

Cas Clinique Interactif

CBNPC stade IV sans addiction oncogénique

Nice St-Paul Thorax 2019

Monsieur M

- 60 Ans
- Antécédents d'ulcère gastro-duodéal
- Tabagisme à 20 paquets-années
- Pas d'exposition professionnelle

- Toux sèche
- persistante malgré une antibiothérapie par Augmentin

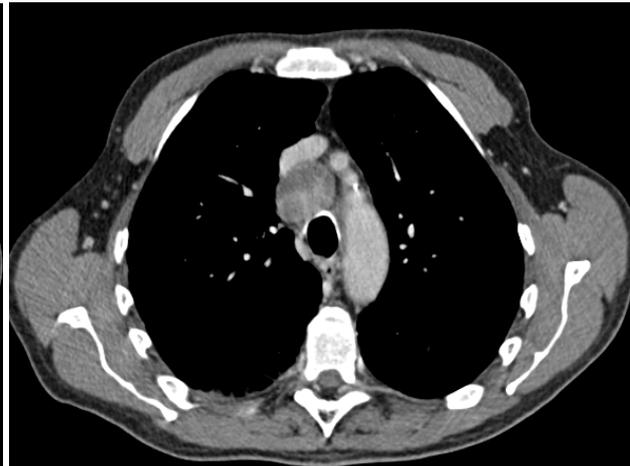
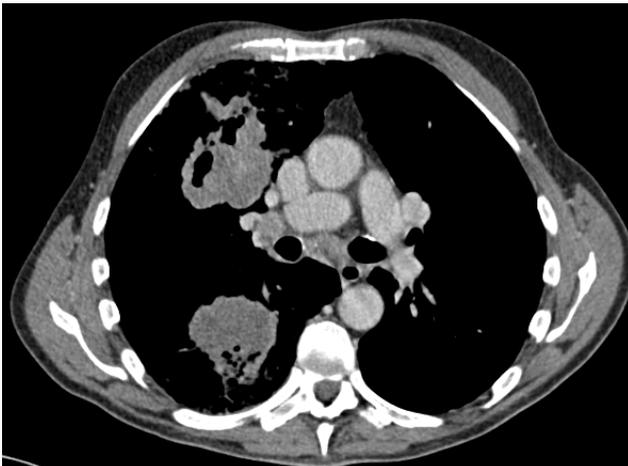
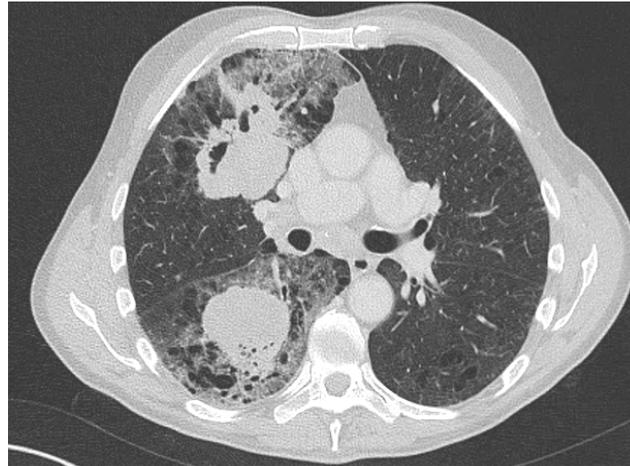


- **Sur le plan clinique:**

- PS 1
- Perte de 5 kg, sueurs nocturnes
- Saturation à 94%, hippocratisme digital
- Crépitants de base droite

- **Scanner:**

- masses pulmonaires bilatérales
- adénopathies médiastinales
- masse surrénalienne droite



- **TEP-TDM:** lésion du pédicule de L4 et de la surrenale Droite
- **IRM cérébrale:** absence de lésions secondaires
- **ETT:** fonction cardiaque normale
- **Bronchoscopie :** bourgeon dans la ventrale du LSD

Examen anatomopathologique de biopsies bronchiques

Renseignements communiqués : indication d'endoscopie : opacités tumorales bilatérales dont une excavée dans la LSD. A l'endoscopie : lésion d'allure tumorale dans la ventrale de la LSD.

Examen histopathologique : l'examen microscopique a porté sur des biopsies bronchiques de bonne taille et bonne qualité. Au sein de la sous-muqueuse il y a une prolifération tumorale faite de cellules de grande taille sans différenciation morphologique d'architecture massive. Une étude immunohistochimique a été effectuée sur coupes en paraffine (BOND Leica, révélation DAB) à l'aide des anticorps anti-TTF1 (Leica, SPT24) et p40 (Clinisciences/ RP 163), elle montre un marquage nucléaire diffus des cellules tumorales par l'anti-p40 sans marquage par l'anti-TTF1.

Conclusion : Carcinome infiltrant peu différencié « non à petites cellules » dont le profil immunohistochimique est en faveur en première intention d'un carcinome épidermoïde.

Docteur I

COMPTE RENDU COMPLEMENTAIRE

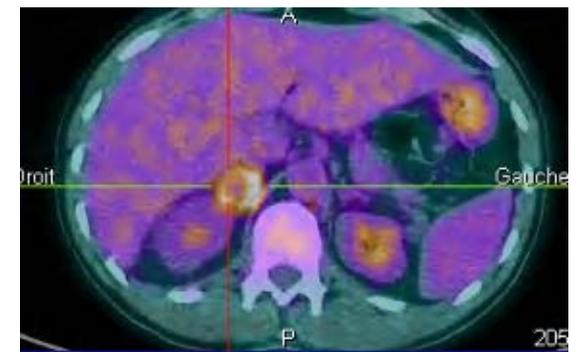
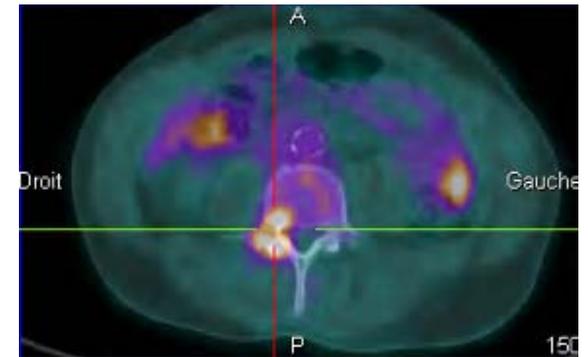
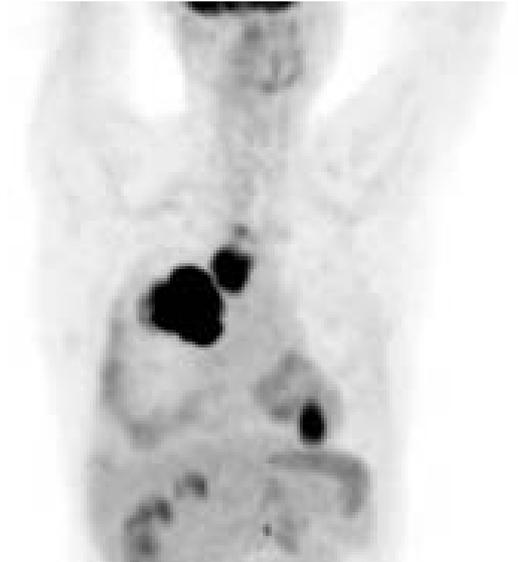
Immunohistochimie (Automate OMNIS Dako-Agilent, révélation EnVision FLEX) :

- Anti-PDL-1 (Dako Agilent, 22C3) : absence de marquage des cellules tumorales.

Conclusion :

PD-L1 : absence de marquage des cellules tumorales.

Carcinome épidermoïde bronchique cT4N2M1c PDL1 0%



Quel(s) traitement(s) proposez vous?

A- Pembrolizumab

B- Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab

C- Cisplatine Gemcitabine

D- Nivolumab

E- Cisplatine Pemetrexed Bevacizumab

Quel(s) traitement(s) proposez vous?

A- Pembrolizumab

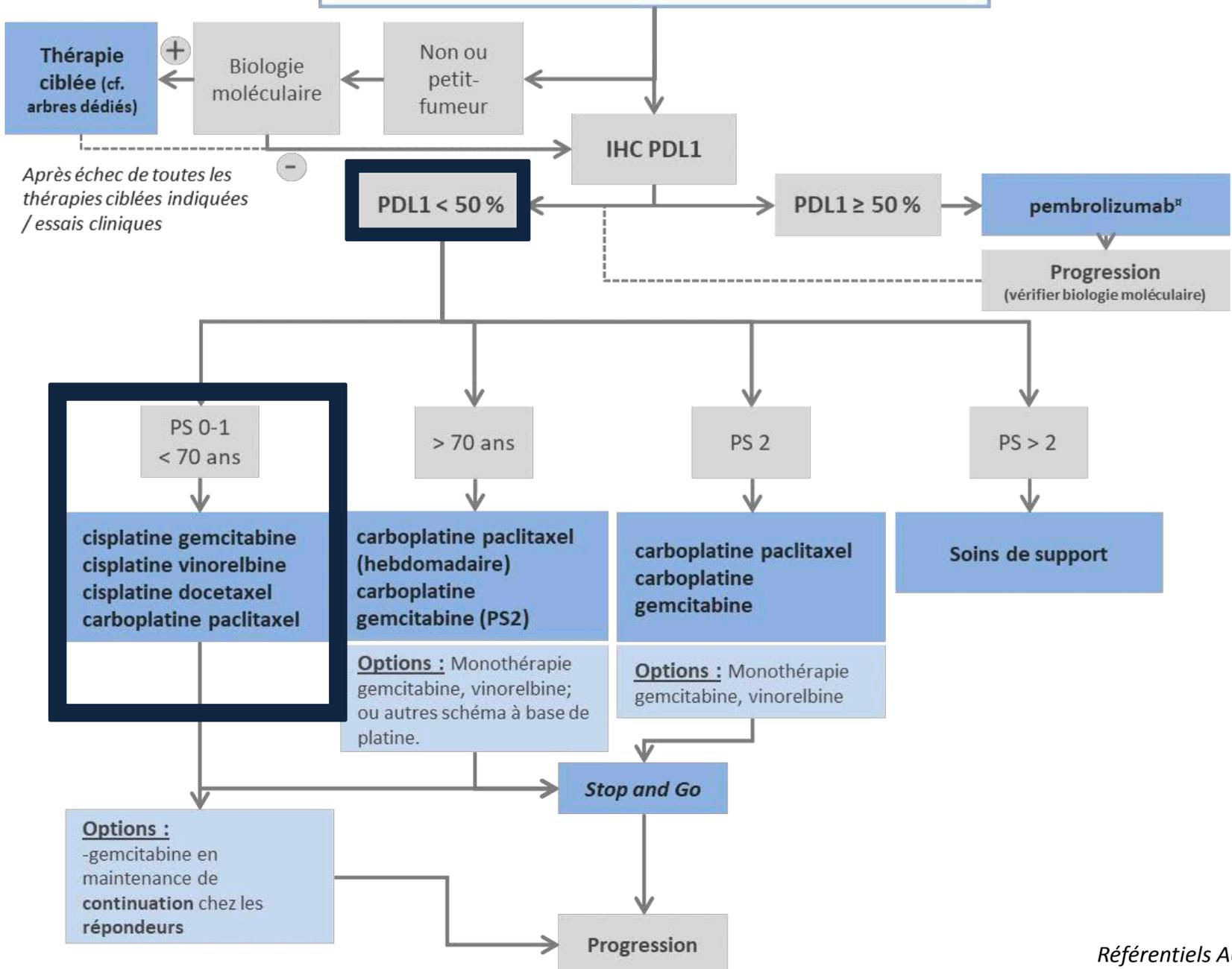
B- Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab

C- Cisplatine Gemcitabine

D- Nivolumab

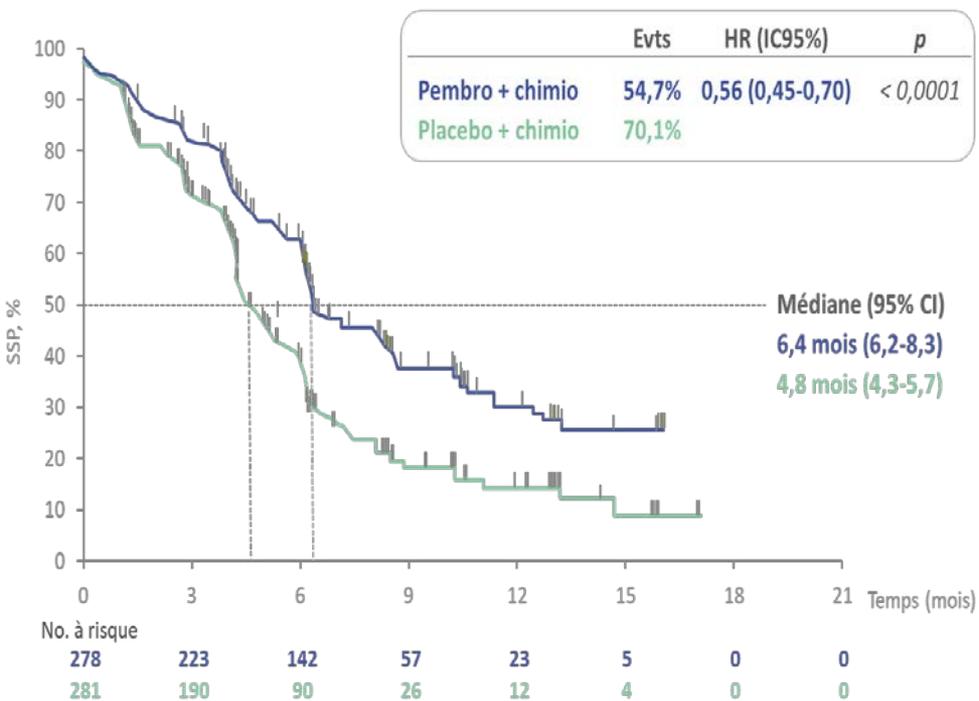
E- Cisplatine Pemetrexed Bevacizumab

CANCERS EPIDERMOIDES DE STADE IV

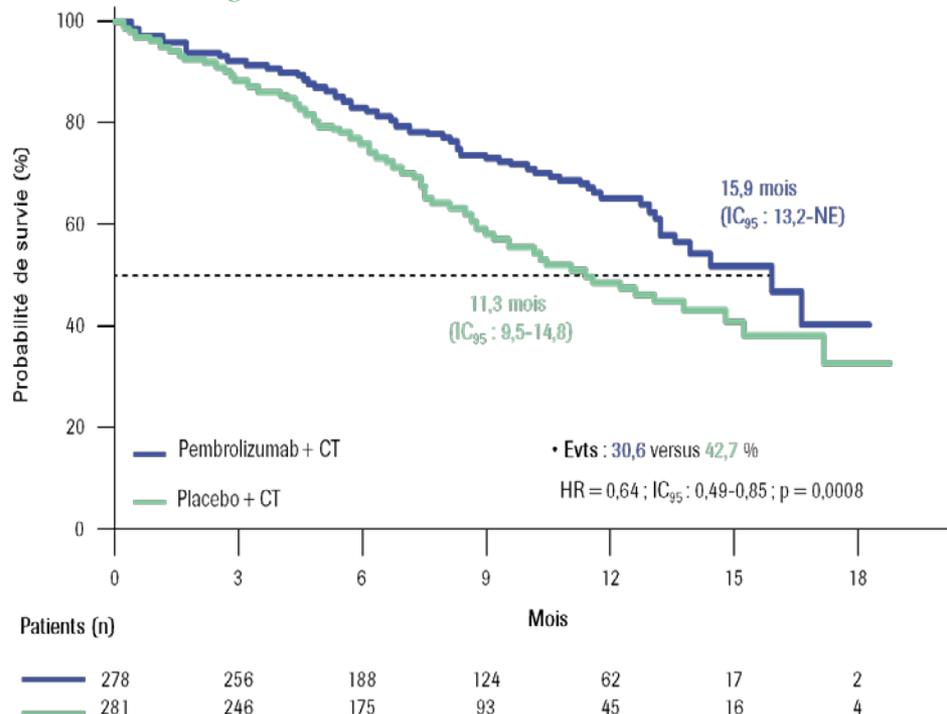


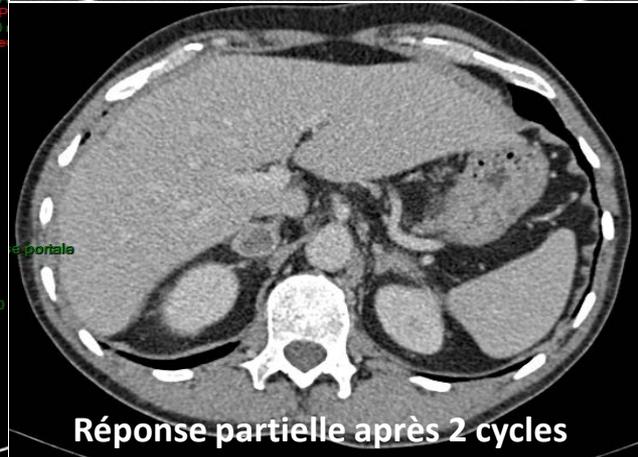
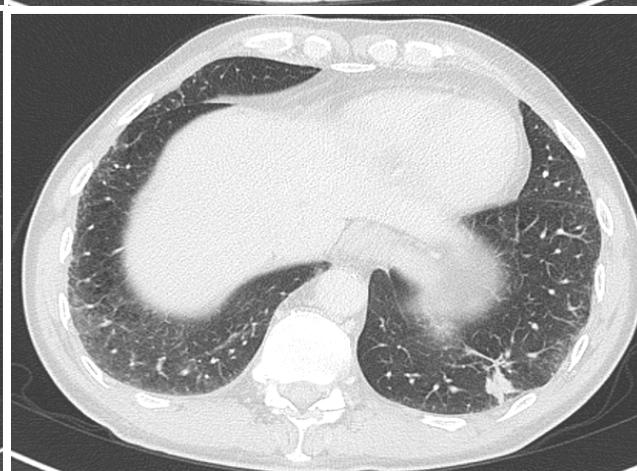
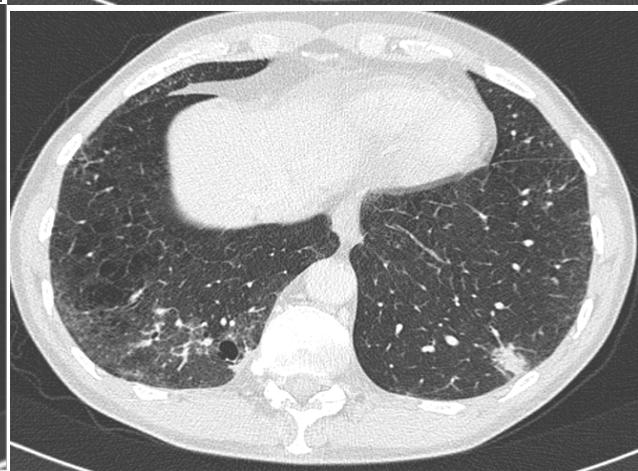
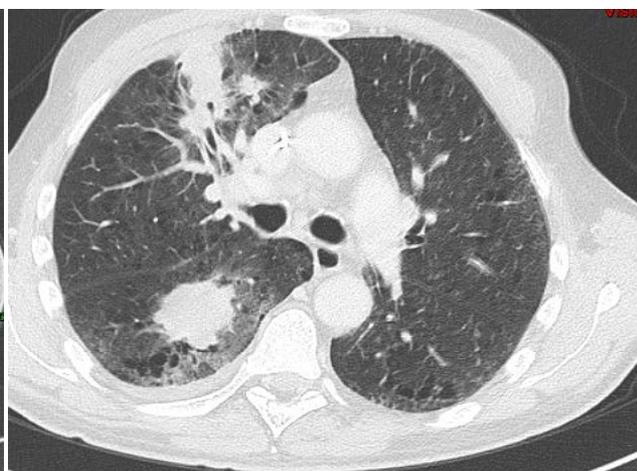
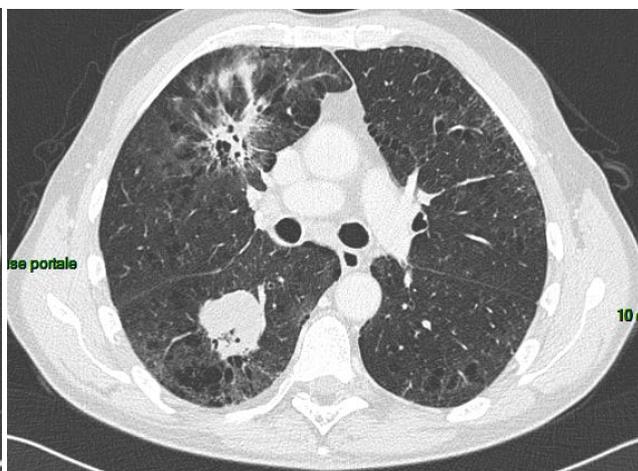
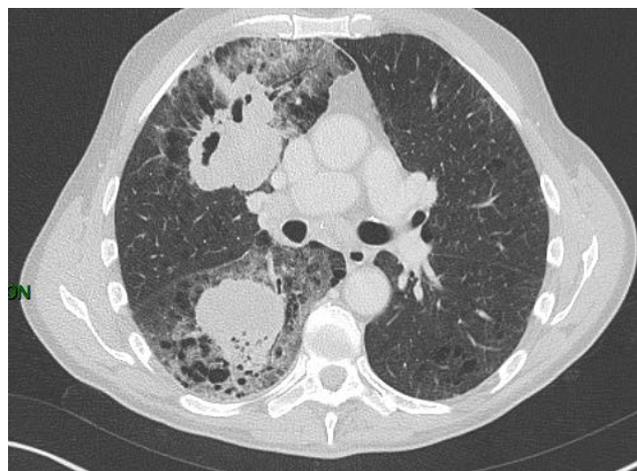
KEYNOTE-407

Survie sans progression en ITT (RECIST v1.1)

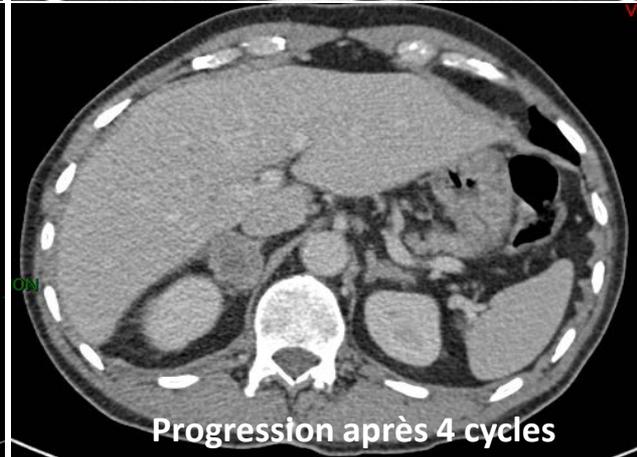


Survie globale





Réponse partielle après 2 cycles



Progression après 4 cycles

Sur le plan clinique

-PS 1

-Perte de 3 kg

-Majoration dyspnéique

Quel(s) traitement(s) pouvez-vous proposer ?

A- Pembrolizumab

B- Docetaxel

C- Nivolumab

D- Atezolizumab

E- Erlotinib

Quel(s) traitement(s) pouvez vous proposer?

A- Pembrolizumab

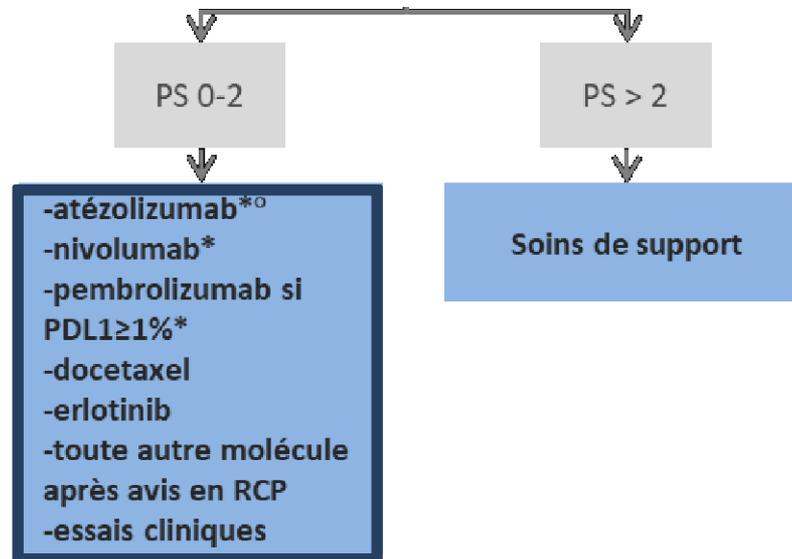
B- Docetaxel

C- Nivolumab

D- Atezolizumab

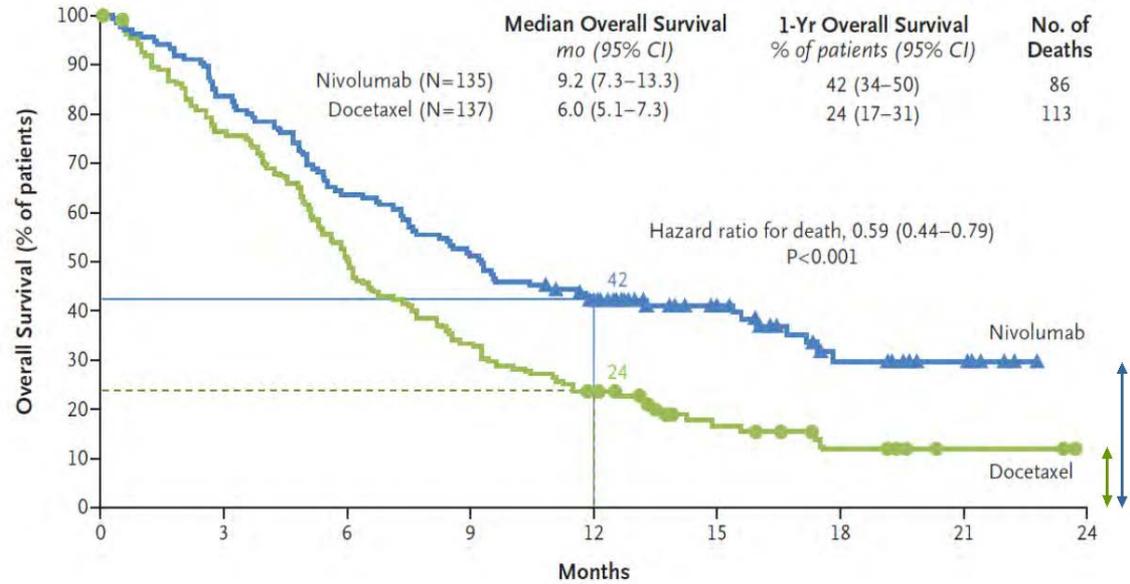
E- Erlotinib

Seconde ligne

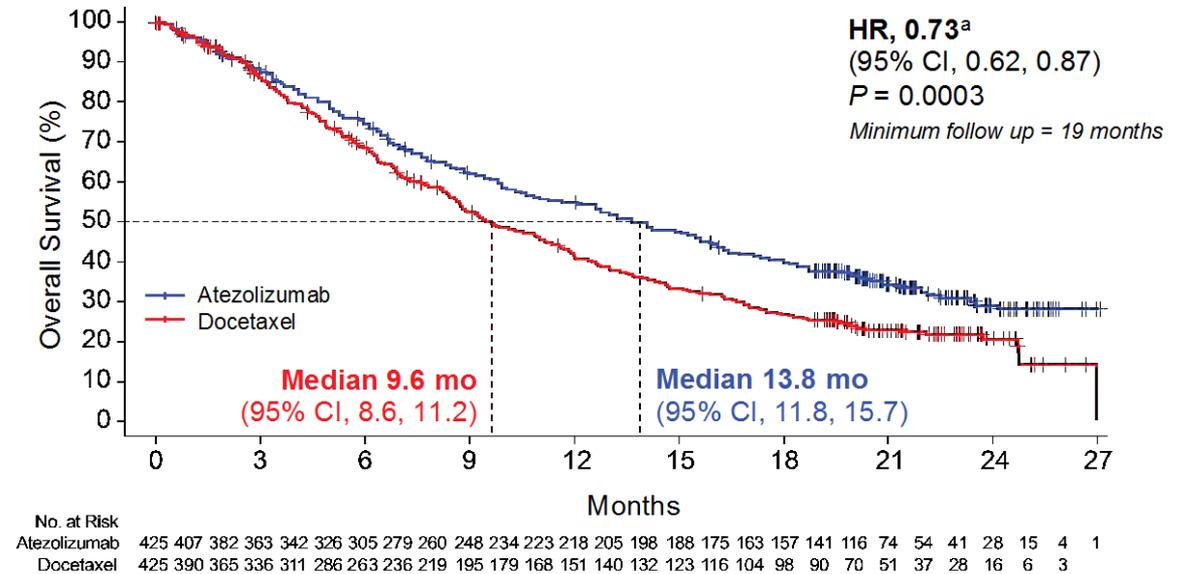


*α Hors PS>2, option pour les >70ans et PS2 - * si immunothérapie non utilisée précédemment - °Actuellement non disponible*

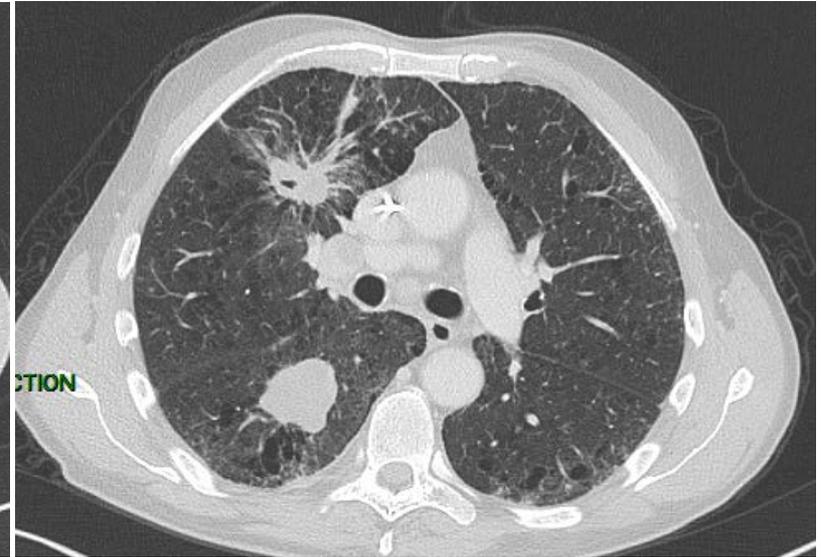
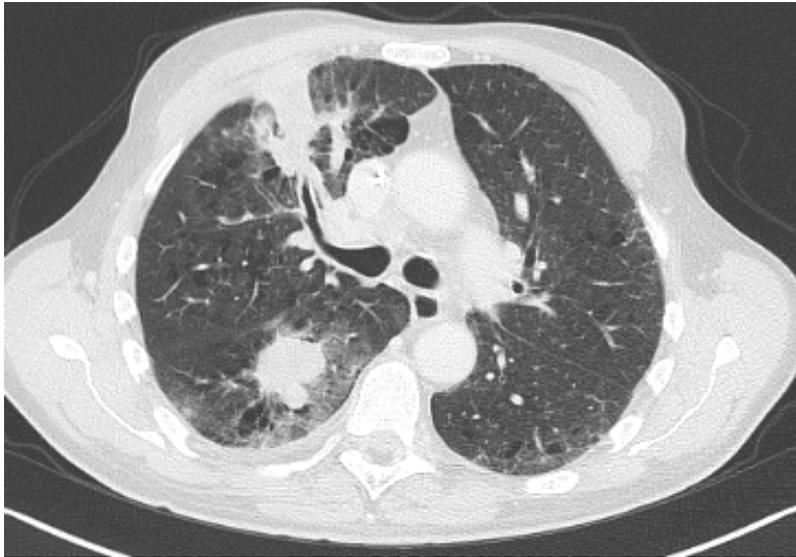
CheckMate 017



OAK



- **Patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en 1ère ligne**
- Le nivolumab a démontré une meilleure survie que le docetaxel en deuxième et troisième ligne des cancers épidermoïdes quel que soit le statut PDL1 (42).
- Le pembrolizumab a démontré aussi une supériorité par rapport au docetaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1 $\geq 1\%$ (43). On rappelle les remarques faites sur les PS2 ci-dessus (□PS2).
- L'atézolizumab a démontré son efficacité par rapport au docétaxel (44). S'il a obtenu l'AMM, pour tout niveau de PDL1, il n'est pas encore disponible dans cette indication (en attente de la commission de transparence).
- **Il n'y a actuellement aucun argument scientifique solide pour privilégier une molécule d'immunothérapie par rapport à une autre**
- L'AMM de l'erlotinib dans cette indication (patient *EGFR* WT) a récemment été modifiée par l'EMA pour ne considérer cette option que lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont échoué et lorsque les autres alternatives thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.



Après 4 injections de Nivolumab
PS 1, diminution de la dyspnée

Que faites-vous?

- A- Changement de ligne pour du Docetaxel
- B- Changement de ligne pour de la Vinorelbine
- C- Poursuite du Nivolumab et scanner à 4 semaines
- D- Poursuite du Nivolumab et scanner à 9 semaines
- E- Poursuite du Nivolumab et surrenalectomie droite

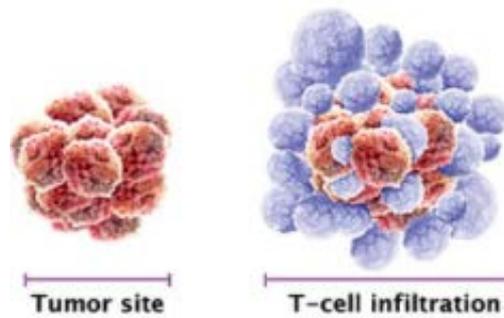
Que faites-vous?

- A- Changement de ligne pour du Docetaxel
- B- Changement de ligne pour de la Vinorelbine
- C- Poursuite du Nivolumab et scanner à 4 semaines**
- D- Poursuite du Nivolumab et scanner à 9 semaines
- E- Poursuite du Nivolumab et surrenalectomie droite

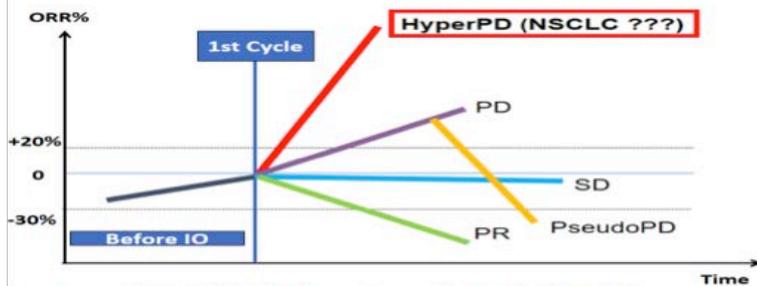
Quand évaluer la réponse ?

Pour la chimiothérapie, la réponse est évaluée après 6 à 9 semaines (2 à 3 cycles).

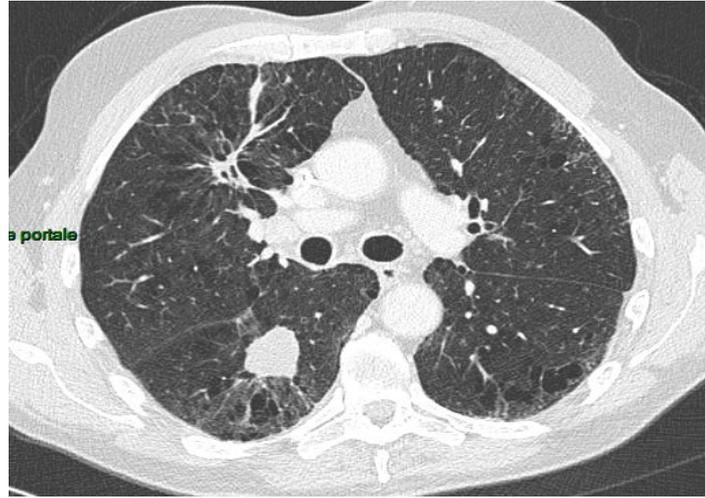
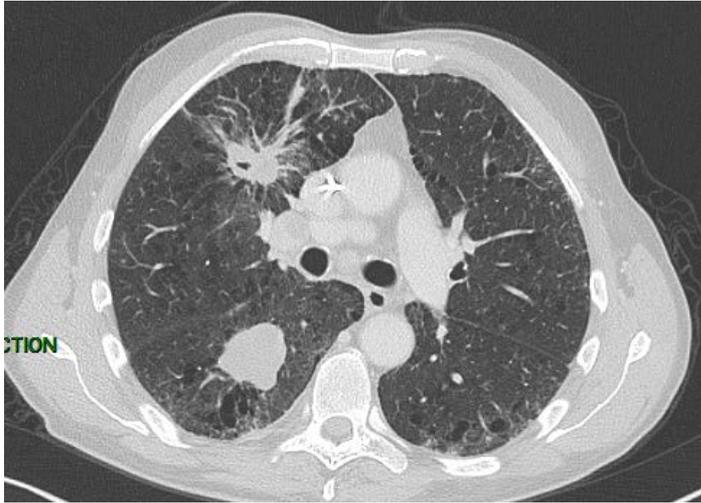
Pour l'immunothérapie la réponse doit être évaluée après 6 à 9 semaines selon la molécule utilisée. Il convient toutefois, en cas d'aggravation de l'état général du patient d'évoquer une hyperprogression ou une progression et d'évaluer plus précocement la réponse (48). Inversement, en cas de bénéfice clinique évident, l'immunothérapie peut être poursuivie même en cas de progression radiologique ou de pseudo-progression (49).



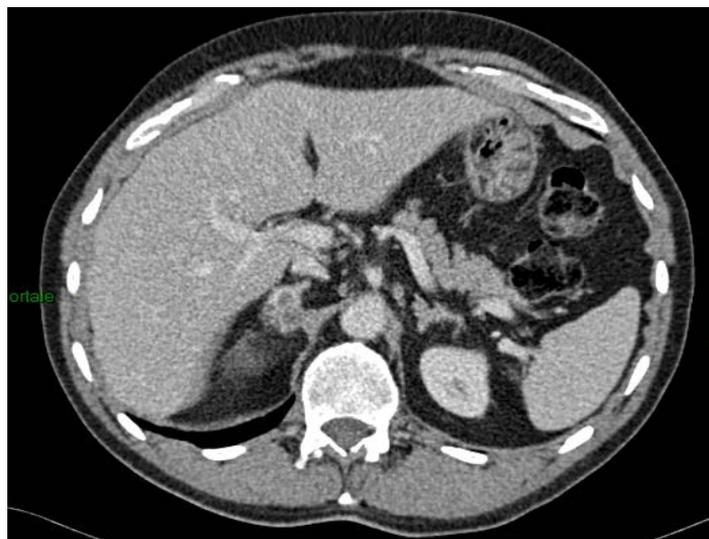
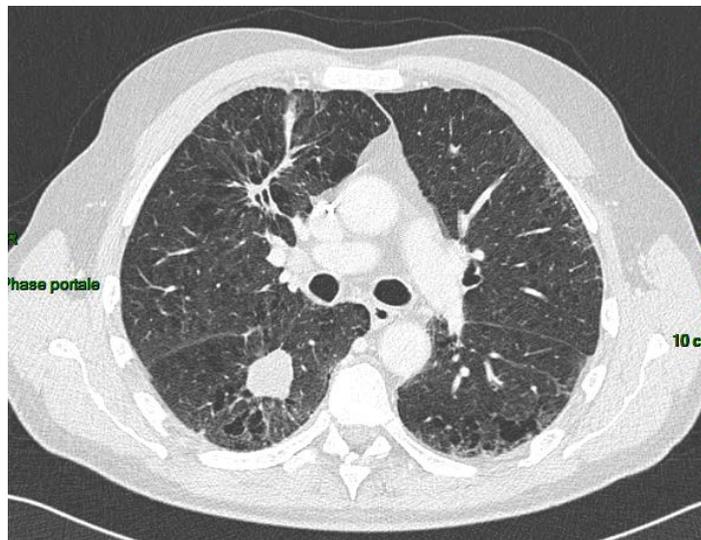
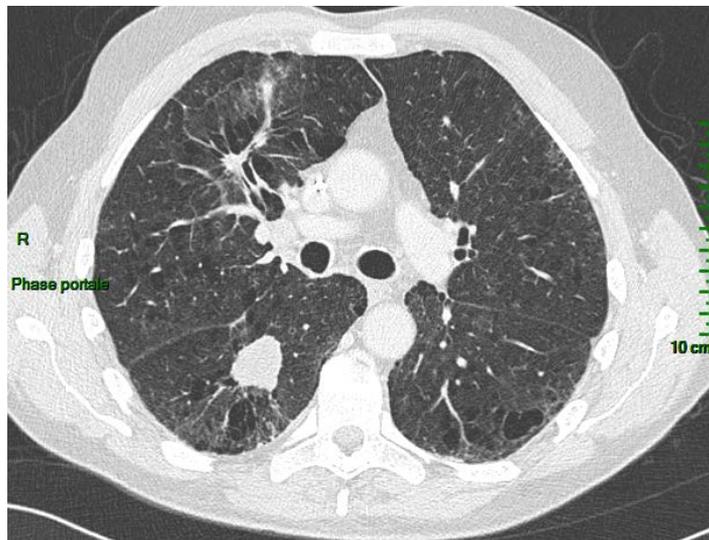
Typical & atypical response patterns to IO



	Scan before IO	Scan IO start	Scan during IO	 PD
Tumor Volume ↑	Scan before IO	Scan IO start	Scan during IO	 HPD 
				Time →



Après 6 injections de Nivolumab



Après 12 injections

Après 22 injections

Vous vous posez la question de la durée du traitement. Que faites-vous?

- A- Arrêt à 1 an sous réserve d'un PET scanner négatif
- B- Arrêt à 2 ans sous réserve d'un PET scanner négatif
- C- Arrêt à 2 ans sans examen complémentaire
- D- Poursuite au-delà de 2 ans jusqu'à mauvaise tolérance
- E- Espacement des injections

Vous vous posez la question de la durée du traitement. Que faites-vous?

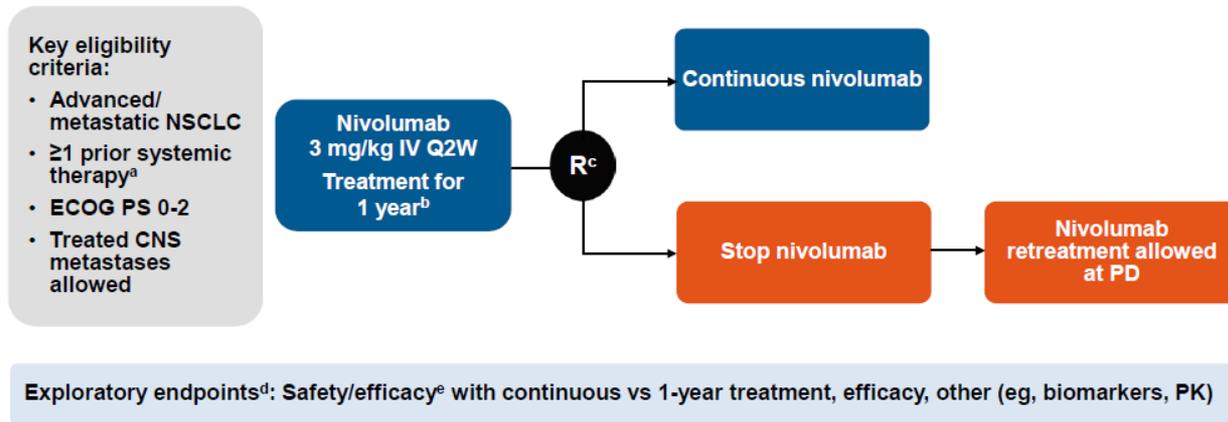
- A- Arrêt à 1 an sous réserve d'un PET scanner négatif
- B- Arrêt à 2 ans sous réserve d'un PET scanner négatif**
- C- Arrêt à 2 ans sans examen complémentaire
- D- Poursuite au-delà de 2 ans jusqu'à mauvaise tolérance**
- E- Espacement des injections

-Nous ne disposons actuellement d'aucune information suffisante pour déterminer la durée optimale de l'immunothérapie. Dans l'essai KEYNOTE 024, l'immunothérapie était maintenue jusqu'à 2 ans (35 cycles) (35).

A partir de la 2ème ligne de chimiothérapie, il n'y pas de limite dans le nombre de cycles de chimiothérapie. La durée du traitement est à évaluer de façon individuelle et peut être prolongée en cas d'efficacité et de bonne tolérance.

Chez des patients sélectionnés, la reprise d'un traitement doit se discuter en RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée.

Checkmate 153

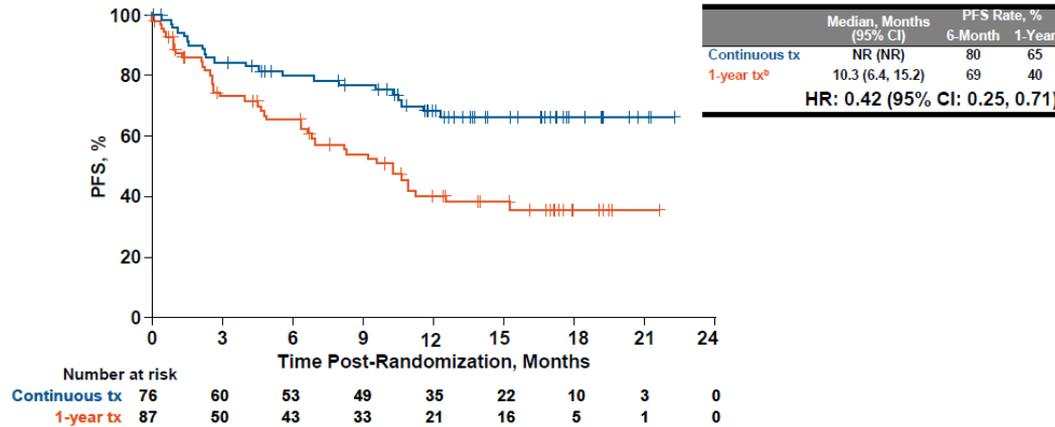


- At database lock (May 15, 2017), minimum/median follow-up time post-randomization was 10.0/14.9 months

^aConventional systemic therapies, excluding immuno-oncology therapies. ^bTreatment until PD, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent; treatment beyond investigator-assessed PD permitted. ^cAll patients on treatment at 1 year were randomized regardless of response status. ^dPrimary endpoint was incidence of high-grade select treatment-related AEs.^{1,2} ^eResponses were investigator-assessed every 8 weeks ± 5 days from week 9

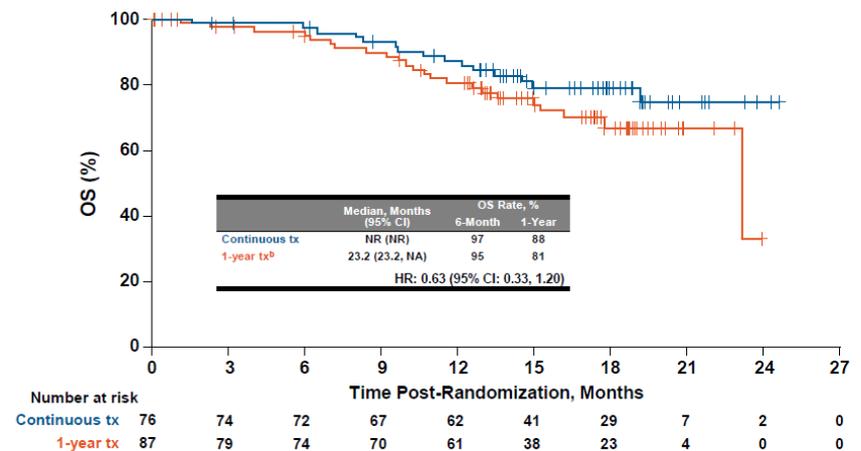
Checkmate 153

PFS From Randomization^a

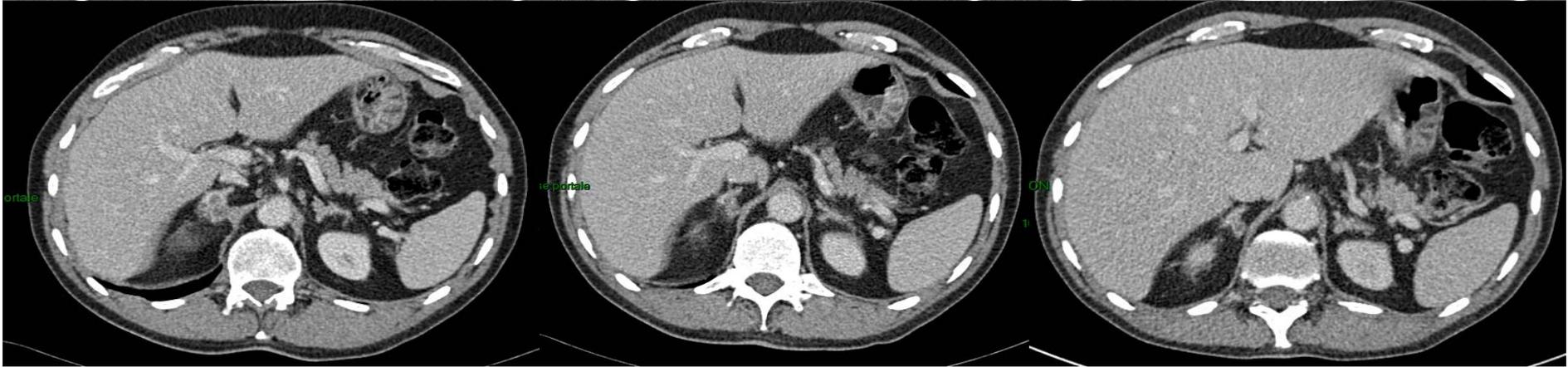
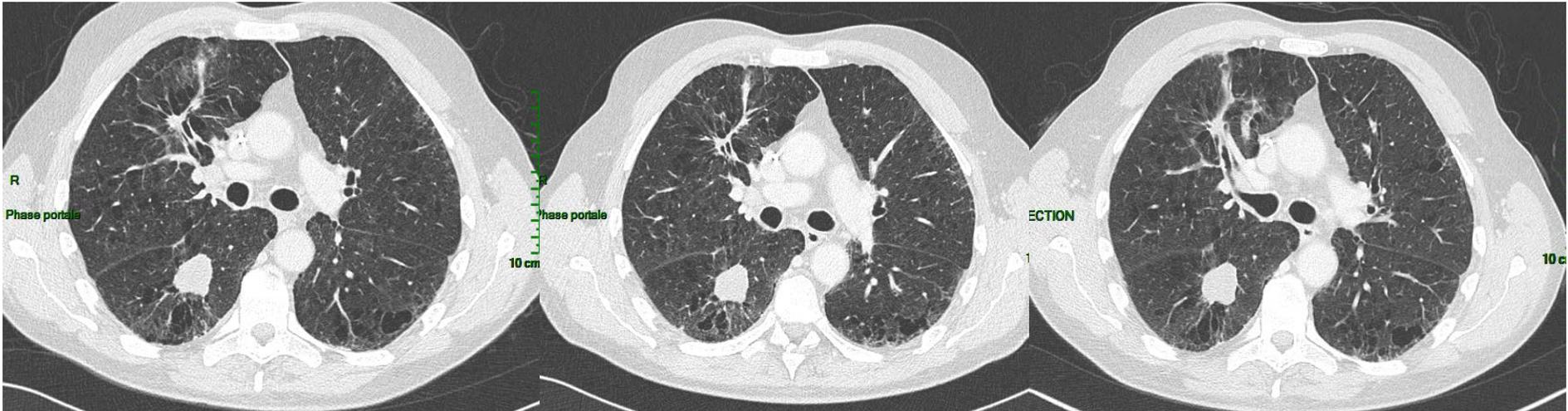


^aPatients who did not have PD at randomization. minimum/median follow-up time post-randomization, 10.0/14.9 months. ^bWith optional retreatment allowed at PD
NR = not reached; tx = treatment

OS From Randomization^a



^aPatients who did not have PD at randomization; minimum/median follow-up time post-randomization, 10.0/14.9 months. ^bWith optional retreatment allowed at PD



Après 12 injections

Après 22 injections

Après 48 injections

Si le même patient avait eu 75 ans, quel aurait été le traitement de première ligne ?

Carcinome épidermoïde stade IV, PDL1 0%

A- Cisplatine Gemcitabine

B- Pembrolizumab

C- Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab

D- Carboplatine Paclitaxel hebdomadaire

E- Carboplatine Paclitaxel hebdomadaire puis switch maintenance par gemcitabine après 4 cycles si non progression

Si le même patient avait eu 75 ans, quel aurait été le traitement de première ligne ?

Carcinome épidermoïde stade IV, PDL1 0%

A- Cisplatine Gemcitabine

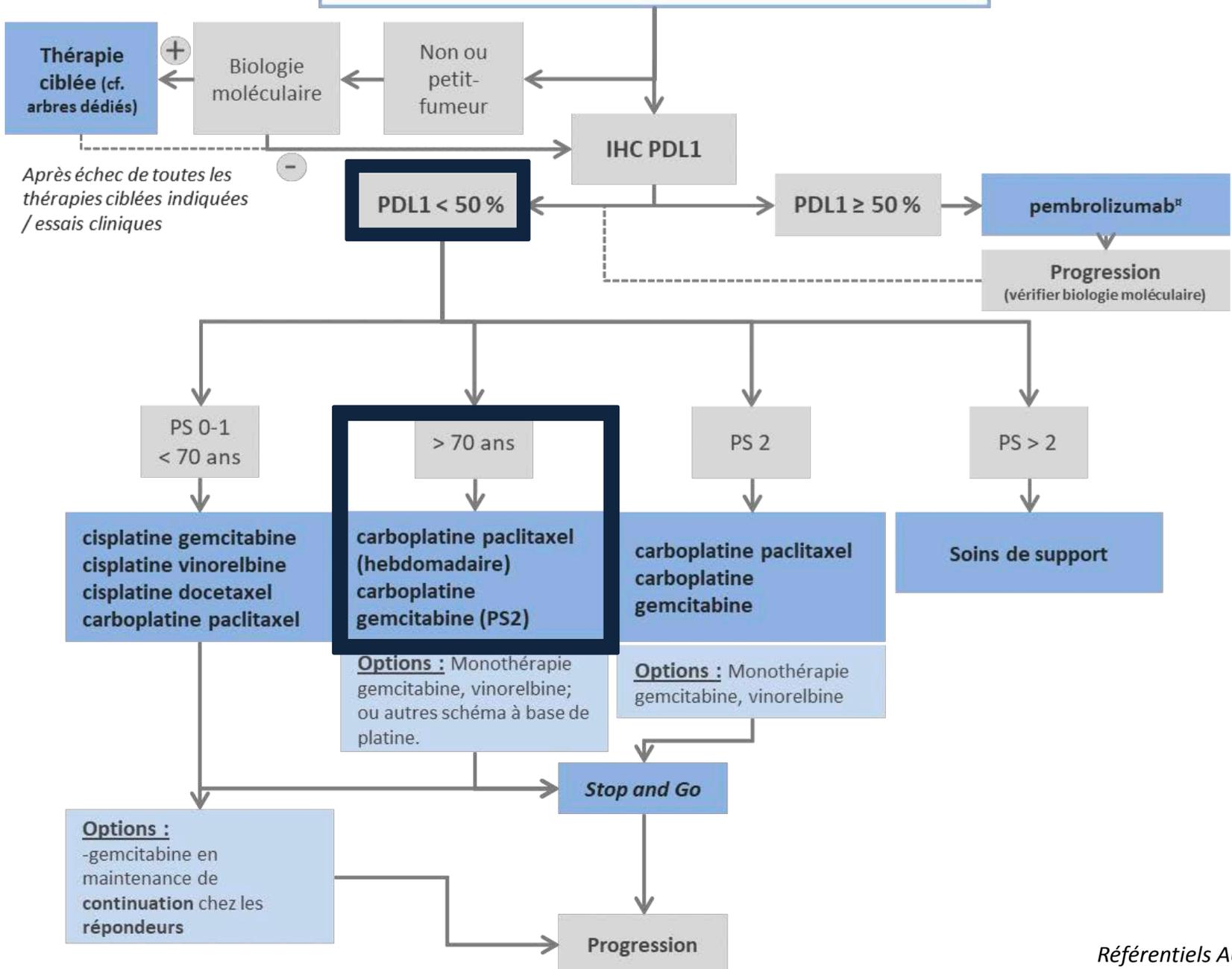
B- Pembrolizumab

C- Carboplatine Paclitaxel Pembrolizumab

D- Carboplatine Paclitaxel hebdomadaire

E- Carboplatine Paclitaxel hebdomadaire puis switch maintenance par gemcitabine après 4 cycles si non progression

CANCERS EPIDERMOIDES DE STADE IV



L'essai IFCT MODEL rapporté à l'ESMO 2018 démontre qu'une *switch* maintenance par pemetrexed pour les non épidermoïdes ou par gemcitabine pour les épidermoïdes, chez les patients de plus de 70 ans n'ayant pas progressé après 4 cycles d'induction par carboplatine-paclitaxel hebdomadaire, n'améliore pas la survie globale même si elle améliore significativement la survie sans progression. Un surcroît de toxicité était retrouvé dans le bras maintenance de même qu'une réduction de l'accès à la seconde ligne par rapport au bras contrôle^D.

- Le patient a bénéficié de 2 ans de traitement par Nivolumab
- Le Pet scanner à 2 ans montrait une réponse métabolique complète
- Il est toujours en réponse 4 mois après l'arrêt du traitement