



CBNPC localement avancés

Pr Pierre FOURNEL
Département d'Oncologie Médicale
Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth
Saint-Etienne



Conflits d'intérêt

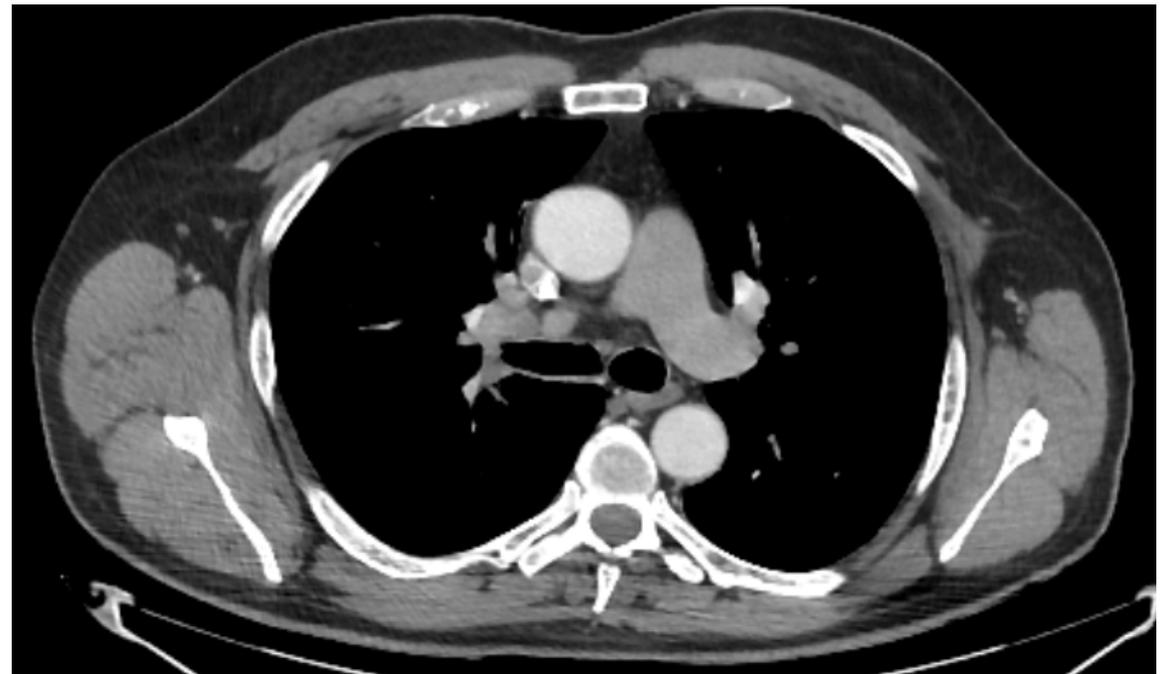
- Advisory boards: Abbvie, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, MSD, Novartis, Takeda
- Grants: Astellas, Amgen, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Lilly, MSD, Novartis, Roche,
- Symposiums: Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, MSD, Pfizer, Lilly, Roche

Cas clinique

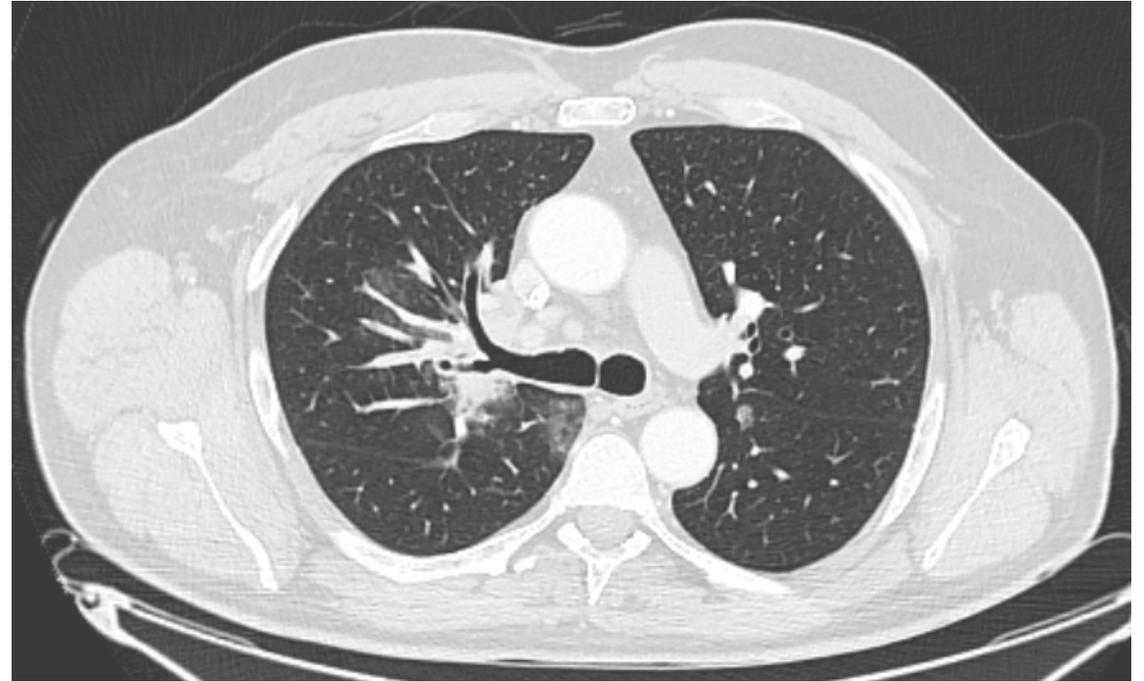
- Homme, 58 ans,
- Ex-fumeur (17 PA),
- ATCD:
 - AIT en 2011:
 - Traitement par aspirine 75 mg/j
- PS = 0
- Syndrome d'irritation bronchique,
- Expectorations hémoptoïques

Cas clinique

- TDM du 26/10/2017
- Endoscopie bronchique:
 - Bourgeon blanchâtre obstruant la dorsale du LSD
 - Biopsies peu contributives



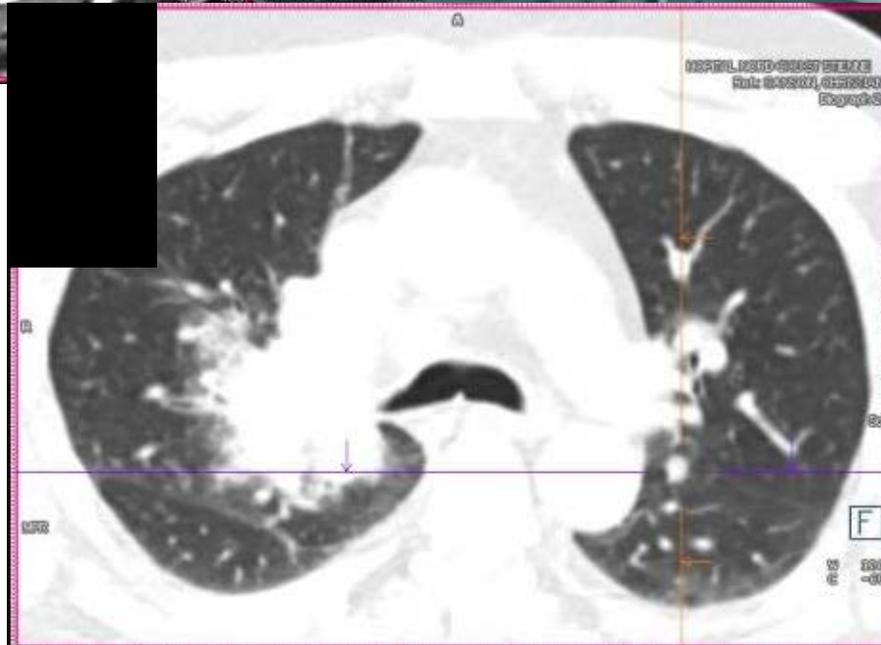
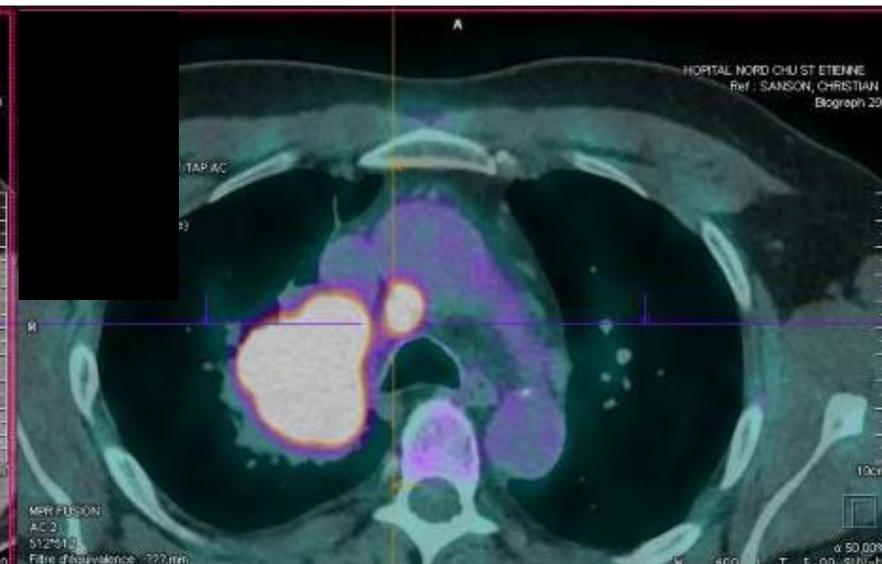
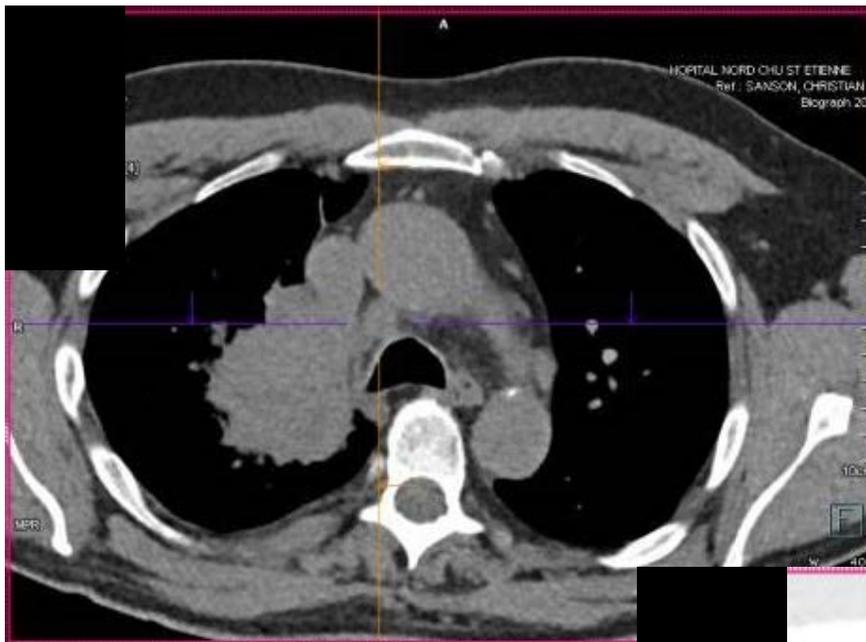
Cas clinique



Cas clinique

- EBUS:
 - Ponction à l'aiguille de Wang de la masse du LSD,
 - Cytologie: adénocarcinome peu différencié PD-L1 > 1% (sous réserve car immunocytochimie)
- TEP-TDM:
 - Hypermétabolisme tumeur du LSD et sur les ADP médiastinales (4R) et hilaires droite
- Bilan d'extension négatif (TDM cérébrale)
- Stade cT4N2M0 ou IIIB
- EFR normale

Cas clinique



Cas clinique

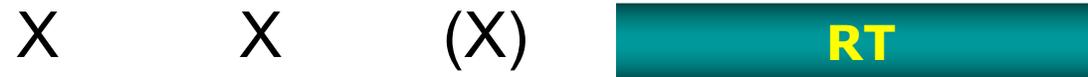
- Quel stratégie thérapeutique proposez-vous?
 1. Radio-chimiothérapie concomitante exclusive
 2. Chimiothérapie d'induction puis radiothérapie séquentielle
 3. Chimiothérapie d'induction puis radio-chimiothérapie concomitante
 4. Chimiothérapie d'induction puis chirurgie
 5. Radio-chimiothérapie concomitante puis chirurgie

Cas clinique

- RCP:
 - Chimiothérapie d'induction, puis RT-CT concomitante
- Traitement:
 - Chimiothérapie d'induction par 2 cycles de cisplatine-vinorelbine (30 mg/m² J1 et J8),
 - Radiothérapie conformationnelle 3D, 66 Gy en 33 fractions,
 - Chimiothérapie concomitante par 3 cycles de cisplatine-vinorelbine (15 mg/m² J1 et J8)
- Bonne tolérance:
 - Oesophagite grade 2 maximum

Quelle séquence thérapeutique?

- CT-RT séquentielle:



- RT-CT concomitante exclusive:



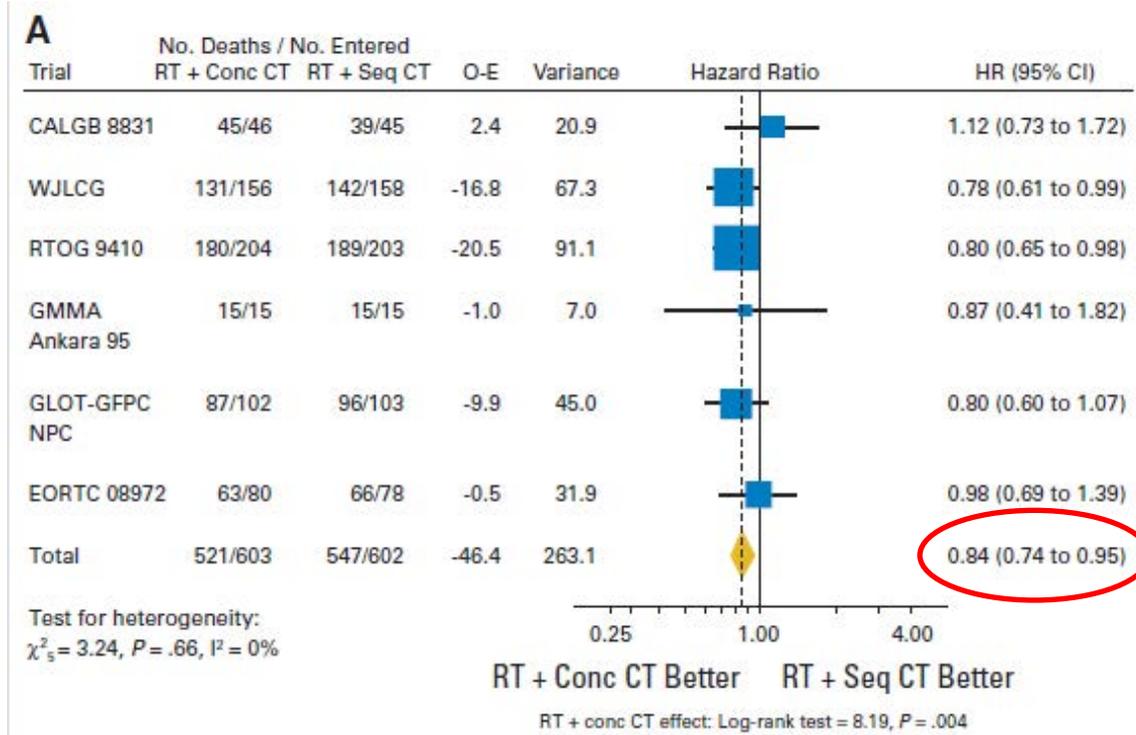
- Chimiothérapie d'induction puis RT-CT concomitante:



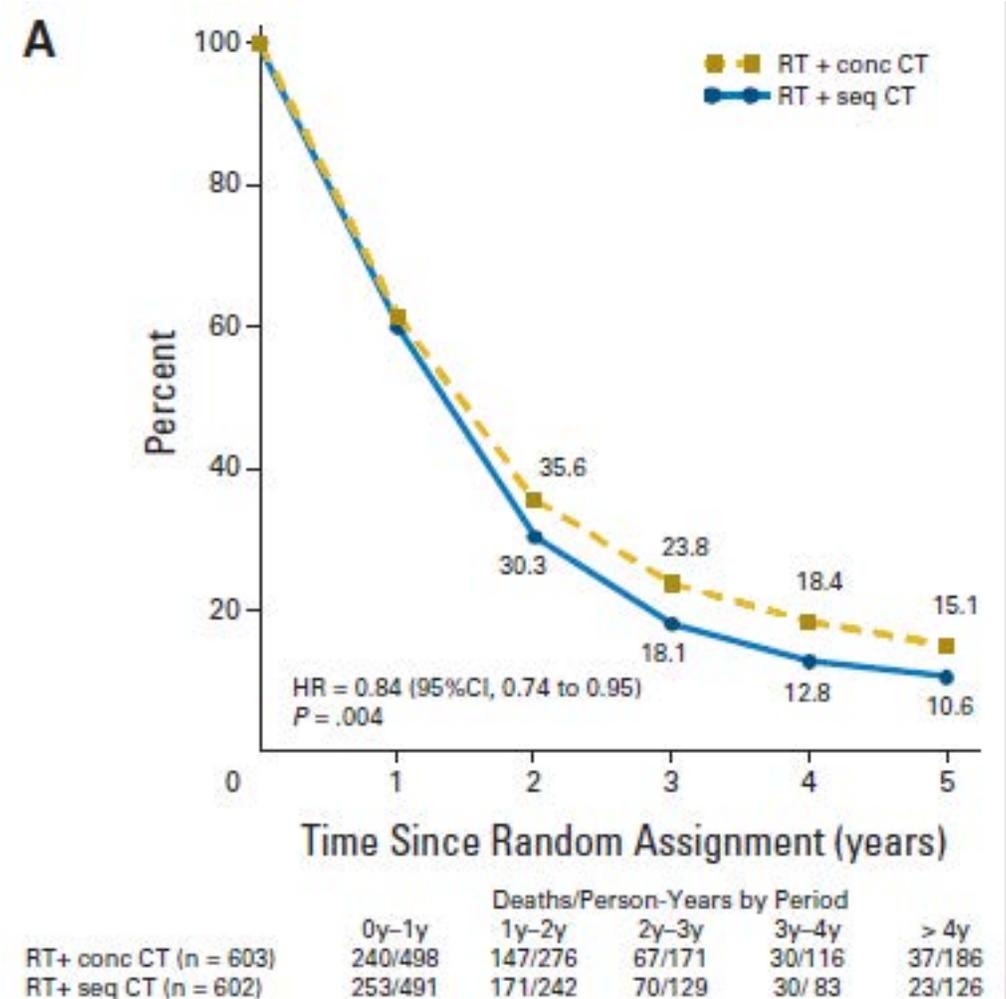
- RT-CT concomitante puis chimiothérapie de consolidation:



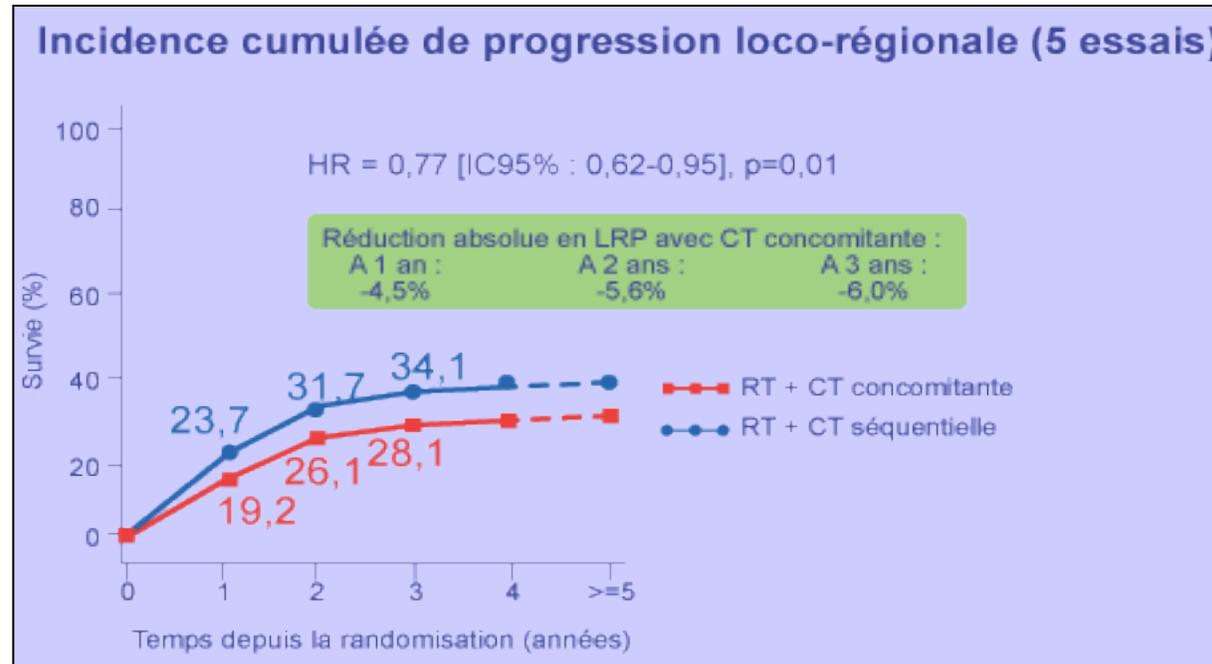
Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :



Bénéfice absolu en survie globale		
2 ans	3 ans	5 ans
5,3%	5,7%	4,5%



Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :



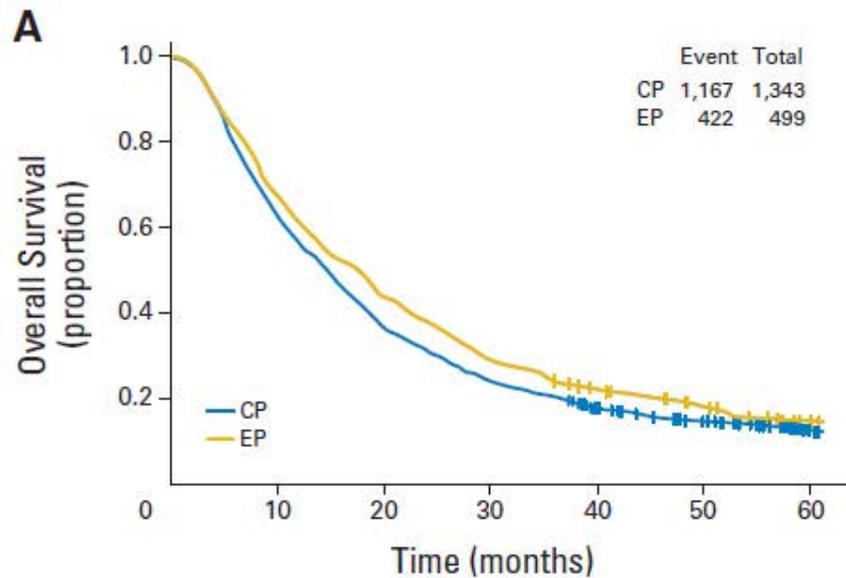
- Toxicités :
 - Le schéma concomitant augmente le risque d'œsophagite aiguë de grades 3 et 4:
HR = 4,9 (IC 95 %: 3,1-7,8) ; p < 0,0001
 - Pas de différence en ce qui concerne la toxicité pulmonaire :
HR = 0,69 (IC 95 % : 0,42-1,12) ; p = 0,13

CDDP-étoposide vs carboplatine-paclitaxel

Survie globale

Population totale

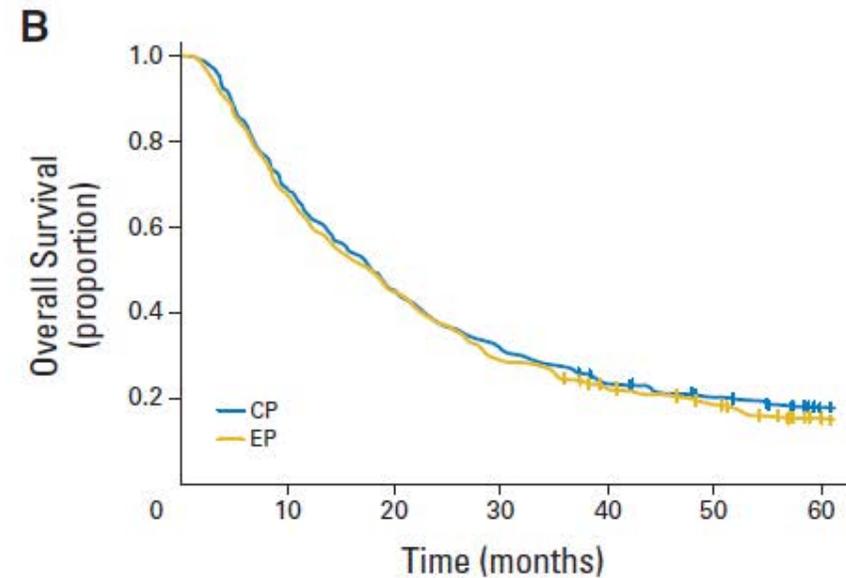
	EP	CP
Médiane SG	17,3 mois	14,6 mois
HR = 0,88 (IC95%: 0,79-0,99); p = 0,0209		



No. at risk	0	10	20	30	40	50	60
CP	1,343	844	497	325	227	173	114
EP	499	338	220	146	106	82	54

Population appariée

HR = 1,07 (IC95%: 0,91-1,24); p = 0,4264



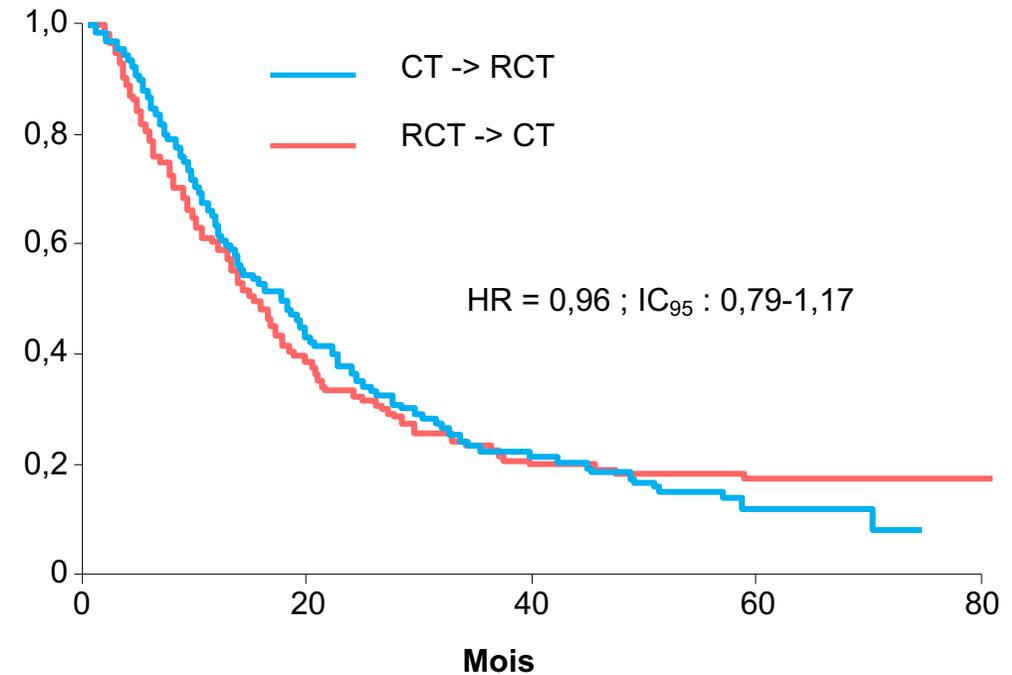
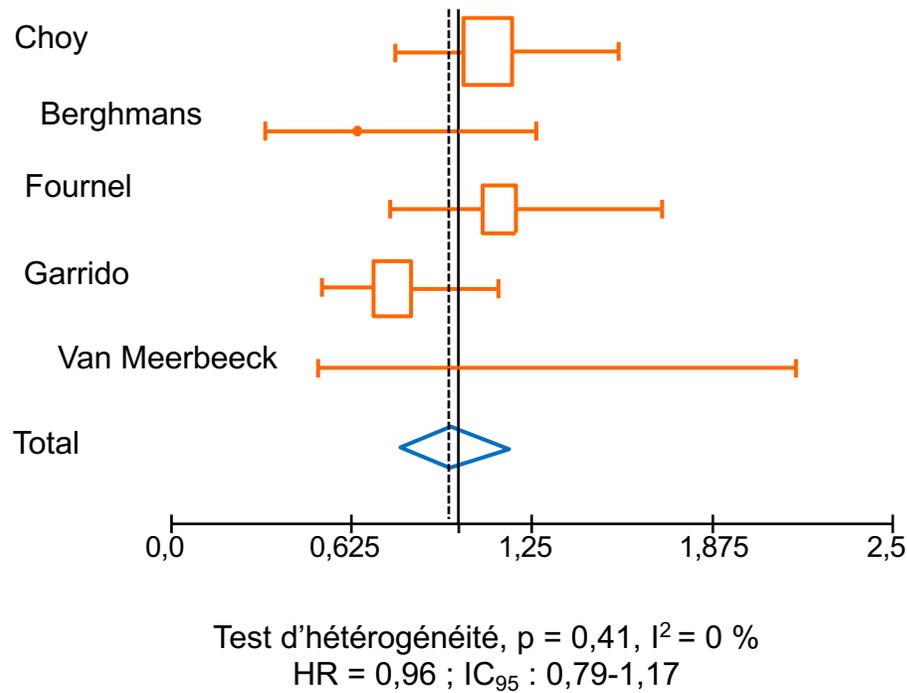
No. at risk	0	10	20	30	40	50	60
CP	381	262	172	119	87	69	49
EP	381	257	172	111	81	65	42

Quelle chimiothérapie associer à la radiothérapie en 2019?

- **Cisplatine-etoposide (SWOG):**
 - Cisplatine 50 mg/m² J1, J8 + etoposide 50 mg/m² J1-J5
 - Chimiothérapie à pleine dose
 - Surtout utilisé aux USA
- **Cisplatine-vinorelbine:**
 - Cisplatine 80 mg/m² J1 + vinorelbine 15 mg/m² J1, J8
 - Cisplatine 80 mg/m² J1 + vinorelbine orale 20 mg J1, 3 et 5 ou 40 mg/m² J1 et J8
 - Meilleur rapport efficacité/tolérance (**CALGB 94-31**)
 - Taux d'oesophagite grade 3-4 modéré
 - Très utilisé en France et en Europe
- **Carboplatine-paclitaxel:**
 - Carboplatine AUC=2/sem + paclitaxel 40 à 50 mg/m²/sem
 - Schéma très utilisé aux USA et dans le reste du monde,
 - Schéma peu toxique et facile à administrer en ambulatoire
 - Si contre-indication au cisplatine, sujets âgés
- **Platine-docetaxel:**
 - Cisplatine 40 mg/m² + docetaxel 40 mg/m² J1, J8, J29, J36
 - Carboplatine AUC = 2/sem + docetaxel 20 mg/m²/sem
 - Surtout développés au Japon.

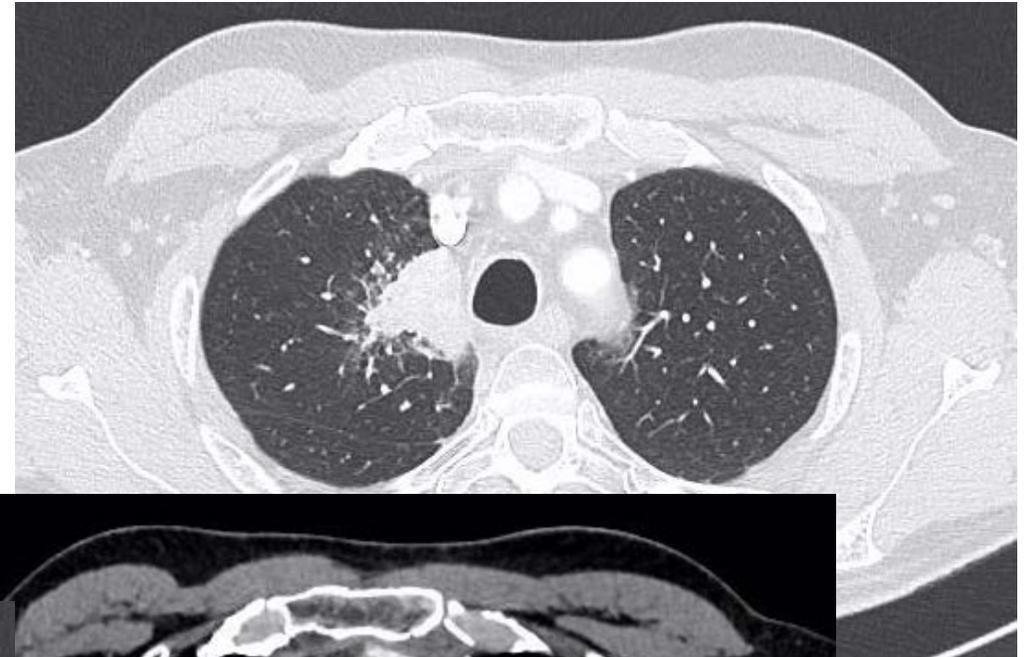
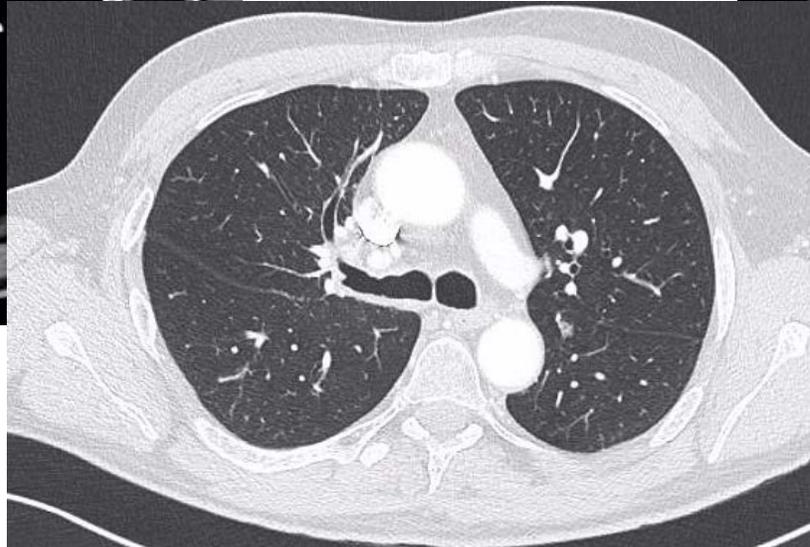
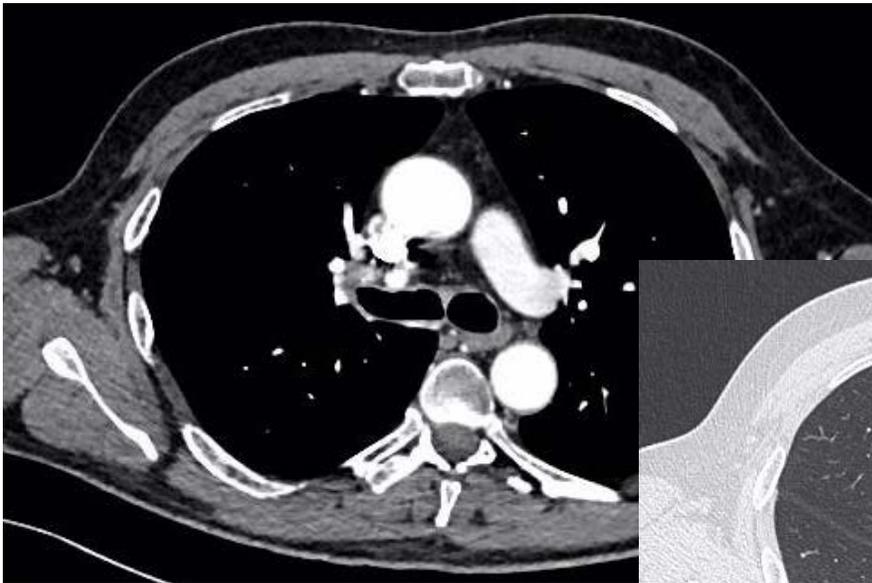
Méta-analyse CT d'induction versus CT de consolidation

Survie globale



Cas clinique

- Bilan TDM fin de TT:
 - 2 sem après fin RT-CT (05/18)
 - Réponse partielle



Cas clinique

- Que proposez-vous?
 1. Surveillance par TDM tous les 3 mois
 2. Chimiothérapie de maintenance par pemetrexed
 3. Immunothérapie par durvalumab 10 mg/kg tous les mois pendant 1 an
 4. Immunothérapie par durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an
 5. Immunothérapie par pembrolizumab toutes les 3 semaines pendant 1 an

Cas clinique

- RCP:
 - Traitement par durvalumab (ATU) 10 mg/kg tous les 15 jours pendant 1 an
 - Bonne tolérance biologique
 - Rash cutané de grade 2 MSD et face antérieure hémithorax (dipropionate de bétaméthasone crème)
 - Prurit grade 2 calmé par desloratadine 1 cp/j
- PS = 0, poids stable
- EFR normale 7 mois et 15 mois après fin RT-CT



Quels étaient les meilleurs résultats de la RT-CT avant l'ère de l'immunothérapie?

	PROCLAIM (n=598 pts)			RTOG 0617 (n=424 pts)		
	CDDP-Pem	CDDP-EP	p	74 Gy	60 Gy	p
Médiane SG (mois)	26,8	25	0,83	20,3	28,7	0,04
Survie à 2 ans	52%	52%	-	44,6%	57%	-
Survie à 3 ans	40%	37%				
Médiane SSP (mois)	11,4	9,8	0,13	9,8	11,8	0,12
Rechute locale à 2 ans	-	-	-	38,6%	30,7%	0,13
Rechute locale dans le volume irradié	37,3%	45,8%	NS	-	-	-
Tox pulmonaire (tous grades)	17%	10,7%	<0,05	12%	10%	NS
Oesophagite (grade ≥ 3)	15,5%	20,6%	NS	21%	7%	<0,0001

Essai PACIFIC:

durvalumab après CT-RT

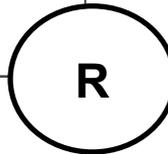
- Patients de stades III, localement avancés, non opérables, n'ayant pas progressés après au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et radiothérapie

- 18 et plus
- PS 0-1

- Durée vie estimée ≥ 12 semaines

Pas de sélection selon statut PDL1

1-42 jours
post-cCRT



2:1 randomisation,
Stratification selon age, sexe,
statut tabagique n = 713

Durvalumab
10 mg/kg toutes 2
semaines jusqu'à 12
mois (N = 476)

Placebo
10 mg/kg toutes
2 semaines jusqu'à 12
mois (N = 237)

Objectifs primaires

- Survie sans progression selon une relecture indépendantes en aveugle (BICR), RECIST v1.1
- Survie globale

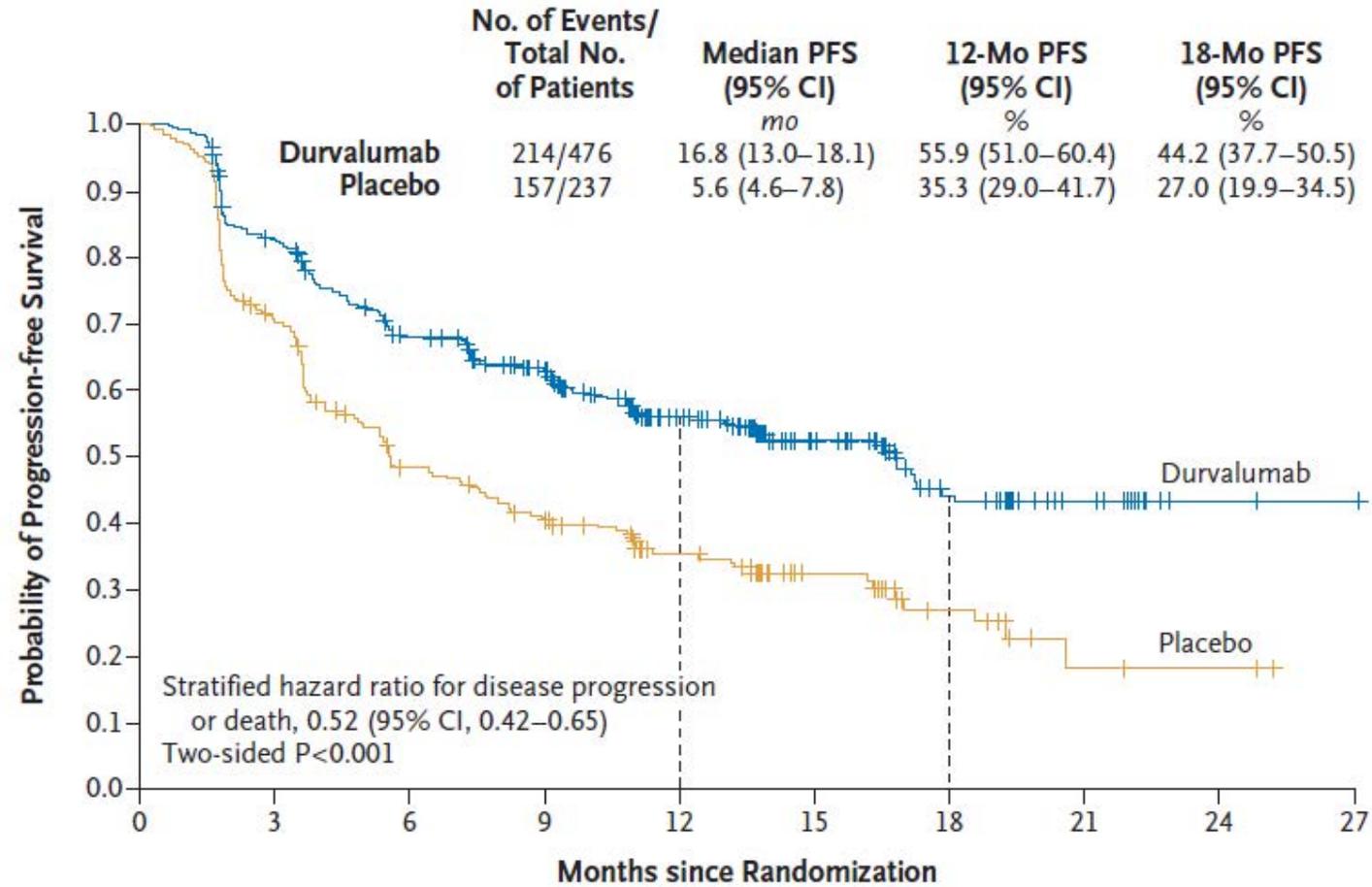
Objectifs secondaires

- Proportion de patients en vie et sans progression à 12 et 18 mois (BICR)
- Taux réponse (BICR)
- Durée objectif de réponse (BICR)
- Survie à 24 mois
- Sécurité et tolérance
- Qualité de vie
- Pharmacocinétique
- Immunogénicité

Essai PACIFIC:

Caractéristiques des patients		Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)
Age	Median (range), années ≥65 ans, %	64 (31–84) 45.2	64 (23–90) 45.1
Homme, %		70.2	70.0
PS OMS, %	0 / 1	49.2 / 50.4	48.1 / 51.5
Statut tabagique, %	Actif / Ancien / Jamais	16.6 / 74.4 / 9.0	16.0 / 75.1 / 8.9
Stade, %	IIIA / IIIB	52.9 / 44.5	52.7 / 45.1
Histologie, %	Epidermoïde / Non-épidermoïde	47.1 / 52.9	43.0 / 57.0
PD-L1 status, %	Connu: <25% / ≥25% Inconnu	39.3 / 24.2 36.6	44.3 / 18.6 37.1
Chimiothérapie, %	Induction / Concomitante	25.8 / 99.8	28.7 / 99.6
Dose de radiothérapie, %	<54 Gy	0.6	0
	54 to ≤66 Gy	92.9	91.6
	>66 to ≤74 Gy	6.3	8.0
Meilleure réponse à la RT-CT, %	CR / PR / SD / PD CR/PR	1.9/48.7/46.6/0.4 50.6%	3.0/46.8/48.1/0 49.8%

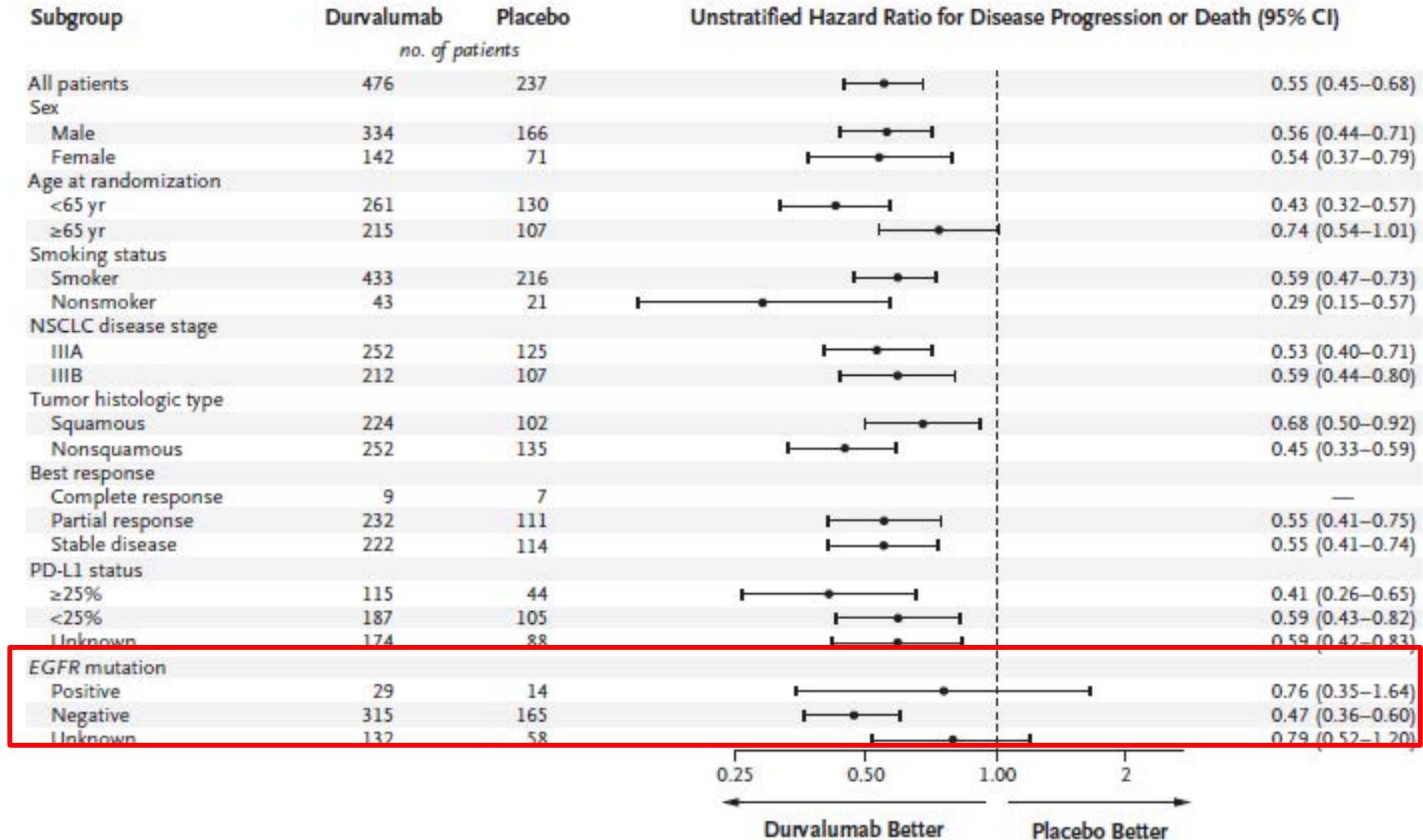
Essai PACIFIC: SSP



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

Essai PACIFIC:

Analyse SSP en sous-groupes

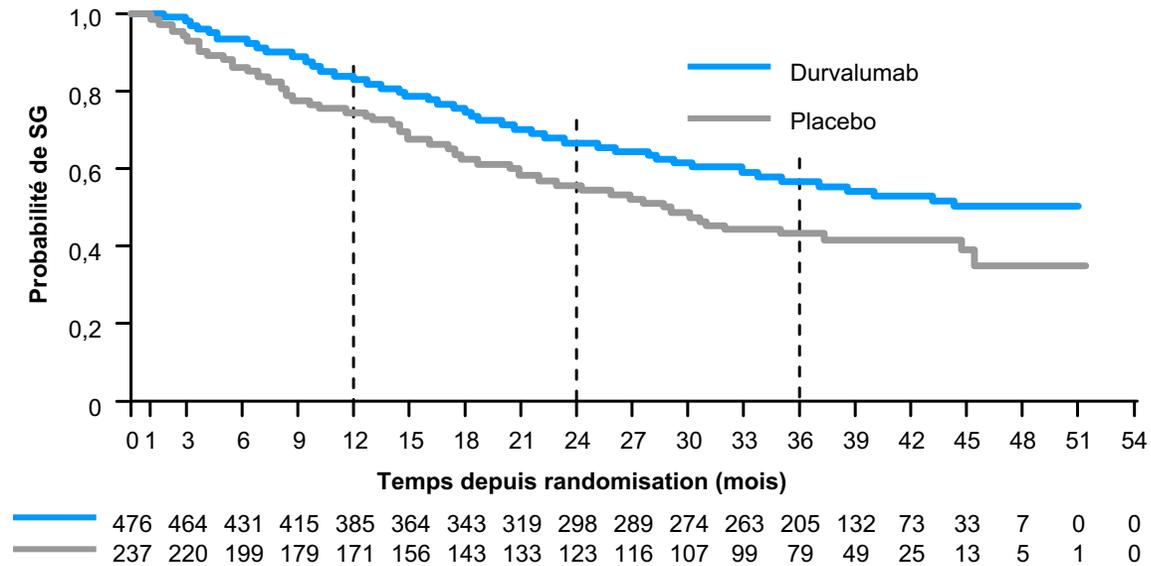


Essai PACIFIC

Etude PACIFIC: survie globale à 3 ans (médiane de suivi = 33,3 mois)

hazard ratio stratifié pour le décès 0,69 (IC95%: 0,55-0,86)

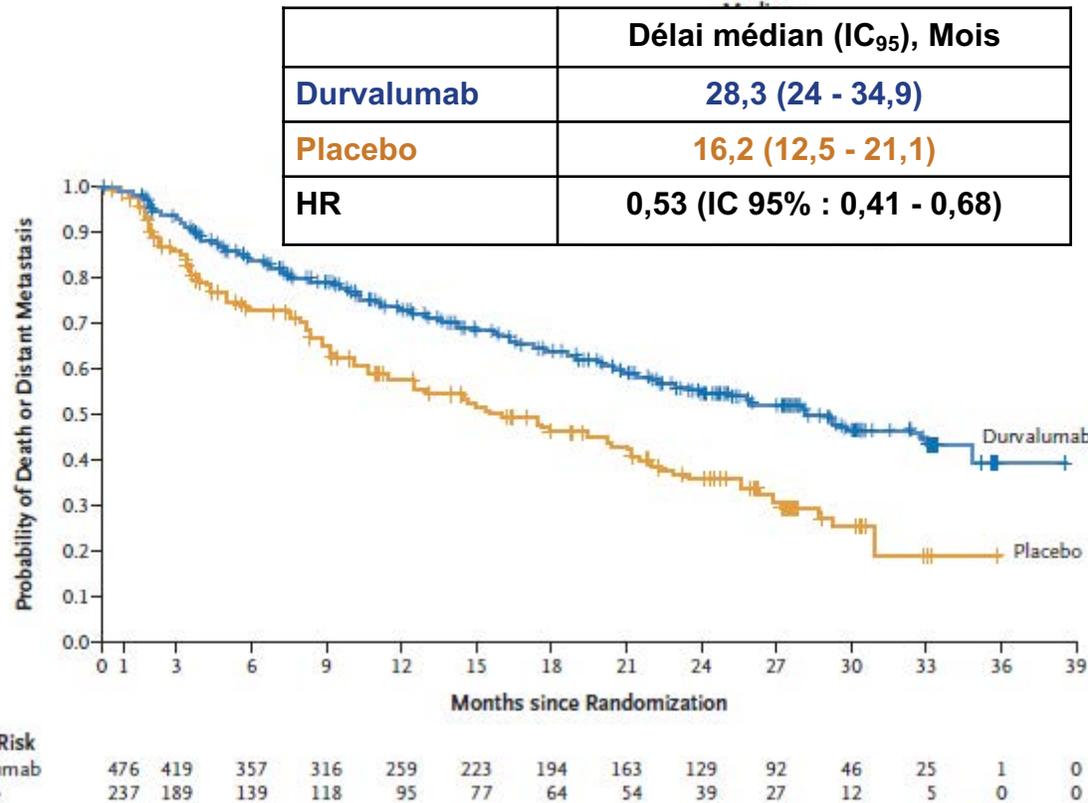
hazard ratio stratifié pour le décès à partir de la première analyse 0,68 (IC95%: 0,53-0,87)



	Médiane SG (mois)	Survie à 12 mois (%)	Survie à 24 mois (%)	Survie à 36mois (%)
Durvalumab	NR (IC95%: 38,4-NR)	83,1	66,3	57,0
Placebo	29,1 (IC95%: 22,1-35,1)	74,6	55,3	43,5

Essai PACIFIC:

Délai avant métastases à distance ou décès (revue par un comité indépendant)



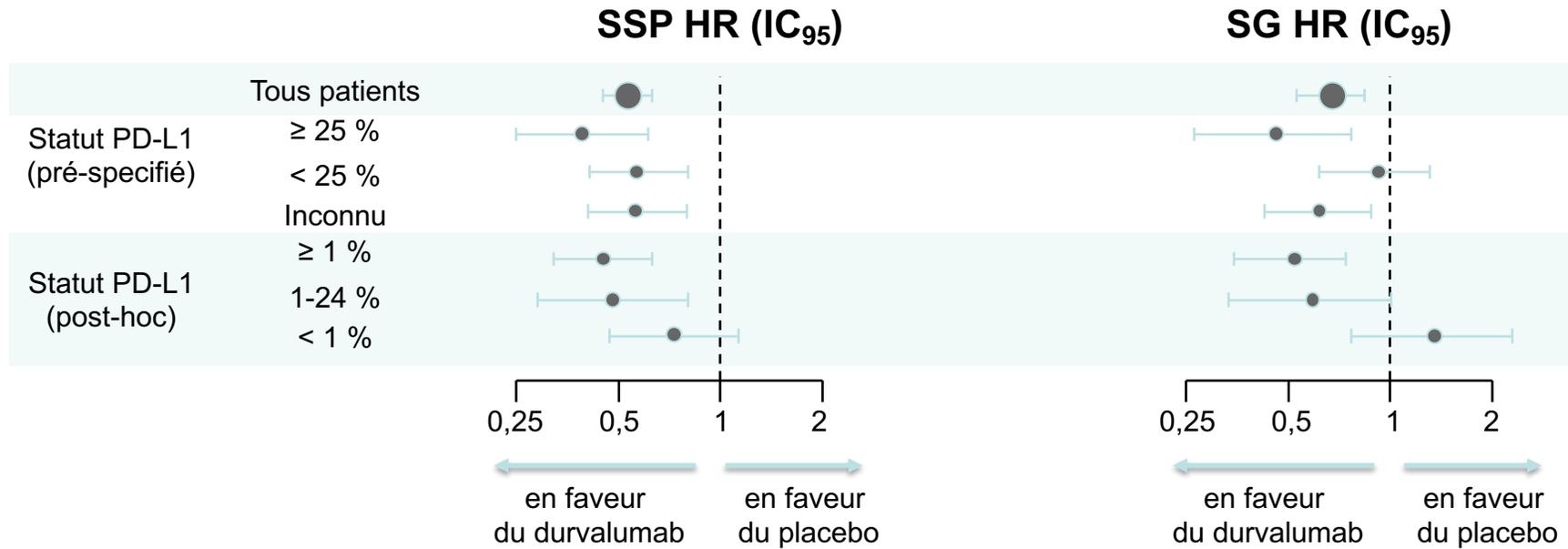
Incidence des nouveaux sites tumoraux (revue par un comité indépendant)

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)
	<i>no. of patients (%)</i>	
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)

Essai PACIFIC:

Analyse de sous-groupes en fonction du statut PD-L1



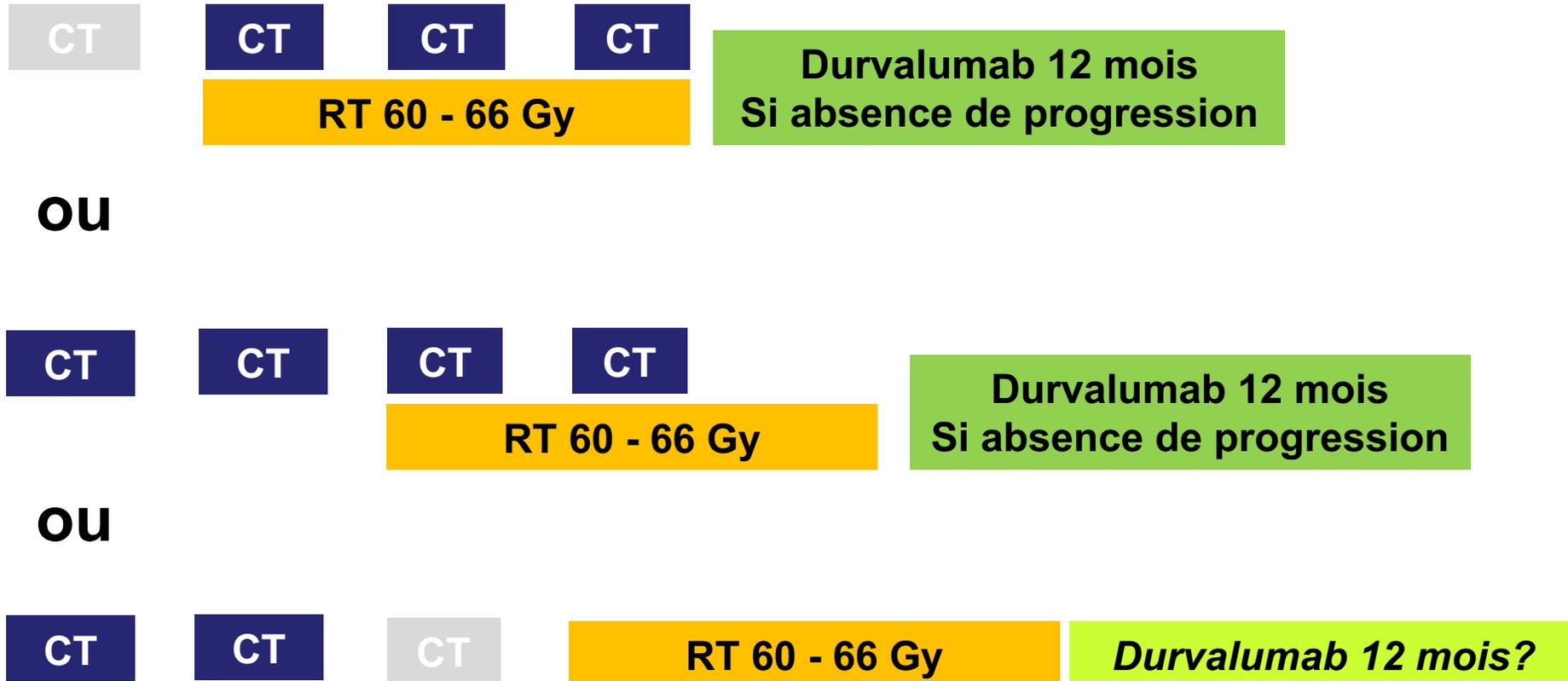
- Données importantes concernant le statut PD-L1:
 - La recherche du statut PD-L1 n'était pas imposée
 - **Statut PD-L1 inconnu : 37% des patients**
 - Le statut PD-L1 était obtenu avant CT-RT (obtention de tissu tumoral non réalisable après la CT-RT)
 - Le seuil d'expression de PD-L1 de 1% : analyse post-hoc non planifiée demandée par les autorités

AMM du durvalumab:

AMM européenne du durvalumab ou IMFINZI®

« En monothérapie pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 \geq 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine »

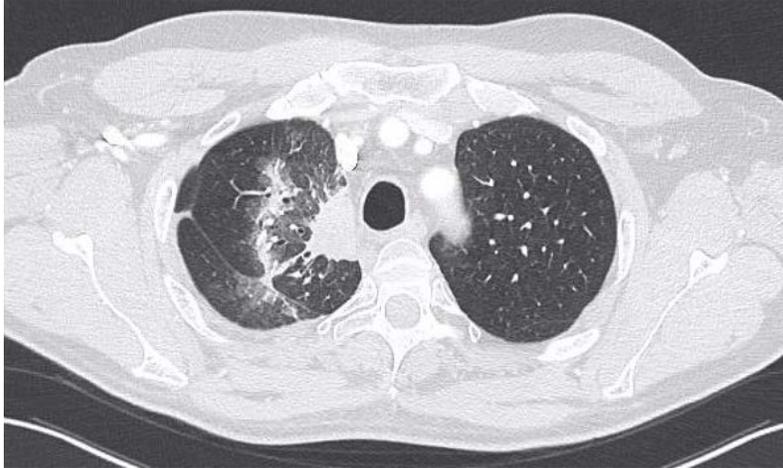
En pratique en 2019



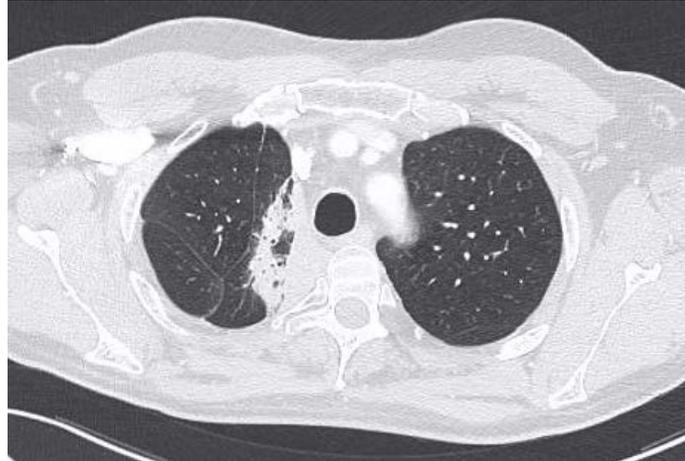
Cas clinique

- Evolution radiologique:

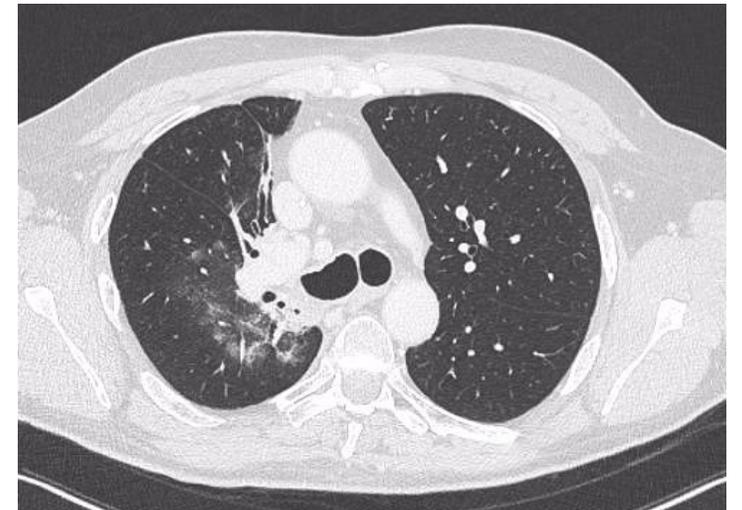
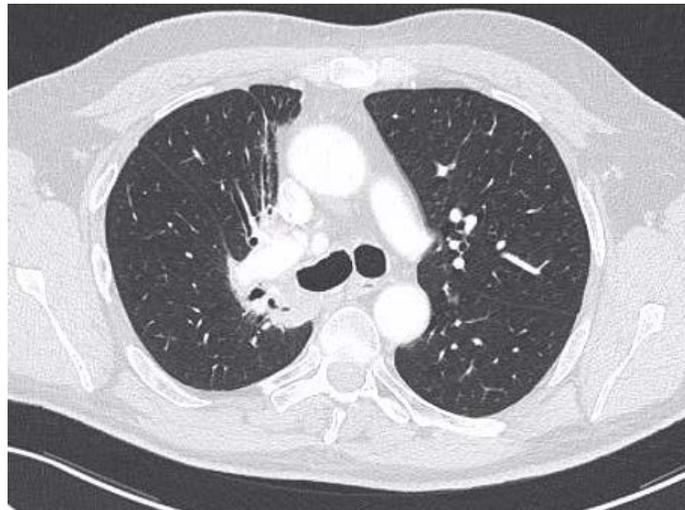
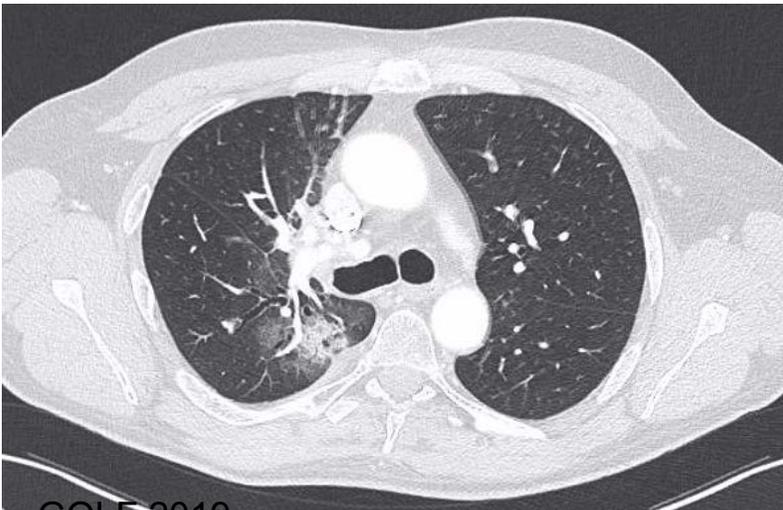
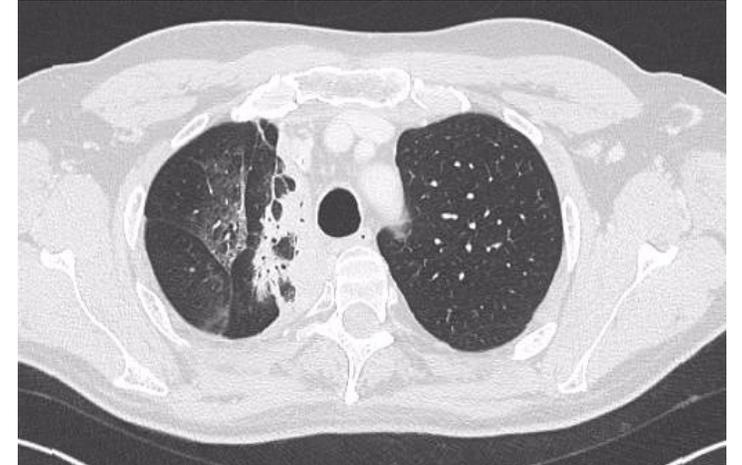
3 mois



6 mois



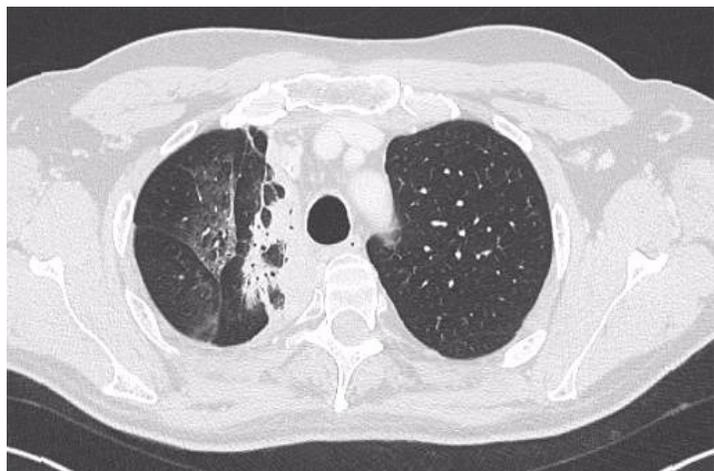
9 mois



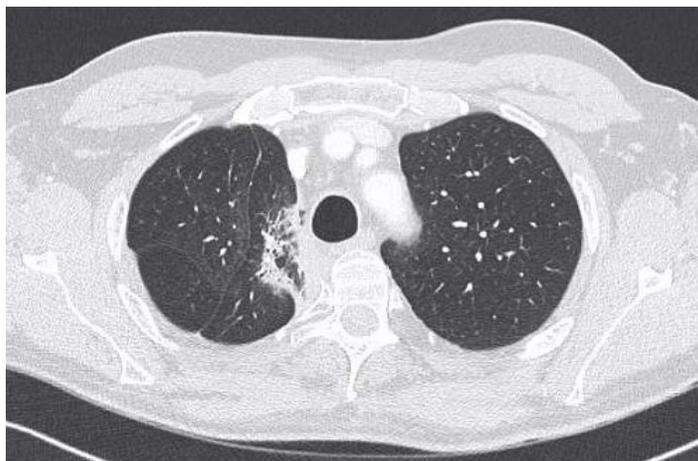
Cas clinique

- Evolution radiologique:

9 mois



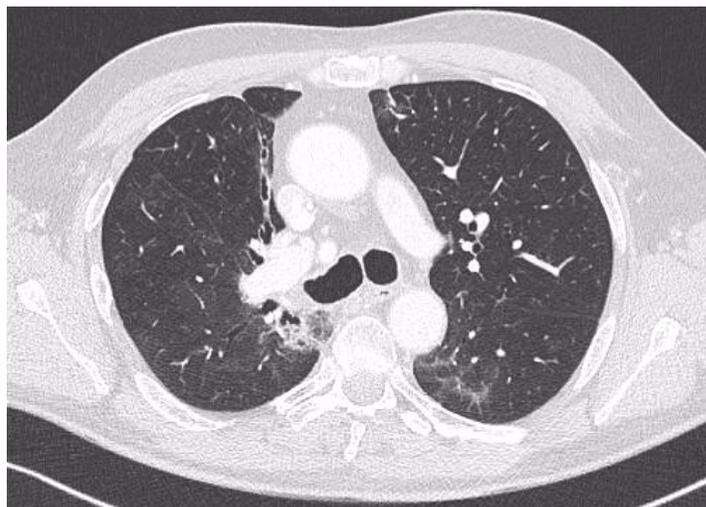
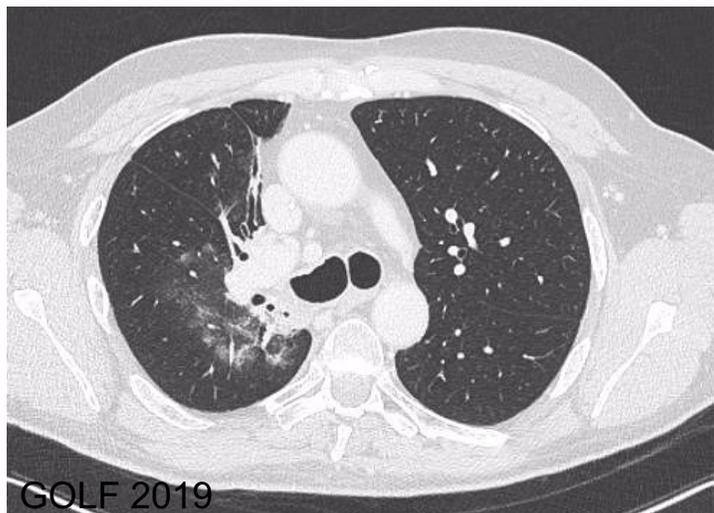
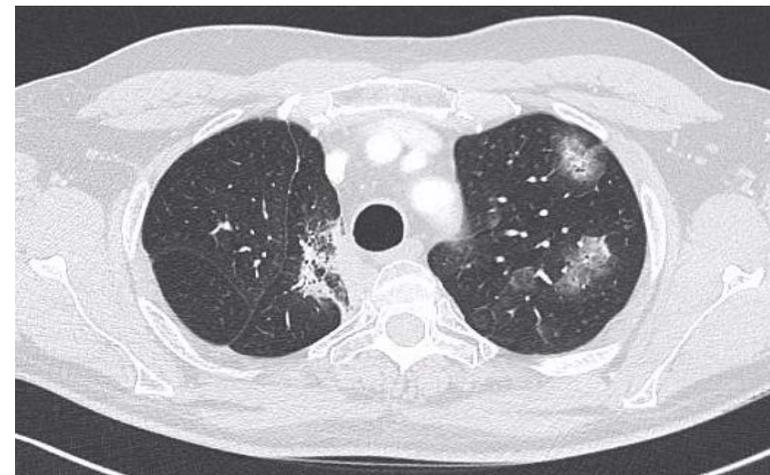
12 mois



Fin durvalumab



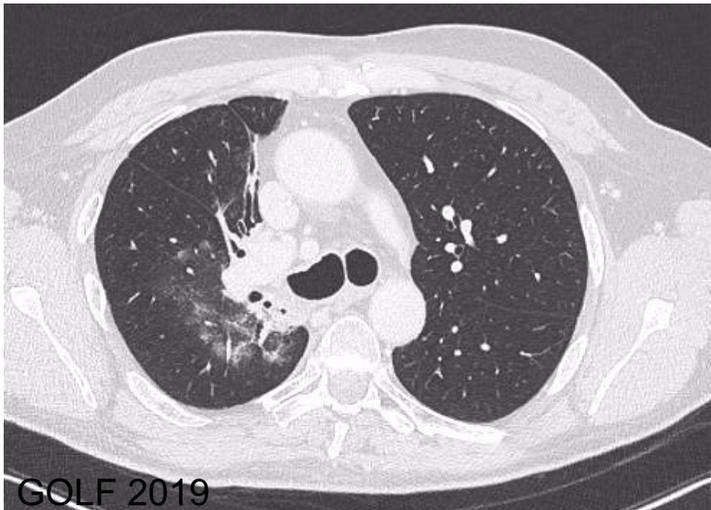
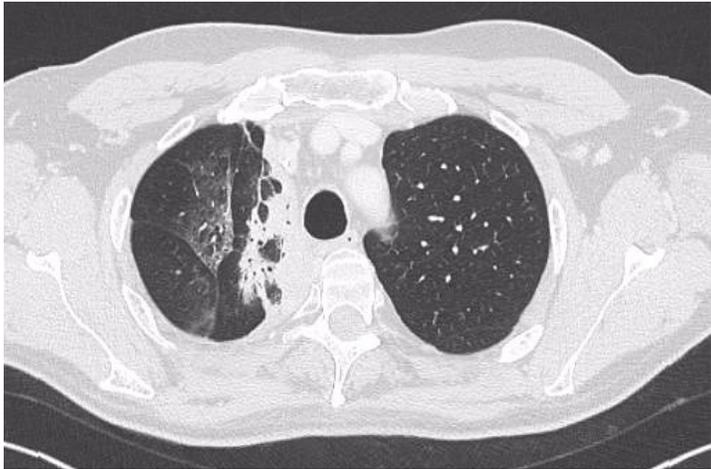
15 mois



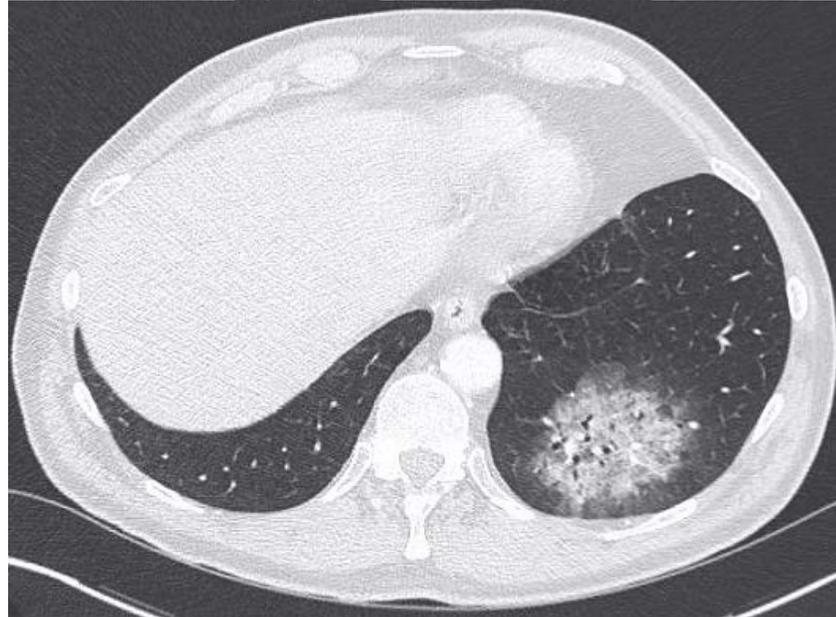
Cas clinique

- Evolution radiologique:

9 mois



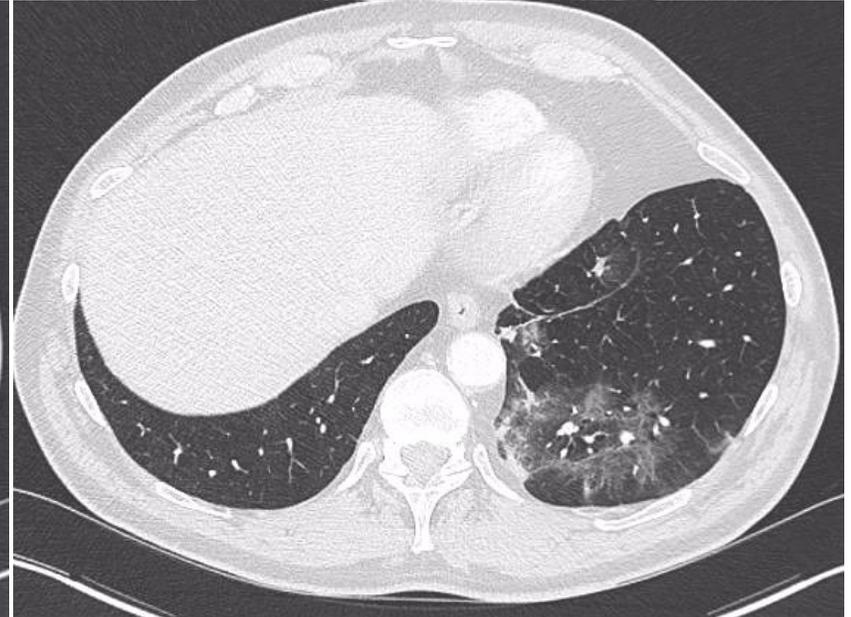
12 mois



Fin durvalumab



15 mois



Cas clinique

- Sur la TDM de fin de traitement par durvalumab:
 - Apparition d’opacités infiltratives et en verre dépoli du LIG (en dehors du volume irradié)
 - Pas de syndrome infectieux
 - Toux sèche
 - Corticothérapie à doses dégressives sur 3 semaines
- 3 mois plus tard, soit 15 mois après fin RT-CT:
 - Régression des opacités du LIG mais apparition d’opacités en verre dépoli LSG
 - Très nette régression des lésions cutanées
 - Patient asymptomatique
 - Surveillance
- Toxicité immunothérapie?

Toxicités pulmonaires essai PACIFIC

	Durvalumab (N=475)	Placebo (N=234)
ES de tout grade toutes causes, n (%)	460 (96,8)	222 (94,9)
• Grade 3/4	145 (30,5)	61 (26,1)
• Décès par toxicité	21 (4,4)	15 (6,4)
• Responsable d'arrêt de traitement	73 (15,4)	23 (9,8)
Pneumopathies de tout grade, n (%)	161 (33,9)	58 (24,8)
Pneumopathies grade 3/4	17 (3,6)	7 (3,0)
Décès par toxicité pulmonaire	5 (1,1)	5 (2,1)
Arrêt de traitement lié à la tox pulmonaire	30 (6,3)	10 (4,3)
Temps médian jusqu'à survenue/ fin de RT	73 jours (20-433)	76,5 jours (24-280)
Durée de la pneumopathie	64 jours (3-568)	57 jours (5-187)

- Survenue identique de pneumopathies grade 3-4 dans le bras Durvalumab (3,6%) et placebo (3,0%), avec délai de survenue et durée identiques dans les deux bras.
- Pas d'incidence sur la délivrance du traitement

Toxicités pulmonaires essai PACIFIC

		Odds ratio	95% IC
Sexe	Homme vs Femme	0,77	0,47–1,27
Âge à la randomisation		1,01	0,98–1,03
Statut tabagique	Fumeur vs Non-fumeur	0,67	0,42–1,07
Stade de la maladie	IIIA vs. IIIB	1,39	0,89–2,17
Histologie	épidermoïde vs Non-Epidermoïde	0,53	0,33–0,83
Meilleure réponse à RT/CT	RC vs SM	0,88	0,12–4,22
	RP vs SM	1,00	0,65–1,54
PS OMS	0 vs 1	0,64	0,42–0,98
Région	Asiatique vs Non-Asiatique	5,40	3,16–9,43
Temps entre RT et randomisation	<14 vs ≥14 jours	1,24	0,76–2,00
CT d'induction préalable	Oui vs Non	0,60	0,35–1,01
BPCO pré existante	Oui vs Non	0,73	0,44–1,20

- Pas de lien avec la dose de RT ou l'existence préalable d'une BPCO.
- En analyse multivariée, l'histologie épidermoïde et le PS 0 ressortent comme ayant un risque inférieur alors que l'origine ethnique asiatique (OR 5,40) est associée à un sur risque (y compris dans le groupe placebo ce qui semble être une complication non liée au traitement).