



MEMBRE DE



Traitement périopératoire

Marie Wislez

Unité d'oncologie thoracique

Service de Pneumologie, Hôpital Cochin, AP-HP

Equipe "cancer, immune control and escape"

Inserm U1138

Centre de Recherches des Cordeliers

Université Paris Descartes

Prise en charge actuelle

Place de la chimiothérapie adjuvante

Essais randomisés doublet à base de Platine

Essai	Stade	n	Chimio	↑Survie
E3590	II-III A	488	Cis/VP16	Non
ALPI	I-III	1209	Cis/MVd	Non
BLT	I-III	381	Cis/4 options	Non
IALT	I-III	1867	Cis/Vinca or VP16	Oui ⇒ Non
JBR.10	IB-II	482	Cis/Vin	Oui
CALGB	IB	344	Carbo/Pac	Oui ⇒ Non
ANITA	I-III A	840	Cis/Vin	Oui

Méta-analyse ~ + 5% survie à 5 ans, stade et PS dépendant

Chimiothérapie adjuvante

- Bénéfice de survie pour les stades II et III
 - Pas de bénéfice pour les stades IB sauf si ≥ 4 cm
 - Pas de bénéfice pour les stades IA
- Doublet recommandé : CDDP Navelbine
 - > 300 mg/m² de platine
 - Chambre implantable ?
- Dans les deux mois qui suivent la chirurgie

JIPANG: Study Design

Between March 14, 2012 and August 19, 2016
At 50 institutions from seven clinical study groups in Japan

KEY ELIGIBILITY

- Completely resected non-Sq NSCLC
- Pathological stage II-III A (7th TNM)
- ECOG PS 0-1
- Age 20-75 years
- Lobectomy or pneumonectomy with resection of N2 lymph nodes within 3–8 weeks

N=804

R
A
N
D
O
M
I
Z
E
D

1:1

Vinorelbine (25 mg/m², days 1, 8)
+Cisplatin (80 mg/m², day 1)
every 3 weeks, up to 4 cycles

Pemetrexed (500 mg/m², day 1)
+Cisplatin (75 mg/m², day 1)
every 3 weeks, up to 4 cycles

ENDPOINTS

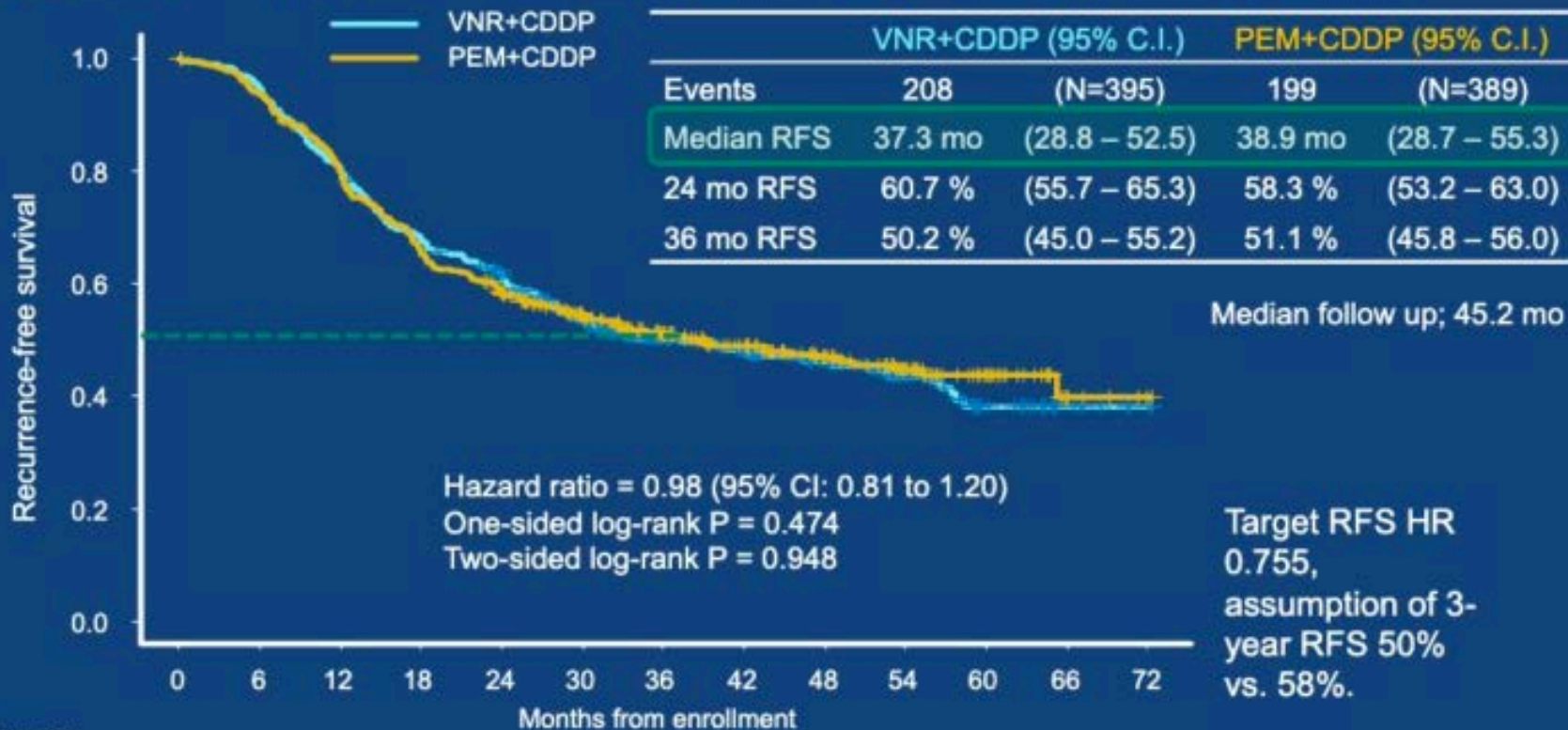
- Primary
 - Recurrence-free survival
- Secondary
 - Overall survival
 - Rate of treatment completion
 - Toxicity

Stratification factors:

- Gender (female vs. male)
- Age (<70 years vs. ≥70 years)
- Pathologic stage (II vs. IIIA)
- EGFR mutation (mutant vs. wild)
- Institution

UMIN000006737; <https://www.umin.ac.jp/JRCTs041180023>; <https://rct.niph.go.jp/>

JIPANG cis + peme vs vin primary endpoint: RFS

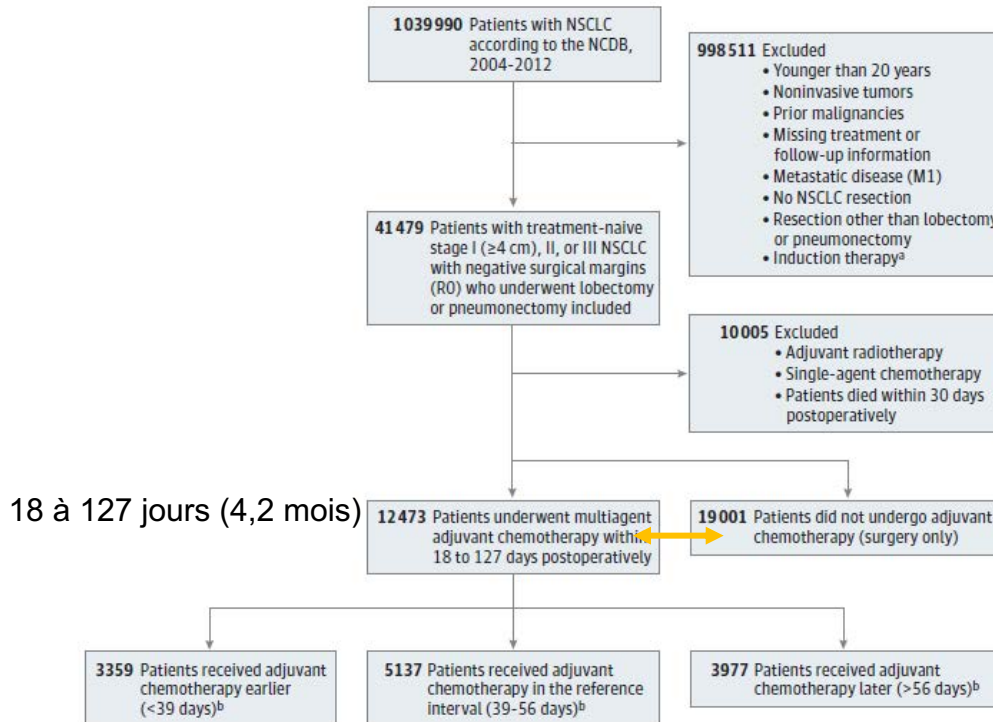


N at risk

VNR+CDDP	395	372	314	267	227	175	136	104	79	52	25	9	3
PEM+CDDP	389	363	305	253	220	175	136	108	76	53	30	7	1

Délais chimiothérapie adjuvante

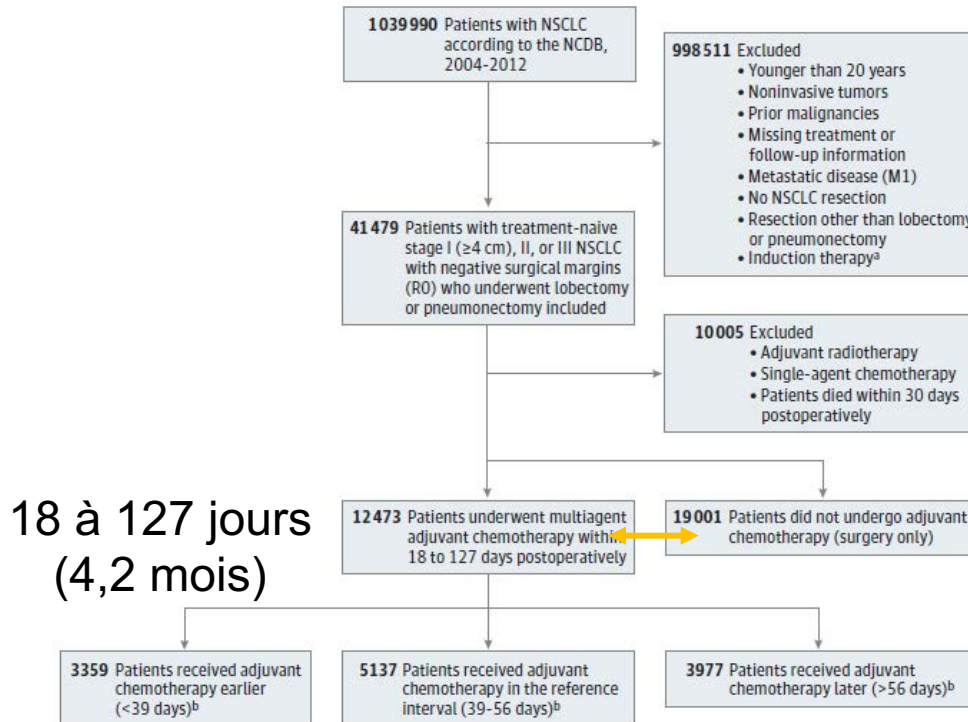
National Cancer Data Base American College of surgeons



Appariement :
structure, age,
sex, ethnique,
assurance,
éducation,
année diag,
score de

Délais chimiothérapie adjuvante

National Cancer Data Base American College of surgeons

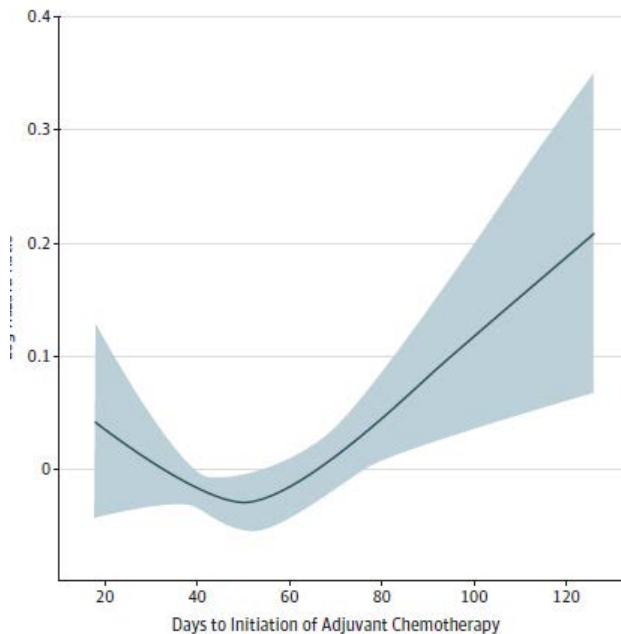
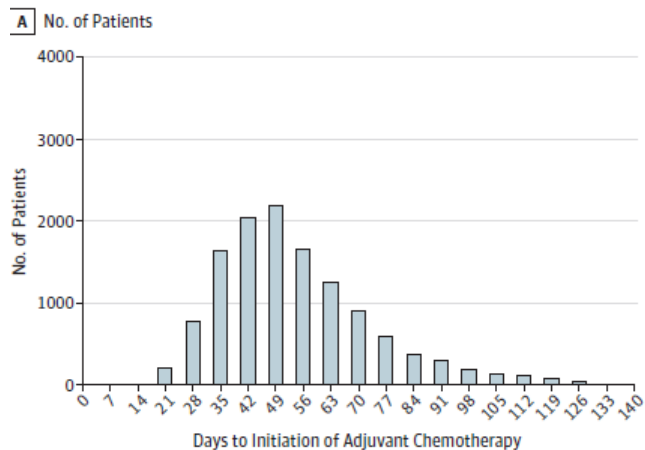


18 à 127 jours
(4,2 mois)

HR chimio
quelque soit
le délai
0,672
(95% 0.626-
0.720)

Délais chimiothérapie adjuvante

National Cancer Data Base American College of surgeons



48 jours = 6,7 semaines = 1,6 mois

Table 1. Patient Characteristics of the Chemotherapy Time-Based Groups (continued)

Characteristic	No. (%) ^a				P Value
	Earlier (<39 d; n = 3359)	Reference Interval (39-56 d; n = 5137)	Later (>56 d; n = 3977)	Surgery Only (n = 19 001)	
Tumor histological type					<.001
Adenocarcinoma	1960 (58)	2863 (56)	2057 (52)	8800 (46)	
Squamous cell carcinoma	1051 (31)	1772 (35)	1496 (38)	8274 (44)	
Large cell carcinoma	158 (5)	223 (4)	185 (5)	853 (4)	
Other ^f	190 (6)	279 (5)	239 (6)	1074 (6)	
Tumor grade					<.001
1	175 (5)	263 (5)	176 (4)	1228 (6)	
2	1345 (40)	2113 (41)	1642 (41)	7761 (41)	
3	1633 (49)	2446 (48)	1902 (48)	8727 (46)	
4	107 (3)	131 (3)	98 (3)	606 (3)	
Undetermined	99 (3)	184 (4)			
Tumor pathologic stage					
I	766 (23)	1257 (25)			
II	1650 (49)	2530 (49)			
III	943 (28)	1350 (26)			
Tumor size, median (IQR), cm	4.0 (2.5-5.5)	4.0 (2.5-5.5)			
Type of resection					
Lobectomy	2967 (88)	4465 (87)			
Pneumonectomy	392 (12)	672 (13)			
Length of inpatient stay, d					
≤14	3295 (98)	4982 (97)			
>14	64 (2)	155 (3)			
Readmission within 30 d of discharge					
No	3031 (90)	4674 (91)			
Unplanned	104 (3)	138 (3)			
Planned	138 (4)	165 (3)			
Planned and unplanned	^e	^e			
Unknown	82 (2)	154 (3)			
Ninety day mortality, d					
Alive >90	3308 (99)	5076 (99)	21 (1)	1041 (5)	
Died ≤90	41 (1)	44 (1)			

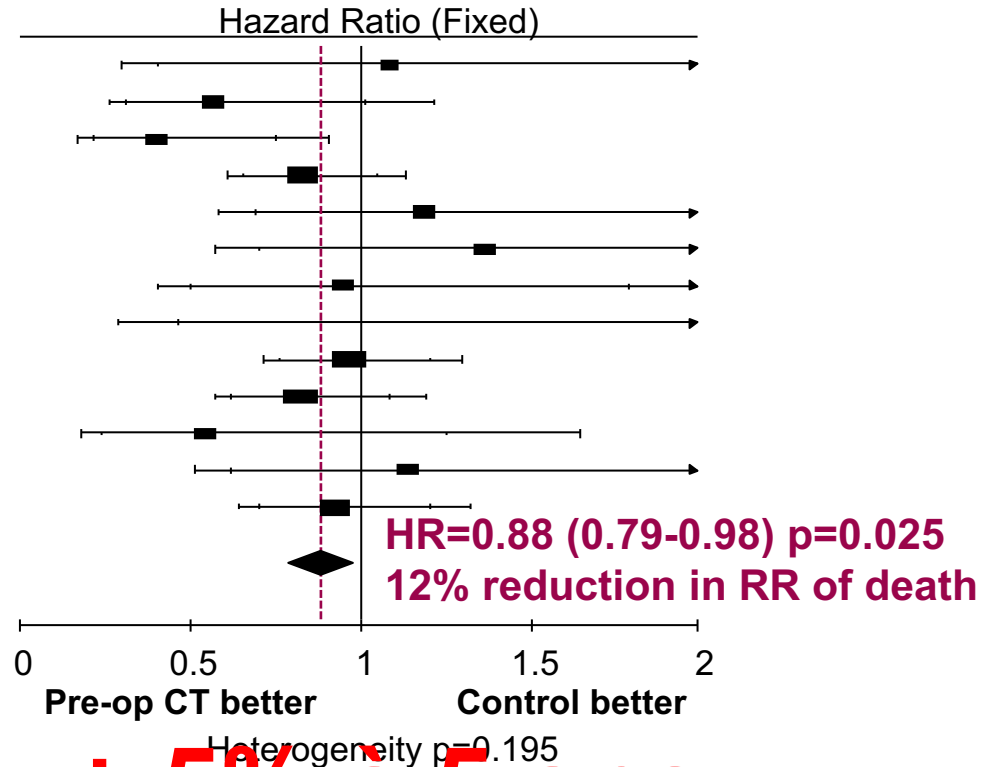
Facteurs prédictifs d'une administration > 56 jours de la chimiothérapie :

- Age
- Non white
- Pas d'assurance
- Niveau éducation faible
- Epidermoïde
- Pneumonectomie
- Durée de séjour prolongée > 14 jours
- Une réadmission dans les 30 jours

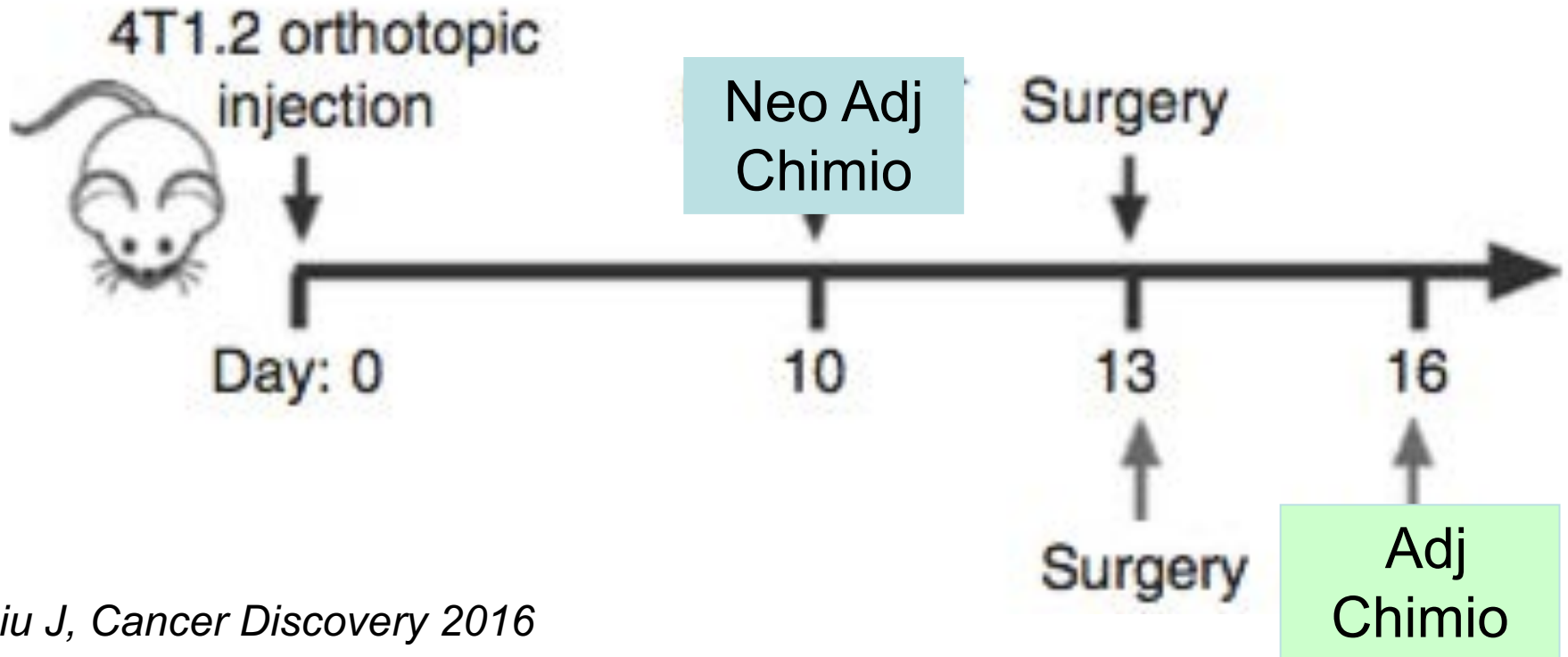
Place de la chimiothérapie néoadjuvante

méta-analyse sur données individuelles

Trial Id.	[no. events/no. entered]	
	Pre-op CT	Control
Dautzenberg	8/13	8/13
Roth	19/28	27/32
Rosell	19/29	27/30
Depierre	137/179	146/176
JCOG 9209	28/31	25/31
Groen-Splinter	21/39	15/40
Mattson	19/30	19/32
MRC BLT	4/5	3/5
MRC LU22	148/258	155/261
SWOG S9900	93/180	103/174
Yang	8/19	14/21
Wu	26/32	18/23
NATCH	99/201	109/212
Total	629/1044	669/1050



Place de la chimiothérapie néoadjuvante



Place de la chimiothérapie néoadjuvante

- Contre
 - mauvais staging initial
 - possibilité de progression
 - majoration du risque chirurgical?
- Pour :
 - faisabilité; toxicité acceptable
 - meilleure compliance que la CT adjuvante
 - amélioration de la resecabilité ?
 - introduction plus précoce d'un tt systémique pour traiter les micro-métastases
 - évaluation de la réponse : réponse histologique majeure

Réponse Histologique Majeure

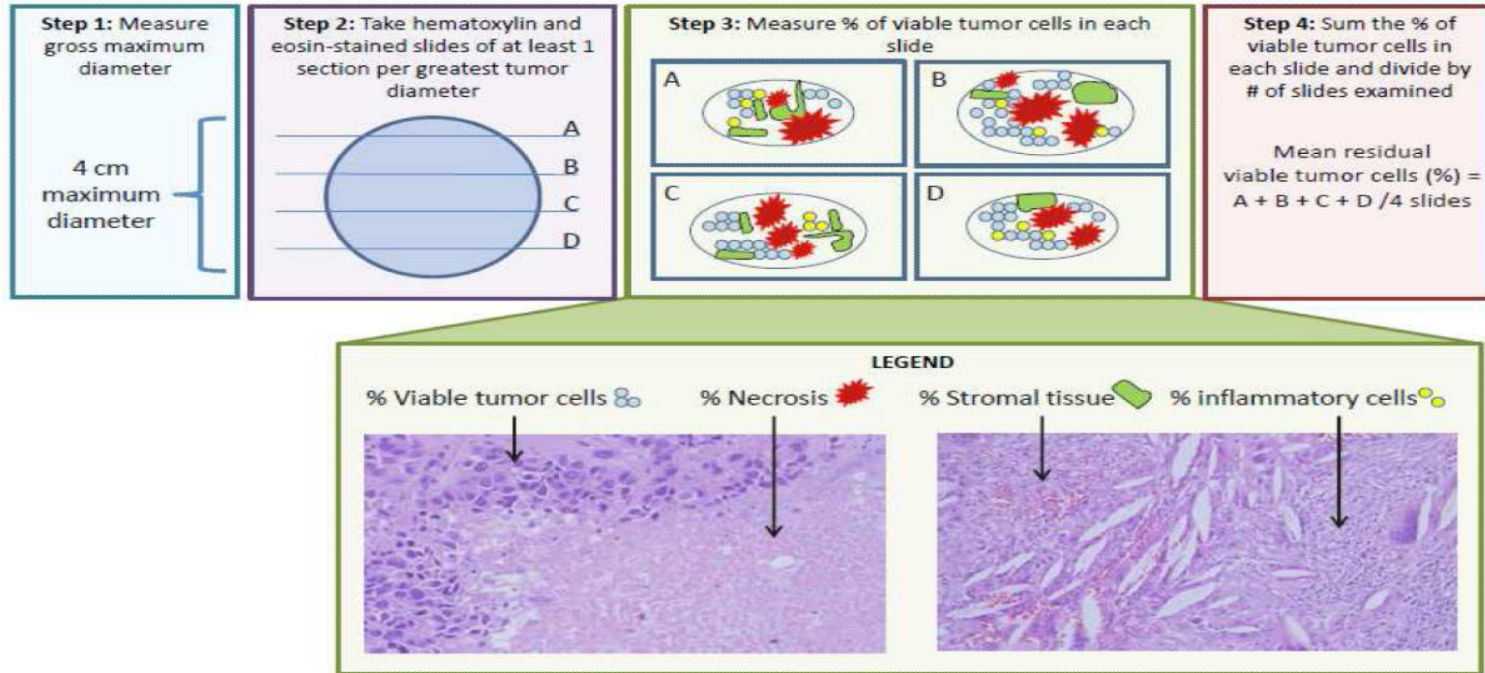
survie globale

réponse histologique et risque de décès

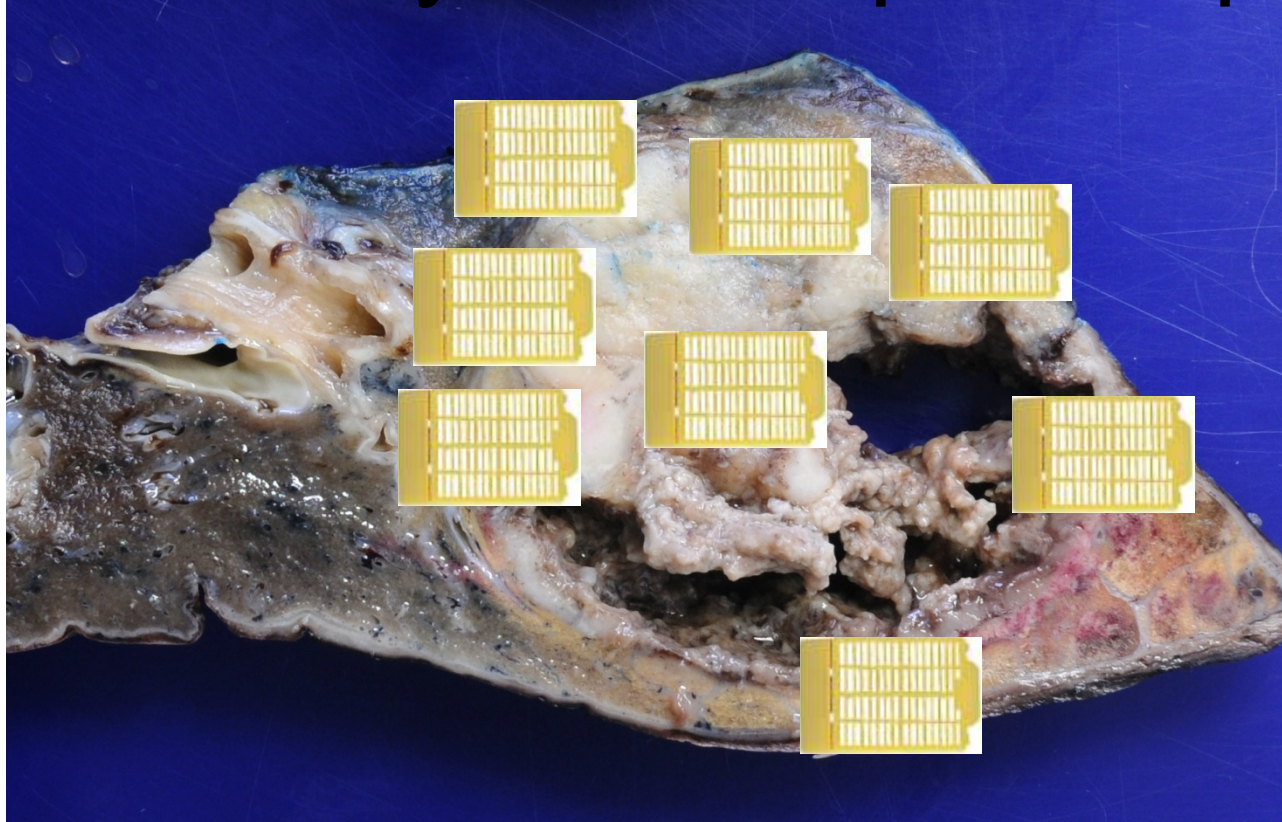
Percentage of residual viable tumor following neo-adjuvant chemotherapy	Hazard Ratio for death
1-10%	1.00
11-30%	2.51 (95% CI 0.91-6.96)
31-50%	3.39 (95% CI 1.40-8.22)
51-70%	4.57 (95% CI 1.98-10.52)
71-100%	4.78 (95% CI 2.06-11.11)

Réponse Histologique Majeure

survie globale

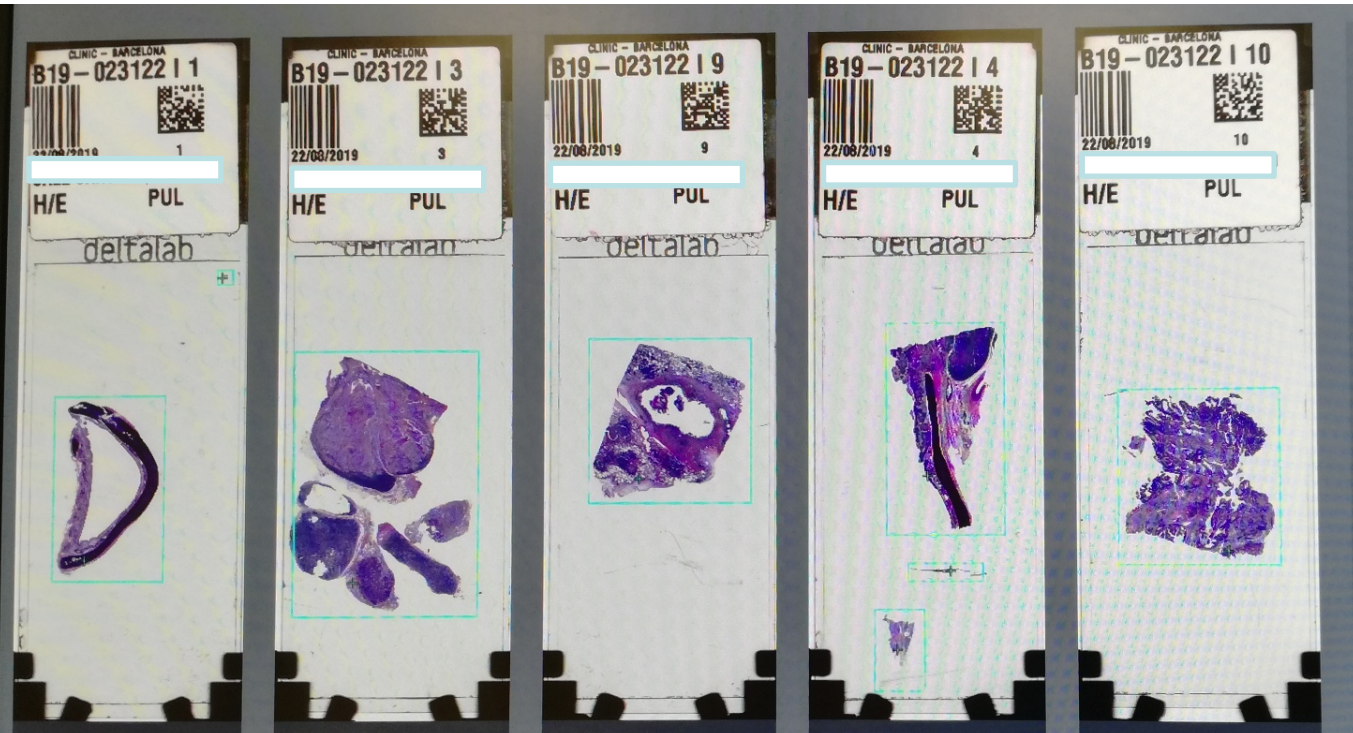


Analyse de la pièce opératoire



Tumor + edge = 8 cm.
<8 paraffin blocks

Analyse de la pièce opératoire



Evaluation de la réponse histologique



Tumor + edge = 8 cm.
<8 paraffin blocks

MPE
All tumor + edge
N=very high

- *Time consuming in grossing
- *Increase lab workload for technicians
- *Increase pathologists time in signing out the cases

Place de la chimiothérapie néoadjuvante

N2 :

Chimio néoadjuvante + chirurgie

- si down-staging
- si lobectomie

Autres ?

Pancoast

Radio-chimiothérapie
concomitante



Enjeux actuels

Immunothérapie périopératoire

Immunothérapie néoadjuvante

	N	Stade	Médicaments	Cycles	MPR (%) ITT/évaluable	RR (% RECIST)	Non opérés (%)
LCMC3 (n=180)	101	IB-III B	Atézolizumab	2	18%/14%	7	11 (11%)
NEOSTAR (n=44)							
A bras	23	IA-III A	Nivolumab	3	17%/19%	22	(2) 8%
B bras	21	IA-III A	Nivo-ipi	3	33%/44%	19	(5) 23%
Forde P (n=22)	22	IB-III A	Nivolumab	2	40%/45%	10	(2) 9 %
Ionesco IFCT (n=81)	50 inclus	IB-II	Durvalumab	3			
Immunothérapie et chimiothérapie							
NADIM (n=46)	46	III A	Nivo-carbo. Paclitaxel	3	73%/83%	70	5 (10%)

Ph 3 combinaison IO CTnéoadjuvant

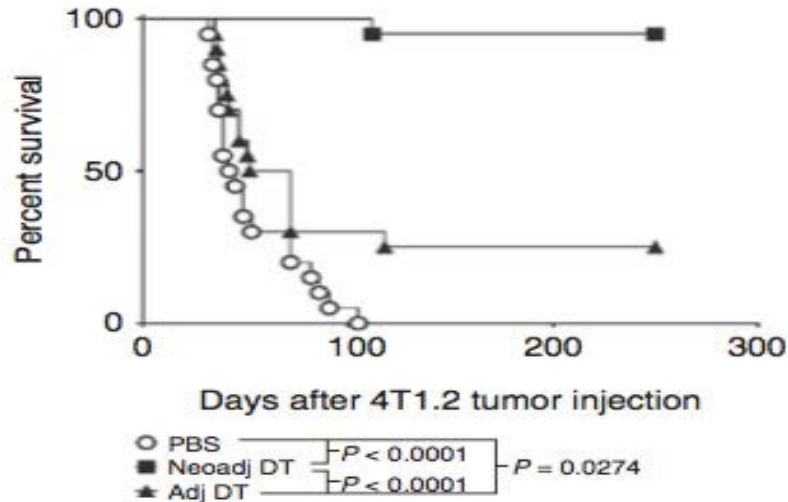
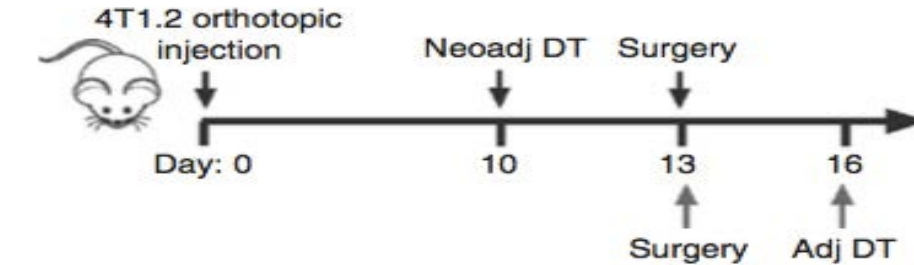
Trial Identifier	Lay Title	Sponsor	Stage (ed)	Backbone	Intervention	Primary Endpoints
NCT02998528	Checkmate8 16	BMS	IB-IIIA (7 th)	Cis or Carbo + Vin/Peme/Gem/Doce/Pacli	+/- Nivo I+N closed	EFS pCR
NCT03425643	KN 671	Merck	IIA-IIIA (8 th)	Cis + Peme or Gem	Pembro or placebo	EFS OS
NCT03456063	IMPOWER 030	Genentech	II-IIIB (8 th)	Cis/Carbo + nab-pac/peme/gem	Atezo or placebo	MPR EFS
NCT03800134	AEGEAN	AstraZeneca	IIA-IIIB (8 th)	Cis + gem or peme Carbo + peme or pacli	Durva or palcebo	MPR

Caveat:

None of the trials above prescribe uniform adjuvant therapy, therefore perioperative study schemas just not induction.

Immunothérapeutiques adjuvantes

Néoadjuvant ≠ adjuvant



Survie



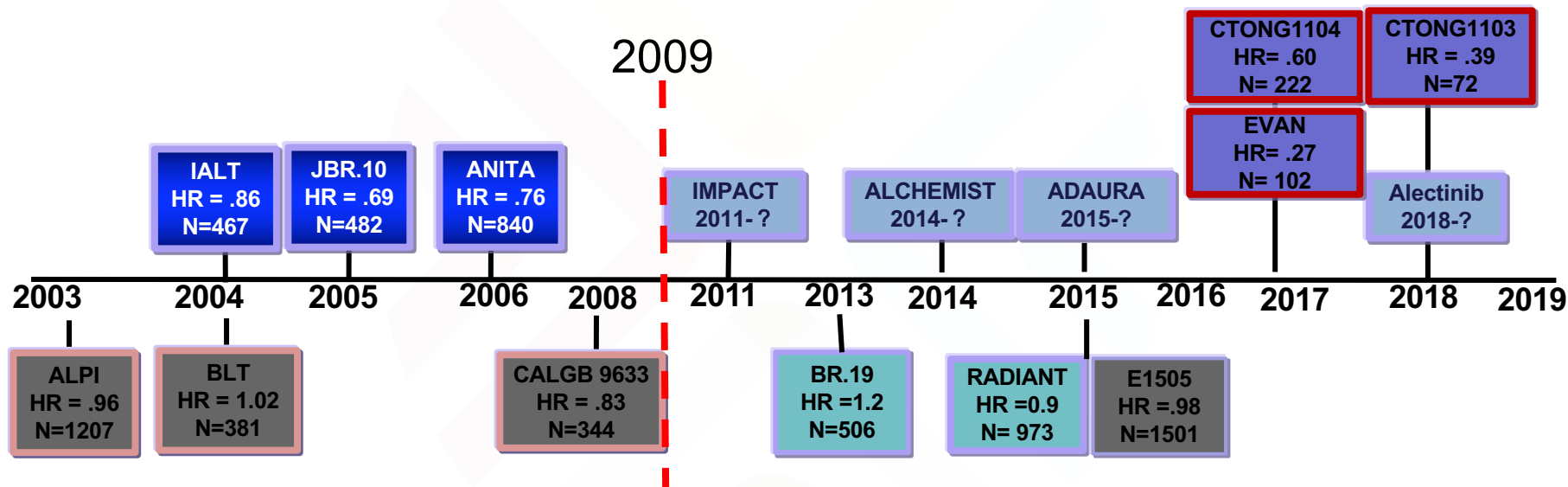
Ongoing Adjuvant PD-1/PD-L1 IO trials

Drug/Trial	N	Stages entered	Description	Primary Endpoint
<u>Nivolumab</u> ALCHEMIST/ANVIL	900	IB (4cm) – IIIA, <u>after adj chemo and/or</u> radiation	Phase 3 Allows PD-L1+ and PD-L1 -	OS/DFS
<u>Atezoliumab</u> Impower010	1280	IB (4cm) – IIIA, <u>after adj chemo</u>	Phase 3 Allows PD-L1+ / -	DFS
MEDI4736 Durvalumab	1360	IB (4cm) – IIIA, <u>after adj chemo</u>	Phase 3 Allows PD-L1+ / -	DFS
<u>Pembrolizumab</u> Keynote-091	1080	IB (4cm) – IIIA, <u>after adj chemo</u>	Phase 3 Allows PD-L1+ / -	DFS

Enjeux actuels

Thérapies ciblées en
périopératoire

Neo/Adjuvant Therapy Timeline



■ Adjuvant chemo with positive
■ Adjuvant chemo with negative

■ Adjuvant TKI with positive
■ Adjuvant TKI with negative
■ Ongoing trials

Echec des anti-angiogeniques

Bevacizumab en adjuvant

ECOG 1505

ELIGIBLE:
N=1500

Resected IB-III A
(1B \geq 4cm)



R
A
N
D
O
M
I
Z
E



Chemotherapy
X 4 cycles

Chemotherapy
x 4 cycles +
Bevacizumab
X 1 year

Overall Survival
Primary Endpoint

* Investigator Choice : Cis/Vinorelbine, Cis/Docetaxel, Cis/Gem, Cis/Pem

Echec des TKI EGFR

population non sélectionnée : BR.19

Pts with completely resected stage IB,II, and IIIA NSCLC

Stratified by

- stage
- histology
- post-op RT
- sex
- adjuvant chemotherapy*

Randomized 1:1

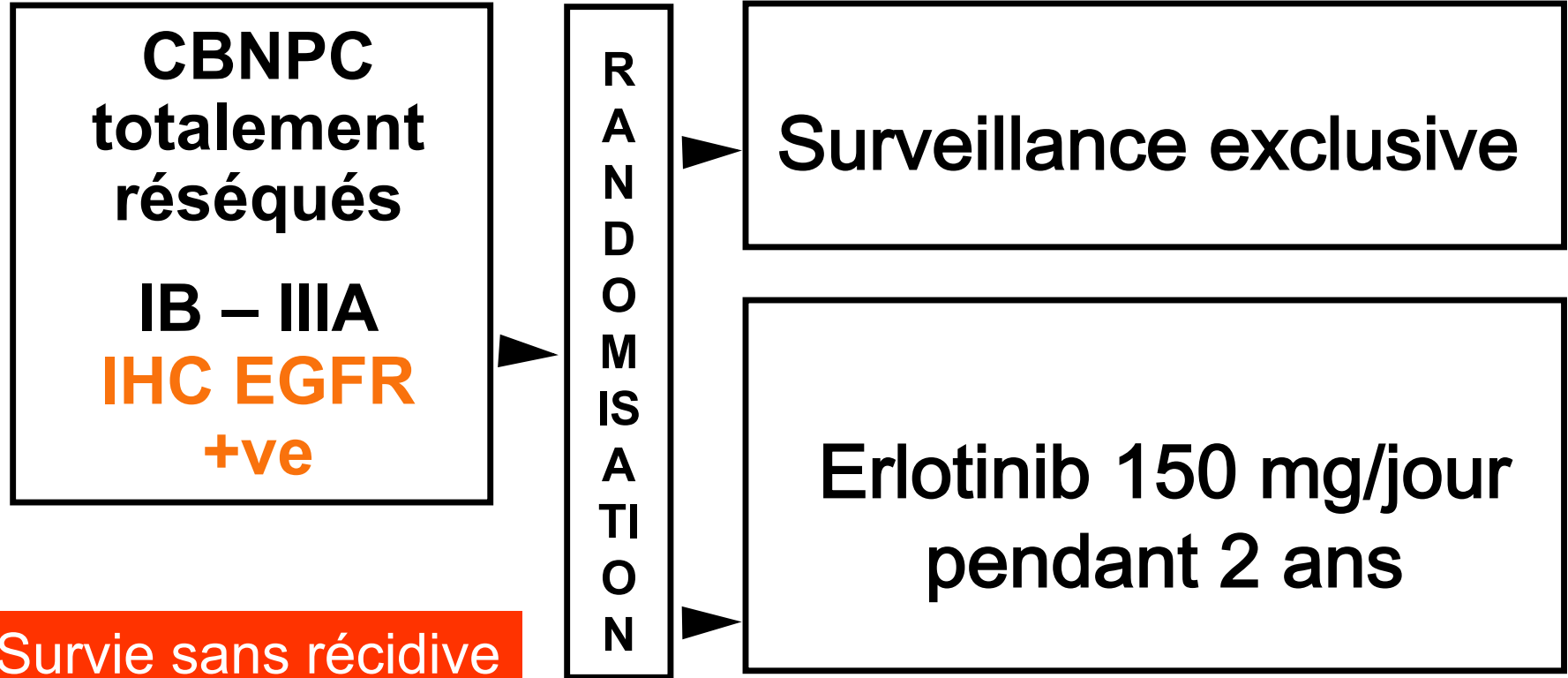
Survie sans récurrence

**Gefitinib
250 mg po
daily x 2 yrs**

**Placebo
0 mg po
daily x 2 yrs**

Echec des TKI EGFR

population non sélectionnée : Radiant



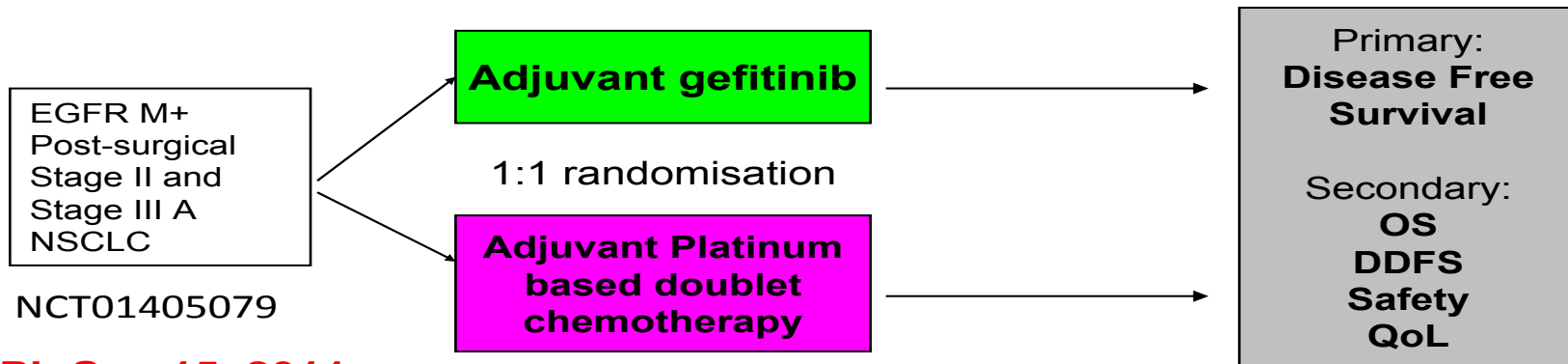
TKI EGFR en cas d'addiction

Adjuvant Gefitinib CTONG1104



中国胸部肿瘤研究协作组
Chinese Thoracic Oncology Group (C-TONG)

CTONG1104: A national, multi center, randomized, open-label, phase III trial of gefitinib versus combination of vinorelbine plus platinum as adjuvant treatment in pathological stage II-III A (N1-N2) NSCLC with EGFR activating mutation (**ADJUVANT**)

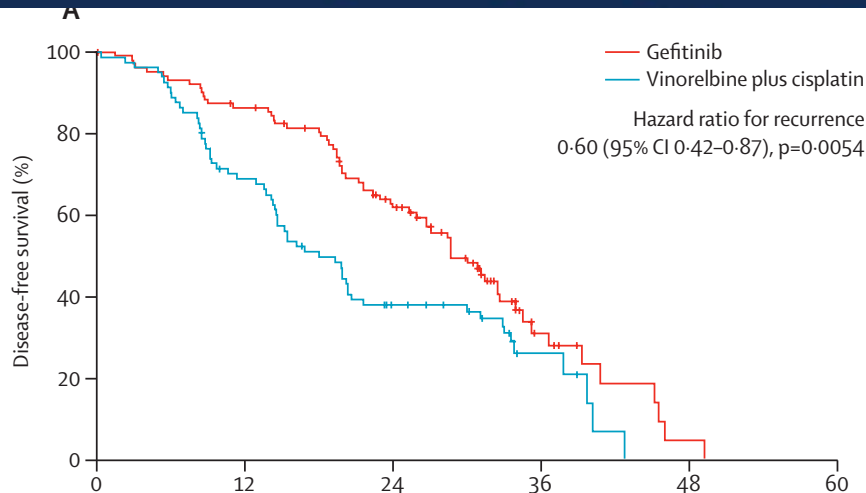


FPI: Sep.15, 2011

TKI EGFR en cas d'addiction

Adjuvant Gefitinib CTONG1104

ADJUVANT : primary endpoint: DFS (ITT population)

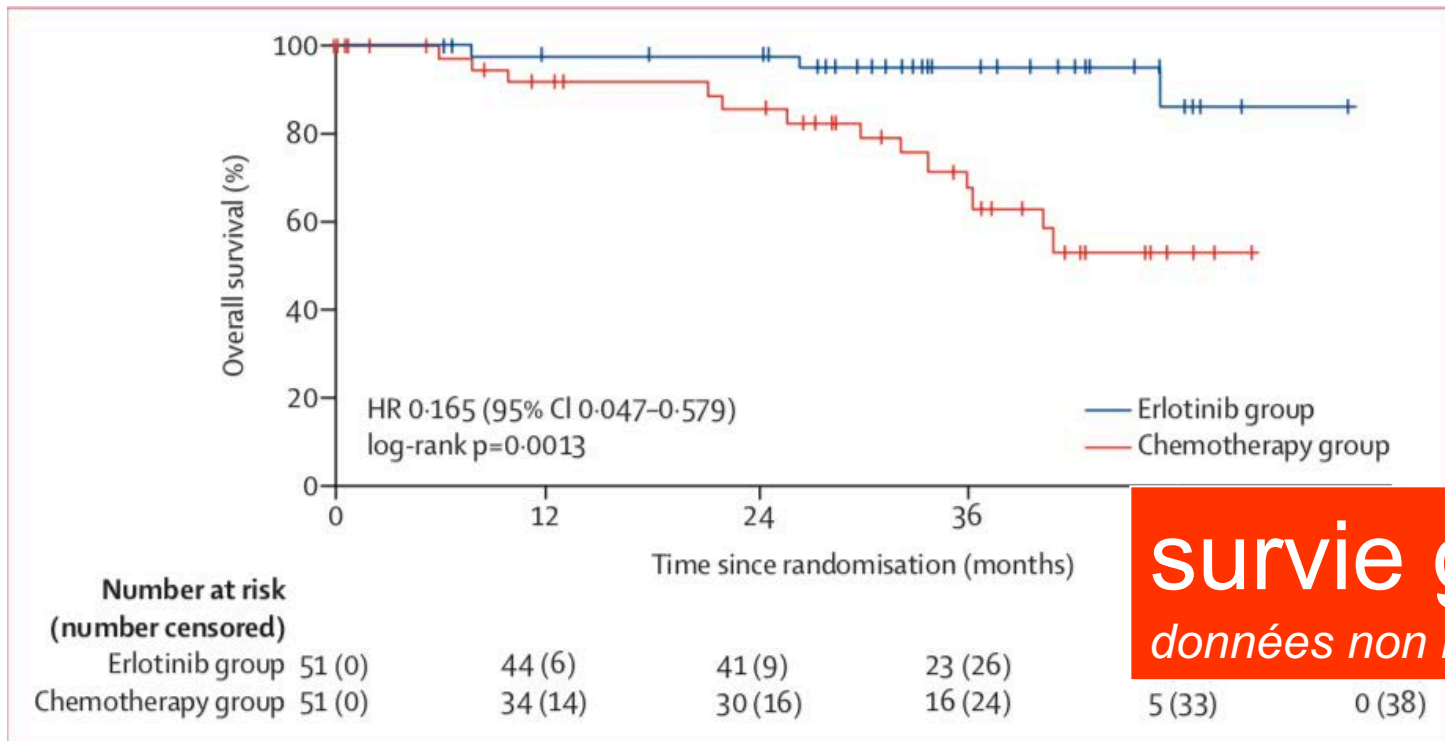


Number at risk (number censored)		0	12	24	36	48	60
Gefitinib	111 (0)	88 (9)	57 (16)	10 (43)	1 (46)	0 (46)	
Vinorelbine plus cisplatin	111 (0)	54 (32)	26 (36)	5 (51)	0 (52)	0 (52)	

survie globale ?
données non matures

TKI EGFR en cas d'addiction

Adjuvant Erlotinib versus CDDP Vinorelbine EVAN



survie globale ?
données non matures

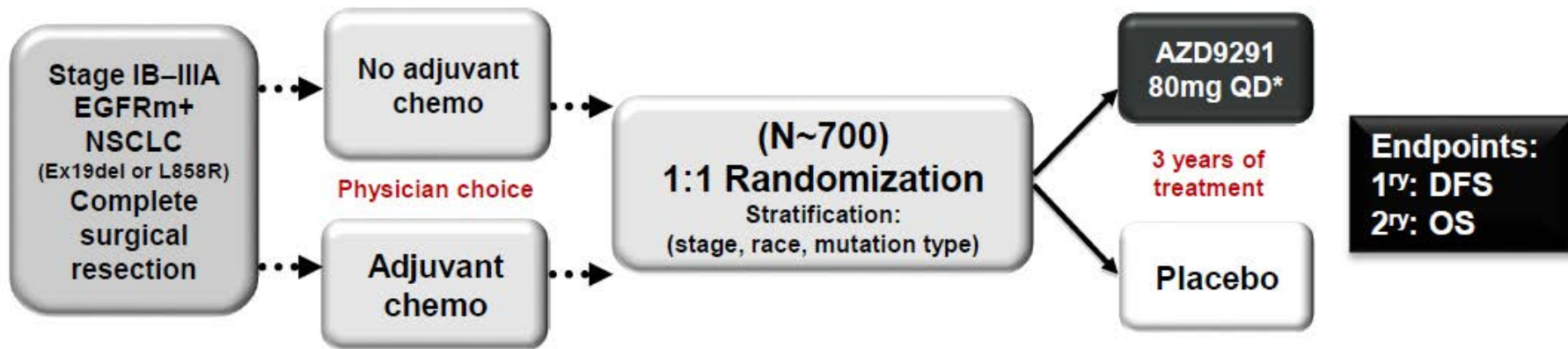
Ongoing Ph III Targeted Adjuvant Trials

ClinicalTrials.gov ID	Phase	Drug	Setting	Endpoint	No. of Pts
NCT02125240 (ICWIP)	3	Icotinib	Adjuvant, Stage III NSCLC, EGFRm	3 years DFS	300
NCT02448797 (EVIDENCE)	3	Icotinib	Adjuvant, stage II-IIIa NSCLC, EGFRm	DFS	320
NCT01996098 (ICTAN)	3	Icotinib, 12m vs. 6m vs. placebo (SOC)	Adjuvant, stage II-IIIa NSCLC, EGFRm	DFS	477
NCT02518802	3	Gefitinib + Cis/PEM vs. Cis/PEM	Adjuvant, Stage II-IIIa (N1, N2) lung adenocarcinoma, EGFRm	DFS	220
NCT02193282 (ALCHEMIST)	3	Erlotinib	Adjuvant, Stage I-IIIa NSCLC, EGFRm or ALK	OS	450
WJOG6401L (IMPACT)	3	Gefitinib	Adjuvant, Stage II-IIIa NSCLC, EGFRm	DFS	230
NCT02511106	3	Osimertinib	Adjuvant, Stage IB-IIIb NSCLC, EGFRm	DFS	700
NCT03456076	3	Alectinib	Adjuvant, Stage IB-IIIa, resectable NSCLC, with an activating alteration in ALK	DFS	255

TKI en cas d'addiction

ADAURA phase III trial

- Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study
- Stratification: stage (IB vs. II vs. IIIA), mutation (del19, L858R) and race (Asian, Non-Asian)



TKI en cas d'addiction

ALCHEMIST trial

- Patients with surgically resected NSCLC stages IB (>4 cm), II, and IIIA with negative margins
- Standard adjuvant therapy allowed, at the discretion of the treating oncologist

EGFR and ALK genotyping

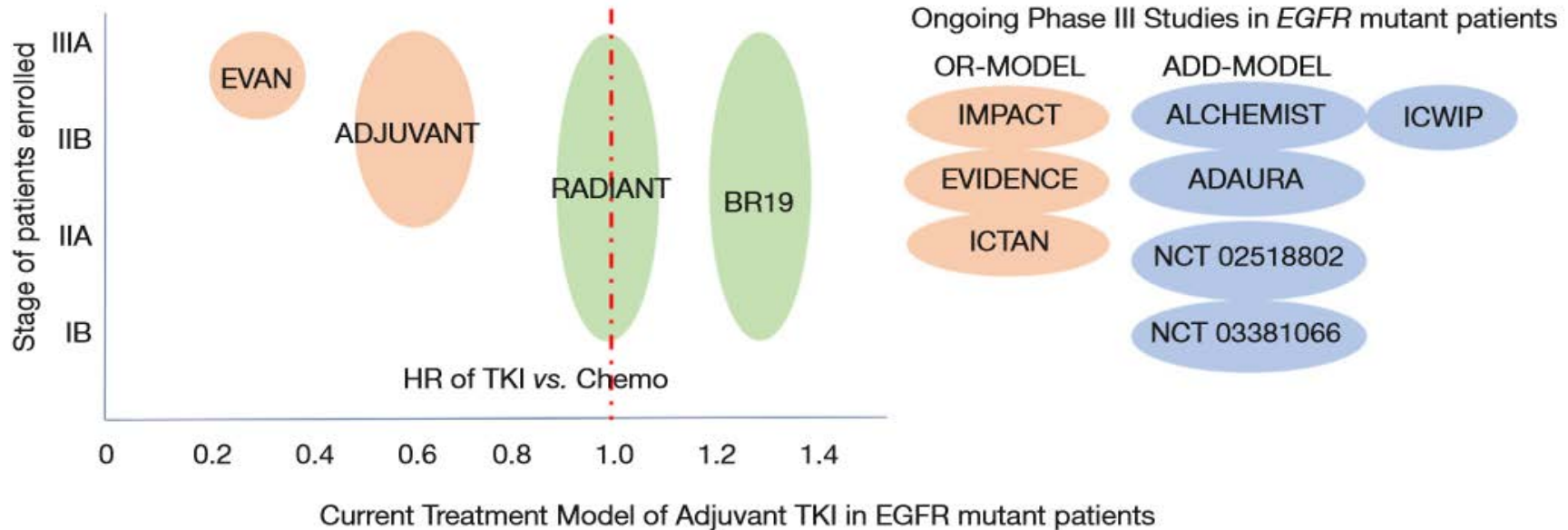
No molecular alteration:
observation every 6 months
for 5 years

EGFR mutation: (n = 410)
phase III trial of erlotinib
vs. placebo for 2 years

ALK rearranged: (n = 360)
phase III trial of crizotinib
vs. placebo for 2 years

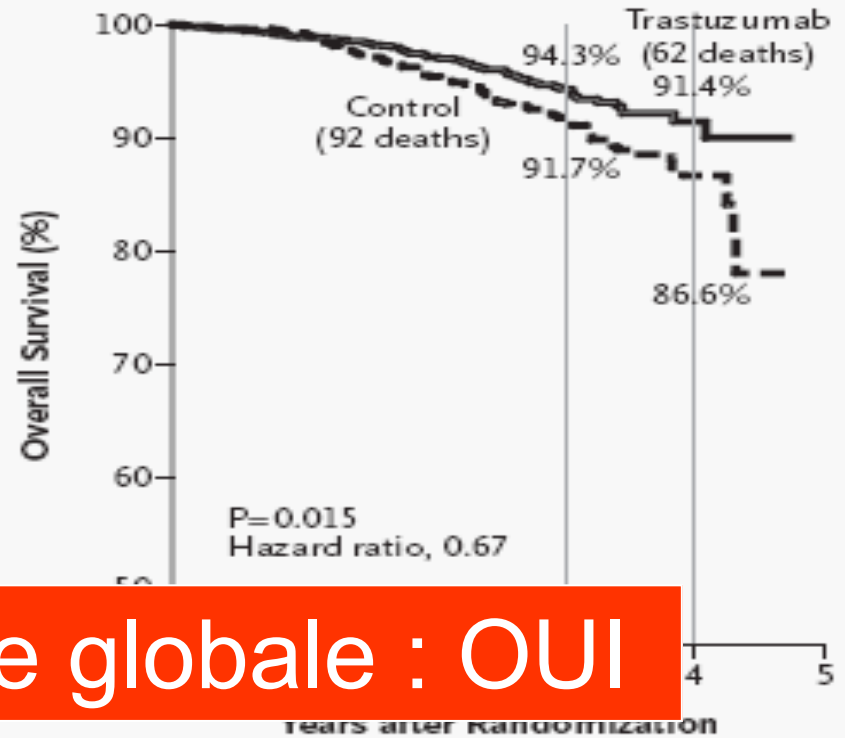
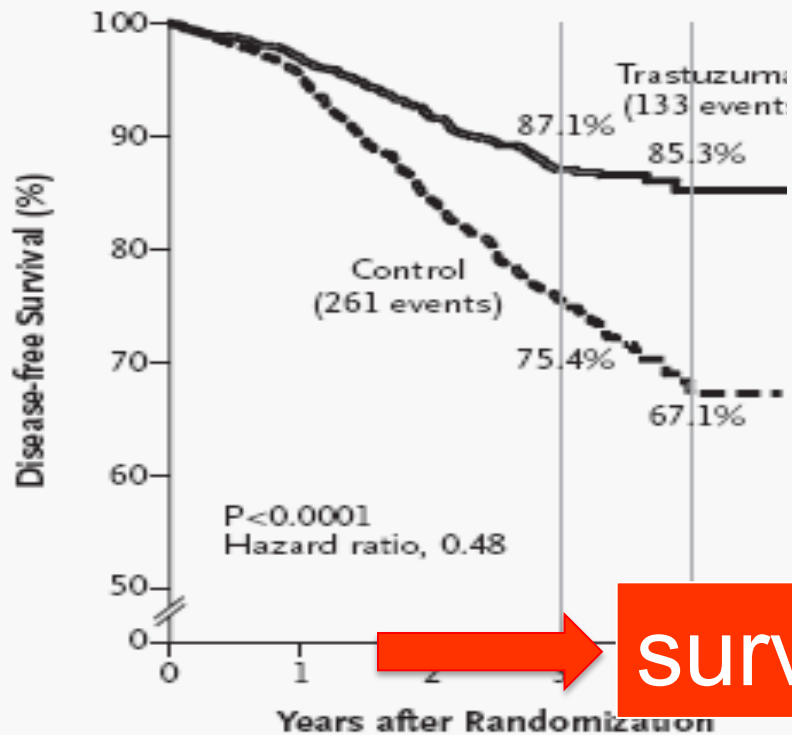
1^{er} objectif = survie globale

Optimal adjuvant strategy for EGFR mutation patients



Thérapies ciblées en adjuvant

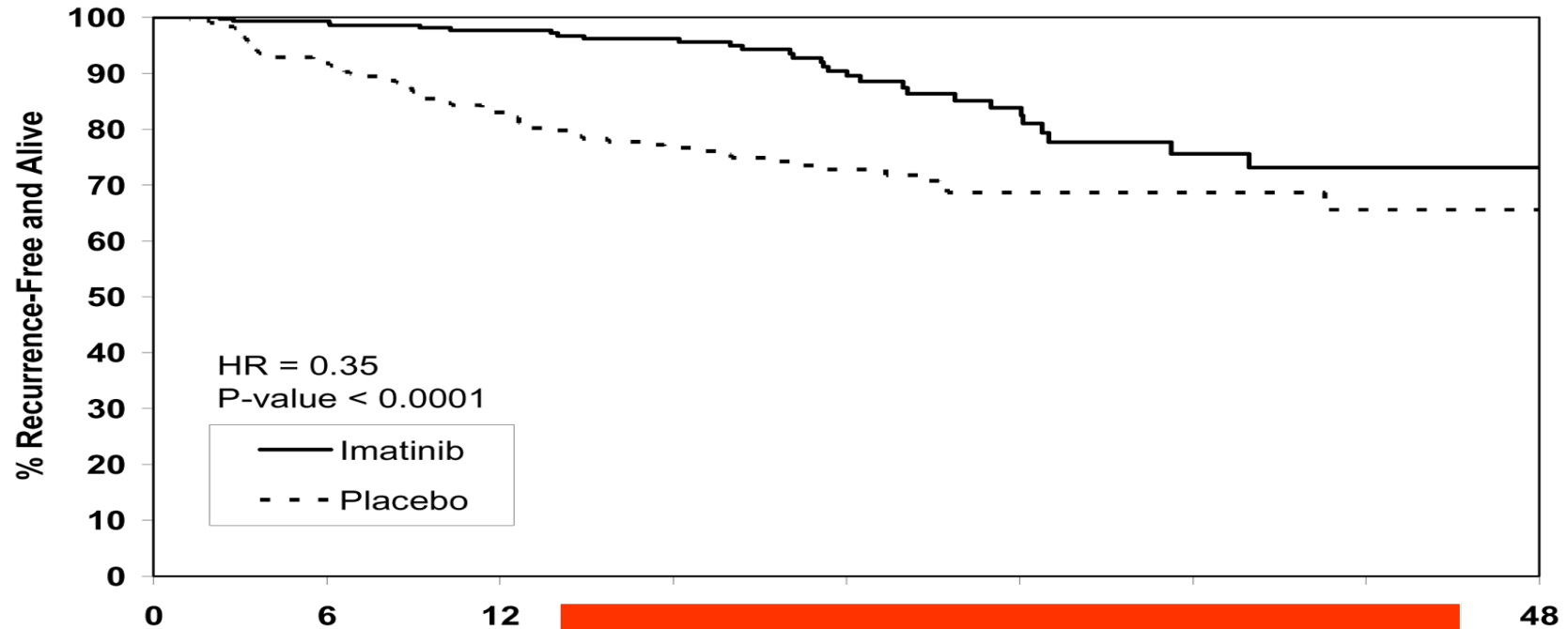
Breast Cancer : Adjuvant Trastuzumab



survie globale : OUI

Thérapies ciblées en adjuvant

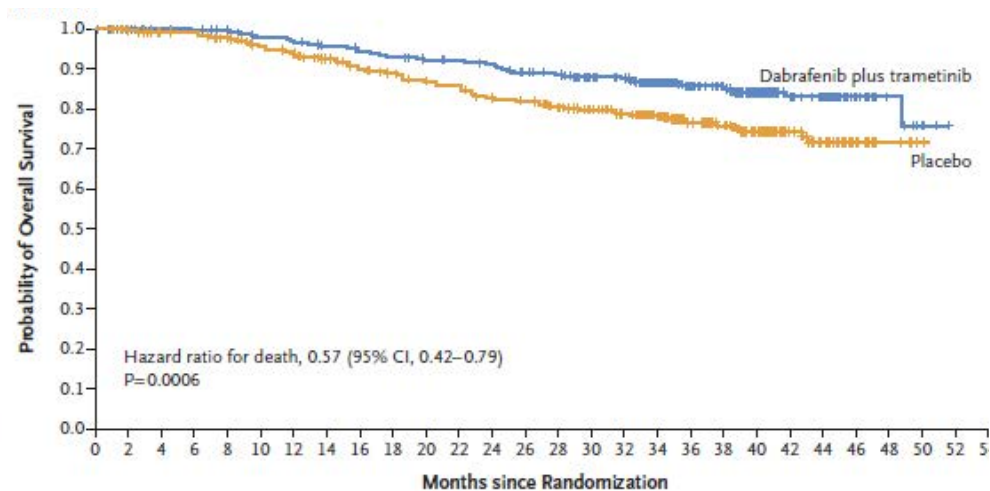
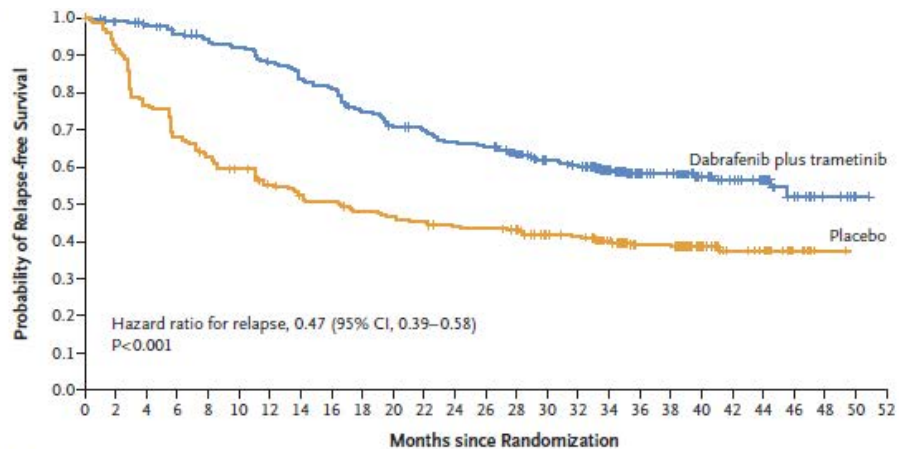
GIST : Adjuvant Imatinib



survie globale : NON

Thérapies ciblées en adjuvant

Melanome: Adjuvant dabrafenib / trametinib



survie globale ?

Données non matures

Long GV, NEJM 2017

Enjeux actuels

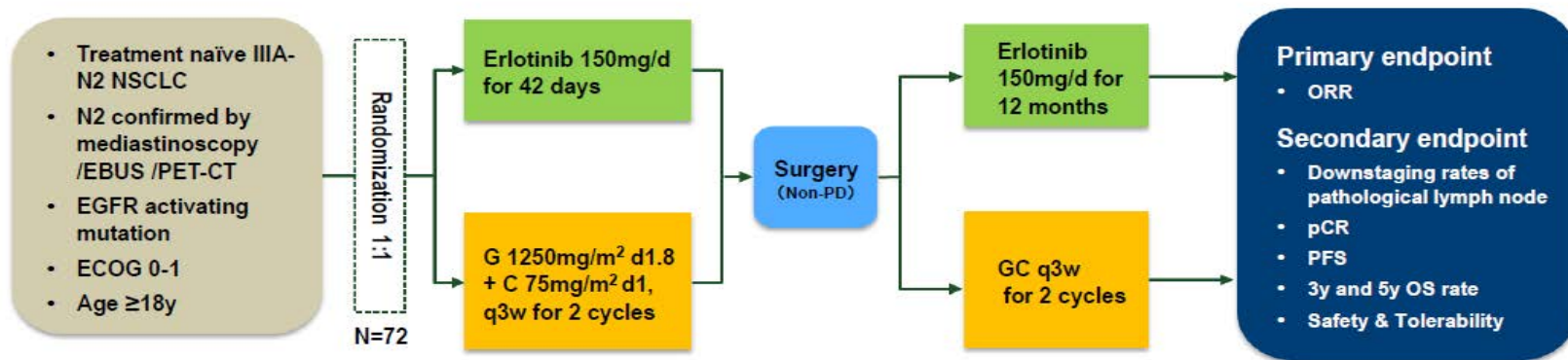
Thérapies ciblées en neoadjuvant

EMERGING-CTONG 1103



A multicentre phase II study of erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment for stage IIIA-N2 EGFR mutation-positive NSCLC

Study design



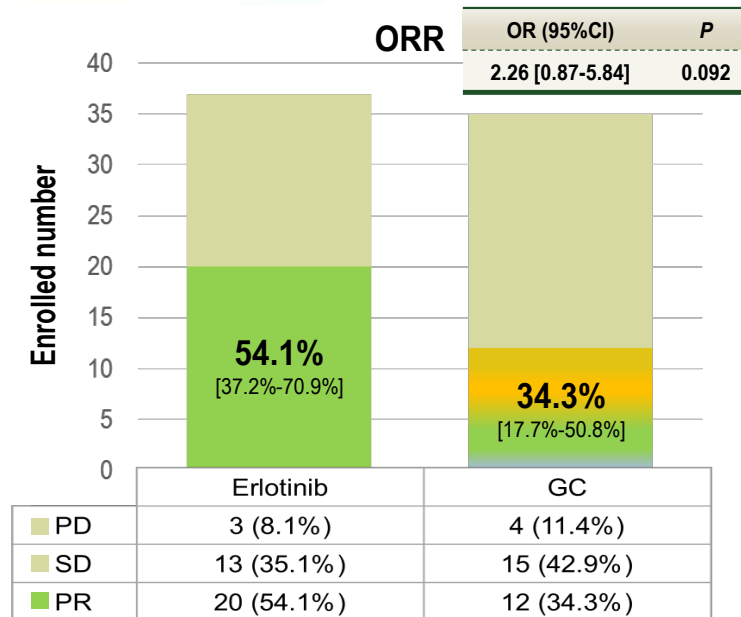
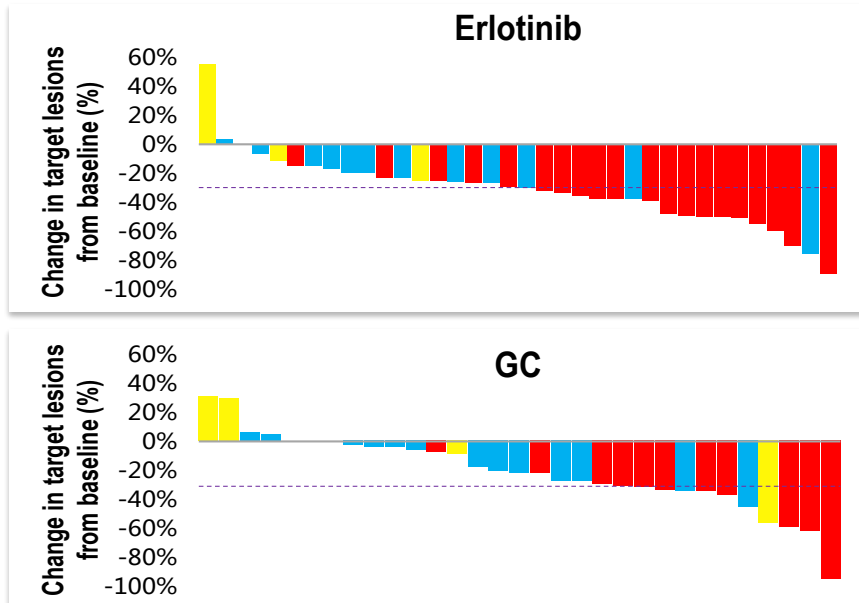
- Stratification by lymph node status, histology, smoking status and sex.

C, cisplatin; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR, epidermal growth factor receptor; G, gemcitabine; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; pCR, pathological complete response; PFS, progression free survival; OS, overall survival

EMERGING-CTONG 1103



Primary endpoint: ORR in the intention-to-treat population

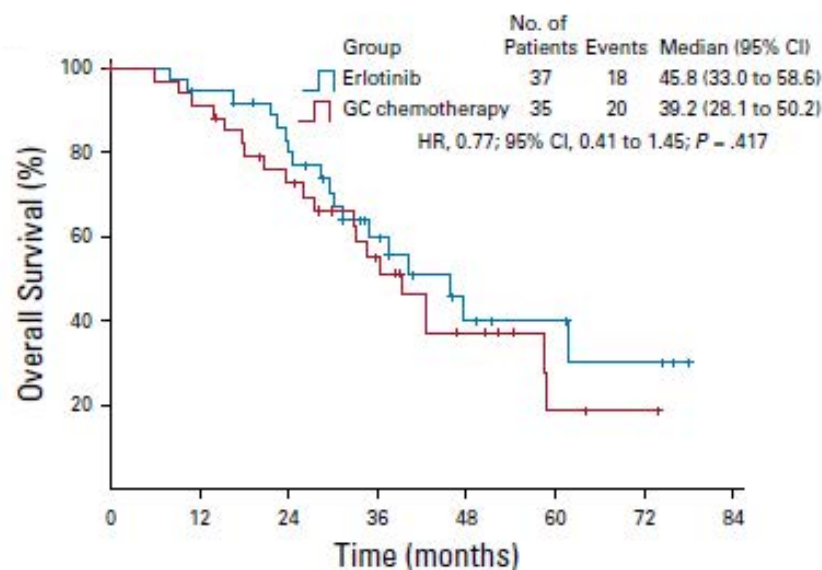
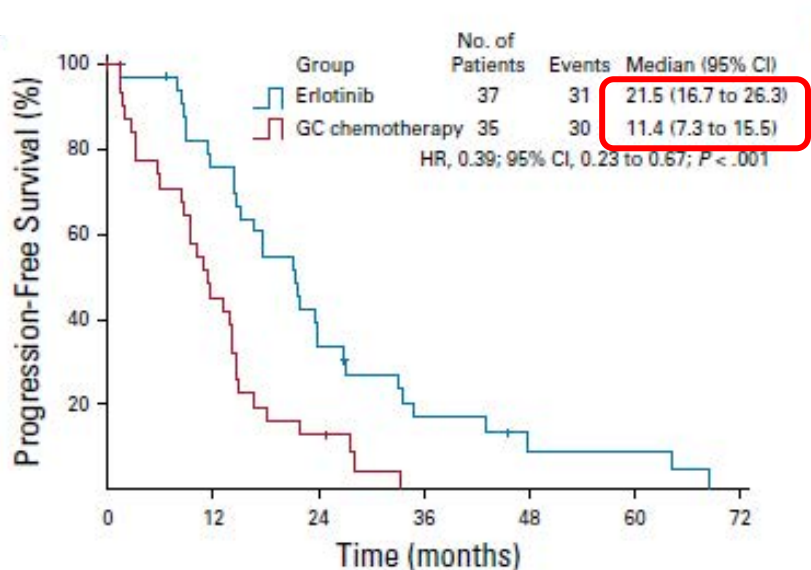


C, cisplatin; G, gemcitabine; ORR, objective response rate; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

EMERGING-CTONG 1103



Secondary endpoint: Progression-free survival and overall survival



C, cisplatin; CI, confidence interval; G, gemcitabine; HR, hazard ratio

No pathologic complete response was identified in either arm.

MPR : Three (9.7%) of 31 patients and zero of 23 patients in the erlo and GC

Place de thérapies ciblées

- **Should all resected patients with EGFRmut need adjuvant targeted therapy?**
 - » Higher TNM stage benefit more from EGFR TKI adjuvant therapy
 - » Molecular status may provide more information for patient's selection
- **Which adjuvant strategy is optimal for EGFR mutation patients?**
 - EGFR TKIs vs chemo design (OR model)
 - EGFR TKIs sequentially after doublet chemotherapy (ADD model)
- **What is the optimal treatment duration of adjuvant EGFR-TKI?**
 - Not determined, 2 years in most trials, 3 years (ADAURA)
 - Duration should balance the side effects with the benefits of treatment
- **Could neoadjuvant TKI use in clinical practice?**
 - Neoadjuvant EGFR TKIs achieved high RR and did not impair delivery of surgery in EGFR-mutant stage III NSCLC
 - Neoadjuvant improved DFS than neo-adjuvant chemotherapy
- **Could adjuvant/neoadjuvant EGFR TKIs improve overall survival?**
 - May improved OS than patients with EGFRmut who do not received EGFR TKI never

Enjeux actuels

Ne pas oublier la RAAC

RAC, RRAC: qu'est-ce que c'est ?

- Récupération Rapide Après Chirurgie?
- Réhabilitation précoce Après Chirurgie?
- Réhabilitation Améliorée après Chirurgie?

- Peu importe...

Principe: **Approche multidisciplinaire** du soin chirurgical qui a pour objectif d'accélérer la réhabilitation **fonctionnelle** et **psychique** des patients suite à leur intervention .

Impliquer le patient pour qu'il devienne acteur de sa réhabilitation !

Historique



- Développement **fin des années 90** dans les **pays Nordiques: Pr Kehlet** au Danemark pour la chirurgie colique.

(Kehlet H (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth)

- **En France**, la diffusion de la Réhabilitation Améliorée après Chirurgie est **très récente**:

- Note de Cadrage de l'ARS en **Juillet 2014**



NOTE DE CADRAGE

Programmes de réhabilitation rapide
en chirurgie :
état des lieux et perspectives

- Groupe GRACE (groupe de professionnels francophones dédié à la RAC) a été créé en **2014** afin de diffuser ces procédures.

Les Principes généraux de la RAC

- Ensemble de mesures **AVANT, PENDANT** et **APRES** la chirurgie.



Notion de « CHEMIN CLINIQUE »

La réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC), centrée sur le patient, consiste à mettre en place des mesures complémentaires entre l'anesthésie, la chirurgie et les soins de suite.

Les Principes généraux de la RAC

- Ensemble

Correction d'une anémie Sevrage tabagique



La réhabilitation
améliorée après

(C),

ste

ace

**complémentaires
entre l'anesthésie,
la chirurgie et les
soins de suite.**

Notion de « CHEMIN CLINIQUE »

Conclure

Approche systémique peri-opératoire

Chimiothérapie+++

Immunothérapie?

TKI ?

RAAC+++

Enjeux actuels

Mieux prédire la récurrence

Mieux prédire la récurrence

ADN tumoral circulant

