

Surveillance des CBNPC stades I à IIIA après traitement Revue de littérature

Isabelle MONNET
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil



But de la surveillance

« Idealistic desire to keep the patient cancer- free »

- Dépister les toxicités du traitement et suivre les comorbidités
- Dépister une rechute
- Dépister un deuxième cancer

But de la surveillance

Causes of death in long-term survivors of non-small cell lung cancer: A regional Surveillance, Epidemiology, and End Results study

Amaraja A. Kanitkar, Ann G. Schwartz¹, Julie George¹, Ayman O. Soubani

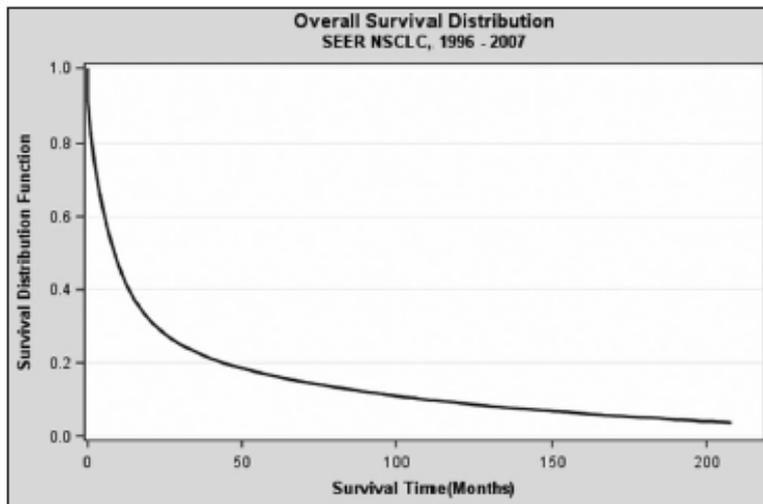


Figure 1: Survival curve for non-small cell lung cancer patients in Surveillance, Epidemiology, and End Results Detroit database from years 1996 to 2007

23 059 patients entre 1996 et 2007
3789 survivants > 5 ans

Table 3: Primary causes of death in long-term survivors of non-small cell lung cancer in Surveillance, Epidemiology, and End Results population in Detroit area from 1996 to 2007

Primary causes of death	n (%)
Lung cancer	839 (44.2)
All other cause of death	1058 (55.8)
COPD	202 (11)
Other lung conditions	68 (4)
Cardiovascular	299 (16)
Other malignancies	145 (8)
Other causes	241 (13)
State DC not available	103 (5)

COPD=Chronic obstructive pulmonary diseases, DC=Death certificate

Récidives après chirurgie

- Risque de récidives:
 - 6 à 10% par personne par an les 4 premières années, puis diminution à 2%
- Causes:
 - Biologie tumorale agressive
 - Maladie métastatique non diagnostiquée au moment de la chirurgie
 - Résection infralobaire ou insuffisante
- Récidives asymptomatiques de meilleur pronostic mais
 - Lead time bias

A surveillance method-oriented detection of post-operative spatial-temporal recurrence for non-small cell lung cancer

Jun-Jie Xi[#], Jia-Cheng Yin[#], Lin Wang, Chun-Lai Lu, Qun Wang, Wei Jiang

- 2486 patients stade I-IIIa opérés entre 2005 et 2012
- Étude rétrospective



JOURNAL of
THORACIC
DISEASE

Table 1 Follow-up regimen of the study population

Surveillance period	Frequency	Monitoring items
1 st year	Every 3 months	H&P, non-contrast-enhanced chest CT and color ultrasound of the abdomen and neck
2 nd year	Every 6 months	Vide supra
3 rd year and later	Annually	Vide supra

- Suivi moyen 50 mois
- Rechute chez 852 patients (34%)
 - 400 patients: récurrence thoracique
 - 177 patients: récurrence encéphale
 - 117 patients: récurrence osseuse
 - 71 patients: récurrence abdominale
- 78% des récurrences dans les 3 premières années

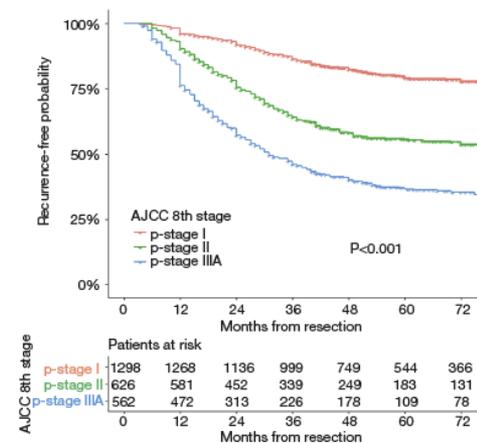


Figure 1 Recurrence-free probability curves of pathological stage I, II and IIIA.

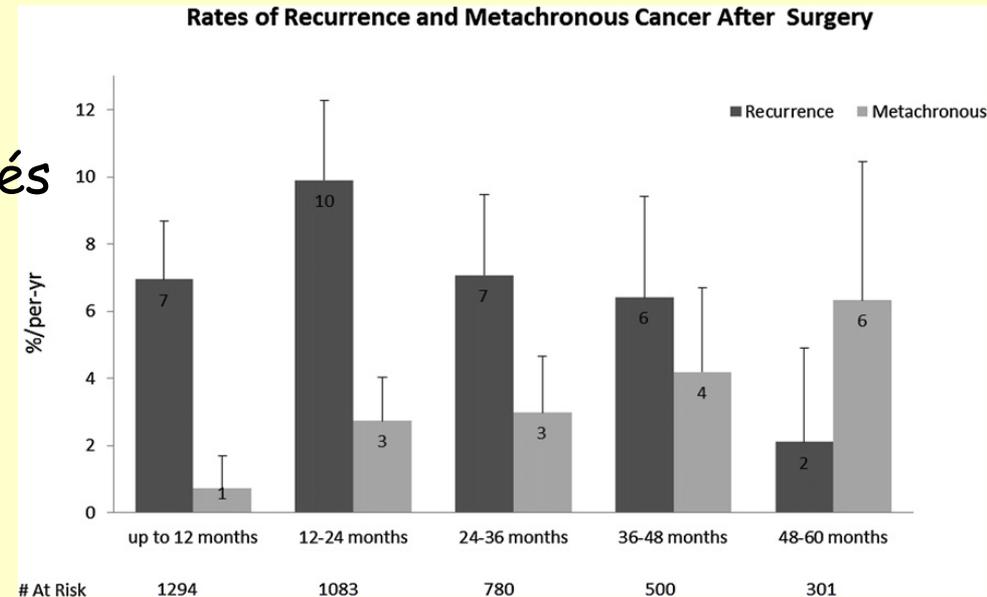
2^{ème} cancer après chirurgie sur-risque et possibilité de survie?

- Justifie un dépistage annuel type NLST?
 - Risque NLST: 0,6% par personne-année
 - Risque additif après chirurgie curatrice d'un CBNPC 1 à 2%/an
 - Risque médian à 10 ans 8,36% (0,56-14,3)
- Un diagnostic précoce permet un traitement local qui peut améliorer la survie:
 - 75 à 81% des cas accessibles à chirurgie ou RT (le plus souvent diagnostiqués par un scanner annuel)
 - survie à 5 ans de 20 à 65% de après chirurgie
- Aussi cost effective que NLST?

Ripley Ann Thorac Surg 2014, Hamaji J Thorac Cardiovasc Surg 2013, Black NEJM 2015, Hanna Transl Lung Cancer Res 2015, Loukeri Clin Lung Cancer 2015

Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance

1294 patients « early stage » opérés
 Follow-up médian: 35 mois
 Rechutes: 20%
 2^{ème} cancer: 7%



Sur les 4 premières années après chirurgie:

- risque de rechute: 6 à 10 % par personne-année, puis 2%
- risque de 2^{ème} cancer: 3 à 6% par personne-année, sans diminution

Risque de 2^{ème} cancer

étude de surveillance postop par MnDCT

- 271 patients
- 30 patients (11,1%) développent 37 2^{ème} cancer sur une période de 84,7 mois (15,9-147,6)
 - 15/37 (40,5%) synchrones
 - 22/37 (59,5%) métachrones
- Survie à 5 ans: 73%

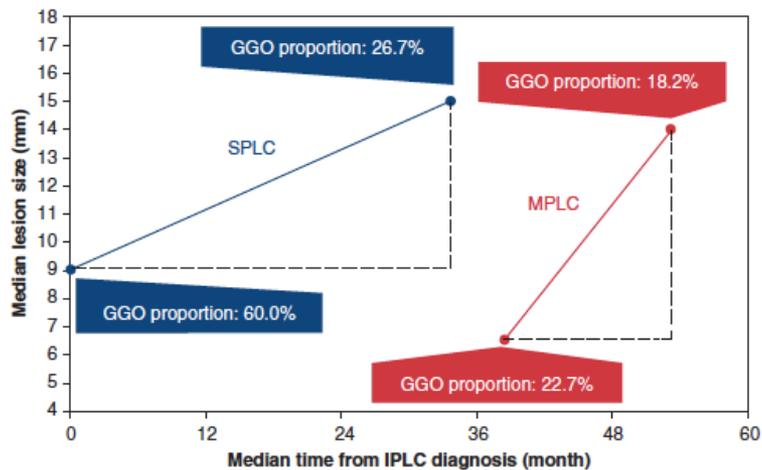
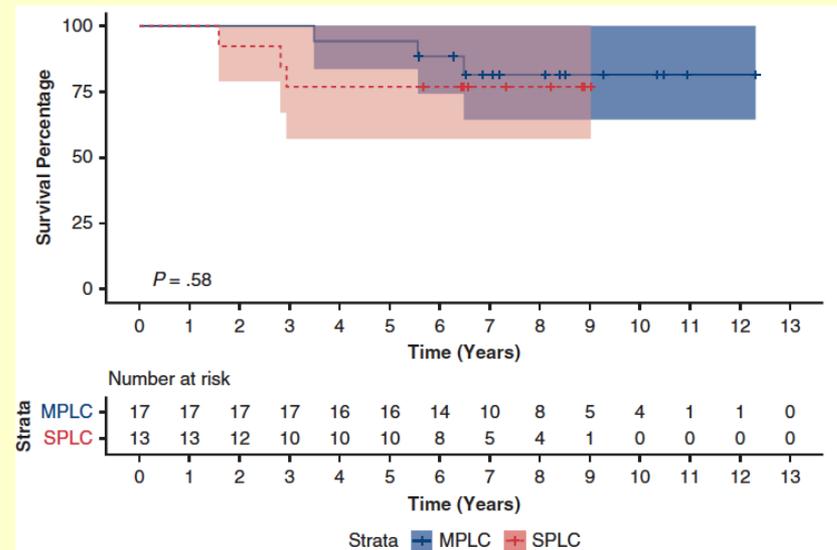


FIGURE 1. Development of size and change of proportion of ground-glass opacity from first identification to diagnosis for SPLC and MPLC.



Second Primary Lung Cancers: Smokers v. Nonsmokers after Resection of Stage I Lung Adenocarcinoma

R. Taylor Ripley, MD, Robert R. McMillan, MD, MPH, Camelia S. Sima, MD, MS, Saad M.

1995-2012

2151 ADK stade I opérés

Median follow-up: 4,3 ans

308 non fumeurs: 14%

1843 fumeurs: 86%

2^{ème} cancer:

30 NF (9,9%)

145 fumeurs (7,8%)

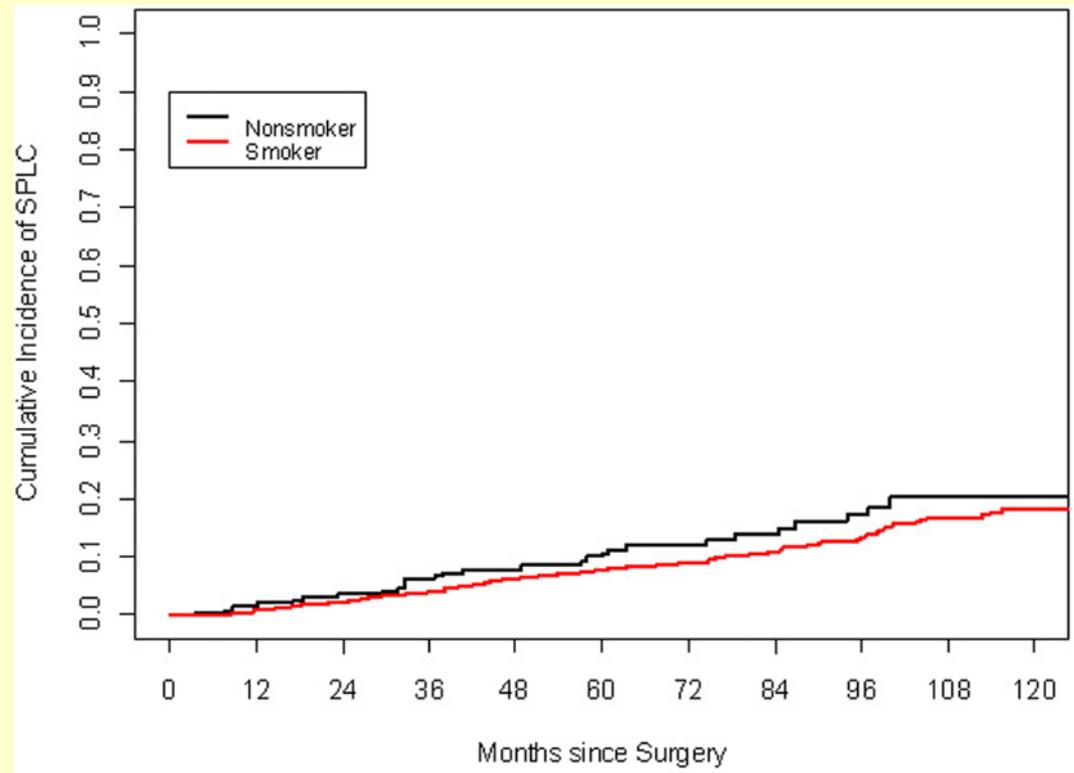


Figure 1.
Competing-risks analysis of the cumulative incidence of second primary lung cancer ($p=0.16$) by smoking status.

Outils de la surveillance

le scanner thoracique

- Le scanner est plus sensible et spécifique que la radio de thorax
 - pour détecter les petits cancers (NLST)
- Sensibilité 94%, spécificité 87%, VPN 99%, VPP 53%
 - dans le diagnostic des récives
- + 1412 \$ /scanner
- Problème de la technique et de l'irradiation:
 - CT: 8 mSv vs low-dose CT: 1,5 mSv vs minimal dose CT: 0,2 mSv

Outils de la surveillance

scanner thoracique vs RP

- MnDCT vs RP: 3/6/12/18/24/36/48/60 mois
- 271 patients
- Ss: 94% vs 21%
- Prévalence rechute et 2^{ème} cancer: 23%
- 78% sont asymptomatiques

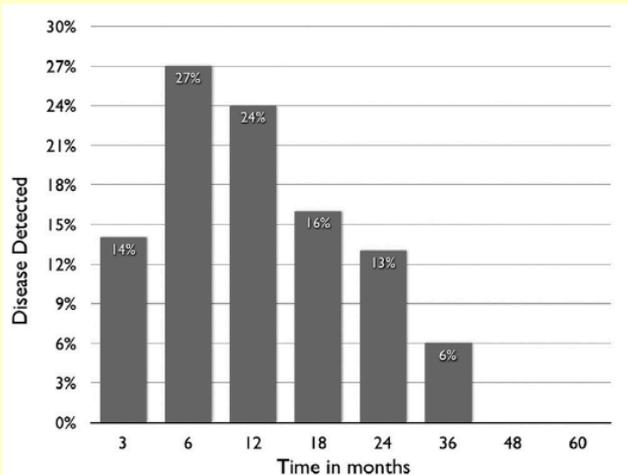


FIGURE 2. Distribution over time (in months) of the recurrences or new cancers diagnosed by MnDCT.

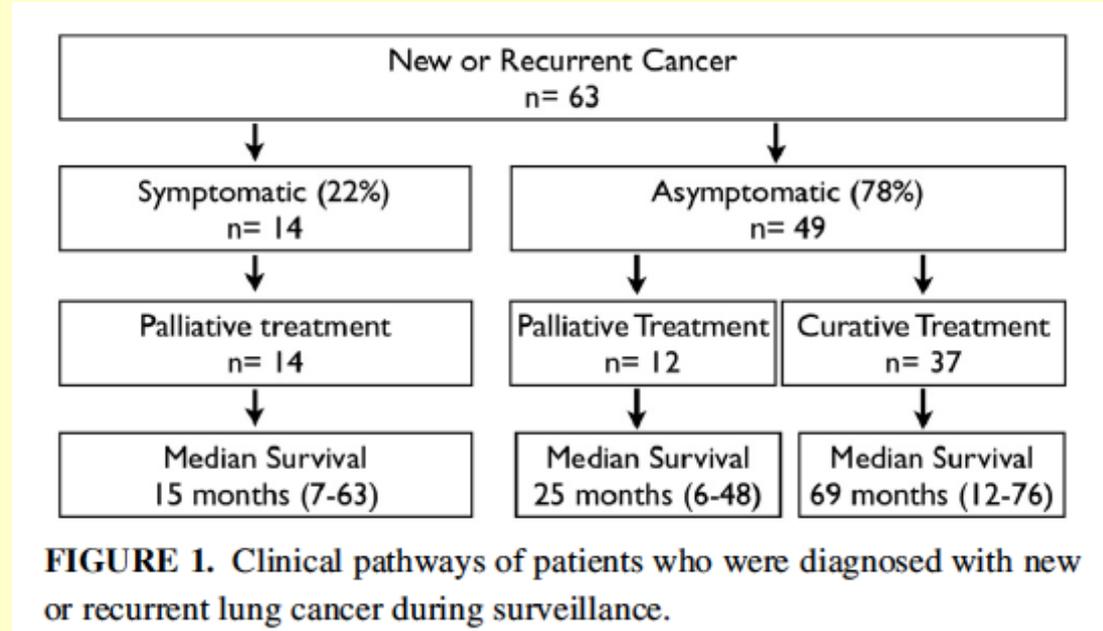


FIGURE 1. Clinical pathways of patients who were diagnosed with new or recurrent lung cancer during surveillance.

Outils de la surveillance

le TEP scanner

- TEP scanner dans les rechutes asymptomatiques:
Sensibilité 94%, spécificité 98%, VPN 99%, VPP 90%
- Cout X2/scanner
- Disponibilité inférieure au scanner
- Irradiation X3/scanner
- Supériorité pour:
 - distinguer aspect post thérapeutique et rechute
 - détecter les rechutes extrathoraciques

Outils de la surveillance le TEP scanner

- Étude prospective comparant TEP scanner et scanner tous les 6 mois pendant 2 ans
- 96 patients ayant eu un traitement curatif
- 14/50 patients dans le groupe TEP et 14/46 patients dans le groupe scanner sont diagnostiqués en récurrence

Table 4. Sensitivity, Specificity, and Positive Predictive Value of Posttreatment Imaging Surveillance of Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Variable	PET-CT ^a	CE-CT ^a	<i>p</i> Value ^b
Sensitivity (95% CI)	0.88 (0.62–0.98)	0.93 (0.68–1.00)	1.000
Specificity (95% CI)	0.62 (0.42–0.79)	0.72 (0.53–0.87)	0.577
Positive predictive value (95% CI)	0.56 (0.35–0.76)	0.64 (0.41–0.83)	0.767

outils autres que l'imagerie cellules tumorales circulantes

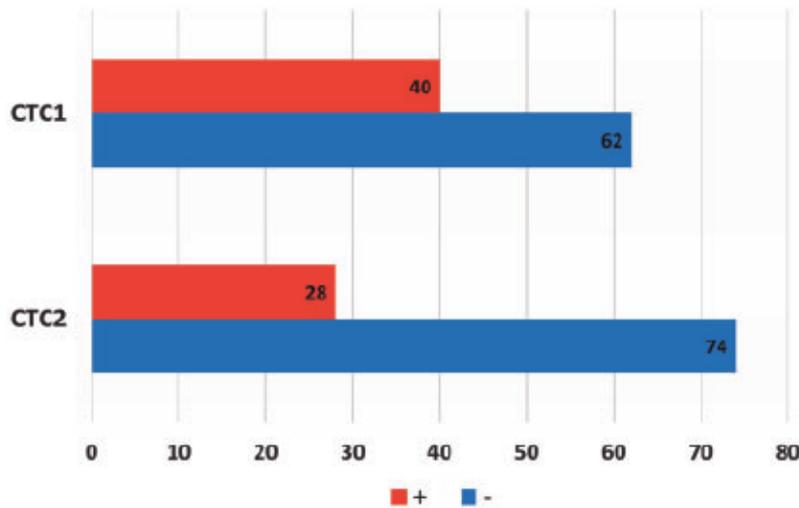


Figure 2: CTC positive (+) and negative (-) patients before (CTC1) and after the operation (CTC2). CTC: circulating tumour cells.

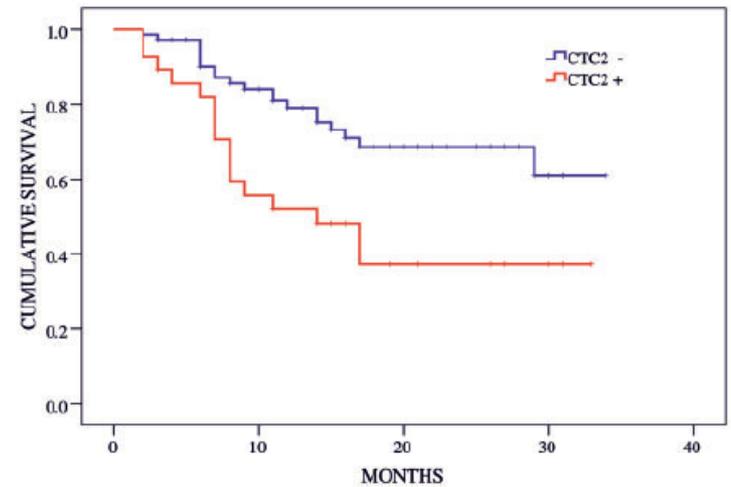


Figure 3: Recurrence free survival according to circulating tumour cell (CTC) status postoperatively (CTC2). Log-rank test $P = 0.005$.

102 patients stade I-III A opérés

Bayari-Lara, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2017

Surveillance des CBNPC stade I-III traités par chirurgie

- Méta-analyse de Calman 2011
- 1 seul essai randomisé: V. Westeel
- Etudes rétrospectives de registres (American Cancer Database):
 - Mc Murry 2018 (stades I-III)
 - Subramanian 2019 (sous groupe des stades I)

Méta-analyse sur le follow-up des cancers bronchiques

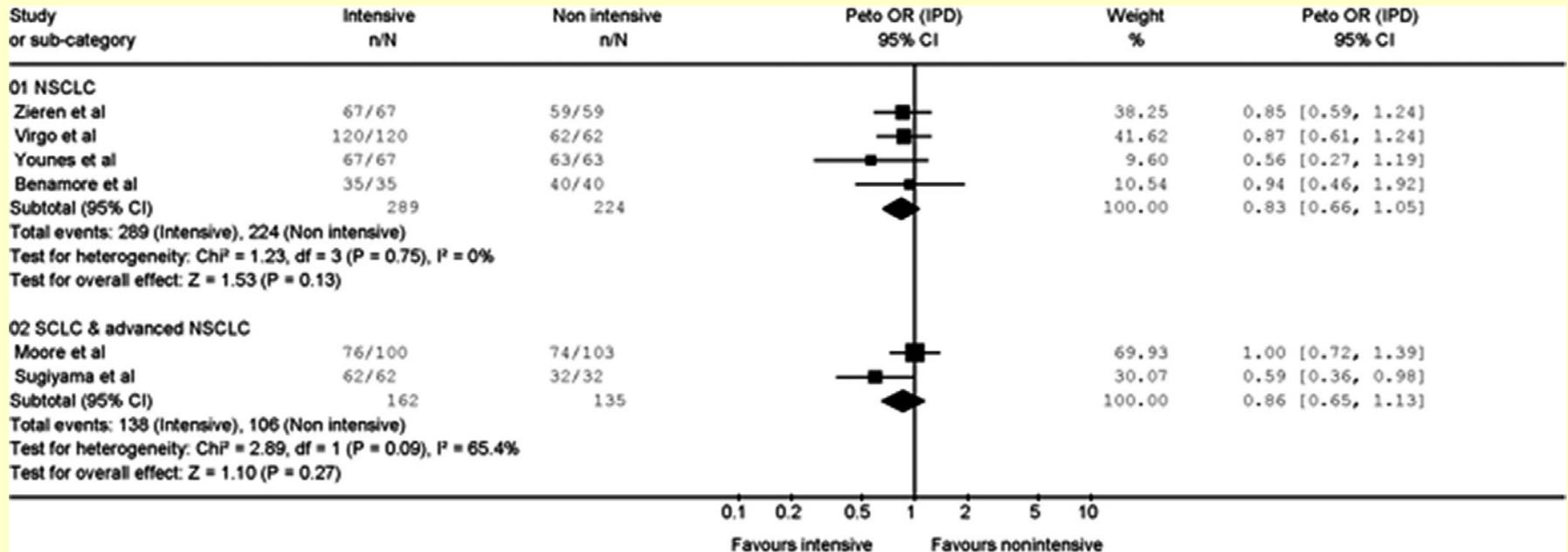


FIGURE 3. Overall survival—more intensive vs. less intensive follow-up (NSCLC and SCLC, and advanced NSCLC). NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.

- Revue systématique des études comparant les modalités de surveillance des cancers bronchiques
- 9 études retenues: 8 observationnelles, 1 randomisée
- 1669 patients

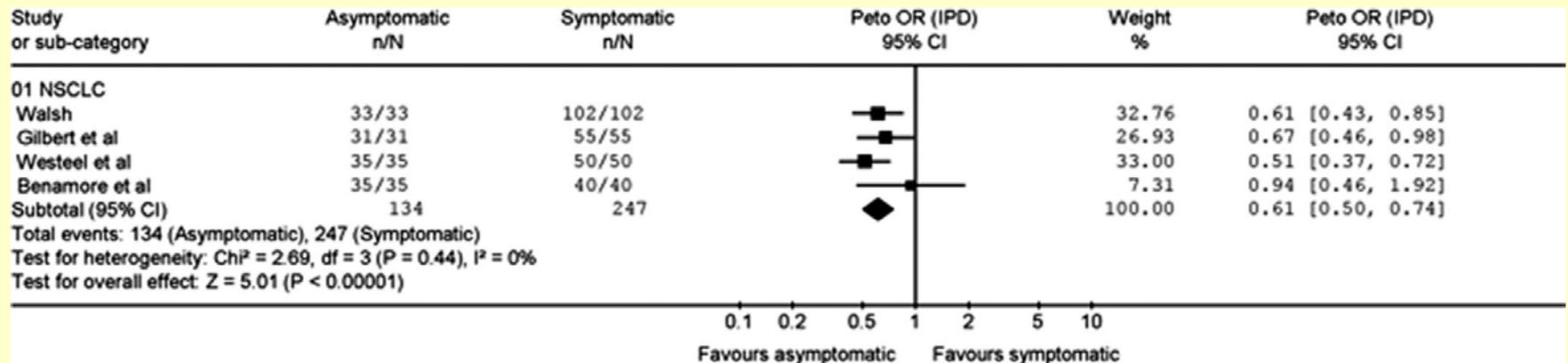


FIGURE 4. Survival—asymptomatic vs. symptomatic recurrence (NSCLC after curative intent treatment). NSCLC, non-small cell lung cancer.

- « Tendence à un bénéfice » du follow-up intensif pour les CBNPC ayant un traitement curatif mais non significatif
- Les récurrences asymptomatiques sont associées à une meilleure survie
- Mais études de petite taille, hétérogènes

Etudes rétrospectives de registres (American Cancer Database)

- Database de CBNPC stade I-III diagnostiqués et opérés en 2006-2007 et surveillés 5 ans
- Etude rétrospective observationnelle sur registre documentant tous les examens effectués (surveillance ou symptômes), les rechutes, les nouveaux cancers, la survie jusqu'à 5 ans
- But:
 - déterminer si l'intensité de la surveillance scanographique est associée à la survie à 5 ans
 - Analyse descriptive des modes de récurrence et des 2^{ème} cancers
- 3 groupes de surveillance: 3mois/6 mois/1 an

More Frequent Surveillance Following Lung Cancer Resection Is Not Associated With Improved Survival

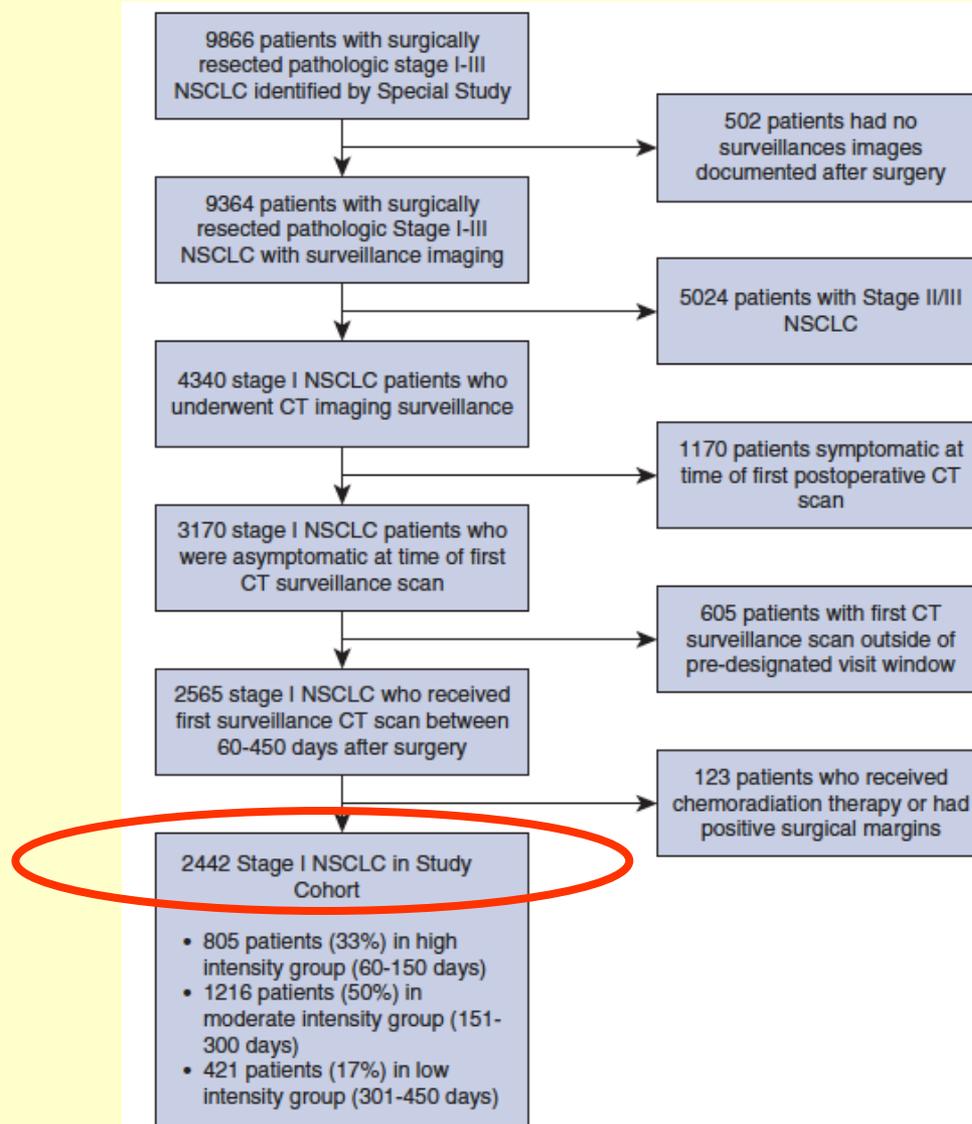
A Nationally Representative Cohort Study

Timothy L. McMurry, PhD, George J. Stukenborg, PhD,* Larry G. Kessler, ScD,†
Graham A. Colditz, MD, DrPH,‡ Melisa L. Wong, MD, MS,§ Amanda B. Francescatti, MS,¶
David R. Jones, MD,|| Jessica R. Schumacher, PhD,** Caprice C. Greenberg, MD, MPH,**
George J. Chang, MD, MS,†† David P. Winchester, MD,¶ Daniel P. McKellar, MD,¶
and Benjamin D. Kozower, MD, MPH‡*

- 4463 patients suivis par scanner
- Pas d'association entre l'intensité de la surveillance et la survie jusqu'à 5 ans
- mais l'intensité de surveillance est + importante pour les stades élevés

Imaging surveillance for surgically resected stage I non-small cell lung cancer: Is more always better?

Melanie Subramanian, MD,^a Jingxia Liu, PhD,^b Caprice Greenberg, MD, MPH,^c



Imaging surveillance for surgically resected stage I non-small cell lung cancer: Is more always better?



Melanie Subramanian, MD,^a Jingxia Liu, PhD,^b Caprice Greenberg, MD, MPH,^c

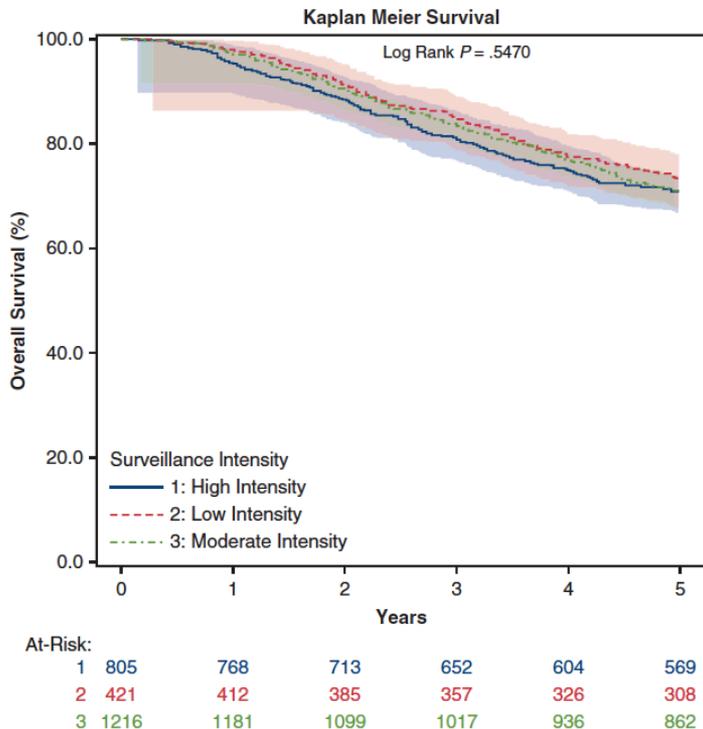
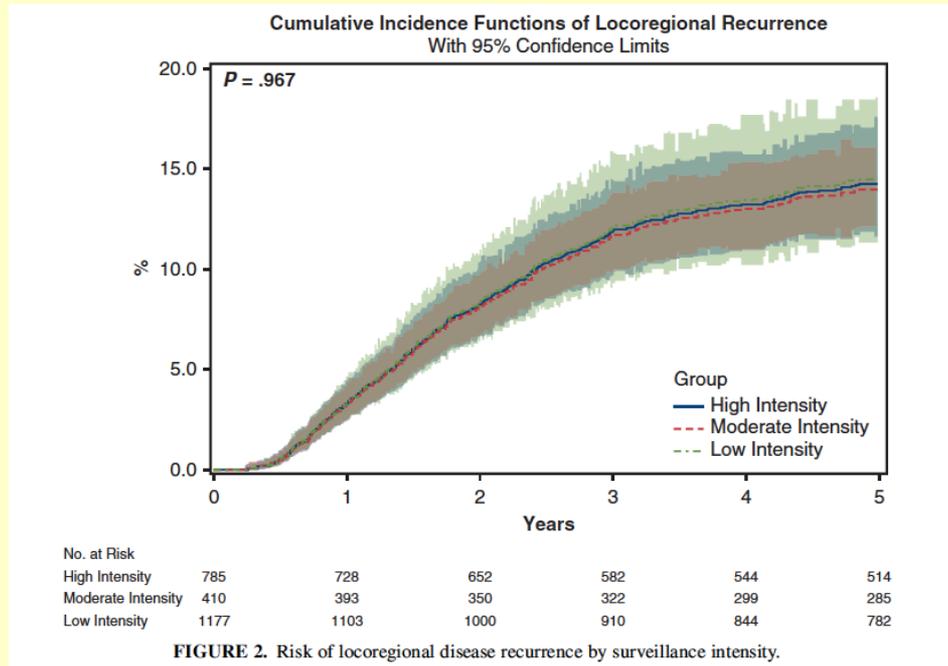


FIGURE 1. Overall survival by surveillance intensity group.

- Patients opérés pour un CBNPC st I-III de janvier 2006 à dec 2007, vivants à J90
- Suivi 5 ans ou jusqu'au DC
- Inclusion:
 - stade I pathologique
 - 1^{ère} imagerie entre 60 et 450 jours
 - Patients asymptomatiques lors de la 1^{ère} imagerie
- 3 groupes selon l'intensité de la surveillance:
 - High intensity (3 mois)
 - Moderate intensity (6 mois)
 - Low intensity (annuelle)

Imaging surveillance for surgically resected stage I non-small cell lung cancer: Is more always better?

Melanie Subramanian, MD,^a Jingxia Liu, PhD,^b Caprice Greenberg, MD, MPH,^c



Pas de différence entre les 3 groupes d'intensité de surveillance pour la détection des récurrences locorégionales (à priori les + accessibles à un traitement)

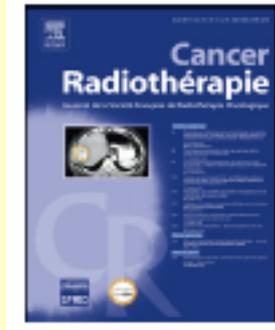
Études négatives mais.....

nouvelles approches thérapeutiques

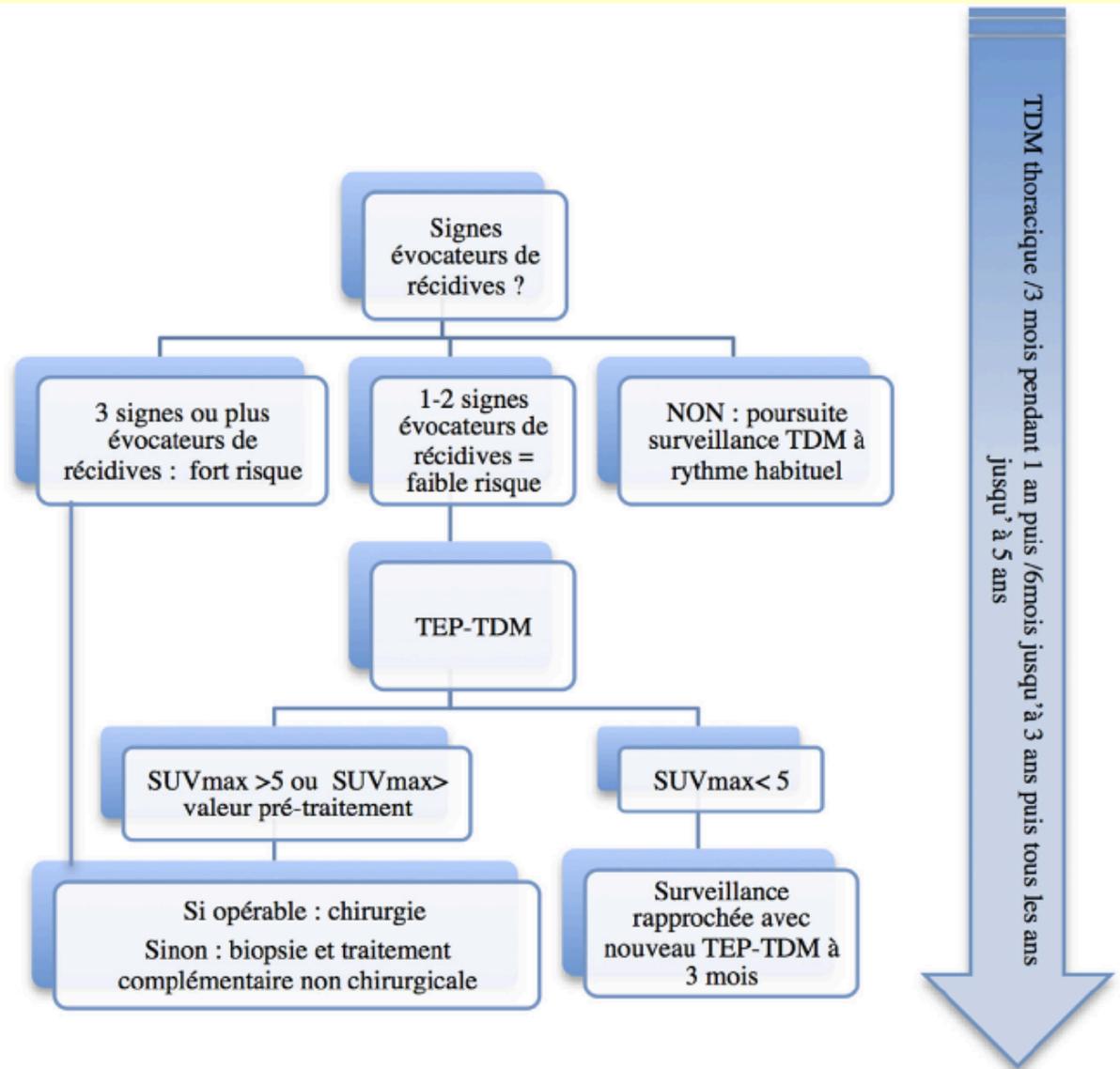
- Si rechute locorégionale ou 2^{ème} cancer
 - Radiothérapie stéréotaxique
 - RT/CT suivi de durvalumab
- Si rechute métastatique
 - Prise en charge « palliative » mais survie potentiellement longue
 - Traitement ciblé si driver (EGFR, BRAF, ALK, ROS1)
 - Immunothérapie ou immunochimiothérapie
 - Radiothérapie cérébrale stéréotaxique

Les CBNPC traités par RT stéréotaxique

- Difficultés d'évaluer la réponse
- Signes faisant suspecter une récurrence:
 - augmentation de la taille de l'opacité
 - augmentations répétées de la taille de l'opacité sur plusieurs scanographies successives
 - augmentation de la taille de l'opacité 12mois après la fin de la radiothérapie
 - apparition d'un aspect bombant des contours de l'opacité
 - disparition du bronchogramme aérique;
 - disparition de l'aspect linéaire des contours
 - augmentation de la taille de l'opacité dans l'axe craniocaudal.



Les CBNPC traités par RT stéréotaxique



Les CBNPC traités par RT stéréotaxique

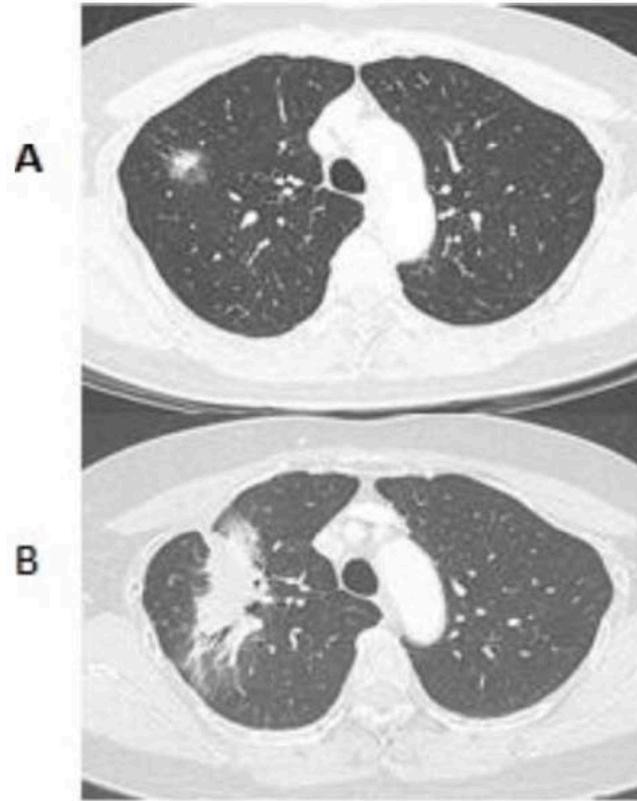


Figure 2.

Post-radiation consolidation and fibrosis often obscure treated tumors and may mimic recurrence. In panel A, aT1a NSCLC is shown. The tumor was treated to 54 Gy over 3 fractions. A 12 month post-treatment CT scan with extensive post-radiation consolidation is shown in panel B.

Les CBNPC traités par RT stéréotaxique

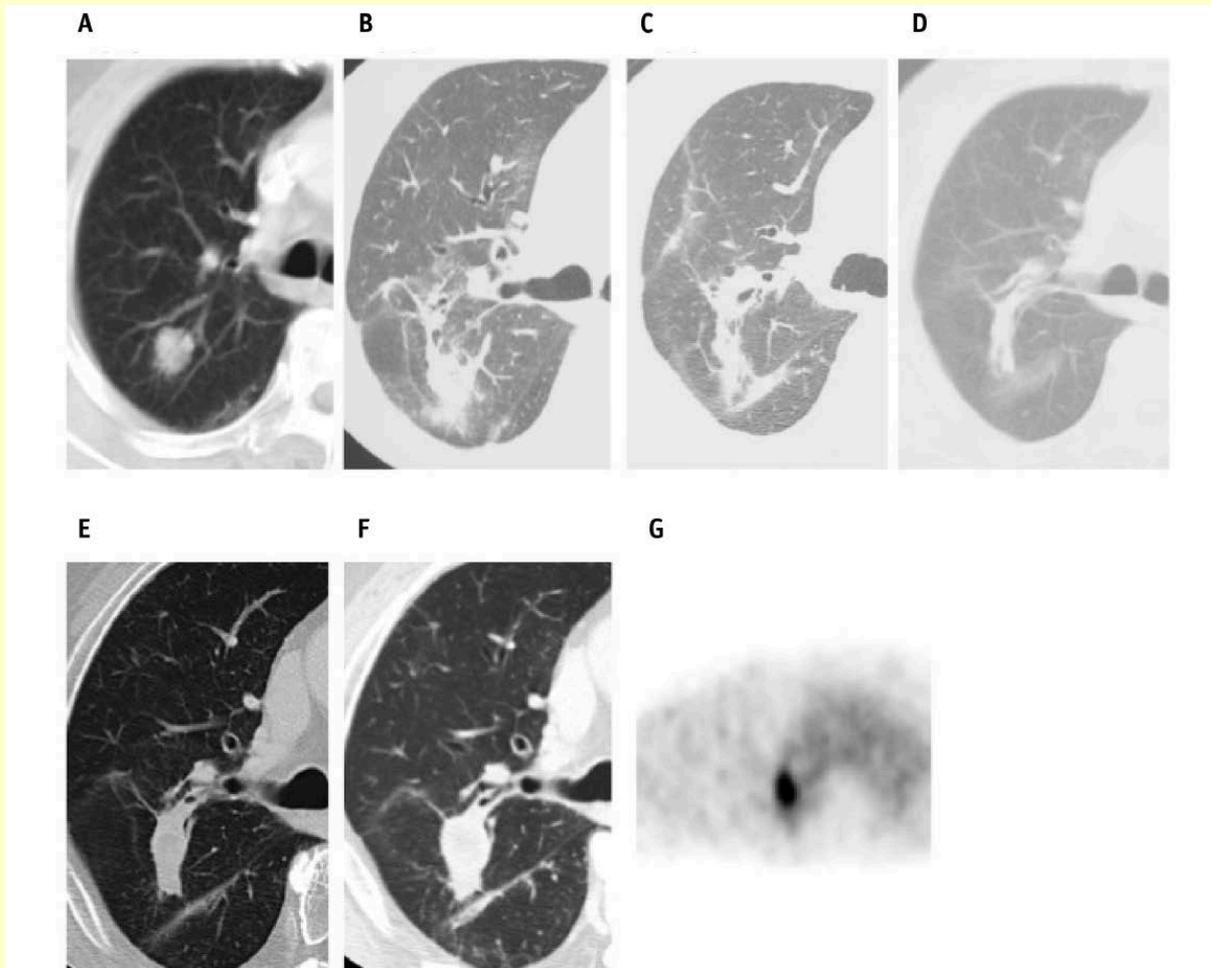
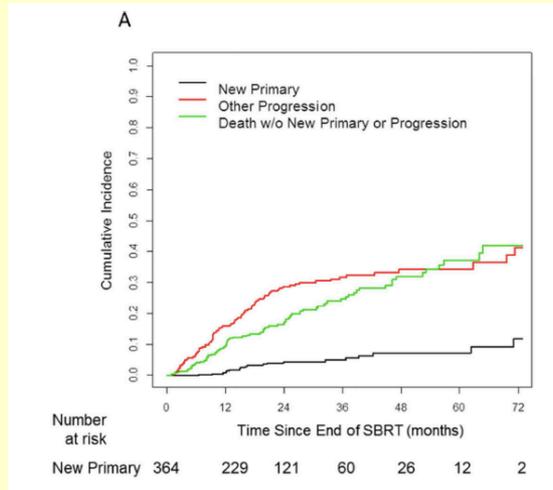


Fig. 3. Representative case of late local recurrence. Lung cancer (22 mm) without pathologic evidence was located in the right upper lobe. Serial computed tomography and positron emission tomography images are shown before treatment (A) and 8 months (B), 24 months (C), 57 months (D), 77 months (E), 96 months (F), and 97 months (G) after treatment.

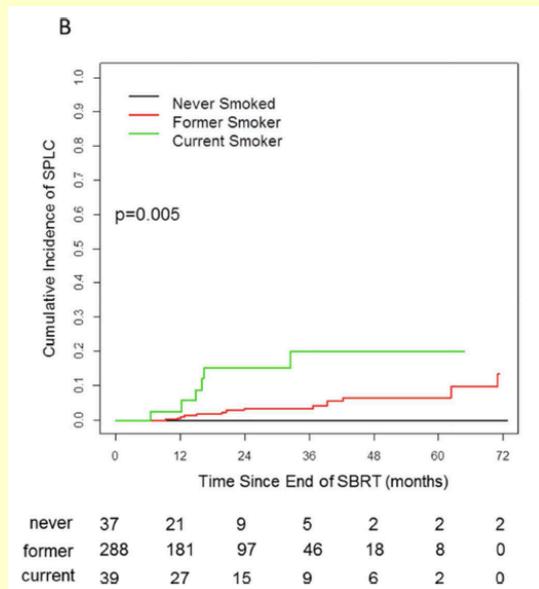
Les CBNPC traités par RT stéréotaxique



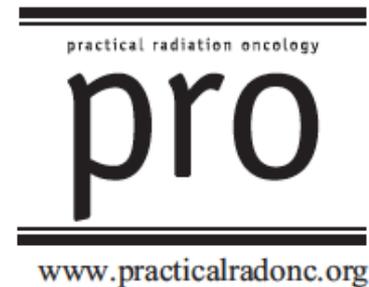
- 366 patients « early stage » CBNPC avec preuve histologique
- SBRT entre 2006 et 2013
- Scanner thoracique tous les 3 mois an 1-2, tous les 6 mois an 3-4, puis annuel
- Follow-up moyen: 23 mois
- Incidence cumulative de progression à 2 ans:

- locale (12,2%)
- ganglionnaire (16,1%)
- à distance (15,5%)

- 108 patients progressent, 84% dans les deux 1ères années
- 5% des patients ont un 2^{ème} cancer



Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study



Timothy K. Nguyen MD ^a, Suresh Senan FRCR, PhD ^b, Jeffery D. Bradley MD ^c,

- Le scanner thoracique doit être utilisé en routine dans la surveillance
 - année 1: 3, 6, 12 mois
 - année 2: tous les 6 mois
 - années 3-5: annuel puis.....
- TEPscanner uniquement indiqué si suspicion de récurrence au scanner

Les CBNPC stade III traités par RT/CT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC

S.J. Antonia, A. Villegas, D. Daniel, D. Vicente, S. Murakami, R. Hui, T. Kurata,

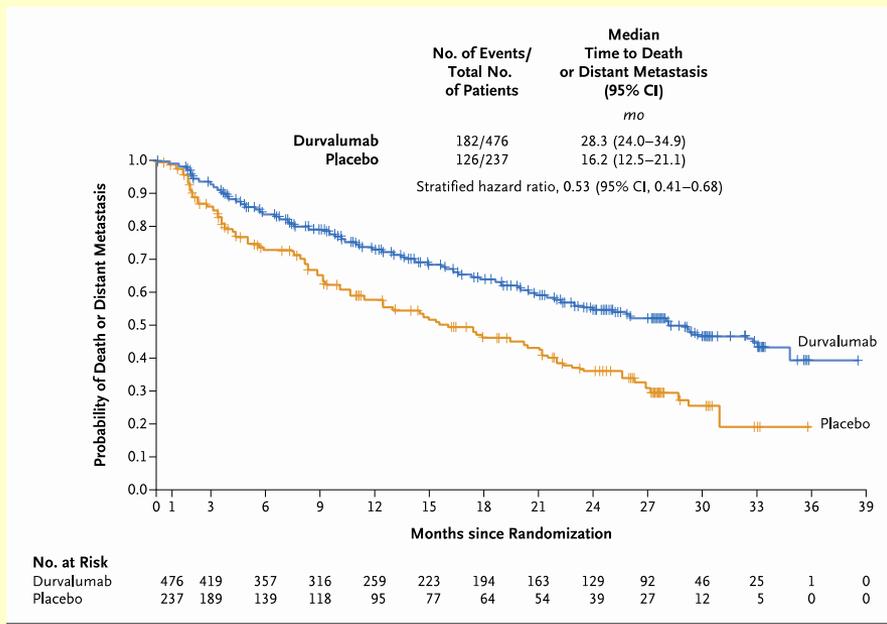


Figure 3. Updated Analysis of Time to Death or Distant Metastasis in the Intention-to-Treat Population.

Shown are Kaplan–Meier curves for the time to death or distant metastasis, defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, and assessed by means of blinded independent central review. Tick marks indicate censored data.

Table 1. Updated Incidence of New Lesions, as Assessed by Blinded Independent Central Review, in the Intention-to-treat Population.*

New Lesion Site	Durvalumab Group (N = 476)	Placebo Group (N = 237)
	no. of patients (%)	
Any site	107 (22.5)	80 (33.8)
Lung	60 (12.6)	44 (18.6)
Lymph nodes	31 (6.5)	27 (11.4)
Brain	30 (6.3)	28 (11.8)
Liver	9 (1.9)	8 (3.4)
Bone	8 (1.7)	7 (3.0)
Adrenal gland	3 (0.6)	5 (2.1)
Other	10 (2.1)	5 (2.1)

Antonia, N Engl J Med 2018

conclusion

- Les experts semblent favorables à un screening annuel pour dépister les 2^{ème} cancers
- La surveillance des rechutes est plus controversée
 - Seul essai R: Westeel
 - Malgré tout les recommandations préconisent une surveillance scannographique rapprochées pendant les 2 premières années

Essais en cours

« Does Intense Regimented Surveillance Improve the Rates of Therapeutic Re-Intervention After Lung Cancer Surgery (Intense-CT) » NCT02149576

- LDCT 3/6/12 mois comparé à série historique avec surveillance radio chez les CBNPC st I-II opérés
- 313 patients

« Surveillance with PET/CT and liquid biopsies of stage I-III lung cancer patients after completion of definitive therapy: a randomized controlled trial » (SUPE-R)
NCT03740126

- CT scan et BL / 3mois vs TEPscan à la place du scan à M6/M12/M18/M24 et BL/ 3mois
- 750 patients

Surveillance recommandée pour les cancers bronchiques opérés

société	année	an 1-2	an 3-5	après an 5
ESMO	2017	Ex clinique/6 mois et scan T / an*	ex clinique et scan T /an	ex clinique et scan T /an
NCCN	2019	Ex clinique et scan T /6 mois**	ex clinique et scan TLD /an	ex clinique et scan TLD /an
ACCP	2013	Ex clinique et scan T /6 mois	ex clinique et scan T /an	ex clinique et scan T /an
AATS	2012	scan T /6 mois	Scan TLD après an 4	Scan TLD /an

*: pour les patients éligibles à un traitement de sauvetage (chirurgie RT stéréo): scanT/6 mois pendant 3 ans

** : pour les stades III: ex clinique et scan T/3-6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis scan TLD annuel

Recommandations AURA 2019 vs 2018

CBNPC opérés

année	2018	2019
tabac	sevrage impératif	
consensus	pas de consensus sur les modalités et la fréquence de la surveillance	
années 1-2	il n'est pas justifié de réaliser un scanner semestriel les deux premières années	examen clinique/6 mois imagerie thoracique/6 mois (au moins un scanner TA annuel)
années 3-5	scanner thoracique annuel?	scanner thoracique annuel
après 5 ans	tenir compte de l'irradiation	scanner thoracique/1 à 2 ans arrêt selon l'état du patient
TEP	0	non mentionné
option	un scanner thoracique annuel à partir de la 3ème année pourrait être utile pour détecter les seconds cancers dans les stades I à IIIA opérés	

Remarques:

- surveillance identique quelque soit le stade
- peu d'imageries extra-thoraciques

Recommandations AURA 2019

CBNPC traités par RT stéréotaxique

- L'arrêt du tabac est impératif pour diminuer le risque de second cancer, les comorbidités doivent être prises en charge (BPCO...)
- Un suivi clinique et par scanner thoracique (dont thoraco-abdominal au moins une fois par an) peut être proposé. **Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 12, 18, et 24 mois puis chaque année jusqu'à 5 ans .**
- La problématique au-delà de 5 ans étant la même qu'après chirurgie d'un CBNPC:
 - **scanner thoracique faible dose** sans injection de produit de contraste, tous les un à deux ans, peut être proposé avec l'objectif de détecter les seconds cancers broncho-pulmonaires. Les modalités d'arrêt du suivi sont identiques aux CBNPC opérés.

Recommandations AURA 2019

CBNPC stade III traités par RT/CT + ou - durvalumab

- 1er scanner rapidement après la fin de la chimio-RT:
 - poser l'indication d'un traitement par durvalumab
- objectifs : détecter
 - les ré-évolutions tumorales susceptibles de faire l'objet d'un traitement curatif
 - les deuxièmes cancers broncho-pulmonaires primitifs
 - les effets indésirables à court, moyen et long terme du traitement.
- Un suivi clinique et par scanner peut être proposé. **Le premier suivi peut être proposé à 3 mois, puis à 6, 9 (en cas de traitement par durvalumab), 12, 18, 24 mois, puis annuellement jusqu'à 5 ans (dont au moins un scanner thoraco-abdominal annuel). Une imagerie encéphalique peut être envisagée chez ces malades à haut-risque au moins annuellement pendant les 2 premières années.**
- Le TEP-Scan n'a pas d'indication systématique, proposé en cas de forte suspicion de récurrence

Recommandations AURA 2019

surveillance CBNPC stade I-III: synthèse

	J15	M3	M6	M9	M12	M18	2ans	3ans	4ans	5ans	1 ou 2 ans**
opérés			T		TA	T	TA	T	T	T	TLD
RT stéréo		T	T		TA	T	TA	T	T	T	TLD
Stade III	T*	T	T	T*	TAC	T	TAC	T	T	T	TLD

T: scanner thoracique, TLD: scanner thoracique low dose

A: scanner abdominal

C: imagerie cérébrale

*: si immunothérapie de maintenance par durvalumab

** : Arrêt à discuter en cas d'altération significative de l'état général et cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères