



GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

15^{ème} réunion

Clinico-
Pathologique
en Oncologie Thoracique





GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

Session 3 :

Les enjeux en 2021



Quelle place en 2021 pour la radiothérapie adjuvante ?

**JOURNÉES
GFPC
2021**

Présenté par :

Pr Pierre Fournel

Saint-Etienne

Liens d'intérêts

- Advisory boards: Abbvie, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, MSD, Takeda
- Grants: Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Lilly, MSD, Novartis, Roche,
- Symposiums: Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, MSD, Pfizer, Lilly, Roche
- Liens d'intérêt en rapport avec la présentation:
→ aucun

Plan: 2 grandes périodes

- Avant Lung-ART
- Depuis Lung-ART

Avant Lung-ART: la méta-analyse PORT (Lancet 1998):

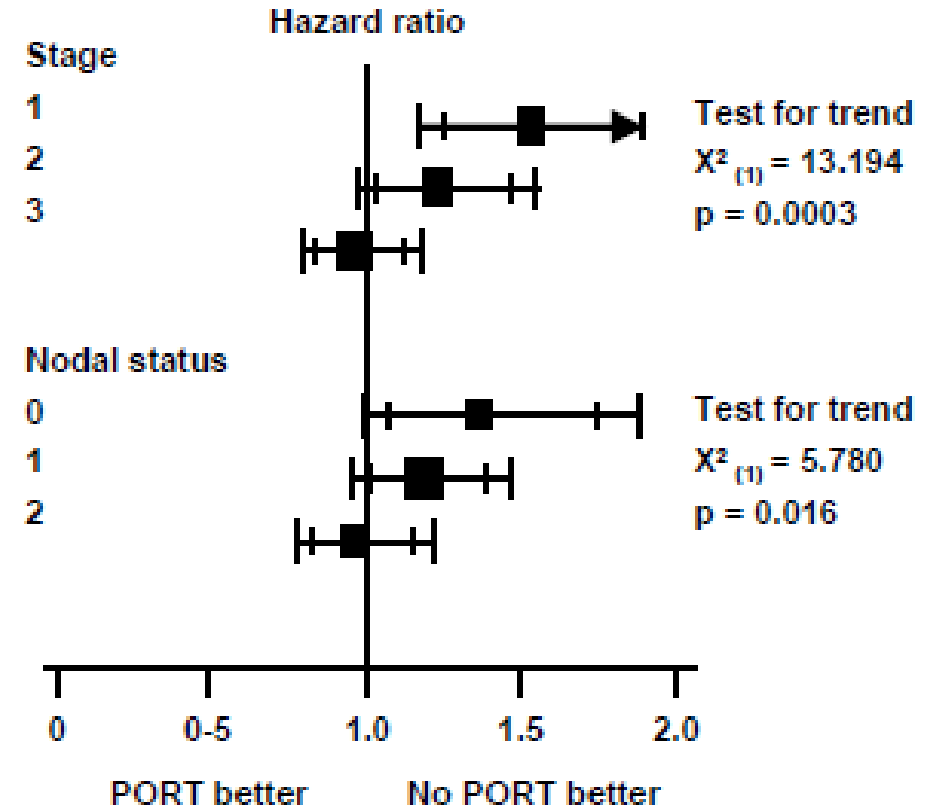
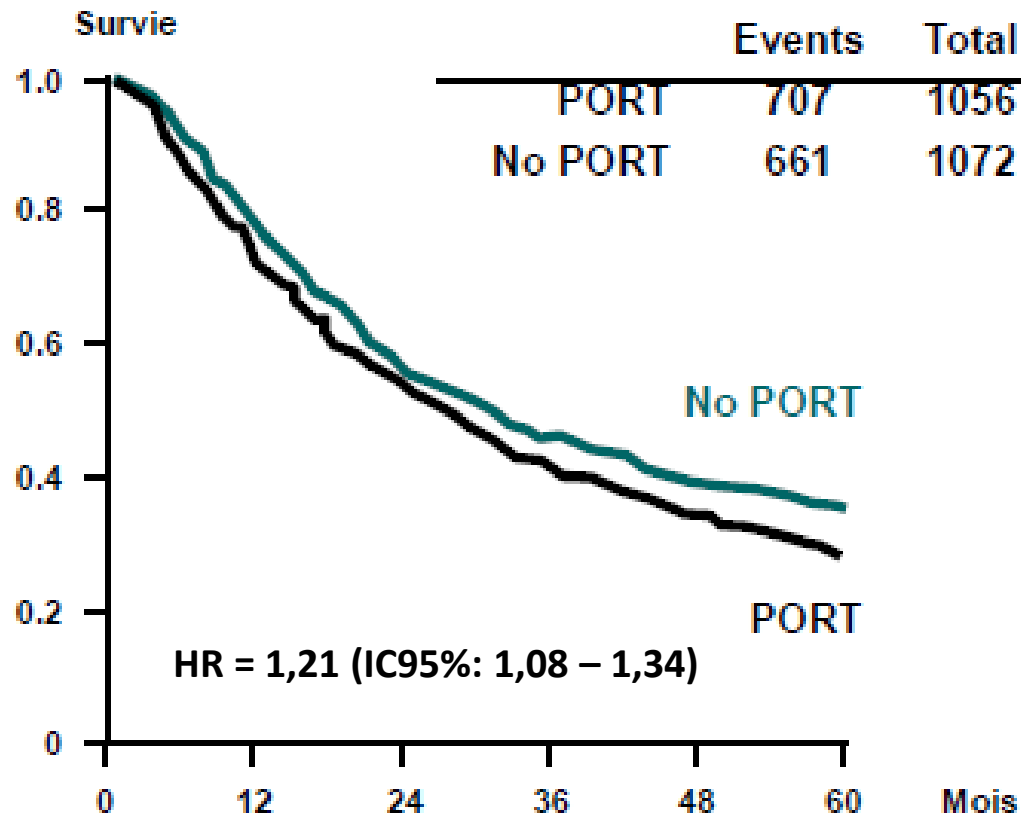
- 9 études incluses dans la méta-analyse PORT
- 2128 patients

Table 1 Details and results of certain phase III studies

Trial	Recruitment	Stage	N patients	Total dose/fraction size (Gy)	RT technique	Local recurrence rate (%)	P	5-year survival rate (%)	P
Belgium (6)*	1966-1977	I, II (N0)	104	–	–	10.90	ns	43	<0.05 (no PORT)
			98	60/2	Cobalt	1.20		24	
LCSG (12)	1978-1985	II, III	120	–	–	41	0.001	40	ns
			110	50.4/1.8	Cobalt and Linac	3		40	
CAMS (11)	1981-1995	II, III	182	–	–	33.20	0.01	40.5	ns
			183	60/2	Cobalt and Linac	12.70		42.9	
Lille (10)*	1985-1991	I	72	–	–	na	ns	51.6	ns
			60	45-60/2	Cobalt and Linac	na		35.2	
GETCB (7) [86 and 88]	1986-1994	I, II, III	355	–	–	34	ns	43	0.002 (no PORT)
			373	60/2-2.5	Cobalt and Linac	28		30	
Italy (15)*	1989-1997	I	53	–	–	23	0.019	58	0.048 (PORT)**
			51	50.4/1.8	Linac	2.20		67	
Austria (16)		I, II, III	72	–	–	20	<0.01	20.4	ns
			83	50-56/2	Linac	7		29.7	

*, pN0 patients; **, this result was no longer significant when updated (14)

Avant Lung-ART: la méta-analyse PORT



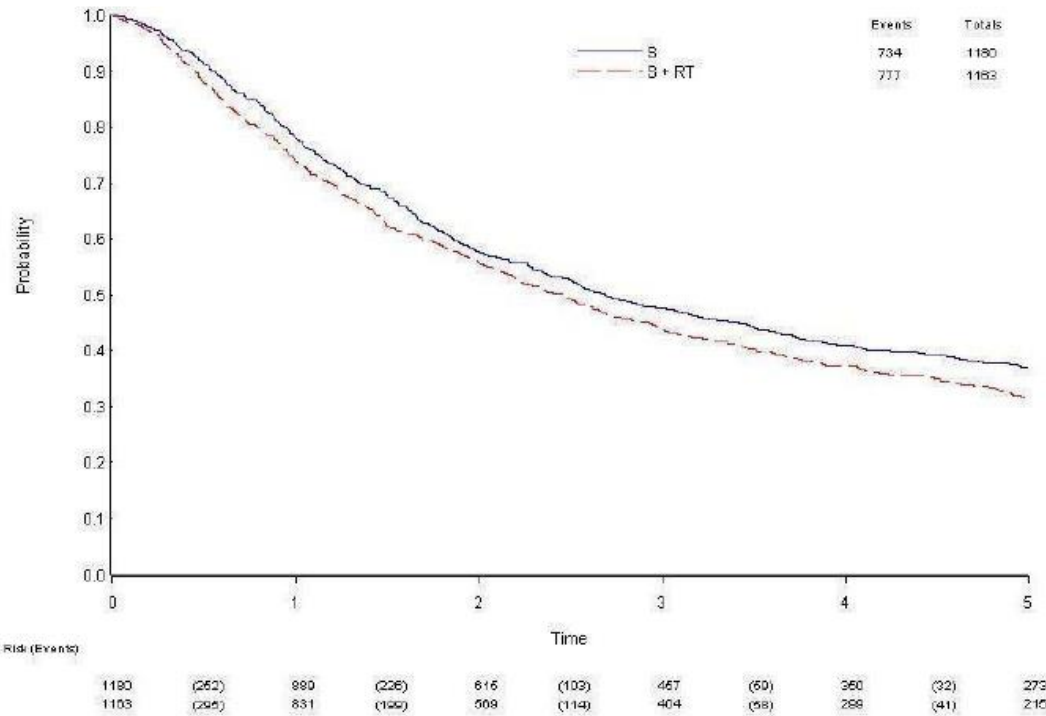
- Effet délétère sur les stades pN0 et pN1
- Effet indéterminé sur les stades pN2

Avant Lung-ART: plusieurs actualisations de la méta-analyse PORT

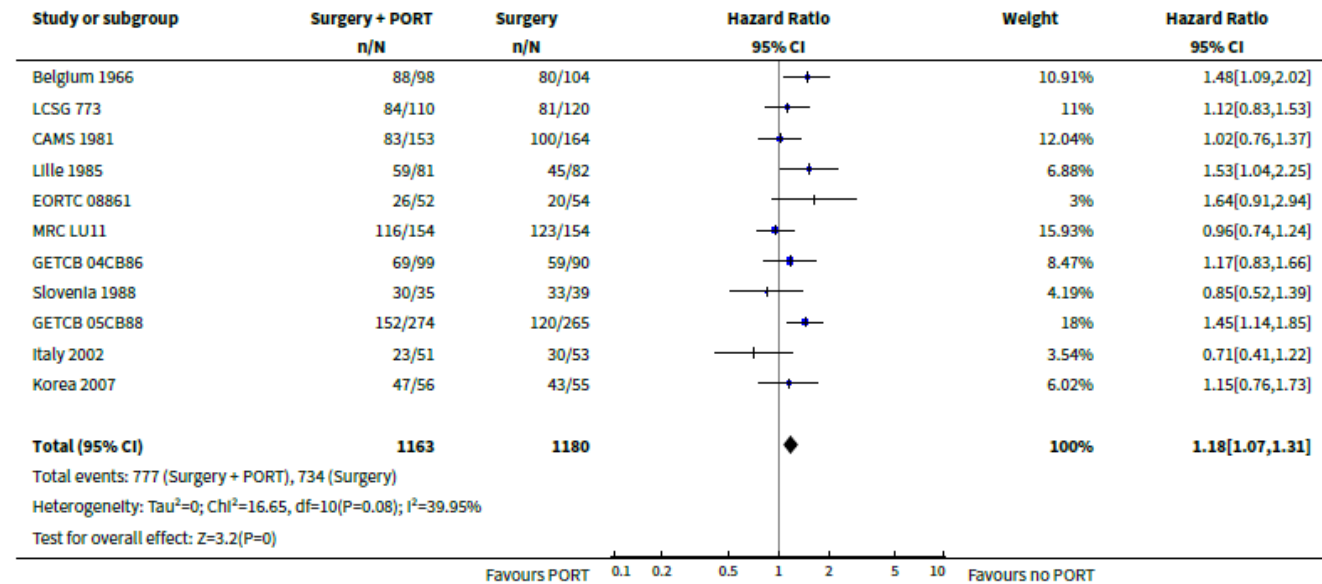
La dernière en 2016 par la Cochrane Library:

- 11 essais randomisés,
- 2343 patients,
- 1511 décès (777 PORT et 734 chirurgie seule)

HR = 1,18 (IC95%:1,07-1,31)
 Augmentation du risque de décès de 18%



Survie globale



Avant Lung-ART: des études rétrospectives

- Etude sur base SEER (1988 – 2002):
 - 7465 pts opérés stades II et III
 - 3561 ont reçu PORT (47%)
 - Avant les résultats de l'étude IALT (1^{ère} étude de CT adjuvante)

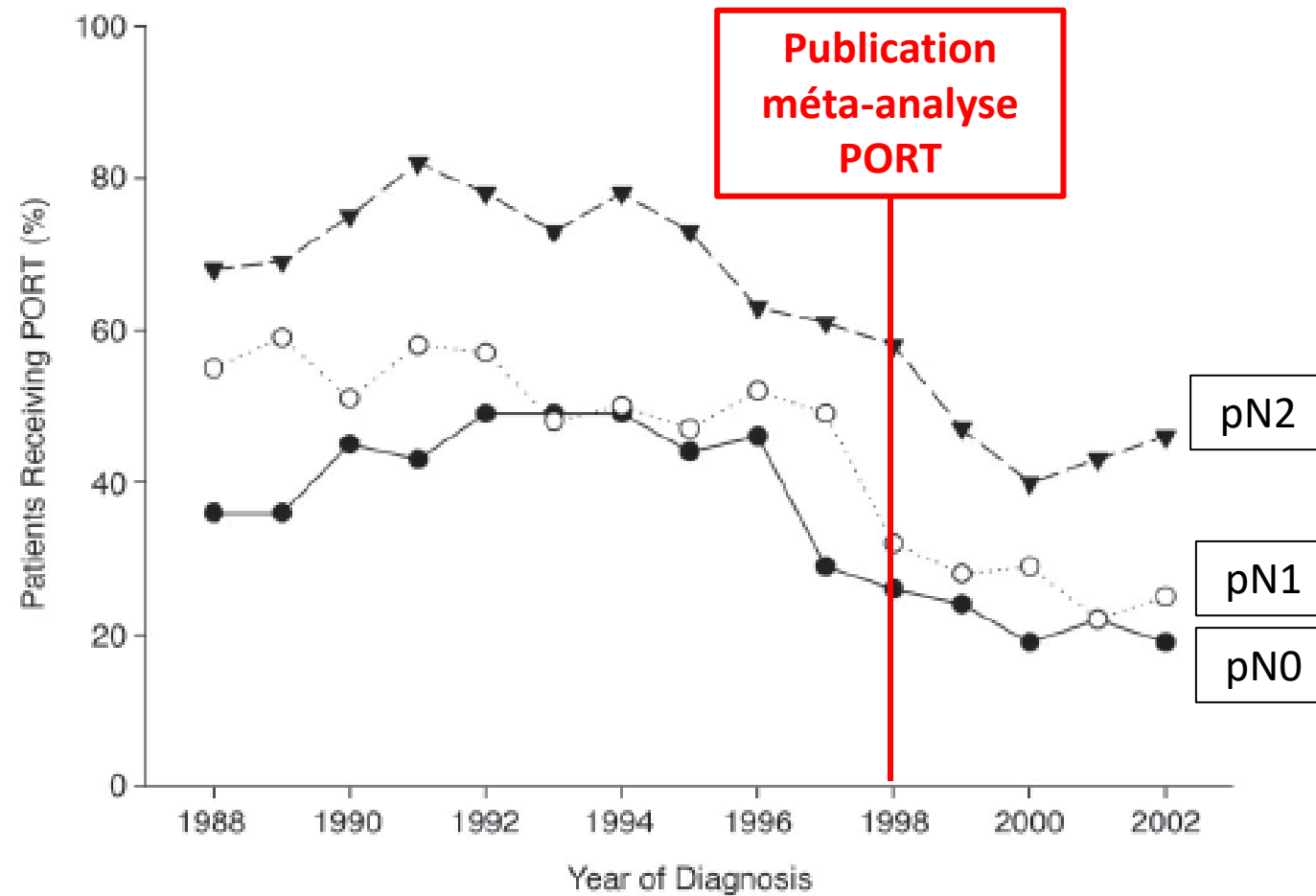
Table 4. Comparison of Overall Survival and Disease-Free Survival for Each Nodal Stage

Nodal Stage	Univariate Analysis				Multivariate Analysis					
	Overall Survival		Disease-Specific Survival		Overall Survival			Disease-Specific Survival		
	5-Year Rate (%)	<i>P</i>	5-Year Rate (%)	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
N0										
Radiotherapy	31	< .0001	39	< .0001	1.176	1.005 to 1.376	.0435	1.361	1.134 to 1.633	.0009
Observation	41		53		1.00 (Ref)			1.00 (Ref)		
N1										
Radiotherapy	30	.0006	38	< .0001	1.097	1.015 to 1.186	.0196	1.082	0.990 to 1.182	.0822
Observation	34		44		1.00 (Ref)			1.00 (Ref)		
N2										
Radiotherapy	27	.0036	36	.0298	0.855	0.762 to 0.959	.0077	0.850	0.748 to 0.967	.0133
Observation	20		27		1.00 (Ref)			1.00 (Ref)		

Abbreviations: HR, hazard ratio; Ref, reference.

Avant Lung-ART: des études rétrospectives

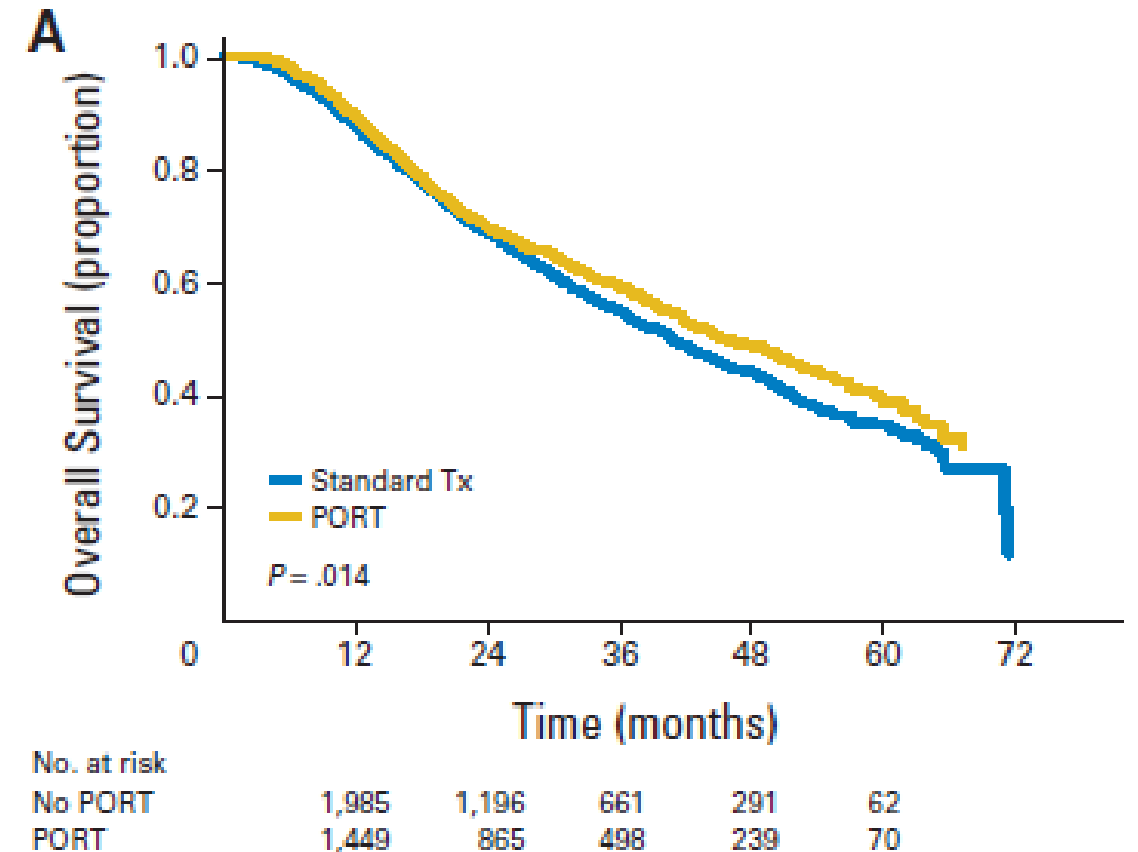
Evolution au cours du temps sur l'utilisation de PORT (base SEER 1988-2002)



Avant Lung-ART: des études rétrospectives chez les patients pN2

- Etude rétrospective sur National Cancer Data Base de 2006 à 2010
- Patients pN2
- RT conformationnelle
- Après résultats étude IALT (2004)

	No PORT	PORT
Nbre patients (%)	2633 (58,7%)	1850 (41,3%)
Doublet CT (%)	2278 (86,5%)	1637 (88,5%)
Dose médiane PORT (Gy)	-	54 (45-82,8)
Médiane SG (mois)	40,7	45,2
SG à 5 ans	34,8%	39,3%
	p=0,014	

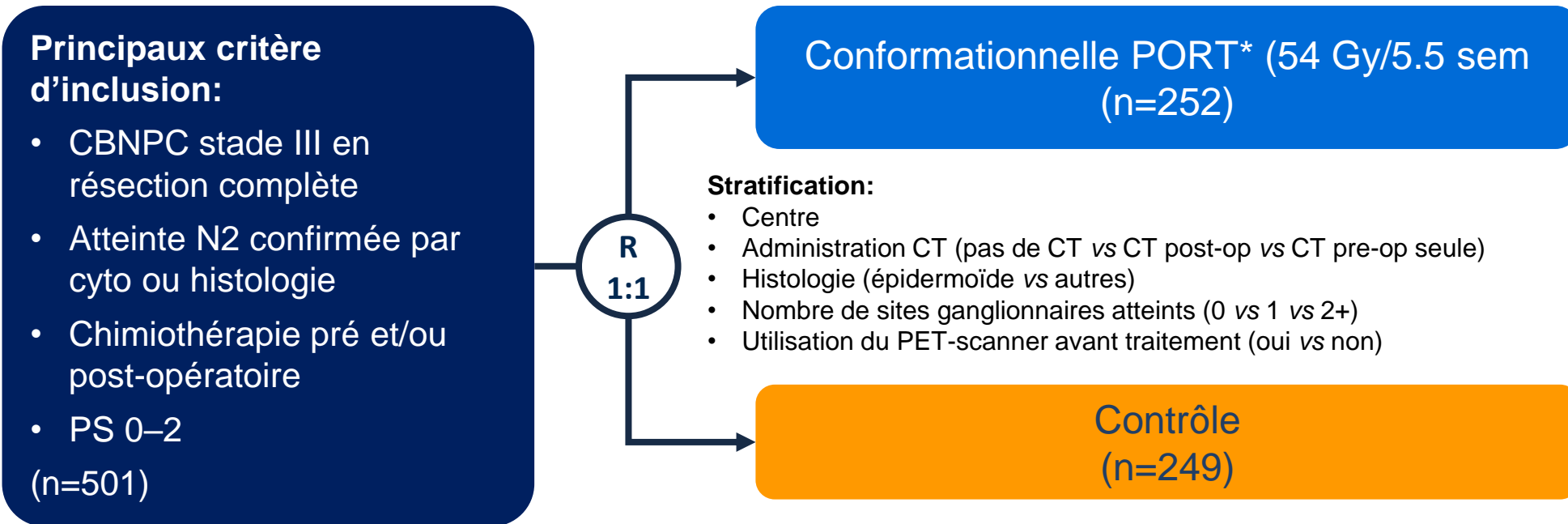


Conclusions avant l'étude Lung-ART:

- Effet délétère de la PORT sur les stades I et II (pN0 et pN1):
 - Abandon de la PORT pour ces stades
- Bénéfice modeste en SG sur les stades IIIAN2 suivant les études:
 - Études rétrospectives sur bases de données
 - Hétérogénéité importante en particulier sur les modalités de RT:
 - ▶ Doses
 - ▶ Utilisation de la RT conformationnelle
- Effet plus net sur le risque de rechute médiastinale dans les stades IIIAN2
- Toxicité cardiaque à long terme de la PORT mal précisée
- Nécessité d'une étude randomisée de phase III sur l'intérêt de la PORT dans les stades IIIAN2:
 - RT moderne conformationnelle
 - Contrôle qualité de la RT
 - Critères d'inclusion bien définis
- **Etude Lung-ART**

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Evaluer l'intérêt d'une RT post-opératoire chez les patients avec atteinte ganglionnaire médiastinale



Objectif primaire:

- **SSR (survie sans récidence)**

*PORT = Radiothérapie Post-Opératoire

Objectifs secondaires:

- SG, modalités de récidence, rechute locale, second cancers, toxicités

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

- RT moderne:
 - Conformationnelle, 3D
 - Contrôle qualité de la RT
- Plan statistique:
 - Au départ 700 patients prévus pour montrer une amélioration de 10% de la SSR à 3 ans,
 - En 2017: en raison d'un recrutement trop lent, le plan statistique est revu:
 - ▶ 500 patients/292 événements pour montrer une différence de 12% en SSR à 3 ans (test bilatéral, puissance = 80 %, alpha = 5 %, analyse avec un suivi médian de 4 ans)
 - Hypothèse: taux de SSR à 3 ans de 42% avec PORT vs 30% dans le bras contrôle: (HR = 0.72),
 - Analyse selon un modèle de Cox ajusté sur les facteurs de stratification en ITT.

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK): Flow Chart

Date de cut-off: 31/05/2019, soit après 296 événements

501 patients inclus
De 08/2007 à 07/2018
(soit 11 ans d'inclusion)

249 dans le bras contrôle
+
252 dans le bras PORT

Population en ITT
• France : 85%
• Royaume Uni: 10%

- 11 patients dans le bras PORT non traités
- 3 patients dans le bras contrôle perdus de vue
- Pas de patients traités dans le bras contrôle

487 patients analysables pour la toxicité

Suivi médian = 4,8 ans

Pays	Total	
N	501	
France IFCT 05-03	427	85,2%
UK	50	10%
Allemagne	15	3%
Suisse SAKK	8	1,6%
Belgique	1	0,2%

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Caractéristiques des patients

	Bras contrôle (n = 249)	Bras PORT (n = 252)
Genre , homme (%)	66 %	66 %
Âge , médiane (min-max)	61 (38-85)	61 (39-79)
Tabagisme : actif, ancien/non-fumeur	90 %/10 %	92 %/8,0 %
cTNM Minimal N2 / N2 unisite / N2 multiple	41 %/34 %/25 %	42 %/35 %/23 %
Histologie : Adénocarc./épidermoïde	76 %/20 %	70 %/23 %
Chimio adjuvante : pré- ou postop / préop	96 %/12 %	96 %/14 %
TEP scanner avant traitement	90 %	92 %
pTNM or ypTNM Nombre de sites ganglionnaires N2 : 0/1 \geq 2	2 %/45 %/52 %	4 %/45 %/52 %

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Chirurgie

	Contrôle (n=249)	PORT (n=252)
Type de résection:		
• Lobectomie	81%	78%
• Bilobectomie	7%	8%
• Pneumonectomie	10%	12%
• Résection infra-lobaire	2%	2%
Taille de la tumeur (médiane [min; maxi] mm)	34 [0; 110]	33 [5; 150]
pTNM:		
• pN0/pN1 (« downstaging » après CT pré-op)	pN0: 1% pN1: 2%	pN0: 2% pN1: 1%
• pN2	pN2: 98%	pN2: 96%
Patients pN2:		
Stations le plus souvent atteintes sur examen de la pièce opératoire: 4R/5/7	4R: 66%/ 5: 43% 7 (T à D) 66%/ 7 (T à G): 34%	4R: 55%/ 5: 31% 7 (T à D) 65%/ 7 (T à G): 35%

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Radiothérapie

	PORT (n=252)	
Radiothérapie (n, %)	241 (96%)	
Arrêt précoce (n, %)	7 (3%) (3 progressions, 2 toxicités)	
Dose totale reçue (médiane en Gy) (min; maxi)	54 Gy (21; 70)	
Principaux paramètres de dose aux poumons et au coeur	Dosimetric parameters	Median (min - max)
	Lungs V20	23% (3 – 36)
	MLD	12.7 Gy (2.5 – 22)
	Mean heart dose	13.4Gy (0.7 – 36,2)
	Heart V35	15% (0 – 50)
Technique PORT	3D: 201 (89%) IMRT: 25 (11%) 26 cas non précisés	

Pré-requis:

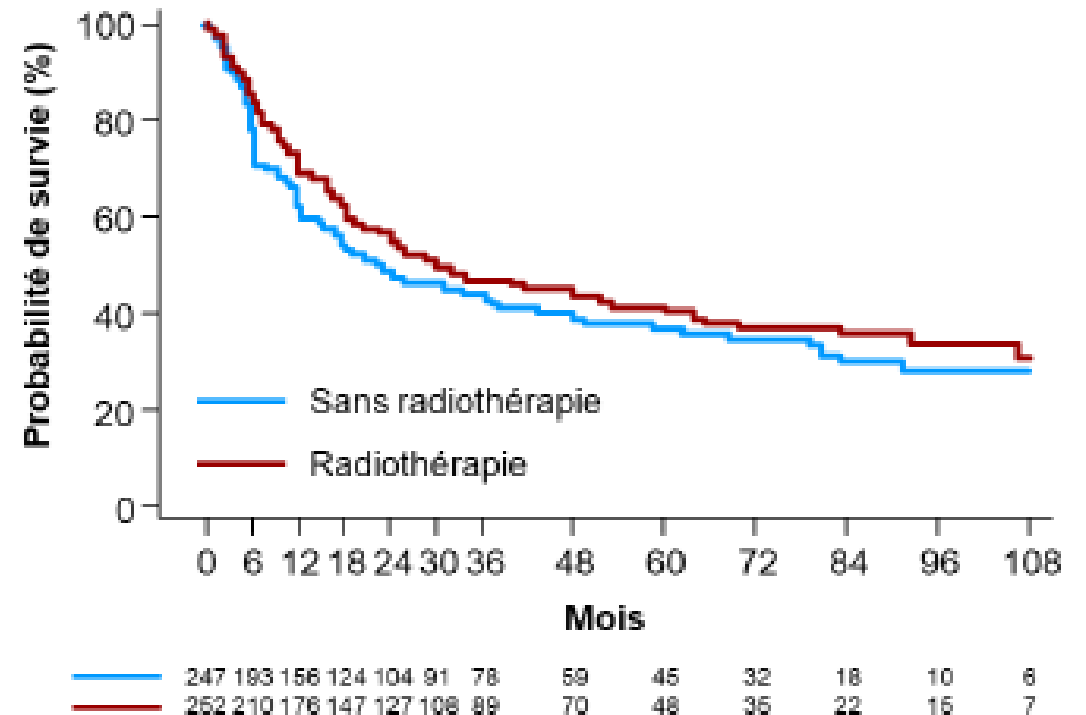
- V20 poumon < 31% si lobectomie et < 22% si pneumonectomie
- V35 cœur < 30%

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK): SSR

	Contrôle	PORT
Médiane SSP	22,8 mois (IC ₉₅ : 17-37)	30,5 mois (IC ₉₅ : 24-49)
SSP à 3 ans	43,8 % (IC ₉₅ : 37-51)	47,1 % (IC ₉₅ : 40-54)

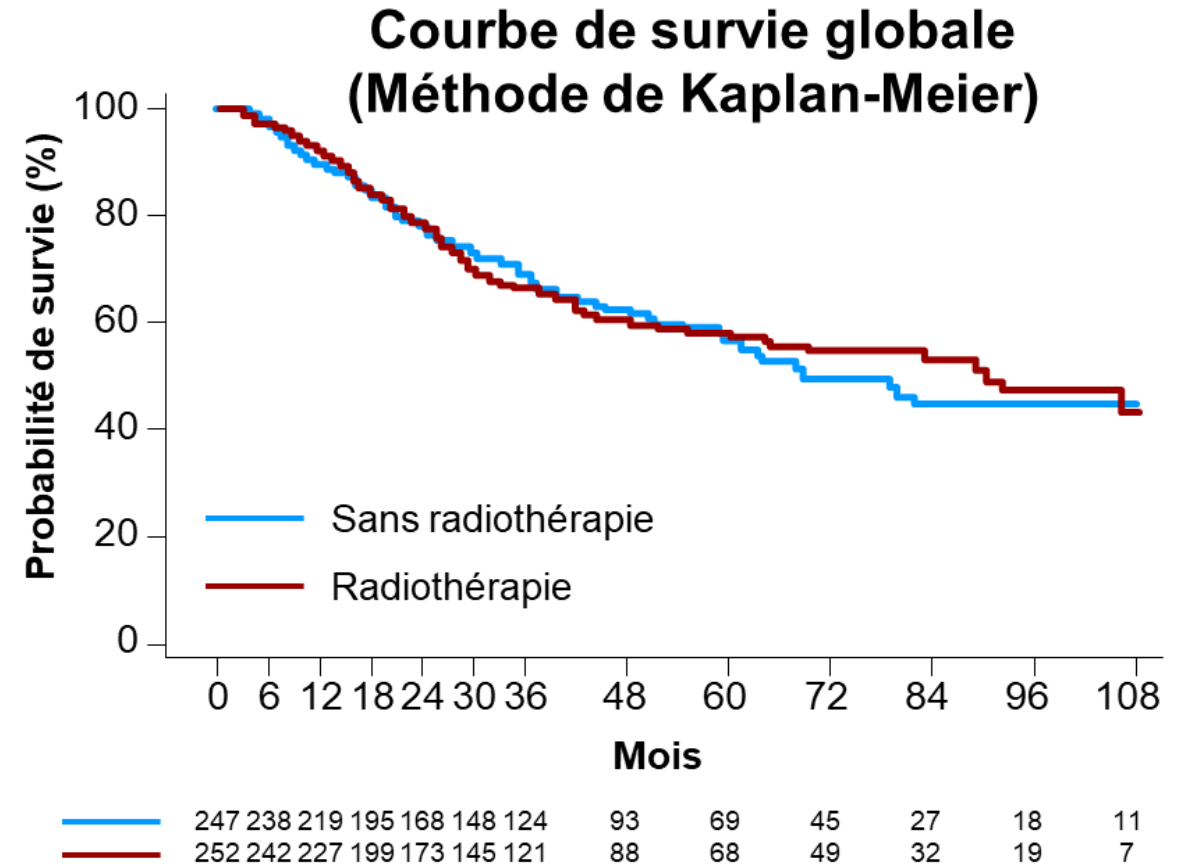
- Analyse principale (modèle de Cox ajusté)
 - HR = 0,85
 - IC₉₅ : 0,67-1,07
 - p = 0,16

**Courbe de survie sans progression
(Méthode de Kaplan-Meier)**



Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK): SG

- N = 201 événements
- **Taux de survie globale à 3 ans**
- Bras contrôle : **68,5 %** (IC₉₅ : 61-75)
- Bras PORT : **66,5 %** (IC₉₅ : 59-73)



Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK:

Modalités de récurrence

Evènement n, (%)	PORT (n=144)	Contrôle (n=152)	Total (n=296)	HR [IC 95%]*
Récidive médiastinale	36 (25%)	70 (46%)	106 (36%)	0,45 [0,30-0,69]
Récidive métastatique à distance	87 (60%)	74 (49%)	161 (54%)	1,17 [0,86-1,60]
Récidive cérébrale	34 (24%)	27 (18%)	61 (21%)	1,33 [1,18-5,84]

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Modalités de récurrence

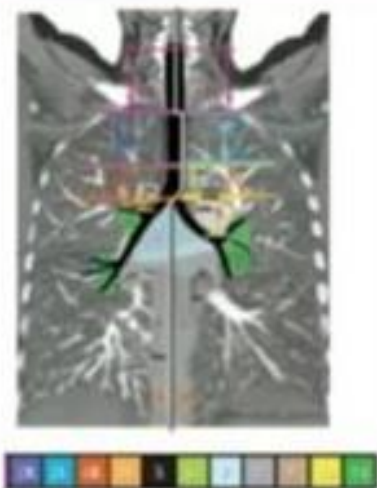
Focus sur la localisation des récurrences médiastinales (RM)

Les RM sont survenues essentiellement dans les ganglions initialement envahis (66 % dans le bras contrôle, 47 % dans le bras PORT) mais significativement moins dans le bras PORT (HR non ajusté = 0,46 ; IC₉₅ : 0,3-0,7)

Les 3 sites de RM les plus fréquents :

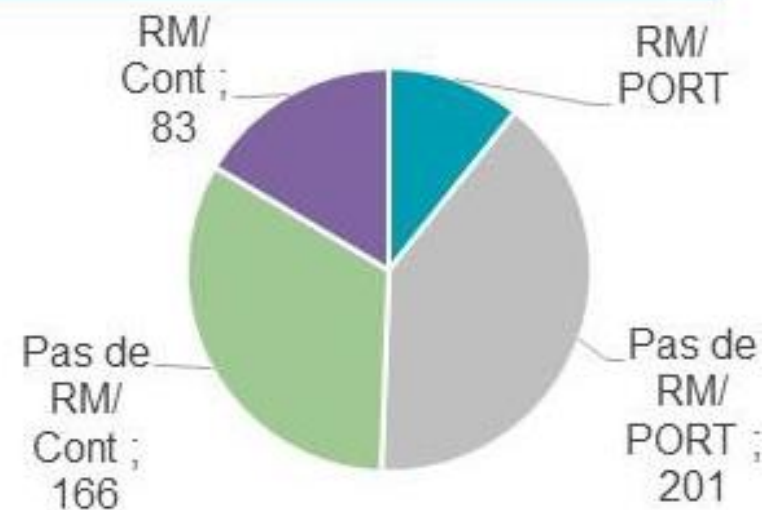
Tumeurs à droite

- 4R (48 %)
- 2R (44 %)
- 7 (41 %)



Tumeurs à gauche

- 7 (47 %)
- 4L (42 %)
- 4R (37 %)



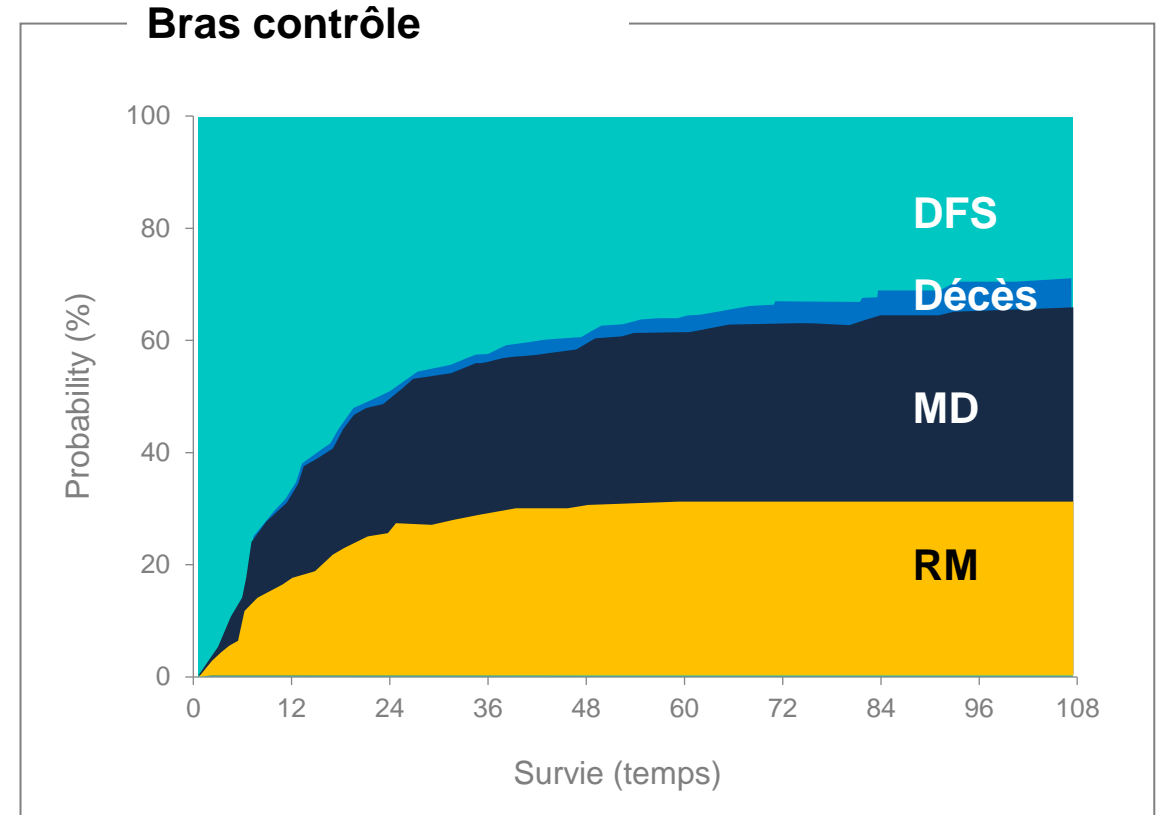
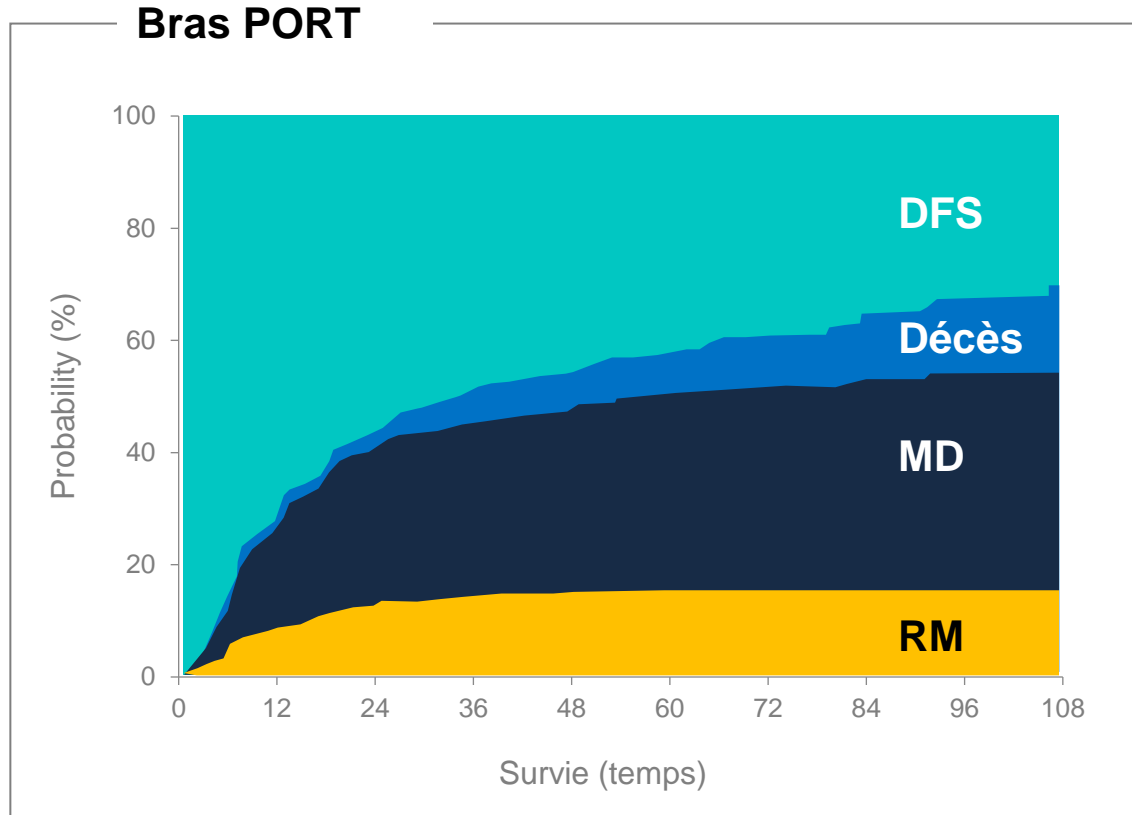
Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Causes de décès

	PORT (n=252)	Contrôle (n=249)
Décès	99 (39,6%)	102 (41,5%)
Causes de décès:		
• Progression ou récurrence	68 (69.4%)	87 (86.1%)
• Cardio-pulmonaire	16 (16.2%)	2 (2.0%)
• Second cancer	5 (5.1%)	1 (1.0%)
• Toxicité liée à la CT ou la RT	3 (3.0%)	0 (0%)
• Autre	6 (6.1%)	11 (10.9%)
• Non reportée	1	1

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Modalités de récurrence: incidence cumulée



SSR: Survie sans récurrence; **MD:** Métastase à distance; **RM:** Récurrence médiastinale

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

	PORT (n=252)	Contrôle (n=249)	HR PORT vs contrôle
ITT population:			
Survie sans métastase à 3 ans	68,47% (61,7-77,4)	72,31% (66,5-77,1)	HR PORT vs contrôle = 1,17 [0,86-1,60]
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	86,06% (81,2-89,7)	72,26% (65,9-77,4)	HR = 0,45 [0,30-0,69]
Patients avec LNR* ≥ 25% et ≥2 envahis / Autres patients			
Survie sans métastase à 3 ans	58,83% (46,2-68,5) / 70,75% (64,8-75,7)	64,22% (54-72,2) / 74,92% (70,2-78,9)	HR = 1,14, p= 0,66 / HR = 1,22 p= 0,29
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	79,73% (71,7-85,5) / 87,59% (83,2-90,8)	61,17% (47,3-71,4) / 75,02% (68,9-79,9)	HR = 0,43, p= 0,03 / HR = 0,45 p< 0,01
Patients avec / sans extension extracapsulaire			
Survie sans métastase à 3 ans	67,53% (58,3-74,7) / 73,23% (65,7-79,1)	71,03% (61,9-78) / 76,23% (70,2-81,1)	HR = 0,89, p= 0,73 / HR = 1,12 p= 0,65
Survie sans récurrence médiastinale à 3 ans	82,67% (75,9-87,5) / 87,61% (82,8-91,1)	65,87% (54,1-74,6) / 74,81% (65,9-81,4)	HR = 0,33, p= 0,01 / HR = 0,46 p= 0,02

*LNR: lymph node ratio (= nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions explorés)

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK):

Facteurs pronostiques pour SSR	HR	p-value
Bras de traitement radiothérapie (vs contrôle)	0,89	0,33
Sexe féminin (vs masculin)	0,73	0,02
Histologie épidermoïde (vs autres)	0,71	0,03
Atteinte N2 avec atteinte N1 (G ou D) (vs sans)	1,50	<0,01
Nombre de stations ganglionnaires atteintes (vs 1): <ul style="list-style-type: none">• Aucune• ≥ 2	0,99 1,46	0,01
Qualité de la résection (vs R0): <ul style="list-style-type: none">• R incertain• R1 (extension extra-capsulaire)• R2	1,29 1,31 1,95	<0,001

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK): conclusions

- La radiothérapie adjuvante des patients pN2 réduit le risque de récurrence médiastinale mais n'a pas d'impact sur la survie sans maladie, ni sur la survie globale,
- Les auteurs rapportent un sur-risque de mortalité en lien avec une toxicité cardio-pulmonaire,
- La radiothérapie adjuvante ne doit pas être considérée comme un standard thérapeutique,
- Cette stratégie pourrait se discuter en cas d'atteinte médiastinale importante, pour réduire le risque de rechute locale.

Etude Lung-ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK): commentaires

- Modification du plan statistique en cours d'étude en raison d'un recrutement trop lent,
- 11 ans d'inclusion (de 08/2007 à 07/2018), soit en moyenne 50 inclusions par an:
 - Evolution importante des bilans d'extension pendant cette période,
 - Meilleure sélection des patients,
 - Implémentation de plus en plus importante de la TEP-TDM,
 - Meilleur « staging » médiastinal:
 - ▶ EBUS
 - ▶ EUS
 - Optimisation de la RT-CT dans les stades III:
 - ▶ Evolutions technologiques majeures en RT,
 - ▶ Meilleure prévention de la toxicité cardiaque à long terme (histogrammes dose-volume, IMRT, etc...)

Conclusions sur la place de la RT post-opératoire en 2021:

- L'étude Lung-ART est négative et ne permet pas de justifier la RT post-opératoire chez tous les patients de stade IIIAN2 opérés. Toutefois elle pourrait être proposée:
 - Chez les patients avec atteinte ganglionnaire médiastinale importante sur le curage:
 - ▶ Plusieurs stations ganglionnaires atteintes,
 - ▶ Extension extra-capsulaire.
- Nécessité absolue chez les patients « résécables » d'un « staging » médiastinal complet avant décision thérapeutique:
 - EBUS
 - Médiastinoscopie
- Pas de place pour la chirurgie si atteinte ganglionnaire ≥ 2 sites?
- Alternative = RT-CT concomitante, puis immunothérapie de consolidation par durvalumab (résultats essai PACIFIC).

Est-ce que les résultats de Lung-ART changent les pratiques?

- 22 experts internationaux interrogés,
- Plusieurs critères décisionnels identifiés:
 - Extension extra-capsulaire
 - Curage ganglionnaire incomplet
 - Plusieurs stations atteintes
 - Charge ganglionnaire élevée
 - Faible réponse à la CT d'induction
 - Patient inéligible à la CT adjuvante
 - PS
 - Marges de résection
 - Fonction pulmonaire
 - Co-morbidités cardio-pulmonaires
- Les résultats de Lung-ART réduisent l'indication de PORT
- Seule indication formelle: résection R1/R2,
- 6/10 experts ne recommandent plus PORT pour les patients pN2 R0
- 14 experts au lieu de 11 avant Lung-ART recommandent PORT uniquement si facteurs de risque
- 4 experts ne recommandent jamais PORT quels que soit les facteurs de risque