

# Chimiothérapie d'induction et chirurgie dans le stade N2



Gilbert Massard  
Université de Strasbourg



КРУГ

НАШ ПРАВИТЕЛЬ

ПРАВДА

АЗ



КОМУНИСТЫ

РОССИИ  
ПЕН  
ВЕР

К

# Stade et pronostic

	T1	T2	T3	T4
N0	Light Green	Light Green	Red	Yellow
N1	Red	Red	Dark Blue	Yellow
N2	Dark Blue	Dark Blue	Dark Blue	Yellow
N3	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow

Survie à 5 ans

stade I : 55 – 75 %

stade II : 30 – 50 %

stade IIIa : 10 – 25 %

stade IIIb : < 5 %

# Remarque préliminaire

Référence classique et controversée N2  
chirurgie + radiothérapie adjuvante

- Staging pathologique précis
- Contrôle local satisfaisant (< 10 %  
récidive locale)
- Survie > autres traitements, 15 % à 5 ans

**probabilité de maladie métastatique ~**

Roeslin et al, Ann Chir 1991, 45 : 673-8

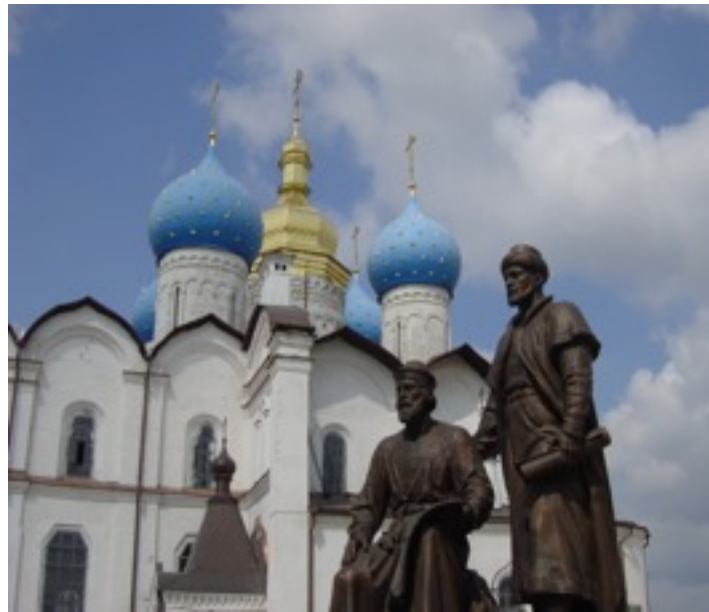


Les fondamentaux !



# Quelques vérités profondes !

- Résection complète  $> R1 > R2$
- N2 : plus on en cherche, plus on en trouve !
- N2 : plus on en enlève, mieux c'est !

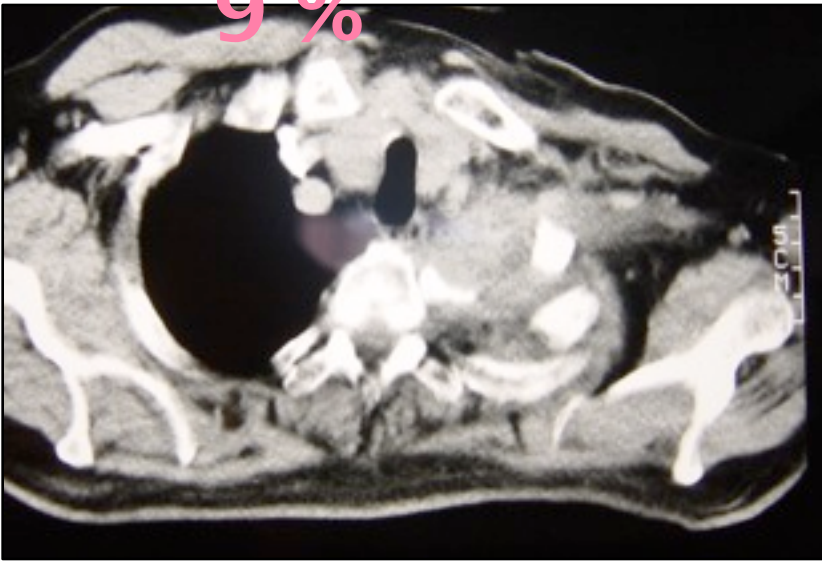


# Tumeurs de l'apex : ne pas enlever le Pan sans le

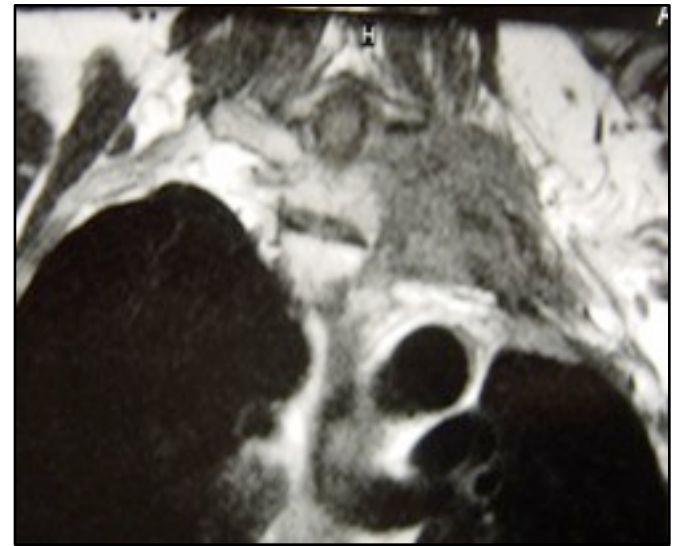
## Survie à 5 ans après résection

**R0 : 41 %**

**9 %**

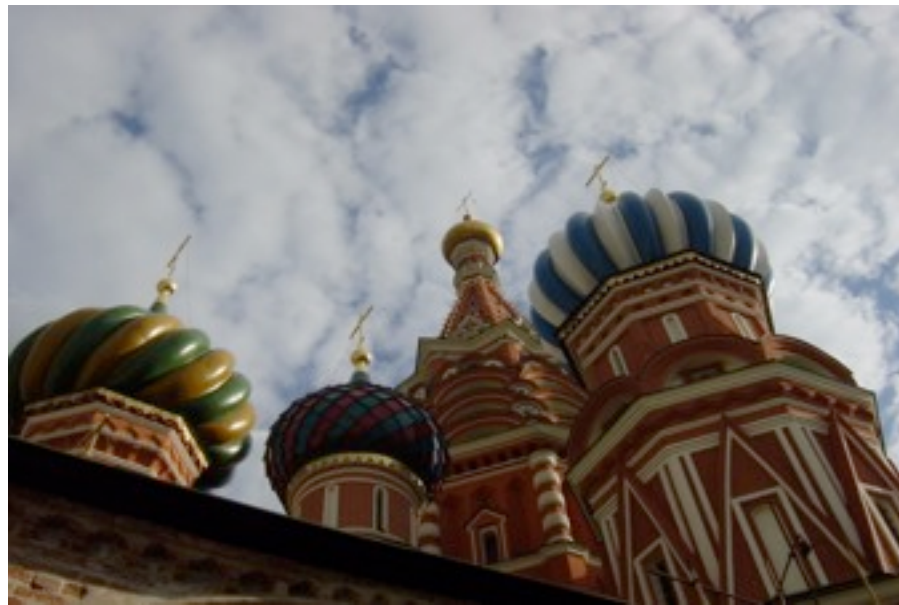


**R + :**



# Quelques vérités profondes !

- Résection complète  $> R1 > R2$
- N2 : plus on en cherche, plus on en trouve !
- N2 : plus on en enlève, mieux c'est !





# Le T1N0 existe-t-il ?

314 patients avec tumeur < 3  
cm

T1 : 215	N0 : 189
T2 : 64	N1 : 66
T3 : 35	N2 : 59
T4 : 6	

Probabilité N2 :

T < 1cm : 12.2 %
T < 2cm : 18.0 %
T < 3cm : 21.3 %

# Quelques vérités profondes !

- Résection complète  $> R1 > R2$
- N2 : plus on en cherche, plus on en trouve !
- N2 : plus on en enlève, mieux c'est !



# Le curage n'augmente pas le taux de

102 chirurgiens dans 63 institutions

	<b>Dissection</b>	<b>Sampling</b>	<b>P</b>
Mortality	0.76 %	2 %	0.157
Morbidity	38 %	38 %	NS
<b>Operative time</b>	<b>175 min</b>	<b>160 min</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Drained fluid	1459 ml	1338 ml	0.056
Hospital stay	6 j	6j	NS

N=525

N=498

Niveau 1

# Sampling versus curage : essai randomisé

## Survie à 5 ans

	268 curage	264 sampling
<b>global</b>	<b>48.4 %</b>	<b>36.9 %</b>
stage I	82.2 %	57.5 %
stage II	50.4 %	34.0 %
stage III	27.0 %	6.2 %

# Méta-analyse

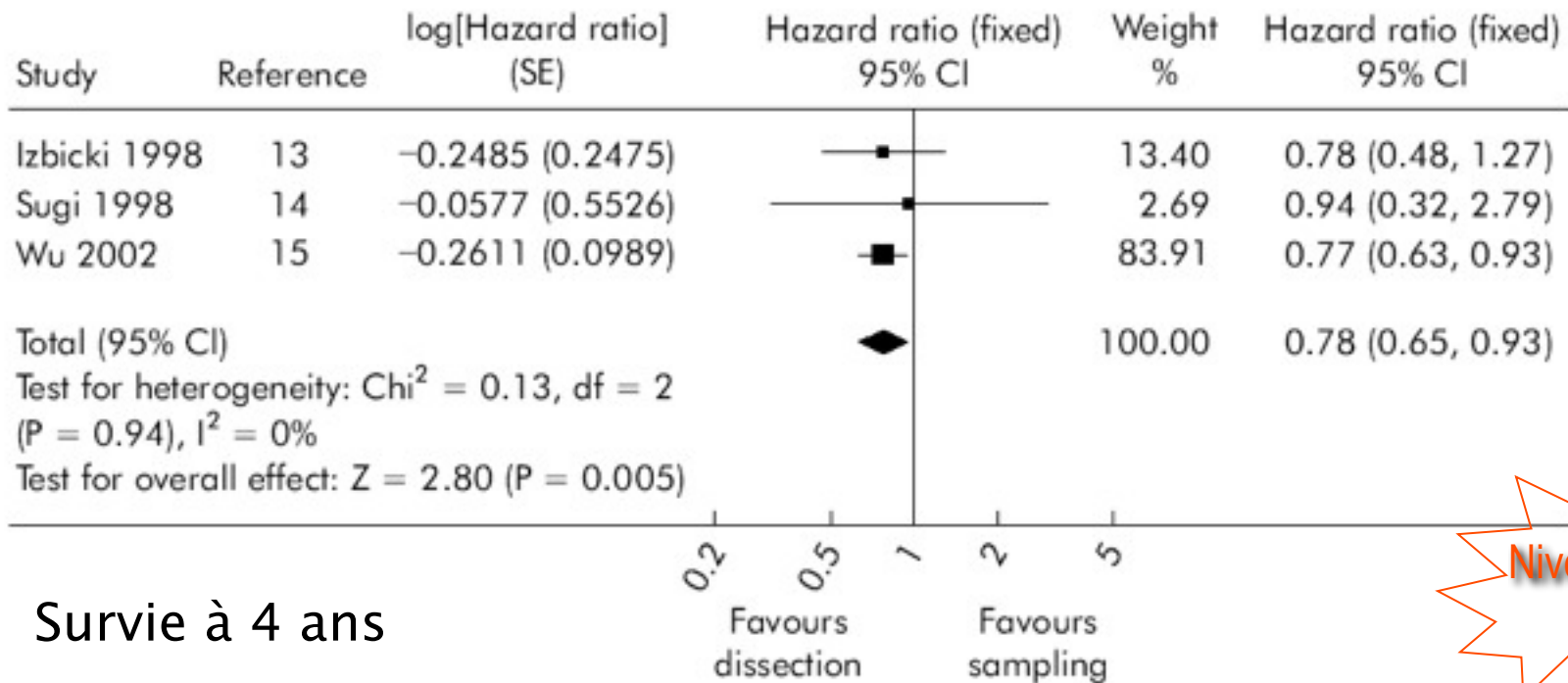


Thorax 2006;61:597-603

## LUNG CANCER

Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

G Wright, R L Manser, G Byrnes, D Hart, D A Campbell



Survie à 4 ans







Сладкий  
**ДЕРЕВНЫЙ  
МАПЕК**  
0,5 л



**BOALKA**

Вып. № 20000390

СВЯТЫЙ ПИТЕРСБУРГ





ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

ЖУРАВЛИ  
ВОДКА  
40%  
500ml

# Inconvénients potentiels du traitement d'induction

- Progression compromet la résection
- Staging pathologique faussé
- Augmentation de la morbi-mortalité  
opératoire
- Addition de complications iatrogènes





# Avantages (théoriques) du traitement d'induction

- Documenter la réponse au traitement
- Augmenter le taux de résection
- Economiser du parenchyme
- Prévenir la contamination perop.
- Prévenir la stimulation de la croissance tumorale induite par la cicatrisation / immunodépression
- Traitement précoce de la maladie métastatique

Amélioration du contrôle local ?





7 - АМУРСКИЙ  
СТРЕЛЬНИКОВА 7

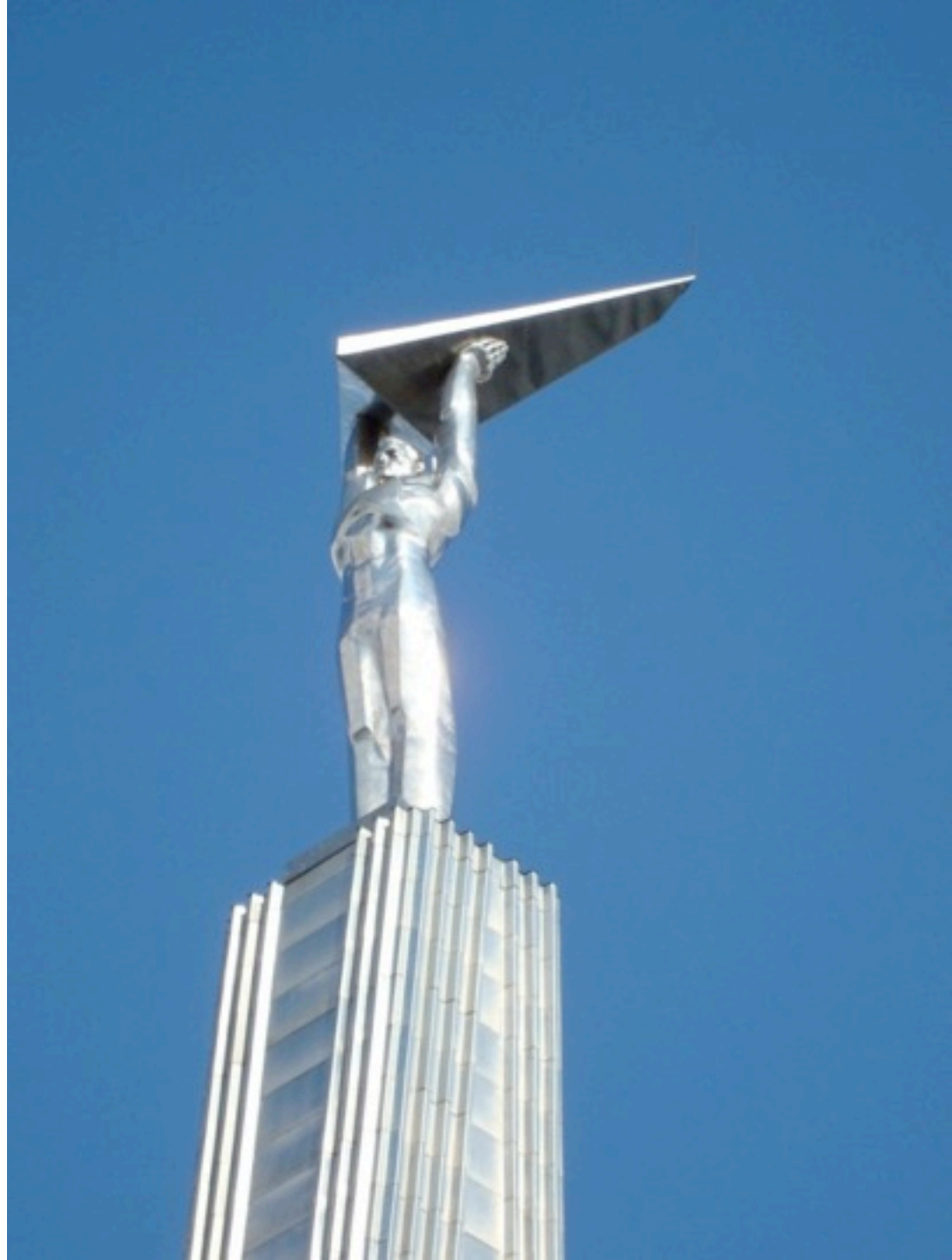
104

# Les bases de médecine factuelle !

## Chimiothérapie néo-adjuvante

- 25 études de phase II rigoureuses
- 6 études de phase III publiées
- Au moins 5 méta-analyses !

# Les angoisses annexes



# Risque de progression ??

## Etudes de phase II : taux de réponse

- Réponse objective : 55 – 70 %
  - réponse complète : 5 – 10 %
  - réponse partielle : 50 – 60 %
- Progression : 12 – 19 %

# Re-staging après induction

## 2 stratégies possibles

- chirurgie de principe, sauf progression évidente
  - staging initial : médiastinoscopie
  - restaging : TDM

---

- chirurgie réservée au “downstaging”
  - staging initial : médiastinoscopie écho-endoscopie
  - restaging : remédiastinoscopie  
médiastinoscopie





# Etudes de phase II : conditions opératoires

délais médian de la chirurgie : 3 mois

- Thoracotomie exploratrice < 25 %
- Résection complète  $\pm$  75 %
- Détails techniques :
  - fibrose périhilaire ++
  - pertes sanguines per-op x 2-3

# Épargne tissulaire : moins de pneumonectomies après induction?

< 5 % pour Gilligan et al.

« les essais ne plaident pas en faveur  
d'une réduction du nombre de  
pneumonectomies »

Gilligan et al, Lancet 2007 ; 369: 1929-38

Besse & Vignot, Rev Mal Respir 2009;1:365-75

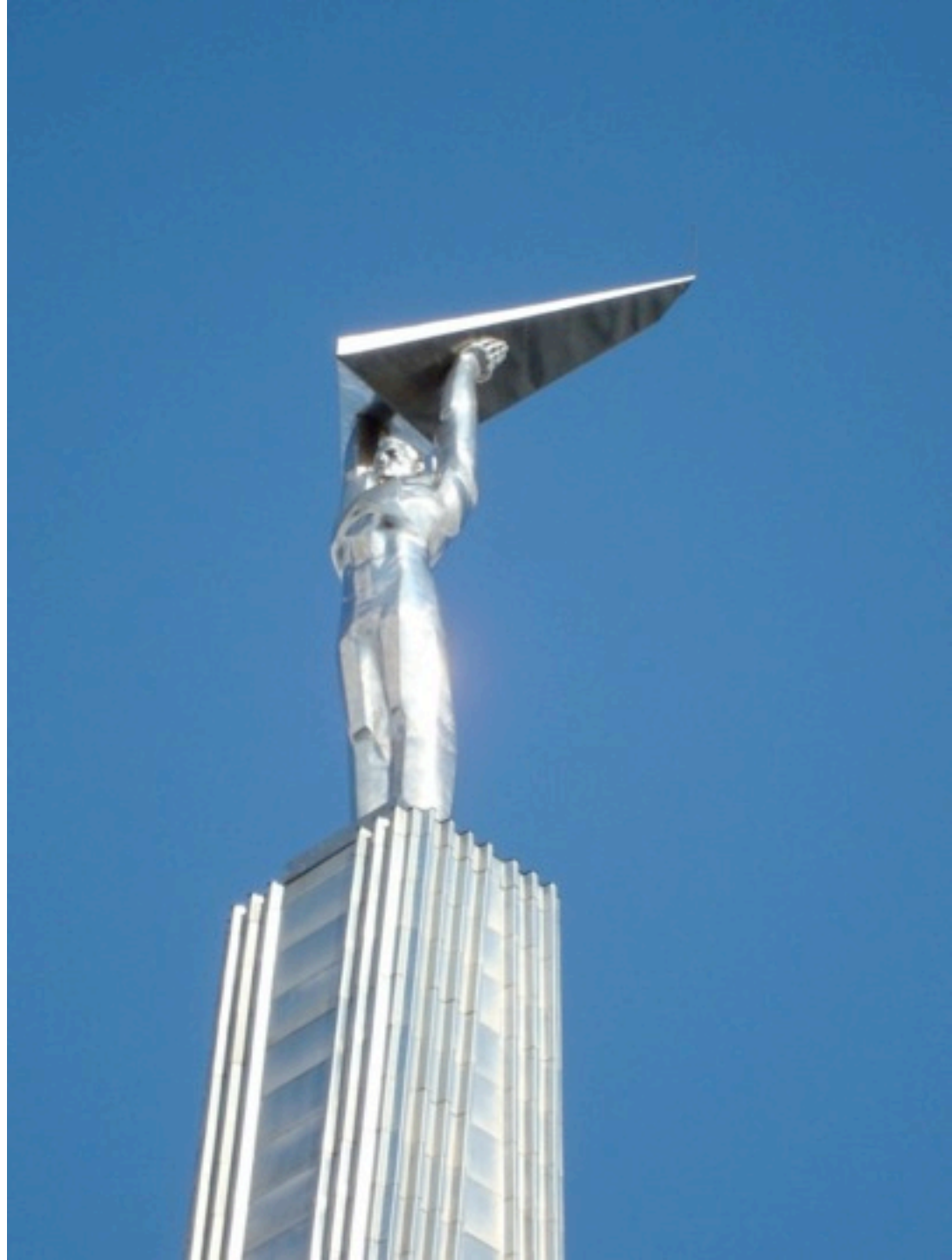




Toxicité

Thérapeutique

?



# Mortalité thérapeutique

- Traitement d'induction 2 – 4 %
- Chirurgie 5 – 11 %

---

  - thoracotomie exploratrice 0
  - lobectomie < 5 %
  - pneumonectomie 10 – 17 %



# Mortalité de la pneumonectomie au MSKCC

- 470 patients opérés après induction
- 97 pneumonectomies
- Mortalité globale 3.8 %

	30 J	90 J	Tot
• Pneumonectomie	6.2 %	5.1 %	
11.3 %			
– droite	13.0 %	10.9 %	23.9 %
– gauche	0	0	0

# Mortalité à 90 jours validée !

100 pneumonectomies

j	30 j	90
Série globale	12 %	21 %
XD	16.4 %	25.5 %
XG	6.7 %	15.5 %

# Mortalité après pneumonectomie

Analyse multivariée : indicateurs de compl. Respiratoires

	odds r.	conf. Interv.	p
Sevrage tabac (x<1 mois<y)	2.70	1.18-6.17	0.018
Âge (x<60 ans<y)	1.14		
0.50-2.60	0.760		
Côté (droite ou gauche)	1.10		
0.48-2.51	0.823		
Traitement préop	0.92		
0.57-1.48	0.724		



# Experience de l'EORTC

- 127 patients N2
- 69 pneumonectomies
- Mortalité globale : 5 patients (7.2 %)
  - droite : 5.7 %
  - gauche : 9.1 %
  - causes : 4 causes cardiaques  
1 SDRA

# La chimiothérapie d'induction n'augmente pas le risque

- 144 patients
- 55 pneumonectomies – 1 décès (pneumonie)
- **Effet de sélection?**
  - Âge moyen 61 ans
  - VEMS moyen 80 %
  - PaO<sub>2</sub> moyenne 11.8 kPa



# N'ayez pas peur de la radio-

350 patients

## Mortalité :

Globale : 4.9 %

Pneumonectomie (125): 7.2 %

Lobectomie (150): 3.8 %

causes : SDRA / pneumonie  
7

fistule		5
cœur	5	

# N'ayez pas peur de la radio-

(46)	chimio (36)	radiochimio
T4	8 %	31 %
Mortalité 90 j	3 %	4 %
<b>SDRA</b>	<b>3 %</b>	<b>13 %</b>
Fistule	5 %	4 %
Survie médiane 42 mois	n.a.	N.s.
<b>DFI médian</b>	<b>14 m</b>	<b>39</b>

m

**p=0.04** Pezzetta et al, Eur J Cardio-thorac Surg 2005;27:1092-8

# Mortality following

Variable	Group 1 (IT)	Group 2 (Surgery)	<i>p</i> value
Patients	60	238	
30-day mortality	6.7%	5.5%	0.458
90-day mortality	11.7%	10.9%	0.512
Empyemas	1.7%	2.1%	0.652
Bronchopleural fistulas	1.7%	5.5%	0.188
ARDS	3.3%	3.4%	0.675





# « Sleeve » lobectomie : mortalité post-opératoire

Okada, 2000	0
Tronc, 2000	1.6 %
Kutlu, 1999	2.0 %
Icard, 1999	2.7 %
Faber, 1986	2.0 %
<hr/>	
Strasbourg, 1999	0.8 %

Lobectomie :  
classique < 2 %  
induction < 5 %

Pneumonectomie :  
classique < 10 %  
induction > 10 %

# Bronchoplastie fiable après induction !

- 73 patients

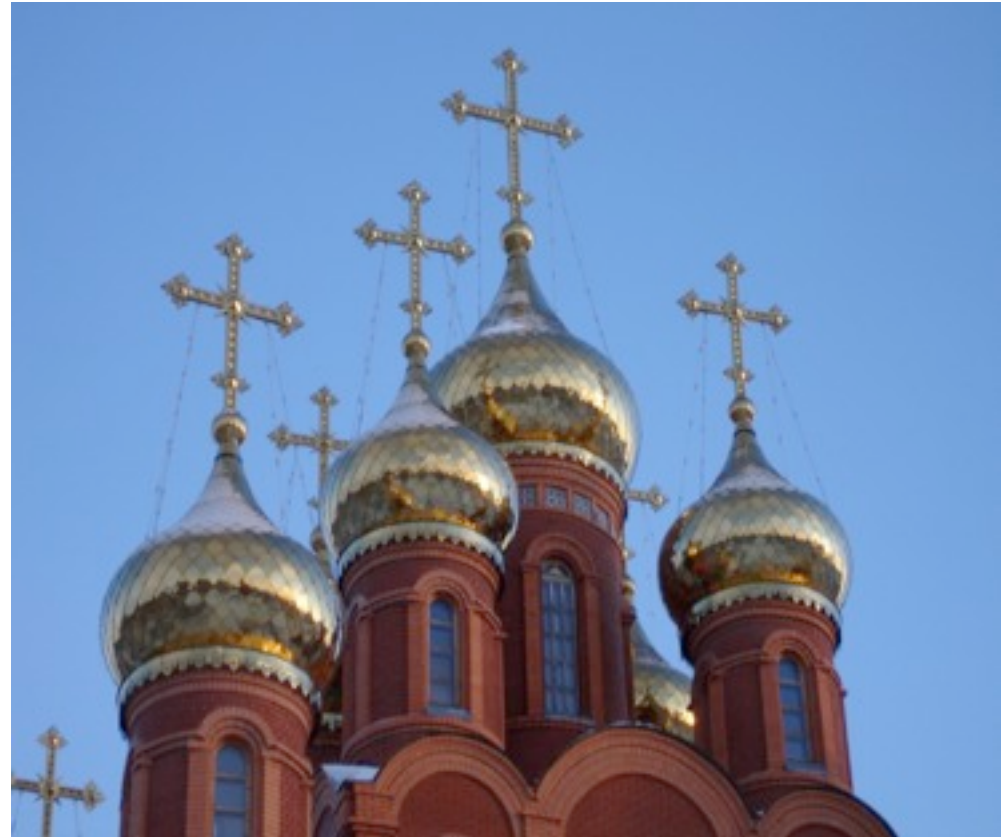
- 19 ont eu

induction :

- 0 décès

- 1 fistule

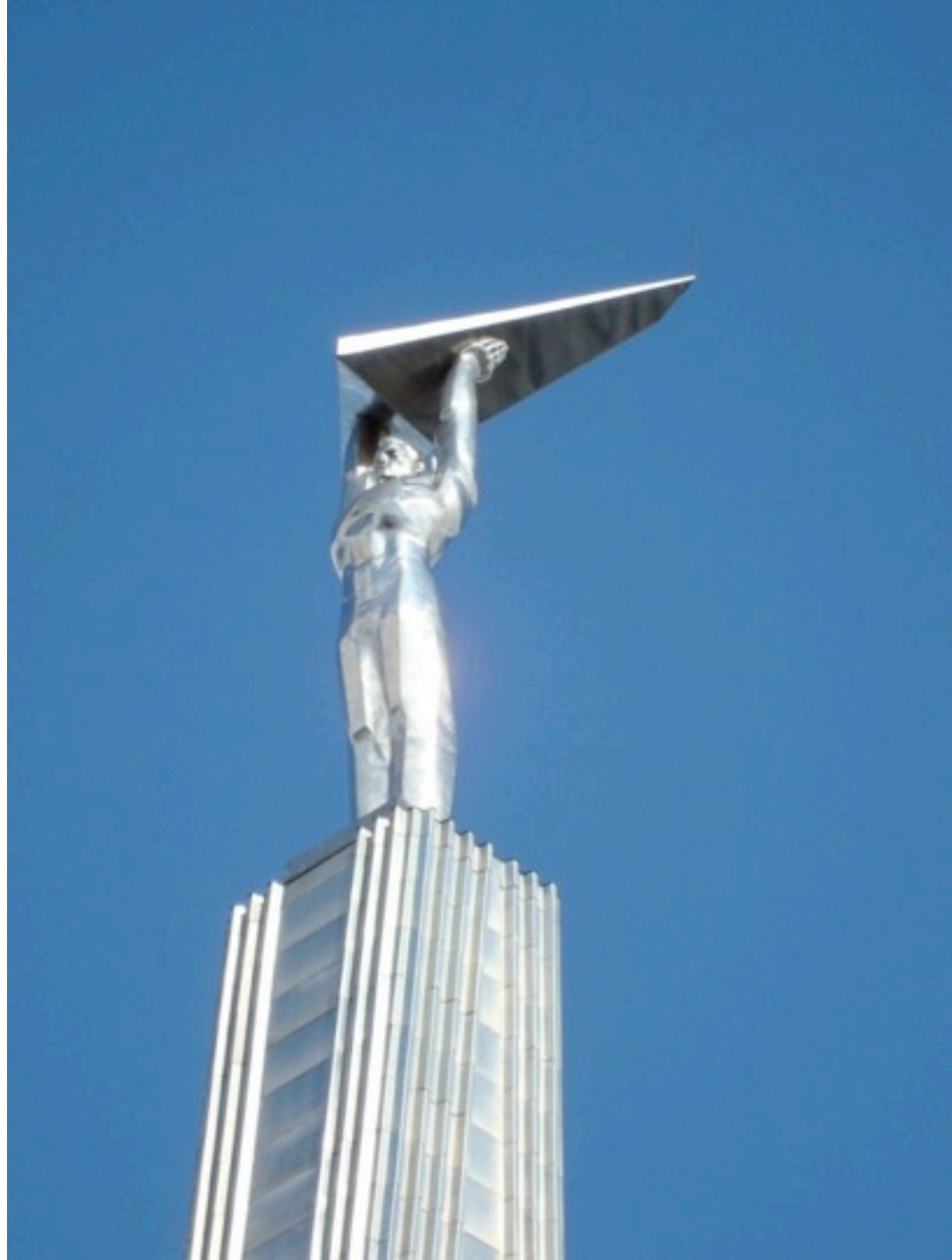
bronchique







Efficacité  
Thérapeutique :  
Chimiothérapie



# Etudes de phase II : taux de réponse

- Réponse objective : 55 – 70 %
  - réponse complète : 5 – 10 %
  - réponse partielle : 50 – 60 %
- Progression : 12 – 19 %



# Résultats escomptés

- Taux de réponse dans le stade IV 30 %
- 75 % des N2 sont des micro-IV
- Donc bénéfice minimum attendu 25 %
- Mais traitement plus précoce, donc plus efficace



# Ne pas faire de conclusions hâtives !

## « Influence of nodal staging after induction »

103 patients avec N2 documenté par médiastinoscopie

cohort (%)	survival	
	median (mos)	5 years
all (103)	17.8	17.5
N0 (29)	21.3	35.8
N+ (74)	15.9	9
lobectomy (65)	21	27

# Et encore attention !!

« Influence of nodal staging after induction »

90 patients avec N2 documenté par médiastinoscopie – 78 opérés

- 75 résections – 71 pTNM – 26 restent N2
- Survie médiane globale : 33 mois
- Absence downstaging : médiane 16 m, 11% à 3 ans
- Downstaging N0–N1 : 61 % à 3 ans
- Importance de la résection complète !

# Take-home message

## Betticher & Co

1. La chimio marche, on opère ;  
elle ne marche pas, on continue.
2. Chimio d'induction + chirurgie  
en 2010 = chirurgie +  
radiothérapie en 1990



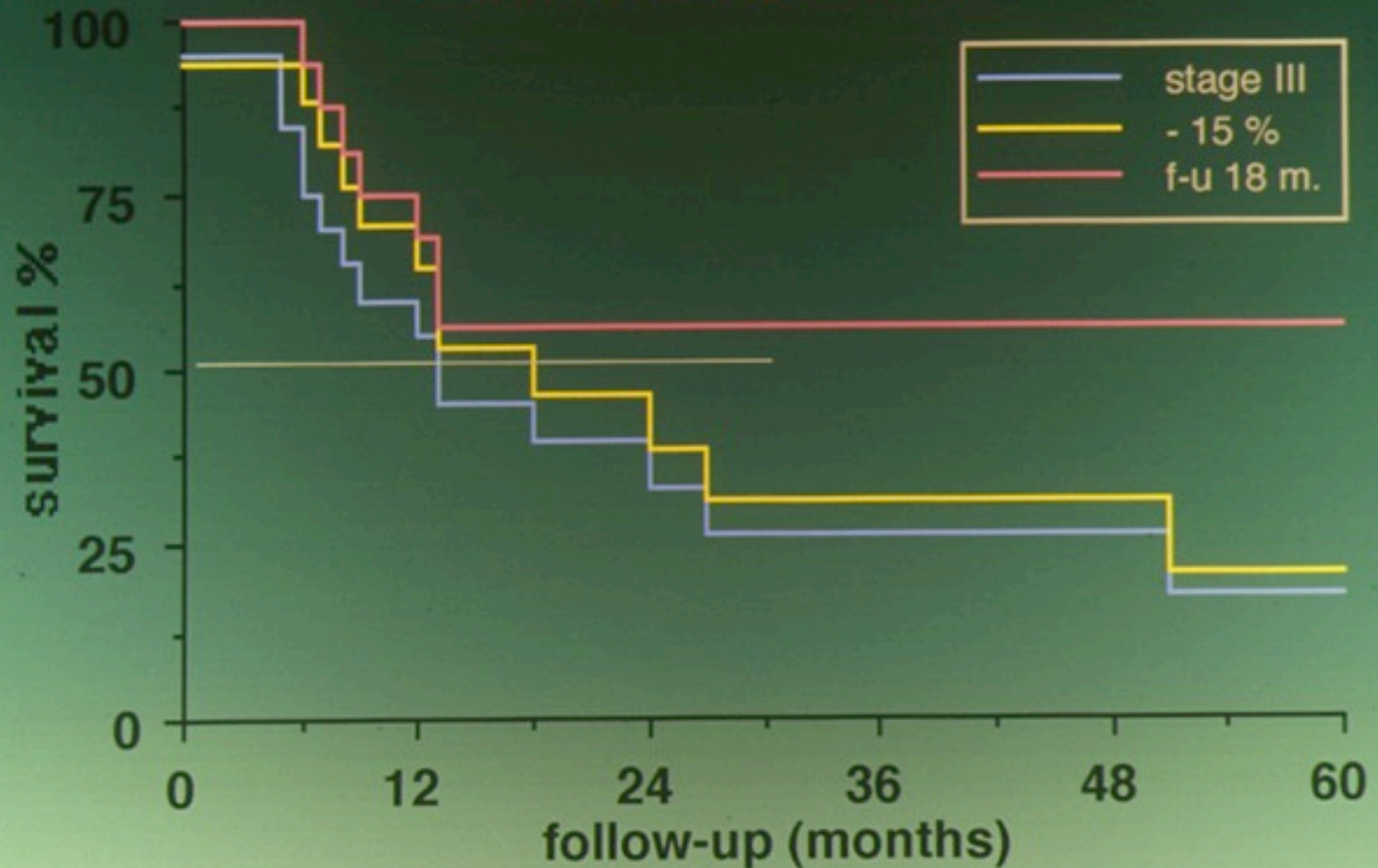
# Take-home message

## Betticher & Co

1. La chimio marche, on opère ;  
elle ne marche pas, on continue.
2. Chimio d'induction + chirurgie  
en 2010 = chirurgie +  
radiothérapie en 1990
3. La chimio a-t-elle un effet réel

# Mechanism of induction therapy

*a statistical hypothesis !*



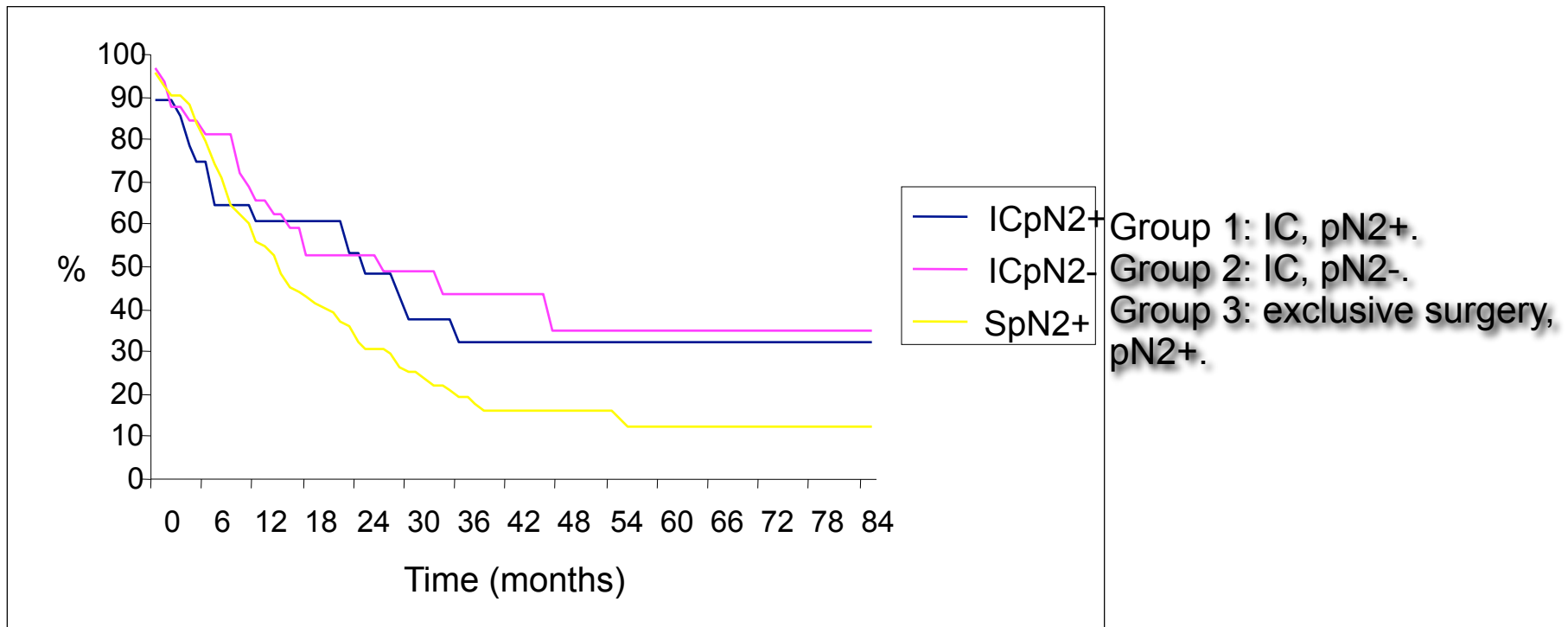


# Surgical resection for residual N2 disease after induction

- 78 N2 documentés – 52 résections
- Mortalité 1,9 %
- Downstaging 19 pts – 36 %
- Survie à 5 ans:
  - globale 17 % (23,6 m)
  - Réséqués 23 % (31,3 m)
  - N0–N1 30 % (36,7 m)
  - N2 19 % (29,7 m)

# 5-year survival after pneumonectomy

Five-year survival	Group 1	Group 2	p value	Group 3	p value
Patients	28	32		93	
Survival	32.2%	34.8%		12.4%	
Median (months)	28	27	0.685	15	0.127







# Les essais de phase III publiés

auteur	N	observanc	RO	qualité	p
Dautzenbe	26	86,6		54,6	0,85
Pass	27	100	61	42,6	0,095
Rosell	60	100	60	79,9	<0,001
Roth	60	NA	35	86,0	0,056
Depierre	355	89,9	64	69,9	0,15
Nagai	62	71	28	45,6	0,53
Gilligan	519	75	49		0,86

# Observance thérapeutique / chimio adjuvante

---

LCSG 801	(CAP x 4)	=	53%
JCOG 8601	(C Vd x 3)	=	68%
ALPI	(MVdP x 3)	=	69%
BLT	(cisP X x 3)	=	64% got all 3
IALT	(cisP X x 2-4)	=	74% at least 240 mg/ m <sup>2</sup>
NCIC Br10	(cis Nav x 4)	=	50%
CALGB 9633	(cbda-pac x 4)	=	85% (55% as planned)
ANITA	(cis Nav x 4)	=	median % of planned dose: cis 76%, Nav 56%

« le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante ne concerne que 2/3 des patients, alors que le bénéfice de survie de la chimiothérapie néoadjuvante est obtenu chez 90% des patients

# Les essais de phase III publiés

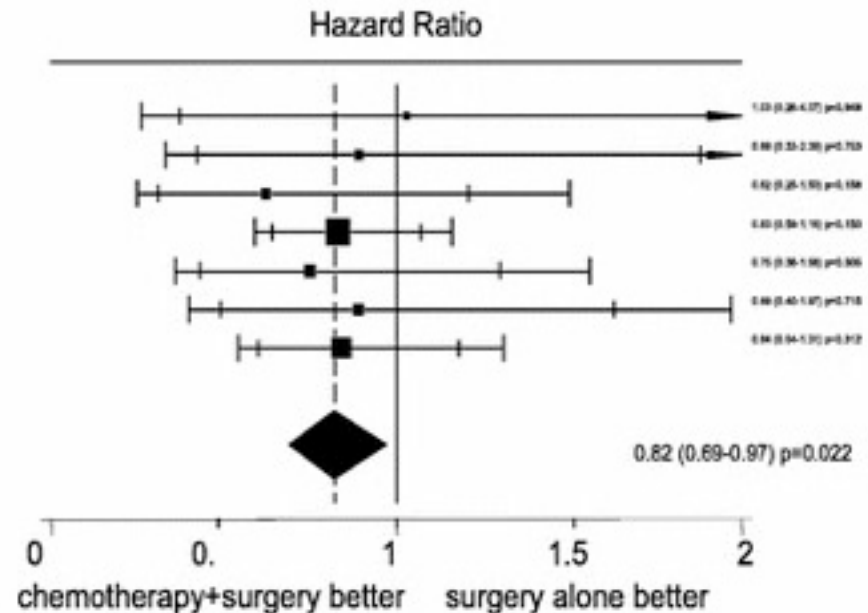
auteur	N	observanc	RO	qualité	p
Dautzenbe	26	86,6		54,6	0,85
Pass	27	100	61	42,6	0,095
Rosell	60	100	60	79,9	<0,001
Roth	60	NA	35	86,0	0,056
Depierre	355	89,9	64	69,9	0,15
Nagai	62	71	28	45,6	0,53
Gilligan	519	75	49		0,86

# Meta-analysis of neoadjuvant trials

(number of patients)

	Chemotherapy +surgery	Surgery alone	O-E	Variance
--	--------------------------	------------------	-----	----------

Dautzenberg	13	13	0.12	3.55
Roth	28	32	-0.82	6.78
Rosell	30	30	-4.10	8.44
Depierre	179	176	-10.99	58.25
JCOG 9209	31	31	-3.60	12.32
Sorensen	44	46	-1.19	10.61
SWOG S9900	168	167	-5.86	33.59
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>495</b>	<b>-26.44</b>	<b>133.54</b>



Overall HR=0.82 (95% CI 0.69-0.97),  $\chi^2_{(1)}=5.235$ , p=0.02, Het  $\chi^2_{(6)}=1.14$ , p=0.98

??? où est passé Nagai ???

# Les essais de phase III publiés

auteur	N	observanc	RO	qualité	p
Dautzenbe	26	86,6		54,6	0,85
Pass	27	100	61	42,6	0,095
Rosell	60	100	60	79,9	<0,001
Roth	60	NA	35	86,0	0,056
Depierre	355	89,9	64	69,9	0,15
Nagai	62	71	28	45,6	0,53
Gilligan	519	75	49		0,86

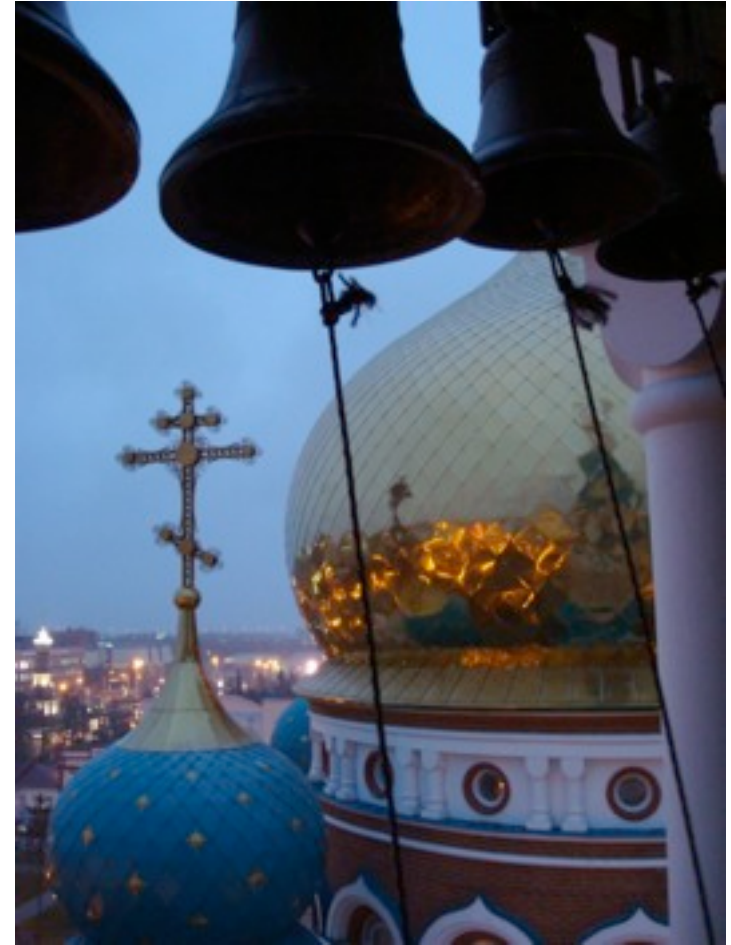


# Les essais « épluchés »

- Rosell : groupe contrôle ??
- Roth : inclut T3N0
- Pass : effectif – résultats précoces uniquement
- Depierre : 97 / 338 sans pTNM – sousgroupes
- Gilligan : bricolage des effectifs
- SWOG, Sorensen difficiles d'accès, Nagai : seul essai qui définit clairement la chirurgie !!  
abstract

# Les méta-analyses

- Berghmans
- Nakamura
- Lim
- Burdett
- Gilligan

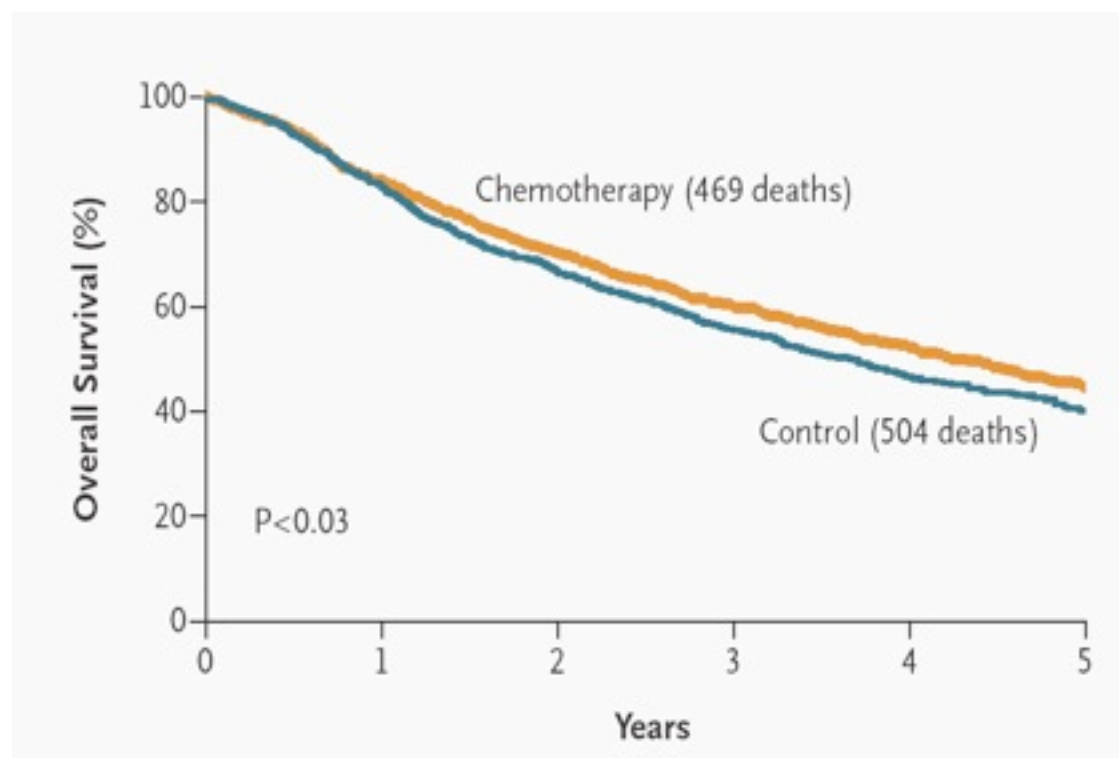


pas de bénéfice démontré pour les  
IIIA-N2 !

ORIGINAL ARTICLE

## Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer

The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group\*



# La rigueur méthodologique

- Pas de contrôle de qualité de la chirurgie
- Définition de la mortalité thérapeutique
- Redéfinitions en cours de route
- Accorder de la valeur indue
  - aux phases 2
  - aux analyses de sous-groupe

# les paradoxes (1)

Taux de réponse :  
meilleurs avec les  
mauvaises chimios !





# les paradoxes (2)

- 4 cures pas mieux que 2,
- Survie adjuvant pareille, malgré -30% d'observance



# les paradoxes (3)

Gold standard pour  
IIIA-N2, en  
l'absence de toute  
évidence

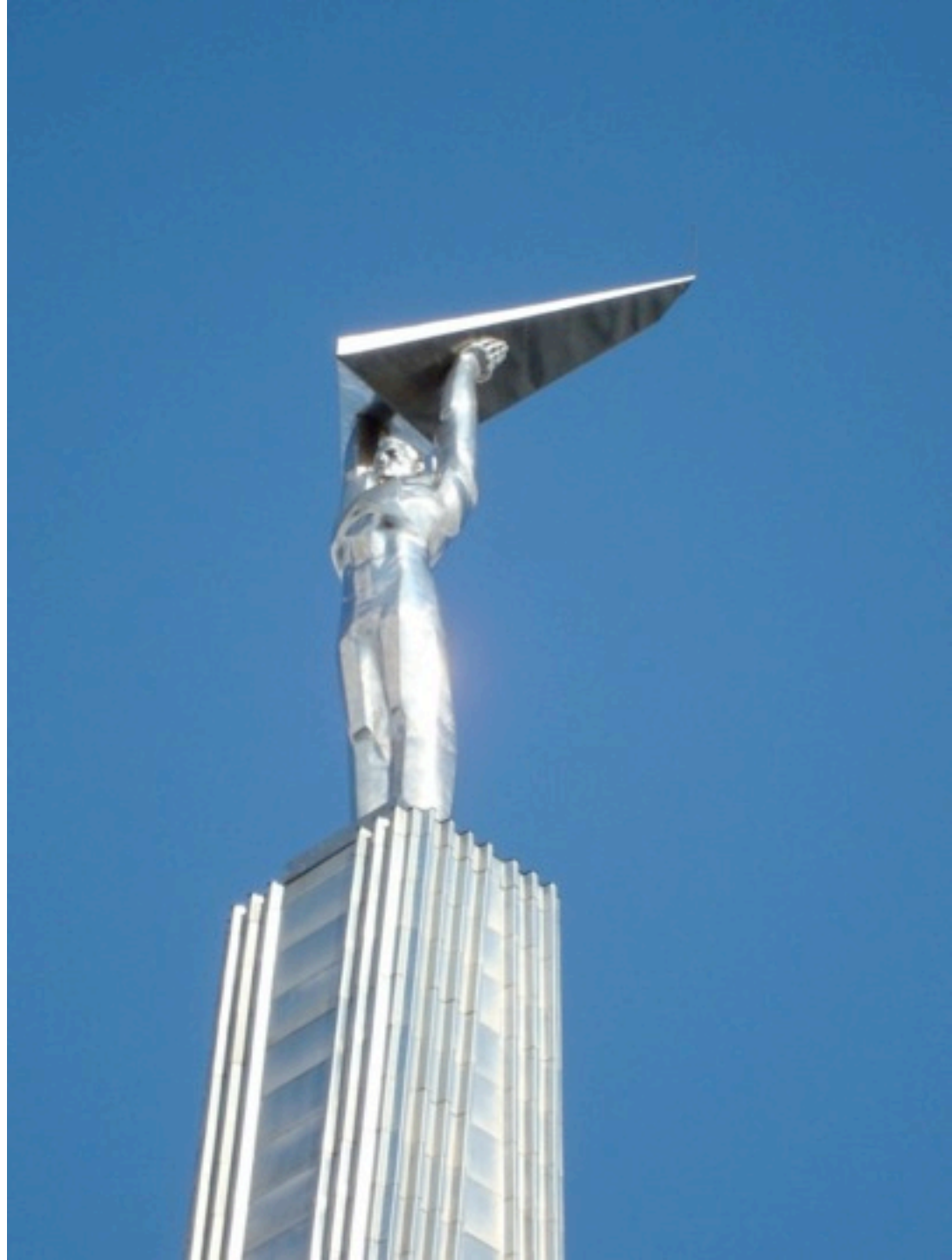


# Et après : « the fading effect »

- **Bénéfice de l'adjuvant transitoire**
  - CALBG:      positif à 2,8 ans  
   négatif à partir de 4,5 ans
  - IALT :        Positif « forcé » à 56 mois  
   négatif à partir de 90 mois
  
- **Augmentation des décès non liés au cancer**
  - risque vasculaire CDDP connu  
   Strauss et al, J Clin Oncol 2008
  - majoration par tabagisme  
   Le Chevalier et al, J Clin Oncol 2008;26:398s



Efficacité  
Thérapeutique :  
Chirurgie





# Essai EORTC

- 579 patients N2 éligibles : chimio PI X3
  - Réponse 61 %
    - 167 opérés
    - 165 irradiés
- similaires
- Survie + DFI

## Mais :

- résection radicale chez 50 % !!!
- lobectomie pourrait avoir meilleur pronostic

# Essai Albain

- 396 patients N2 ; radio-chimiothérapie d'induction
  - 202 opérés
  - 194 irradiés
- Survie médiane globale similaire : 23 mois
- Survie sans récurrence plus longue chez les opérés





# Remarque finale

## Les secrets de l'induction

- Y a-t-il un bénéfice et pour qui ??
  - Stades I et II ?
  - Stade IIIA ?
- Chirurgie garde sa place
- Preuves factuelles discutables!!



