

Traitements péri-opératoires des CBNPC de stades précoces

Standards actuels et perspectives

Bernard Milleron

Cours du Groupe d'Oncologie Thoracique de la SPLF

Paris, octobre 2018



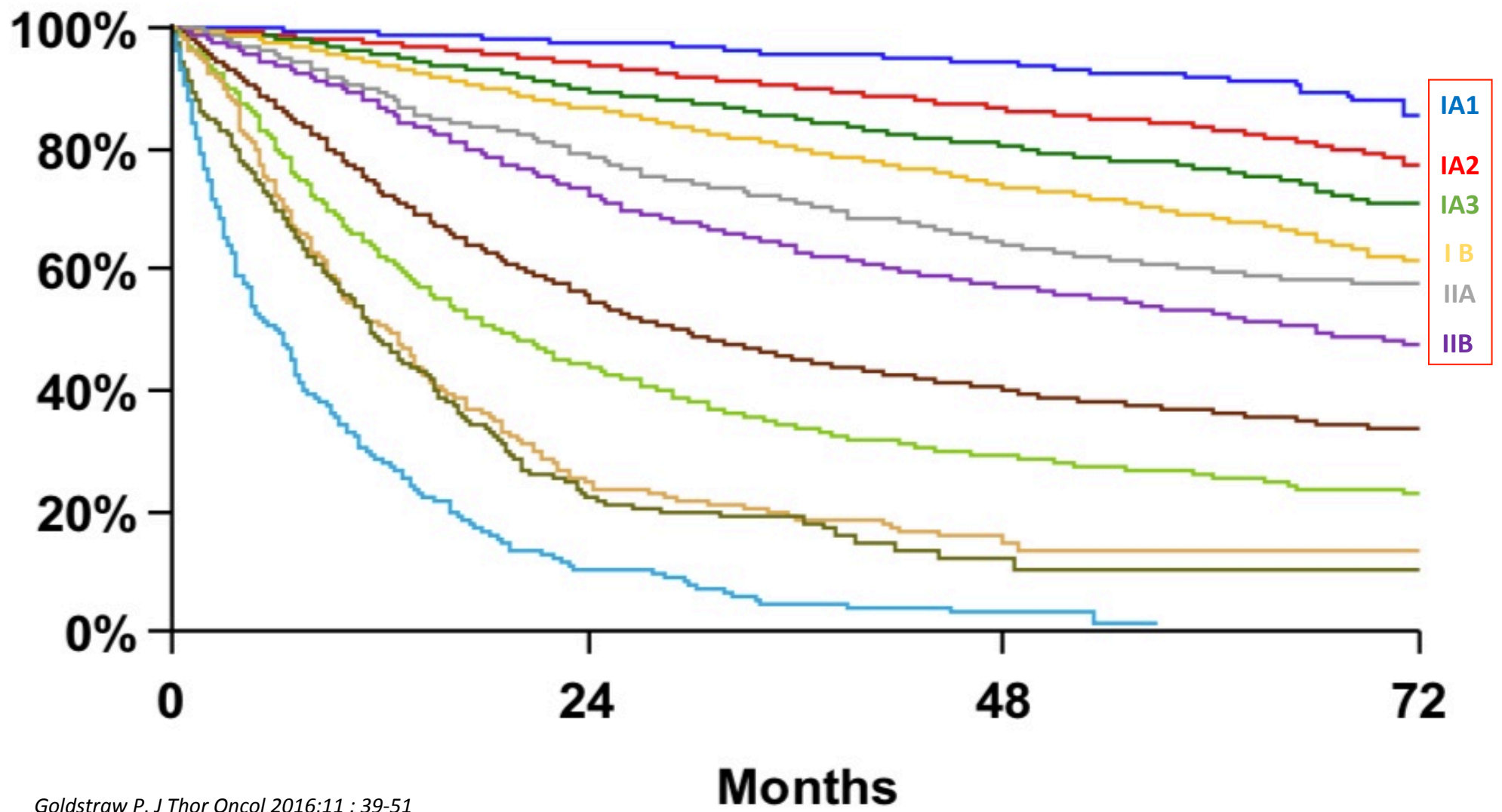
J'ai eu, durant ces 5 dernières années, des liens avec les laboratoires suivants :

- ASTRA ZENECA,
- BMS,
- CHUGAI,
- LILLY
- et ROCHE

Stades précoces

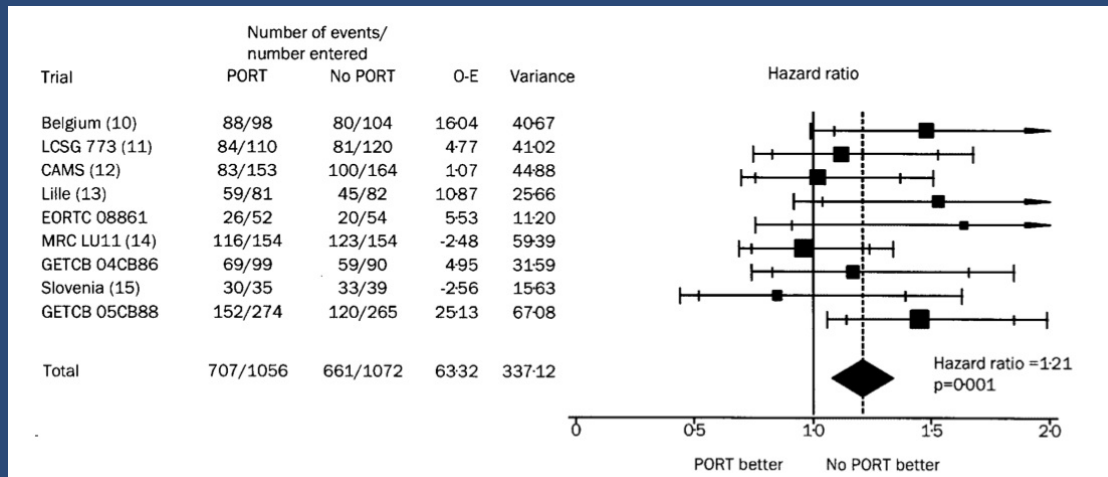
T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ^a
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma^b
T1a	Tumor ≤1 cm in greatest dimension ^a
T1b	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension ^a
T1c	Tumor >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension ^a
T2	Tumor >3 cm but ≤5 cm or tumor with any of the following features ^c : - Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung
T2a	Tumor >3 cm but ≤4 cm in greatest dimension
T2b	Tumor >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension
T3	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor >7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion ^d
M1b	Single extrathoracic metastasis ^e
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs

	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



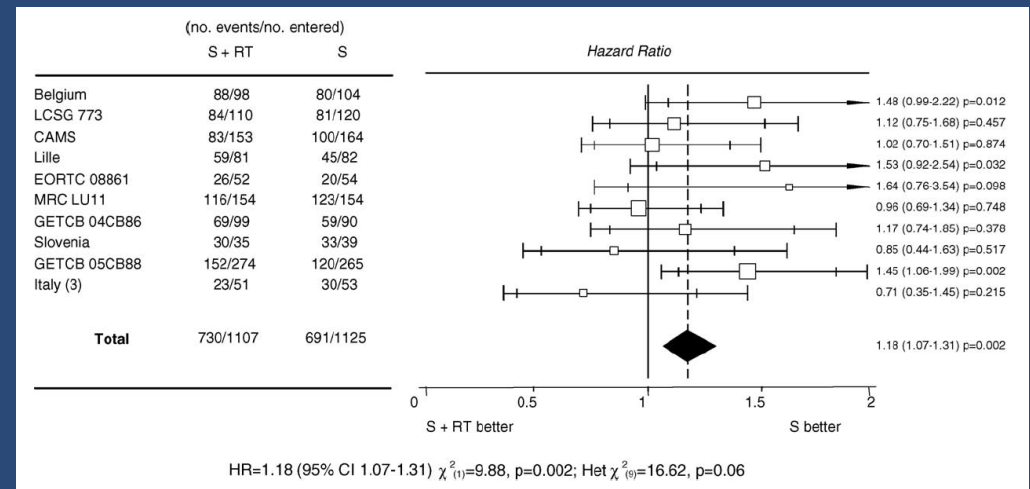
Goldstraw P, J Thor Oncol 2016;11 : 39-51

La radiothérapie adjuvante n'améliore pas la survie

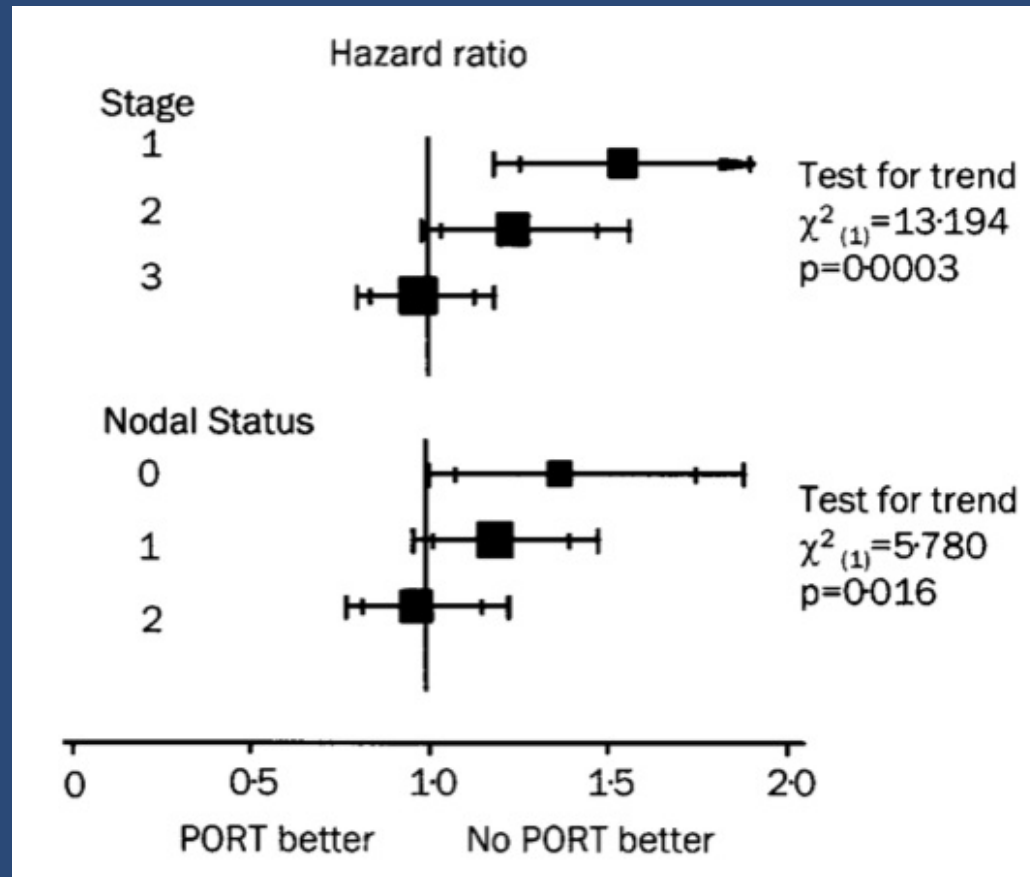


PORT meta-analysis trialists group Lancet
1998; 352: 257-263

Burdett S, et al Lung Cancer 2005;47:81-3.



Et est délétère dans les stades précoces



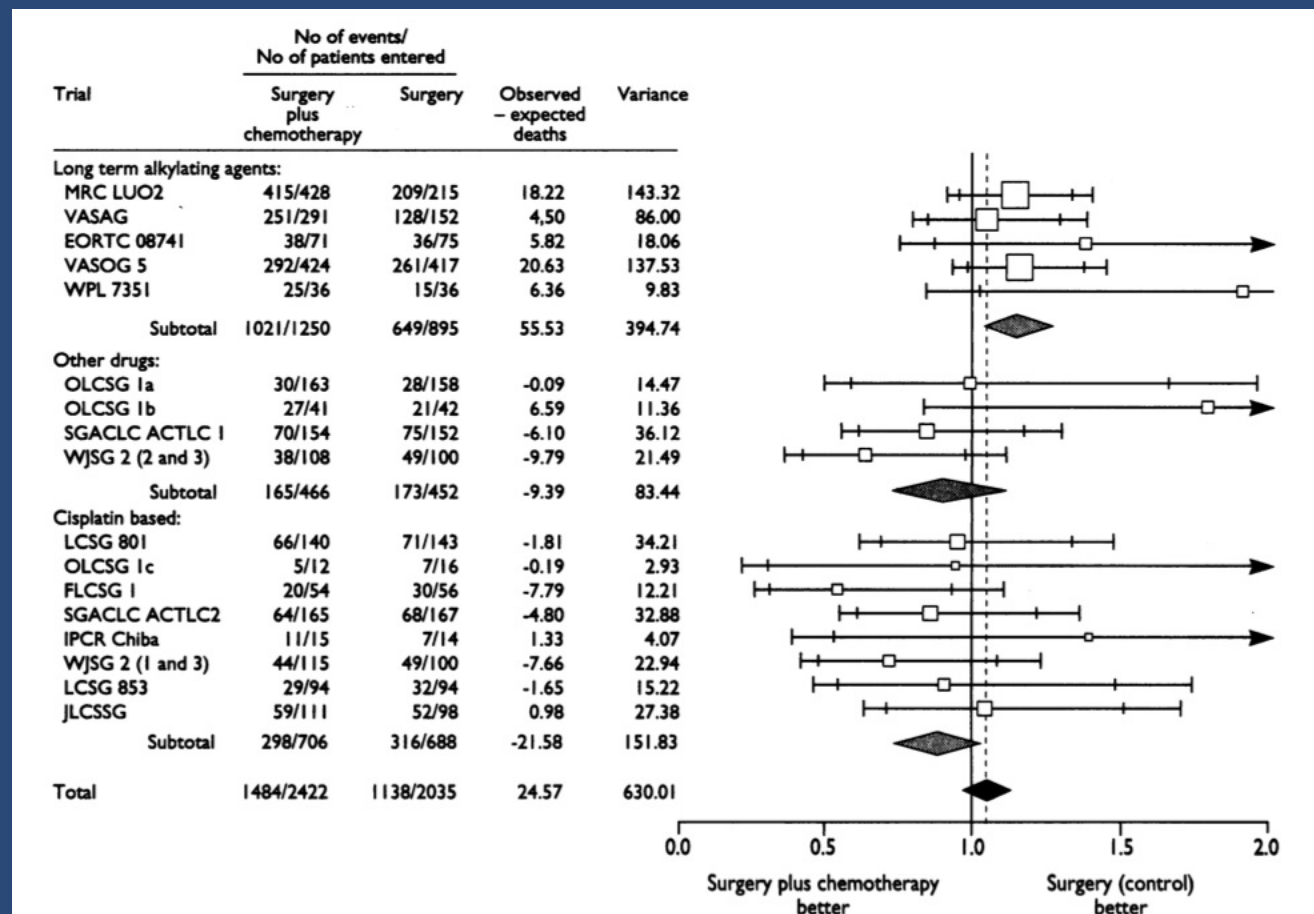
PORT meta-analysis trialists group Lancet 1998; 352: 252-263

Toutefois ces méta-analyses sont discutées

- Ces essais ont été conduits sur une période de 30 ans et pendant cette période :
 - La qualité de la chirurgie s'est améliorée,
 - La définition d'une résection complète est plus précise,
 - Les techniques et la qualité des irradiations ont également changé :
 - Elles sont considérées à l'heure actuelle comme désuètes,
 - Emplois du cobalt,
 - Doses de 30 à 60 Gy en deux à six semaines,
 - Fractions allant de 1,8 à 3 Gy
- Enfin, il s'agit pour la plupart d'essais avec de petits effectifs.

La radiothérapie adjuvante n'a pas de place dans le traitement des cancers de stades précoces

Dès 1995 l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante est suggéré



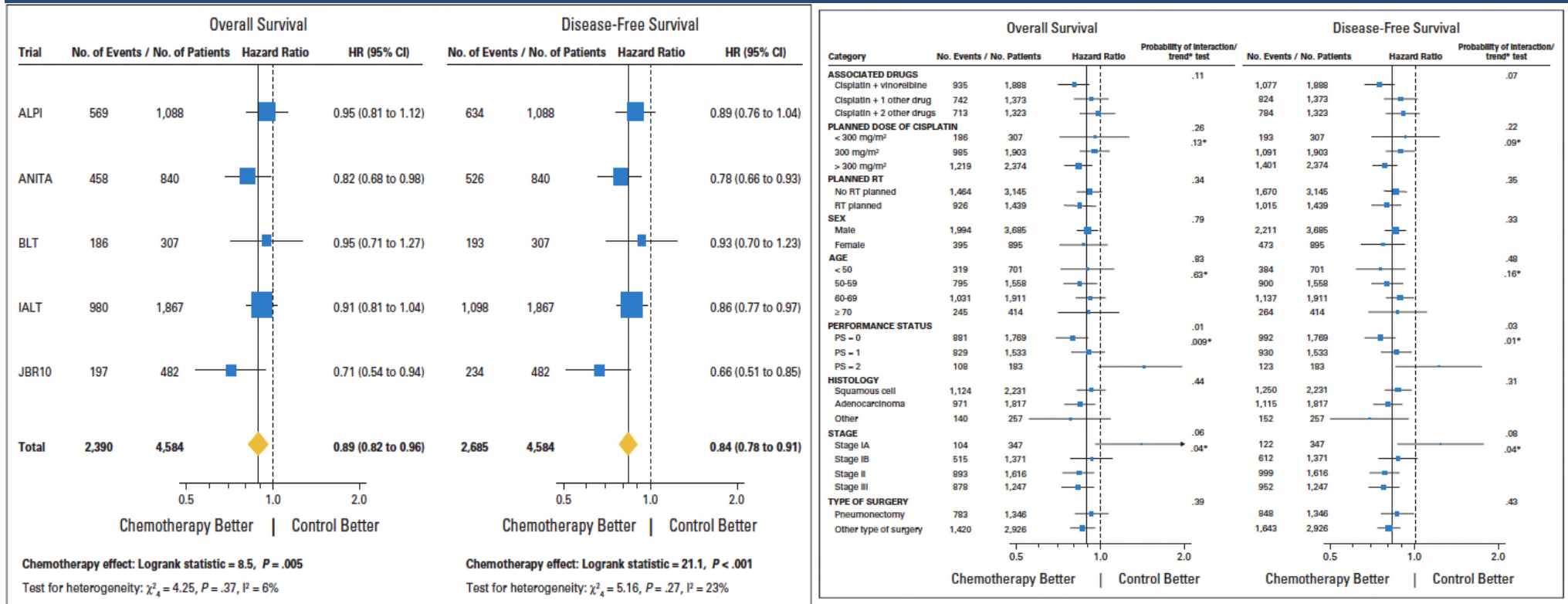
Etudes randomisées des années 2000

	Année	N	Stades	Bras de comparaison	
				A	B
Intergroupe 0115	2000	488	II,IIIA	C RT (50)	RT (50) DDP : 60 J1,VP16 120 J1-3
Big Lung Trial	2004	381	I, II, IIIA	C	DDP 50-80 VDN, MTC-IFO MTC-VLB, NVB
ALPI-EORTC	2005	1209	I,II,IIIA	C	MTC-VDN-DDP
IALT	2004	1867	I, II, IIIA	C	DDP 80-120 VDN, VLB, NVB, VP16
UFT	2004	999	I (ADC)	C	Uracil-tegafur (2 ans)
Intergroupe JBR 10	2005	482	IB, II	C	DDP 50X2, NVB 25/sem
CALGB 9633	2006	344	IB	C	PAC-CADDP
ANITA 1	2006	840	IB, II, IIIA	C	DDP 100, NVB 30

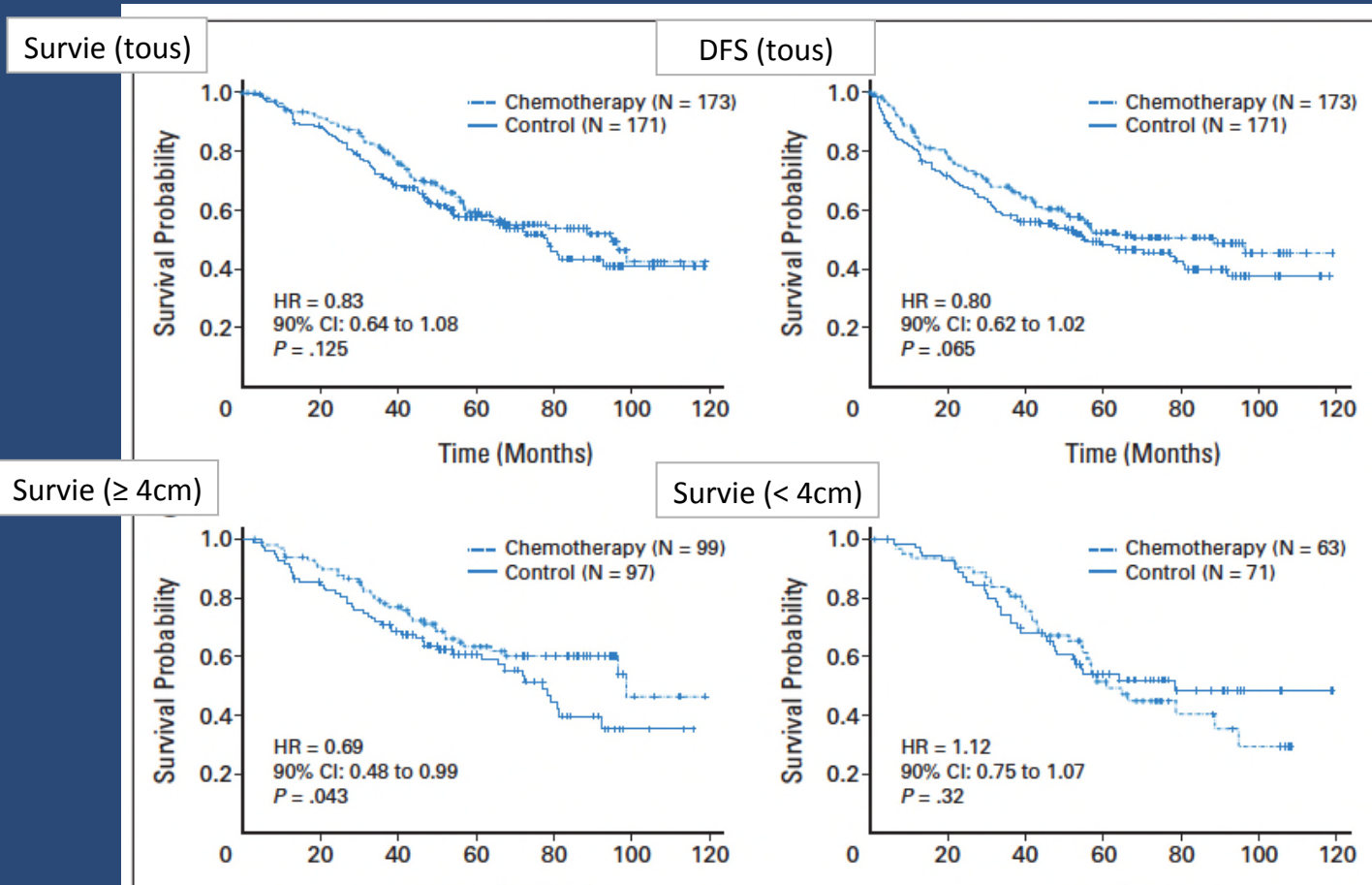
Les grands essais publiés au début des années 2000

Essais	N	Stades	Décès toxiques (%)	Médiane de survie		% Survie à 5 ans		p
				Contrôle	Expérimental	Contrôle	Expérimental	
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
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
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
ANITA 1	840	IB, II, IIIA	7 (2)	43,7	65,7	42,6	51,2	0,017

Méta-analyse du LACE Collaborative Group



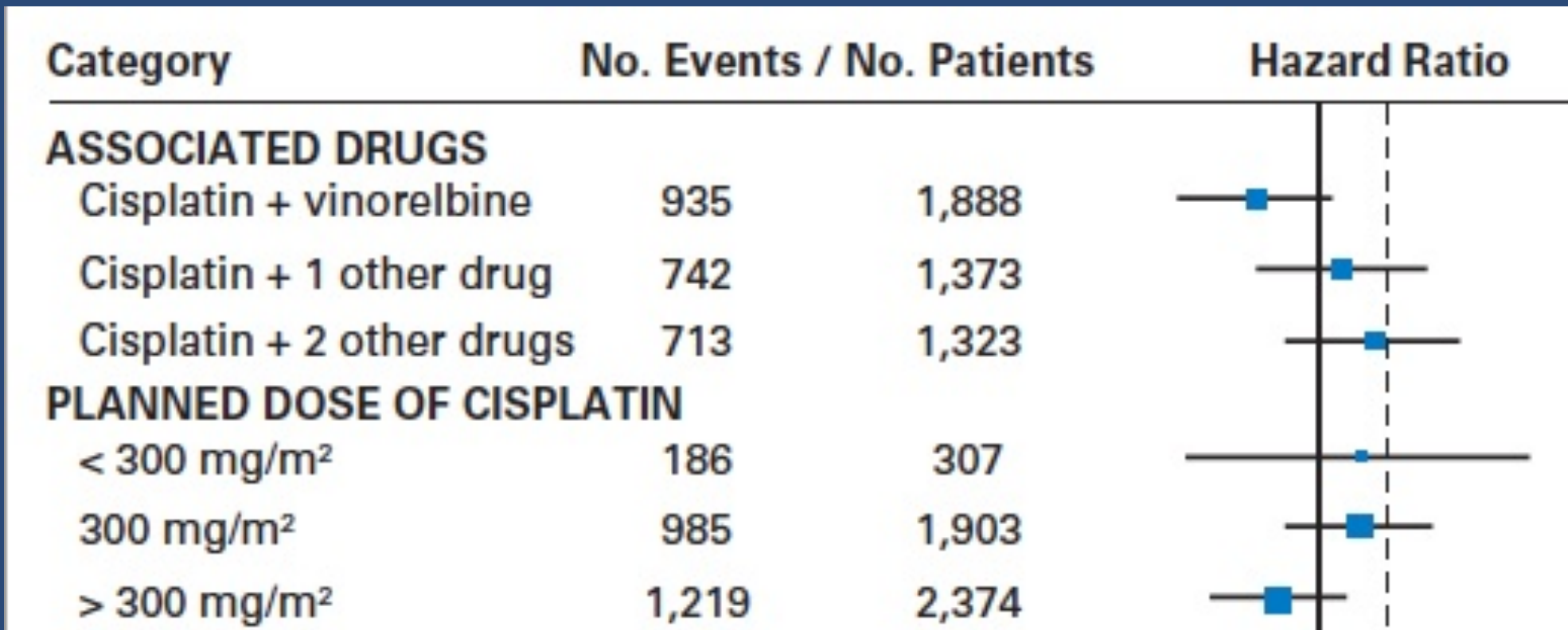
Cas particulier des stades IB



Strauss GM et al, J Clin Oncol 2008; 26 : 5043-5051

La chimiothérapie adjuvante est un standard pour le traitement des cancers de stades II et de certains IB

Avec quelle chimiothérapie ?



Avec quelle chimiothérapie ? (2)

Un exemple d'essai de phase II : l'essai TREAT

	Cisplatine et Pemetrexed	Cisplatine et vinorelbine	p
Taux de décès (%)	27	26	
Taux de survie sans récidive à 3 ans (%)	59	60	0,81
Taux de survie sans récidive à 3 ans (%)	75	77	
Médiane de survie	NA	59	0 ,85

Le taux de décès liés à la CT doit être faible

Essai	Chimiothérapie	n	stades	Décès toxiques (%)
IALT	DDP-VLB,VDN,VP16,NVB	932	I, II, IIIA	7 (0.75)
Intergroupe JBR 10	DDP-NVB	243	IB, II	2 (0.8)
ANITA 1	DDP-NVB	407	IB, II, IIIA	7 (1.7)
CALGB 9633	CADDP-PAC	173	IB	0
IFCT 00-02	DDP-GEM	266	I, II	1 (0.3)
	CADDP-PAC	262		0

Une CT adjuvante commencée avec retard est-elle utile ?

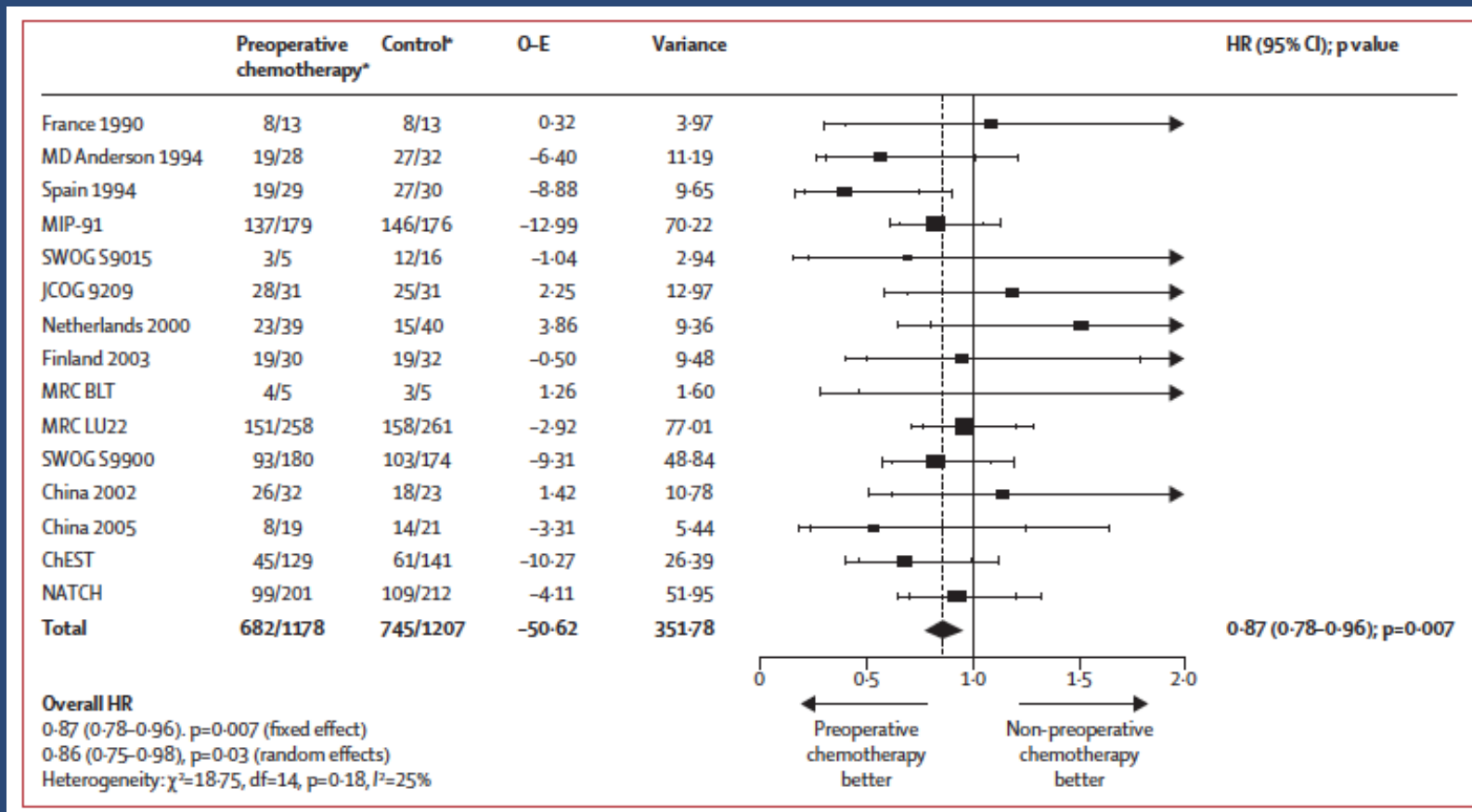
Survie non ajustée				
Date de début du traitement adjuvant	Référence	Précoce	Tardive	p
Survie à 5 ans (%)	55	53	53	0,23
Survie ajustée				
HR (95% CI)	1	1,009 (0,94-1,08)	1,037 (0,97-1,10)	0,27

Chimiothérapie Néoadjuvante

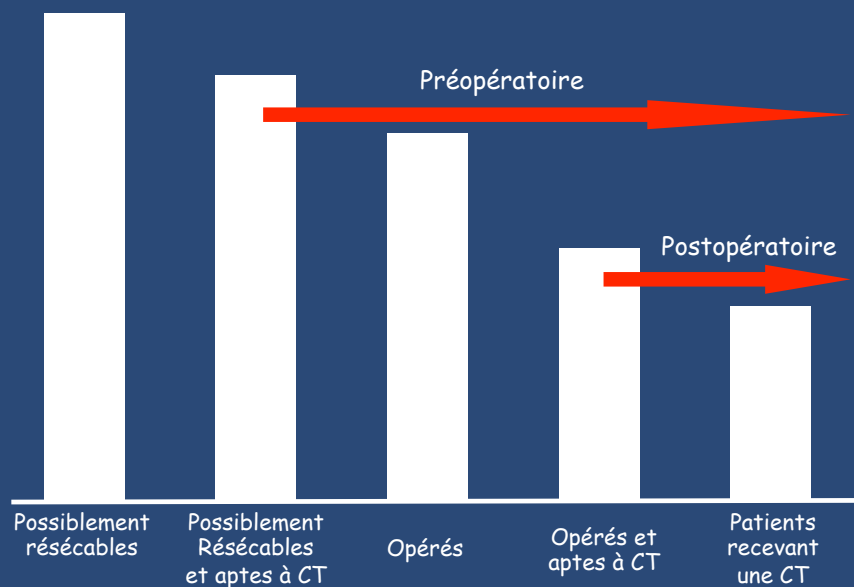
Auteur	Nom	N	Stades	QS Posée	Référence
Depierre	MIP 91	355	IB, II, IIIA	CT préop ?	J Clin Oncol 2002;20:247-253
Gilligan	MRCLU22	519	I-III	CT préop ?	Lancet 2007; 369 : 1929-1937
Scagliotti *	ChEST	236	IB, II, IIIA	CT préop ?	J Clin Oncol 2012; 30 :172-8
Pisters *	SWOG 9900	354	IB, II, IIIA	CT préop ?	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 postop	J Clin Oncol 2010; 28: 3138-45
Depierre	IFCT 0002	528	I, II	CT préop/pré et postop	Eur J Cancer 2013; 49 : 2654-64
Gottfried	-	156	IIB, III	CT postop après préop	J Thorac Oncol 2008; 3, 152-157

* Clos prématurément

Méta-analyses sur données individuelles



Néoadjuvant ou adjuvant ?



	Préopératoire	Chirurgie	Postopératoire
DFS médiane (mois)	31.5	25.1	26
DFS à 3 ans	48.4	41.9	44.9
DFS à 5 ans	34.1	38.3	36.6
Survie à 5 ans	46.9	44	45.9
Survie à 5 ans des T1T3-N1	41.3	34.5	36.6

Felip E J Clin Oncol. 2010;28 : 3138-45

Auteur	Année	N essais	N patients	HR	CI
Méta-analyse de CT néo-adjuvante sur données individuelles					
NSCLC MACG	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

Néoadjuvant ou adjuvant (2) ?

	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)	

Mouillet G et al J Thorac Oncol. 2012; 7 : 841-849

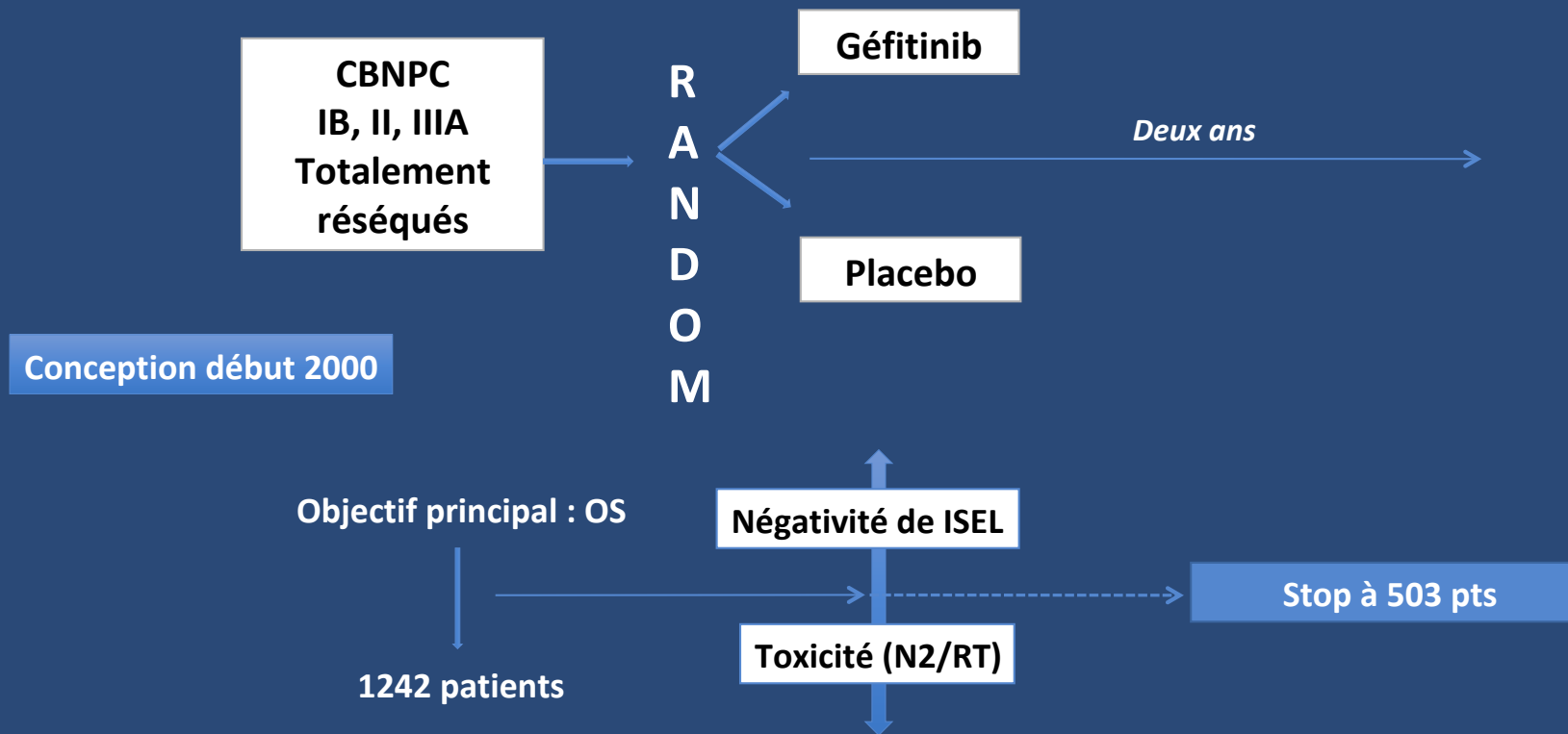
Pourcentage de cellules tumorales résiduelles (%)	HR de décès
1-10	1.00
11-30	2.51 (95% CI 0.91–6.96)
31-50	3.39 (95% CI 1–40-8.22)
51-70	4.57 (95% CI 1.98–10.52)
71-100	4.78 (95% CI 2.06–11.11)

Hellmann et al Lancet Oncol 2014; 15: e42–50

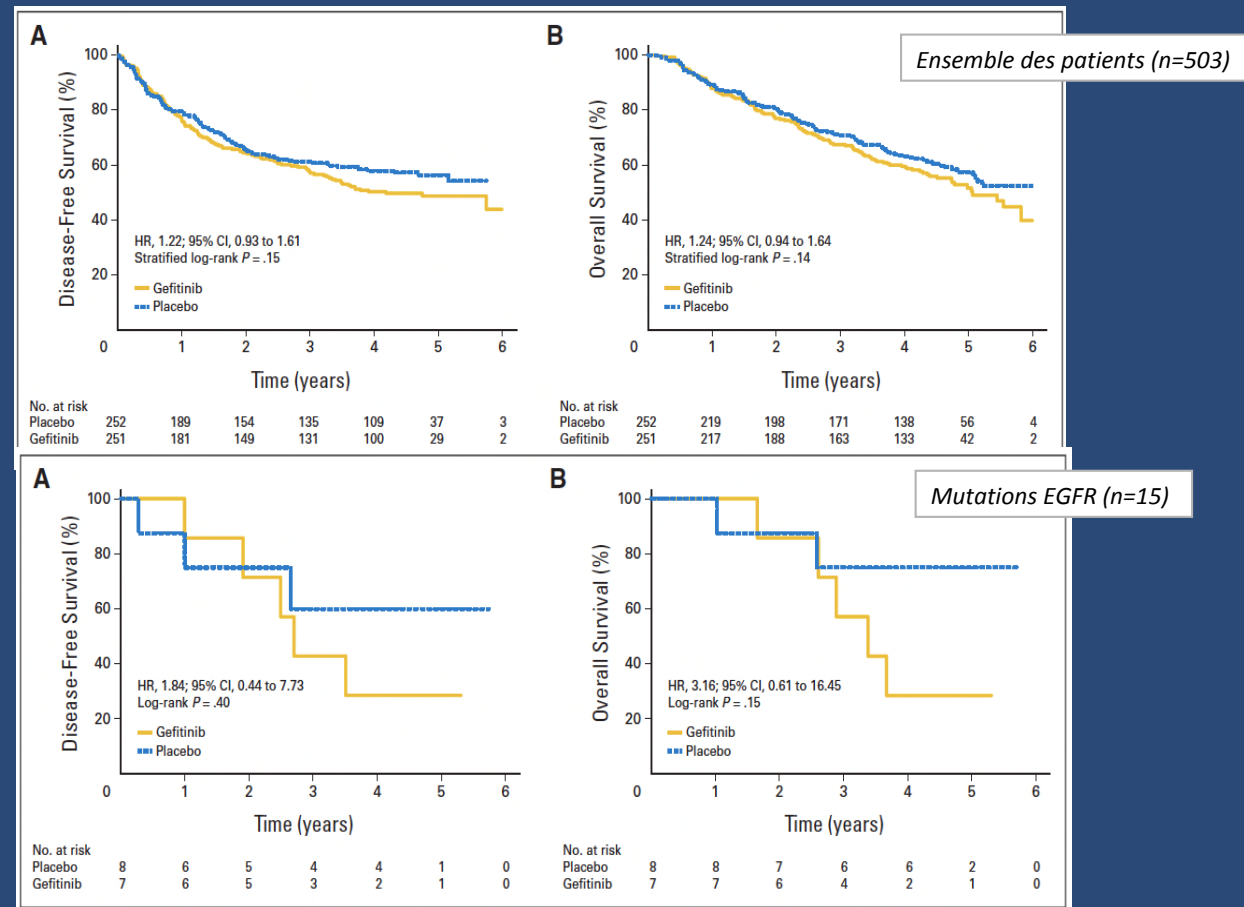
La CT adjuvante est option pour le traitement des cancers de stades II

Thérapeutiques ciblées

Traitement adjuvant par Gefitinib : NCIC CTG BR19



Traitement adjuvant par Gefitinib : NCIC CTG BR19 (2)

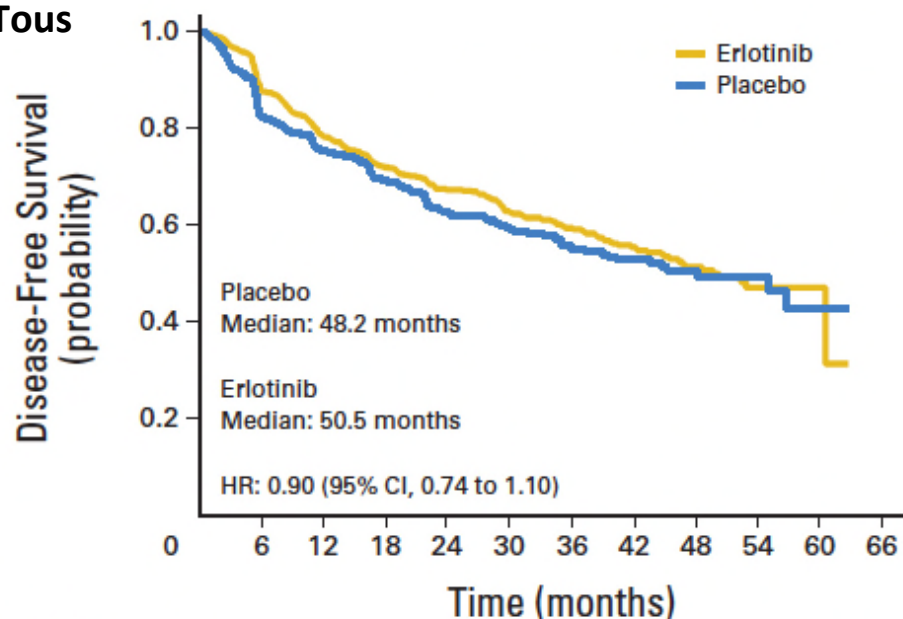


Traitement adjuvant par Erlotinib : l'étude RADIANT

- Etude randomisée internationale de phase III conçue en 2006 (204 centres, 19 pays).
- CBNPC totalement réséqués de stade pIB, II ou IIIA.
- Randomisation 2/1
 - Erlotinib à 150 mg par jour,
 - Placebo
 - Eventuellement précédé par une CT adjuvante, si indication.
- L'objectif principal était la DFS.
- Les objectifs secondaires étaient
 - la survie globale,
 - la toxicité
 - et la DFS et l'OS des patients ayant une mutation activatrice de l'EGFR.
- Lecture centralisée avec
 - Immunohistochimie,
 - FISH
 - et recherche de mutations EGFR et KRAS.
- Stratification sur
 - Stade, histologie, CT adjuvante, tabagisme et FISH EGFR.
 - Le statut mutationnel n'était pas un critère de stratification +++
- L'analyse statistique était faite selon une méthode séquentielle hiérarchique
 - Analyse de la DFS,
 - *et si celle-ci était significativement en faveur de l'erlotinib,*
 - de la survie globale, puis de la DFS et de la survie des patients EGFR positifs.

Traitement adjuvant par Erlotinib : l'étude RADIANT (2)

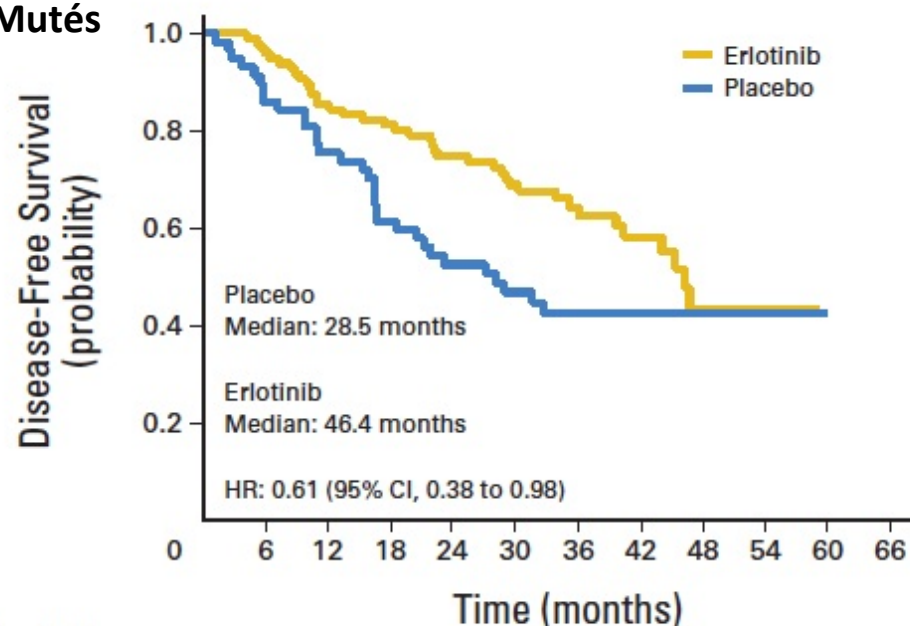
Tous



No. at risk

Placebo	350	280	255	231	198	174	124	83	43	22	1	0
Erlotinib	623	514	451	411	368	320	223	154	82	40	8	0

Mutés



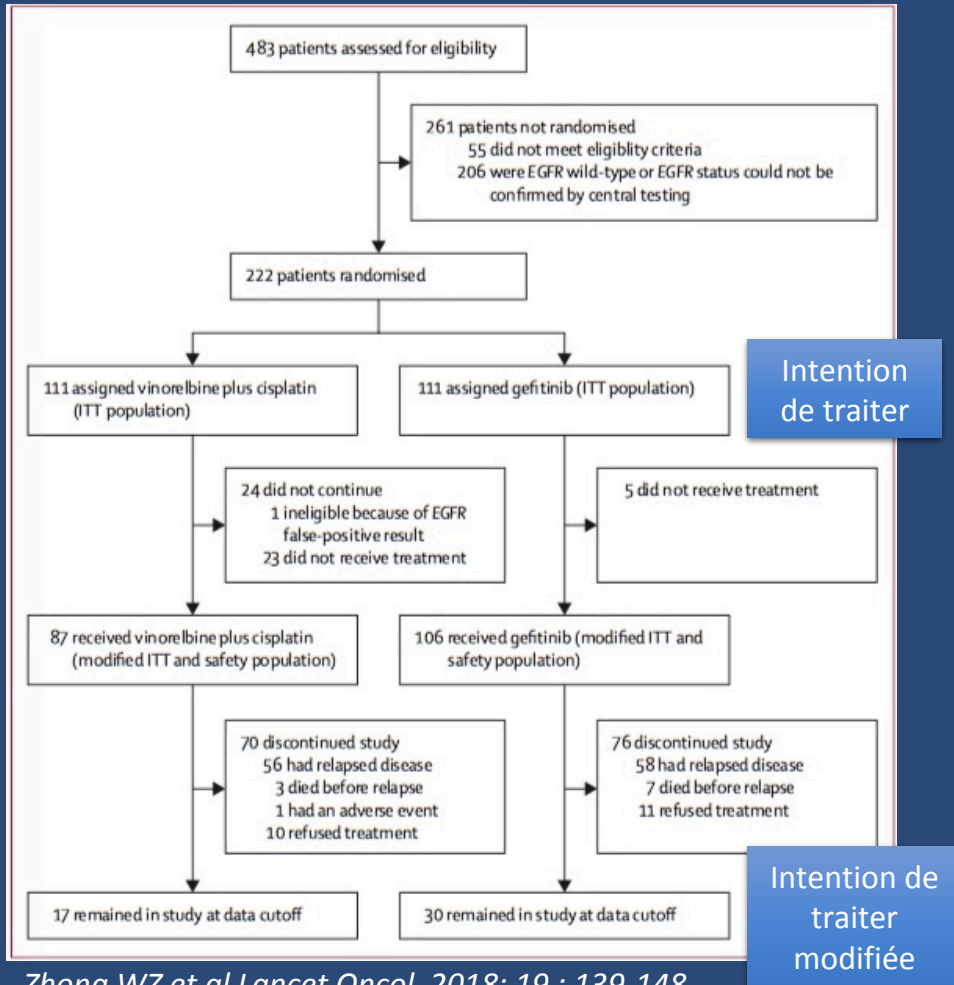
No. at risk

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

Adjuvant chez les mutés : ADJUVANT/CTONG110

- Etude randomisée de phase III conduite dans 27 centres chinois.
- Critères d'inclusion :
 - CBNPC de stade pII ou pIIIA (pN1 ou pN2) totalement réséqué (R0).
 - Délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21.
 - Avoir bénéficié d'une lobectomie ou d'une pneumonectomie et d'un curage ganglionnaire dont les modalités étaient précisées.
 - PS à 0 ou 1.
 - N'avoir reçu aucune thérapeutique ciblée ni chimiothérapie.
- Stratification selon :
 - Le statut ganglionnaire (N1 vs N2)
 - Et leur statut mutationnel (19 vs 21).
- Randomisation entre :
 - Soit gefitinib à 250 mg/jour pendant 2 ans,
 - Soit 4 cycles de cisplatine à 75 mg/m² (J1-J22) et vinorelbine 25 mg/m² (J1,J8, J22).
- L'objectif principal était la DFS (investigateurs). Il fallait 220 patients pour objectiver une augmentation de la DFS de 40% (DFS estimée de 31 mois dans le bras standard).
- Les objectifs secondaires étaient :
 - la survie globale,
 - la tolérance
 - et la qualité de vie.

ADJUVANT/CTONG110 (2)



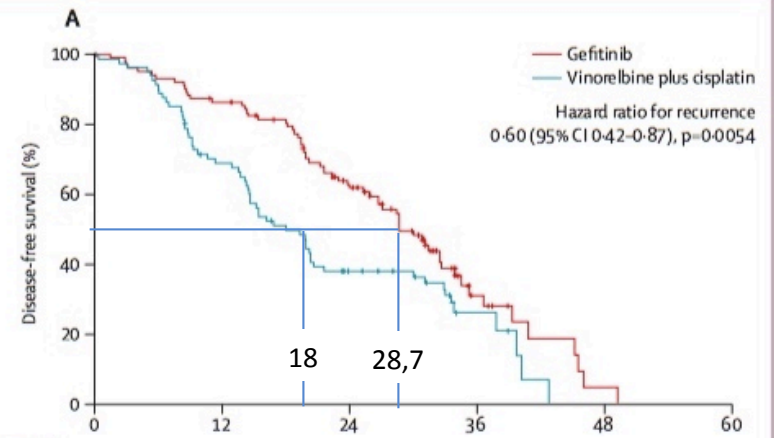
Zhong WZ et al Lancet Oncol 2018; 19 : 139-148

	ITT population		mITT population	
	Gefitinib (n=111)	Vinorelbine plus cisplatin (n=111)	Gefitinib (n=106)	Vinorelbine plus cisplatin (n=87)
Age (years)	58 (32-74)	60 (26-76)	59 (32-74)	59 (26-73)
Sex				
Female	65 (59%)	65 (59%)	63 (59%)	50 (57%)
Male	44 (40%)	45 (41%)	43 (41%)	37 (43%)
Not available	2 (2%)	1 (1%)	0	0
Never smoker	82 (74%)	85 (77%)	79 (75%)	67 (77%)
ECOG performance status				
0	35 (32%)	22 (20%)	35 (33%)	16 (18%)
1	72 (65%)	85 (77%)	69 (65%)	71 (82%)
Not available	4 (4%)	4 (4%)	2 (2%)	0
Pathology stage				
IIA	33 (30%)	33 (30%)	31 (29%)	26 (30%)
IIB	4 (4%)	4 (4%)	4 (4%)	2 (2%)
IIIA	72 (65%)	71 (64%)	71 (67%)	58 (67%)
Not available	2 (2%)	3 (3%)	0	1 (1%)
Pathology				
Adenocarcinoma	102 (92%)	105 (95%)	99 (93%)	84 (97%)
Squamous carcinoma	5 (5%)	1 (1%)	5 (5%)	1 (1%)
Adenosquamous carcinoma	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	2 (2%)
Not available	2 (2%)	2 (2%)	0	0
EGFR mutation status				
Exon 19 deletions	58 (52%)	57 (51%)	57 (54%)	48 (55%)
Exon 21 Leu858Arg	53 (48%)	53 (48%)	49 (46%)	39 (45%)
EGFR false positive	0	1 (1%)	NA	NA
Lymph node status				
N1	40 (36%)	37 (33%)	36 (34%)	28 (32%)
N2	71 (64%)	72 (65%)	70 (66%)	58 (67%)
Not available	0	2 (2%)	0	1 (1%)
Type of resection				
Lobectomy	93 (84%)	91 (82%)	90 (85%)	72 (82%)
Bilobectomy	13 (12%)	14 (13%)	13 (12%)	11 (13%)
Pneumonectomy	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)
Wedge	0	2 (2%)	0	1 (1%)
Not available	2 (2%)	1 (1%)	0	0

Data are number of patients (%) or median (range). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ITT=intention-to-treat. mITT=modified intention-to-treat. NA=not available.

ADJUVANT/CTONG110 (3)

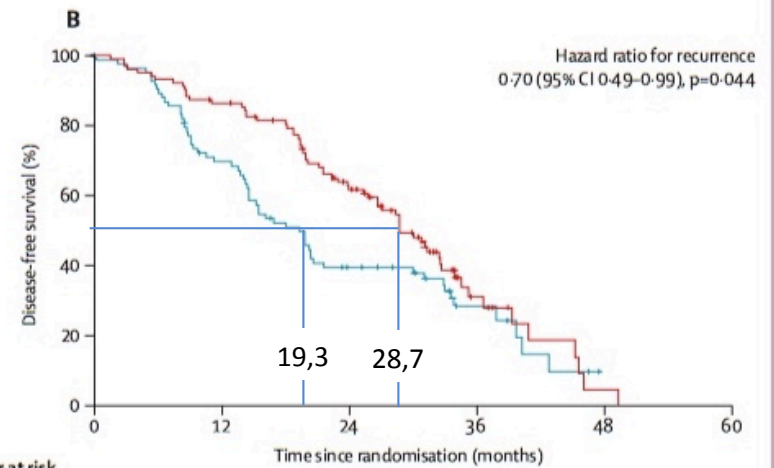
ITT



Number at risk
(number censored)

Gefitinib	111 (0)	88 (9)	57 (16)	10 (43)	1 (46)	0 (46)
Vinorelbine plus cisplatin	111 (0)	54 (32)	26 (36)	5 (51)	0 (52)	0 (52)

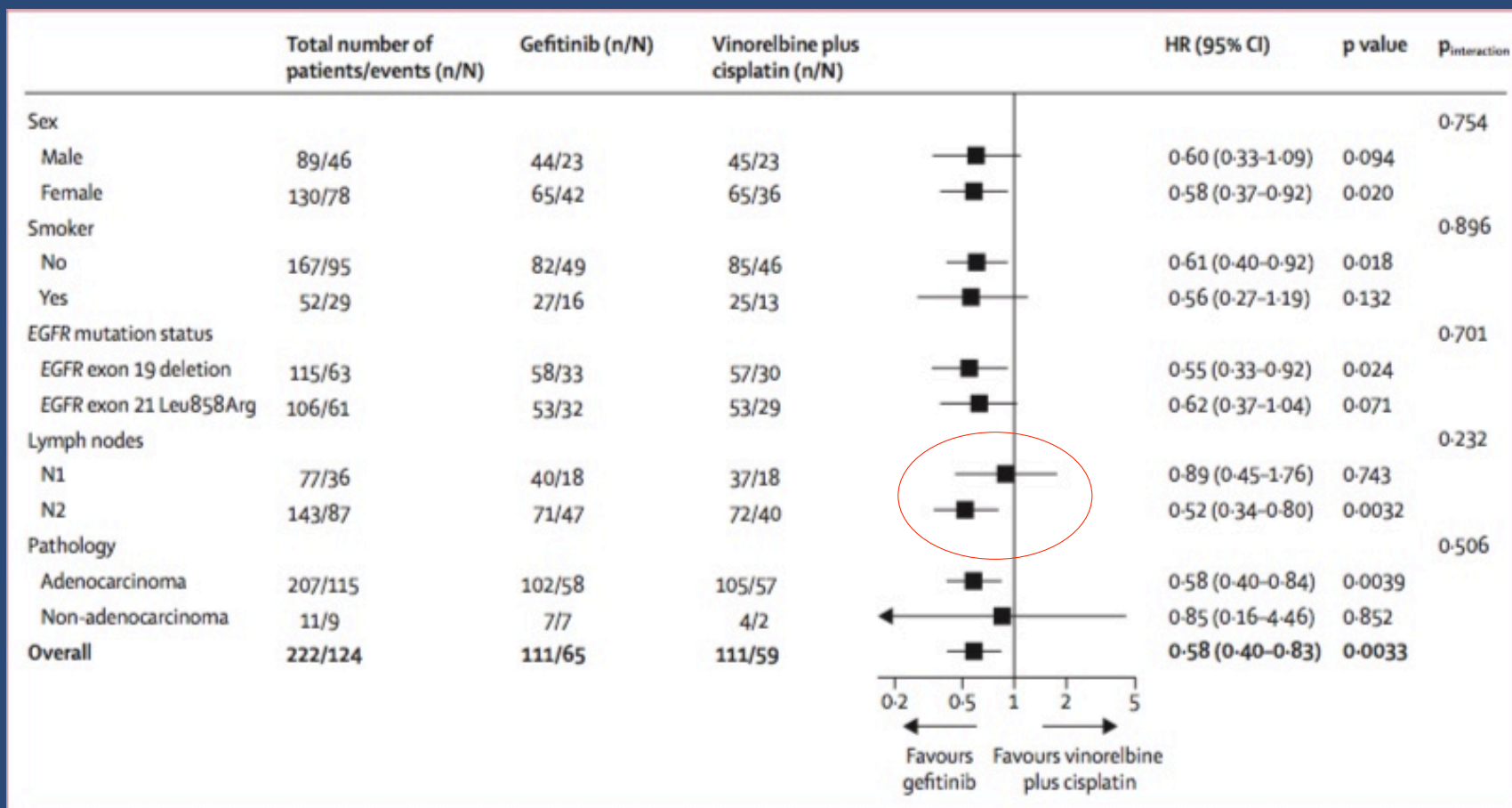
ITT modifiée



Number at risk
(number censored)

Gefitinib	106 (0)	88 (4)	57 (11)	10 (38)	1 (41)	0 (41)
Vinorelbine plus cisplatin	87 (0)	56 (6)	28 (10)	7 (25)	0 (28)	0 (28)

ADJUVANT/CTONG110 (4)



Bevacizumab : étude de phase III E1505

- Critères d'inclusion :
 - Résection complète d'un CBNPC de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA entre 6 et 12 semaines avant l'inclusion.
 - Sampling des chaînes 7 et 4 à droite et 7, 5 ou 6 à gauche
 - Biologie compatible avec une CT adjuvante et pas de contre-indication au bevacizumab.
- Randomisation sur un mode 1/1 entre :
 - Soit 4 cycles de cisplatine à la dose de 75 mg/m² en combinaison avec un agent cytotoxique de troisième génération au choix (NVB, DOC, GEM ou PEM)
 - Soit cette même chimiothérapie associée à 15 mg/kg de bevacizumab au J1 de chacun des 4 cycles puis poursuivi en maintenance jusqu'à un an.
- Les facteurs de stratification étaient le stade, le sexe et l'histologie. L'administration d'une radiothérapie post-opératoire n'était pas autorisée.
- L'objectif principal était la survie globale. Les objectifs secondaires étaient la DFS, le taux de seconds cancers et la toxicité.
- L'amélioration de survie escompté ciblait un HR du risque de décès à 0,79 c'est à dire un passage de la survie médiane de 66 mois dans le bras standard à 83,5 mois dans le bras expérimental.

Bevacizumab : étude de phase III E1505 (2)

	Médiane de survie (mois)		HR (95% CI)	p
	CT	CT+Béva		
Ensemble de la population	NA	85,8	0,99 (0,83-1,19)	0,90
Patients éligibles			1 (0,82-1,22)	0,97
	Médiane de DFS (mois)		HR (95% CI)	p
	CT	CT+Béva		
Ensemble de la population	42,9	40,6	0,99 (0,86-1,15)	0,95
Patients éligibles			0,98 (0,83-1,15)	0,77

Un traitement adjuvant par des thérapeutiques ciblées ne doit pas être réalisé en en dehors des essais cliniques

Immunothérapie adjuvante

Essai randomisé de phase III MAGRIT

- Etude de phase III à promotion industrielle menée dans 34 pays.
- Critères d'inclusion :
 - CBNPC histologiquement prouvé complètement réséqué de stade IB, II et IIIA,
 - Ayant bénéficié d'une résection complète et un PS ≤ 2
 - Et exprimé le gène MAGE-A3 en PCR quantitative.
- Randomisation :
 - Après la chirurgie avec ou sans chimiothérapie adjuvante.
 - Stratification sur la réception ou non de chimiothérapie adjuvante,
 - sur un mode 2/1 :
 - Soit immunothérapie MAGE-A3 comprenant jusqu'à 13 injections intra-musculaires durant 27 mois,
 - soit un placebo.
- Trois objectifs principaux : la survie sans récurrence (DFS) dans la population générale, chez les patients qui n'avaient pas de chimiothérapie adjuvante et chez les patients qui présentaient une signature génique favorable.
- Nombreux objectifs secondaires : survie globale, survie spécifique, pourcentage de DFS à 2, 3, 4, et 5 ans, DFS spécifique, toxicité, qualité de vie etc.

Vansteenkiste JF et al, Lancet Oncol 2016 ; 17 : 822-835.

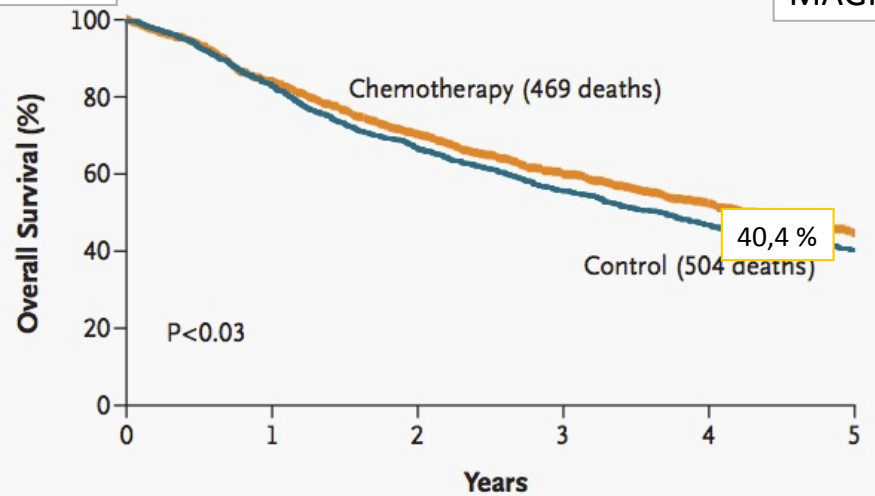
Essai randomisé de phase III MAGRIT (2)

	Médiane (mois)		HR (95% CI)	p
	MAGE-A3	Placebo		
DFS de la population entière	60,5	57,9	1,02 (0,89-1,18)	0,73
DFS de la population qui n'a pas reçu CT adjuvante	58	56,9	0,97 (0,80-1,18)	0,75
Survie globale de la population entière	NA	NA	1,04 (0,86-1,24)	0,69
Survie globale de la population qui n'a pas reçu de CT adjuvante	NA	NA	1 (0,78-1,29)	0,98

Vansteenkiste JF et al, *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 822-835.

Essai randomisé de phase III MAGRIT (3)

IALT (1995-99)

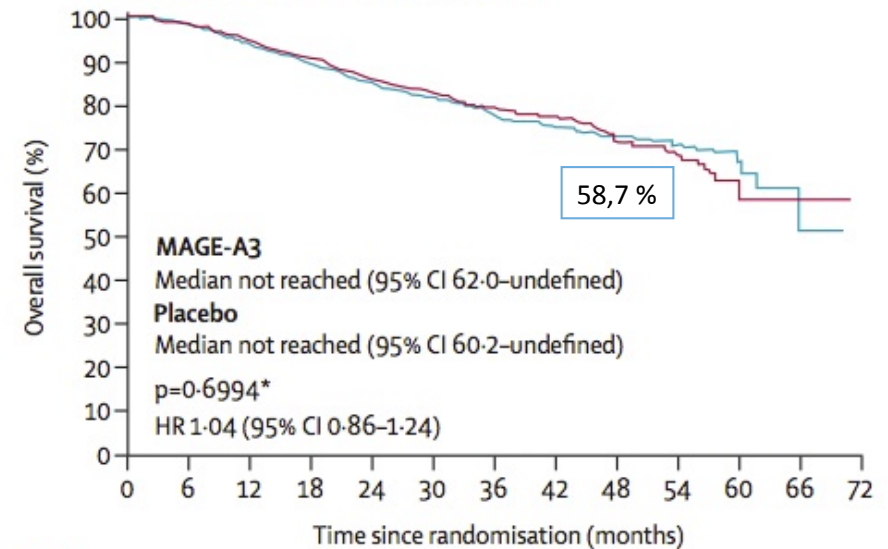


No. at Risk

Chemotherapy	932	775	624	450	308	181
Control	935	774	602	432	286	164

MAGRIT (2007-12)

Overall survival in the overall population



Number at risk

MAGE-A3	1515	1459	1370	1273	1101	827	607	421	275	159	31	6
Placebo	757	731	693	654	570	427	330	235	145	78	14	5

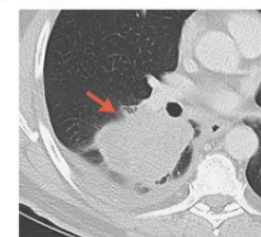
Vansteenkiste JF et al, *Lancet Oncol* 2016 ;17 : 822-835.

Anti PD-1 et PD-L1 néoadjuvants

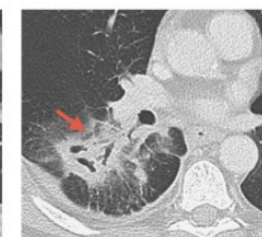
Characteristic	All Patients (N=21)	Patients with Major Pathological Response (N=9)	Patients without Major Pathological Response (N=11)†
Age at enrollment — yr			
Mean ±SD	66.9±8.3	67.7±8.3	65.8±8.5
Median (range)	67 (55–84)	66 (57–79)	67 (55–84)
Sex — no. (%)			
Female	11 (52)	6 (67)	4 (36)
Male	10 (48)	3 (33)	7 (64)
Histologic diagnosis — no. (%)			
Adenocarcinoma	13 (62)	6 (67)	6 (55)
Squamous-cell carcinoma	6 (29)	2 (22)	4 (36)
Other‡	2 (10)	1 (11)	1 (9)
Clinical disease stage — no. (%)§			
I	4 (19)	2 (22)	2 (18)
II	10 (48)	5 (56)	5 (45)
IIIA	7 (33)	2 (22)	4 (36)
Smoking status — no. (%)			
Never	3 (14)	1 (11)	2 (18)
Former or current	18 (86)	8 (89)	9 (82)

Forde PM *N Engl J Med* 2018; 379 : e14

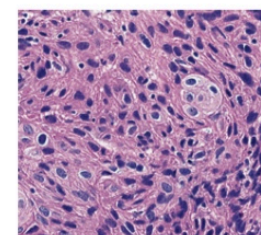
A Patient 1



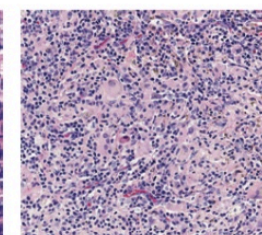
Pretreatment Imaging



Week 4 (before surgery)

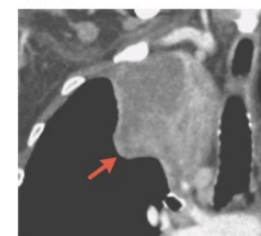


Pretreatment Tumor Biopsy

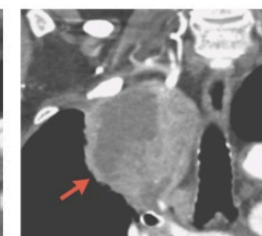


Resection Specimen

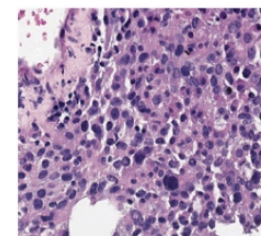
B Patient 5



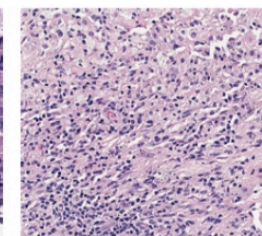
Pretreatment Imaging



Week 4 (before surgery)

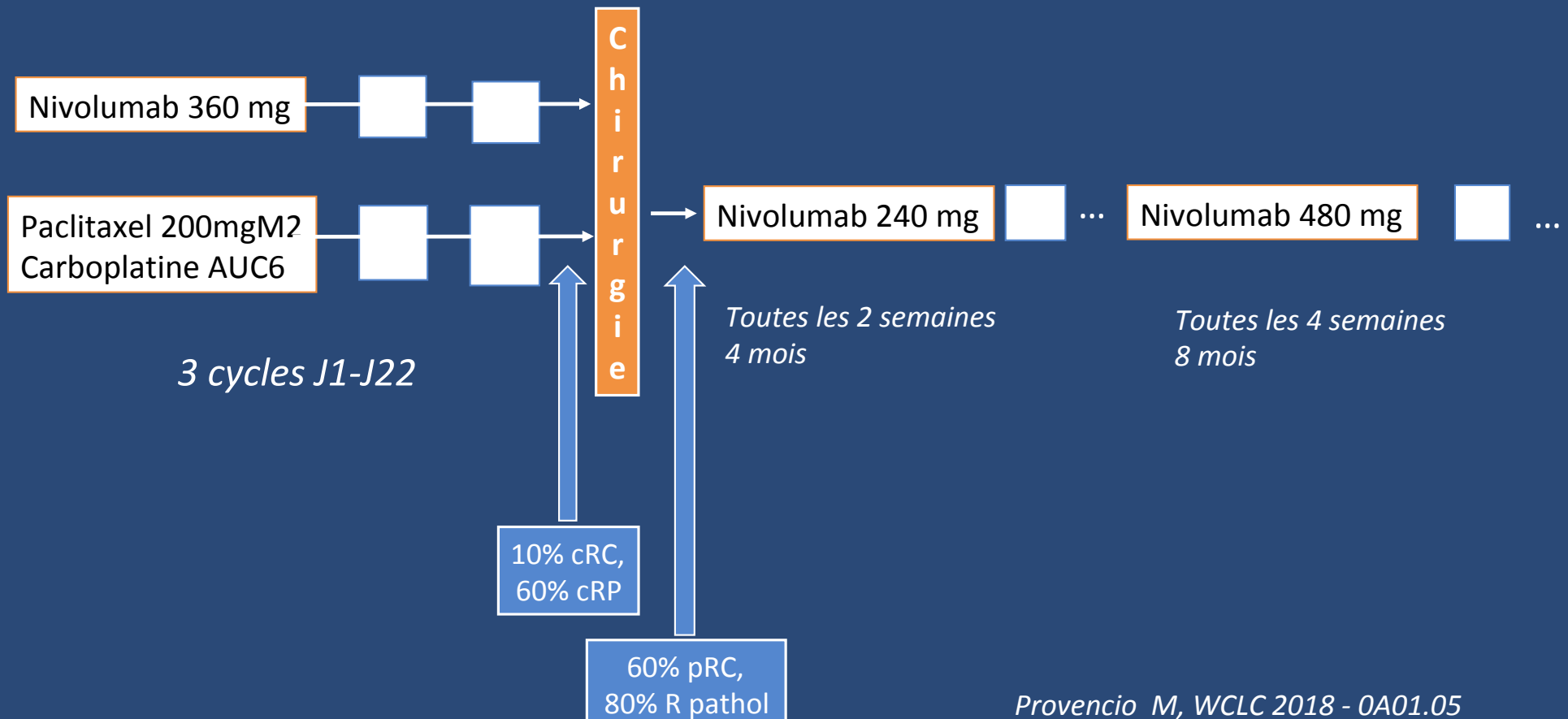


Pretreatment Tumor Biopsy



Resection Specimen

Anti PD-1 et PD-L1 et CHIMIOTHÉRAPIE



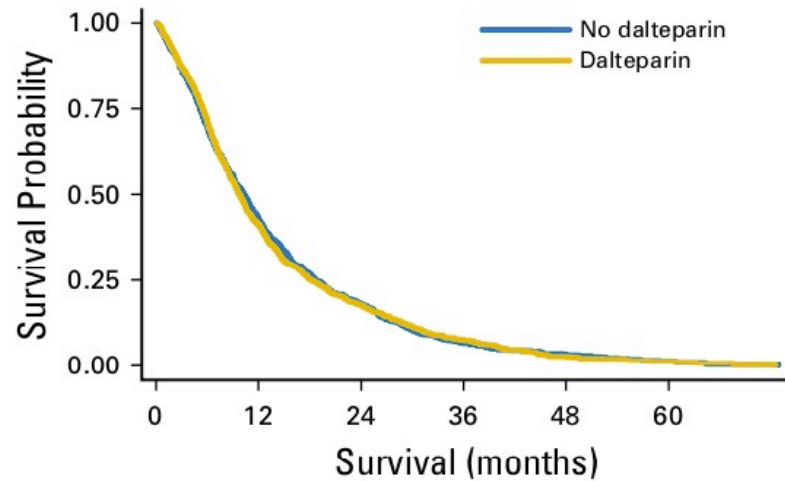
Provencio M, WCLC 2018 - 0A01.05

Les traitements adjuvants par immunothérapie ne doivent pas être réalisés en dehors des essais cliniques

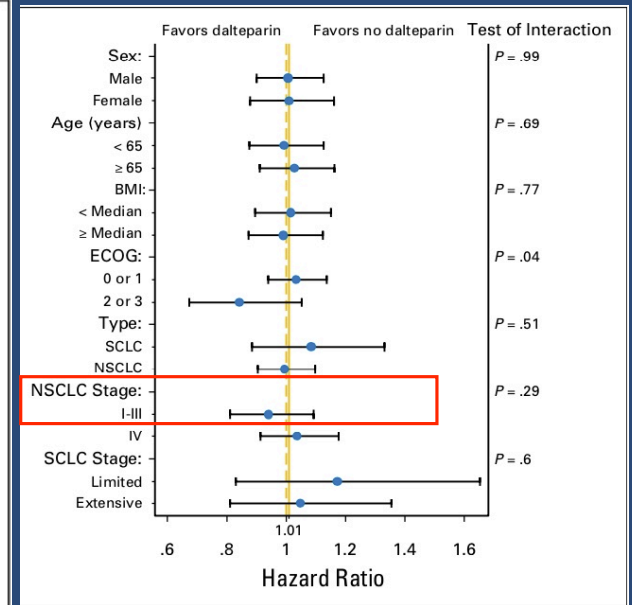
Anticoagulants : l'essai FRAGMATIC

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Characteristic	No. (%)	
	LMWH	No LMWH
No. randomized	1,101	1,101
Sex		
Male	661 (60.0)	656 (59.6)
Female	440 (40.0)	444 (40.4)
Missing		1
Median age, years (IQR)	65 (59-71)	64 (58-71)
Median BMI, kg/m ² (IQR)	25.6 (22.9-29.0)	25.8 (22.7-29.1)
Median No. of days since cancer diagnosis (IQR)	21 (15-29)	21 (15-29)
ECOG performance status		
0	359 (32.6)	367 (33.4)
1	578 (52.5)	569 (51.8)
2	141 (12.8)	137 (12.5)
3	23 (2.1)	26 (2.4)
Missing	0	2
Type of cancer		
SCLC	196 (17.8)	196 (17.8)
NSCLC	905 (82.2)	904 (82.2)
Type of NSCLC		
Adenocarcinoma	373 (41.2)	355 (39.3)
Squamous	315 (34.8)	336 (37.2)
Mixed	15 (1.7)	16 (1.8)
Unspecified	174 (19.2)	159 (17.6)
Other	28 (3.1)	38 (4.2)
Stage grouping		
SCLC		
Limited	76 (38.8)	74 (37.8)
Extensive	120 (61.2)	122 (62.2)
NSCLC		
I	13 (1.4)	9 (1.0)
IIA	10 (1.1)	14 (1.5)
IIB	24 (2.7)	26 (2.9)
IIIA	118 (13.0)	122 (13.5)
IIIB	231 (25.5)	231 (25.6)
IV	509 (56.2)	500 (55.3)
Patient has metastases at baseline		
Yes	670 (60.9)	666 (60.5)
No	431 (39.1)	434 (39.5)
Missing		1
Site of metastases		
Liver	162 (24.2)	151 (22.7)
Lung	260 (38.8)	254 (38.2)
Bone	134 (20.0)	130 (19.5)
Other	328 (49.0)	323 (48.6)
Missing	0	2
Use of prophylactic anticoagulant outside of trial		
Yes	106 (9.7)	88 (8.0)
No	992 (90.3)	1,006 (92.0)
Missing	3	7
Type of anticoagulant used		
LMWH	94 (94.0)	82 (94.3)
UFH	1 (1.0)	1 (1.1)
Warfarin	5 (5.0)	4 (4.6)
Missing	6	1



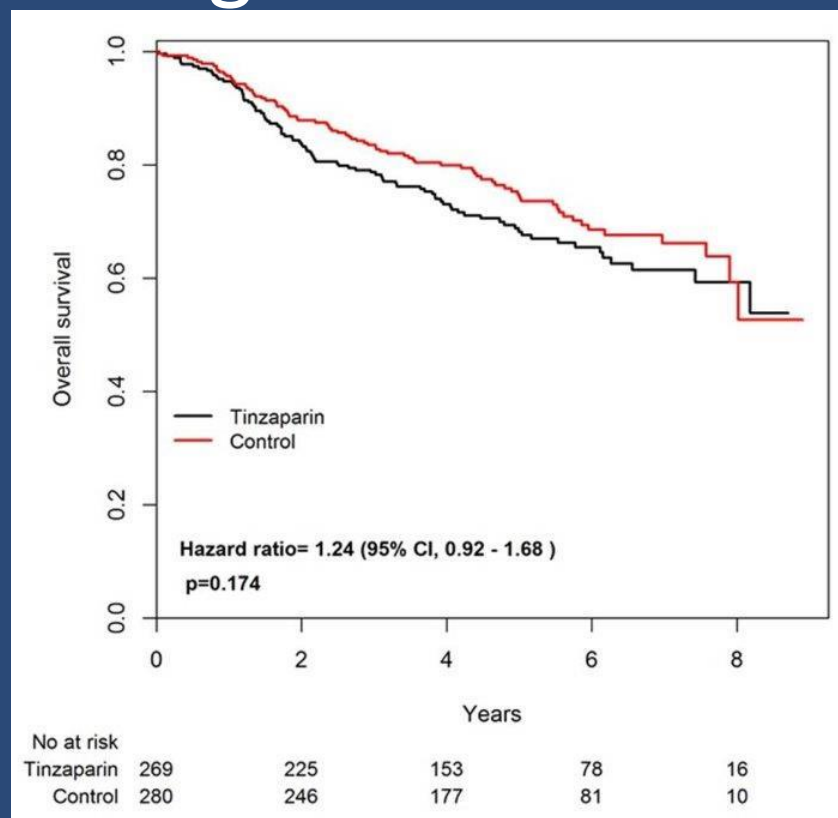
No. at risk	0	12	24	36	48	60
No dalteparin	1,101	459	177	52	18	5
Dalteparin	1,101	433	170	53	14	5



Macbeth F et al, J Clin Oncol 2016; 34 : 488-94

Anticoagulants : l'essai TILT

	Control N = 280	Tinzaparin N = 269
Age, mean (SD), years	61.6 (8.8)	61.6 (9.0)
Male, No. (%)	189 (67.5)	167 (62.1)
Performance status, No. (%), n=535		
0	179 (65.6)	168 (64.1)
1	93 (34.1)	89 (34.0)
2	1 (0.4)	5 (1.9)
Past or current smokers, No. (%)	256 (91.4)	239 (88.8)
Number of pack-years, median (IQR), n=497	40 (30-50)	40 (30-51)
Body Mass Index, mean (SD), Kg/m ²	24.5 (4.5)	24.9 (4.9)
Creatinine level, median (IQR), μmol/L, n=533	72 (60-82)	71 (62-84)
Antiplatelet therapy, No. (%), n=544	61 (21.9)	62 (23.4)
Neo-adjuvant chemotherapy, No. (%), n=548	17 (6.1)	24 (9.0)
Neo-adjuvant radiotherapy, No. (%), n=548	2 (0.7)	0 (0.0)
Type of surgery, No. (%)		
- Segmentectomy	17 (6.1)	6 (2.2)
- Lobectomy (or bilobectomy)	241 (86.0)	235 (87.4)
- Pneumonectomy	22 (7.9)	28 (10.4)
Histology ^b , No. (%)		
- Squamous cell carcinoma	80 (28.6)	68 (25.3)
- Adenocarcinoma	183 (65.4)	172 (63.9)
- Large cell carcinoma	7 (2.5)	18 (6.7)
- Others	10 (3.6)	11 (4.1)
Cancer stage ^{c,d} , No. (%)		
- Stage 0-I	185 (66.1)	174 (64.7)
- Stage II	64 (22.9)	71 (26.4)
- Stage III	31 (11.1)	24 (8.9)
Duration of post-operative LMWH prophylaxis, mean (SD), days, n = 542	11.72 (7.78)	10.84 (7.34)
Adjuvant chemotherapy, No. (%)		
- stage I patients	110 (39.3)	110 (40.9)
- stage II-III patients	83 (29.6)	75 (27.9)
Adjuvant radiotherapy, No. (%)	15 (5.4)	16 (5.9)

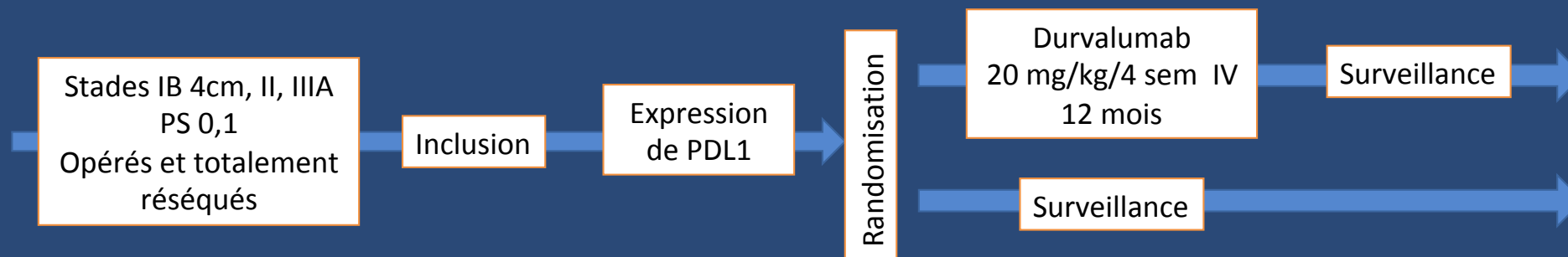


Subgroup	Tinzaparin		Control		Hazard Ratio (95% CI)	P for interaction
	No of patients	No of Death (%)	No of patients	No of Death (%)		
Primary endpoint	269	89(33)	280	79(28)	1.24 [0.92 - 1.68]	
Cancer stage						
Stage I	174	43(25)	185	47(25)	0.97 [0.64 - 1.47]	0.11
Stage II-III	95	46(48)	95	32(34)	1.61 [1.03 - 2.54]	
Adjuvant chemotherapy						0.03

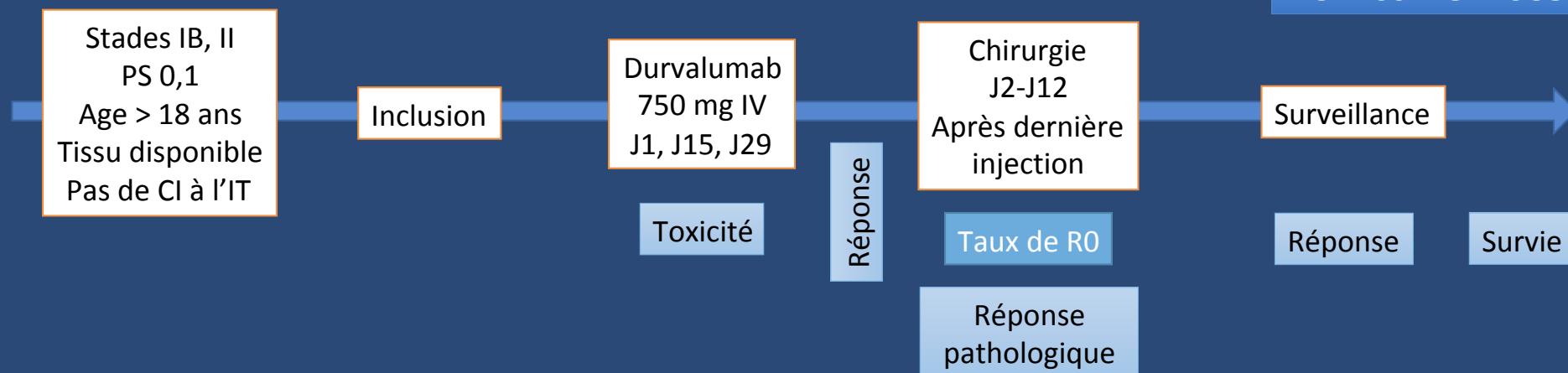
Il est démontré que les traitements adjuvants par anticoagulants n'ont pas d'efficacité.

Anti PD-1 et PD-L1 : les essais IFCT

IFCT 1401 BR31



IFCT 1601 IONESCO



Que retenir en pratique ?

- La chimiothérapie post-opératoire reste actuellement le standard pour les CBNPC de stades II et certains stades IB.
- Elle repose toujours sur une bithérapie à base de platine.
- Bien que l'action de la chimiothérapie néoadjuvante soit au moins identique à celle de la CT adjuvante, elle n'est pas devenue un standard.
- Chez les patients mutés EGFR ou présentant une translocation ALK-EML4 ou un réarrangement ROS1, la place des thérapeutiques ciblées n'est pas validée pour l'instant.
- Une recherche clinique très active est en cours pour l'immunothérapie et l'immunochimiothérapie
- Beaucoup de questions demeurent qui justifient l'inclusion de ces patients dans des essais cliniques.