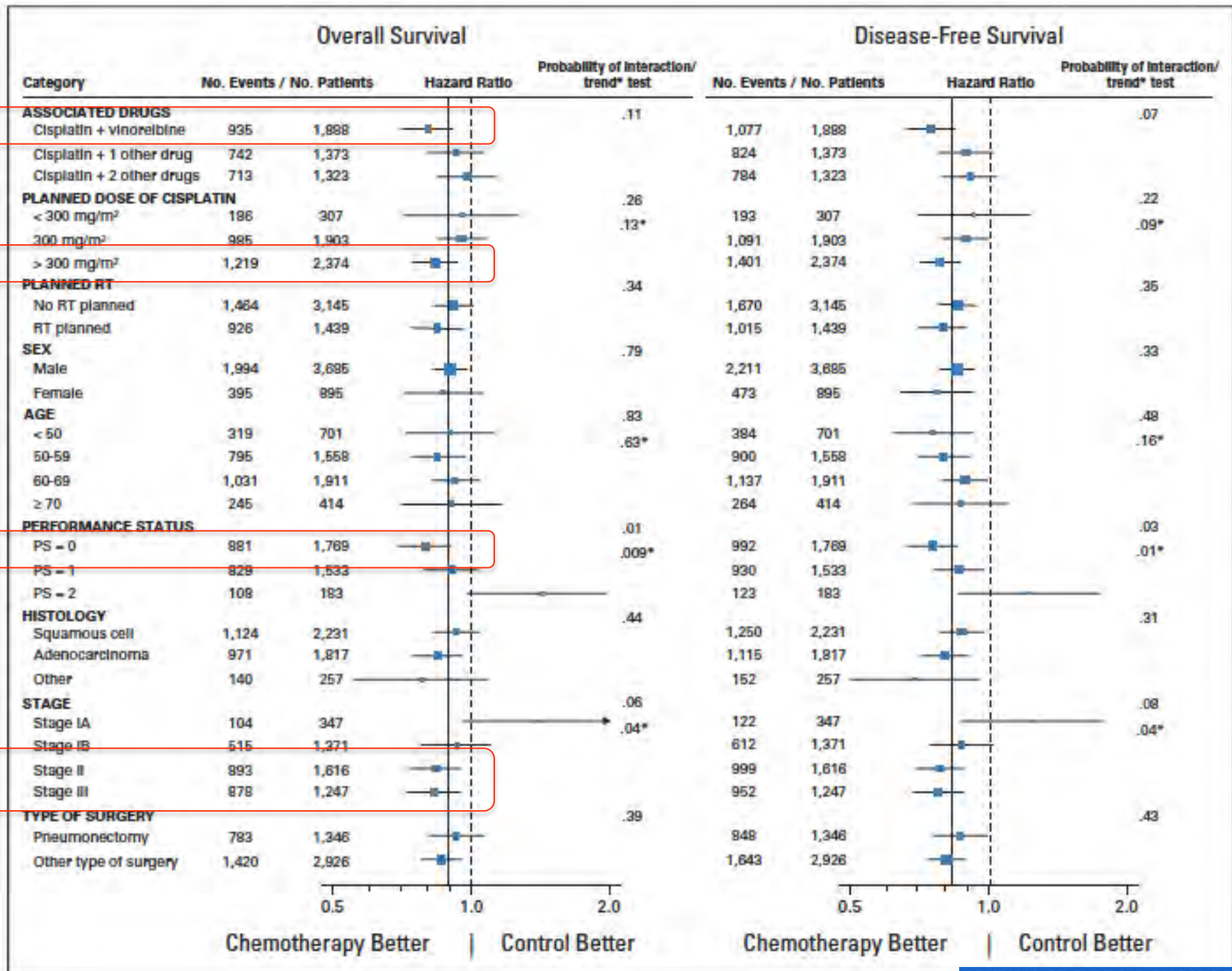
Keller SM N Engl J Med 2000; 343:1217-1222; Waller et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:173-82; Scagliotti G et al. JNCI 2005;95: 1453-61; IALT N Engl J Med 2004; 350:351-60; Hotta K. et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3860-67; Winton T. et al. N Engl J Med 2005; 352:2589-97; Strauss GM et al. J Clin Oncol 2008;26:5043-51; Douillard JY et al. 2006; Lancet Oncol. ; 7:719-27;

Essais	N	Stades	Décès tox (%)	Médiane de survie (mois)		% Survie à 5 ans		p
				Contrôle	Expérim	Contrôle	Expérim	
Intergroupe 0115	488	II,IIIA	-	37,9	38,8	33	39	0,56
Big Lung Trial	381	I, II, IIIA	-	24,7	27	-	-	ns
ALPI-EORTC	1209	I,II,IIIA	10	48	55,2	-	-	0,58
							↗4,1%	
IALT	1867	I, II, IIIA	7 (0,8)	44,4	50,8	40,4	44,5	<0,03
UFT	999	ADC I	0			85	88	0,04
							↗15%	
Intergroupe JBR 10	482	IB, II	2 (0,8)	73	94	54	69	0,009
CALGB 9633	344	IB	0	78	95	57	59	0,37
							↗8,6%	
ANITA 1	840	IB, II, IIIA	7 (2)	43,7	65,7	42,6	51,2	0,017

Méta-analyse du LACE Collaborative Group

Pignon, J.-P. et al. J Clin Oncol 2008; 26:3552-3559





Méta-analyse LACE (3)

	N décès / N entrés	HR [95% CI]
Stade IA	102 / 347	1.41 [0.96;2.09]
Stade IB	509 / 1371	0.92 [0.78;1.10]
Stade II	880 / 1616	0.83 [0.73;0.95]
Stade III	865 / 1247	0.83 [0.73;0.95]

Actualisation de la Méta-analyse sur la chimio adjuvante la plus récente:

Burdett S, Pignon JP et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 2;(3):CD011430.

doi: 10.1002/14651858.CD011430.

34 essais, 8447 patients, pas de données sur la taille

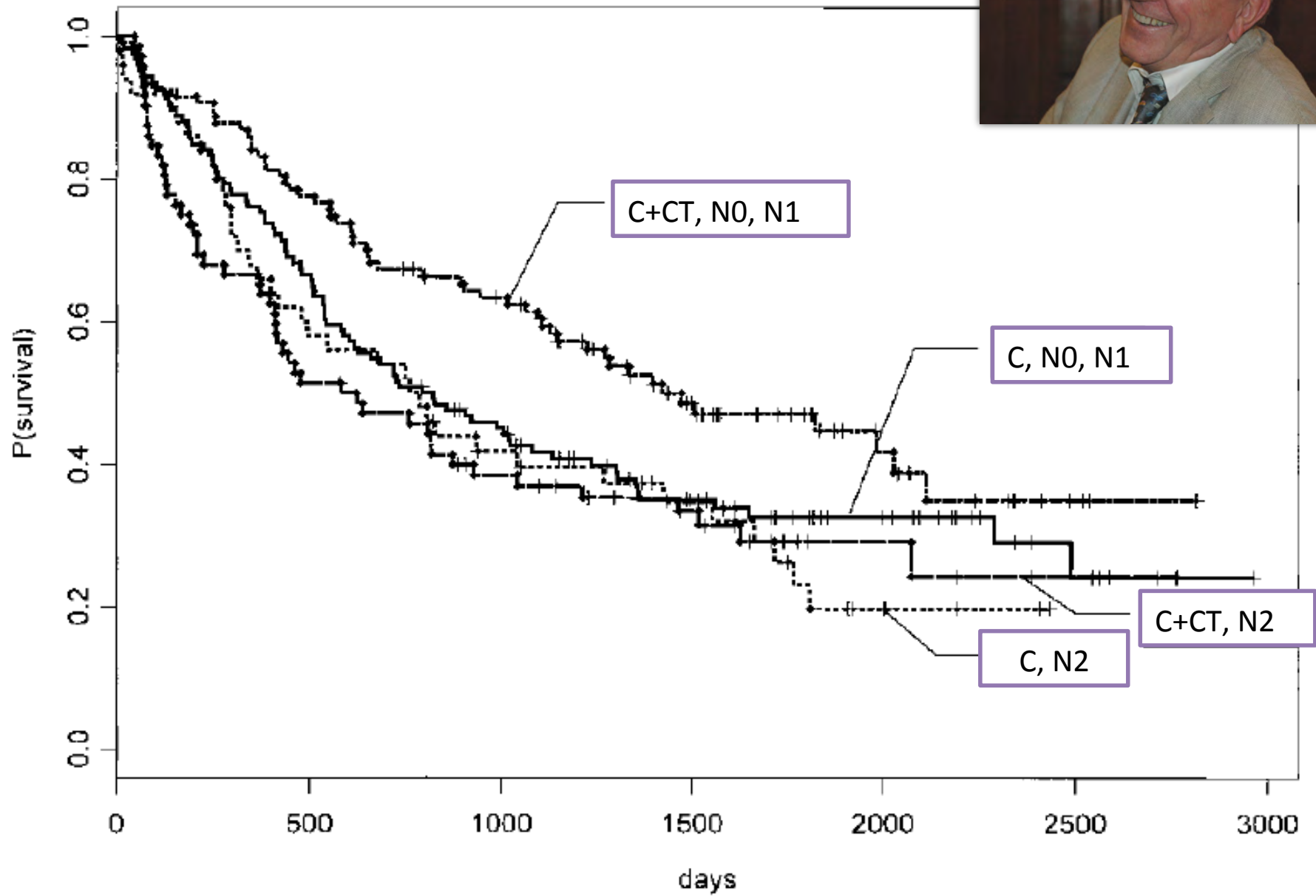
Chimiothérapie Néoadjuvante

Les essais « modernes » de traitement néoadjuvant

Auteur	Nom	N	Stades	Question Posée	Référence
Depierre	MIP 91	355	IB, II, IIIA	CT préop ?	J Clin Oncol 2002;20:247ñ253
Gilligan	MRCLU22	519	I-III	CT préop ?	Lancet 2007; 369: 1929-1937
Scagliotti *	ChEST	236	IB, II, IIIA	CT préop ?	J Clin Oncol 2012; 30:172-8
Pisters *	SWOG 9900	354	IB, II, IIIA	CT préop ?	J Clin Oncol 2010; 28: 1843-9.
Sorensen *	Scandinavian phase III	44	IB, II, IIIA	CT préop ?	ASCO 2005 #7146
Felip	NATCH	623	IB, II, IIIA	Chirurgie vs. CT préop vs. post op	J Clin Oncol 2010; 28: 3138-45.
Depierre/ Westeel	IFCT 0002	528	I, II	CT préop vs.pré et post op	Eur J Cancer 2013; 49: 2654-64.
Gottfried	-	156	IIB, III	CT post op après pré-op	J Thorac Oncol 2008; 3: 152-157
Albain	RTOG 9309	396	IIIA-N2	Chirurgie ?	Lancet 2009; 374: 379-86
Van Meerbeck	EORTC-LCG	579	IIIA-N2	Chirurgie ?	J Natl Cancer Inst 2007; 99: 442-450

* Clos prématurément

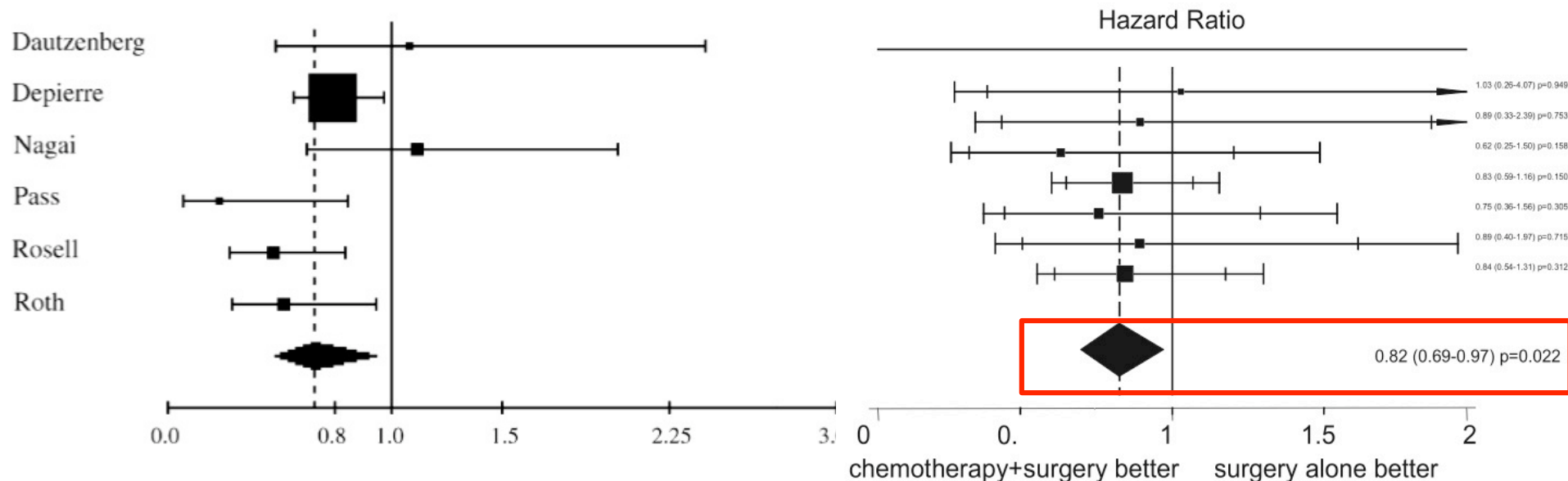
MIP 91



Méta-analyses de chimiothérapie péri-opératoire

Auteur	Année	N essais	N patients	HR	CI
Méta-analyses de CT néo-adjuvante réalisées à partir des essais					
Berghmans	2005	6	590	0,66	(0,48-0,93)
Burdett	2006	7	988	0,82	(0,69-0,97)
Song	2010	13	3224	0,84	(0,77-0,92)
Méta-analyse de CT néo-adjuvante sur données individuelles					
NSCLC meta-analysis group	2014	15	2385	0,87	0,78–0,96
Méta-analyse de CT adjuvante sur données individuelles					
LACE	2008	5	4584	0,89	0,82-0,96

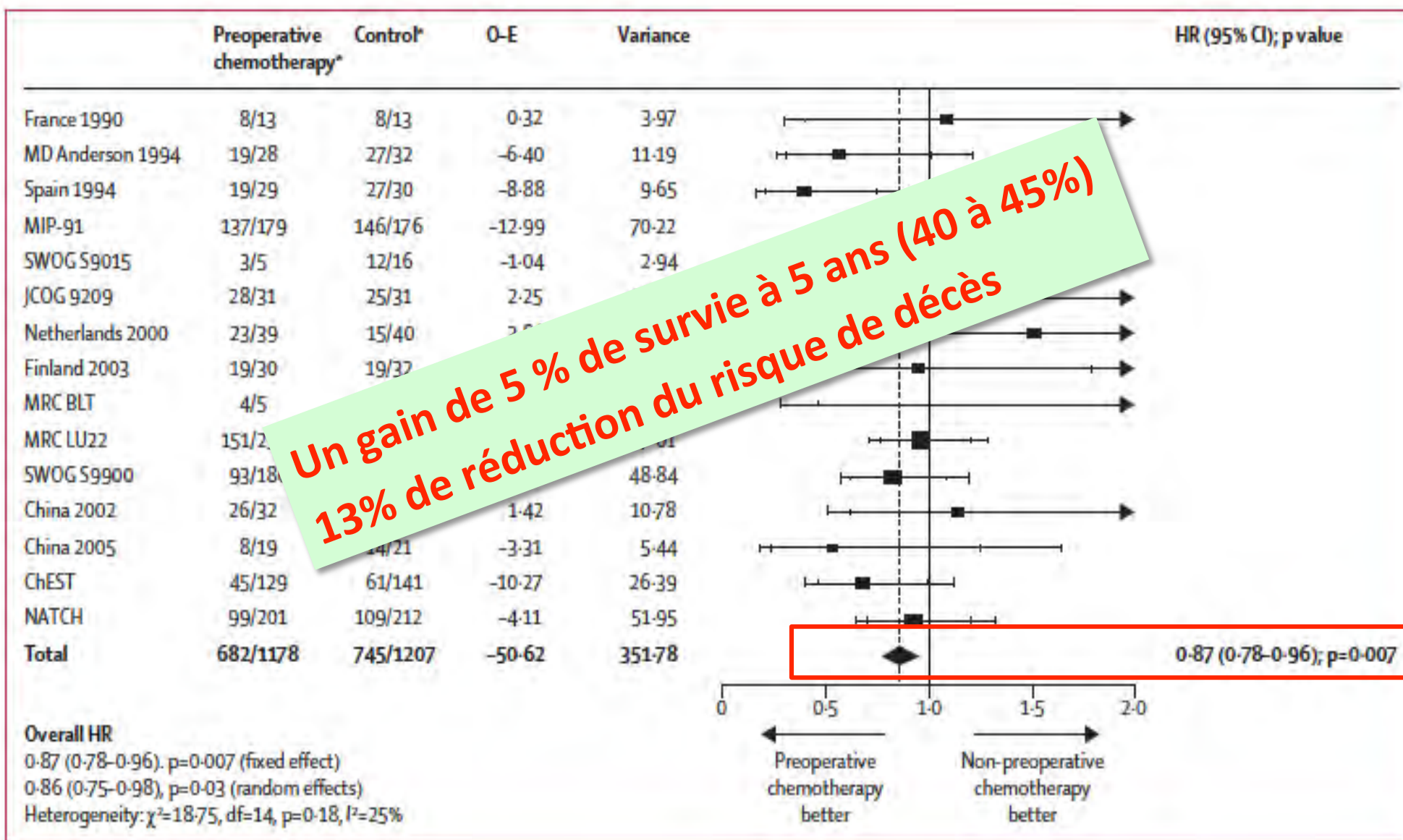
Méta-analyses des études randomisées de phase III de CT néo-adjuvante



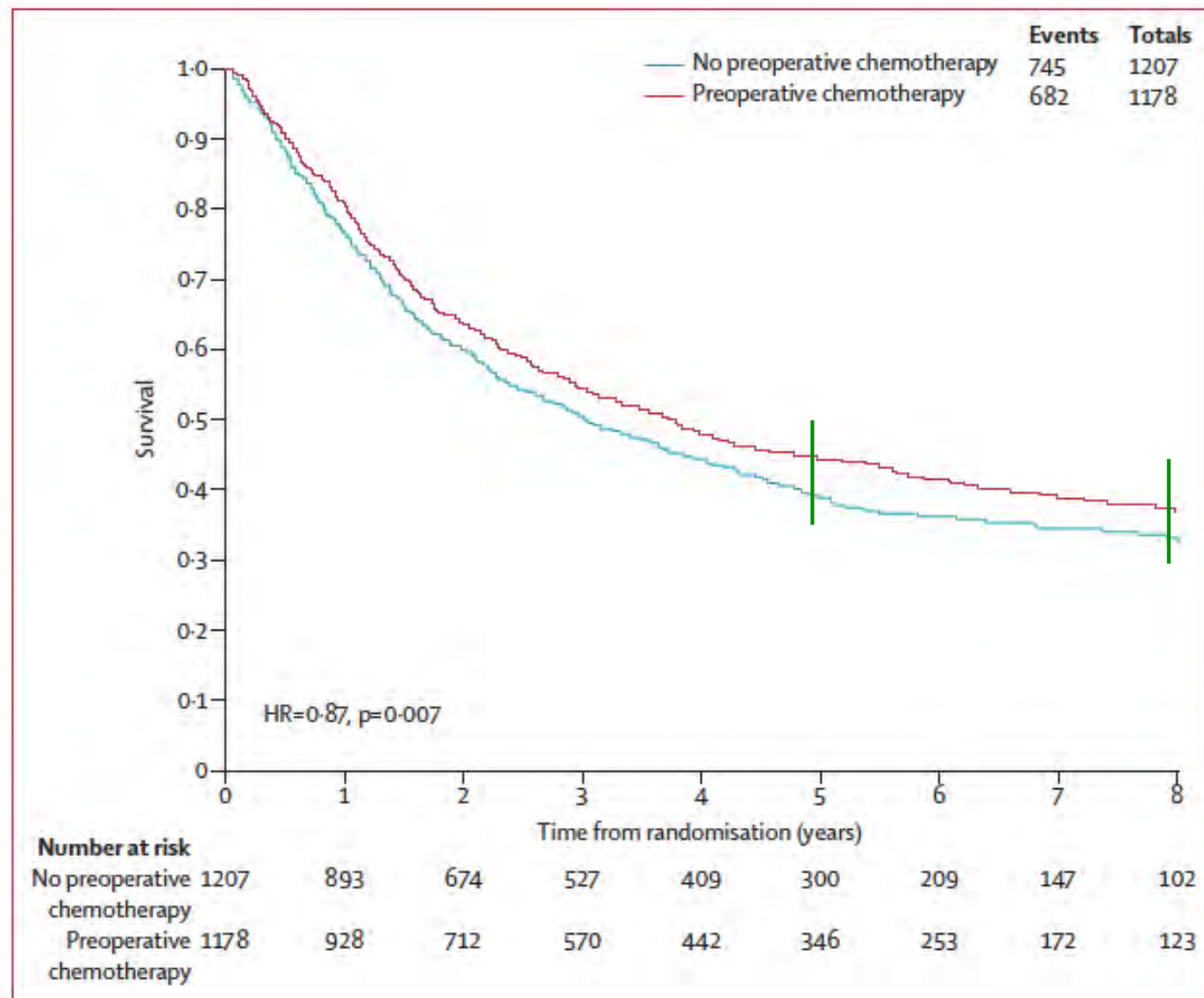
Study or Subgroup	NC		SUR		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio		Year	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI			
Roth	19	28	27	32	-6.38	11.15	4.1%	0.56	[0.31, 1.01]	1998		
Rosell	25	30	30	30	-9.38	13.64	5.0%	0.50	[0.30, 0.85]	1999		
Zhou	206	314	235	310	-12.24	89.77	33.0%	0.87	[0.71, 1.07]	2001		
Depierre	51	72	40	50	0.89	22.42	8.2%	1.04	[0.69, 1.57]	2002		
JCOG	28	31	24	31	2.26	12.92	4.7%	1.19	[0.69, 2.05]	2003		
Liao	32	37	24	28	4.144	15.31	5.6%	1.31	[0.79, 2.16]	2003		
Li	59	77	47	60	-10.03	26.2	9.6%	0.68	[0.46, 1.00]	2003		
Yao	154	234	171	222	-15.19	81.03	29.7%	0.83	[0.67, 1.03]	2004		
Total (95% CI)		823		763			100.0%	0.84	[0.75, 0.95]			
Total events	574		598									
Heterogeneity: Chi ² = 12.27, df = 7 (P = 0.09); I ² = 43%												
Test for overall effect: Z = 2.78 (P = 0.005)												

Favours experimental Favours control

Méta-analyse sur données individuelles



Méta-analyses sur données individuelles (2)



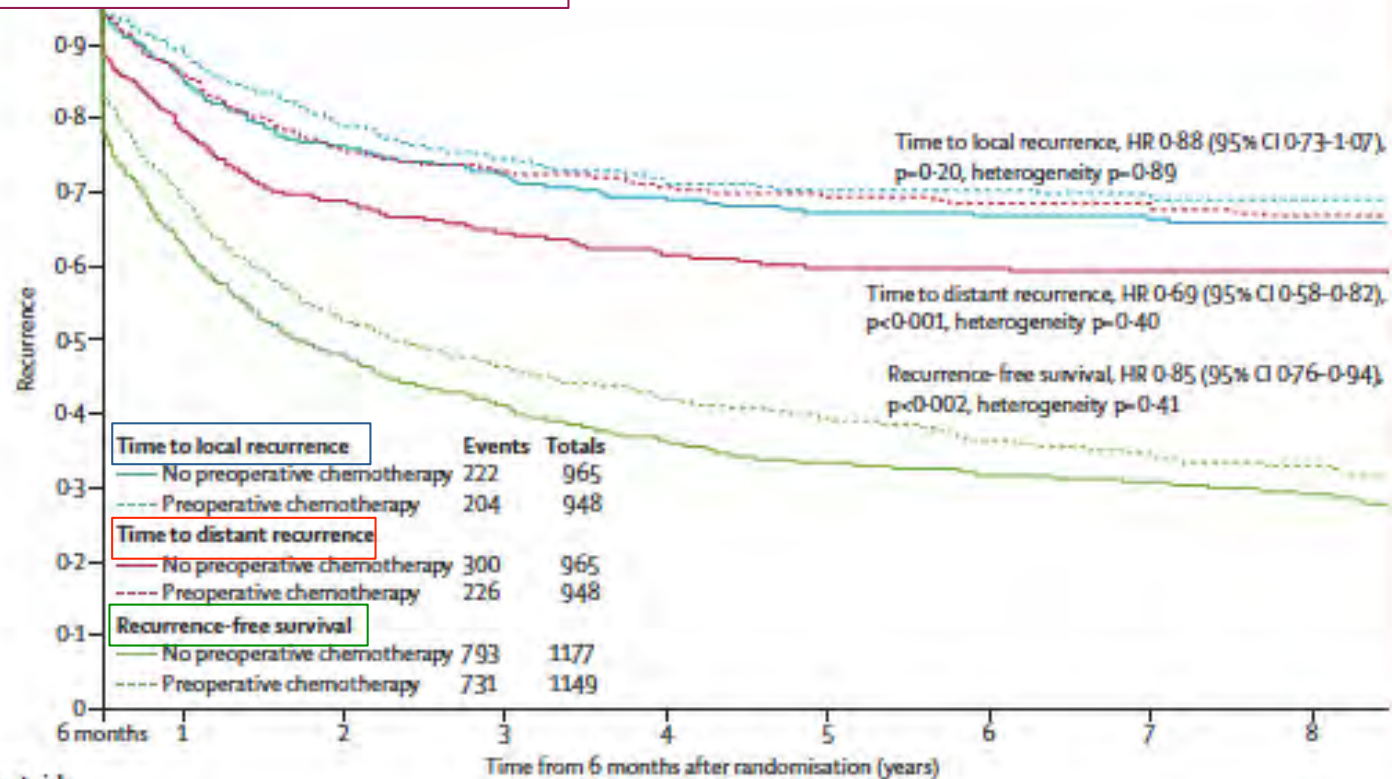
NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, *Lancet* 2014; 382: 1561-71

Méta-analyses sur données individuelles (3)

Différences significatives en termes

- de temps jusqu'à récidive à distance
- de survie sans progression

mais pas en terme de temps jusqu'à récidive locale



	Number at risk									
		6 months	1	2	3	4	5	6	7	8
Time to local recurrence										
No preoperative chemotherapy	965	594	422	334	265	212	157	128	93	
Preoperative chemotherapy	948	628	459	387	317	269	197	147	114	
Time to distant recurrence										
No preoperative chemotherapy	965	569	420	342	268	214	158	128	94	
Preoperative chemotherapy	948	617	462	391	319	269	196	148	114	
Recurrence-free survival										
No preoperative chemotherapy	1177	710	518	418	321	250	181	131	91	
Preoperative chemotherapy	1149	771	572	474	379	305	222	156	112	

Valeur pronostique de la pRC (1)

Analyse poolée des essais MIP91 et IFCT-0002

	Ensemble des malades	pRC	p
N (%)	492	41 (8,3)	
Nombre de décès (%)	217 (48,1)	10 (24,4)*	
Pourcentage de survie à 5 ans	55,8	80	0,0007
Pourcentage de DFS à 5 ans	44,8	80,1	<0,0001
Récidive	195 (39.6%)	2 (4,9)	
Second cancer	47 (10,4)	6 (14,6)	

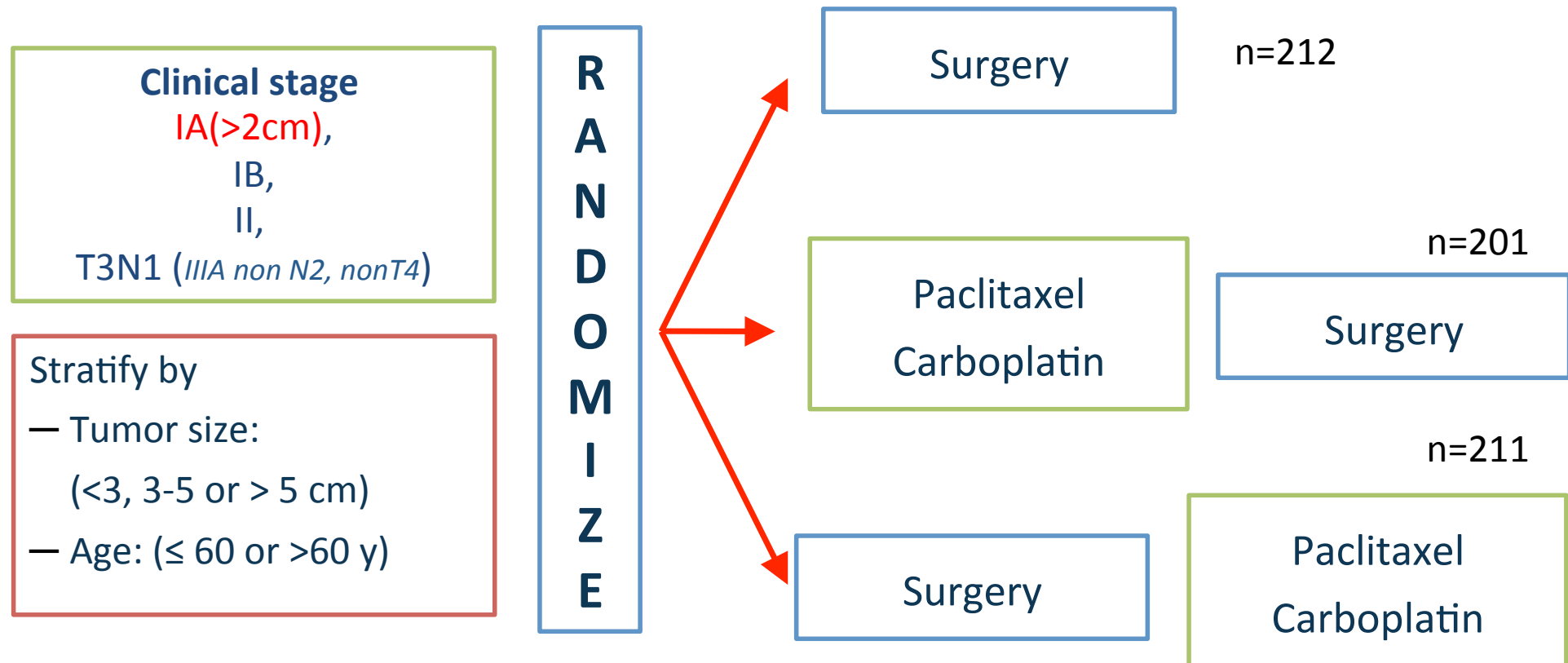
* 2 par le cancer primitif

Pourcentage de cellules tumorales résiduelles et risque de décès

Pourcentage de cellules (%)	HR de décès
1-10	1.00
11-30	2.51 (95% CI 0.91–6.96)
31-50	3.39 (95% CI 1–40-8.22)
51-70	4.57 (95% CI 1.98–10.52)
71-100	4.78 (95% CI 2.06–11.11)

Adjuvant vs. Néo-adjuvant

Pré ou post-opératoire: NATCH trial ?



- Paclitaxel 200 mg/m² /3h + Carboplatin AUC=6 q3wk for a total of 3 cycles
- Post-op thoracic RT allowed for p-N2 disease

Primary Endpoint= 5-years DFS from 30 to 45%

Pré ou post-opératoire (2) ?

	NEO-ADJ	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%

	NEO-ADJ	ADJ	chir
Compliance / 3 cures	90%	66%	na
RO	53%	na	na
Récidive	5%	na	na
pT0N0	10%	na	na
p≥IIIN2	19%	23%	29%

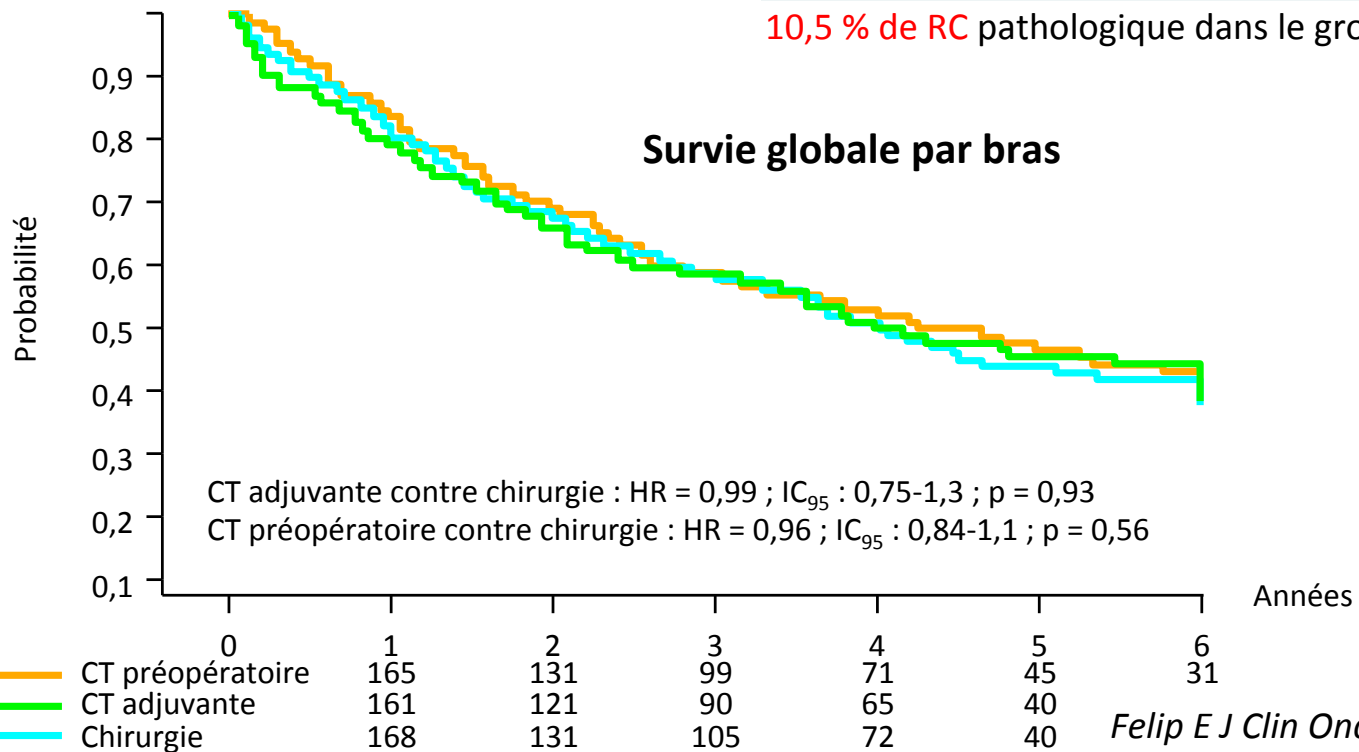
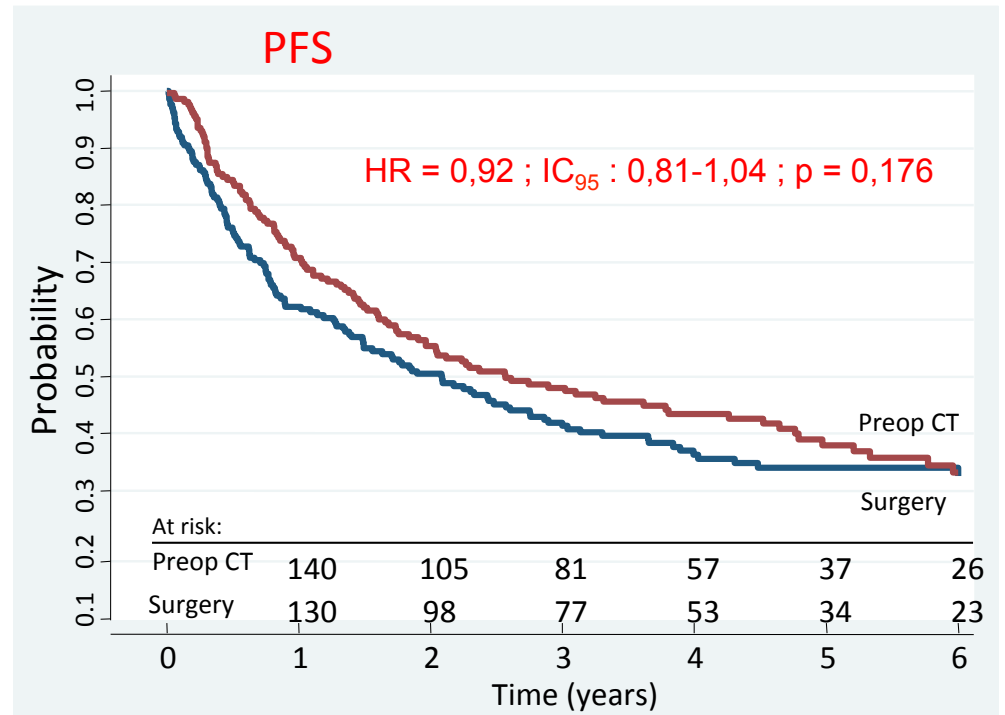
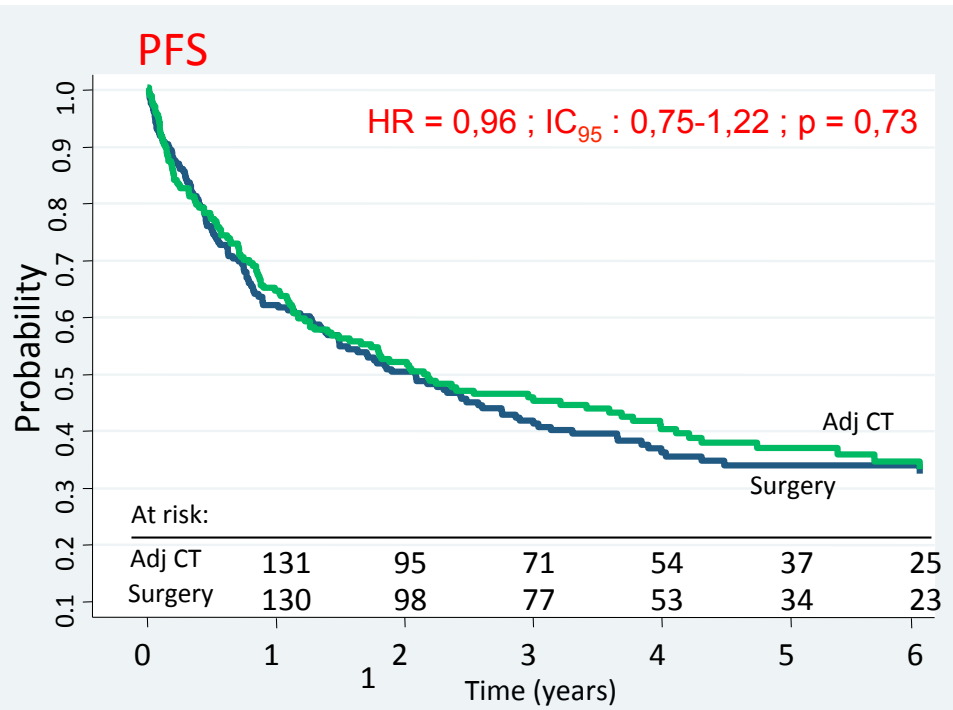
Pré ou post-opératoire (3) ?

	Preoperative CT		Surgery	Postoperative CT
Median DFS (mo)	31.5%	↗6,4 mo	25.1	26 %
		↗5,5 mo		
5-Year DFS	38.3 %	+4,2%	34.1 %	36.6 %
Median OS (mo)	55,2	↗7,6 mo	48,8	50,3
		↗5,1 mo		
5-Year OS	46.9 %		44 %	45.9 %
T1T3-N1 5-Year OS	41.3 %	+ 6,8%	34.5 %	36.6 %

97 % of patients started chemotherapy in preoperative arm (53,3 % ORR)

66,2% of patients started chemotherapy in preoperative arm

Pas de différence de mortalité post-op



Parlons de ce qui occupe nos RCP !

*« le pTNM 2016 n'est plus le
même que le pTNM 2008 »*

RCP d'oncologie thoracique Paris-Diderot:

Bichat: mardi 16h30-19h30 (hebdo)

Louis Mourier: mercredi 13h-14h30 (1/15j)

St-Louis: jeudi 12h-14h (hebdo)



Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Les 11 questions fréquentes en RCP



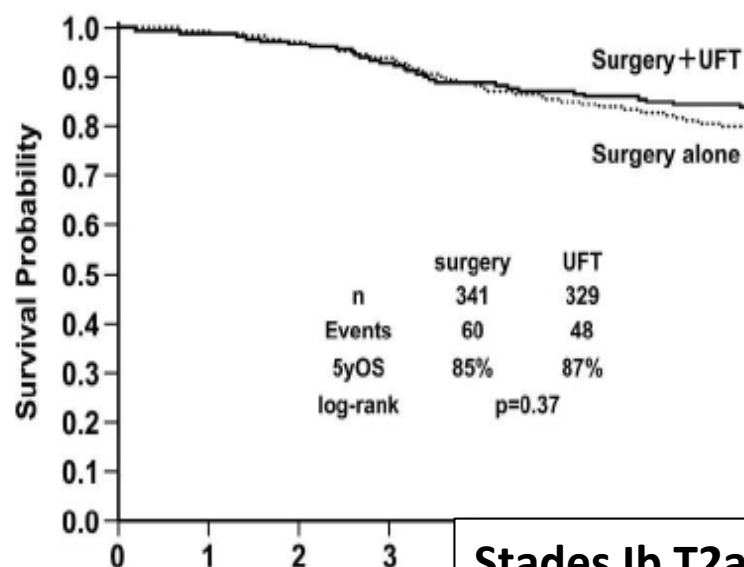
- 1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?**
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Méta-analyses UFT: pro-drogue orale 400 mg/j

2 méta-analyses sur données individuelles de 2000 patients Japonais (à 97% N0) inclus dans 7 essais randomisés comparant l'observation à traitement adjuvant par UFT (Tegafur-Uracile)

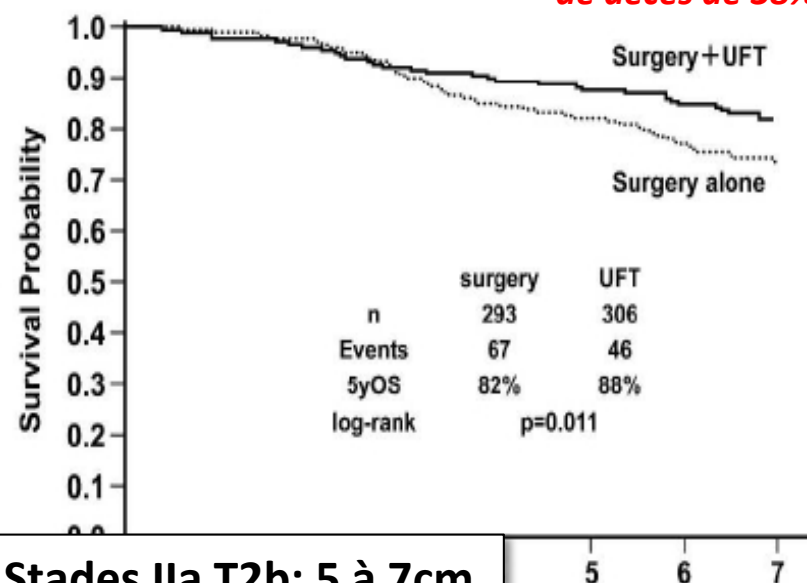
Stades Ia: T1a < 2cm et T1b: 2 à 3 cm

A T1a (Tumor size ≤ 2 cm)

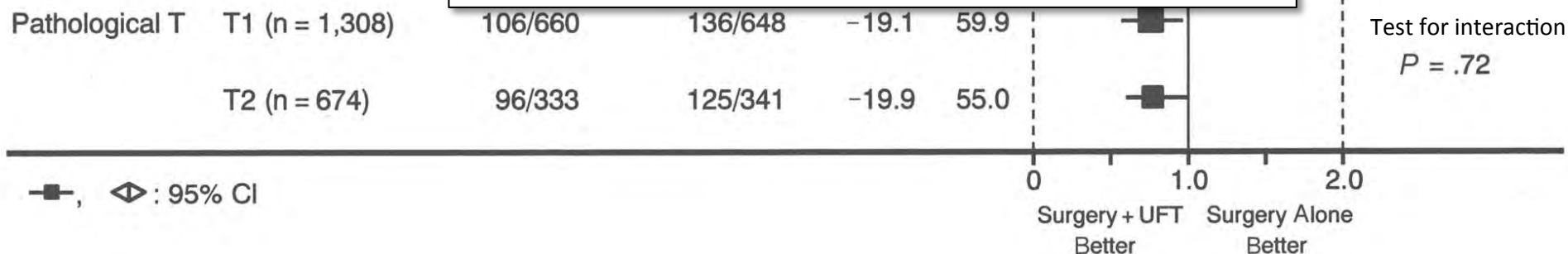


B T1b (Tumor size 2cm < ≤ 3 cm)

Diminution du risque de décès de 38%



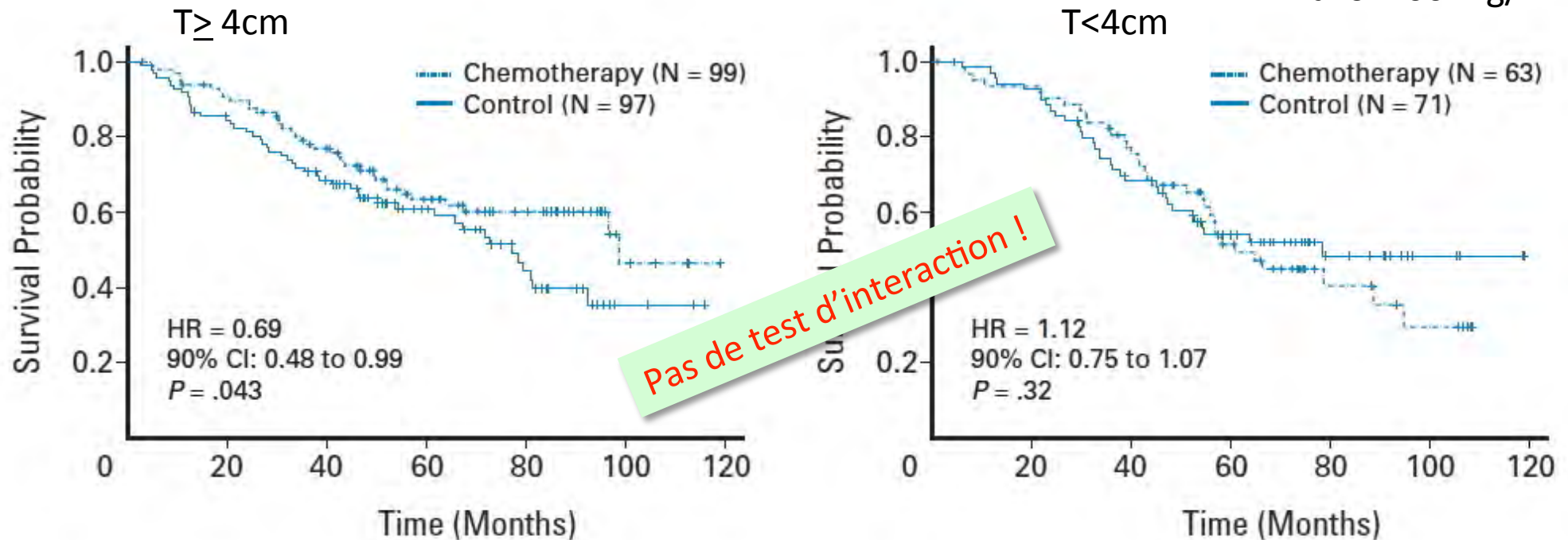
Stades Ib T2a: 3 à 5 cm ; Stades IIa T2b: 5 à 7cm



Les petites tumeurs T2N0 (IB): Essai CALGB 9633

Strauss GM et al. *J Clin Oncol* 2008; 26(31):5043-51

Carbo AUC=6
Taxol 200 mg/m²



Prognostic Factors for Survival of Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer Patients

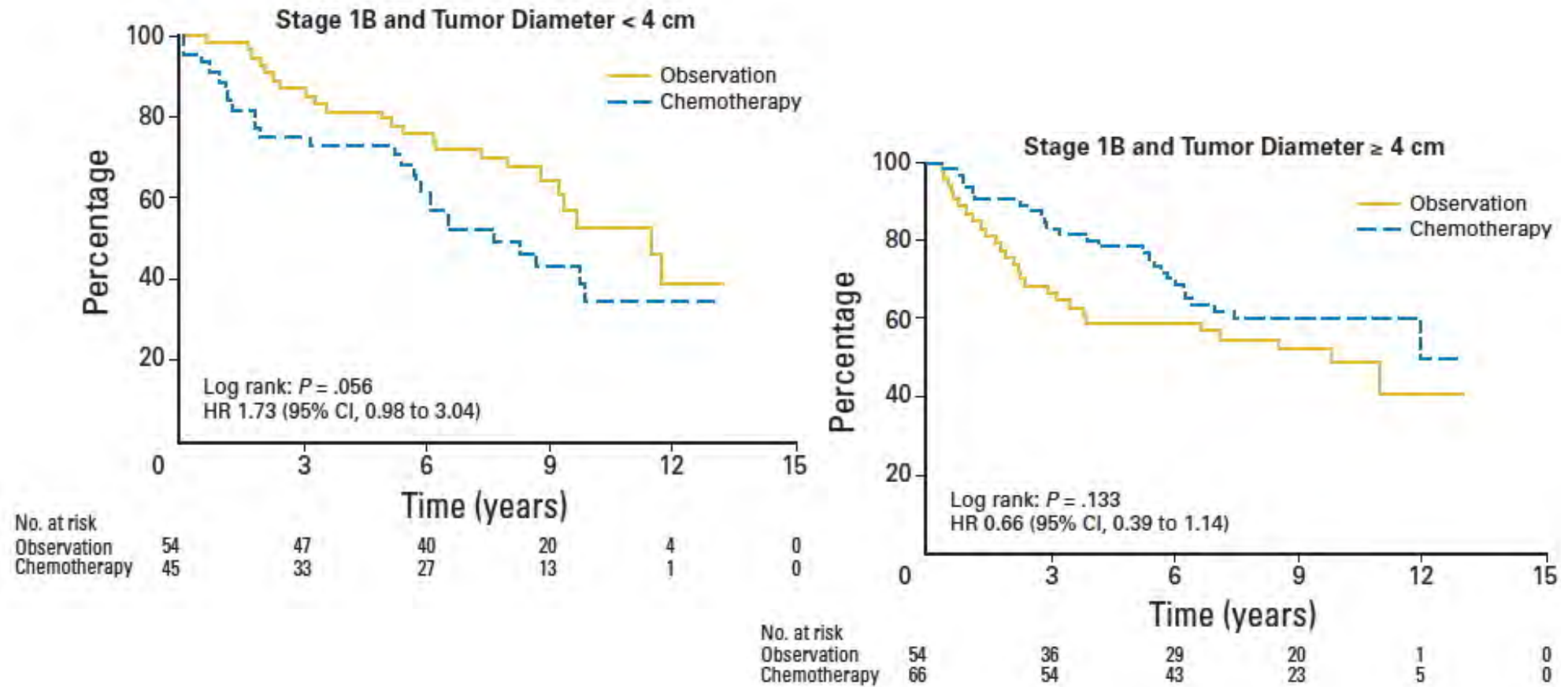
A Population-based Analysis of 19,702 Stage I Patients in the California Cancer Registry From 1989 to 2003

Ou SH et al. Cancer 2007;110(7):1532-41.

T_≥4 cm vs. T < 4cm: HR=1,23 95%IC(1,15-1,30), p<0,0001

7% de différence de survie à 10 ans de 19,6 à 26,6%

JBR10 – survie par T chez les IB-N0



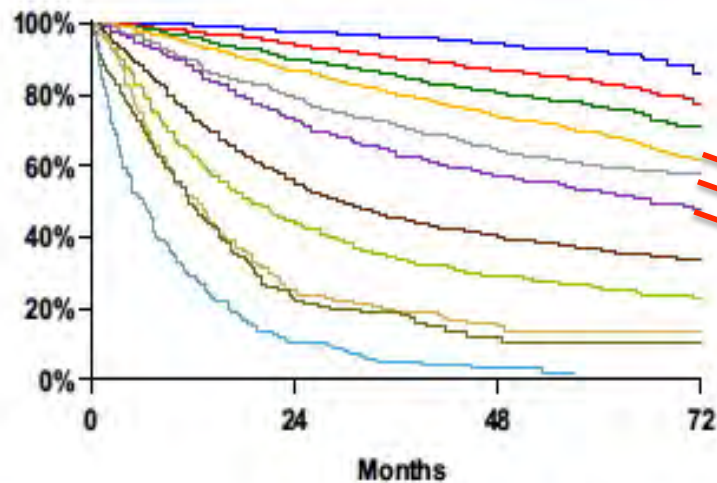
Test d'interaction $p=0.022$

La taille de 4cm est bien prédictive de la survie sous chimio adjuvante

Propositions de l'IASLC de 8^{ème} classification TNM

Descriptors and T and M categories in the seventh edition and as proposed for the eighth edition³

Modifications du T1/T2



Proposed T/M	N categories			
	N0	N1	N2	N3
T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2a > 3-4 cm	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2b > 4-5 cm	IIA (IB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T3 > 5-7 cm	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%

as proposed for the eighth edition are in bold, and the stage in the seventh edition is

Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
- 2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?**
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Le principal problème de la chimio adjuvante : la compliance

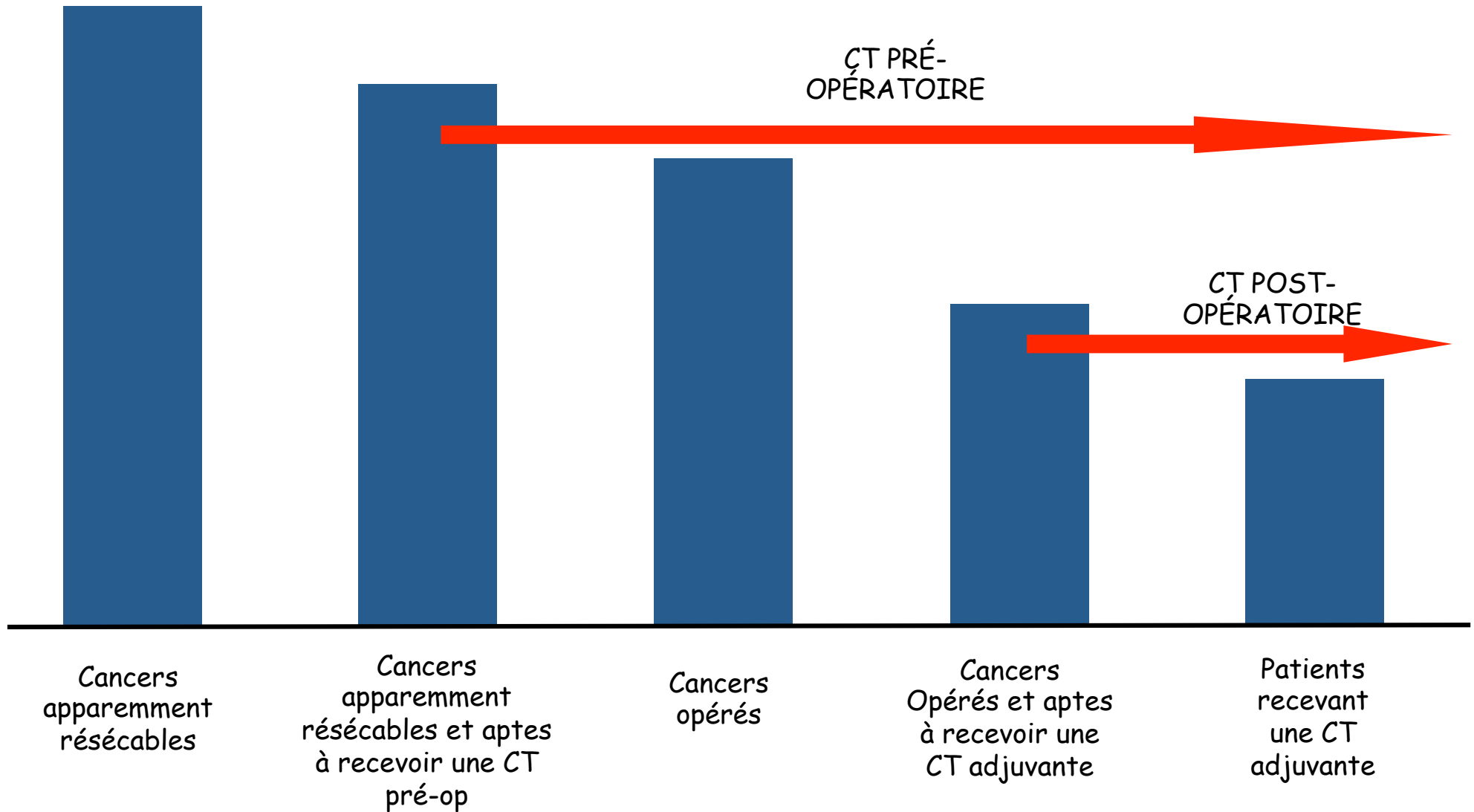
Sur les 25 années d'essais cliniques, la capacité à délivrer la chimio adjuvante prévue a été aléatoire

LCSG 801	(CAP x 4)	=	53%
JCOG 8601	(C Vd x 3)	=	68%
ALPI	(MVdP x 3)	=	69%
BLT	(cisP X x 3)	=	64% ont eu les 3 cures prévues
IALT	(cisP X x 2-4)	=	74% on reçu au minimum 240 mg/ m ²
NCIC JBR10	(cis Nav x 4)	=	50%
CALGB 9633	(cbda-pac x 4)	=	85% (55% dose prévue)
ANITA	(cis Nav x 4)	=	% médian de la dose prévue: cis 76%, Nav 56%

Ainsi, le bénéfice de survie de la CT adjuvante est obtenu pour 2/3 de patients traités seulement (1/3 n'en profite donc pas) alors que le bénéfice de la chimio néo-adjuvante est valable pour 90% des patients

d'après Elisabeth Quoix, IASLC 2009

Combien de patients reçoivent réellement la chimiothérapie adjuvante ? (d'après les essais et les études registres)



D'après B. Milleron 2014

Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial

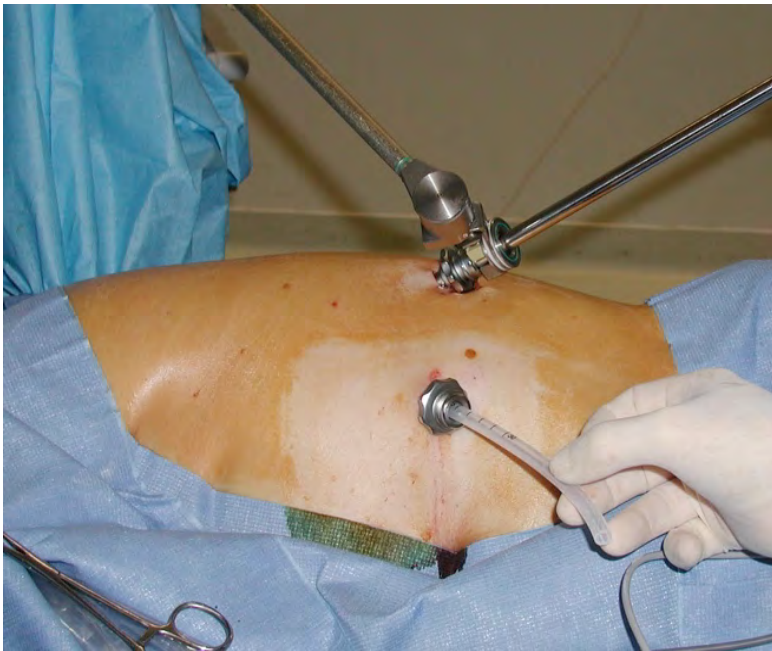
Lancet Oncol **2016 Jun**;17(6):836-44.

n= 103x 2

Morten Bendixen, Ole Dan Jørgensen, Christian Kronborg, Claus Andersen, Peter Bjørn Licht

Interpretation VATS is associated with less postoperative pain and better quality of life than is anterolateral thoracotomy for the first year after surgery, suggesting that VATS should be the preferred surgical approach for lobectomy in stage I non-small-cell lung cancer.

La VATS aiderait-elle à la compliance de la chimiothérapie adjuvante ?



D. Gossot, IMM

- ⇒ La VATS diminue la durée de séjour de 2 jours en moy.
- ⇒ La VATS diminue:
 - l'incidence des atélectasies
 - l'incidence des pneumopathies post-opératoires
 - le % de ventilation post-op>48h
 - le % infections de cicatrice
 - le taux global de complications post-op
 - la mortalité hospitalière de moitié

Falcoz PE et al. Eur J Cardio-Thorac Surg **2016**; 49: 602–609

1,4% de mortalité hospitalière (43/3076)

5,5% de taux de conversion

Decaluwe H et al. Eur J Cardiothorac Surg. **2015**;48:588-98

Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy[†]

Ricard Ramos^a, Philippe Girard^a, Cristina Masuet^a, Pierre Validire^b and Dominique Gossot^{a,*}

Eur J Cardiothorac Surg **2012**; 41: 1342-48

Thoracoscopic Lobectomy Produces Long-Term Survival Similar to That with Open Lobectomy in Cases of Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Propensity-Matched Analysis Using a Population-Based Cancer Registry

Wang B-Y et al. JTO **2016**, 11: 1326-34

- Registre de Taiwan: **5222** patients opérés de 2004 à 2010
3058 (58,6%) par lobectomie classique
2164 par lobectomie en vidéo-chir
- Appariement et analyse par score de propension pour éviter les biais de sélection
- Score découlant de l'analyse multivariée (incluant T, stade, CT adjuvante, histo, Charlson, localisation lobaire, radiothérapie, durée de séjour, mortalité post-opératoire)

Overall Survival	Open-lung	Thoracoscopy
1-year	93,4%	94,1%
3-year	79,3%	80,9%
5-year	65,5%	68,7

Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
- 3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?**
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

La résection R1 revêt-elle une valeur prédictive de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante ?

Données du **Registre Nord-Américain U.S. National Cancer Data Base**.

- L'envahissement histologique R1 des marges de résection concerne **4,7%** des résections chirurgicales aux USA (n=5334 de 2004 à 2011)
 - **L'impact pronostique défavorable fort :**
 - ✓ Survie à 5 ans = 33,8% vs. 58,5%, tous stades confondus
 - ✓ Survie pT1 en R1 = pT3 R0 !
 - **Impact prédictif ++++**
 - ✓ CT adjuvante chez 50,6%
 - ✓ HR décès = 0,6 pour les stades I vs. observation (p=0,008)
 - ✓ HR décès = 0,55 pour les stades II vs. observation (p< 0,01)
 - ✓ HR décès = 0,25 pour les stades IIIA vs. observation (p< 0,001)
- ★ La radiothérapie des R1 est délétère pour les stades I en R1, et n'a pas d'effet sur les II et IIIA !!

Les 11 questions fréquentes en RCP

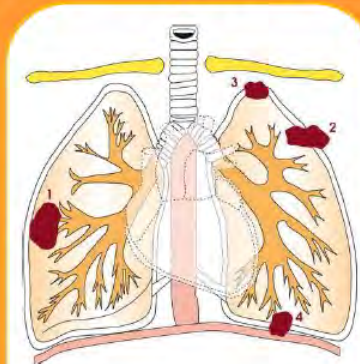
1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
- 4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?**
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Dans la dernière classification TNM 2009, la présence de plusieurs nodules dans le même lobe définit une nouvelle catégorie de T3

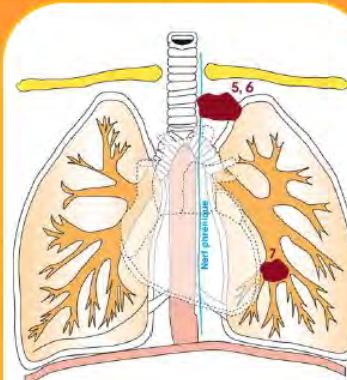
T3

TUMEUR PRIMITIVE T3

- ◆ Tumeur > 7 cm (1)
- Ou ◆ Envahissant directement une des structures suivantes:



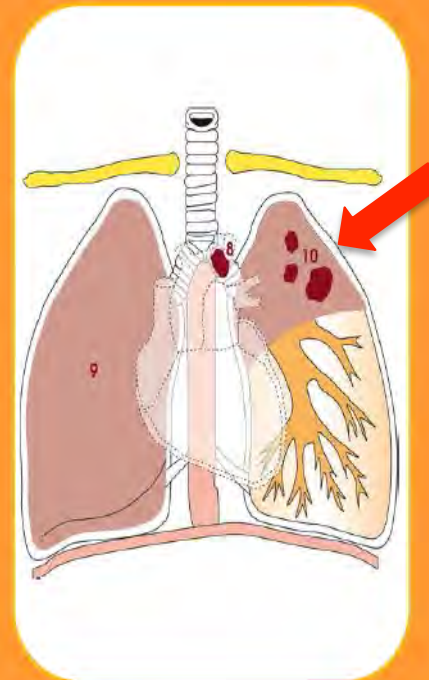
- la paroi thoracique (2)
(incluant les tumeurs de sulcus supérieur) (3)
- le diaphragme (4)



- le nerf phrénique (5)
- la plèvre médiastinale (6)
- le péricarde pariétal (7)

T3

TUMEUR PRIMITIVE T3



Ou ◆ Tumeur de la bronche principale située à moins de 2 cm de la carène mais sans l'atteindre (8)

Ou ◆ Tumeur associée à une atelectasie ou une pneumopathie obstructive concernant la totalité du poumon (9)

Ou ◆ Nodule tumoral distinct dans le même lobe (unique ou multiple) (10)

=> Données du Registre Nord-Américain U.S. National Cancer Data Base

- **1013** patients T3 par au moins deux nodules dans le même lobe de 2010 à 2012
- 56% ont reçu de la chimio adjuvante
- Gain significatif de survie de **11% à 3 ans** de 59 à 10% ($p < 0,001$)
- **HR ajusté de 0,65** ($p < 0,0001$)

Salazar MC et al. *J Thorac Oncol* 2016; doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.009.

Les 12 questions fréquentes en RCP

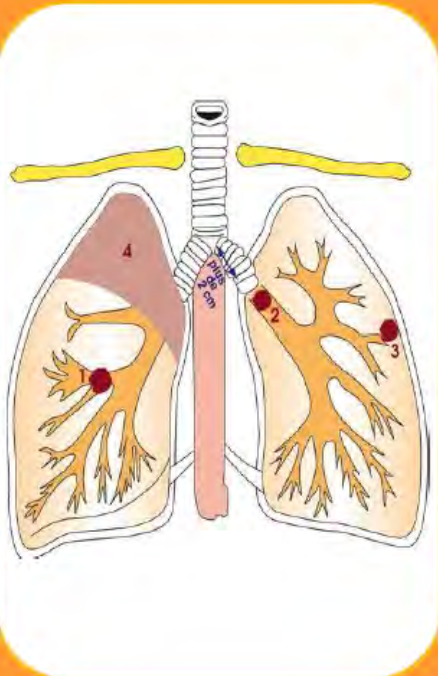


1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. **Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2**
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

L'envahissement de la plèvre viscérale dans 10% des CBP opérés est un facteur de mauvais pronostic

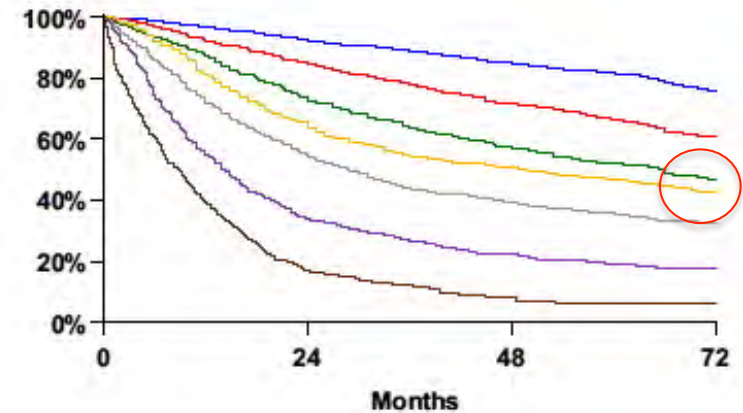
T2

TUMEUR PRIMITIVE T2



♦ Tumeur > 3 cm et ≤ 7cm (1) dans sa plus grande dimension
Ou ♦ Tumeur avec l'une des caractéristiques suivantes (les tumeurs T2 avec ces caractéristiques sont classées T2a si ≤ 5 cm):

- atteinte de la bronche principale à 2 cm ou plus de la carène (2)
- extension à la plèvre viscérale (3)
- associée à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare mais ne concernant pas l'ensemble du poumon (4)



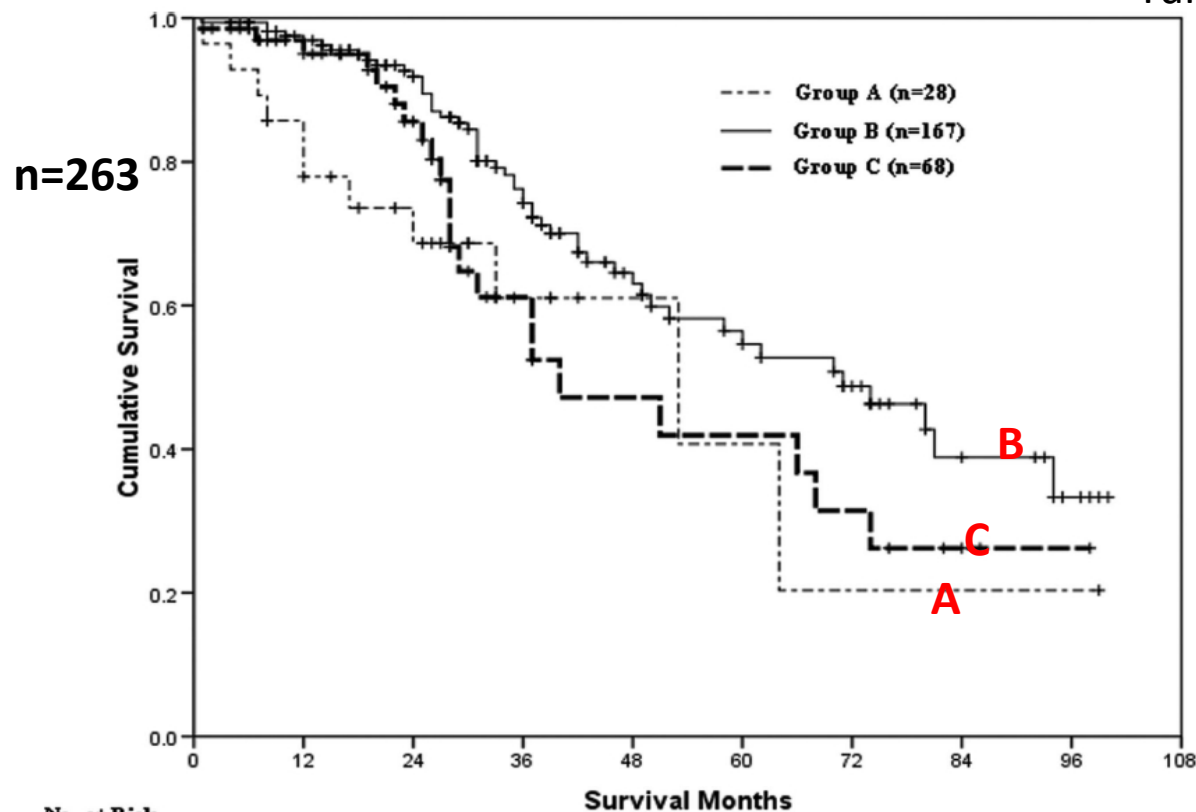
7 th Ed.	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA	1119 / 6303	NR	93%	82%
IB	768 / 2492	NR	85%	66%
IIA	424 / 1008	66.0	74%	52%
IIIB	382 / 824	49.0	64%	47%
IIIA	2139 / 3344	29.0	55%	36%
IIIB	2101 / 2624	14.1	34%	19%
IV	664 / 882	8.8	17%	6%

Et classe la tumeur T2 si <7 cm

- PL0: tumeur sous-pleurale (au contact) n'envahissant pas la *lamina elastica*
- PL1: franchissement de la *lamina elastica*
- PL2: envahissement tumoral de la surface pleurale
- PL3: envahissement de la plèvre pariétale => T3

Peripheral Direct Adjacent Lobe Invasion Non-small Cell Lung Cancer Has a Similar Survival to That of Parietal Pleural Invasion T3 Disease

Yang H-X et al. JTO 2009; 4: 1342-46



Tous NO R0

Groupe A: tumeur périph avec invasion directe du lobe adjacent (n=28)

Groupe B: tumeur périph avec invasion directe de la plèvre viscérale du même lobe (T2, PL2) (n=167)

Groupe C: invasion plèvre pariétale (T3, PL3) (n=68)

No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Group A	28	20	14	6	3	2	1	1	1
Group B	167	150	117	76	41	30	22	10	4
Group C	68	50	33	14	9	8	6	3	1

Le franchissement de la scissure équivaut en terme pronostique à un T3 plèvre pariétale (stade IIB N0, ou IIIA si N1: 7th TNM 2009)

Les 12 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
- 6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?**
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

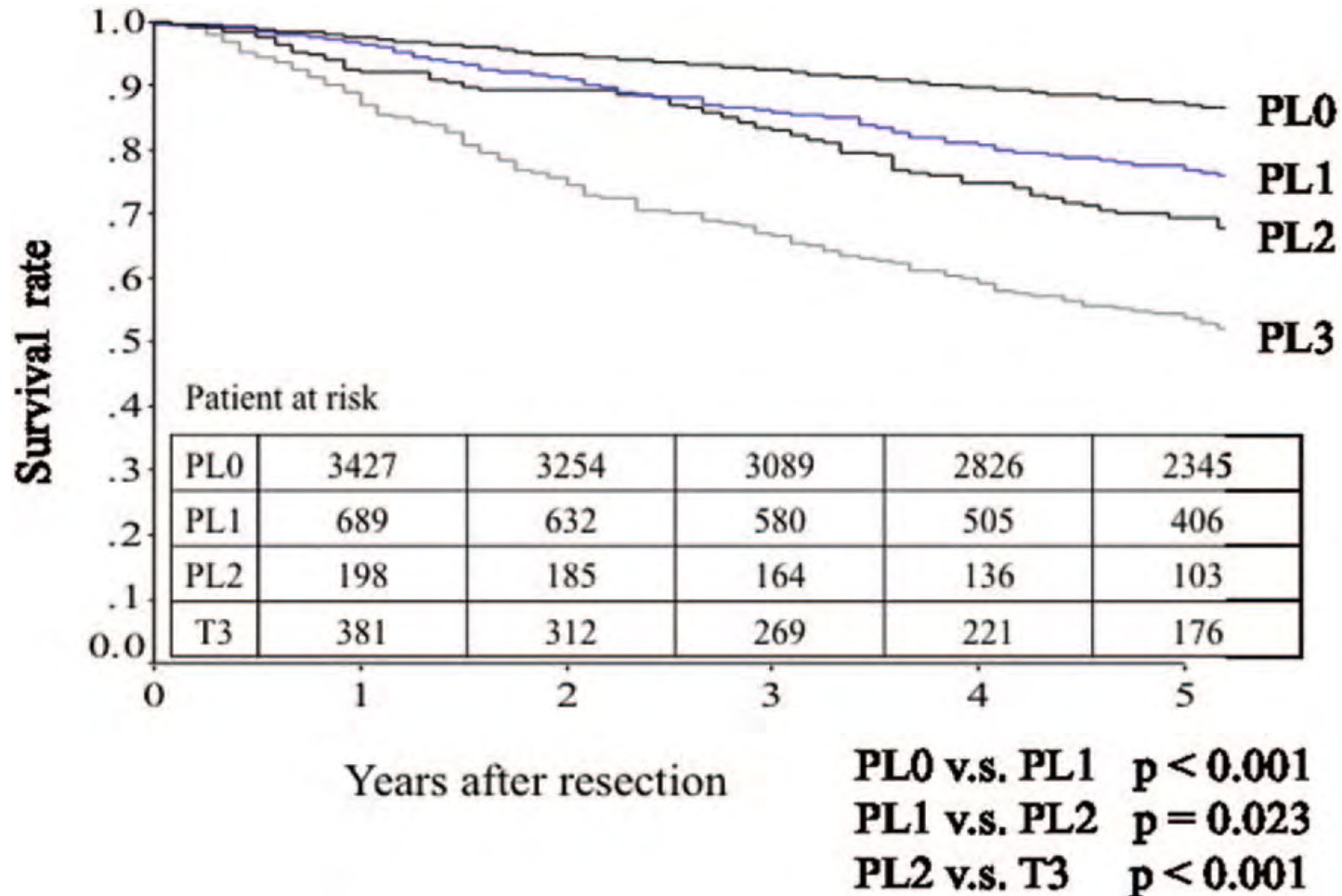
L'envahissement de la plèvre viscérale est un facteur de mauvais pronostic

PL0: tumeur sous-pleural n'envahissant pas la lamina elastica

PL1: franchissement de la lamina elastica

PL2: envahissement tumoral de la surface pleurale

PL3: envahissement de la plèvre pariétale => T3



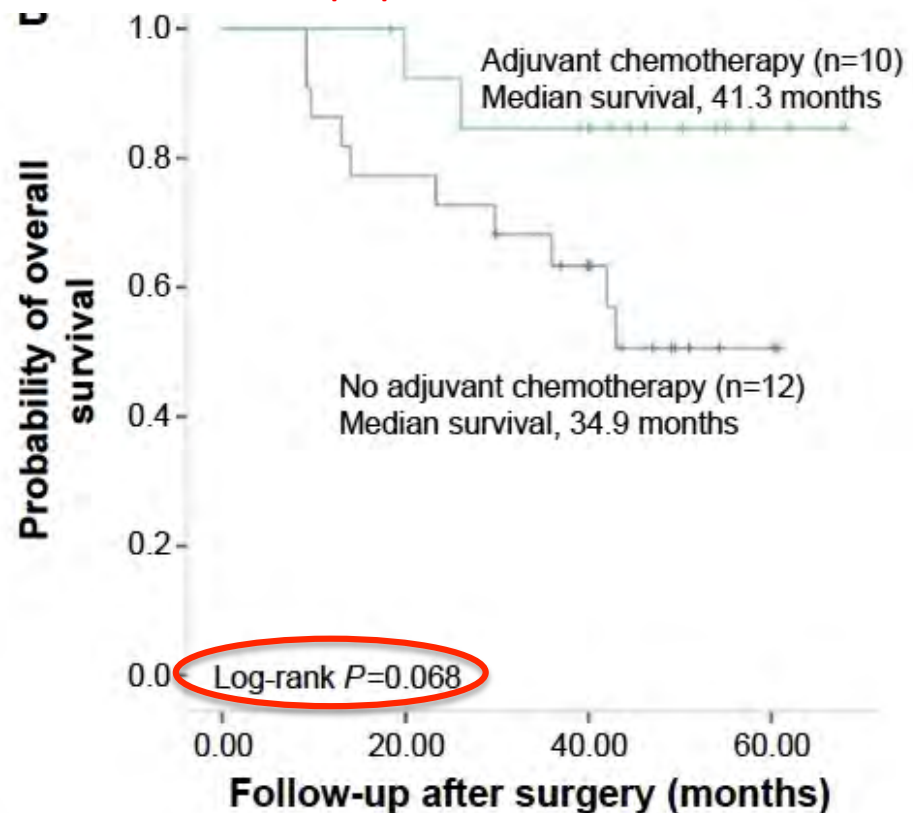
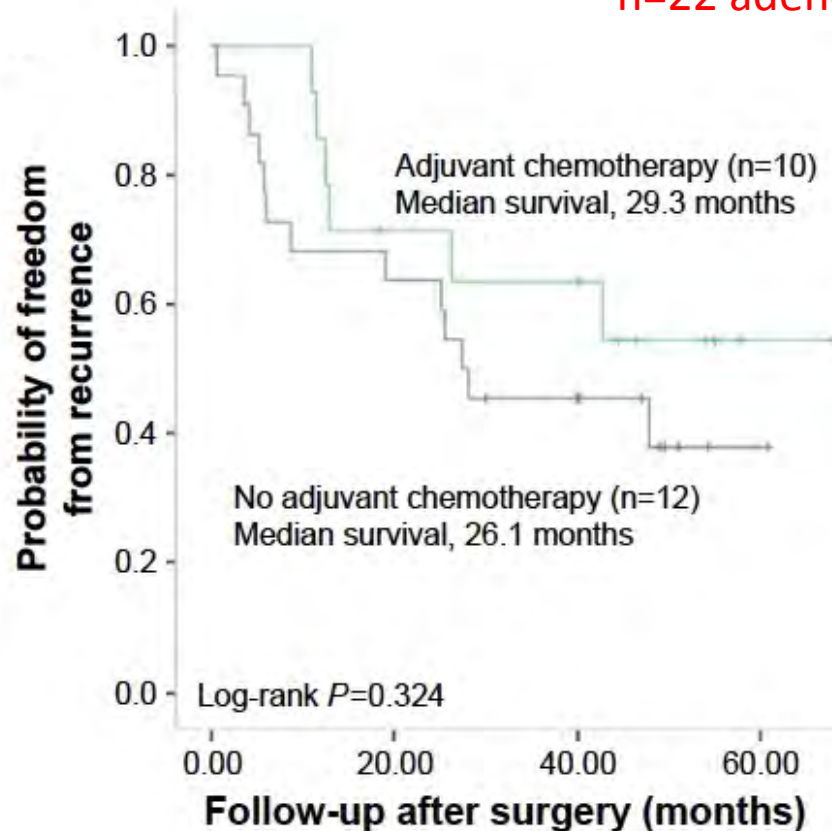
L'invasion de la plèvre viscérale (VPI) : peu de données sur l'aspect prédictif

505 adénocarcinomes opérés consécutivement de stade Ia à IIIA

=> VPI associée à une plus forte incidence de récurrence loco-régionale: HR= 2,34
et de métastase à distance : HR=2,19

=> Effet marqué pour les formes solides et micro-papillaires

n=22 adénoK solide ou micro-papillaire VPI+



Lavage pleural

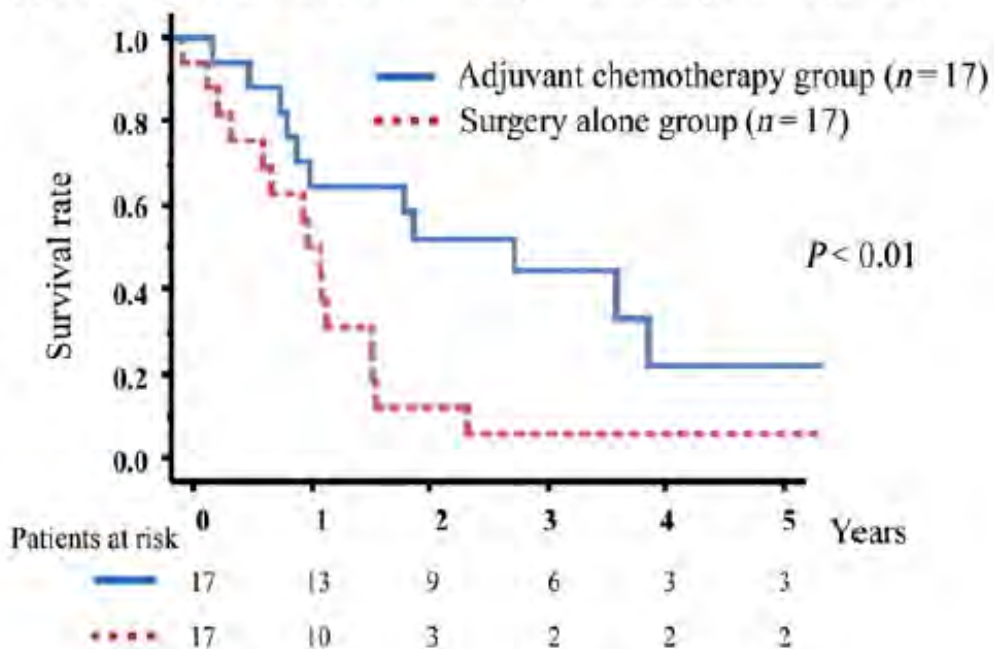
Procédure proposée pour des patients **SANS** pleurésie macroscopique

- Soit avant la résection pulmonaire (avant toute manipulation du parenchyme pulmonaire) ++++
- Soit après la résection pulmonaire (avant de « refermer »)

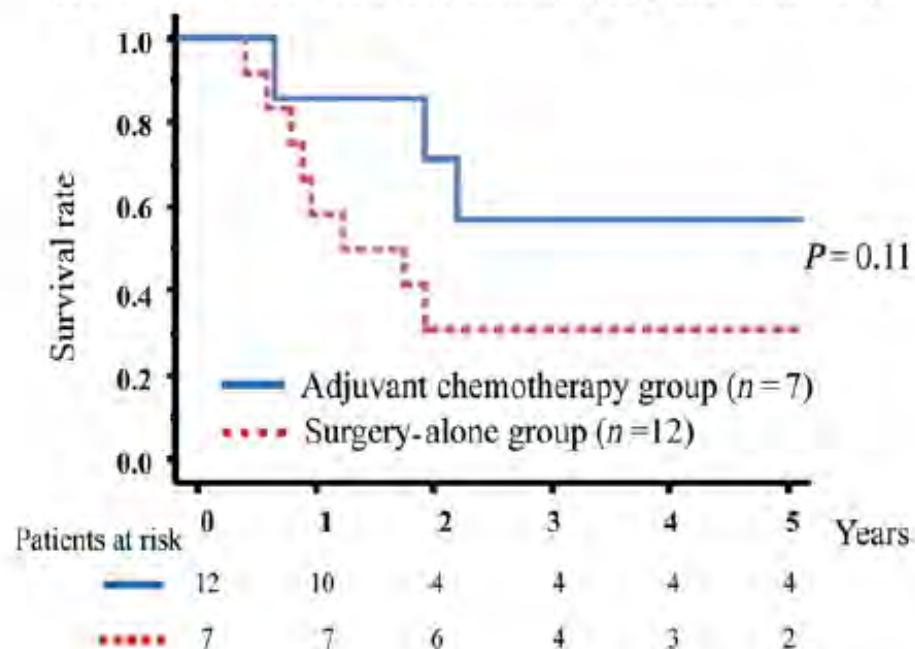
100 ml de sérum physiologique : récupérés pour analyse cytologique dans flacon de verre aux parois siliconées (+héparine) puis centrifugation (1500 rpm, 5 min) et Papanicolaou.

Prédicatif ?

A Recurrence-free survival of Stage II and III patients ($n = 34$)

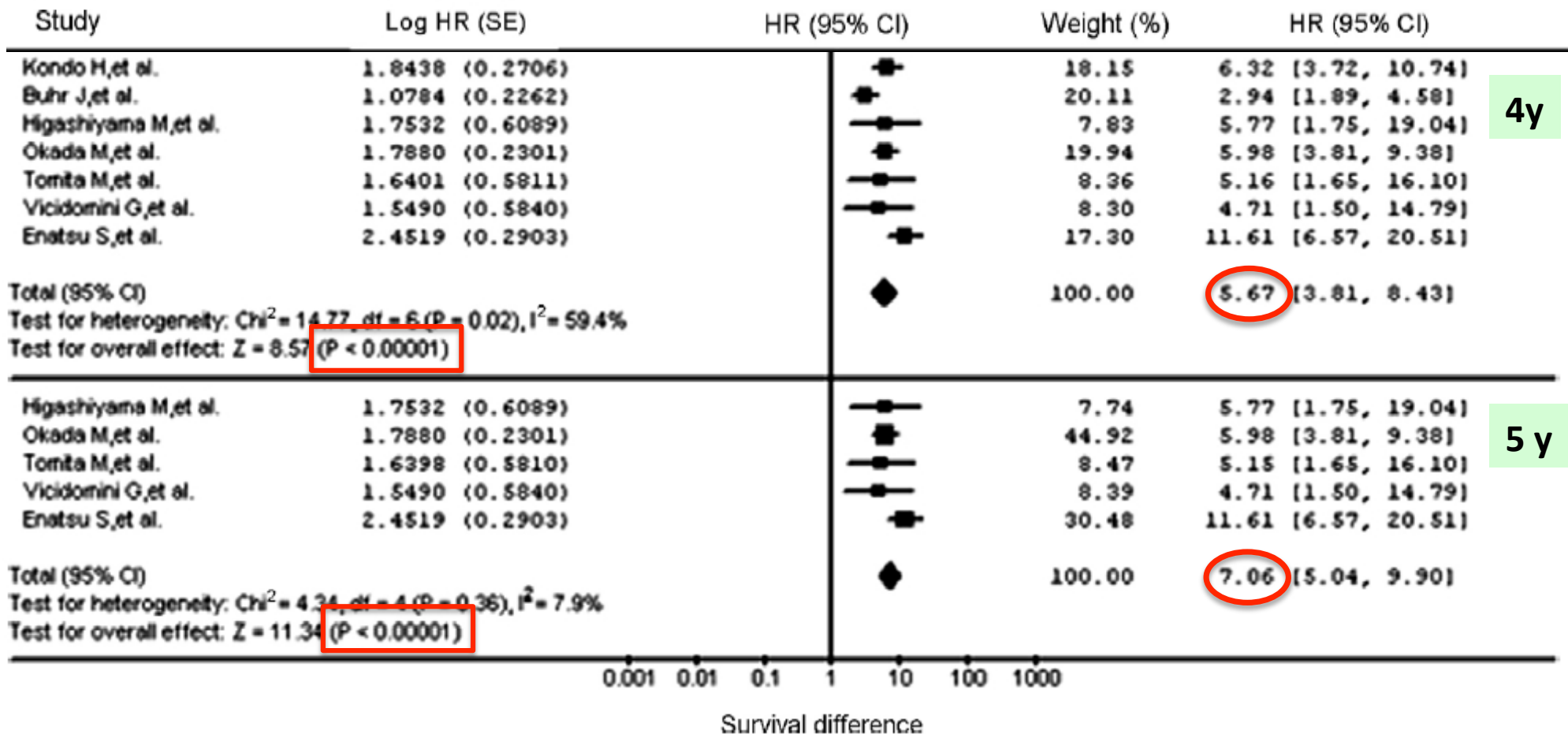


B Recurrence-free survival of Stage I patients ($n = 19$)



Lavage pleural per-opératoire (avant résection)

Méta-analyse: 9 études, 6069 patients



HR>1 indique un risque plus élevé de décès en cas de positivité du lavage cytologique pleural à respectivement 4 et 5 ans de recul

Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
- 7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?**
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?



IFCT 0002

Study design

- GP: GEM: 1250 mg/m², D1-8,q3w
CDDP: 75 mg/m², D1, q3w
- TC: PAC: 200 mg/m², D1, q3w
Carbo: AUC 6, D1, q3w

Stages I-II NSCLC



			Responders			
PERI	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	

A 2 cures: 93,35% de taux de contrôle

(50,75% de RO + 42,6% de stabilisés)

	Total	PRE (%) (90% 4 cures pré-op)	PERI (%) (98,9% 2 cures pré-op)	p
Surgery	505	255	250	
Vascular invasion	36	20 (7.8)	16 (6.4)	ns
Lymphatic invasion	84	41 (16)	43 (17.2)	ns
Visceral pleura involvement	106	54 (21)	52 (20.8)	ns
pT0N0	38	22 (8.6)	16 (6.4)	ns
Necrosis	264	126 (49.6)	138 (55.6)	ns

=> Pour des stades I et II , 2 cures de chimio néo-adjuvantes pourraient suffire

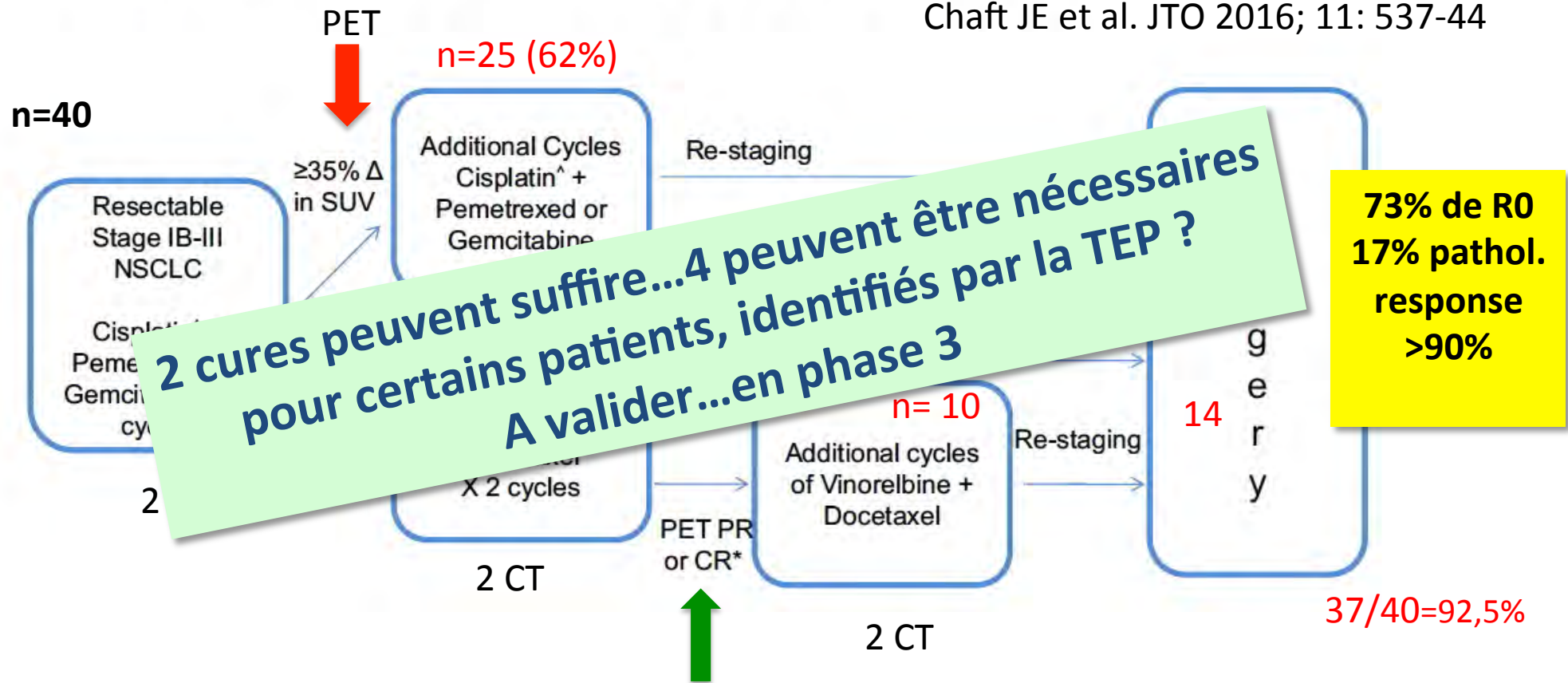
Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
- 8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?**
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Adaptive Neoadjuvant Chemotherapy Guided by ¹⁸F-FDG PET in Resectable Non-Small Cell Lung Cancers: The NEOSCAN Trial

Chaft JE et al. JTO 2016; 11: 537-44



2 cures peuvent suffire...4 peuvent être nécessaires pour certains patients, identifiés par la TEP ? A valider...en phase 3

Primary Endpoint: PET Response to 'switch' chemotherapy (> 30%)

=> 67% de réponse TEP à la chimiothérapie néo-adjuvante switchée

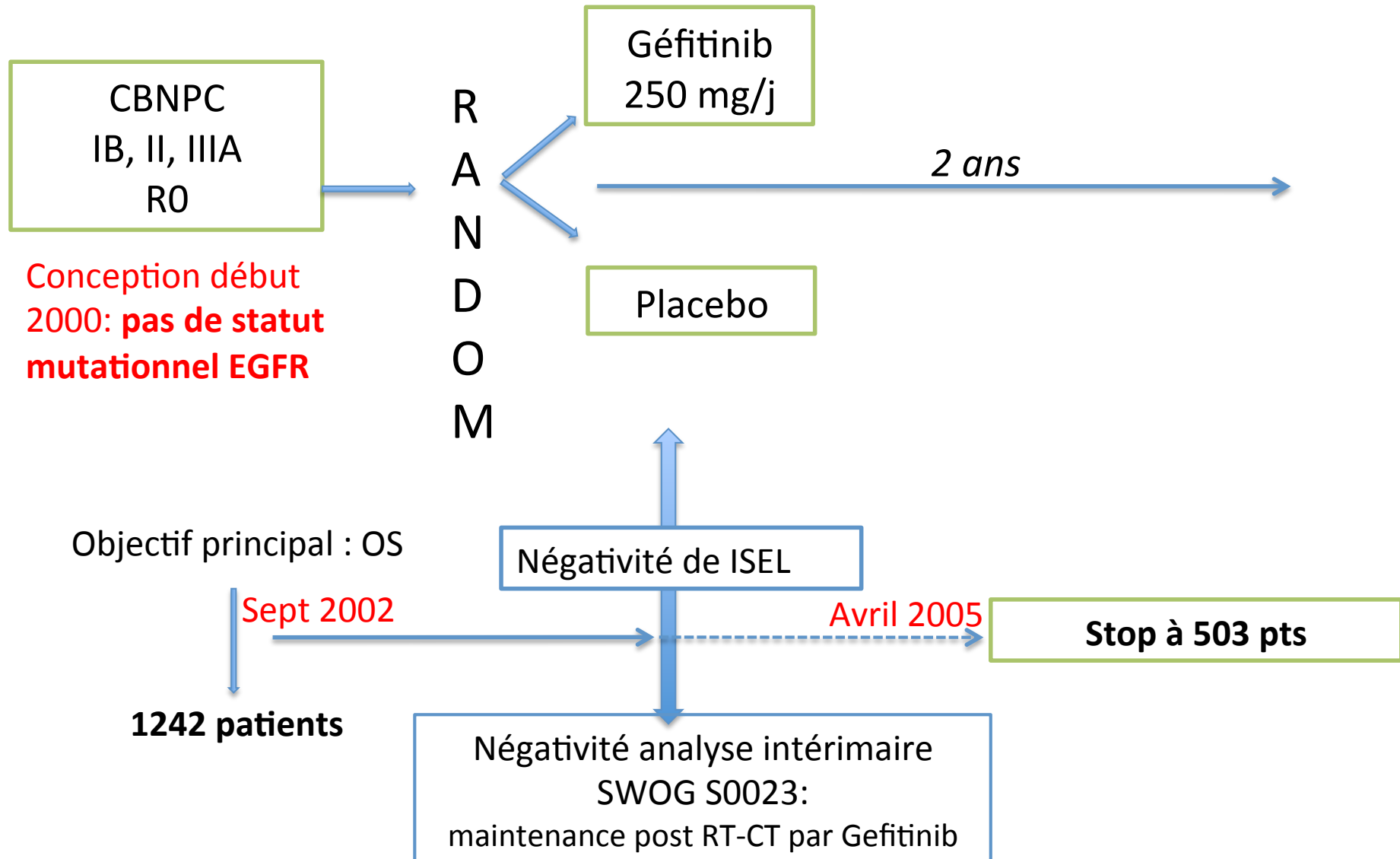
Les 11 questions fréquentes en RCP



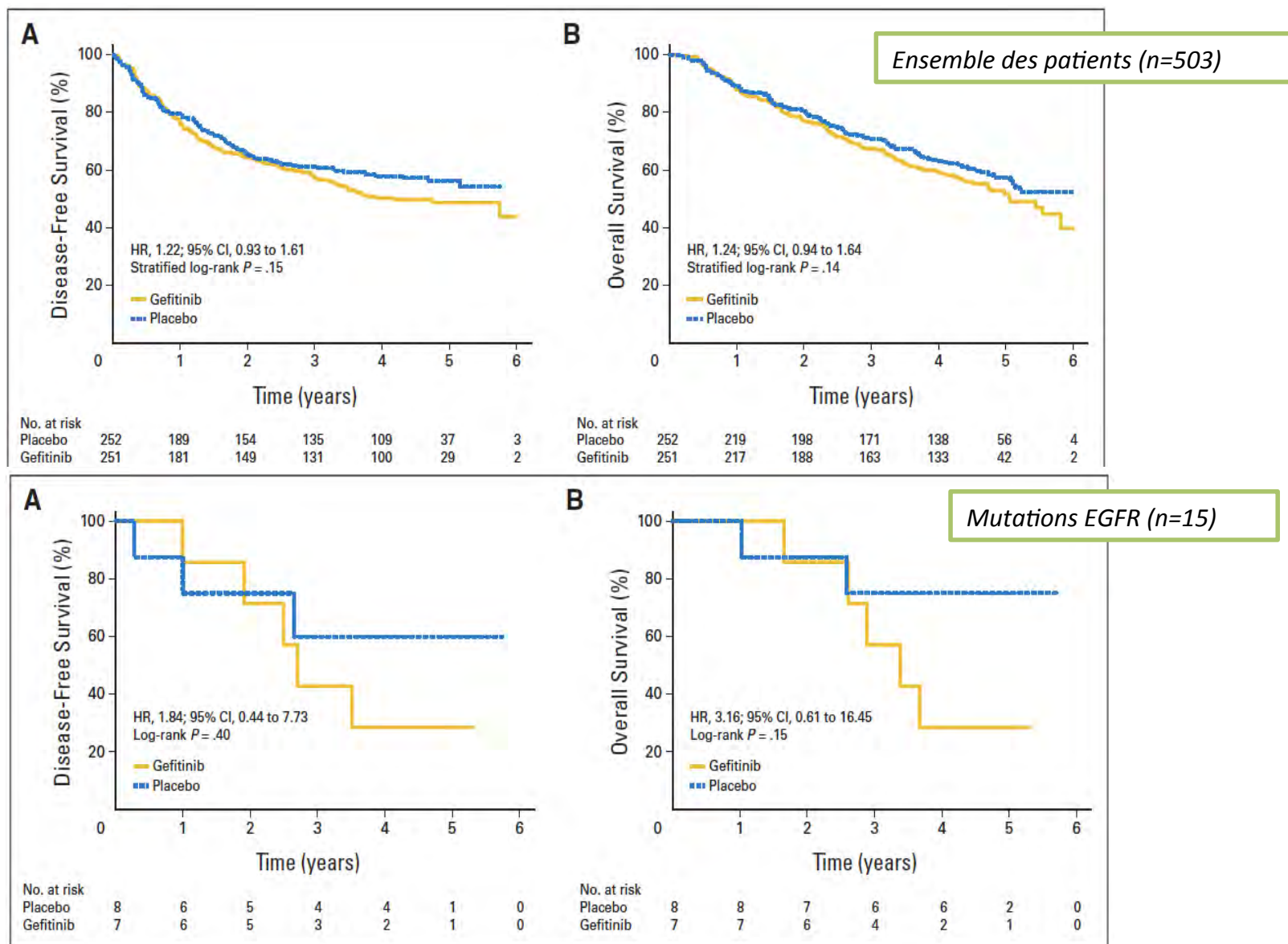
1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. **Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?**
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
11. Quid des sujets âgés ?

Traitement adjuvant par Gefitinib: essai BR19

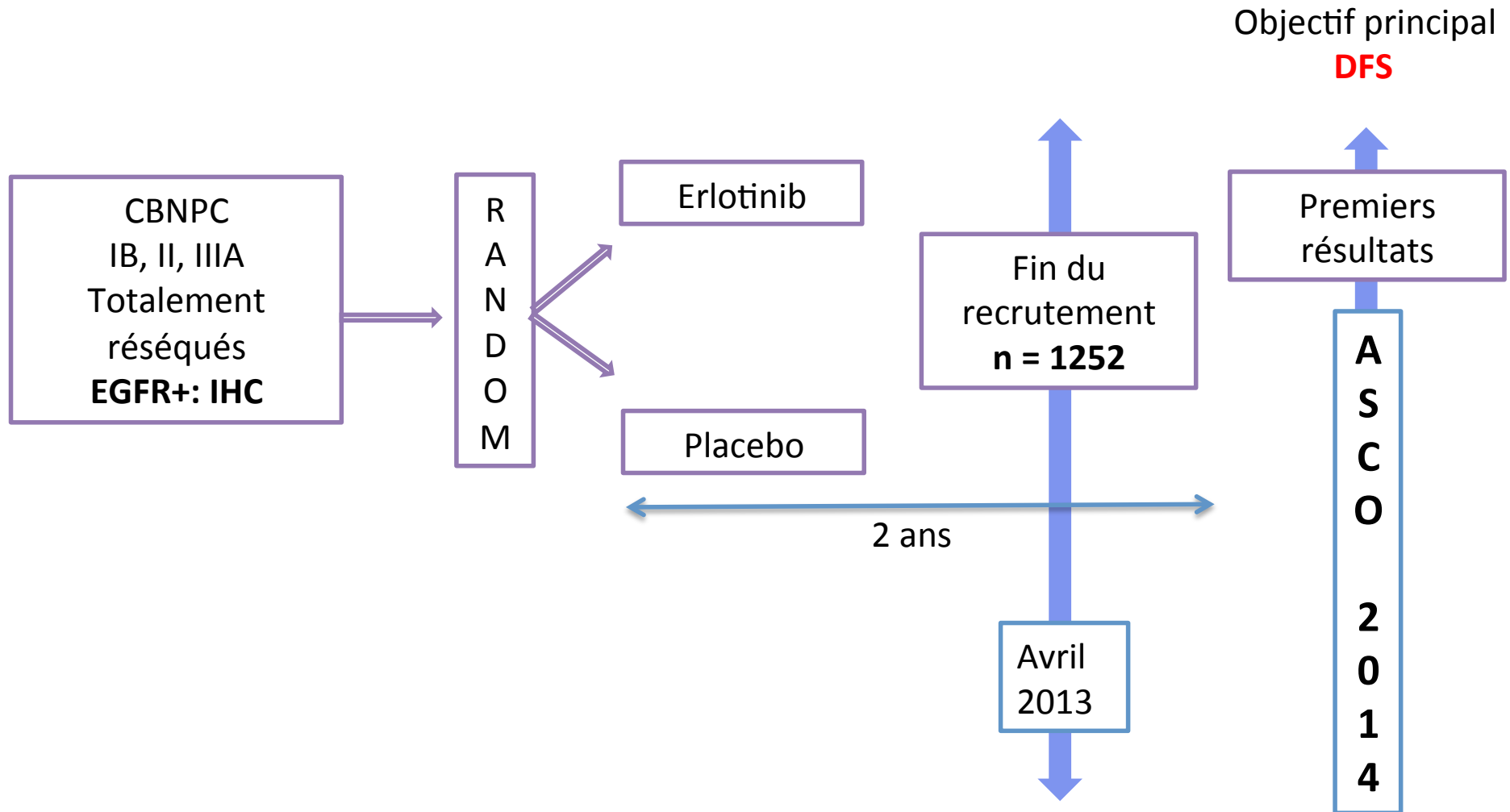
Goss GD et al, *J Clin Oncol* 2013; 31 : 3320-6



Traitement adjuvant par Gefitinib (2)

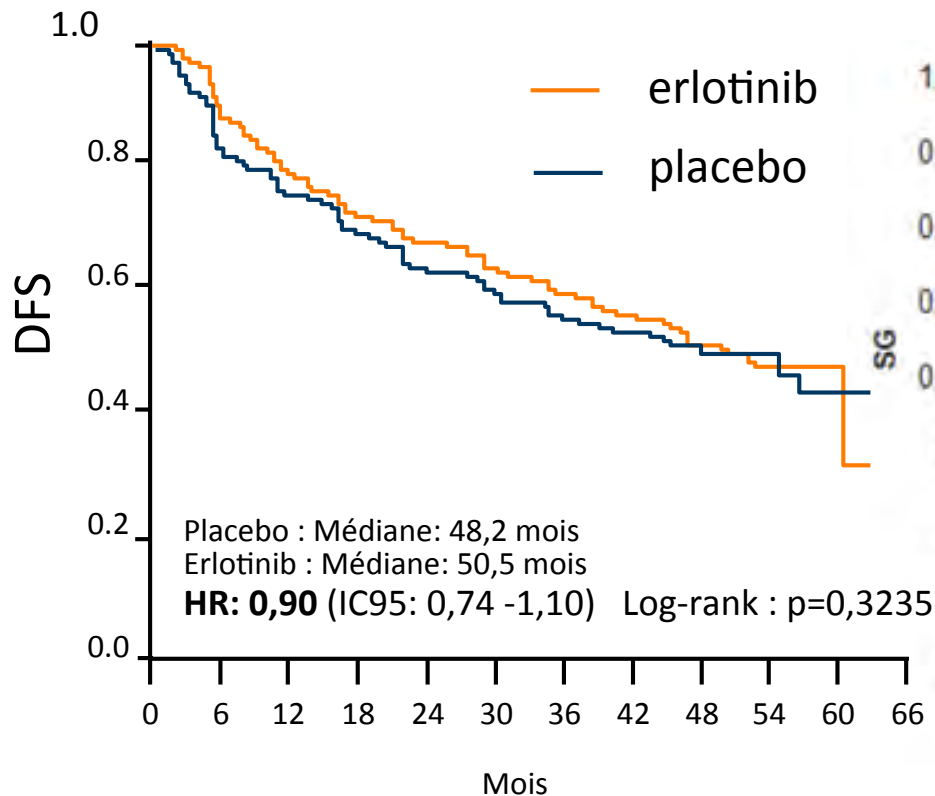


Essai Radiant

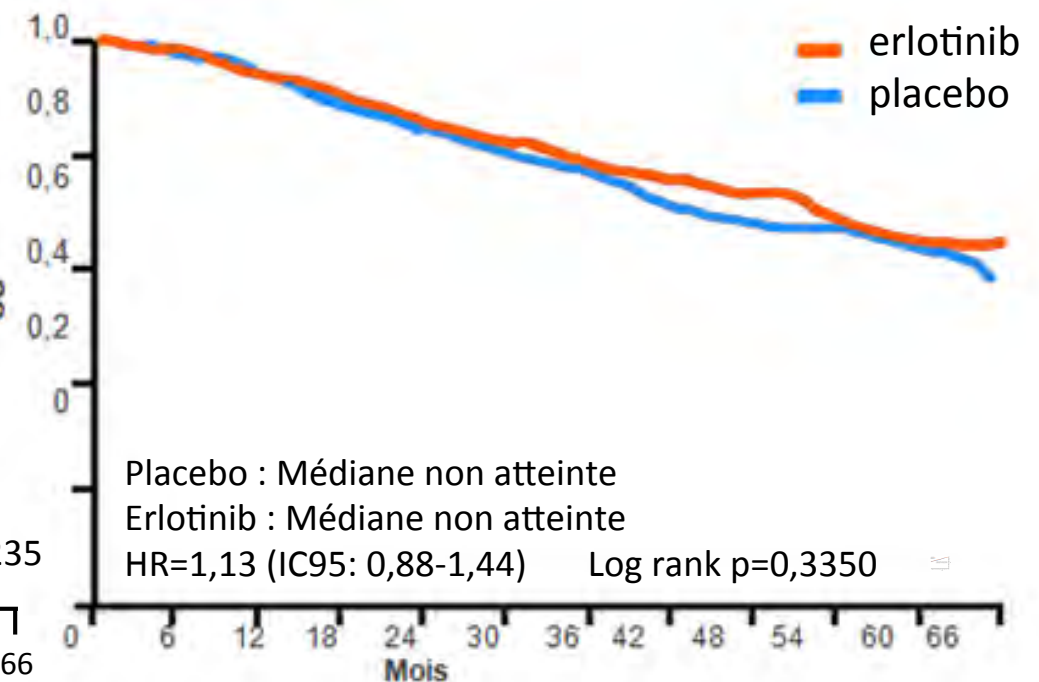


RADIANT: Etude de phase III randomisée en double aveugle évaluant l'erlotinib en adjuvant vs. placebo après résection tumorale R0, +/- chimiothérapie adjuvante chez les CBNPC IB-III A

DFS (population totale)



SG (population totale)



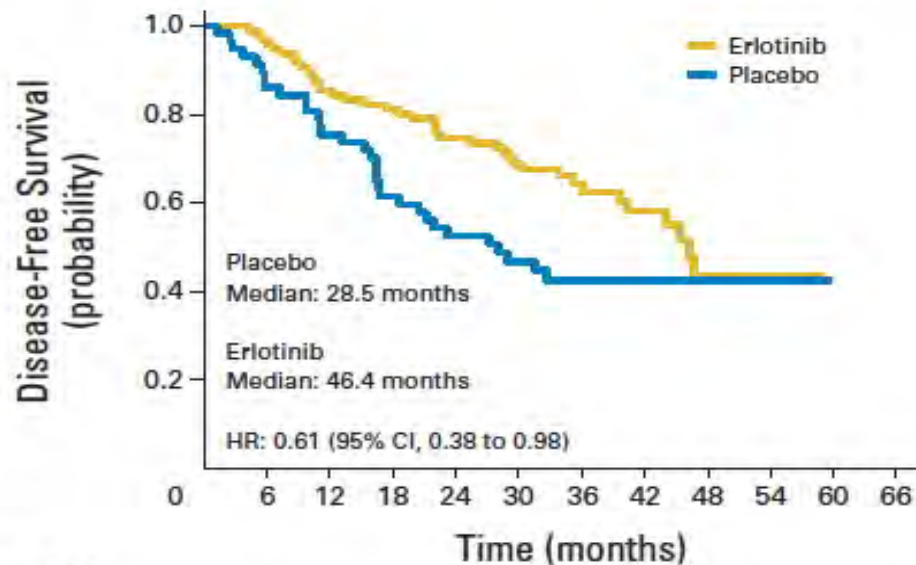
Toxicité : EIs \geq grade 3 dans bras erlotinib

- rash (12,6%)
- diarrhée (6,2%)

RADIANT: erlotinib adjuvant vs. placebo après résection tumorale R0, chez les CBNPC IB-IIIa: sous-groupe des EGFR mutés

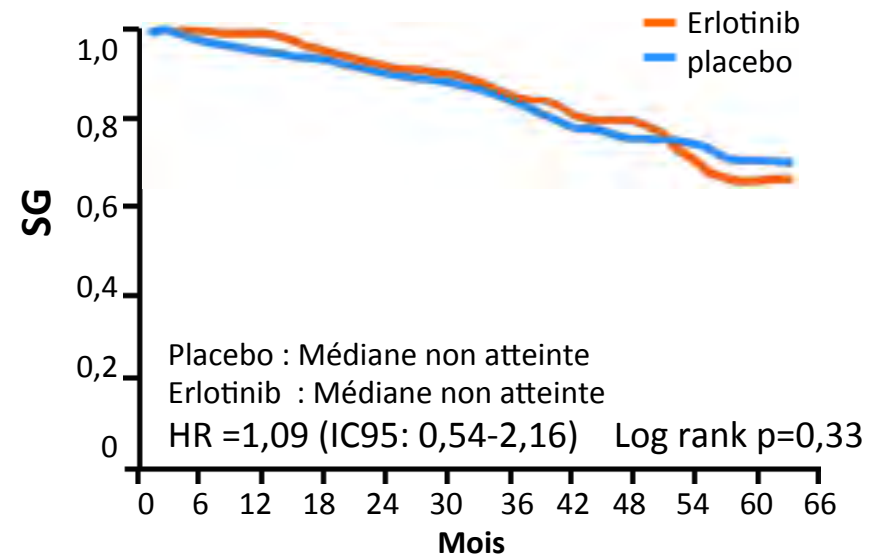
N=161 avec mutations EGFR (erlotinib: n=102; placebo : n=59)

SSP (sous groupe EGFR muté)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Placebo	59	49	43	35	30	23	15	12	10	5	0	0
Erlotinib	102	94	80	76	68	56	35	22	10	3	0	0

SG (sous groupe EGFR muté)



- 41% des patients ont reçu l'erlotinib pendant moins de 1 an
- 25% d'arrêt de l'erlotinib pour toxicité

	erlotinib	placebo
Récidives cérébrales, %	40	13
SSP à 2 ans	HR=0,75 (0,66-0,83)	HR=0,54 (0,42-0,67)
SSP à 4 ans	HR=0,43 (0,28-0,59)	HR=0,43 (0,30-0,56)

Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small-cell lung cancer by a meta-analysis

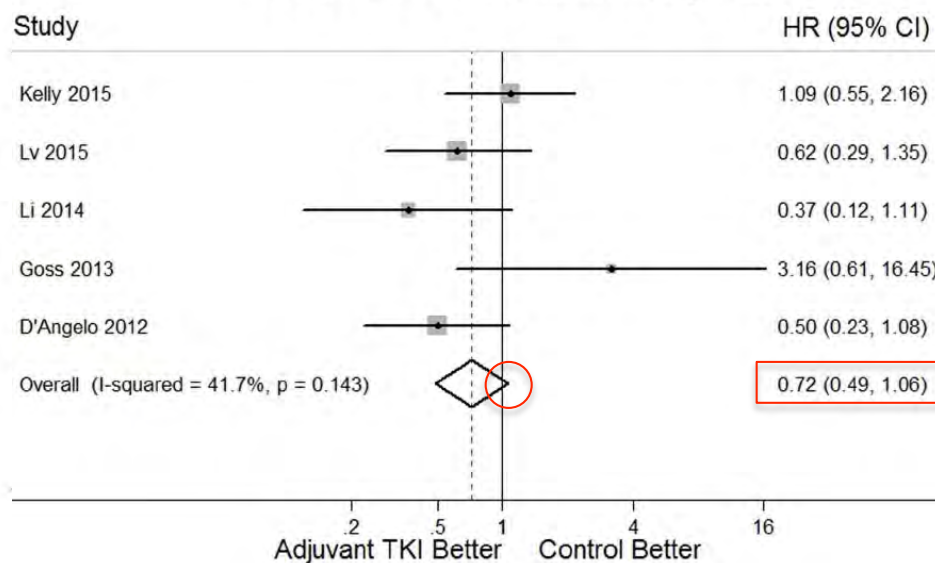
Huang Q et al. Chest 2016; 149(6):1384-92

Study	EGFR mutation (%)	Usage of drug	Median TKIs duration	Stage	NAC/AC (%)	Sample size	Women (%)	Never-smoker (%)	Median follow-up	Design
Kelly 2015 (RADIANT)[8]	16.5	E	11.9	I-III A	51 vs. 57	973	59.1	20.5	47	RCT
Lv 2015[18]	100	E/G/I	18	I-III A	13 vs. 45	138	68.1	19.6	31	RCS
Li 2014[7]	100	G	6	III A	100 vs. 100	60	41.7	55	30.6	RCT
Goss 2013 (BR 19)[9]	4	G	4.8	IB-III A	17 vs. 17	503	46.1	8.3	56	RCT
D'Angelo 2012[6]	100	G/E	18.6	I-III A	45 vs. 16	286	73.4	60	34	RCS

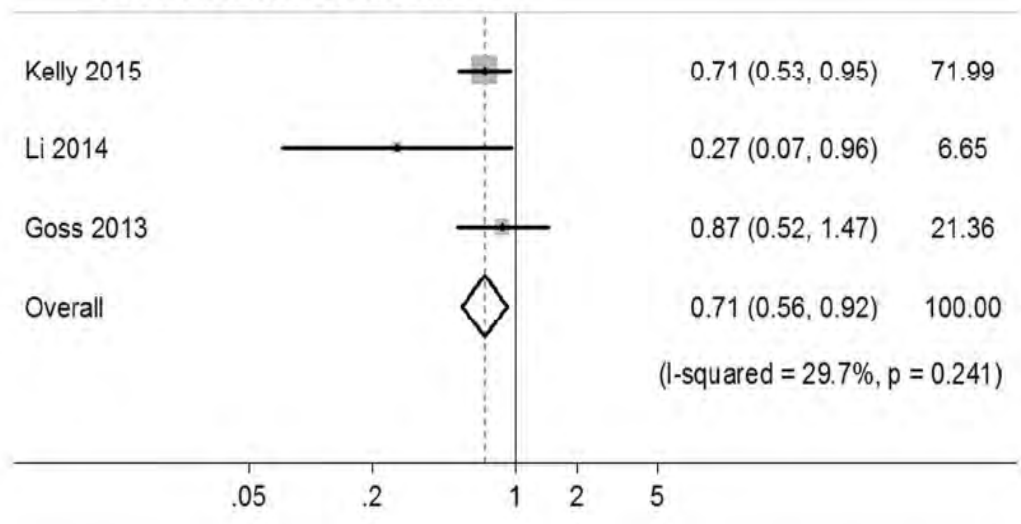
1960 patients
660 EGFR mut

Abbreviations: E, erlotinib; G, Gefitinib; I, Icotinib; NAC, neoadjuvant chemotherapy; AC, adjuvant chemotherapy; vs., EGFR-TKIs treatment arm versus control arm; RCT, randomized controlled trial; RCS, retrospective comparative study.

OS in EGFR-mutant Subgroup



Distant Metastasis



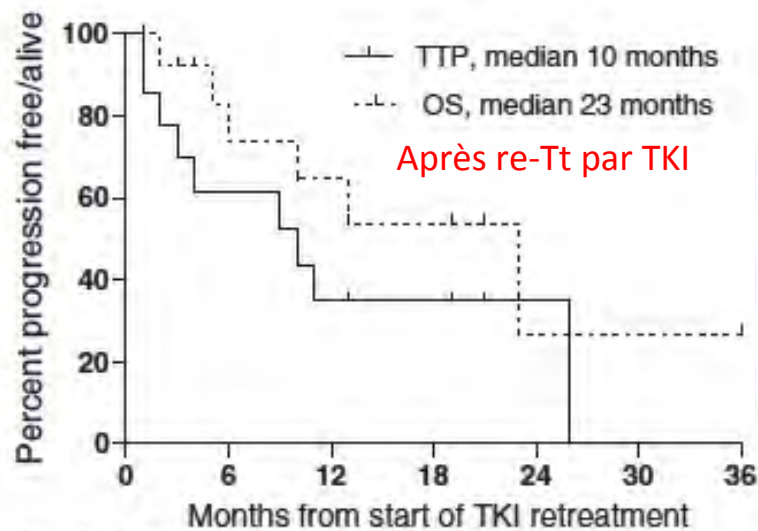
Récidive après Tt preri-opératoire par TKI EGFR série du Memorial Sloan Kettering (N.Y.)

n= 22 patients avec mutation EGFR ayant récidivé après un Tt adjuvant ou néo-adjuvant par TKI de l'EGFR (5 stades I, 3 stades II, 14 stades III)

⇒ Temps médian jusqu'à récidive = **25** mois

⇒ Temps médian jusqu'à récidive = **16** mois pour les patients qui ont récidivé sous TKI (**n=7**)

⇒ Temps médian jusqu'à récidive= **39** mois pour les patients qui ont récidivé alors que le TKI était arrêté (**n=15**) avec une médiane de 13 mois après arrêt



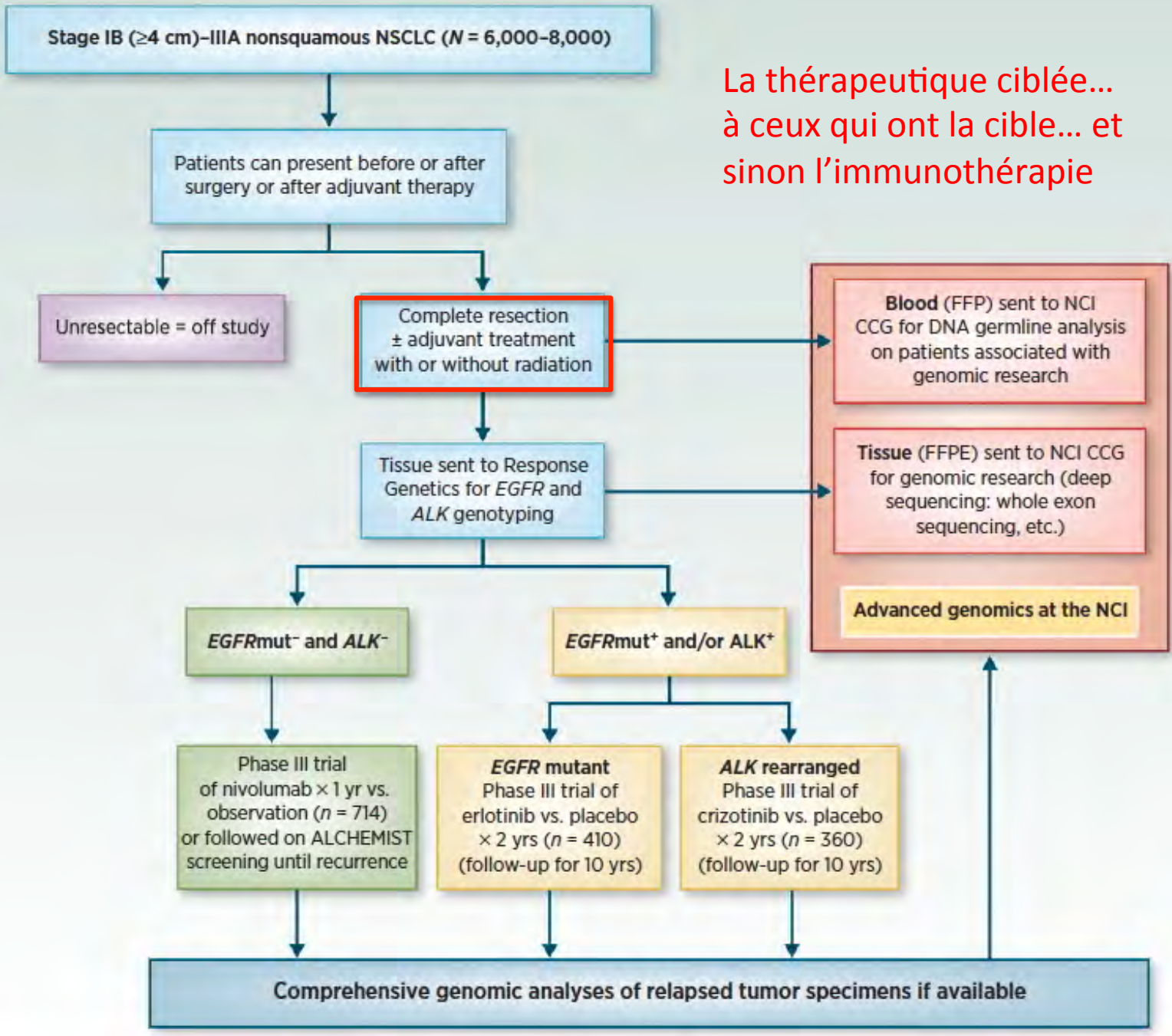
Maintained Sensitivity to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors
in EGFR-Mutant Lung Cancer Recurring after Adjuvant
Erlotinib or Gefitinib

Oxnard GR et al. Clin Cancer Res 2016;17:6322-8

ALCHEMIST trials through the National Clinical Trials Network

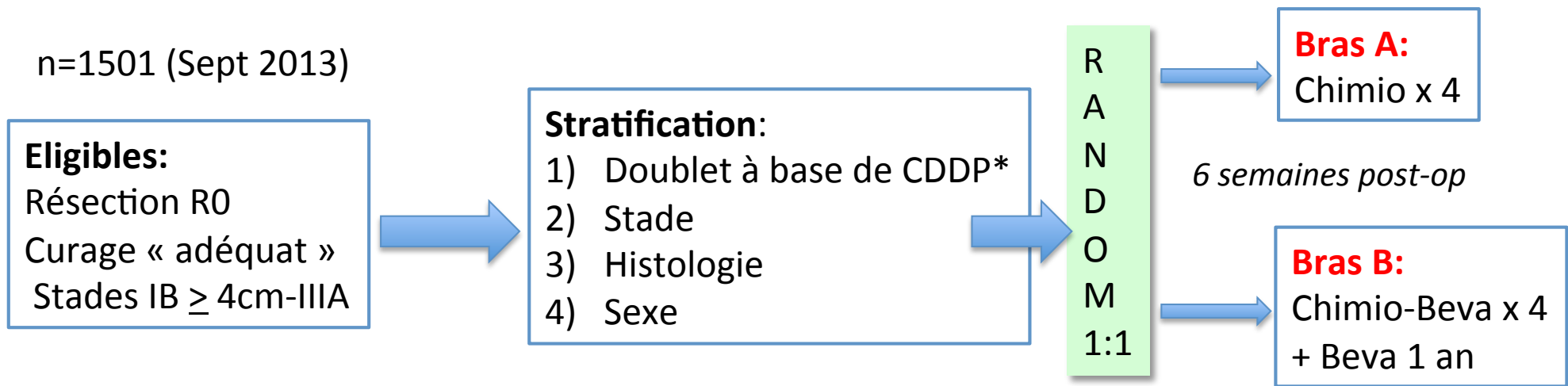
ClinicalTrials.gov # NCT02194738)

Et maintenant ?



La thérapie ciblée... à ceux qui ont la cible... et sinon l'immunothérapie

Essai intergroupe E1505 US ECOG-ACRIN: Bevacizumab adjuvant



Objectif primaire= SG

* Au choix de l'investigateur mais tous les 21j et CDDP=75 mg/m²:

- Cisplatine-vinorelbine: 30 mg/m² J1-J8
- Cisplatine-Docetaxel 75 mg/m² J1
- Cisplatine-Gemcitabine : 1200 mg/m² J1-J8
- Cisplatine-Pemetrexed: 500 mg/m² J1 (amendement 2009)

Bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an

Surveillance clinique + Rx tous les 3 mois x 2 ans
Tous les 6 mois jusqu'à 5^{ème} année
Tous les ans jusqu'à 10^{ème} année

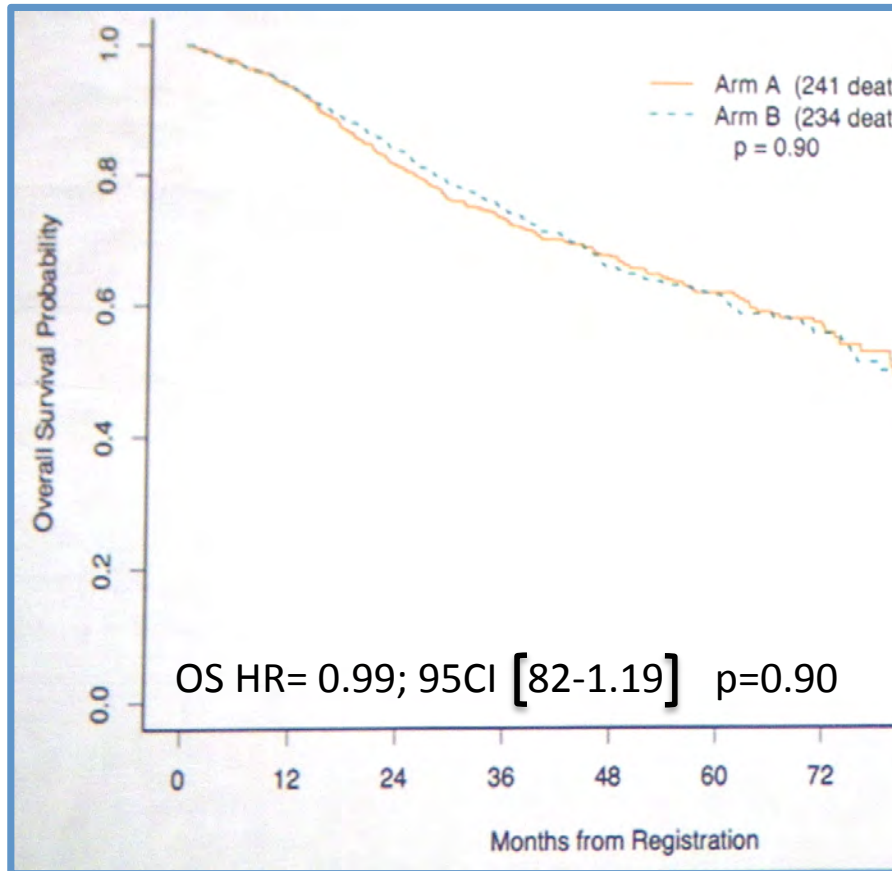
Essai intergroupe E1505 US ECOG-ACRIN: Bevacizumab adjuvant

		n= 1501
Age (ans)	Médian, range	61 ans (30-86)
Sexe	Hommes	50%
Race	Blancs	87%
	Noirs	9%
	Asiatiques et autres	4%
Stade	IB > 4 cm	26%
	II	44%
	IIIA	30%
Chimiothérapie	Cisplatine/vinorelbine	25%
	Cisplatine/docetaxel	23%
	Cisplatine/gemcitabine	19%
	Cisplatine/pemetrexed	33%
Histologie	Épidermoïdes / adénoK / Grdes Cell.	34% / 54% / 12%

Essai intergroupe E1505 US ECOG-ACRIN: Bevacizumab adjuvant

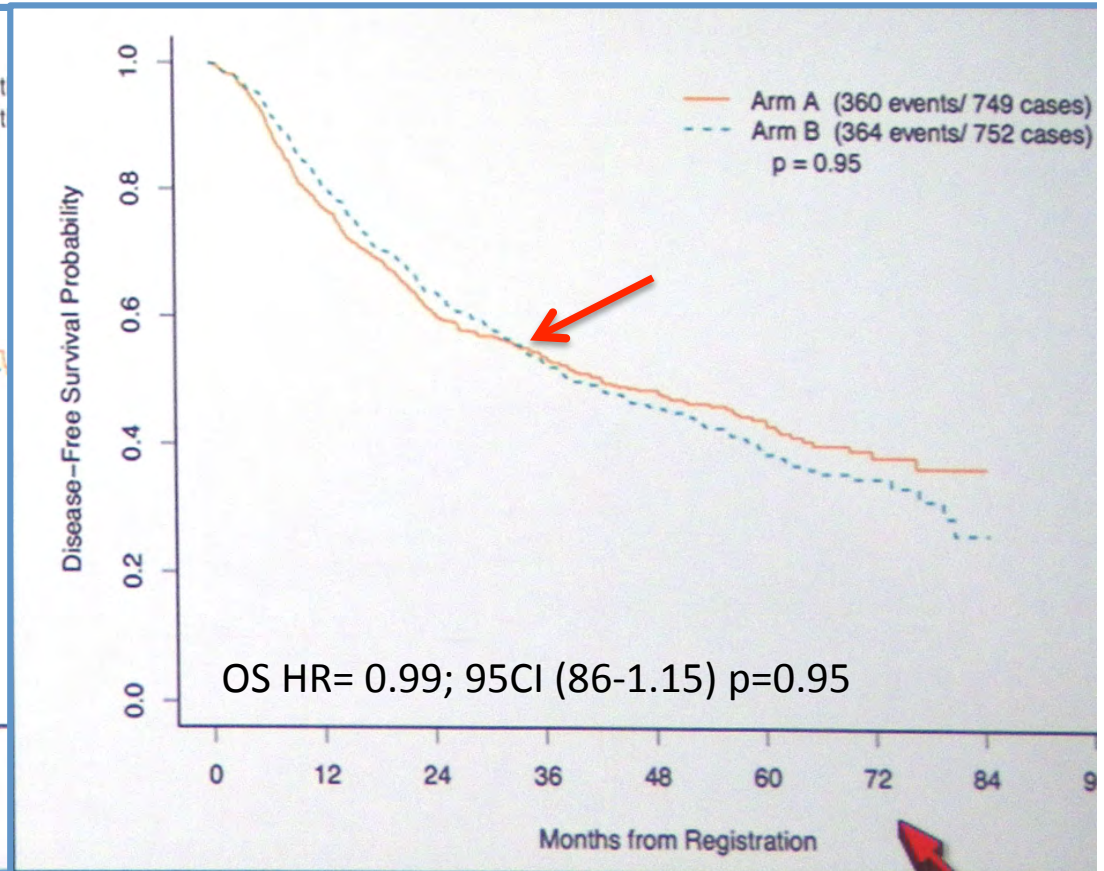
Survie globale

Médiane SG bras chimio non atteinte
Médiane SG bras chimio+béva= 85,8 mois



DFS

Médiane DFS bras chimio =42,9 mois
Médiane SG bras chimio+béva= 40,6 mois



Suivi médian= 50,3 mois

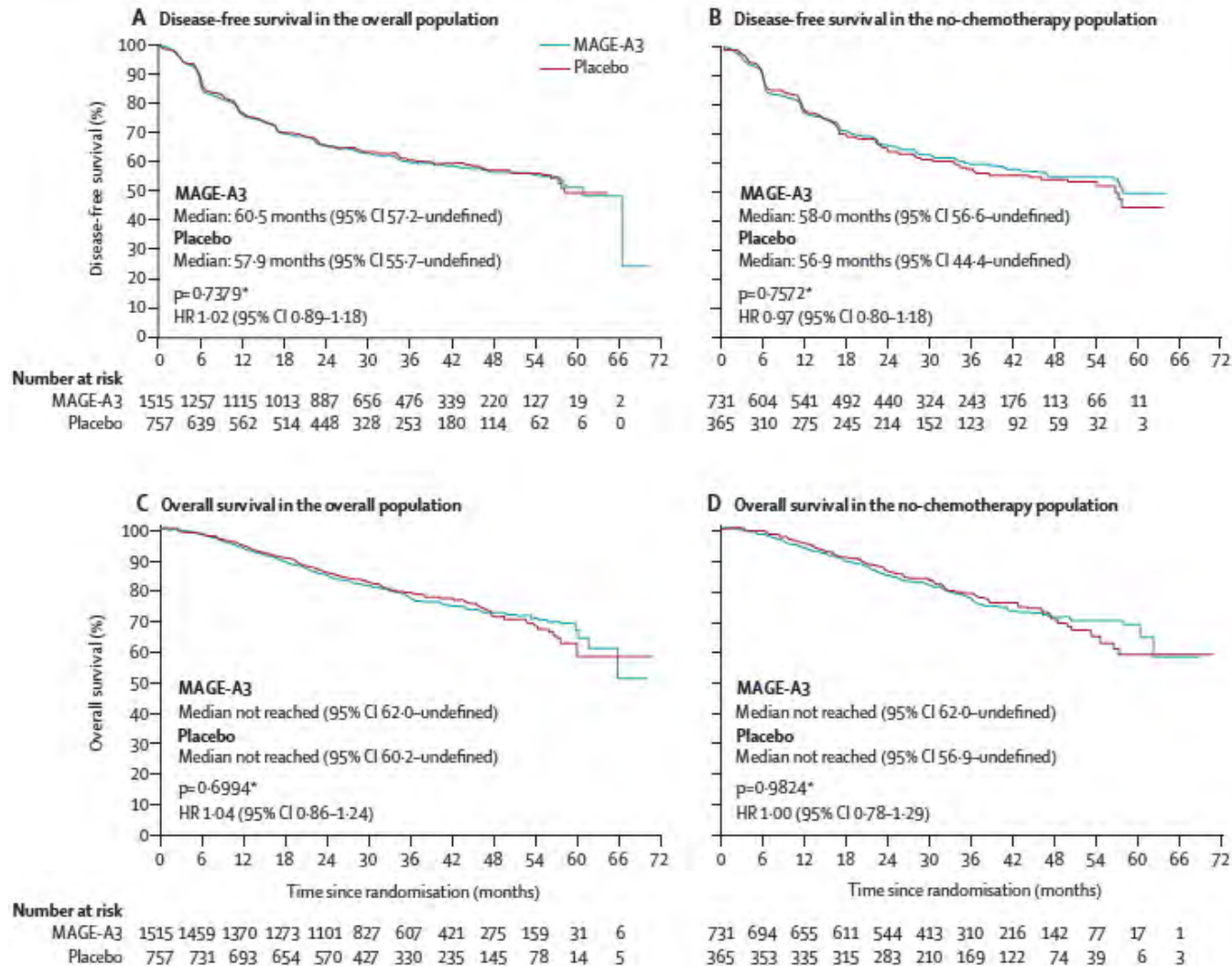
Les 11 questions fréquentes en RCP



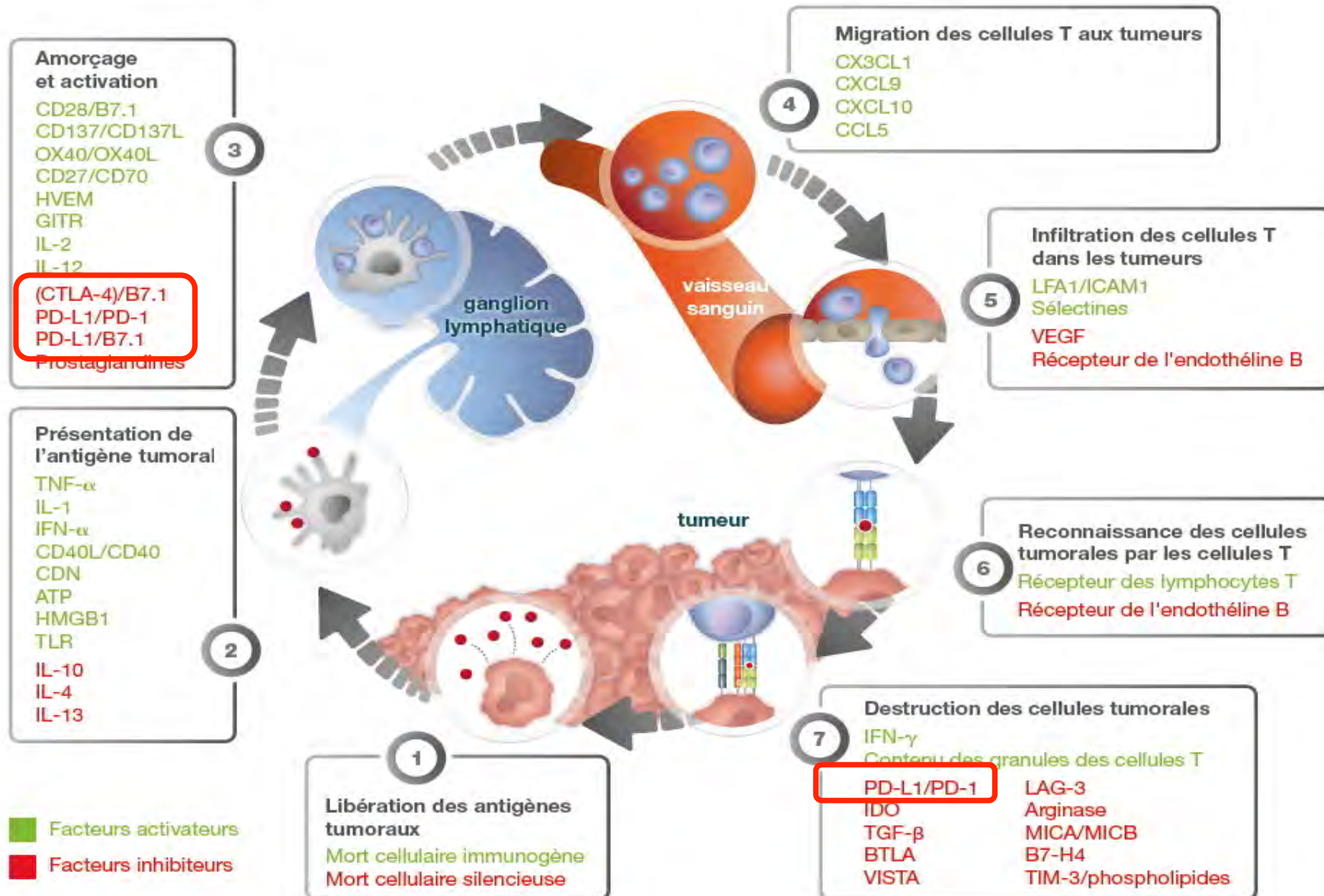
1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. **Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?**
11. Quid des sujets âgés ?

Le naufrage de l'immunothérapie par vaccinothérapie : Essai de phase 3 MAGRIT (vaccin MAGE-A3)

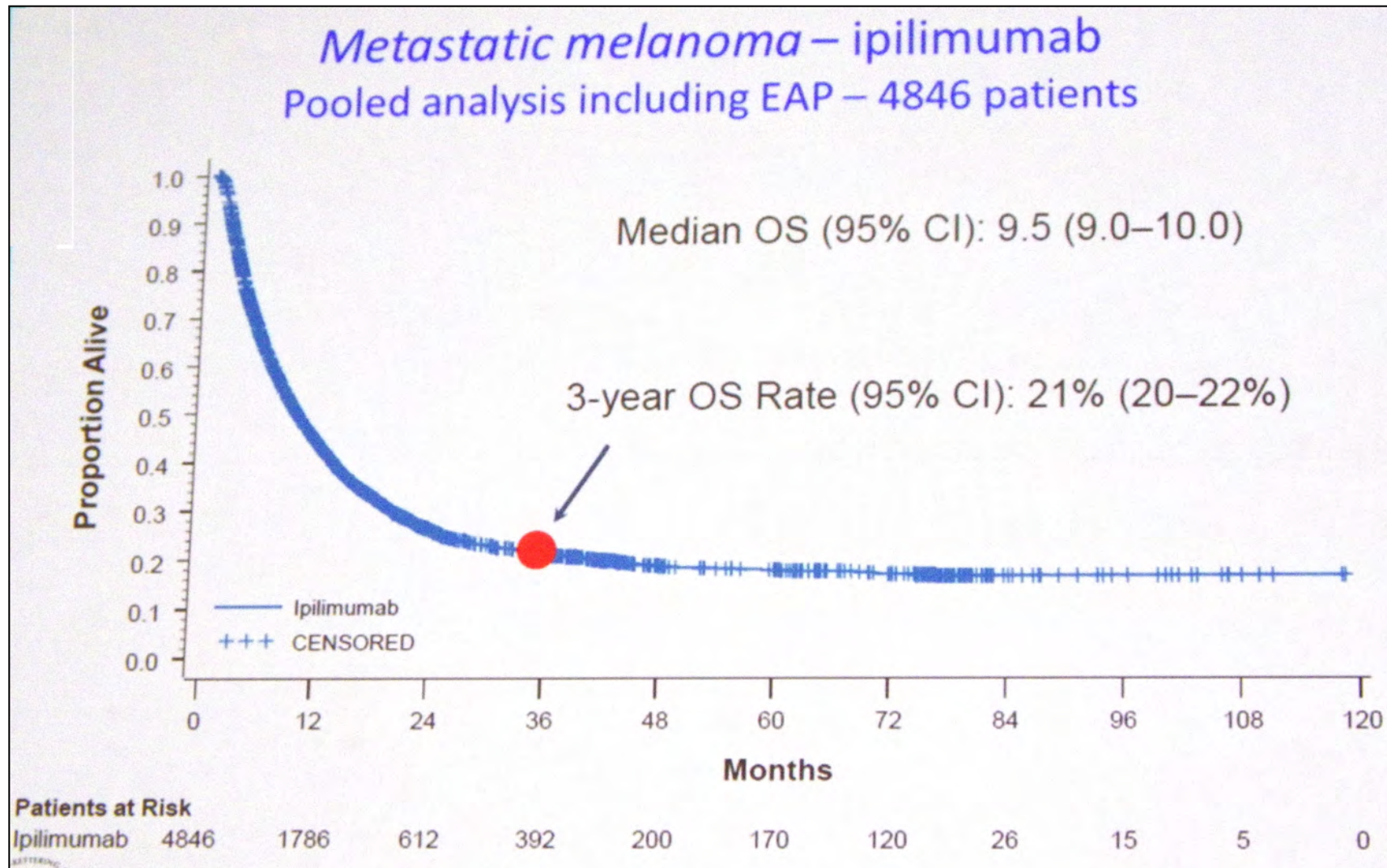
13 849 patients avec NSCLC IB-IIIA réséqués R0 screenés dans 34 pays et 443 centres sur 5 ans
33% MAGE(A)3 positifs et **2312** éligibles et randomisés 2:1 (1515 vaccin /757 placebo)



Le Revival de l'immunothérapie active: les Inhibiteurs de checkpoints



Preuve de principe de l'immunothérapie: le plateau de survie avec l'anticorps anti-CTLA-4 dans le mélanome métastatique

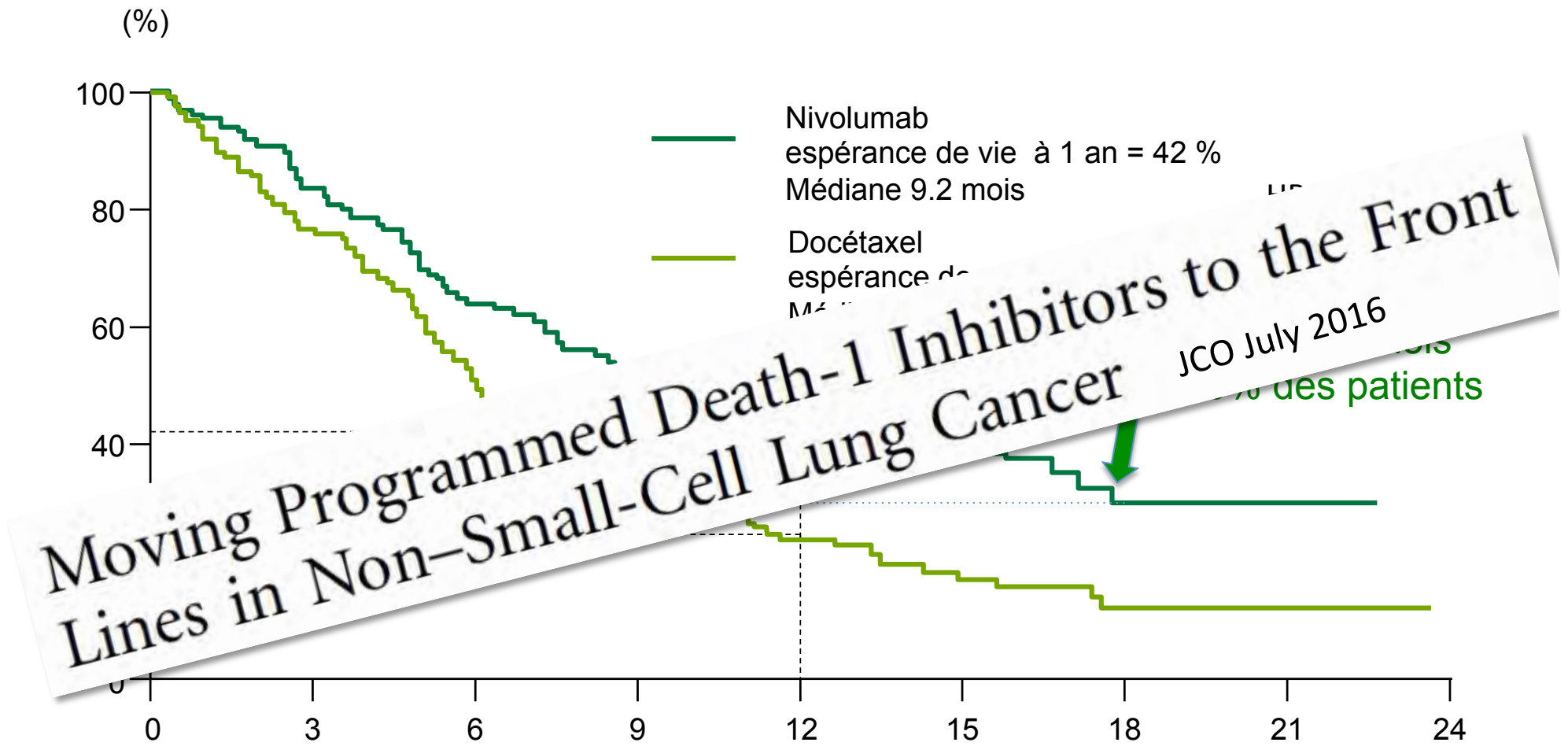


1/5^{ème} des patients vivants à 10 ans !!!!

...et 40% de patients vivants à 5 ans sous anti-PD-1

Inhibiteur de PD1 : Nivolumab

(Phase 3, 2^{ème} ligne, carcinomes bronchiques épidermoïdes, stades IV)



Merck Announces **KEYNOTE-024** a Phase III study that compared the therapy to standard of care (SOC) platinum-based chemotherapies in the treatment of chemo-naïve patients with advanced NSCLC whose tumours expressed high levels of PD-L1 (tumor proportion score of **50%** or more with 22C3 mAb), **reached its primary of PFS and its secondary endpoint of OS**, although patients randomized to the control had the option of crossing over to pembrolizumab upon disease progression.

Merck Press release Fri 17 June, 2016

305 patients received Keytruda (200 mg every 3 weeks) or platinum-based chemotherapies: paclitaxel+carboplatin, pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, or gemcitabine+cisplatin (and maintenance pemetrexed for non-squamous)

Bristol-Myers Squibb Announces Top-Line Results from **CheckMate-026**, a Phase 3 Study of Opdivo (nivolumab) in Treatment-Naïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: **Opdivo did not meet trial primary endpoint of progression-free survival** in patients expressing **PD-L1 \geq 5%**

BMS Press release Fri 5 Aug, 2016



En attendant Oak (Genentech)
Atlantic (Astra)



⇒ **incertitudes majeures:** le 'bon' test compagnon
le bon cut-off d'IHC PD-L1
1^{ère} ligne méta vs. Adjuvant ??





Essai IFCT1401/ BR31-LINC:



Lung Immunotherapy NSCLC Consortium

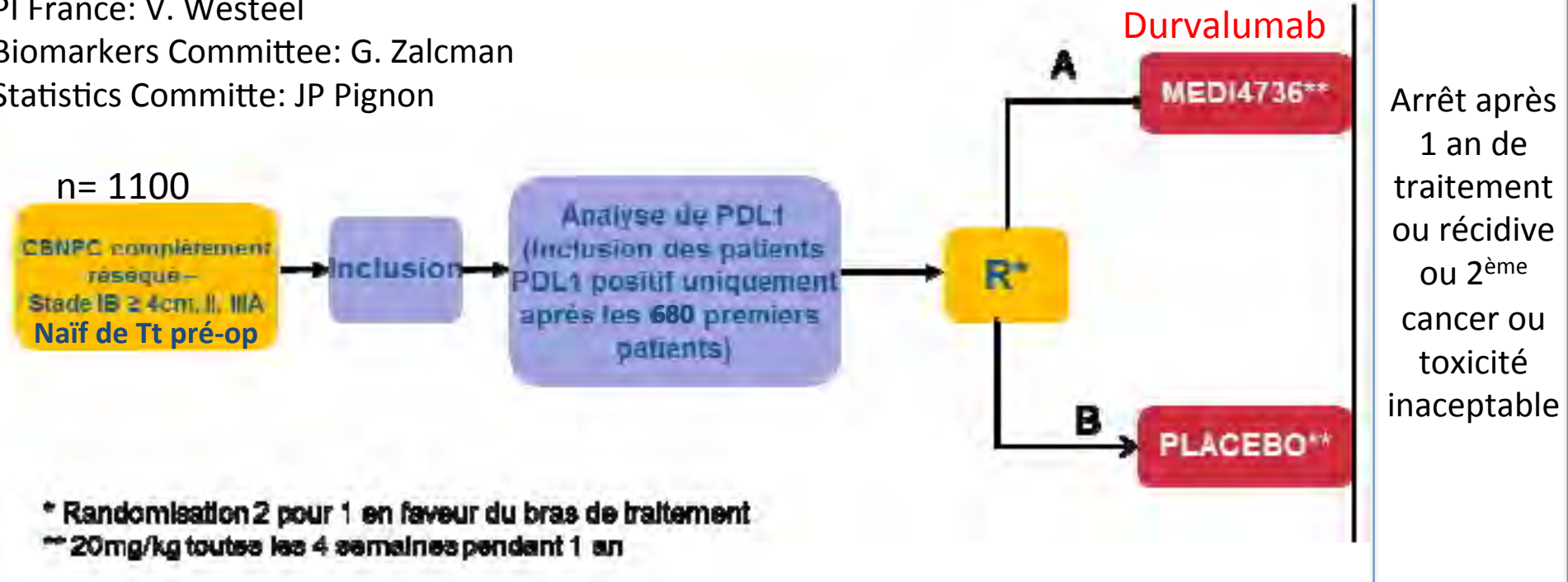
promotion NCIC / promotion déléguée en France: IFCT

PI global: Glen Goss

PI France: V. Westeel

Biomarkers Committee: G. Zalcman

Statistics Committee: JP Pignon



Objectif Principal: Survie dans Récidive (RFS) : diminution de 51% à 33% c/o PDL1+ (HR=0,645)

Stratification: stade IB>4 cm vs. II vs. IIIA

PDL1: >50% vs. 25-49% vs. 1-24% vs. <1%

CDDP adjuvant (≥300 mg/m² vs. < 300 mg/m² vs. pas de chimio)

Surveillance toutes les 12 semaines pendant 2 ans

Puis tous les 6 mois la 3^{ème} année

Puis tous les ans

IFCT 1601 IoNESCO Immune NEoajuvant therapy in early stage SQuamous cell CarcinOma

A PHASE II PROSPECTIVE IMMUNE NEOADJUVANT THERAPY STUDY OF DURVALUMAB
(MEDI4736) IN EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

- NSCLC
- Stage IB et II
Preplanned surgical resection (lobectomy or pneumonectomy)
- ECOG PS 0 or 1
- 18 years <Age < 70 years
- Surgical Tissue required

Durvalumab
3 x 750 mg
infusions
D1-D15-D29

'proof of concept'



Surgery
(2-14 days after last infusion)

A complete resection rate < 85% would be unacceptable
2-steps Fleming plan
P0 = 85%, P1 = 95%
with 90% power and α risk = 5%.
Safety analysis after 15 patients

**79 patients to
accrue/18
months**

Début des inclusions: automne 2016

Les 11 questions fréquentes en RCP



1. Quid de la taille : 3, 4 ou 5 cm ?
2. La chirurgie vidéo-assistée (VATS) a-t-elle changé les paradigmes ?
3. Tt adjuvant en cas de résection R1 ?
4. Quid de T3 par plusieurs nodules dans le même lobe ?
5. Quid du franchissement scissural donc invasion de la plèvre viscérale PL2
6. Quid de l'invasion de la plèvre viscérale?
7. Quid du nombre de cycles préopératoires ?
8. Quid de la TEP dans l'évaluation de la chimio néoadjuvante ?
9. Quid des traitements péri-opératoires ciblés en cas de mutation addictive ?
10. Quid de l'immunothérapie péri-opératoire ?
- 11. Quid des sujets âgés ?**

Aucun essai contrôlé de traitement péri-opératoire dédié au sujets âgés dans la littérature !

Or , l'âge médian au diagnostic = 66 ans chez les hommes
65 ans chez les femmes

18 000 cas de cancers du poumon chez des patients de plus de 65 ans
(parmi eux 1/3 patients \geq 70 ans)

Le cancer en France : incidence et mortalité, Rapport Invs /INCA 2015

Qu'est-ce qu'une personne âgée?

Limites : 65 ans? 70 ans? 75 ans?
Etat-civil et âge physiologique



1917-2008: décès à 91 ans



20 ans >> âge de l'orateur !



1928-1991: décès à 63 ans

Pooled Analysis of the Effect of Age on Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer

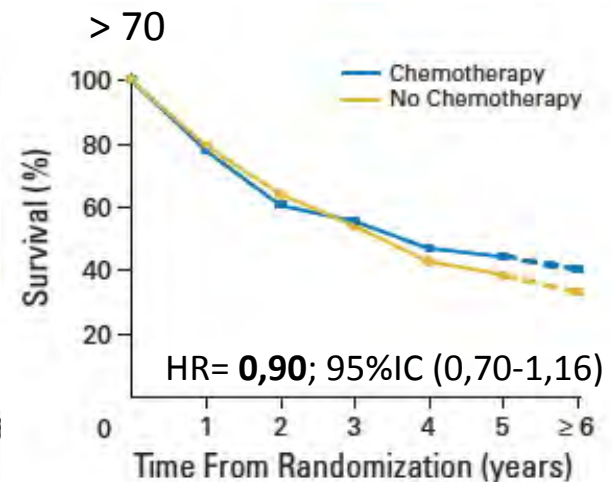
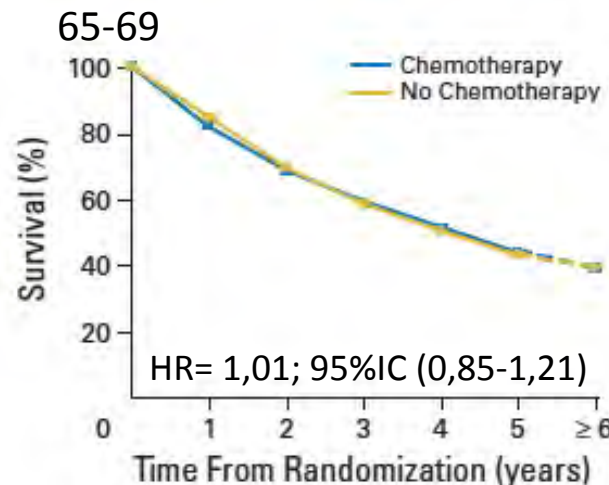
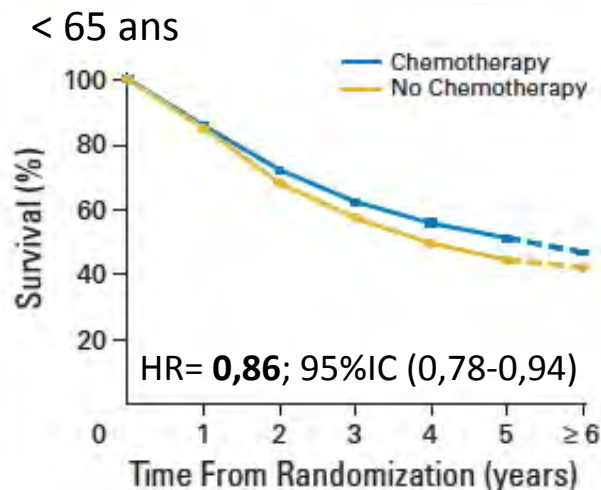
Martin Früh, Estelle Rolland, Jean-Pierre Pignon, Lesley Seymour, Keyue Ding, H el ene Tribodet, Timothy Winton, Thierry Le Chevalier, Giorgio V. Scagliotti, Jean Yves Douillard, Stephen Spiro, and Frances A. Shepherd
JCO, 2008; 21: 3573-78

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

n= 4584

Characteristic	Age (years)							
	< 65		65-69		70+		All	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
All trials	3,269	100	901	100	414	100	4,584	100
ALPI	770	24	276	31	42	10	1,088	24
ANITA	606	18	170	19	64	15	840	18
BLT	195	6	43	5	69	17	307	7
IALT	1,371	42	328	36	168	41	1,867	41
JBR.10	327	10	84	9	71	17	482	10



Adjuvant chemotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer ≥ 4 cm in size: an SEER-Medicare analysis

J. Malhotra^{1*}, G. Mhango¹, J. E. Gomez¹, C. Smith¹, M. D. Galsky¹, G. M. Strauss² & J. P. Wisnivesky¹

Ann Oncol **2015**; 26:768-73

n= 3289 patients ≥ 65 ans, avec CBNPC de stade IB, > 4 cm entre 2009 et 2012

- 2276 (84%): chirurgie seule
- 302 (9%) : chimio adjuvante pas doublet à base de sel de platine
- 211 (7%) : radiothérapie post-opératoire +/- chimio

	No adjuvant treatment	Adjuvant chemotherapy		PORT with or without adjuvant chemotherapy	
	n	n	HR (95% CI)	n	HR (95% CI)
Primary analysis*: <u>tumors ≥ 4 cm in size</u>	2776	302	0.82 (0.68–0.98)	211	1.91 (1.64–2.23)
Stratified analysis: <u>by age (years)</u>					
<80	1586	219	0.73 (0.58–0.91)	141	1.84 (1.52–2.22)
≥ 80	1190	83	0.88 (0.64–1.23)	70	2.10 (1.57–2.72)
By comorbidity score					
<1.5	2257	248	0.84 (0.68–1.03)	190	2.03 (1.73–2.40)
≥ 1.5	518	54	0.72 (0.48–1.08)	21	1.20 (0.70–2.04)

Efficacité de la chimio adjuvante c/o les 65-80 ans
Effet délétère de la radiothérapie c/o les > 65 ans

Benefit of Adjuvant Chemotherapy After Resection of Stage II (T1-2N1M0) Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients

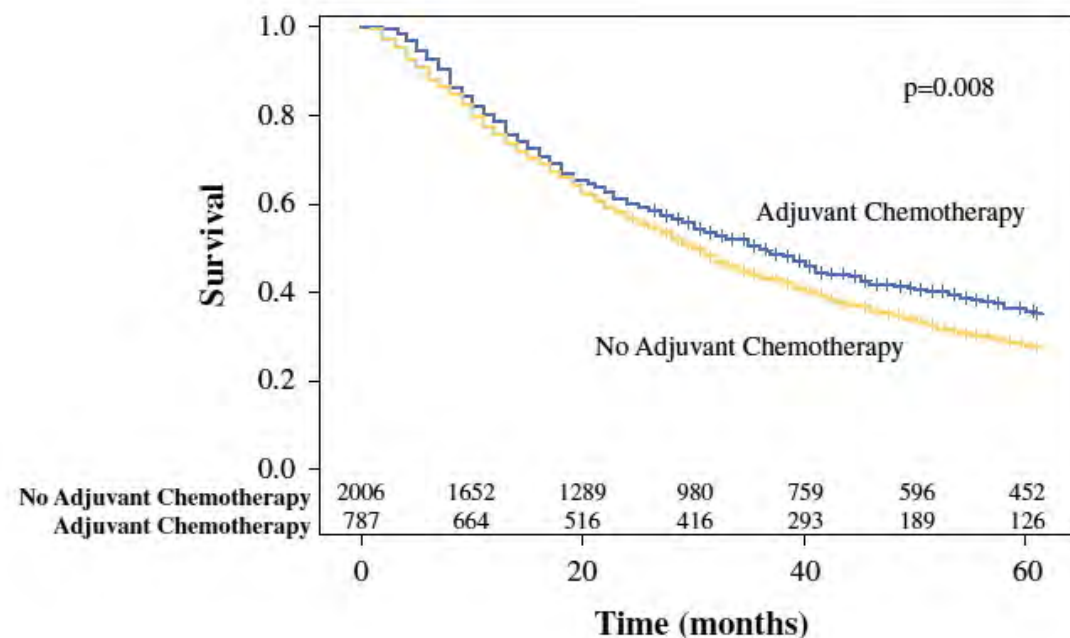
Mark F. Berry, MD^{1,5}, Brooke K. Coleman, MD¹, Lesley H. Curtis, PhD^{2,3}, Mathias Worni, MD, MHS¹, Thomas A. D'Amico, MD¹, and Igor Akushevich, PhD⁴

Ann Surg Oncol 2015 ;22(2):642-8.

n= 2781 patients > 65 ans, T1-T2-N1 M0 en R0

=> 784 avec chimio adjuvante

SEER: 1992-2006



Predictor	Unadjusted		Adjusted	
	HR	p value	HR	p value
Adjuvant chemotherapy (yes vs. no)	0.83	0.0008	0.84	0.0002
Adjuvant radiation (yes vs. no)	1.50	<0.0001	1.59	<0.0001
Extent of surgery				
Sublobar vs. lobar	1.19	0.11	1.27	0.04
Pneumonectomy vs. lobar	1.16	0.03	1.12	0.11
Age, years				
70-74 vs. 66-69	0.99	0.83	0.98	0.73
75-79 vs. 66-69	1.16	0.02	1.15	0.03
80-84 vs. 66-69	1.27	0.004	1.44	<0.0001
85+ vs. 66-69	1.72	<0.0001	1.92	<0.0001
T stage (T2 vs. T1)	1.38	<0.0001	1.35	<0.0001
Charlson comorbidity index				
1 vs. 0	1.07	0.35	1.05	0.45
2 vs. 0	1.16	0.04	1.11	0.15
3 vs. 0	1.40	<0.0001	1.35	0.0002
4+ vs. 0	1.40	<0.0001	1.31	0.0003

Effet bénéfique de la chimio adjuvante

- Si âge < 74 ans
- Si Charlson < 3

Effect of age on the efficacy of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer.

Ganti AK et al. *Cancer* 2015; 121: 2578-85

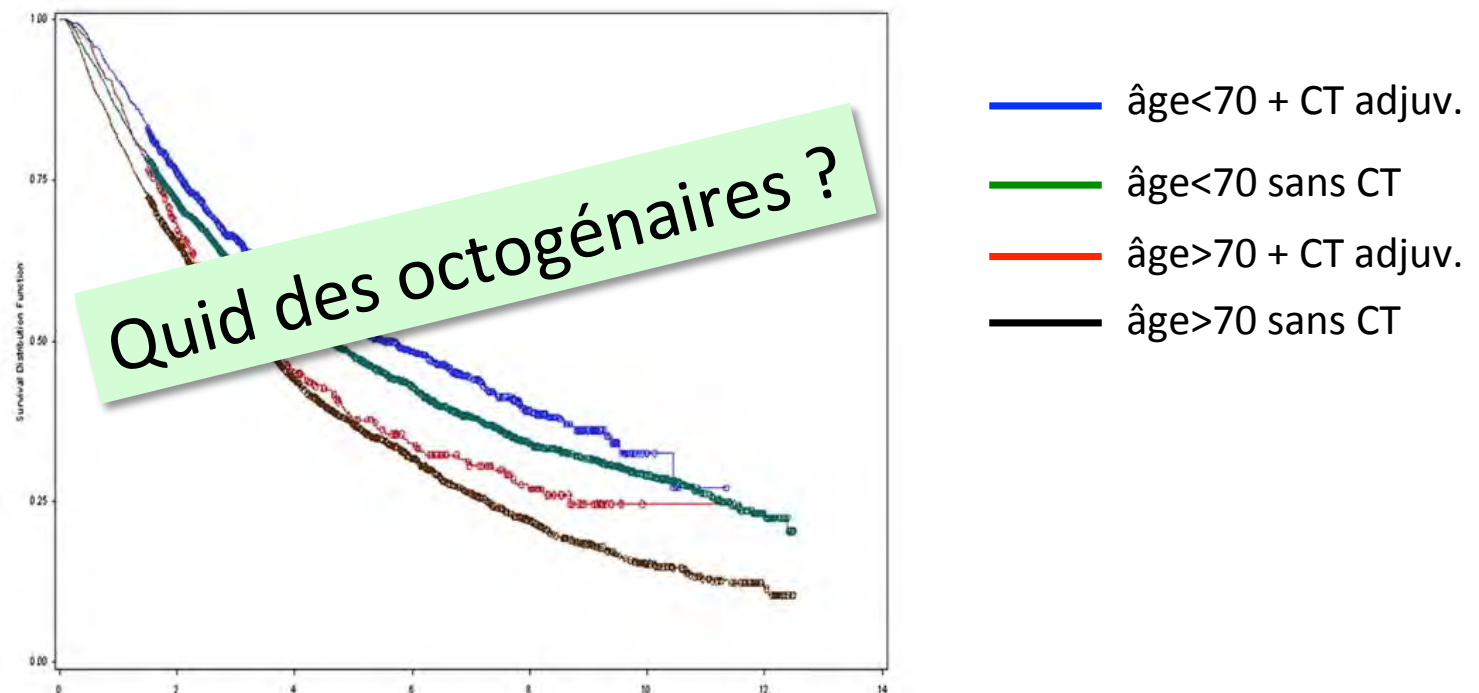
US Veterans Health Administration Cohort n= 7583 patients avec CBNPC IB-III (2001-2011)
n= 2897 > 70 ans (38%)

15,3% des > 70 ans ont reçu une chimiothérapie adjuvante vs. 31,6% des < 70 ans (p<0,0001)

64,6% ont reçu une chimio à base de carboplatine

HR ajusté décès chimio/abstention = 0,79; 95%IC (0,72-0,86) c/o < 70 ans

HR ajusté décès chimio/abstention = 0.81: 95%IC (0,71-0,92) c/o > 70 ans





En attendant les traitements péri-opératoires du 3^{ème} millénaire

Merci...



gerard.zalcman@aphp.fr

Sec: 01 40 25 74 67

01 40 25 74 94

ARC: celine.namour@aphp.fr



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

U830 INSERM-CIC 1425