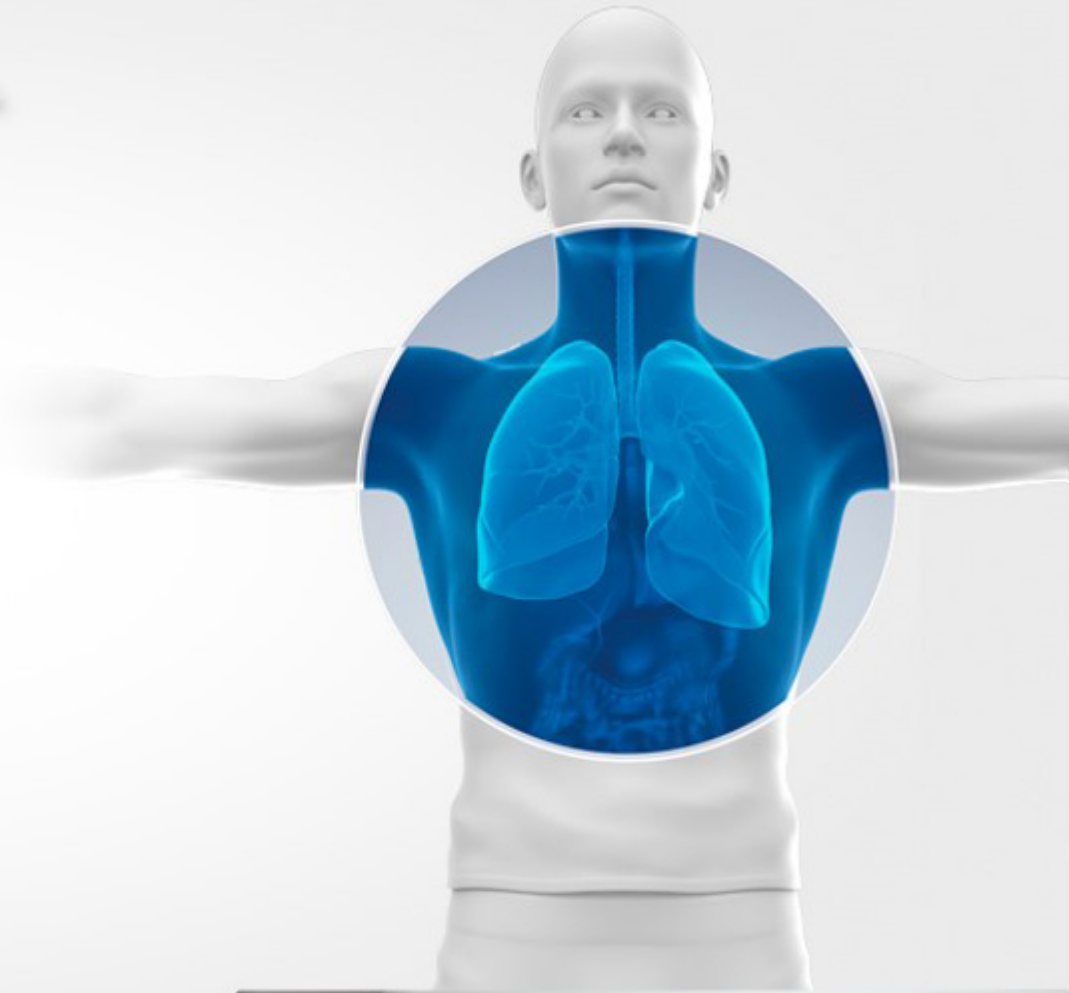




GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

17^{ème} réunion

Clinico-
Pathologique
en Oncologie Thoracique





Session 3 : Controverse

Les CBNPC de résécabilité discutée/incertaine

CBNPC de résecabilité discutée/incertaine

La chirurgie est le traitement de choix

JOURNÉES
GFPC
2023

Présenté par :

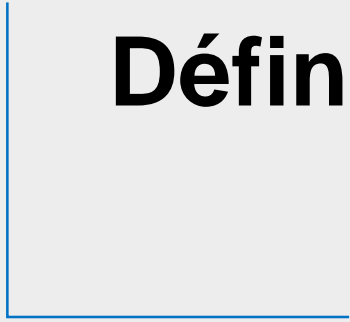
Pr Pascal THOMAS, APHM/Aix-Marseille
Université

Liens d'intérêts

- AstraZeneca, AMGEN, BMS, MSD, Roche, Ethicon, Medtronic, Europrisme
- SFCTCV – RMC-MOT



Définitions



Résécabilité discutée/incertaine = potentiellement résécable?

Quels malades? Quels objectifs? Quels indicateurs?

- Résécabilité anatomique: en rapport avec le T (résécabilité technique), le N et le M (résécabilité oncologique), et avec l'**expertise chirurgicale et radiologique**
- Résécabilité fonctionnelle (opérabilité): physiologique dépend des co-morbidités essentiellement cardio-respiratoires

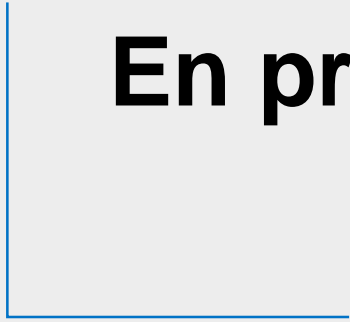
stade III

Maladie ganglionnaire

N1 - unisite/multisite – uni chaîne/multi chaînes – « bulky » et « non bulky » - absence (intranodale) ou présence de rupture capsulaire (extranodale) – **N3**



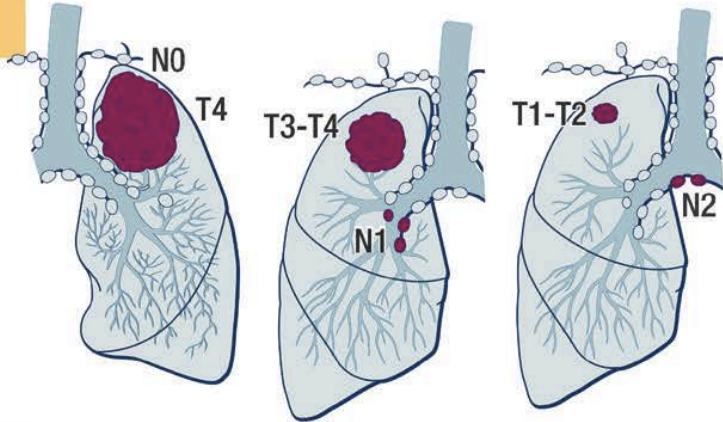
En pratique



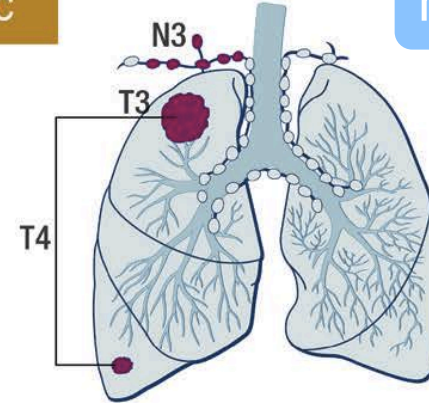
Stades III potentiellement résecables

STADES III

STAGE IIIA

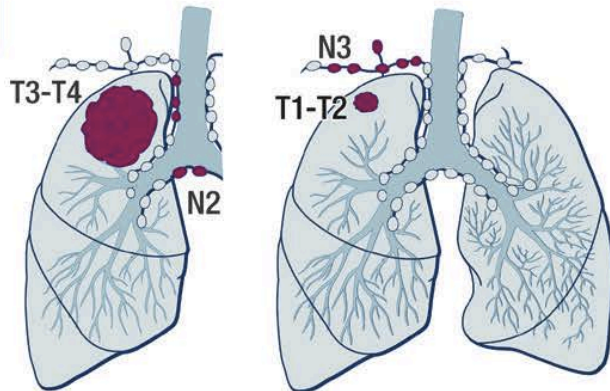


STAGE IIIC



.T4: N0 et N1
.N2 « forts » : « bulky » et multichaînes

STAGE IIIB



Extent of Primary Tumor	Involvement of Lymph Nodes ^{7,8}			
	N0	N1	N2	N3
T1	–	–	IIIA	IIIB
T2	–	–	IIIA	IIIB
T3	–	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC


All positive nodes contralateral to the primary tumor are staged as N3




Evidence-Based Medicine

Données de la littérature

Aucune

Log in

✕Search
Advanced Create alert Create RSSUser Guide

Sort by: Most recent ⬆ ⬇ Display options ⚙

MY NCBI FILTERS 🔗

TEXT AVAILABILITY

Abstract

No results were found.

Filters applied: Randomized Controlled Trial. Clear all

Recommendations

NCCN Guidelines

Figure 10. Summary of NCCN Guidelines[®] for the Management of Stage III NSCLC¹⁴

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]):
Recommendations for Stage III NSCLC (Summary)**

Staging-Associated Criteria

Stage IIIA ^{a-e}	Resectable	Resection then CT ± resection OR Resection + CRT ^a	Consolidation immunotherapy [*]	^a T3N1 superior sulcus tumor. ^b T4N0/1 superior sulcus tumor. ^c T3N1 or T4N0-1 chest wall, proximal airway, or mediastinum. ^d T1-2 (other than invasive), N2. ^e T3N1 (medically inoperable), T4N0-1 (unresectable).
	Potentially resectable	Concurrent CRT then surgery + CT ^b Surgery then CT or CT + re-resection or CRT ^c Induction CT ± RT then surgery ± CT ± RT ^d		
	Unresectable	Definitive concurrent CRT ^d Definitive concurrent CRT ^{d,e}		
Stage IIIB ^{f-h}	Potentially resectable	Induction CT ± RT then surgery ± CT ± RT ^f	Consolidation immunotherapy [*]	^f T3-4N2 (potentially resectable). ^g T3 (invasion), N2. ^h Stage IIIB T1-2N3 and T3-4N2 (unresectable).
	Unresectable	Definitive concurrent CRT ^{g,h} Definitive concurrent CRT ^{g,h}		
Stage IIIC ⁱ	Unresectable	Definitive concurrent CRT ⁱ	Consolidation immunotherapy [*]	ⁱ Stage IIIC T3N3 and T4N3.
		Definitive concurrent CRT ⁱ		

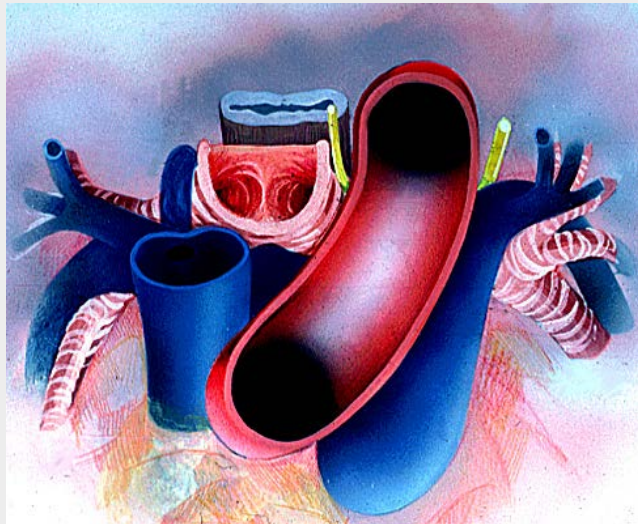
Choix stratégiques

Adaptés à l'hétérogénéité des stades III

- Chirurgie de première ligne
 - CT adjuvante et RT en cas de R1
 - ▶ T4N0N1 – T1-3N2 unisite et « skip »
- Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie d'induction
 - Chirurgie
 - ▶ T1-3 N2 uni ou multisites « non bulky » – Pancoast/Paroi
- Radio-chimiothérapie à intention curatrice
 - Chirurgie de la maladie résiduelle en cas de réponse incomplète ou d'oligoprogression
 - ▶ T1-3 N2 uni ou multisites « bulky », extranodale – T4N+

➤ Discussion de RCP en présence chirurgien + oncologue radiothérapeute

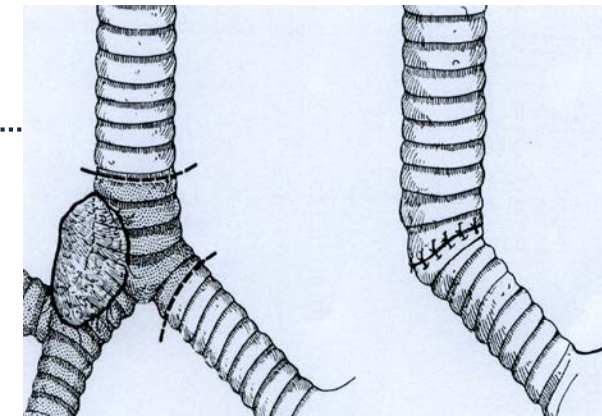
Chirurgie de 1^{ère} ligne



T4 Carène

Bronchoplastie

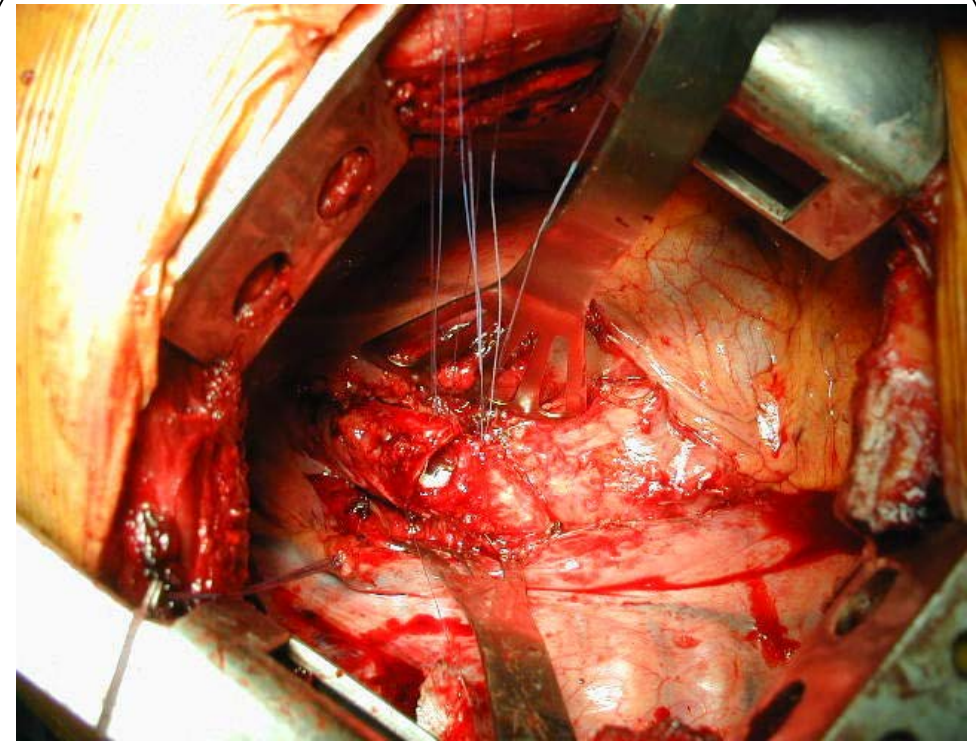
► Carène



Atteinte carinaire



Résection-anastomose

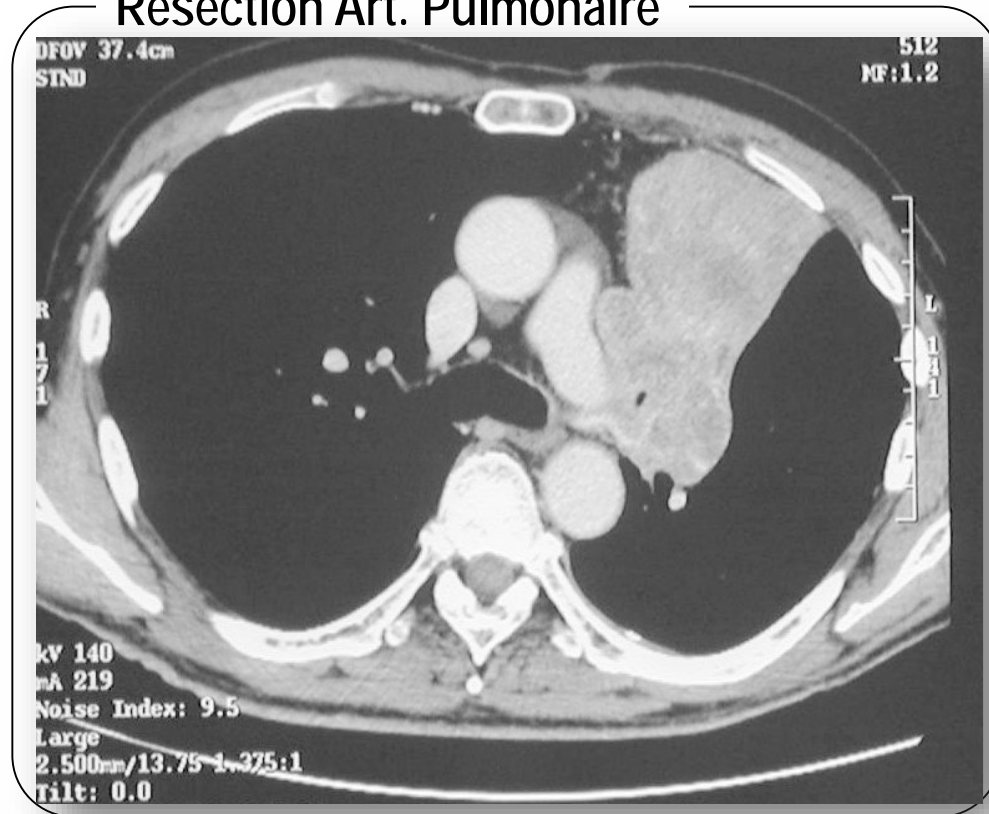


T4 Artère Pulmonaire

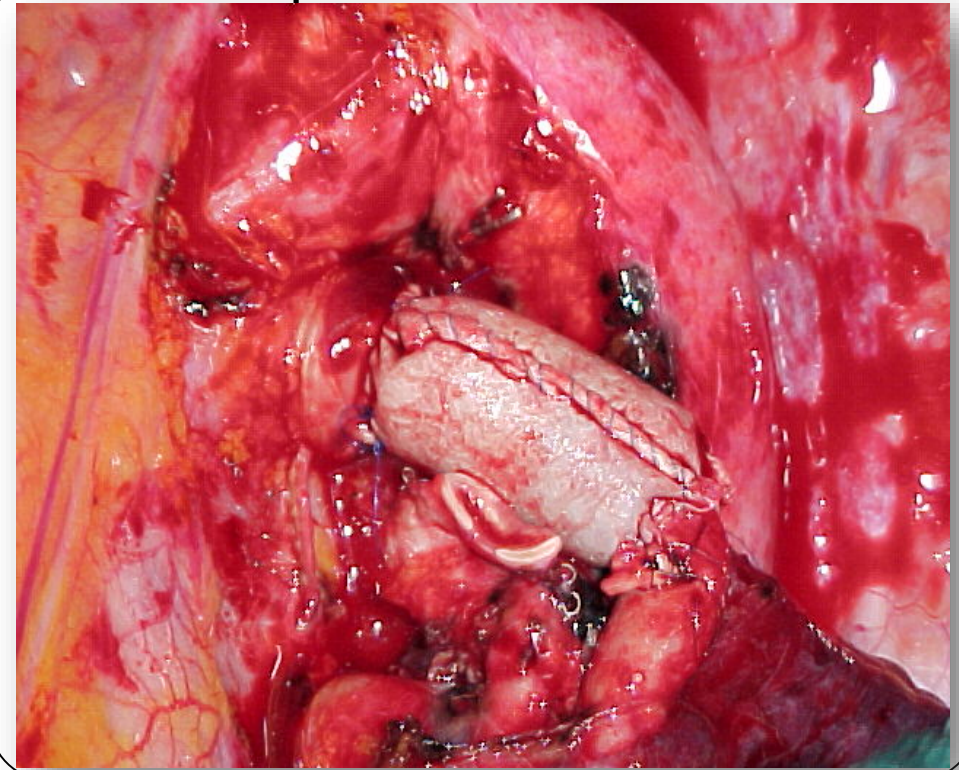
Angioplastie

► Artère Pulmonaire

Résection Art. Pulmonaire



Prothèse péricarde

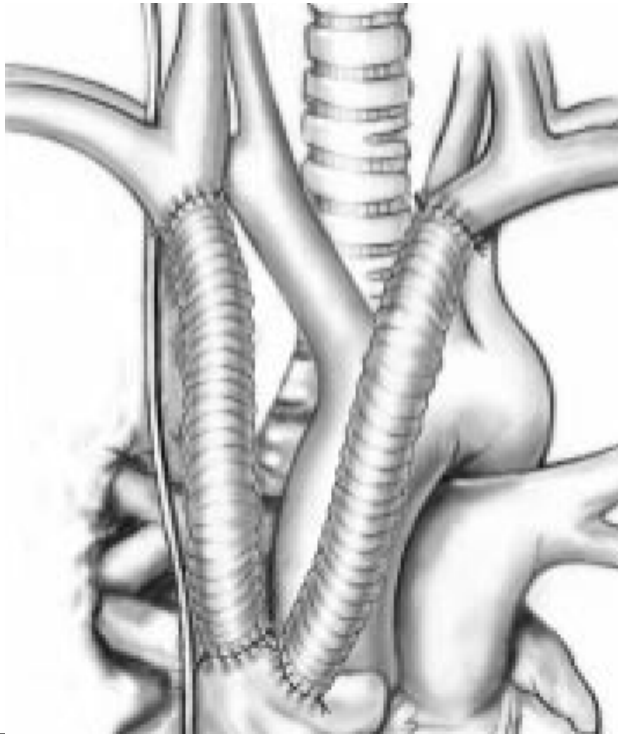


T4 Veine Cave Supérieure

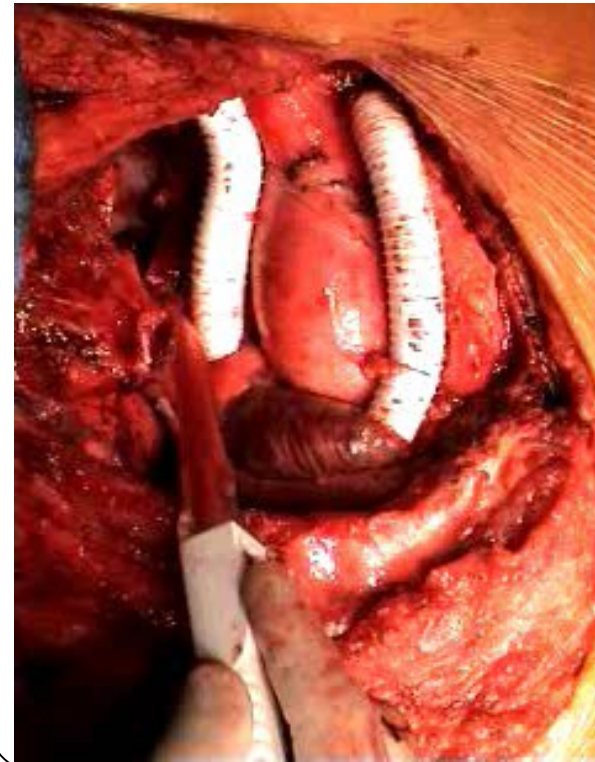
Résection en-bloc et reconstruction prothétique

▶ VCS

Résection cave complète



PTFE annelées

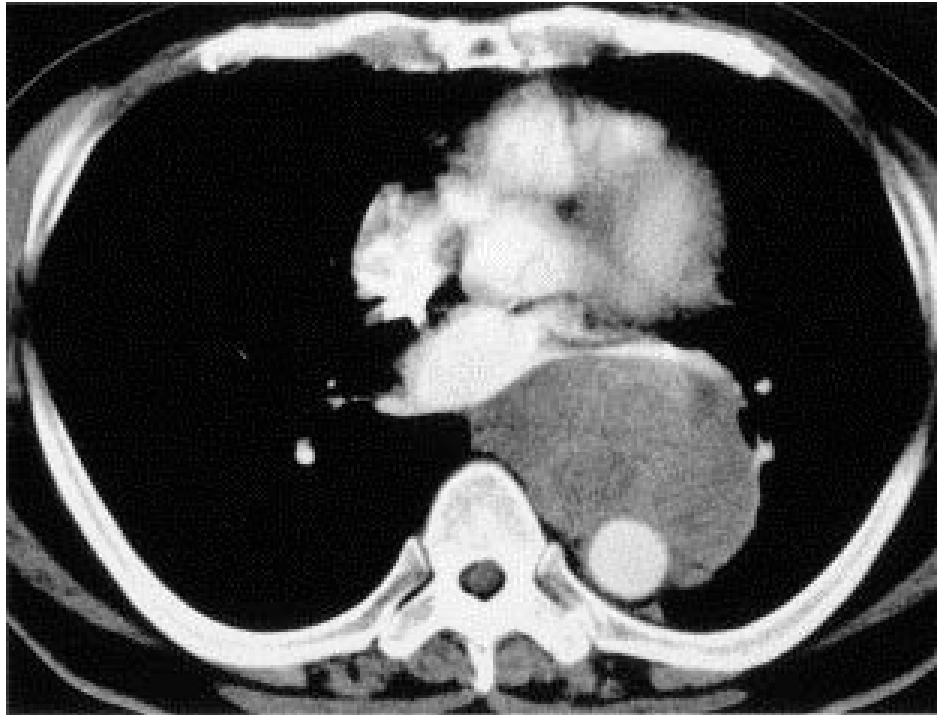


T4 Aorte Thoracique

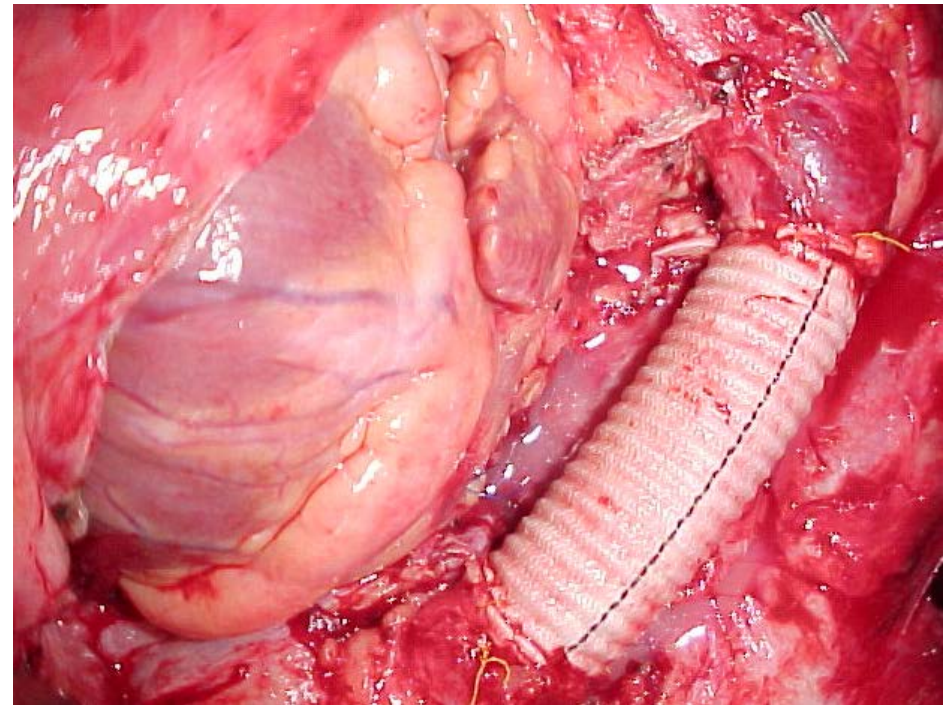
Résection en-bloc et reconstruction prothétique

▶ Aorte

Résection Aorte



Prothèse Dacron

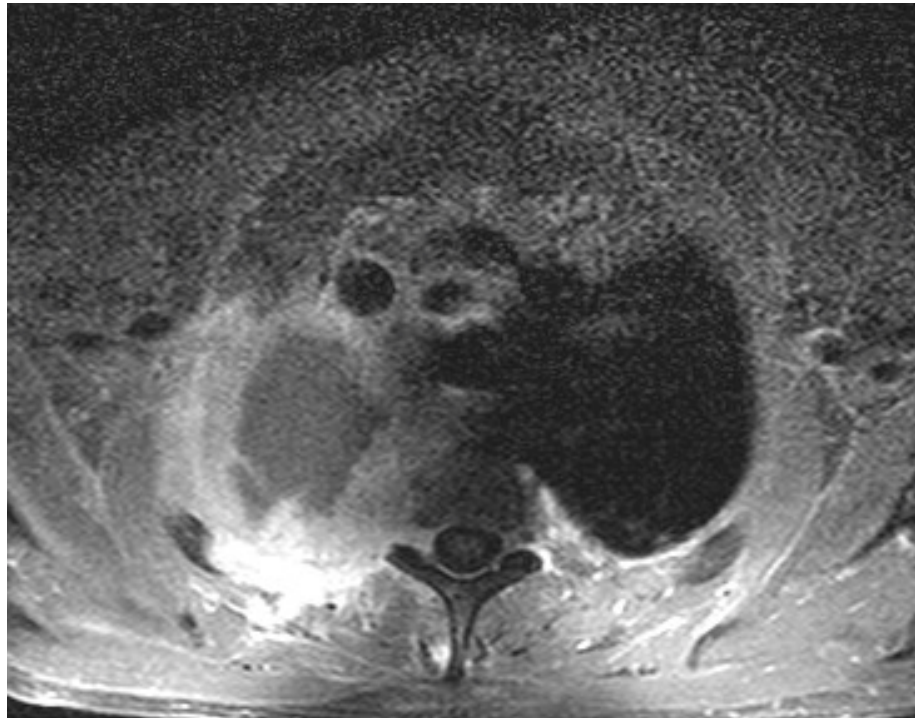


T4 Rachis thoracique

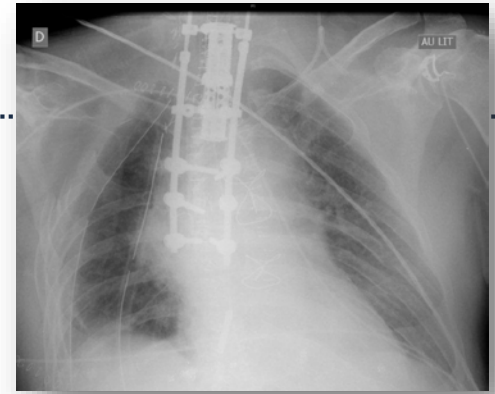
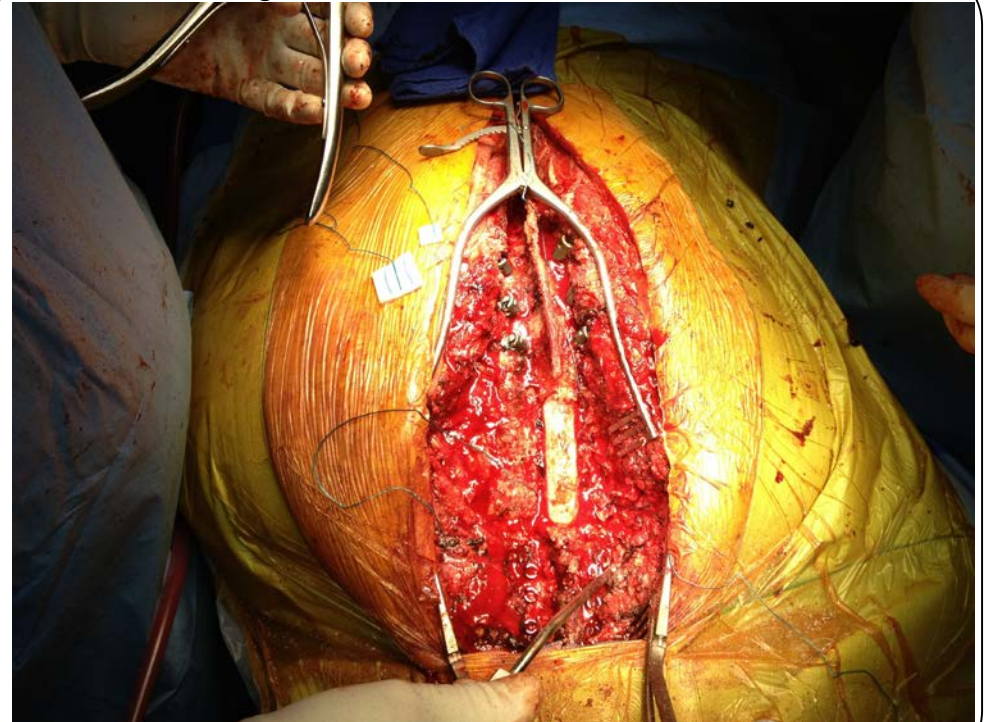
Vertèbrectomies totales étagées

► Rachis

Résection en-bloc



Ostéosynthèse

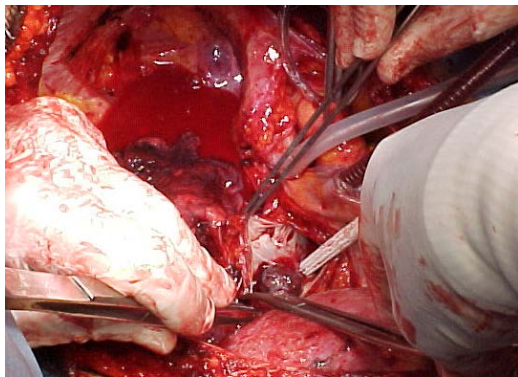
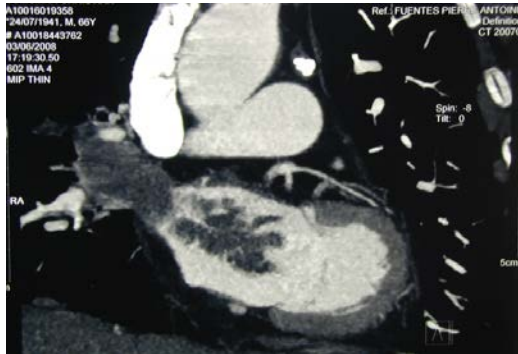


T4 Atrium Gauche

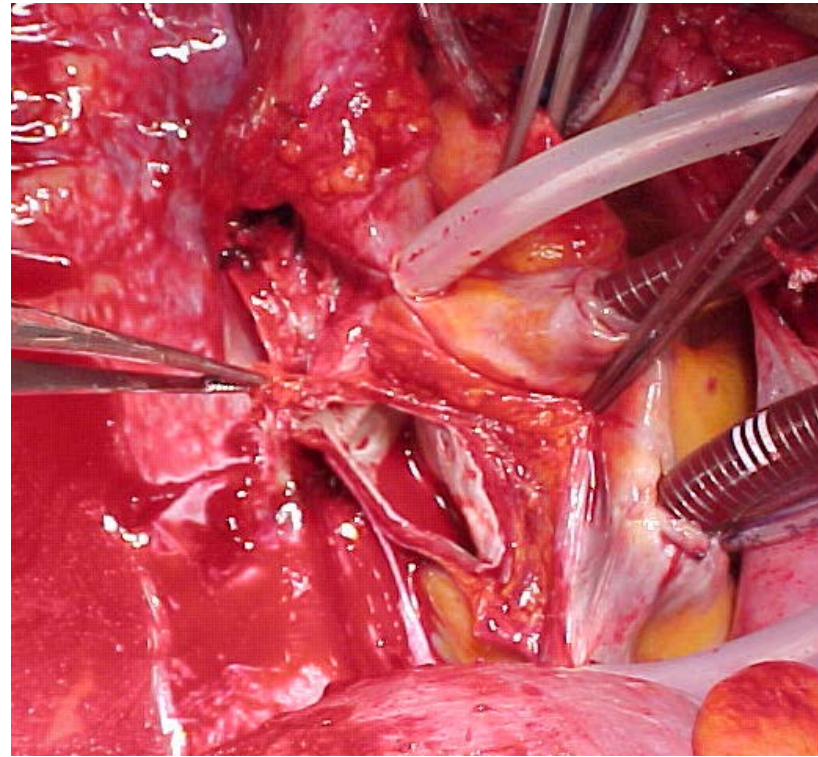
Résection en-bloc sous CEC

▶ OG

Résection OG

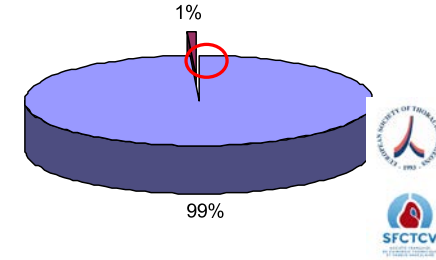
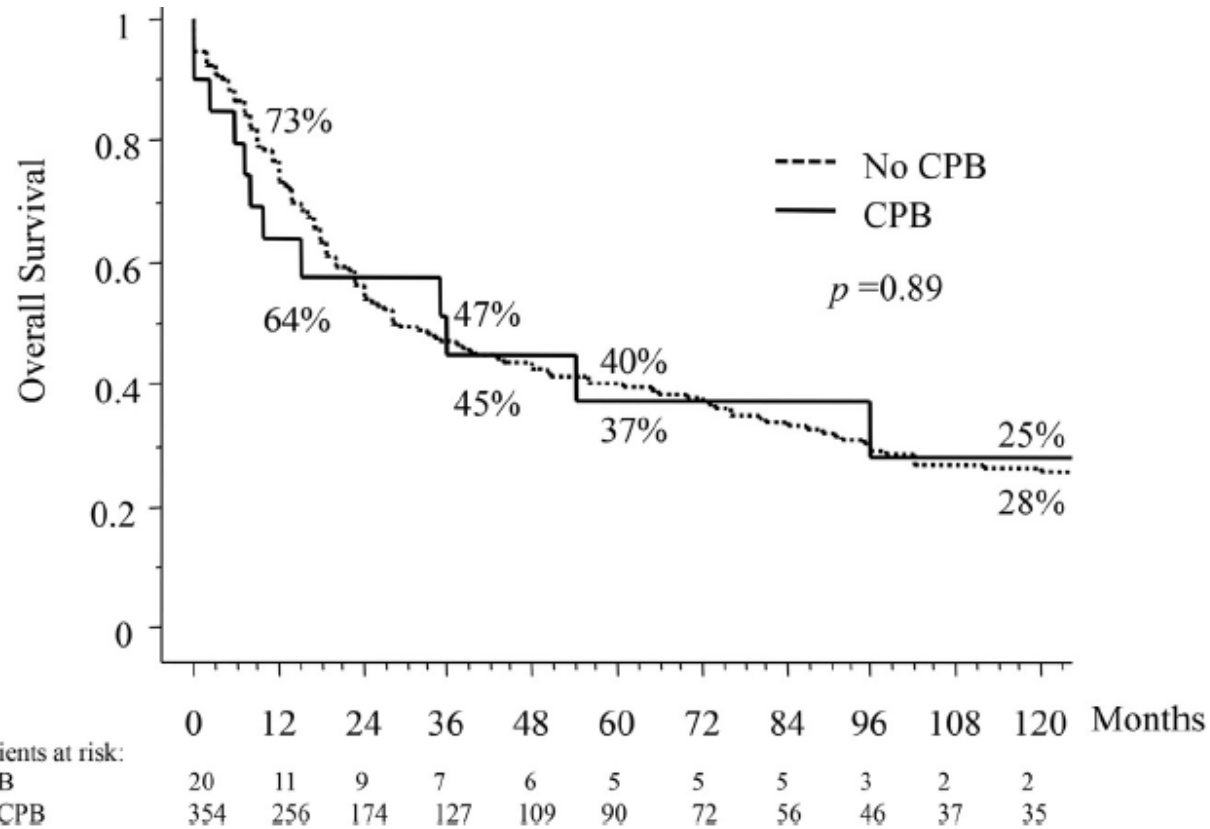


CEC



Résultats de la chirurgie du T4

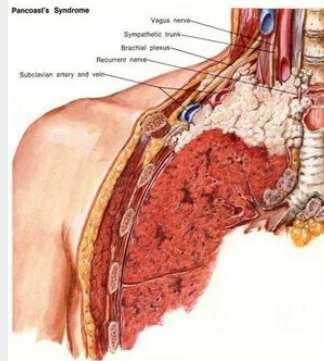
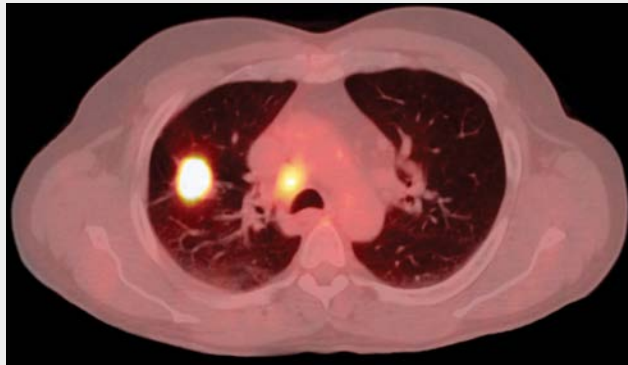
Survie Globale



- 375 patients 1980-2013
- Mortalité à 30 jours: 5%
- Résection R0: 95%
- Survie globale à 5 ans: 40%
- Expertise +++ RCP dédiée



Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie néoadjuvante



Traitement multimodal avec ou sans chirurgie

Table 1: Randomized studies comparing induction treatment followed by surgery with definitive radio(chemo)therapy.

Trial (Period of Recruitment)	Inclusion Criteria	Treatment	median OS [mo]	long-term OS	Hazard Ratio	P
RTOG 89-01 (1990-1994)	IIIA N2	[R]* (1) 2x CDDP/VBL (MMC) → S (2) 2x CDDP/VBL (MMC) → RT [64 Gy]	19.4 17.4	22.0% [4Y] 22.0%	n.g.	0.46
NCI Canada (closed 1995)	IIIA N2	[R] (1) 2x CDDP/VBL → S (2) ----- → RT [60 Gy]	18.7 16.2	n.g.	n.g.	NS
MRC (1995-1999)	IIIA	[R] (1) 4x CDDP/MMC/IFO or VBL → S (2) ----- → RT [40-60 Gy]	13.8 11.2	n.g.	0.91 [0.49-1.72]	0.78
EORTC 08941 (1994-2002)	IIIA N2	(1) 3x CDDP/ 3rd gen drug → [R]* → S [+PORT 56 Gy] (2) 3x CDDP/ 3rd gen drug → RT [60-62.5 Gy]	16.4 17.5	15.7% [5Y] 14.0%	1.06 [0.84-1.35]	0.596
Nordic TOG (1998-2009)	IIIA N2	[R] (1) 3x carboplatin/paclitaxel → S [+PORT 60 Gy] (2) 3x carboplatin/paclitaxel → RT [60 Gy]	17.3 14.9	19.0% [5Y] 17.0%	0.866	0.218
INT 0139 (1994-2001)	IIIA N2	[R] (1) 2x CDDP/ETOII45 Gy/1.8 Gy qd → S → 2x CDDP/ETO (2) 2x CDDP/ETOII45 Gy/1.8 Gy qd → RT [61 Gy] → 2x CDDP/ETO	23.6 22.2	27.0% [5Y] 20.0%	0.87 [0.7-1.1]	0.24
ESPA TUE (2004-2012)	IIIA N2 selected IIIB	(1) 3x CDDP/paclitaxel → CDDP/VINI45 Gy (AHF) → [R] → S (2) 3x CDDP/paclitaxel → CDDP/VINI45 Gy (AHF) → RT [20-26 Gy → 65-71 Gy] +CDDP/VIN	49.3 34.8	44.0% [5Y] 40.0%	0.81 [0.5-1.3]	0.34

Abbreviations: [R]: randomisation timepoint, [R]*: only 45 of 73 patients randomised, [R]^o: only responders randomised, OS: overall survival, (1): arm 1 – induction treatment plus surgery, (2): arm 2 – conservative treatment: combined radio(chemo)therapy without resection, mo: months, --: no chemotherapy, S: surgery, RT: radiotherapy, CDDP: cisplatin, VBL: vinblastin, IFO: ifosfamide, MMC: mitomycin, ETO: etoposide, VIN: vinorelbine, n.g.: not given, NS: not significant, PORT: postoperative radiotherapy, qd: once daily, II: concurrent, AHF: accelerated hyperfractionation.

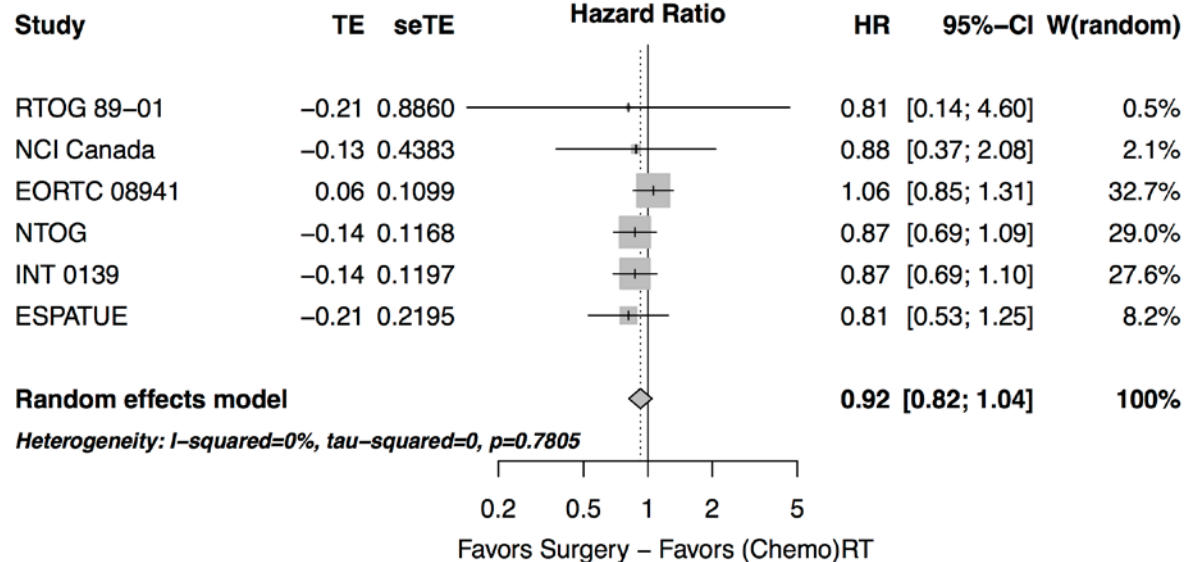


Traitement multimodal avec ou sans chirurgie

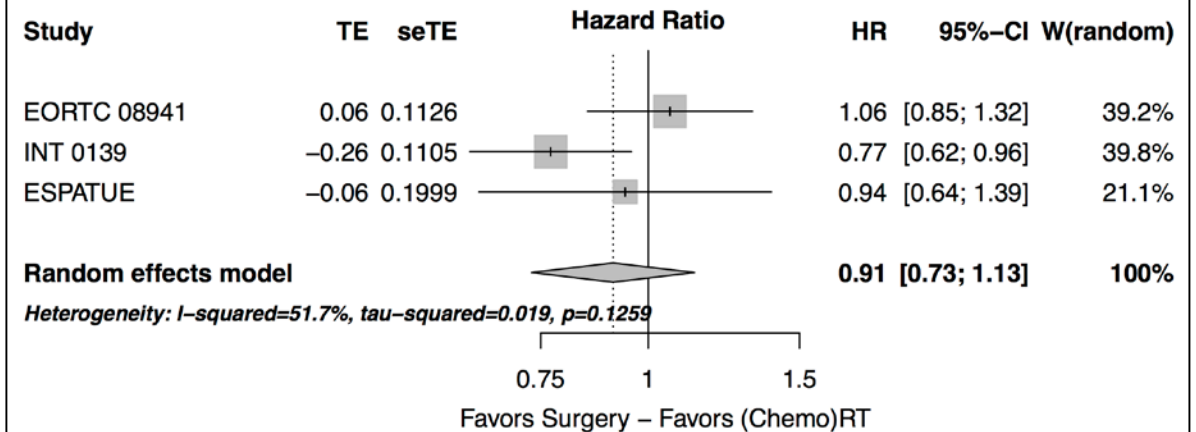
Pas de différence

A 2 ans: 10 à 30% de RLR – 40 à 60% de progression métastatique

Survie globale



Survie sans progression





Chirurgie de la maladie résiduelle



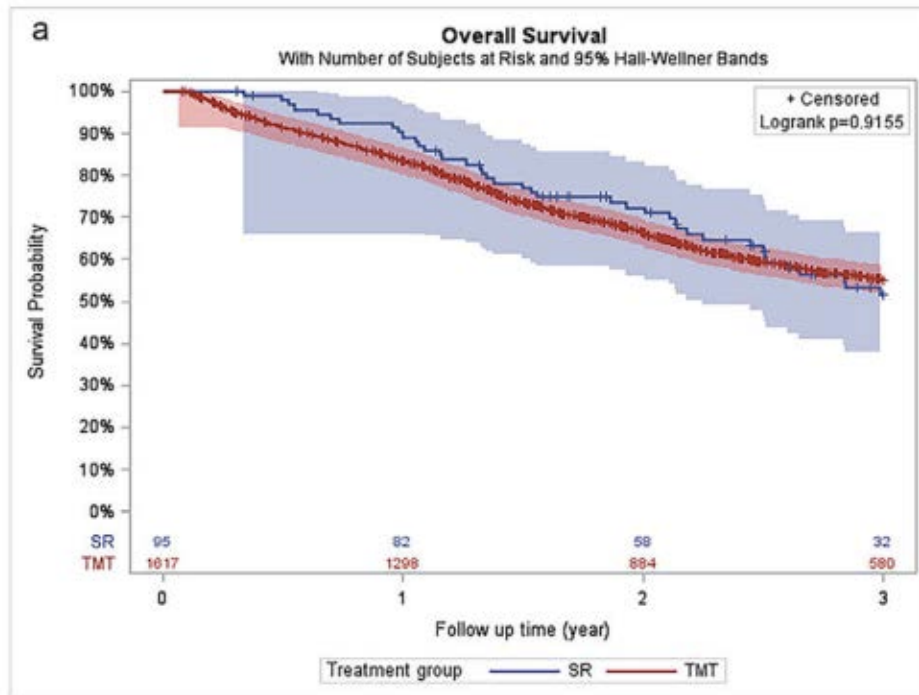
Chirurgie de la maladie résiduelle

Comparaison chirurgie de « sauvetage » après RTCT concomitante à visée curatrice vs. Chirurgie après RTCT néoadjuvante

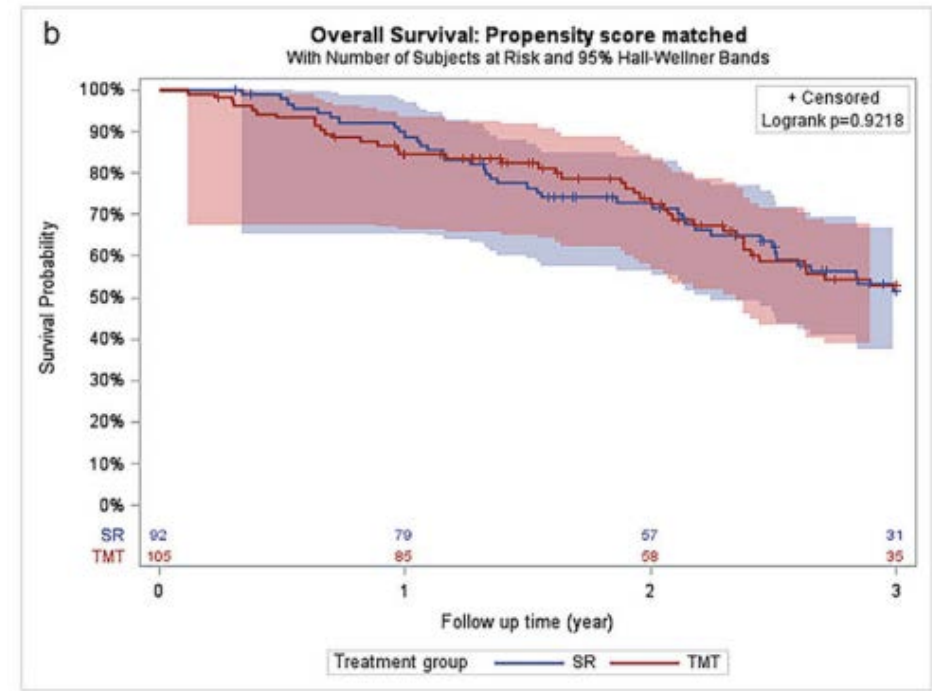
► Survie Globale

National Cancer Database 2004-2014

Comparaison non ajustée

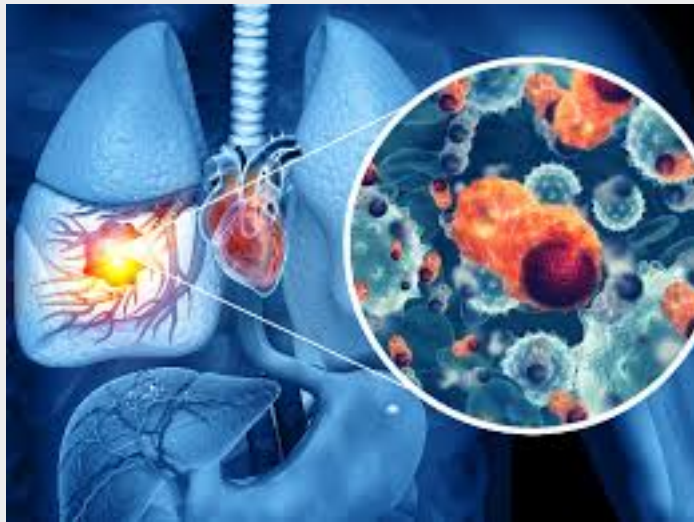


Comparaison appariée





A l'ère de l'immunothérapie....



IO néoadjuvante

IO périopératoire

Study	Phase	N	Design	Stage	mEFS (months)	MPR	pCR	ORR
NEOTORCH NCT04158440	III	404	240 mg toripalimab or placebo + chemotherapy Q3W for 3 cycles surgery 1 cycle + toripalimab or placebo monotherapy Q3W for 13 cycles	II/III	NR vs. 15.1	48.5% vs. 8.4%	24.8% vs. 1%	NA
AEGEAN NCT03800134	III	802	Durvalumab 1500 mg IV or placebo + platinum based CT Q3W for 4 cycles surgery Durvalumab 1500 mg IV or placebo Q4W for 12 cycles	II/IIIB	NR vs. 25.9	33.3% vs. 12.3%	17.2% vs. 4.3%	NA

Table 3. Summary of Completed Trials of Neoadjuvant Therapy in Resectable Stage III NSCLC

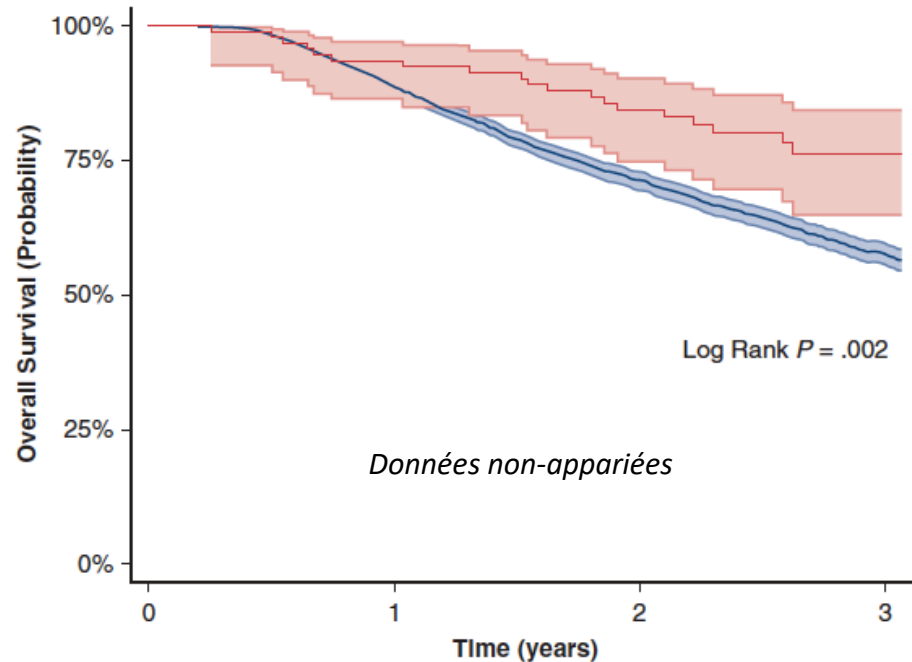
	Study	Phase	N	Stage	Design	mEFS (mo) HR; 95% CI	MPR (%)	pCR (%)	ORR (%)
CT-IO	CHECKMATE 816 (NCT02998528) ³⁶	III	360	IB-III A	CT (q3w x 3 cycles) + nivolumab (360 mg q3w x 3 cycles) → surgery vs. CT (q3w x 3 cycles) → surgery	31.6 vs. 20.8 HR 0.63; 0.43-0.91	36.9 vs. 8.9 OR 5.70; 95% CI 3.16-10.26	24.0 vs. 2.2 OR 13.94; 99% CI 3.49-55.75	53.6 vs. 37.4
CT-IO	NADIM II (NCT03838159) ³⁷	IIR	90	IIIA/B	CT (carboplatin/paclitaxel q3w x 3 cycles) + nivolumab (360 mg q3w x 3 cycles) → surgery → nivolumab (480 q4w up to 6 mo) vs. CT (carboplatin/paclitaxel q3w x 3 cycles) → surgery	NA	36.2 vs. 6.8 RR 5.25; 99% CI 1.32-20.8	36.2 vs. 6.8 RR 5.25; 99% CI 1.32-20.87	74 vs. 48
IO	NEOSTAR (NCT03158129) ³⁹	IIR	44	I-III A	Nivolumab (3 mg/kg D1, 15, 29) → surgery vs. nivolumab (3 mg/kg D1, 15, 29) + ipilimumab (1 mg/kg D1) → surgery	NA	38 vs. 22 (50 vs. 24 in resected patients)	38 vs. 10	NA
IO	LCMC3 (NCT02927301) ³⁸	II	181	IB-IIIB	Atezolizumab (1200 mg q3w x 2 cycles) → surgery → optional atezolizumab (1200 mg q3w up to 12 mo)	NA	20	7	NA
IO	PRINCEPS (NCT02994576) ⁵⁷	II	30	IB-III A	Atezolizumab (1200 mg x 1 cycle) → Surgery	NA	NA	NA	NA
CT-IO	SAKK 16/14 (NCT02572843) ⁵⁸	II	67	IIIA	CT (cisplatin/docetaxel q3w x 3 cycles) → durvalumab (750 mg q2w x 2 cycles) → surgery → durvalumab (750 mg q2w up to 1 y)	NR (1-y EFS 73%)	61.8	18.2	NA
CT-IO	KEYNOTE-671 (NCT03425643)	III	797	II-IIIB	CT (cisplatin/gemcitabine or cisplatin/pemetrexed x 4 cycles) + pembrolizumab → surgery → pembrolizumab vs. CT (cisplatin/gemcitabine or cisplatin/pemetrexed x 4 cycles) → surgery	NR vs. 17 (2-y EFS 62.4% vs. 40.6%)	30.2 vs. 11.0 Difference 19.2; 95 CI: 13.9-24.7	18.1 vs. 4 Difference 14.2; 95% CI: 10.1-18.7	NA

Note. No statistically significant difference in 24-month overall survival (80.9% versus 77.6%, $p = 0.02$).
 CT, chemotherapy; NR, not reached; NA, not available; EFS, event-free survival; MPR, major pathologic response; pCR, pathologic complete response; ORR, overall response rate; D, day; CI, confidence interval; q3w, every 3 weeks; q4w, every 4 weeks.



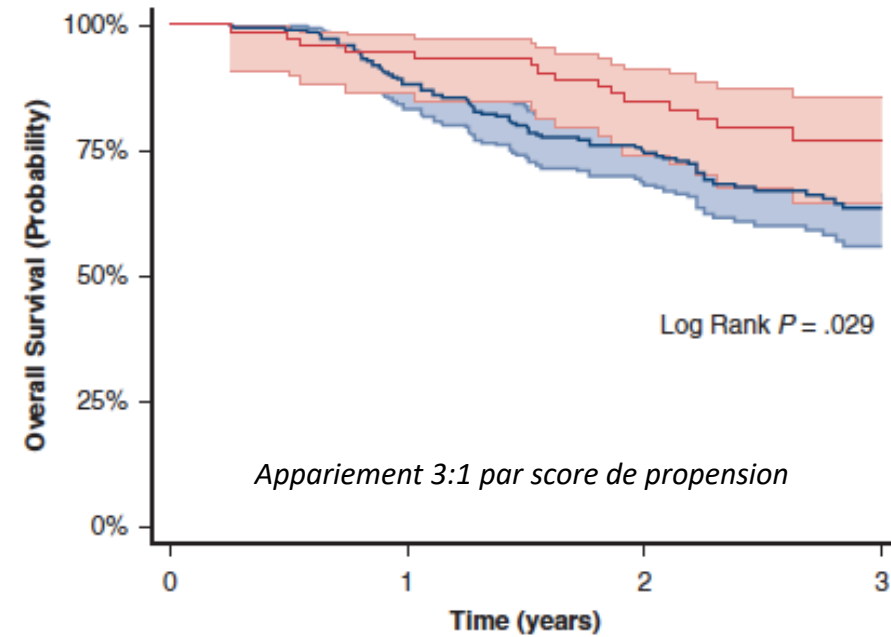
Données Nord-Américaines en « vraie vie »

National Cancer Database 2013-2019 – T1-3 N2 M0



Number at risk		Time (years)			
		0	1	2	3
cCRT + IO	3289		2829	1847	673
CT/IO + Surgery	93		86	68	30

		3-Year Survival (95% CI)	
—	cCRT + IO	95% CI	57.6% (55.6% - 59.6%)
—	CT/IO + Surgery	95% CI	76.3% (64.9% - 84.4%)



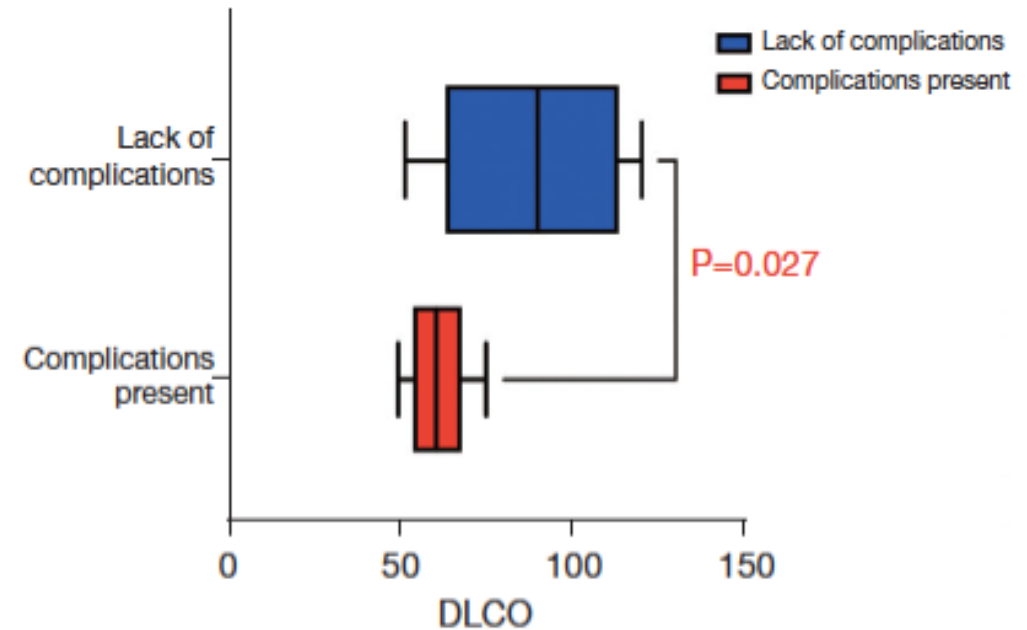
Number at risk		Time (years)			
		0	1	2	3
cCRT + IO	223		194	138	56
CT/IO + Surgery	76		71	56	25

		3-Year Survival (95% CI)	
—	cCRT + IO	95% CI	63.2% (55.9% - 70.2%)
—	CT/IO + Surgery	95% CI	77.2% (64.6% - 85.7%)

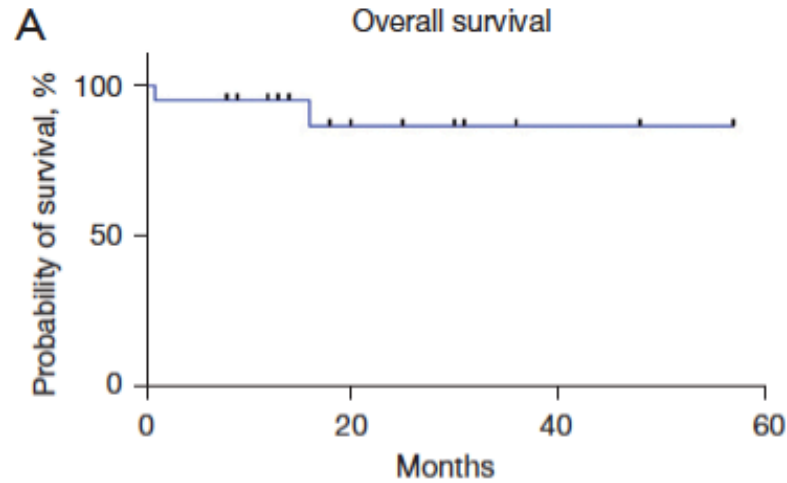
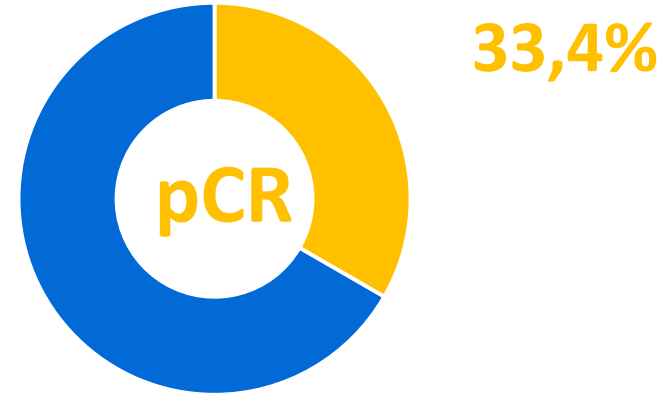
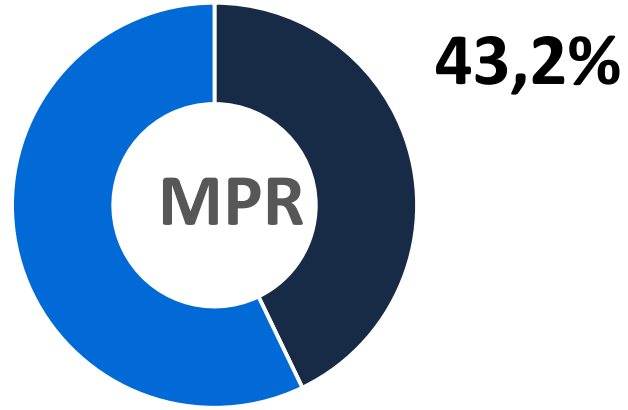
Données Françaises en « vraie vie »

Chirurgie après IO de malades initialement non résécables

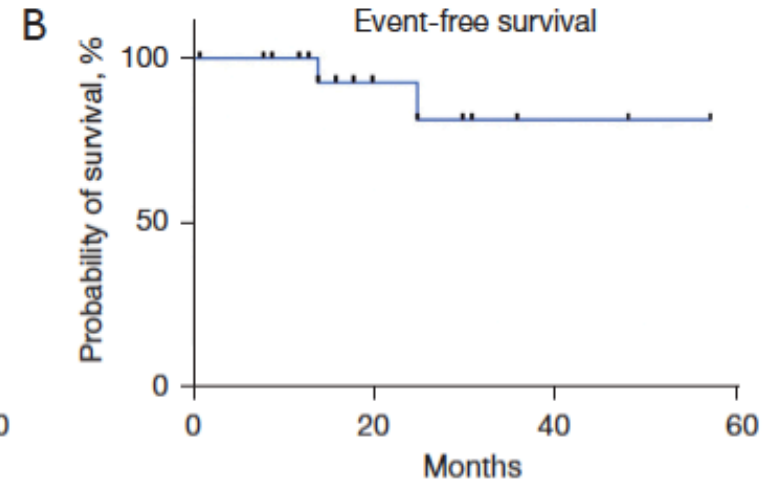
- 10 centres français de Janvier 2016 à Décembre 2020
- 21 patients de stades cIIIB et cIVA&B
- Durvalumab, Nivolumab, Pembrolizumab or Atezolizumab, hors essai, en seconde ligne du fait d'une progression après une chimiothérapie de 1ere ligne
- Situation de « chirurgie de la maladie résiduelle » après réponse clinique majeure
- Lobectomie N=17, 81% - Thoracotomie N=11, 52% et VATS N=10, 48% avec 50% de conversion
- 1 décès à 90 j par fistule broncho-pleurale



Résultats oncologiques



Months	0	10	20	30	40	50	60
Numbers at risk	21	18	9	6	4	2	1

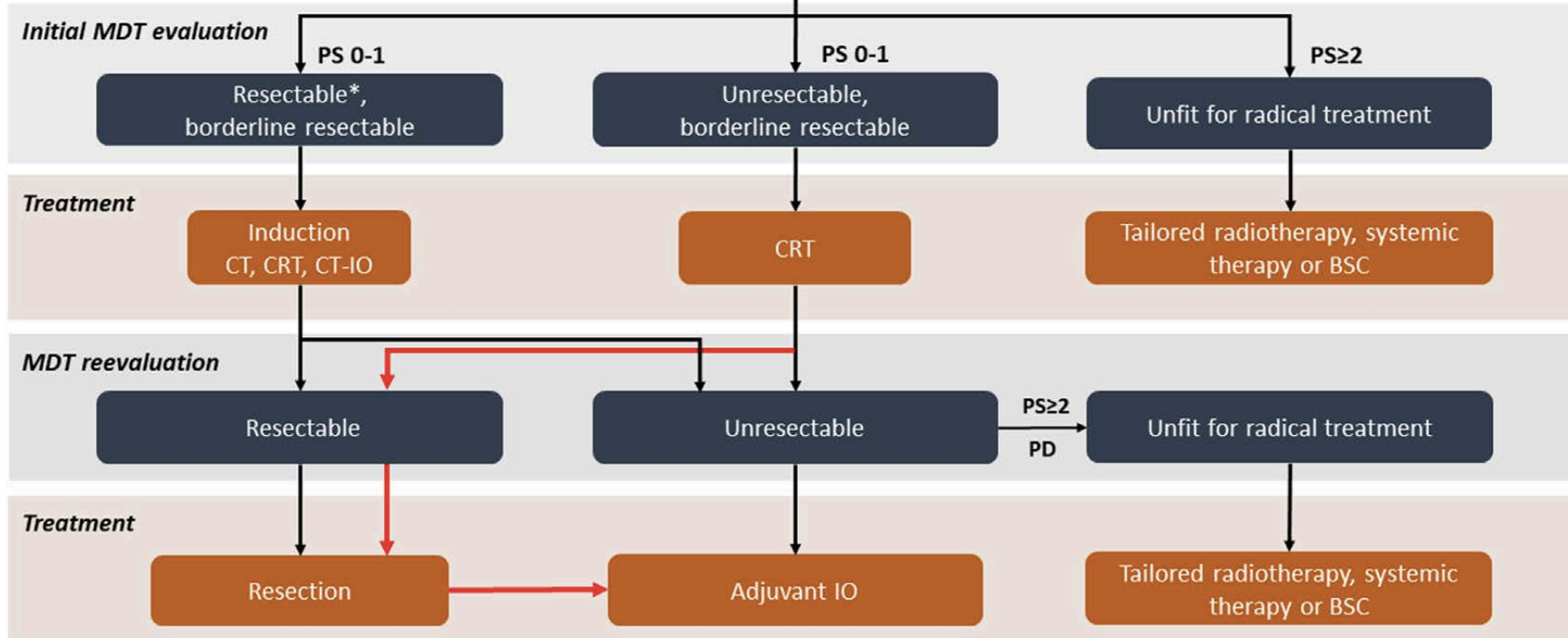


Months	0	10	20	30	40	50	60
Numbers at risk	21	18	9	6	4	2	1

Nouvelles perspectives

Immunothérapie

Proposed MDT evaluation in stage III NSCLC



* = to be redefined

Abbreviations: PS = performance score, CT = chemotherapy, IO = immune oncology agents, CRT = chemoradiotherapy, BSC = best supportive care, PD = progressive disease, MDT = multidisciplinary tumor board, NSCLC = non-small cell lung cancer

Index: black arrow = conventional algorithms, red arrows = reassessing resectability after radical chemoradiotherapy but prior to adjuvant immunotherapy

● CBNPC de résecabilité discutée/incertaine

Conclusion – La chirurgie est le traitement de choix ?

- ▶ Nécessité d'une définition claire et partagée de la « résecabilité ».
- ▶ Les nouvelles approches multimodales avec IO-CT permettent des taux de réponses pathologiques majeures ou complètes plus élevés qu'après RTCT.
- ▶ Ce constat est le rationnel de la chirurgie de la maladie résiduelle, discutée au cas par cas chez des patients répondeurs initialement non résecables
- ▶ Ces approches sont d'ores et déjà adoptées en néoadjuvant des stades III-N2 résecables dans le but d'en améliorer la survie
- ▶ Elles pourraient l'être pour les stades III de résecabilité incertaine afin d'en améliorer le contrôle loco-régional en espérant un impact positif sur la survie

● CBNPC de résécabilité discutée/incertaine

Perspectives

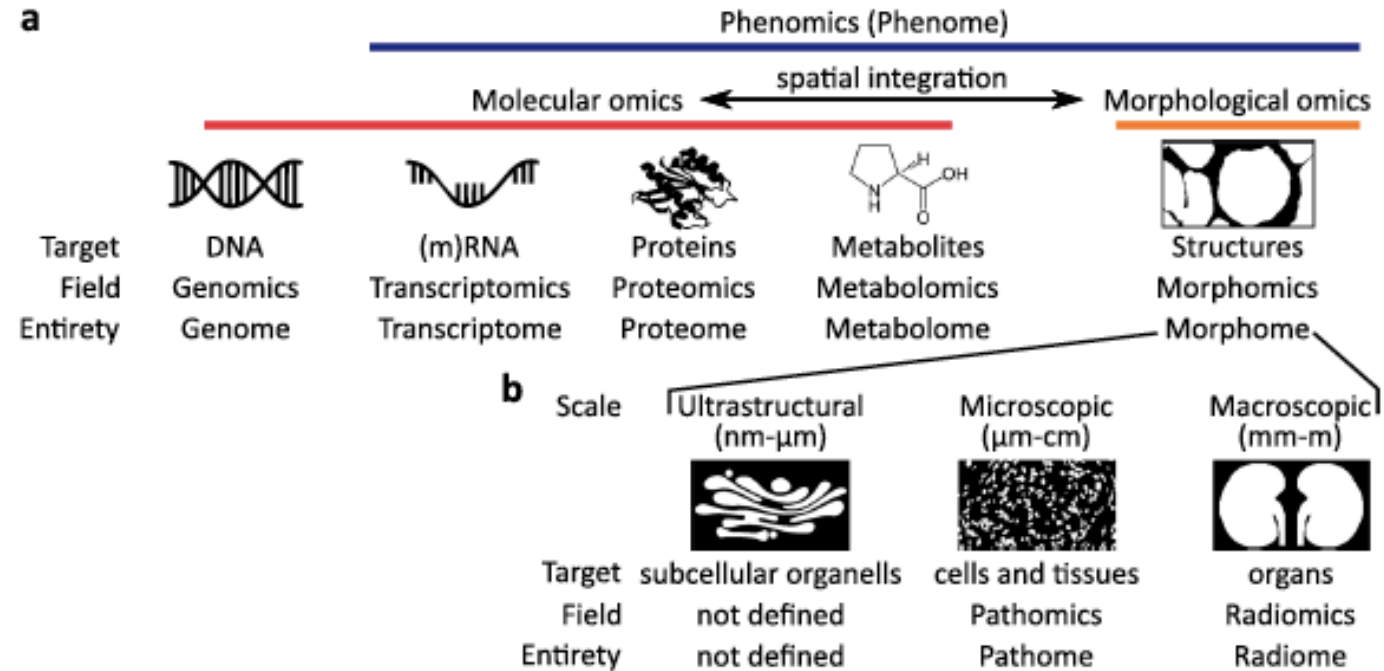


Fig. 1 The omics landscape extended by morphology-based approaches. **a** Classical molecular omics can be complemented by morphomics, comprehensively quantifying tissue structure. Particularly, the integration of spatial molecular and morphological omics can provide new insights into tissue organization and diseases. **b** Morphomics analysis at different scales, ultrastructural, microscopic and macroscopic.