

# Défis de l'immunothérapie dans le traitement néoadjuvant du cancer pulmonaire non à petites cellules de stade précoce - Point de vue du chirurgien.

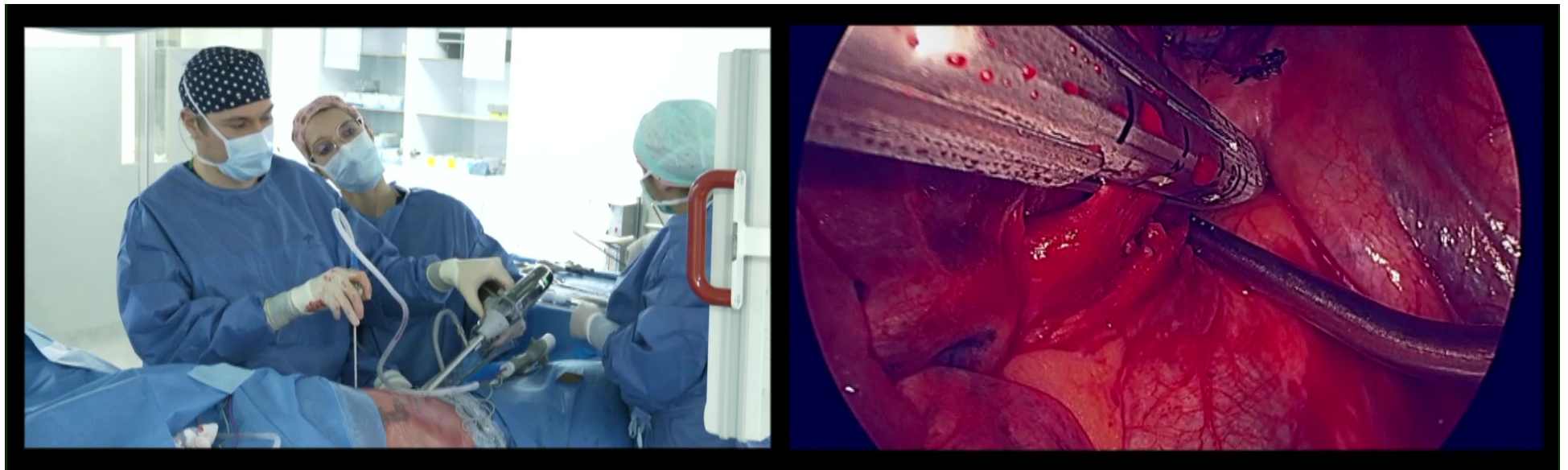
Rodolphe Durieux

Chirurgie cardio-thoracique

CHU de Liège

# Traitement standard du NSCLC cT1-3N0-1

## Chirurgie mini-invasive



# La lobectomie par VATS est supérieure à la chirurgie ouverte dans le traitement du cancer pulmonaire au stade précoce



Published January 18, 2022  
NEJM Evid 2022; 1 (3)  
[DOI: 10.1056/EVIDoa2100016](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100016)

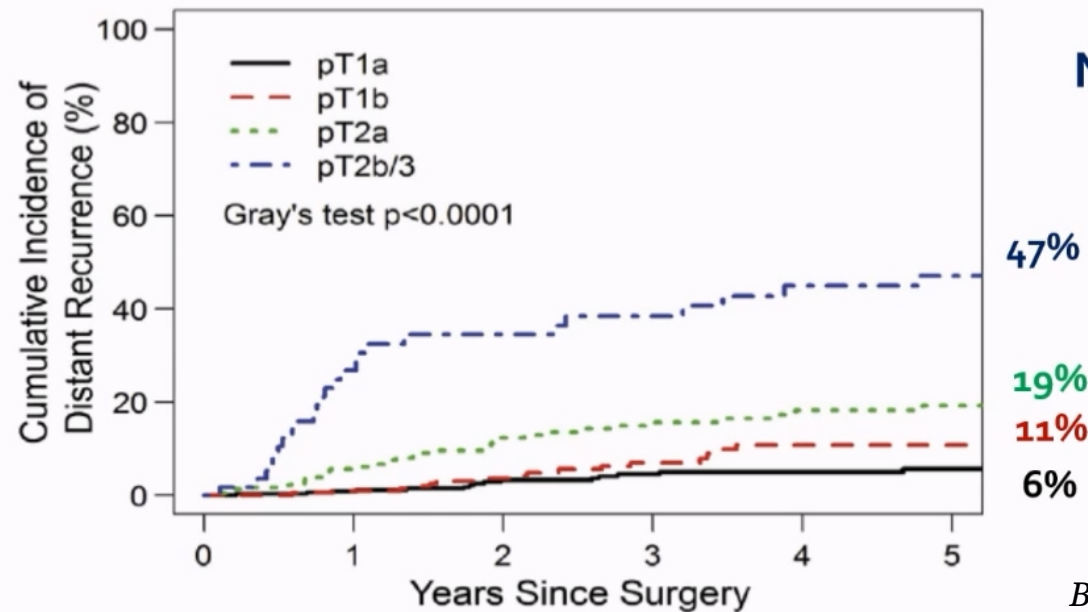
---

ORIGINAL ARTICLE

## **Video-Assisted Thoracoscopic or Open Lobectomy in Early-Stage Lung Cancer**

- Moins de douleur
- Moins de complications hospitalières
- Séjour hospitalier plus court
- Pas de compromis sur l'outcome oncologique à un an

# Récurrence à distance des adénocarcinomes pulmonaires de stade précoce opérés, R0, pN0



N = 893 patients

No. At Risk	0	1	2	3	4	5
pT1a	367	329	255	196	146	121
pT1b	231	197	151	110	76	67
pT2a	236	200	148	103	75	63
pT2b/3	59	37	26	21	17	15

Brandt et al.

*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 March ; 155(3): 1212–1224



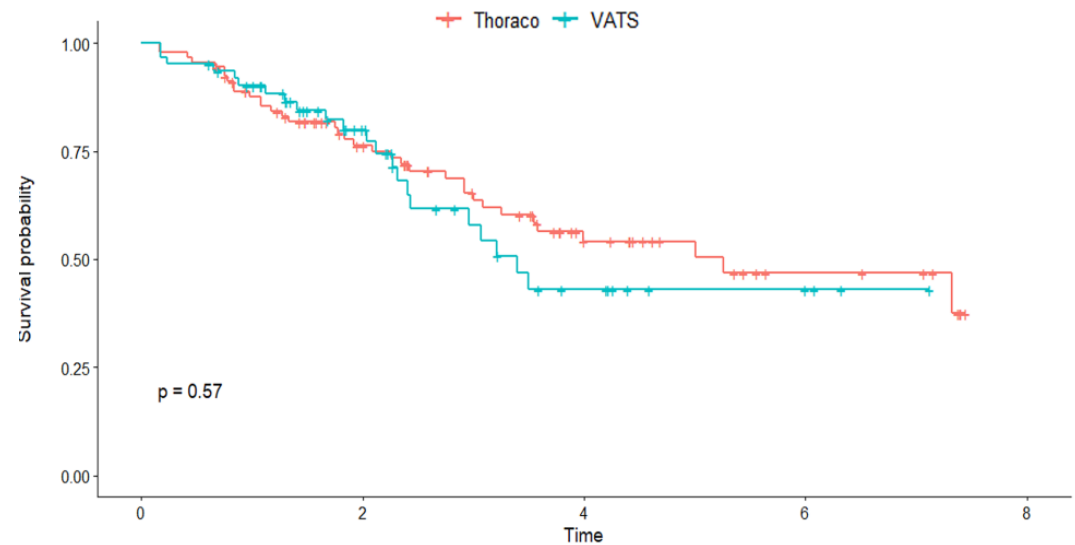
# Lobectomie par VATS vs thoracotomie après chimiothérapie d'induction

Video-assisted thoracoscopic lobectomy after neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a multicenter propensity-matched study

Surgical Endoscopy (2022) 36:1466–1475

Andrea Dell'Amore<sup>1</sup> · Ivan Lomangino<sup>1</sup> · Nicola Tamburini<sup>2</sup> · Stefano Bongiolatti<sup>3</sup> · Nicola Sergio Forti Parri<sup>4</sup> · William Grossi<sup>5</sup> · Chiara Catelli<sup>1</sup> · Giulia Lorenzoni<sup>6</sup> · Dario Gregori<sup>6</sup> · Samuele Nicotra<sup>1</sup> · Andrea Zuin<sup>1</sup> · Angelo Morelli<sup>5</sup> · Piergiorgio Solli<sup>4</sup> · Luca Voltolini<sup>3</sup> · Giorgio Cavallesco<sup>2</sup> · Federico Rea<sup>1</sup>

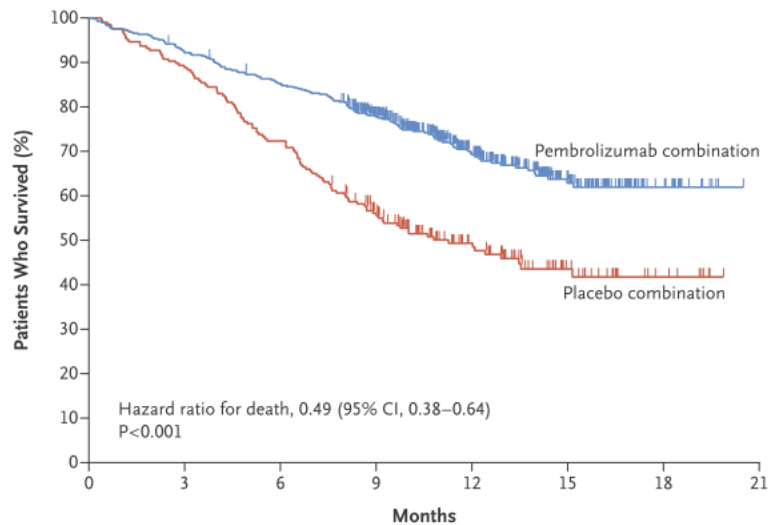
- Durée de séjour plus courte ( $p < 0.001$ )
- Durée de drainage plus courte ( $p < 0.001$ )
- Moins de douleur à la sortie (visual analog scale) ( $p = 0.042$ )
- Pas de différence en terme de complications post-opératoires
- Taux de conversion : 8%



# Efficacité de l'association Chimio/ Immunothérapie (IO) dans le traitement des NSCLC avancés

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A Overall Survival



**No. at Risk**

Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

ORIGINAL ARTICLE

## Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators\*

N ENGL J MED 378;22 NEJM.ORG MAY 31, 2018

# Immunothérapie dans le traitement néoadjuvant des stades précoces/localement avancés

- NSCLC stades précoces (Stade I,II et IIIA) résécables
- IO seule
- 2 cycles

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Noadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J.E. Chaft, K.N. Smith, V. Anagnostou, T.R. Cottrell, M.D. Hellmann, M. Zahurak, S.C. Yang, D.R. Jones, S. Broderick, R.J. Battafarano, M.J. Velez, N. Rekhtman, Z. Olah, J. Naidoo, K.A. Marrone, F. Verde, H. Guo, J. Zhang, J.X. Caushi, H.Y. Chan, J.-W. Sidhom, R.B. Scharpf, J. White, E. Gabrielson, H. Wang, G.L. Rosner, V. Rusch, J.D. Wolchok, T. Merghoub, J.M. Taube, V.E. Velculescu, S.L. Topalian, J.R. Brahmer, and D.M. Pardoll

N ENGL J MED 378;21 NEJM.ORG MAY 24, 2018

# Problèmes de la chirurgie de résection pulmonaire après induction par immunothérapie

- Effets indésirables liés à l'immunothérapie
  - pré-opératoire
  - post-opératoire
- Délai dans la chirurgie

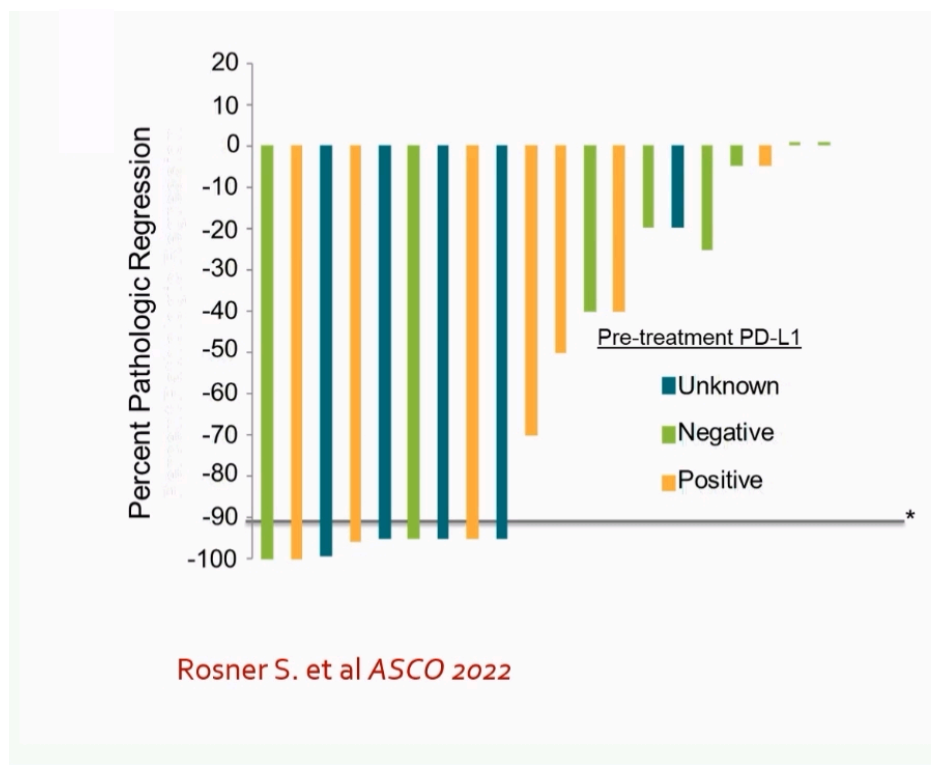
# Problèmes spécifiques de la chirurgie de résection pulmonaire après induction immunothérapie

↑ **complexité technique**

- Fibrose sévère au niveau du hile ou au niveau des stations ganglionnaires lymphatiques
  - obscurcir les plans de dissection
  - augmenter les adhérences entre les structures
- Ganglions lymphatiques : poussées inflammatoires « pseudotumorales » = Nodal Immune Flares (NIF)
  - fausse impression de maladie en progression
  - curage ganglionnaire incomplet
- Taux de conversion en thoracotomie entre 20 et 50%

## Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer

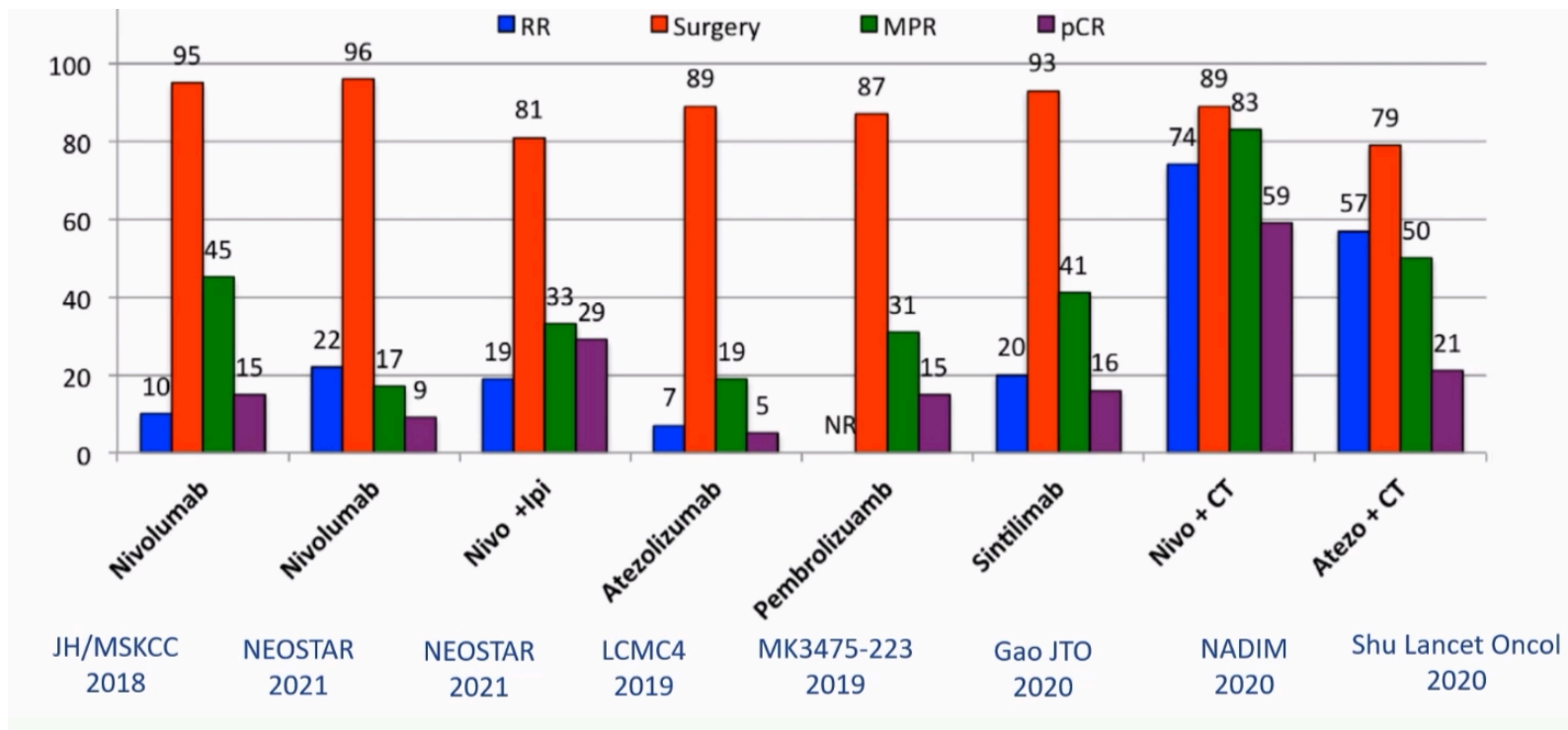
# Outcome à 5 ans



- Pas de délai dans la chirurgie
- MPR = 43%, PCR = 10%
- Survie globale à 3, 4 et 5 ans : 85%, 80% et 80%
- Survie dans récurrence : 65%, 60% et 60%
- A 5 ans, 90% (8/9) des patients avec MPR sont en vie
- Tous les patients avec PCR sont en vie sans récurrence
- Pas d'effets secondaires de l'immunothérapie à long terme sauf un patient avec un effet secondaire dermatologique de grade 3



# Efficacité de l'induction par IO ± chimio dans les NSCLC opérables Etudes phase I/II



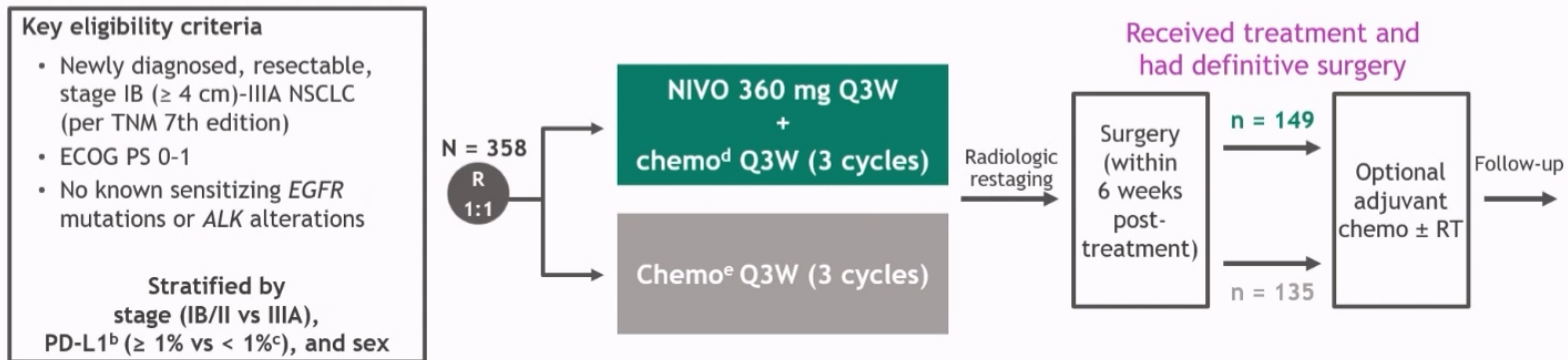
# Check mate 816



## Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

CheckMate 816: EFS by surgical outcomes

### CheckMate 816 study design and analysis population<sup>1,a</sup>



**Primary endpoints**

- pCR by BIPR
- EFS by BICR

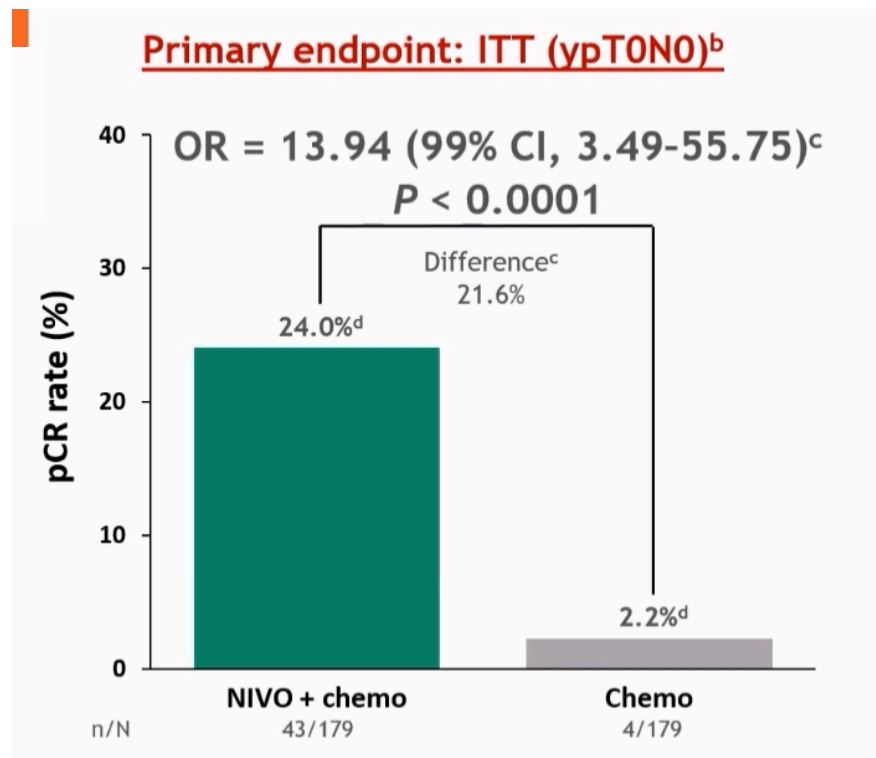
**Secondary endpoints**

- MPR by BIPR
- OS
- Time to death or distant metastases

**Exploratory analysis**

- EFS by surgical outcomes (surgical approach, extent of resection, and completeness of resection)

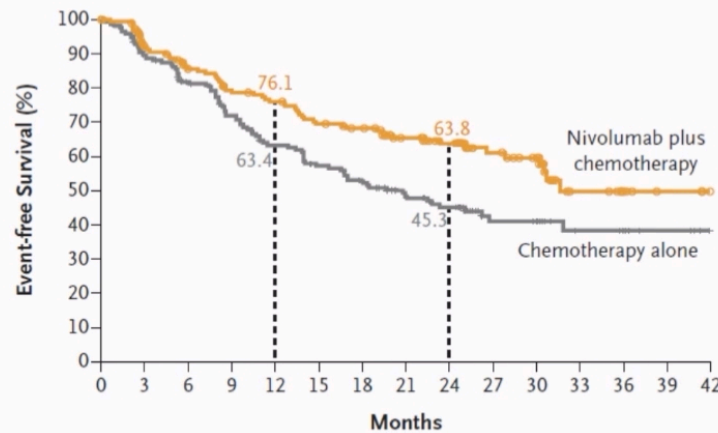
# Check mate 816 - endpoint primaire : PCR



- Downstaging radiologique dans 31% des cas Nivo+chimio vs 24% chimio (pas corrélée à la réponse pathologique)
- PCR pas améliorée chez les patients n'ayant jamais fumé
- Bénéfice Nivo+chimio dans tous les stages
- Bénéfice Nivo+chimio dans tous les types histologiques

# Check mate 816 – Endpoint primaire : Survie sans évènement (progression, récurrence, décès)

Event-free survival (progression, recurrence, death)\*



	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab plus Chemotherapy	179	31.6 (30.2–NR)
Chemotherapy Alone	179	20.8 (14.0–26.7)

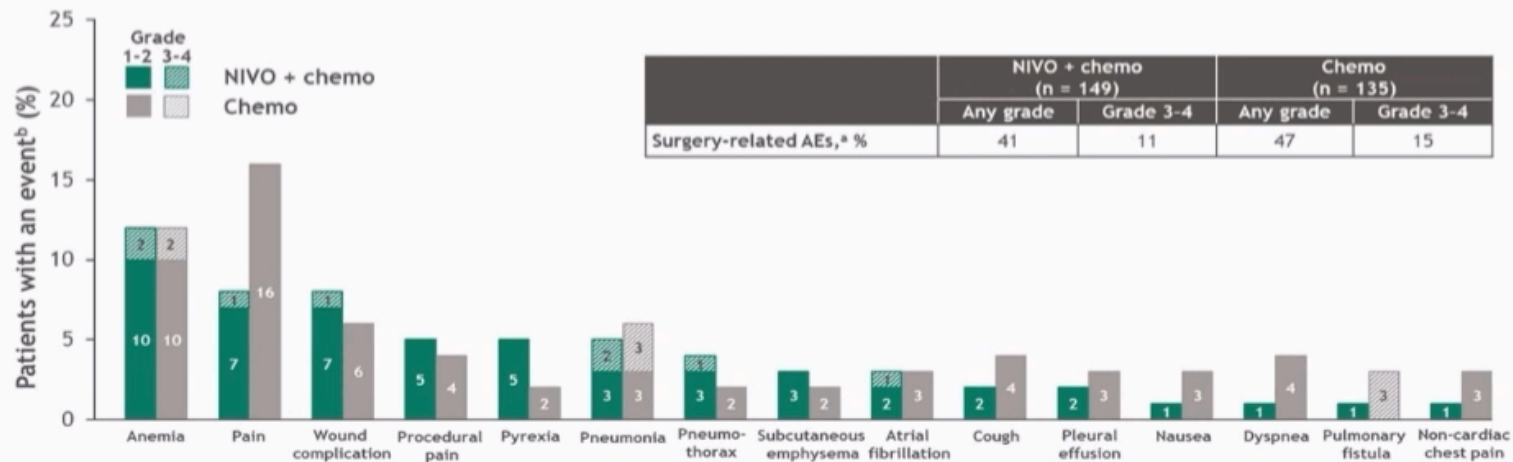
Hazard ratio for disease progression, disease recurrence, or death, 0.63 (97.38% CI, 0.43–0.91)  
P=0.005

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Nivolumab plus chemotherapy	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
Chemotherapy alone	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

\* Median follow-up of 30 months (minimum 21 mos)

# Check mate 816 – Tolérance et Complications chirurgicales

## 90-Day surgery-related complications summary<sup>a</sup>

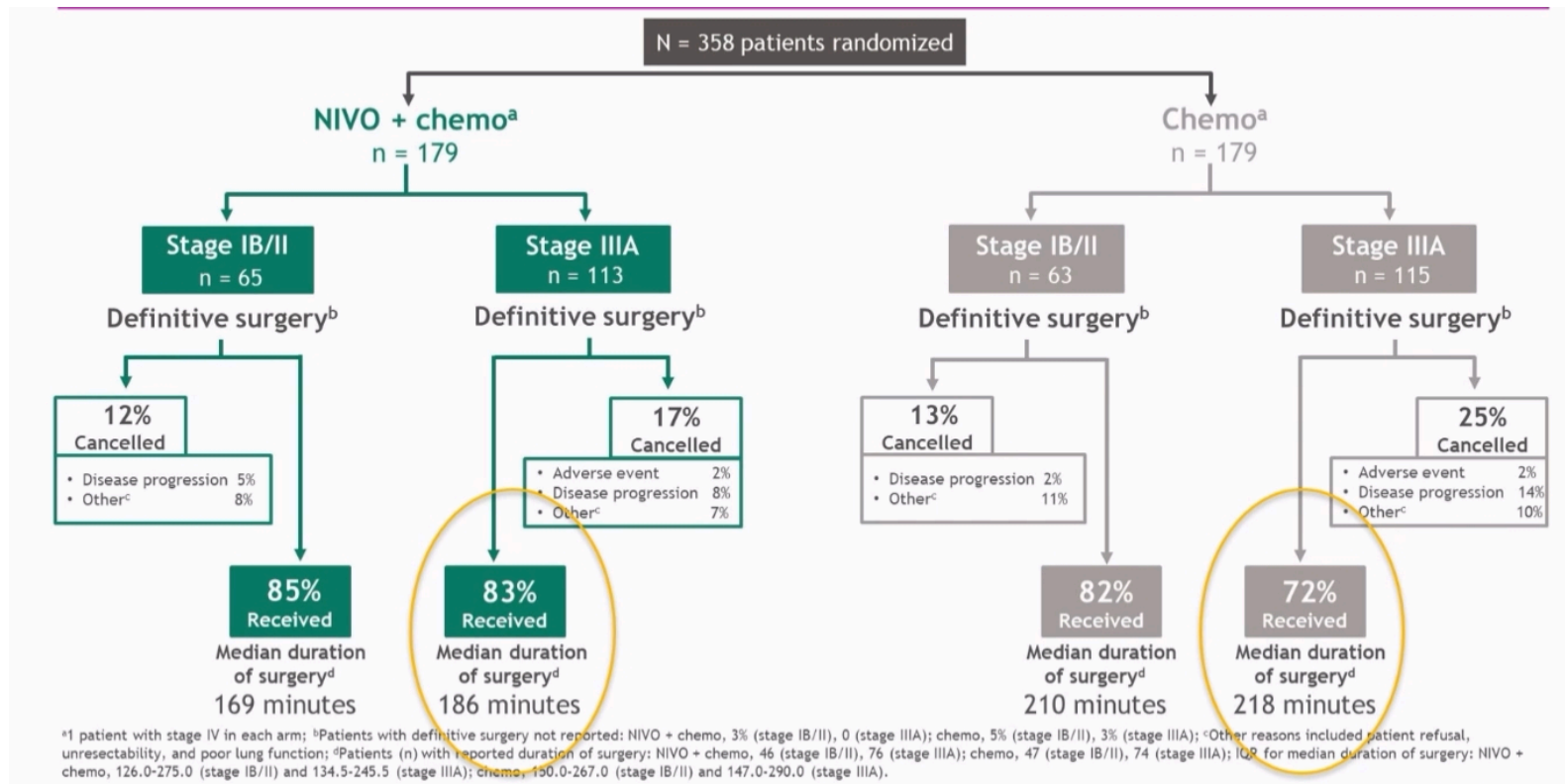


Forde PM et al. *NEJM* 2022

• Grade 5 surgery-related AEs (within 24 hours of AE onset) were reported in 2 patients in the NIVO + chemo arm and were deemed unrelated to study drug per investigator (1 each due to pulmonary embolism and aortic rupture)<sup>c</sup>

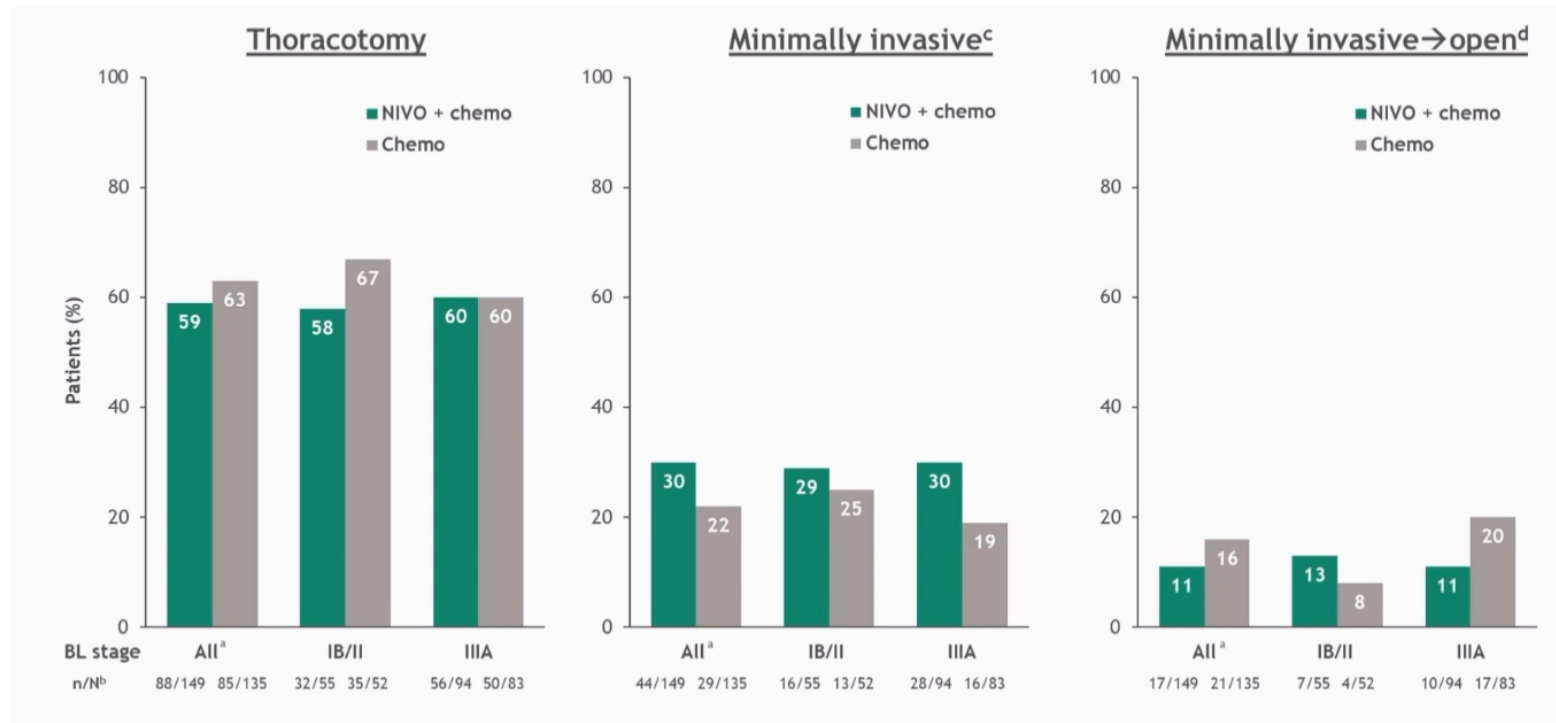
- Chirurgie retardée : 3% (Nivo + chimio) vs 5% (chimio)
- Effets secondaires (grade 1-4) ayant amené à l'arrêt du traitement néo-adjuvant : 10% dans les 2 bras
- Résection R0 : 83% (Nivo + chimio) vs 78 % (chimio)

# Check mate 816 – Opérabilité en fonction du stade initial

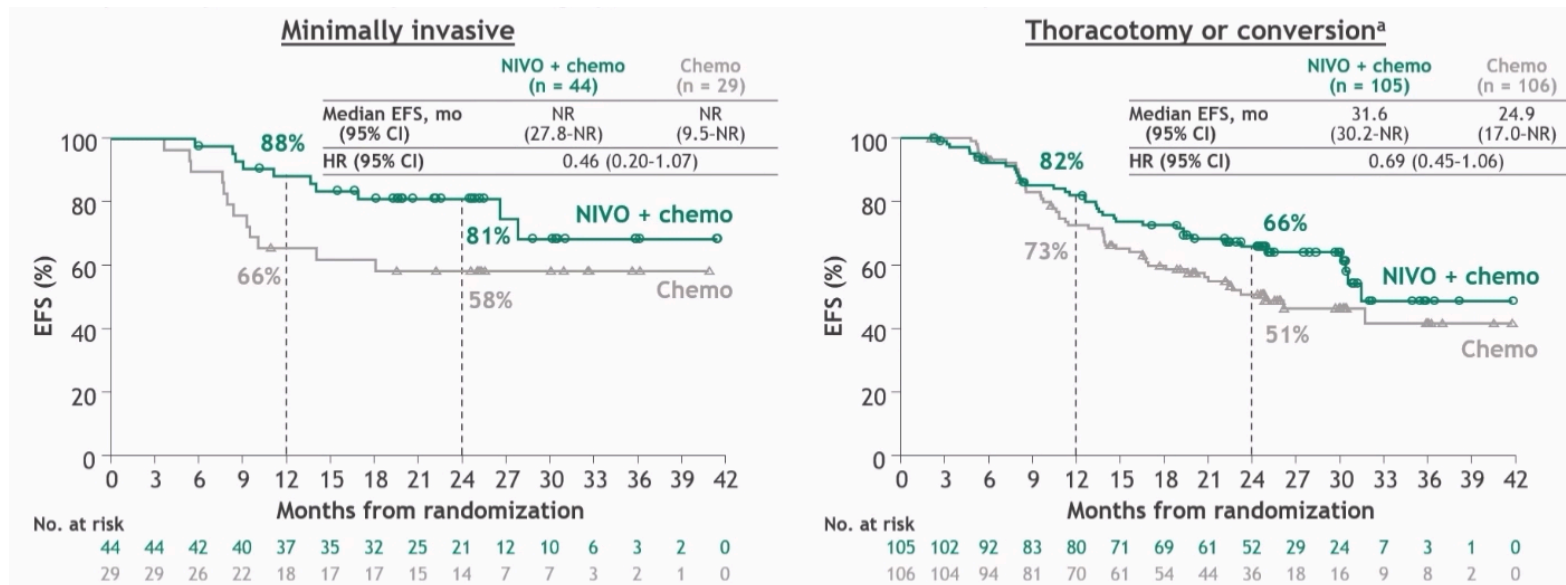




# Check mate 816 – Approche chirurgicale en fonction du stade initial



# Check mate 816 – Survie sans évènement en fonction de l'approche chirurgicale



David Jones  
EACTS annual meeting  
2022

Taux de pCR	Voie d'abord	Chimio + Nivo	Chimio
	Chirurgie minimally invasive	32%	3%
	Thoracotomie	30%	4%
	Conversion	18%	0%

# Intérêt du RATS?

Outcomes	Median (IQR) or n (%)
R0 resection	44 (100)
Incidence of surgical delay	0
Extent of resection	
Lobectomy	39 (88.6)
Sleeve lobectomy	2 (4.5)
Bilobectomy	2 (4.5)
Pneumonectomy	1 (2.3)
Surgical time (min)	191 (150-235)
Estimated blood loss (mL)	100 (50-150)
Conversion to thoracotomy	2 (4.5)
Intraoperative transfusion	3 (6.8)
Re-surgery	0
Surgical complications	5 (11.4)
Air leak	3 (6.8)
Chylothorax	2 (4.5)
Surgical site infection	1 (2.3)
Postoperative length of stay (days)	6.5 (5-8)
30-day mortality	0
90-day mortality	0

## Robotic-assisted thoracic surgery following neoadjuvant chemoimmunotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: A real-world prospective cohort study

Yang Gao<sup>1,2,3,4†</sup>, Juan Jiang<sup>4,5,6,7†</sup>, Desheng Xiao<sup>8</sup>, Yanwu Zhou<sup>1</sup>, Yufan Chen<sup>1</sup>, Huaping Yang<sup>4,5,6,7</sup>, Lijing Wang<sup>9,10</sup>, Jun Zeng<sup>1</sup>, Baimei He<sup>9,10</sup>, Ruoxi He<sup>4,5,6,7</sup>, Min Li<sup>4,5,6,7,10\*</sup> and Zhaoqian Liu<sup>2,10\*</sup>

 **frontiers** | Frontiers in [Oncology](#)

PUBLISHED 04 August 2022

# Induction par RT stéréotaxique + IO



Lancet Oncol 2021; 22: 824-35

Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial

- RT stéréotaxique agit comme « amorçage » ou « immunomodulateur » afin de potentialiser l'effet de l'immunothérapie lorsqu'ils sont utilisés en combinaison
- 30pts/bras; 70% stade II/III; 20% mutés *EGFR*; MPR comme endpoint 1<sup>aire</sup>
- RT stéréo (8Gy X 3) → 2 doses de Durvalumab → chirurgie (délai médian de 2 semaines après la dernière dose de Durva)
- 87% de patients opérés dans les 2 groupes
- 60% (Durva) vs 57% (RT + Durva) de résections réalisées par voie mini-invasive, pneumonectomie dans 13% (Durva) et 17% (RT + Durva) des cas , Résection R0 : 88% (Durva) vs 96% (RT+Durva)

# Induction par RT stéréotaxique + IO



*Lancet Oncol* 2021; 22: 824-35

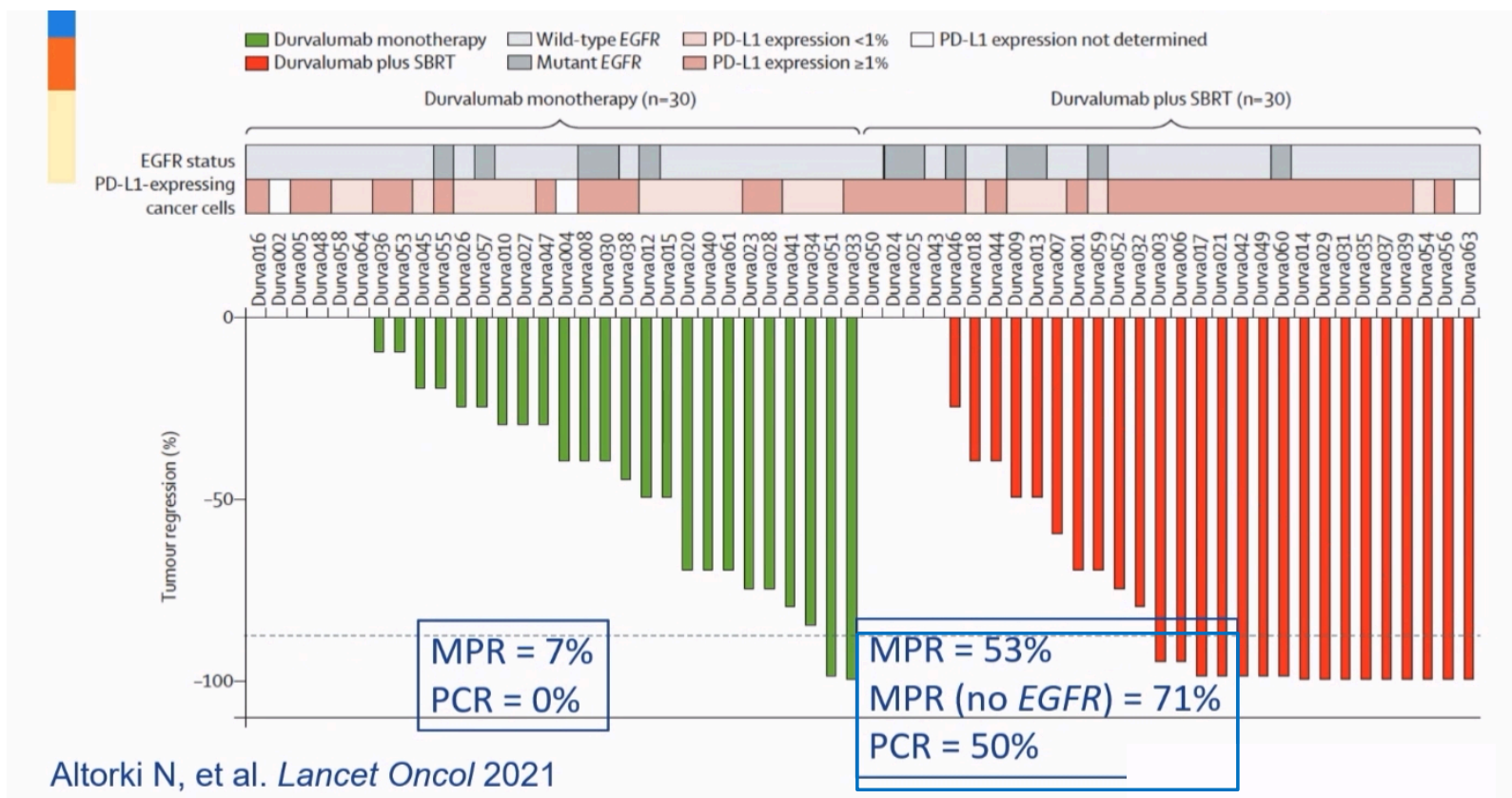
Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial

- Conclusions:

Meilleur tolérance, meilleure compliance, toxicité semble acceptable

Moins de délai pour la chirurgie ( 5 semaines vs 12-16 semaines avec chimio ± immuno)

# Induction par RT stéréotaxique + IO





# Conclusions

David Jones (Memorial Sloan Kettering Cancer Center - NYC)

- Délai idéal de 3 à 4 semaines entre le dernier cycle et la chirurgie – voire plus si besoin, pour s’assurer que le patient soit “fit” pour la chirurgie
- La réponse radiologique ne doit pas influencer la décision de réaliser ou pas la chirurgie
- Réaliser des EFRs post-induction
- Débuter en thoracoscopie dans tous les cas, même si une thoracotomie est planifiée (progression!)
- Résection sous VATS ou RATS est possible dans 50-60% des cas, en fonction du stade T, de la localisation, de l’envahissement de l’AP,...

David Jones (Memorial Sloan Kettering Cancer Center - NYC)

- Les adénopathies “bulky” (volumineuses) ne sont pas toujours d’origine cancéreuse; “nodal immune flare” en réponse à l’IO
- Curage ganglionnaire complet recommandé
- Pas de couverture systématique du moignon bronchique
- Les chirurgies post-IO ne sont pas nécessairement plus challenging que les chirurgies post-chimio ( $\pm$  RT)
  - NIF peut rendre la chirurgie très difficile
  - Utilisation libérale de l’analyse extemporanée – avant de prendre la décision d’une résection plus extensive
- Impossible de prédire quel cas sera difficile ou « standard »