



Staging des CBNPC opérables

Pr Vincent JOUNIEAUX
Service de Pneumologie & Soins continus respiratoires
CHU Amiens-Picardie

Liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt personnel en rapport avec la communication

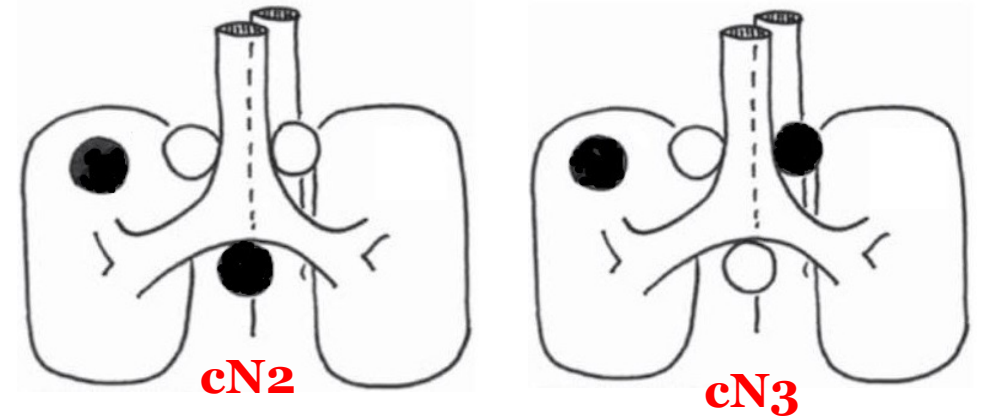
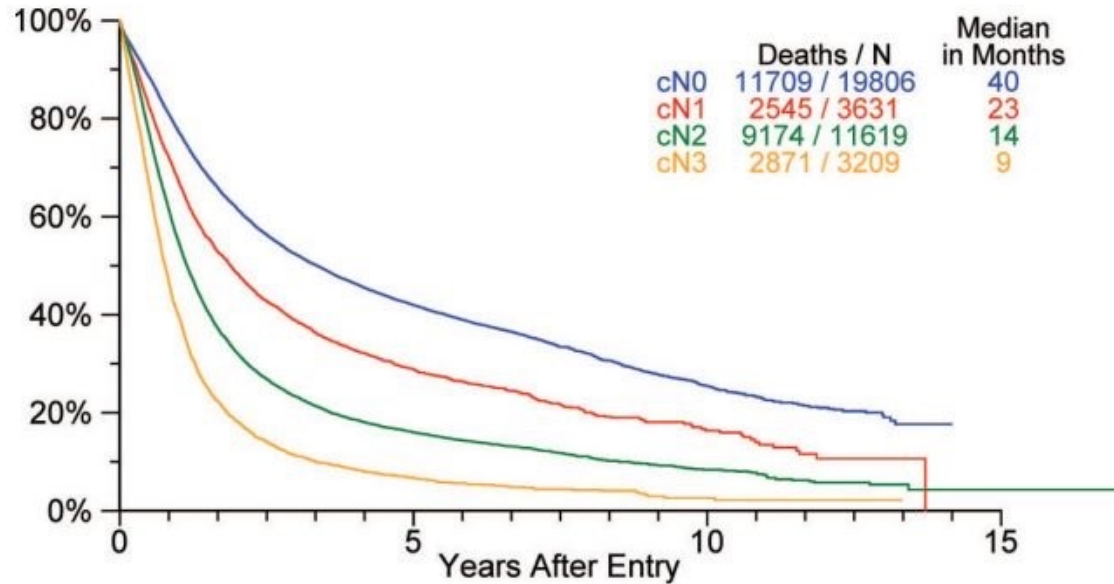


Plan

- Importance du N
- Guidelines actuels
 - Limites
- Nouveaux traitements néo-adjuvants
 - Intérêt d'un meilleur staging cN
 - ***Rôle du Pneumologue***
- Nouveaux traitements adjuvants
 - Intérêt d'un meilleur staging pN
 - ***Rôle du Chirurgien thoracique***
- Conclusions



Pronostic des CBNPC cNo-N3



	1 Yr	5 Yrs		HR	P
cN0	77%	42%			
cN1	67%	29%	vs cN0:	1.44	<.0001
cN2	55%	16%	vs cN1:	1.49	<.0001
cN3	40%	7%	vs cN2:	1.54	<.0001

↓ significative pronostic si cNo→cN3

Rusch et al. J Thorac Oncol. 2007;2: 603–612.

Survival by cN for all cM0 patients.



CBNPC cN2-N3

Annema et al. JAMA, 2010, 304 : 2245-2252

November 24, 2010

EBUS/EUS vs Médiastinoscopie Première étude prospective randomisée contrôlée



Adobe Stock | #82364096



VALIDATED

	Médiastinoscopie	EUS+EBUS puis médiastinoscopie	EUS+EBUS sans médiastinoscopie
Sensibilité	79%	94%	85%
VPN	86%	93%	85%

P=0,02



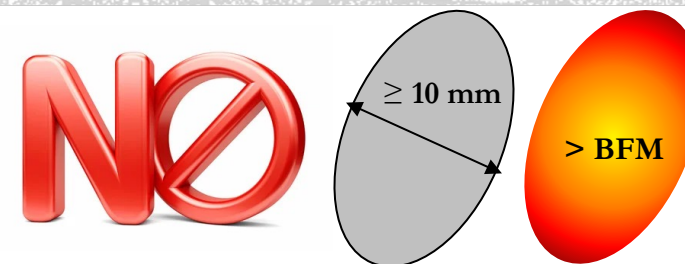
Suppression de
l'étape par la
médiastinoscopie



Guidelines



2013 American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013 ; 143(5 Supl):e211S-e250S.



2015 European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)

**CBNPC opérables cNo-N3 :
toujours staging ganglionnaire**

SAUF

**Chirurgie d'emblée, sans staging
ganglionnaire si :**

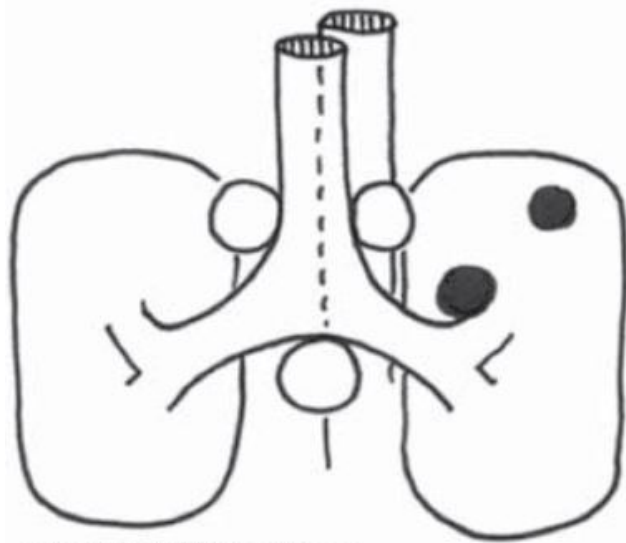
- Tumeur périphérique
- Tumeur < 3 cm
- cNo



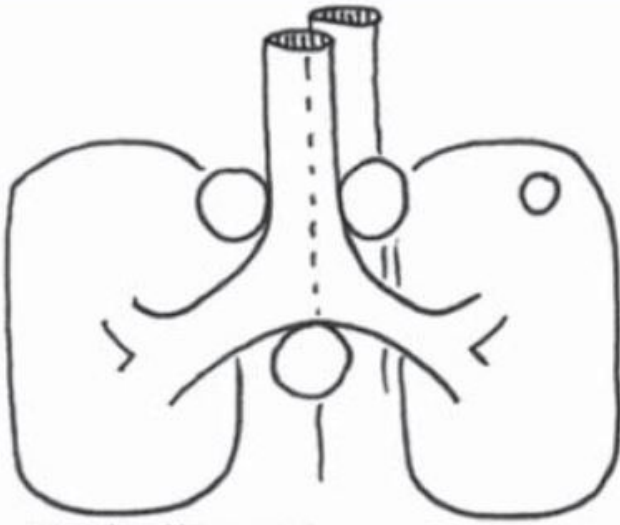
2015 European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)



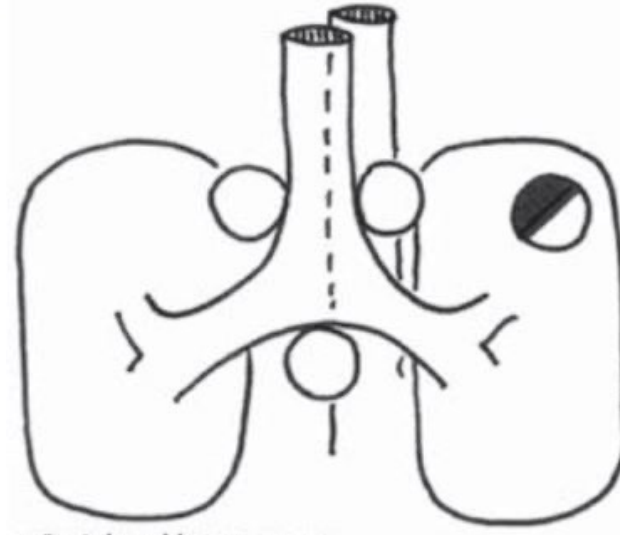
ERS
EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY
every breath counts



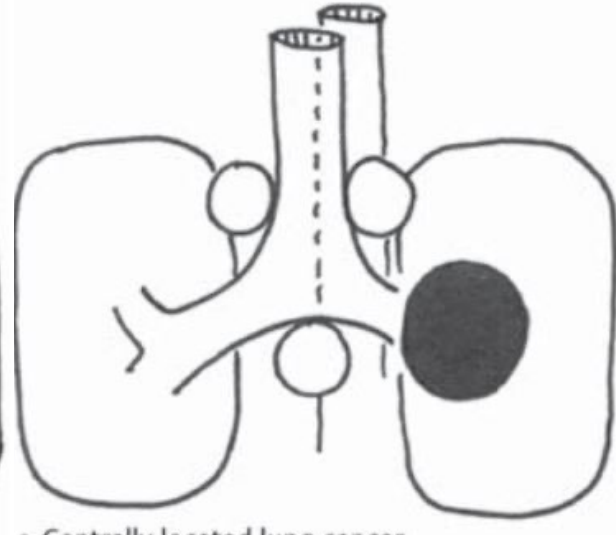
- Peripheral lung cancer
- Normal mediastinum
- Ipsilateral hilar node
- Tumor < 3 cm



- Peripheral lung cancer
- Normal mediastinum
- No FDG uptake in the tumor
- Tumor < 3cm



- Peripheral lung cancer
- Normal mediastinum
- With or without FDG uptake in the tumor
- Tumor $\geq$ 3 cm



- Centrally located lung cancer
- Normal mediastinum

6-30% N2/N3



CBNPC AVEC HAUT RISQUE DE N2/N3 occultes



Guidelines

- ACCP & ESTS suggèrent un staging médiastinal systématique (sauf pour le CBNPC < 3 cm) :
 - ACCP : EBUS/EUS en première intention
 - ESTS : choix entre EBUS/EUS – Médiastinoscopie – VAMLA/TEMLA : fonction de l'expertise locale

Silvestri GA et al. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013, 143 (Suppl. 5), e211S–e250S.

Lardinois D et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in nonsmall cell lung cancer. Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. 2006, 30, 787–792.

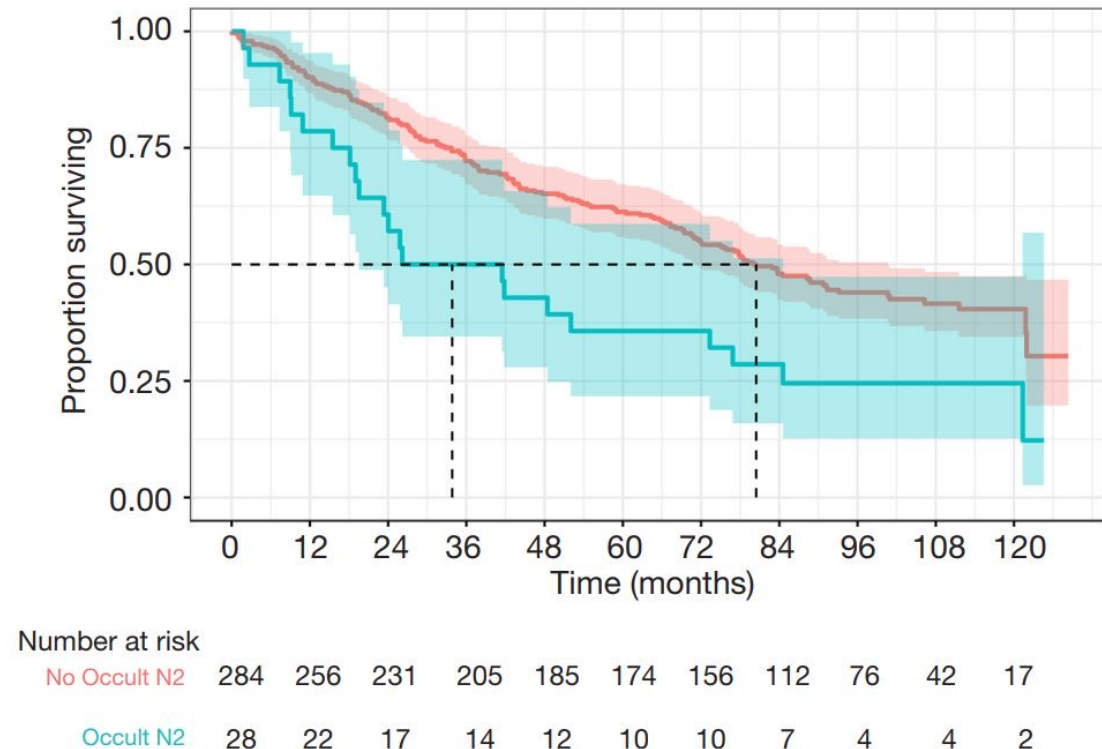
- Pas de données robustes sur :
 - ✓ Fréquence réelle des pN1/N2 occultes
 - ✓ Impact pronostique des pN1/N2 occultes
 - ✓ Facteurs prédictifs d'un envahissement ganglionnaire pN1/N2



Pronostic pN2 occultes (*unsuspected pN2*)

*Kirmanian BH et al. J Thorac Dis
2018;10(8):4806-4811.*

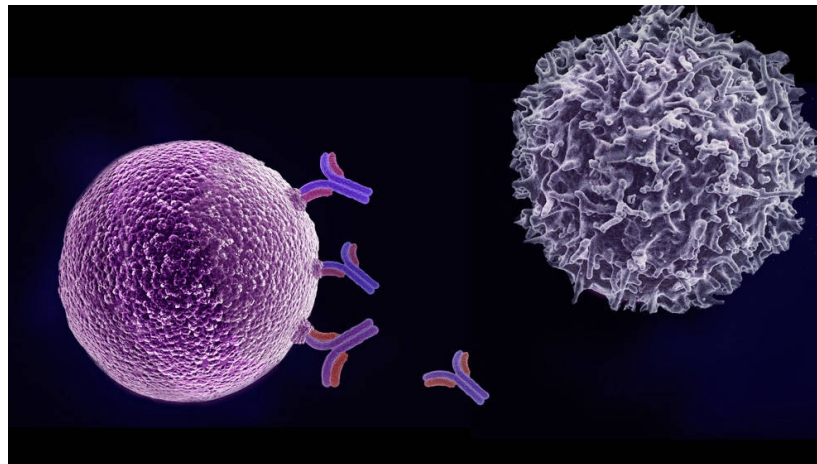
- 312 patients opérés après staging comprenant TDM (>10mm), Pet (SUVmax > 2), EBUS ± EUS, staging médiastinal chirurgical
- pN2 occultes : 28 patients (**9%**)
 - pN2a occultes : 71,4%
 - pN2b occultes : 28,6%
- ↓ significative médiane de survie chez les patients pN2 occultes versus patients sans pN2 occultes : 33,8 mois vs. 80,5 mois, $p=0.0044$



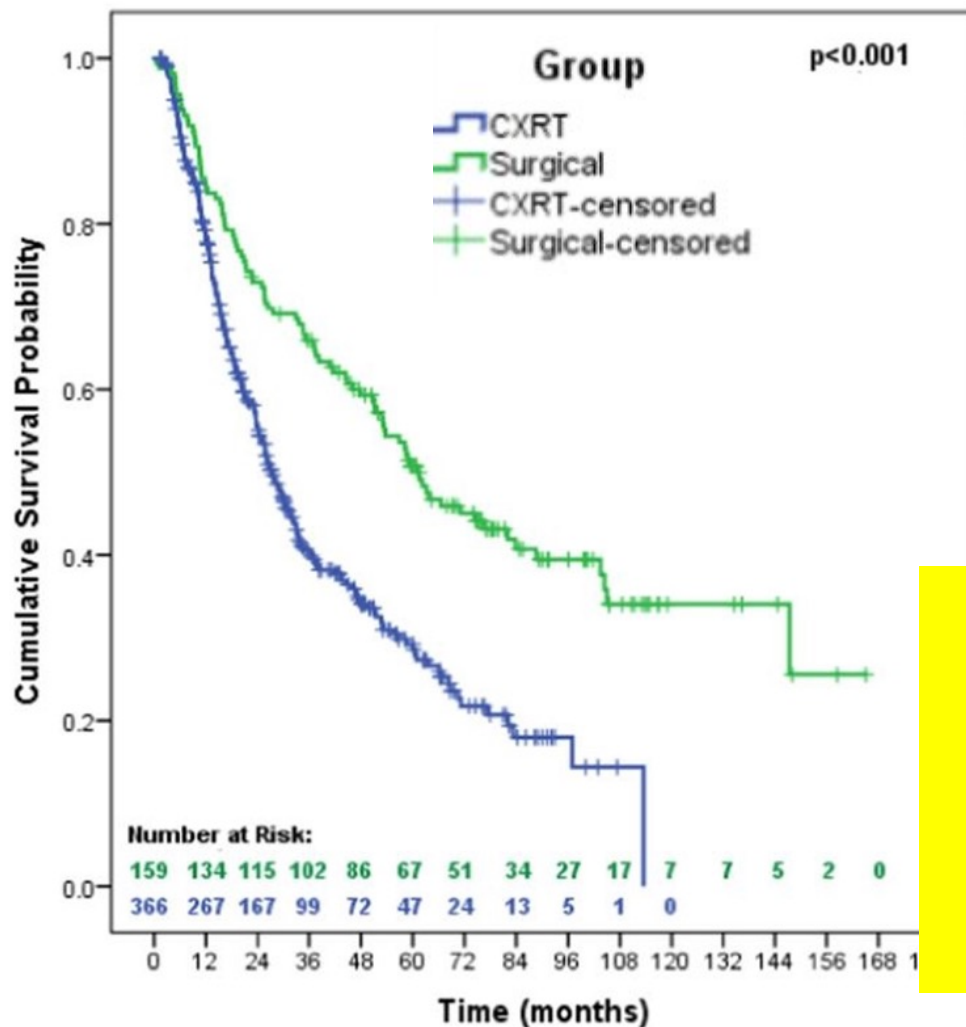
Explosion attendue des nouveaux traitements néo-adjuvants → meilleur staging cN



Staging cN & traitements néo-adjuvants



Pertinence clinique ?



CBNPC cN2 (stade IIIA)

- 366 association radiochimiothérapie
 - 159 chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie (58,5% downstaging)
 - Lobectomie : 82,4%
 - Pneumonectomie : 11,9%
 - Segmentectomie : 5,7%
- + traitement adjuvant : 51,6%

Rajaram R et al.

Clinical Lung Cancer. 2020;21(4), e294-301

CBNPC cN2 opérés après traitement néo-adjuvant : meilleure survie globale de la littérature = 50,8% à 5 ans

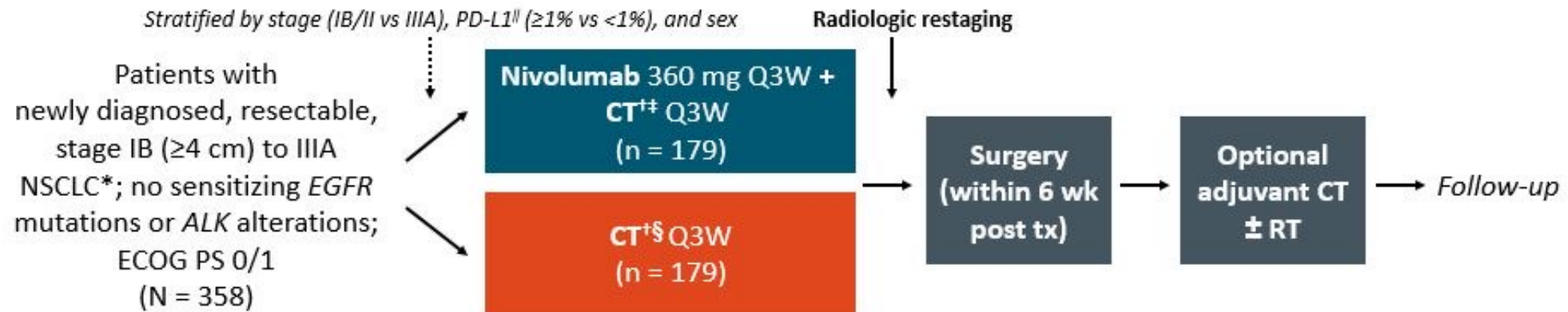
Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer

P.M. Forde, J. Spicer, S. Lu, M. Provencio, T. Mitsudomi, M.M. Awad, E. Felip, S.R. Broderick, J.R. Brahmer, S.J. Swanson, K. Kerr, C. Wang, T.-E. Ciuleanu, G.B. Saylor, F. Tanaka, H. Ito, K.-N. Chen, M. Liberman, E.E. Vokes, J.M. Taube, C. Dorange, J. Cai, J. Fiore, A. Jarkowski, D. Balli, M. Sausen, D. Pandya, C.Y. Calvet, and N. Girard, for the CheckMate 816 Investigators*

Nivolumab (anti-PD1)
N Engl J Med 2022;386:1973-85.

CheckMate 816: Neoadjuvant Nivolumab + Platinum Chemotherapy for Resectable Stage IB-IIIA NSCLC

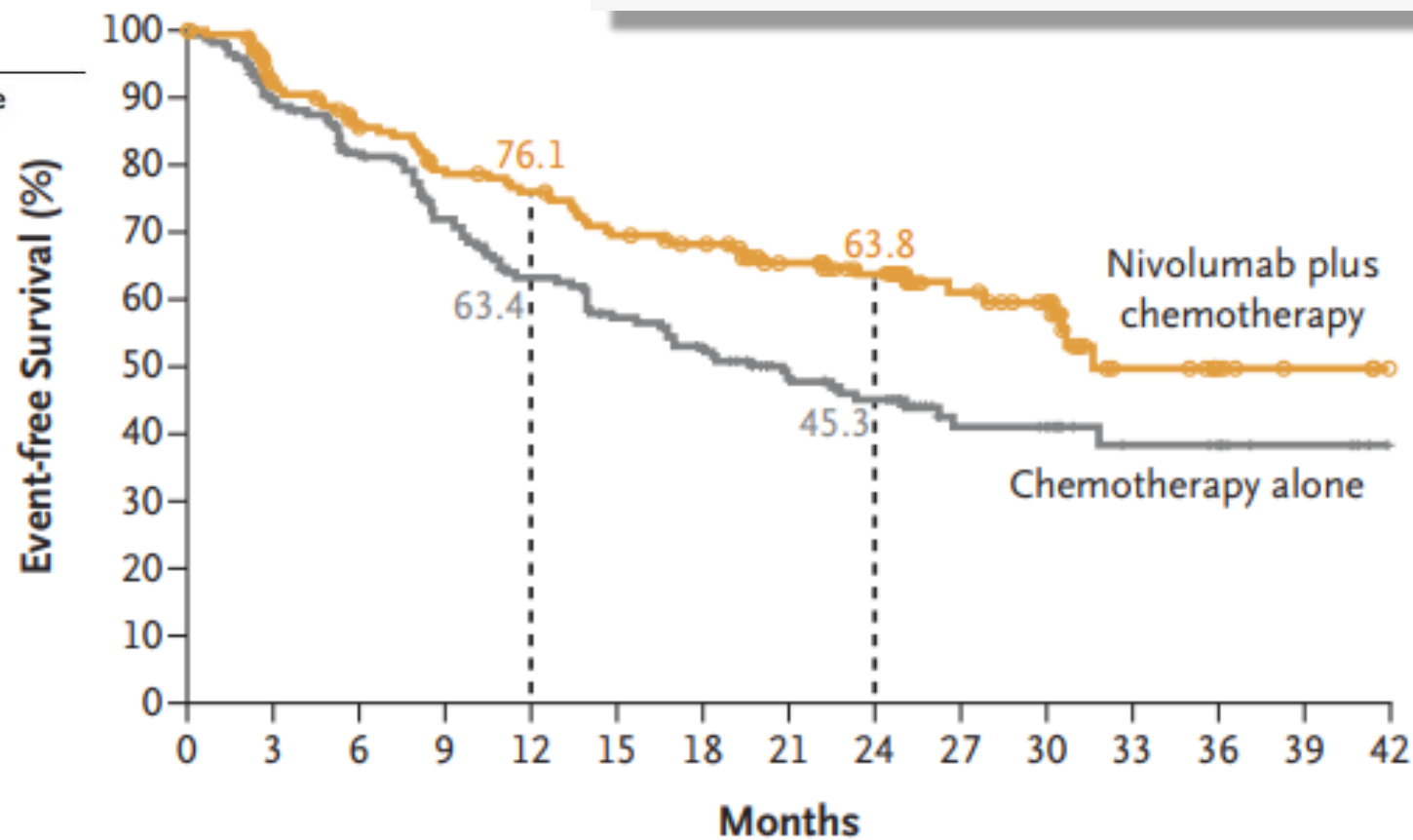
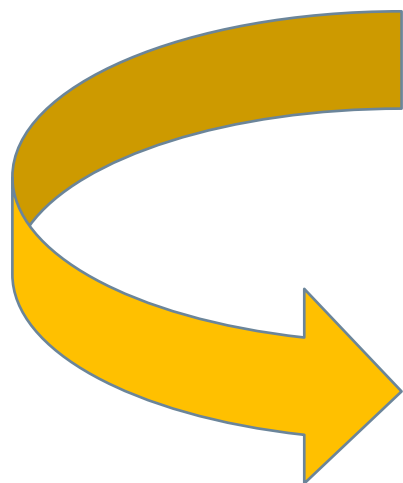
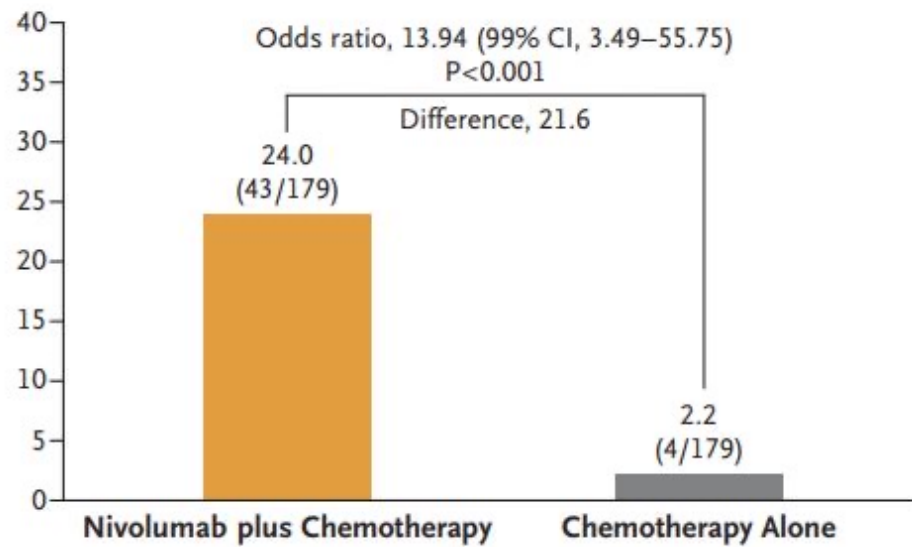
- Randomized, open-label phase III trial (data cutoff: September 16, 2020; min f/u: 7.6 mo)



*By TNM 7th edition. †3 cycles. ‡NSQ: cisplatin/pemetrexed or carboplatin/paclitaxel; SQ: cisplatin/gemcitabine or carboplatin/paclitaxel. §NSQ: cisplatin/pemetrexed; SQ: cisplatin/vinorelbine, cisplatin/docetaxel, cisplatin/gemcitabine; both: carboplatin/paclitaxel. ‖PD-L1 28-8 pharmDx IHC assay. Arm evaluating nivolumab (3 mg/kg for 3 cycles) + ipilimumab (1 mg/kg for 1 cycle) not shown.



Pathological Complete Response (%)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

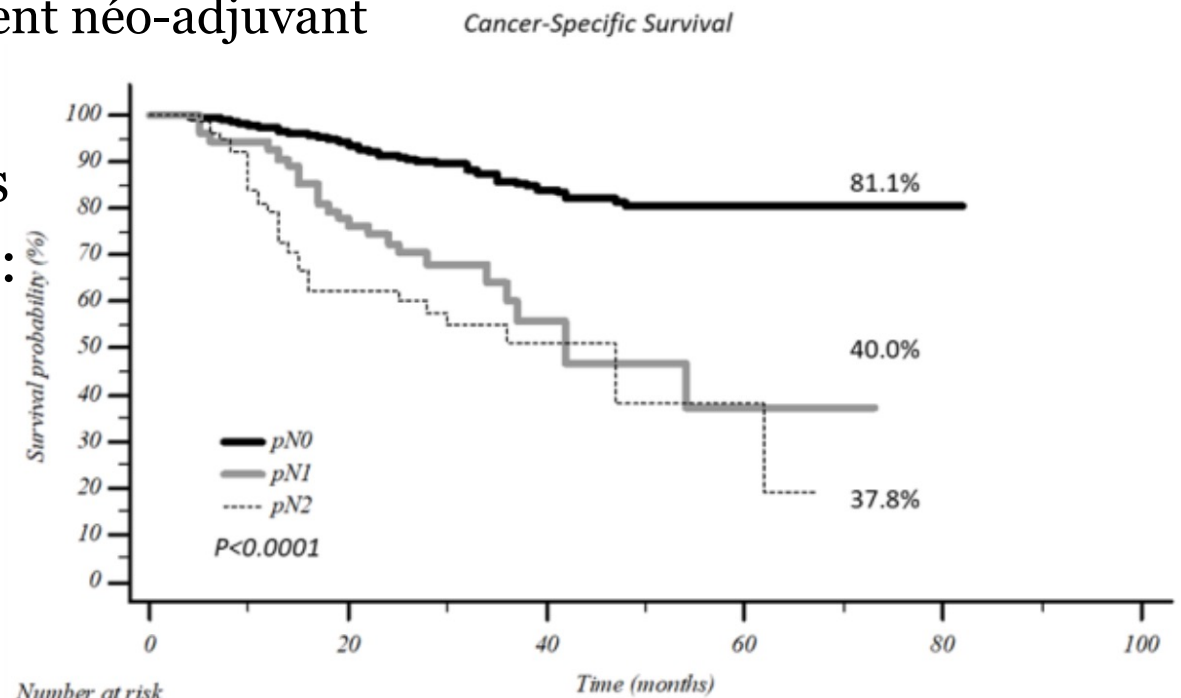


Lococo et al.

Lancet Oncol 2021; 22: 824–35

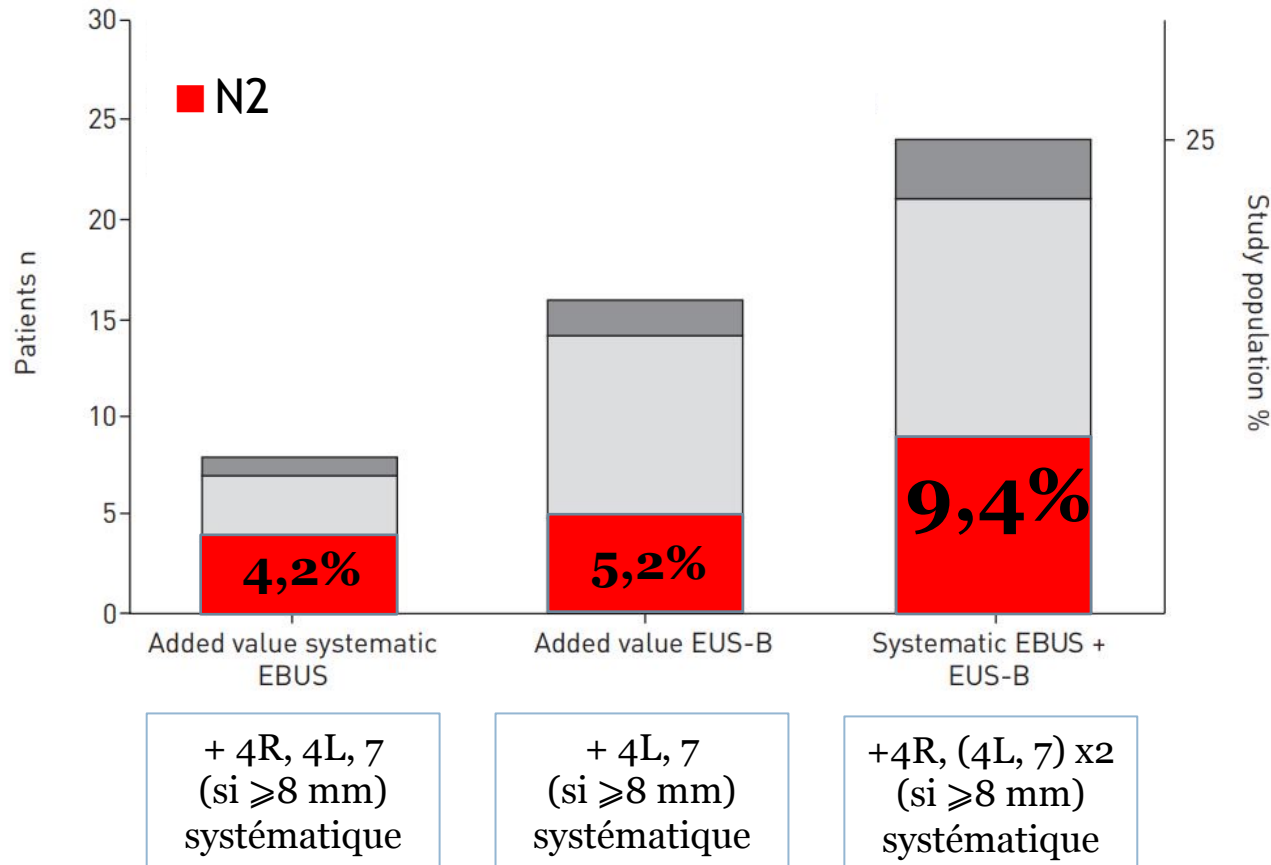
- *Étude prospective italienne*
- 1982 patients CBNPC opérables avec tumeur > 3 cm et cNo (TDM et PET)
- $13,7 \pm 8,3$ ganglions prélevés
 - **229 pN1 occultes (11,6%)**
 - **169 pN2 occultes (8,5%)**

1 patient /5 aurait pu bénéficier d'un traitement néo-adjuvant
- pN1 occultes : $2 \pm 1,3$ ganglions envahis
- pN2 occultes : $3 \pm 1,4$ ganglions envahis
- Facteurs prédictifs de pN1/N2 occultes :
 - Adénocarcinome
 - ≥ 5 cm
 - $SUV_{max} \geq 6$
 - ≥ 6 ganglions réséqués



Rentabilité : iN0/N1 → cN2

Score study. Crombag LMM et al. Eur Respir J. 2019 ; 53(2):1800800.



Staging échoendoscopique EBUS+EUS
→ exploration des aires ganglionnaires +
ponctions systématiques 4R, 4L et 7 et ADP
≥ 8 mm



Rentabilité : iNo/N1 → cN2

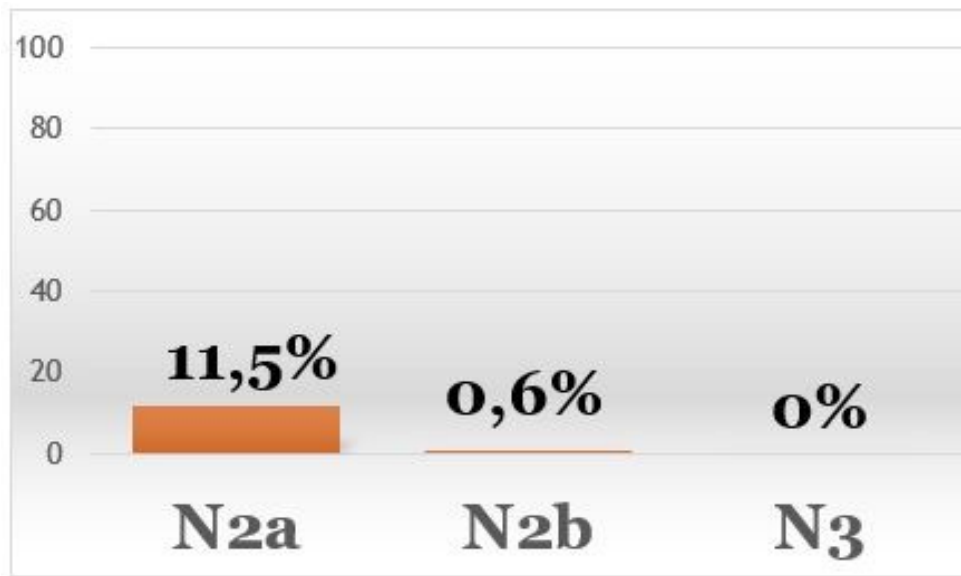
Serra P et al.

Lung Cancer (2020) 142 : 9–12

Prospectif

174 patients No-N1 au PetScan

EBUS : ADP médiastinale ≥ 5 mm



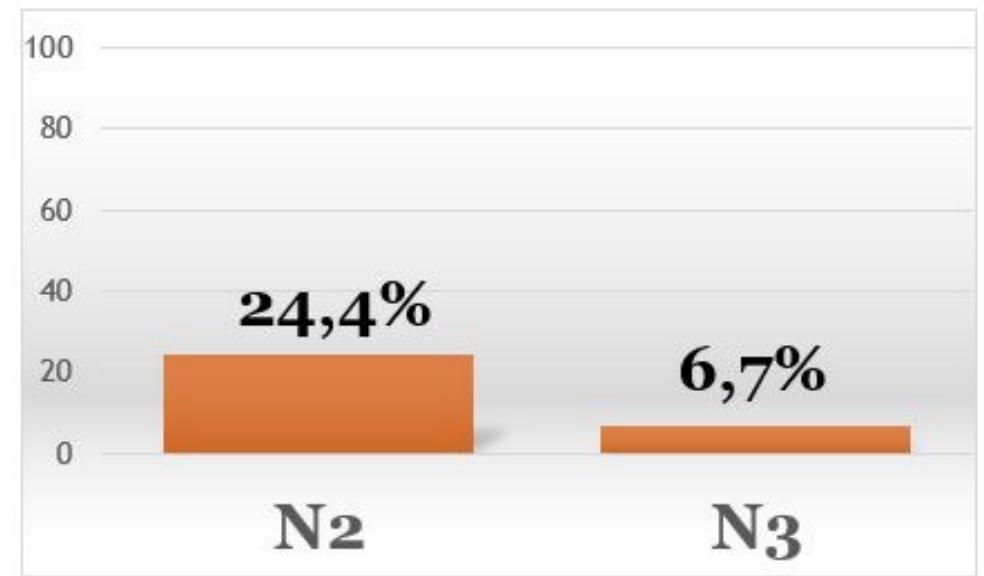
Cordovilla R. et al. Biomed Hub

2021;6:92–10

Prospectif

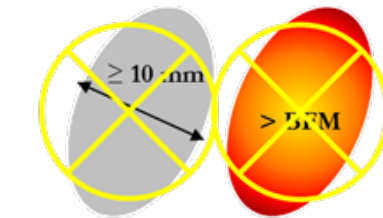
45 patients No-N1 au TDM/PetScan

EBUS+EUS : ADP médiastinale ≥ 5 mm



Staging optimal No en imagerie

- Scanner thoracique
- PET-Scan



Prévalence N2/N3 faible

▶ EBUS + EUS

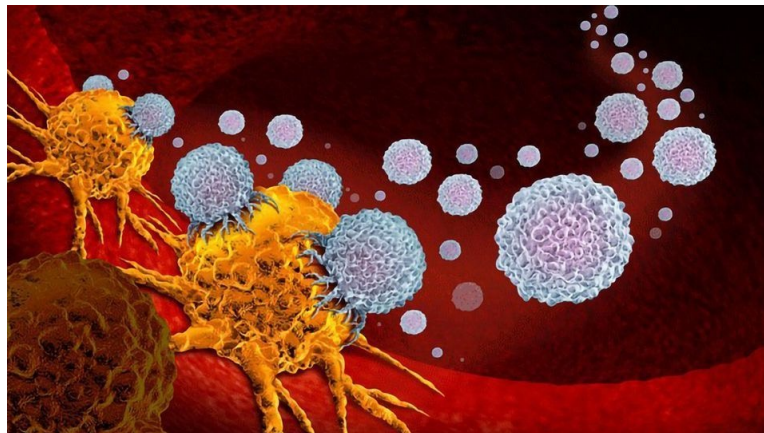
Si négatif

▶ STOP

Sauf tumeur périphérique N0 et < 3 cm :
Pas de staging



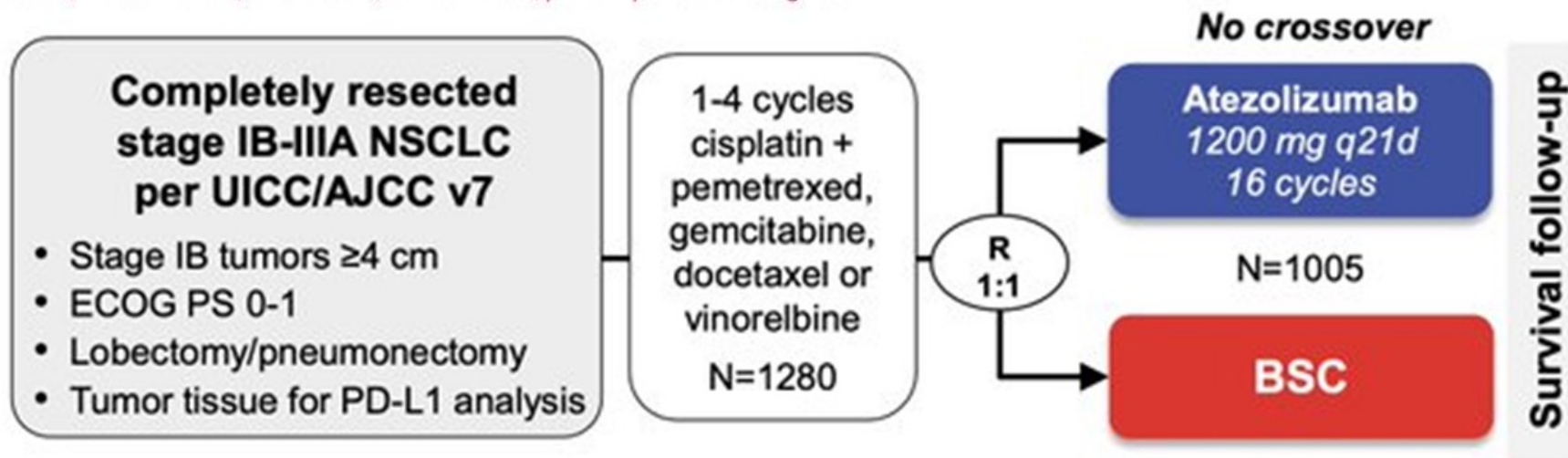
Staging pN & traitements adjuvants



Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial

*Atezolizumab (anti-PDL1)
Lancet 2021; 398: 1344–57*

Enriqueta Felip, Nasser Altorki, Caicun Zhou, Tibor Csösz, Ihor Vynnychenko, Oleksandr Goloborodko, Alexander Luft, Andrey Akopov, Alex Martinez-Marti, Hirotsugu Kenmotsu, Yuh-Min Chen, Antonio Chella, Shunichi Sugawara, David Voong, Fan Wu, Jing Yi, Yu Deng, Mark McClelland, Elizabeth Bennett, Barbara Gitlitz, Heather Wakelee, for the IMpower010 Investigators*



Stratification factors

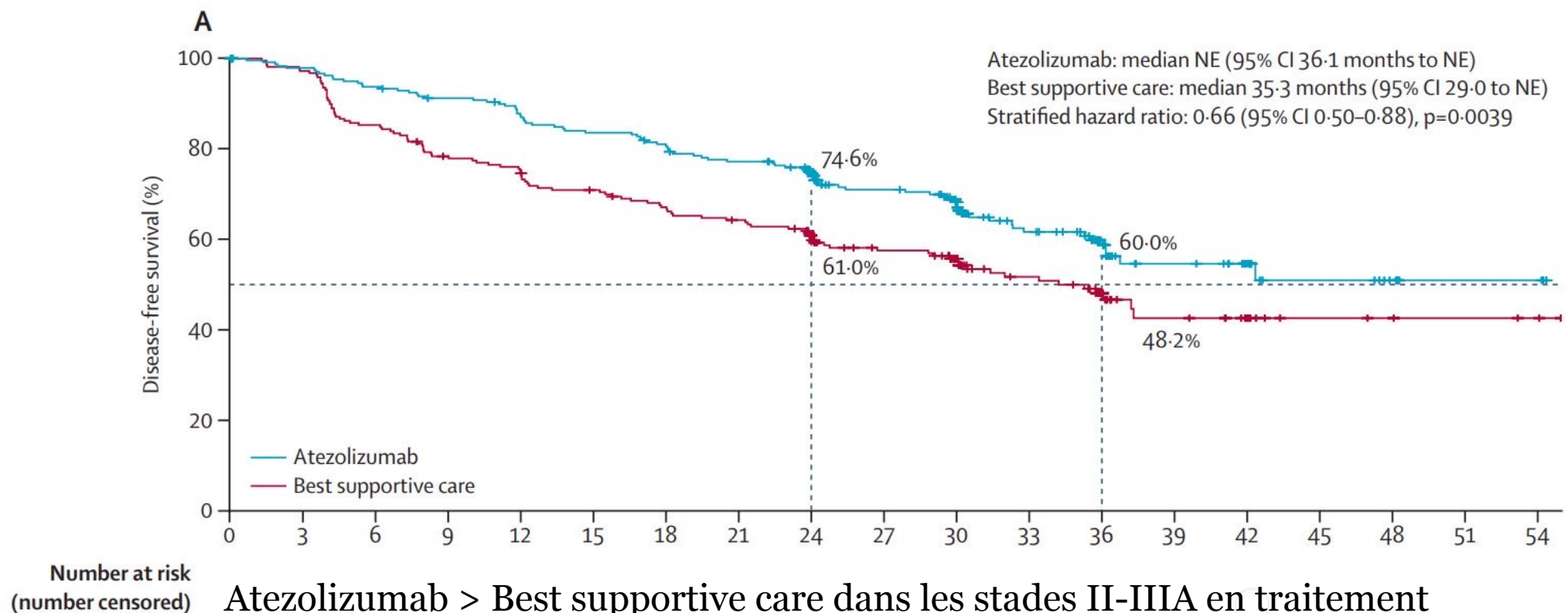
- Male vs female
- Stage (IB vs II vs IIIA)
- Histology
- PD-L1 tumor expression status^a: TC2/3 and any IC vs TC0/1 and IC2/3 vs TC0/1 and IC0/1

Primary endpoints

- Investigator-assessed DFS tested hierarchically:
 1. PD-L1 TC ≥1% (SP263) stage II-IIIA population
 2. All-randomized stage II-IIIA population
 3. ITT (all-randomized stage IB-IIIA) population



Survie sans progression à 3 ans : 60% versus 48,2%



Atezolizumab > Best supportive care dans les stades II-IIIA en traitement adjuvant d'une chirurgie carcinologique

Bénéfices observés essentiellement en cas d'expression PD-L1 $\geq 1\%$

Felip E et al. Lancet 2021; 398 : 1344-1357

Accepté par la FDA en octobre 2021 et par EMA en avril 2022



Sites et nombre optimal de ganglions à prélever chirurgicalement ?

2013 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines :

- Précise le nombre de ganglions à prélever (cancers gastro-intestinaux, cancers du sein...)
- PAS pour le staging ganglionnaire chirurgical des CBNPC
- **Seules les aires médiastinales à prélever sont précisées :**
- CBPNC droit : 10R, 2R, 4R, 7, 8 et 9
- CBPNC gauche : 10L, 4L, 5, 6, 7, 8 et 9

NCCN clinical practice guidelines in oncology: Nonsmall cell lung cancer, V.2.2013.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf



Staging chirurgical ou stagings chirurgicaux ?

Pas de consensus sur l'évaluation ganglionnaire chirurgicale

- Curage médiastinal étendu :
 - Stations 2R, 4R, 7, 8, 9 et 10R pour les résections droites
 - Stations 5, 6, 7, 8, 9, et 10L pour les résections gauches

Recommendation IASLC 2020

- Curage médiastinal standard
 - minimum 2R, 4R, 7 et 10R
 - Minimum 5,6,7 et 10L

- Curage médiastinal incomplet
 - Picking mediastinal
 - Autres...

Ray MA et al.
J Thorac Oncol. 2020
Oct; 15(10): 1670–1681.

18%

6%

75%

Sur 1942 patients T1 or
T2, N0 ou non-hilar N1, M0



ISMAIL et al.

J Thorac Dis 2018;10(Suppl 31):S3648-S3654

- Etude prospective
- 136 patients CBNPC opérés après TDM+PET+EBUS
- Curage médiastinal étendu :
 - 10 et 11
 - Stations 2R, 4R, 7, 8, 9 et 10R pour les résections droites
 - Stations 5, 6, 7, 8, 9, et 10L pour les résections gauches
 - Upstaging No→N1 : **7,4%**
 - Upstaging N1→N2 : **2,2%**
9,6%
- **Staging ganglionnaire optimal = 18 ganglions prélevés**
 - 7 au niveau hilaire
 - 11 au niveau médiastinal

Journal of Thoracic Disease, Vol 10, Suppl 31 November 2018

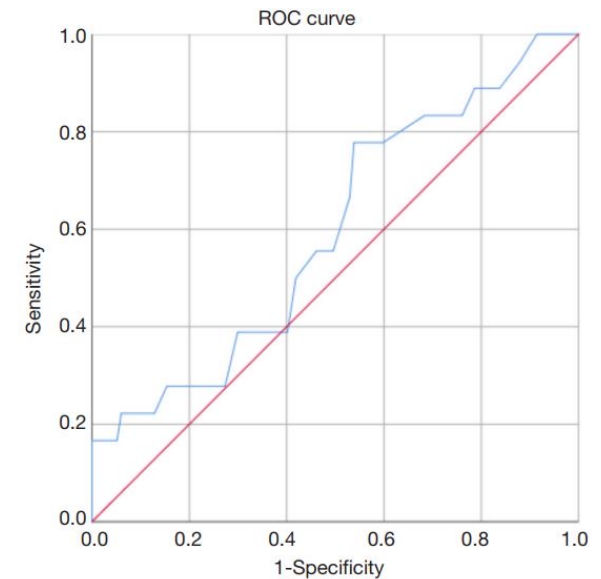


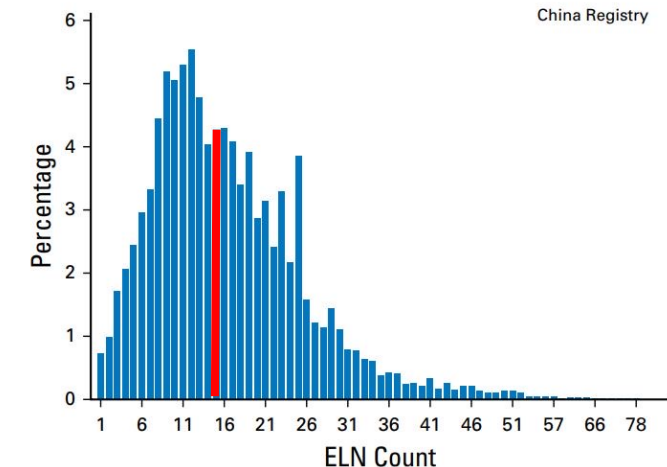
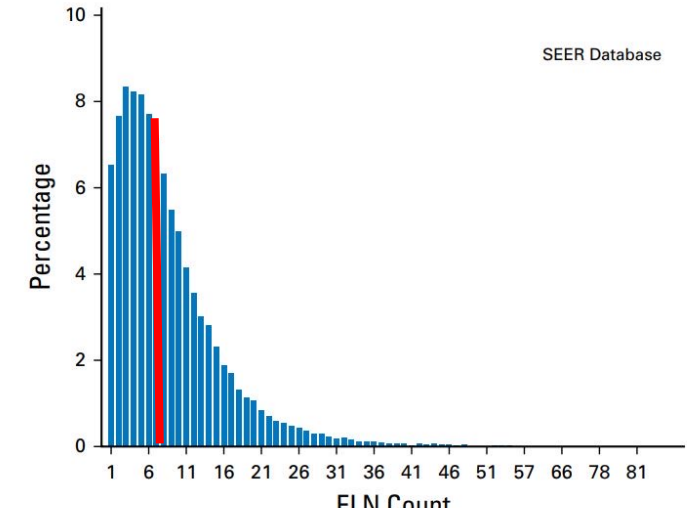
Figure 1 ROC Curve of the impact of total number of lymph nodes removed on upstaging (AUC-ROC: 0.595).



Nombre de ganglions à réséquer pour un pN optimal

Liang et al. *J Clin Oncol.* 2017, 35:1162-1170.

- CBNPC stades I-IIIa opérés entre 2001 et 2008
- 38 806 patients issus de la base de données USA (SEER)
- 5 706 patients issus du registre chinois
- Nombre médian de ganglions retirés USA, N=7 versus Chine, N=15 ($p < 0,001$)
- No et N1/N2 : corrélation entre nombre médian de ganglions retirés et la survie globale ($p < 0,001$)
- Après éliminations des facteurs confondants, le seuil de **16 ganglions** prélevés est retenu pour affirmer le caractère pNo, avec impact significatif sur la survie globale ($p < 0,001$)



Conclusions

Intérêt d'un staging médiastinal initial exhaustif

- **Indications de traitement néoadjuvant**

- EBUS±EUS pour meilleur cN (sans confirmation par médiastinoscopie en cas de négativité car prévalence N2 faible)

- **Indications de traitement adjuvant**

- Aires médiastinales à prélever systématiquement

- 16 à 18 ganglions

- en per-opératoire pour un meilleur pN



Merci pour votre attention

*et à toute l'équipe de
Pneumologie
du CHU Amiens-Picardie :*

Claire Andréjak
Damien Basille
Mélanie Drucbert
Géraldine François
Brahim Larbani
Pauline Leriche
Isabelle Mayeux
Elisabeth Popin
Claire Poulet
Lola Soriot
Emeric Thiesset
Bénédicte Toubanc

