

# **Comment suivre un patient opéré (modalités, durée) ?**

**Virginie WESTEEL,**

**Service de Pneumologie, CHRU Besançon, France**

# LIENS D'INTERET

- Pas de lien d'intérêt relatif à ce sujet
- Financement de l'étude IFCT-0302:
  - PHRC
  - INCa (PNES poumon)
  - Fondation Weisbrem-Benenson
  - La Ligue contre le Cancer
  - Lilly

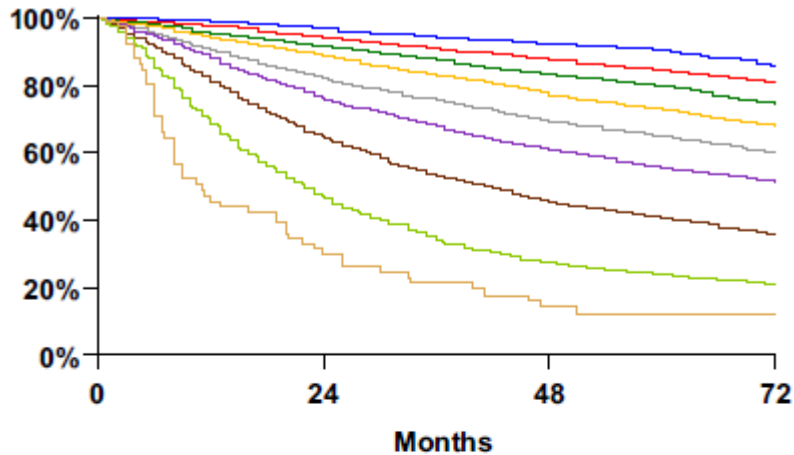
# 1. **Rationnel**

2. Recommandations

3. Quel suivi ?

4. Pour quels malades ?

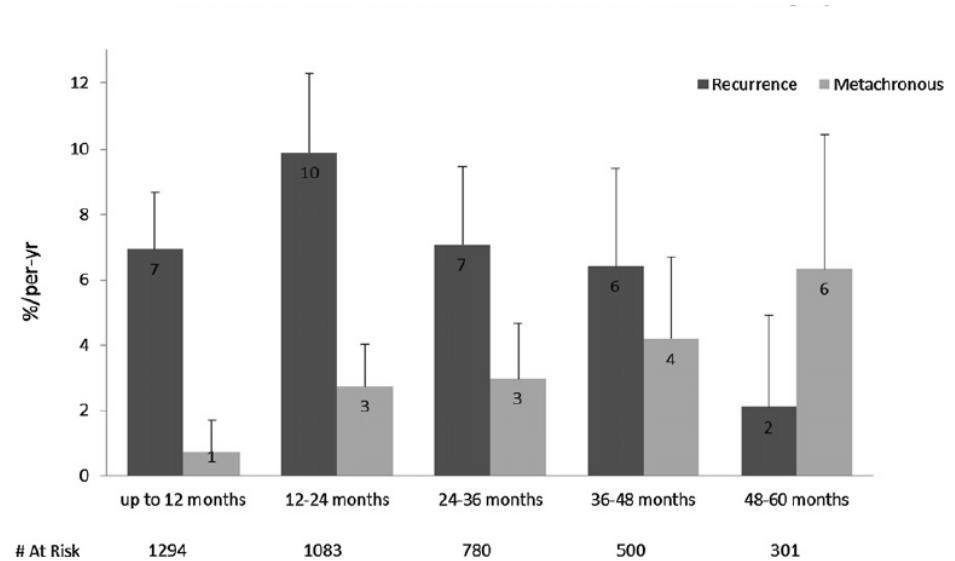
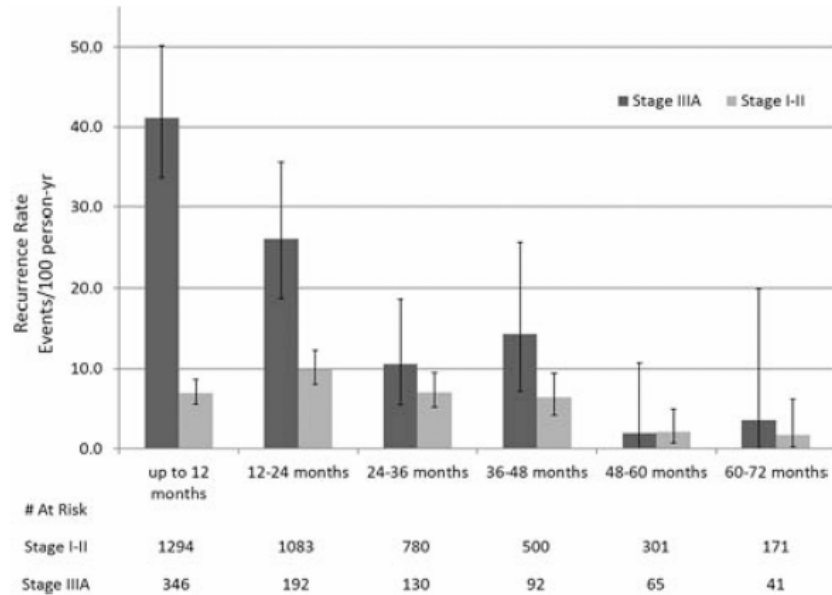
# Survie des CBNPC opérés



Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	139 / 1389	NR	97%	90%
IA2	823 / 5633	NR	94%	85%
IA3	875 / 4401	NR	92%	80%
IB	1618 / 6095	NR	89%	73%
IIA	556 / 1638	NR	82%	65%
IIB	2175 / 5226	NR	76%	56%
IIIA	3219 / 5756	41.9	65%	41%
IIIB	1215 / 1729	22.0	47%	24%
IIIC	55 / 69	11.0	30%	12%

Goldstraw P, J Thorac Oncol 2016

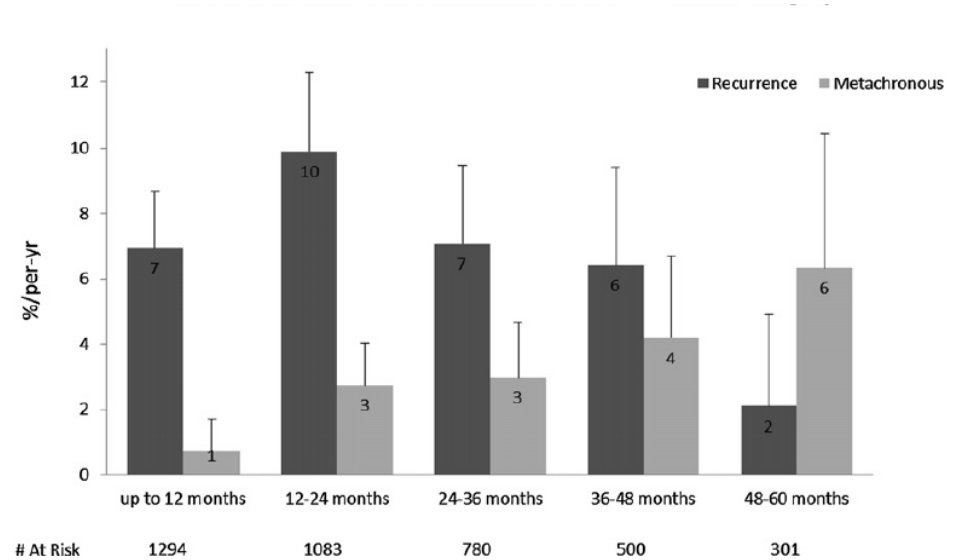
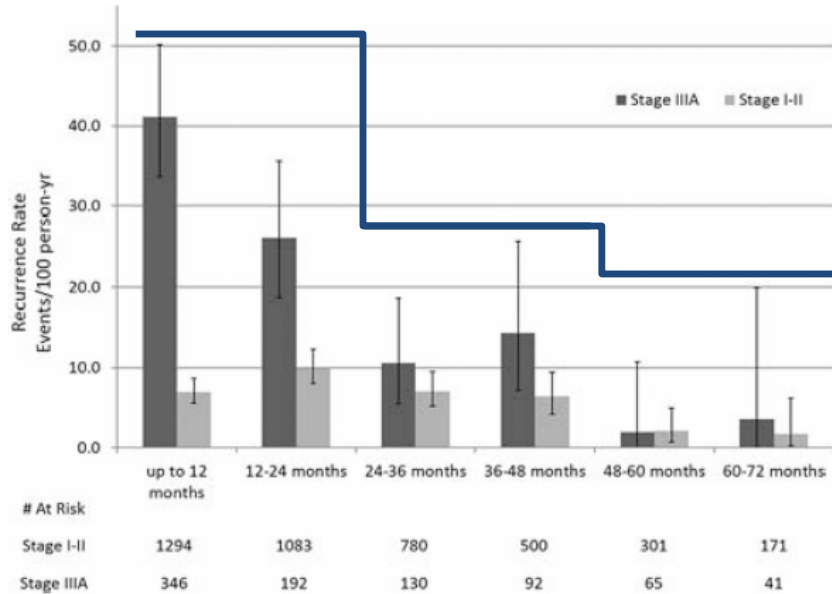
# Haut risque de récurrence et de second cancer



Lou F, Ann Thorac Surg 2014;98:1755-61

Lou F, J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:75-82

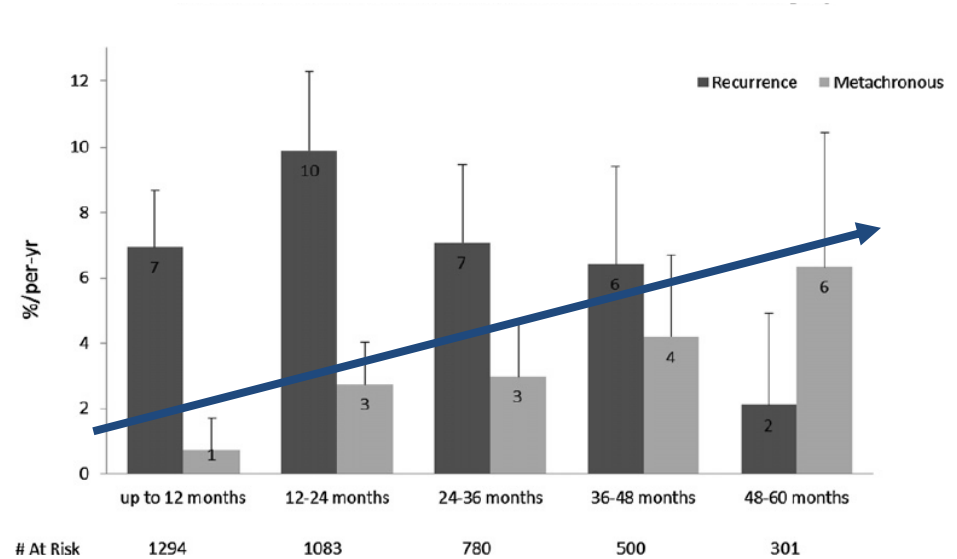
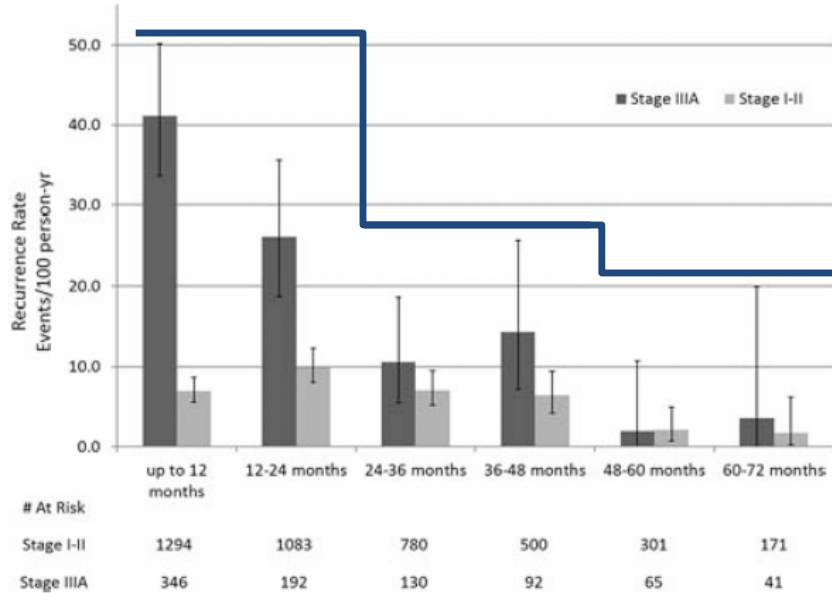
# Haut risque de récurrence et de second cancer



Lou F, Ann Thorac Surg 2014;98:1755-61

Lou F, J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:75-82

# Haut risque de récurrence et de second cancer



Lou F, Ann Thorac Surg 2014;98:1755-61

Lou F, J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:75-82

# Le risque de deuxième cancer bronchique

- Difficultés méthodologiques (caractéristiques des patients, événements compétitifs)
- Pas de plateau SEER (156 494 patients) local 23 %, régional 32 %, distant 38 % (Thakur MK, J Thorac Oncol 2018)
- Avec une méthodologie adéquate (Ripley RT, Ann Thorac Surg 2014) : 2151 adénocarcinomes, de stade I (rétrospectif, MSK cancer center) : 20 % à 10 ans

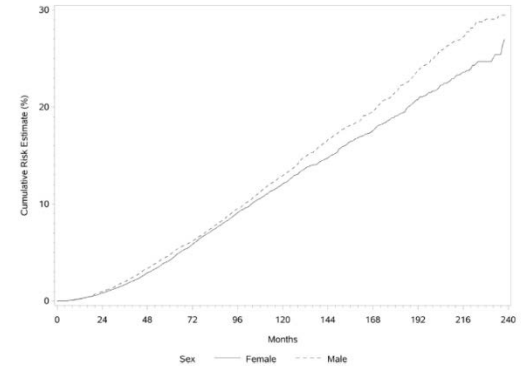
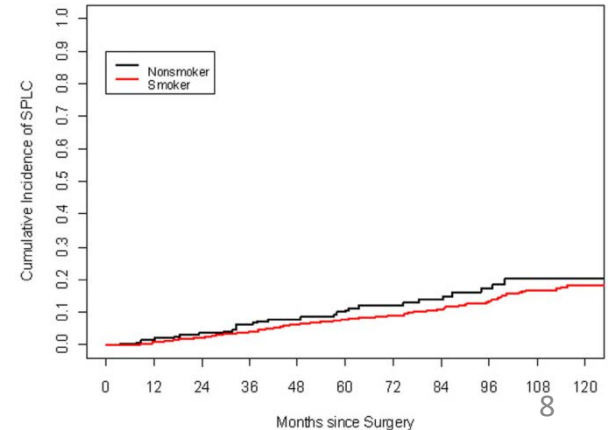


Figure 1. Cumulative risk for development of a second primary lung cancer stratified by sex.





# Le risque de deuxième cancer bronchique

Incidence cumulée : **20% à 10 ans**

- 2151 adénocarcinomes de stade I, retrospectif, MSKCC
- 522 CBNPC de stades I-III A, Registre du Doubs et du Territoire de Belfort (Lung cancer, *in press*)
- Modèle de Fine & Gray

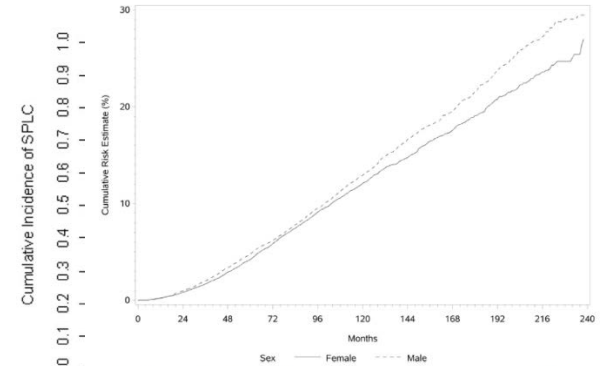
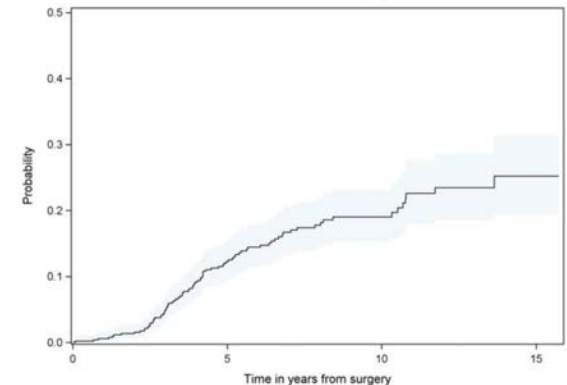


Figure 1. Cumulative risk for development of a second primary lung cancer stratified by sex.



## 1. Rationnel :

- Les patients opérés d'un CBNPC sont à haut risque de récurrence/2<sup>ème</sup> cancer
- Intérêt de les détecter + tôt ?

## **2. Recommandations**

3. Quel suivi ?

4. Pour quels malades ?

# Recommendations

- “Patients should be offered smoking cessation
- Patients should be followed for treatment-related complications, detection of treatable relapse or occurrence of SPLC
- q6 months for 2 yrs: history, physical examination and —preferably contrast enhanced— spiral chest CT at 12 and 24 months. Thereafter an annual visit including history, physical examination and chest CT to detect SPC [**III prospective cohort studies, B moderate evidence, limited clinical benefit**]
- Follow-up PET-CT is not recommended [II, D]”

# Biais des études en situation post-cancer

Type of bias	Cause of bias		
<b>Reverse causation</b> (sometimes called protopathic bias)	Undiagnosed occurrence of the outcome leads to changes in the exposure or measurement of the exposure	<b>Information bias</b>	Event of interest is more likely to be identified in certain subjects than it is in others
<b>Confounding</b> Confounding by disease progression	Undetected progression or recurrence alters subsequent exposure, causing bias in studies of cancer-related mortality	Failure to detect outcomes similarly across exposure groups (sometimes called detection bias)	
Confounding by precancer exposures	Exposure before cancer diagnosis affects risk of recurrence/mortality and is also associated with exposure after cancer	Infrequent exposure assessment based on patient report	Changes in exposure status are not captured if a patient reports his or her exposure only once or infrequently and the exposure is time-varying
<b>Selection bias</b> Self-selection (sometimes called volunteer bias, nonresponse bias)	People who choose to participate in a study may have different risk factors and a different risk of the outcome than those who do not.	Records in automated databases or patient charts may not reflect true exposure	Some exposures are unlikely to appear in medical records or automated databases
Failure to account for left truncation (sometimes called length bias, survival bias)	Only those persons who remain event-free until a later time point are included in the study, but they contribute person-time starting earlier.		Databases and charts may include medications prescribed or dispensed but not necessarily taken by the patient
Differential loss to follow-up	Being censored is an effect of both the exposure and the outcome	Immortal time bias (sometimes called time-dependent bias, survivor treatment selection bias)	Misclassification of unexposed person-time as exposed based on exposure in the future

1. Rationnel
2. Recommandations
  - Basée sur un faible niveau de preuve, des avis d'experts
- 3. Quel suivi ?**
4. Pour quels malades ?

# Schéma de l'étude

Mois	<i>Min</i>	<i>Max</i>
6	RP	CT
12	RP	CT
18	RP	CT
24	RP	CT
30		
36	RP	CT
42		
48	RP	CT
54		
60	RP	CT

## Groupe surveillance minimale (Min) :

- Clinique
- RP
- Si symptômes ou RP anormale : scanner (CT) accepté

## Groupe surveillance maximale (Max):

- Clinique
- RP
- **Scanner thorax = abdomen supérieur**  
Avec injection de produit de contraste
- Fibroscopie bronchique (optionnel pour les adénocarcinomes)

**Stratification:**  
-centre  
-stade  
-histologie  
-Traitements périop

# Principaux critères d'éligibilité



- Stade cI, II, IIIA et T4 (nodules pulmonaires du même lobe) N0-2 CBNPC (TNM 6<sup>e</sup> édition)
- Résection anatomique complète ( $\leq 8$  semaines)
- Tous traitements péri-opératoires permis
- Inéligibles :
  - Insuffisance rénale,
  - Antécédent de cancer du sein ou mélanome quelle que soit la date, d'autres cancers dans les 5 ans (sauf: basocellulaire, CIS du col utérin)

# Hypothèses statistiques



- Objectifs :
  - Principal : survie globale
  - Secondaires: SSP, survie depuis la récurrence ou le 2<sup>e</sup> cancer, HRQoL, coût-efficacité
- Nb de patients :
  - En 2005 : 1 744 pts (973 évts), alpha : 5 %, puissance : 90 %, Survie à 3 ans bras Min = 40 %, HR=1,231
  - Fev 2013 (majorité des patients stades I-II): 1 768 pts (987 évts) Survie à 3 ans bras Min : 68 %, HR id, suivi minimal de 4 ans
- 2 analyses intermédiaires à 1/3 et 2/3 des événements



# Analyse finale



1775 pts inclus entre Jan 2005 et Nov 2012

Date de point : 30 Nov 2016

747 événements (75%)

Suivi médian : 8 ans 10 mois (minimal : 4 ans)

# Caractéristiques des patients



**1775 patients** inclus entre Janvier  
2005 et Novembre 2012

**Min N=888 (%)**

**Max N=887 (%)**

**Sexe:** Hommes

678 (76)

677 (76)

**Age médian** (extrêmes)

63 (37-88)

63 (34-87)

**Tabac :** non fumeurs

68 (8)

80 (9)

**Histologie**

Epidermoïdes

302 (34)

304 (34)

Adénocarcinomes

504 (57)

503 (57)

Grandes cellules

50 (6)

44 (5)

**Stades cliniques**

**I-II**

**725 (82)**

**724 (82)**

**III**

161 (18)

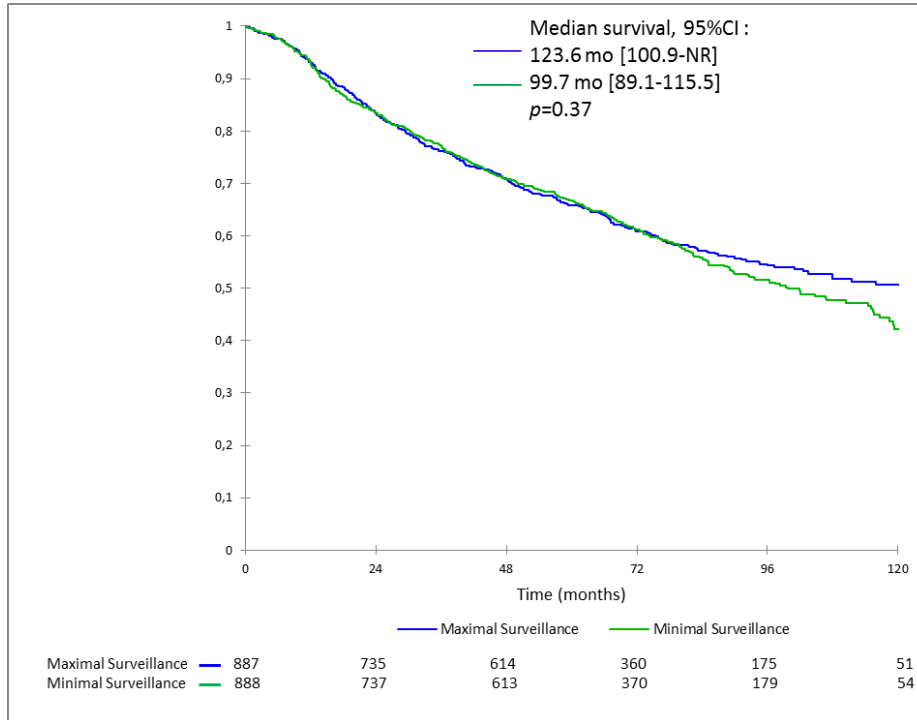
162 (18)

Inéligible: 72 pts (4%) (ATCD cancer 31 pts, résection incomplète 14 pts, tps depuis chir 11 pts, TNM 11 pts, consentement 5 pts)

# Traitements

	Min N (%)	Max N (%)
<b>Chiurgie</b>		
Lobectomie	758 (86)	775 (88)
Pneumonectomie	111 (12)	95 (11)
Segmentectomie	16 (2)	15 (2)
<b>Chimio et/ou RT préop</b>	110 (12)	116 (13)
<b>Chimio et/ou RT postop</b>	342 (39)	350 (39)
<b>RT pré- et/ou postop</b>	61 (6.9)	60 (6.8)

# Survie globale

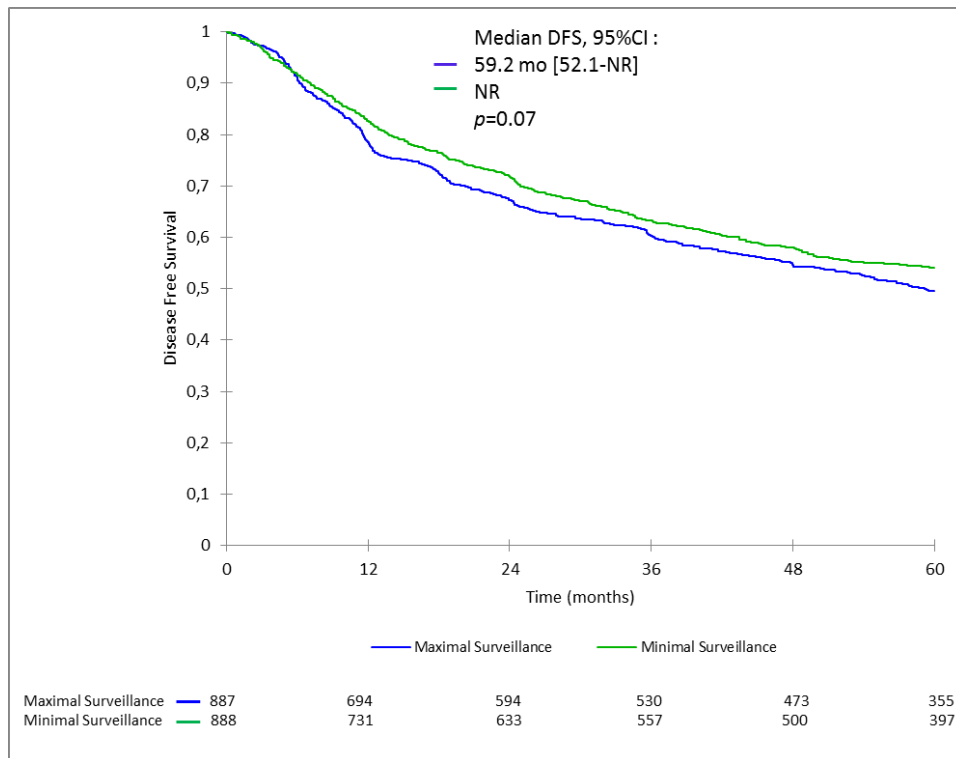


Survie (95% CI)	3 ans	5 ans	8 ans
Min	77.3% (74.5 – 80%)	66.7% (63.6 – 69.9%)	51.7% (47.8 – 55.5%)
Max	76.1% (73.3 – 78.9%)	65.8% (62.6 – 68.9%)	54.6% (50.9 – 58.3%)

- $HR_{Max} = 0.94 [0.81-1.08]$
- $HR_{Max} \text{ ajusté} = 0.95 [0.82-1.09]$

Suivi médian : 8 ans 10 mois (min: 4 ans)

# Survie sans maladie



DFS (95% CI)	3 ans	5 ans
Min	63.3% (60.2 – 66.5%)	54.1% (50.7 – 57.4%)
Max	60.2% (57 – 63.4%)	49.7% (46.3 – 53%)

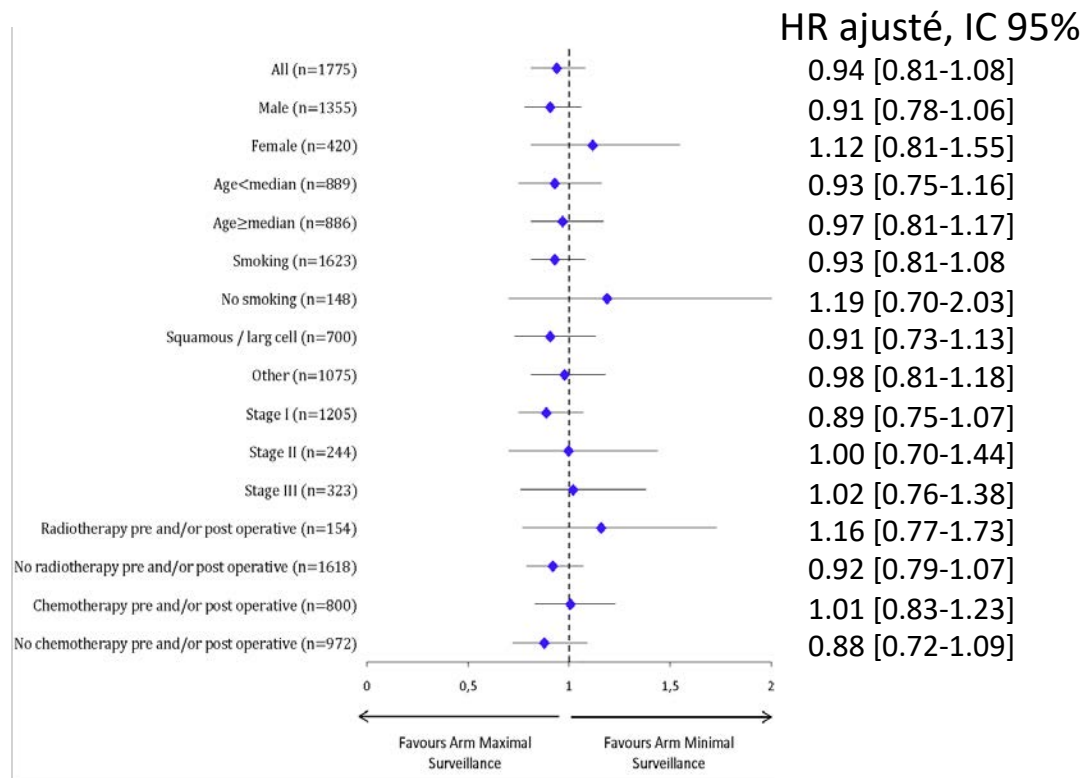
**HR<sub>Max</sub> = 1.13 [0.99-1.30]**

**HR<sub>Max</sub> adjusted = 1.14 [0.99-1.31]**

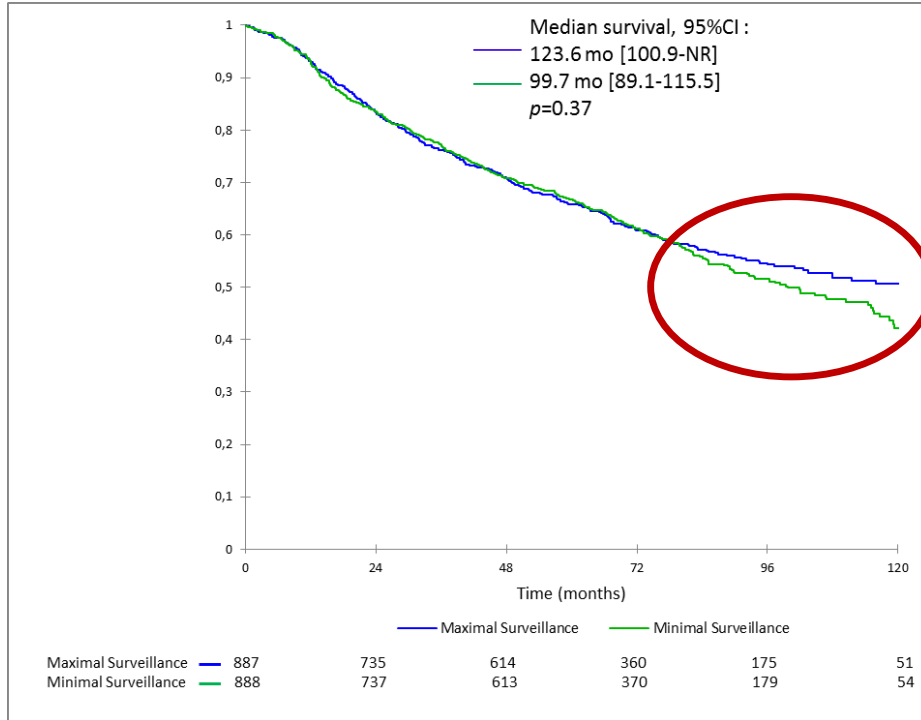
1. Rationnel
2. Recommandations
3. Quel suivi ?
  - Les 2 suivis sont acceptables, mais certains ne pourraient-ils pas bénéficier d'un suivi par scanner thoracique ?

## **4. Pour quels malades ?**

# Survie globale : analyses en sous-groupes



# Survie globale



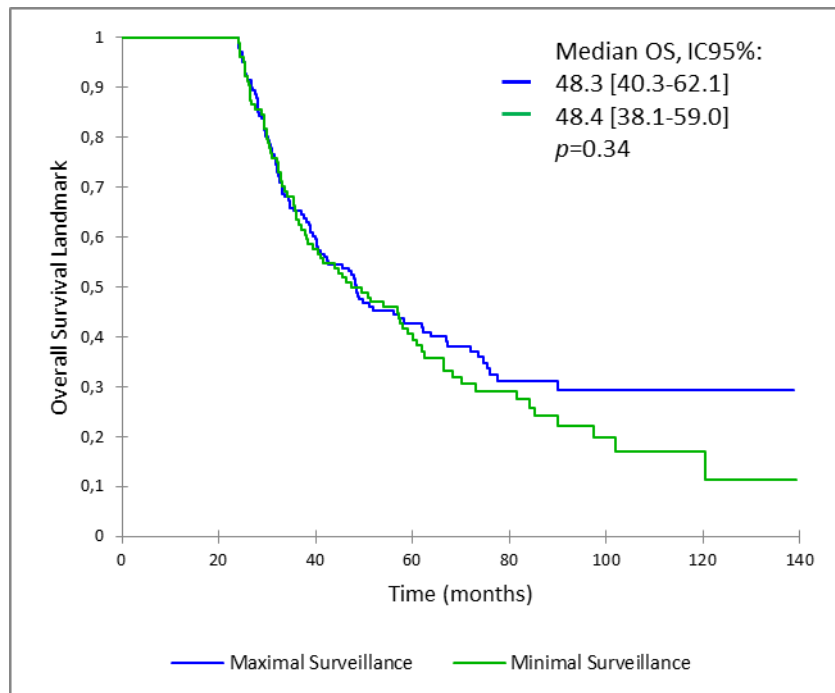
Survie (95% CI)	3 ans	5 ans	8 ans
Min	77.3% (74.5 – 80%)	66.7% (63.6 – 69.9%)	51.7% (47.8 – 55.5%)
Max	76.1% (73.3 – 78.9%)	65.8% (62.6 – 68.9%)	54.6% (50.9 – 58.3%)

- $HR_{Max} = 0.94 [0.81-1.08]$
- $HR_{Max} \text{ ajusté} = 0.95 [0.82-1.09]$

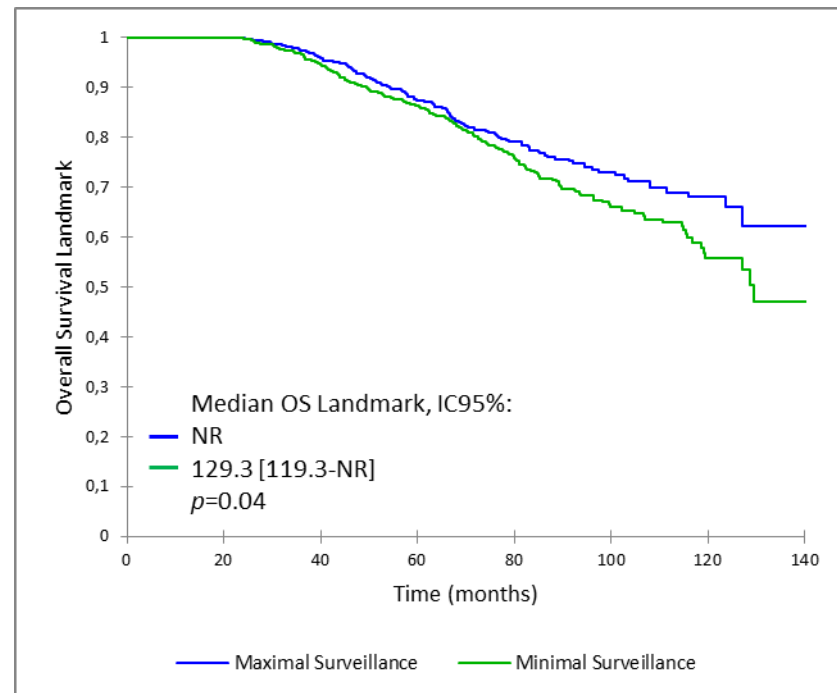


# Analyse exploratoire

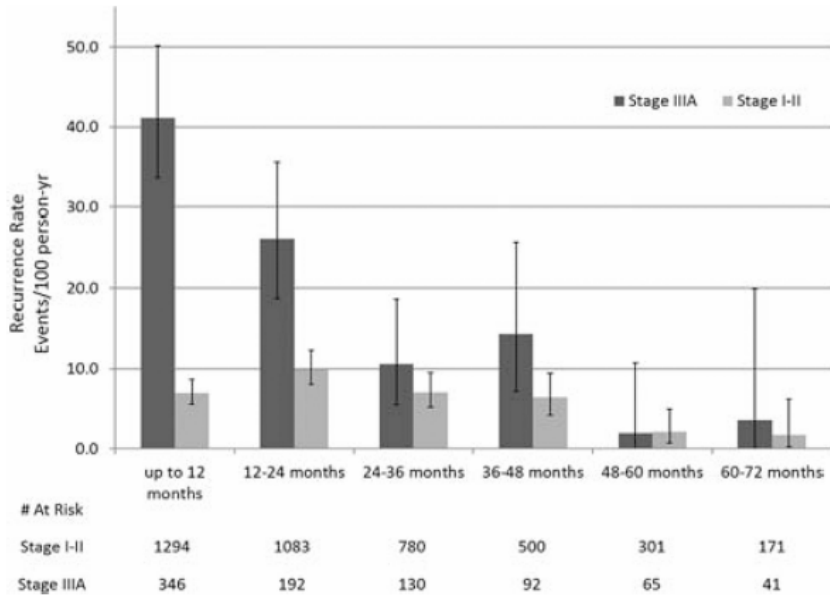
- Pts ayant récidivé à 2 ans



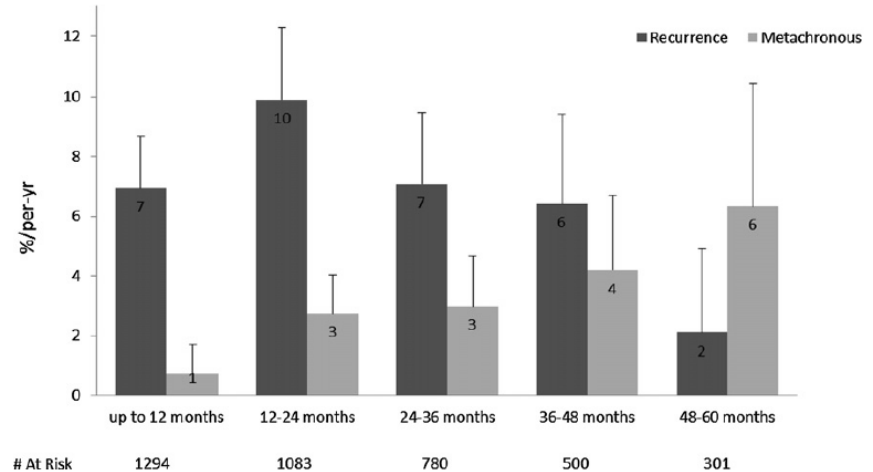
- Pts n'ayant pas récidivé à 2 ans



# Récidives / SPLC



Lou F, Ann Thorac Surg 2014;98:1755-61



- Récidives : 26 % de traitements locaux
- 2<sup>èmes</sup> cancers : 60 % de chirurgies

Lou F, J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145:75-82

# Récidives et 2<sup>e</sup> cancers broncho-pulmonaires

Rapportés par l'investigateur

(Martini & Melamed, J Thorac Cardiovasc Surg.  
1975;70:606-12)



## Metachronous Tumors, Martini and Melamed Criteria\*

---

Histology different

Histology the same, if:

Free interval between cancers  
at least 2 years, or

Origin from carcinoma *in situ*,  
or

Second cancer in different lobe  
or lung, but

No carcinoma in lymphatics  
common to both, and

No extrapulmonary  
metastases at time of  
diagnosis

# Récidives

	Min	Max	p
Récidives	245 (27.6%)	291 (32.8%)	0.02
Symptomatiques	203 (82.9%)	163 (56%)	<0.0001
Sites			
Poumon homolat	103 (50.7%)	96 (58.9%)	NS
Poumon controlat	61 (30.0%)	65 (39.9%)	0.05
cerveau	72 (35.5%)	68 (41.7%)	NS
Beyond 2 yr	75 (30.6%)	80 (27.5%)	NS
Chirurgie seule	13 (5.3%)	37 (12.7%)	0.003
Radiothérapie seule	26 (10.6%)	37 (12.7%)	NS

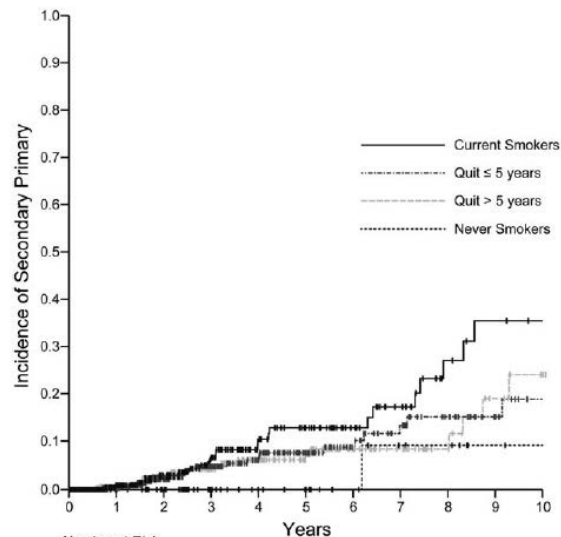
# 2<sup>èmes</sup> cancers primitifs

	Min	Max	p
2 <sup>e</sup> cancers	101 (11.4%)	97 (10.9%)	NS
<b>Symptomatiques</b>	<b>64 (63.4%)</b>	<b>37 (38.1%)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Sites			
<b>Poumon</b>	<b>26 (25.7%)</b>	<b>40 (41.2%)</b>	<b>0.02</b>
Prostate	15 (23.4%)	11 (29.7%)	NS
ORL	12 (18.7%)	7 (18.9%)	NS
Poumon, > 2 ans	16 (61.5%)	23 (57.5%)	NS
<b>Poumon, chir seule</b>	<b>5 (19.2%)</b>	<b>18 (45%)</b>	<b>0.03</b>
Poumon, radiothérapie seule	3 (11.5%)	1 (2.5%)	NS

# Deuxièmes cancers bronchiques et tabac ?

- Rétrospectif
- 1 484 patients opérés d'un CBNPC entre 1995 et 2008 (Duke University Medical center)

Boyle JM,  
Cancer 2015



Number at Risk					
	0	1	2	3	4
Current Smokers	372	153	80	43	19
Quit ≤ 5 years	521	224	124	65	40
Quit > 5 years	493	221	113	54	29
Never Smokers	98	50	24	12	7

**Figure 1.** Kaplan-Meier graph demonstrating rates of second primary lung cancer is shown stratified by smoking status.

**TABLE 3.** Multivariate Analysis of Factors Predictive of an SPLC Among Smokers (N=1386)

Variable	SPLC		
	HR	95% CI	P
Smoking history (per 10 pack-years)	1.08	1.01-1.16	.03
Stage of disease (overall)	<sup>a</sup>	—	.95
Sex			
Female	1.00	—	—
Male	0.99	0.59-1.66	.70
Sublobar resection			
No	1.00	—	—
Yes	1.23	0.96-1.57	.66
Hilar lymph nodes sampled			
No	1.00	—	—
Yes	0.61	0.26-1.45	.26
Adjuvant chemotherapy			
No	1.00	—	—
Yes	0.71	0.25-2.00	.52
Adjuvant radiotherapy			
No	1.00	—	—
Yes	1.59	0.44-5.71	.48
Positive surgical margin			
No	1.00	—	—
Yes	0.80	0.16-4.12	.79
Lymphovascular invasion			
No	1.00	—	—
Yes	1.13	0.58-2.21	.72
Visceral pleural invasion			
No	1.00	—	—
Yes	0.63	0.29-1.36	.24
≥3 mediastinal lymph nodes sampled			
No	1.00	—	—
Yes	1.00	0.26-1.74	1.00
Histology			
Adenocarcinoma/NSCLC NOS	1.00	—	—
Squamous cell/large cell	0.73	0.42-1.24	.24

# Conclusions

- Les 2 types de surveillances sont théoriquement acceptables
- La surveillance semestrielle par scanner pdt les 2 1<sup>ères</sup> années n'allonge pas la survie
- Intérêt vraisemblable à la détection plus précoce des 2<sup>èmes</sup> cancers :
  - patients à haut risque de 2<sup>e</sup> cancer,
  - plus accessibles au traitement curatif que les récurrences,
  - candidats au dépistage
- A poursuivre au-delà de 5 ans
- Technique de scanner : Injection ? Irradiation ?
- Prise en charge globale : sevrage tabagique, comorbidités, lien ville-hôpital



**Merci !**

- **aux patients et à leurs familles**
- **à tous les investigateurs**
- **à l'IFCT**
- **au Prof. Alain Depierre**

