Cancer du poumon non à petites cellules non métastatiques: les autres recommandations académiques

Le 27 Février 2019

Dr Michaël Duruisseaux
Service de Pneumologie, Hôpital Louis Pradel
Hospices Civiles de Lyon Cancer Institute (IC-HCL)
Lyon

Liens d'intérêt de Michaël Duruisseaux:
Financement de projet de recherche institutionnel: Pfizer, Novartis, Nanostring
Rémunération dans le cadre de boards ou de conférences: Pfizer, Novartis, Lilly, Boerhinger Ingelheim, BMS, MSD, Roche, Abbvie, Astra-Zeneca, Takeda

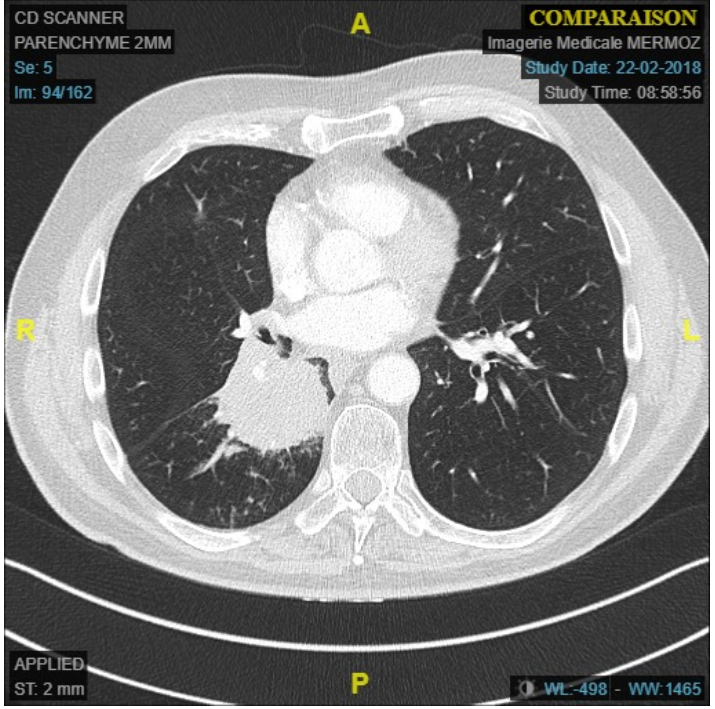
Cas clinique

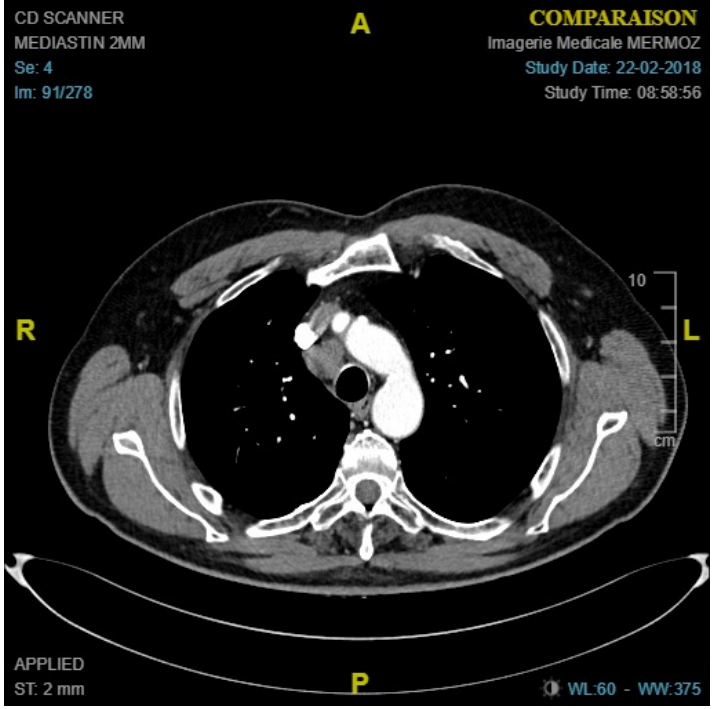
Mr R, homme âgé de 66 ans
Fumeur sevré, 25 paquets-année
Pas d'antécédent

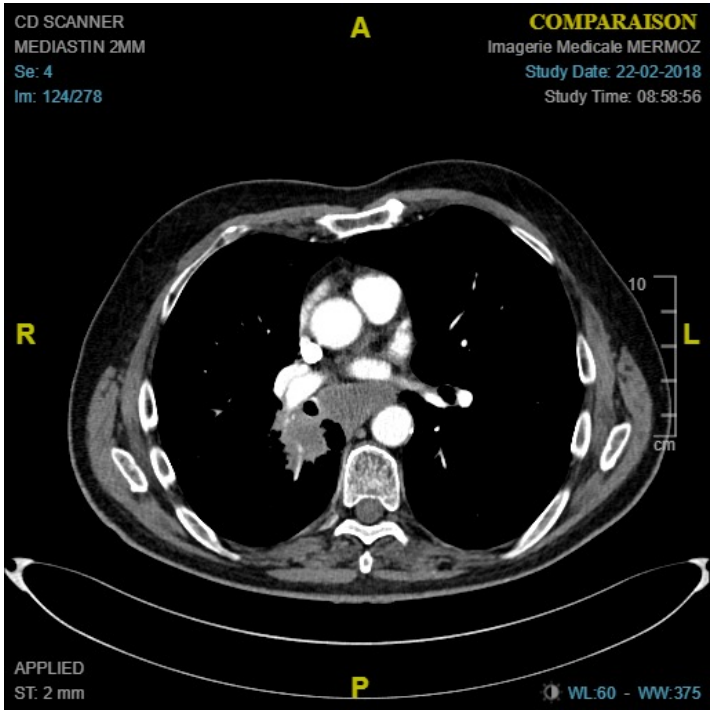
Apparition d'une toux depuis plusieurs mois qui le gêne de plus en plus

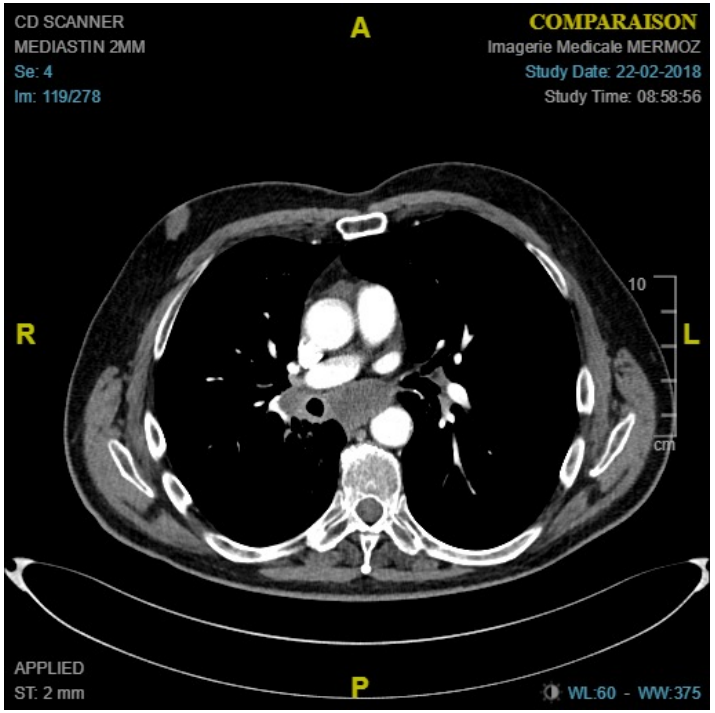
Pas d'altération de l'état général
Pas de perte de poids
Performance status OMS = 0

Examen Clinique normal









Hospices Civils de Lyon
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

Cas clinique 1

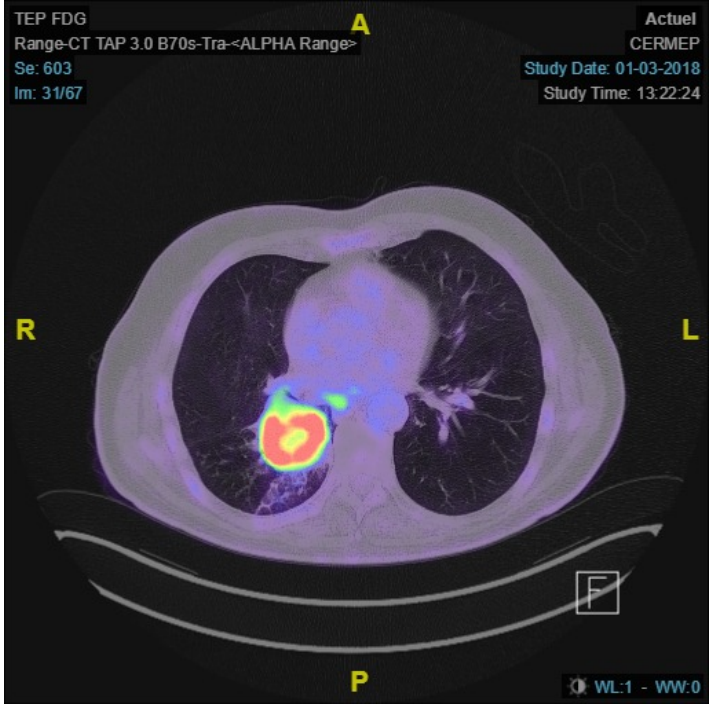
Endoscopie bronchique: lesion bourgeonnante de bronche lobaire inférieure droite

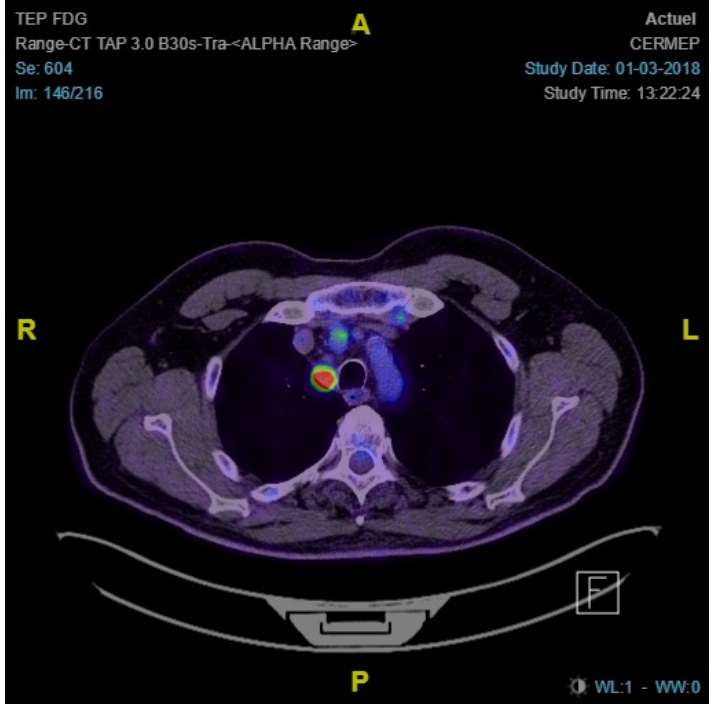
Biopsie: adénocarcinome pulmonaire primitif
Biologie moléculaire: mutation *KRAS*

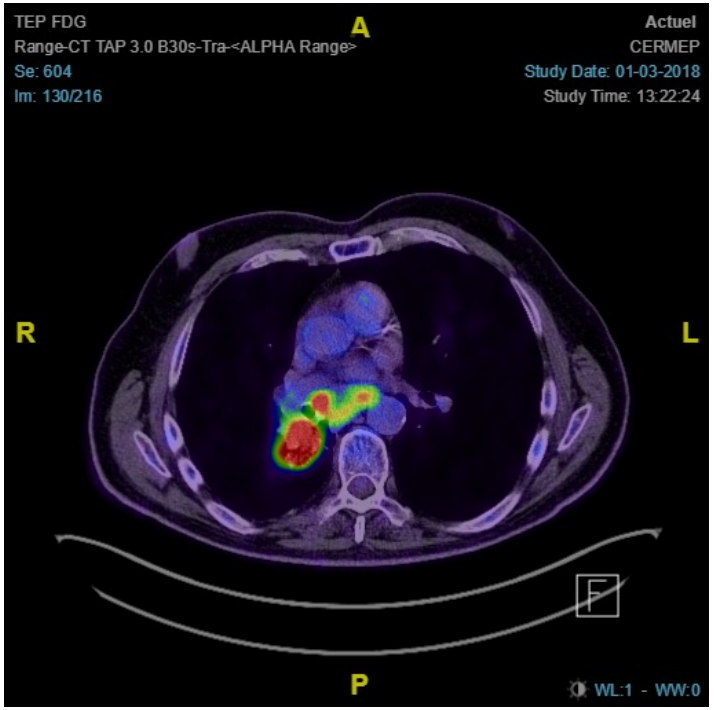
IRM cérébrale normale

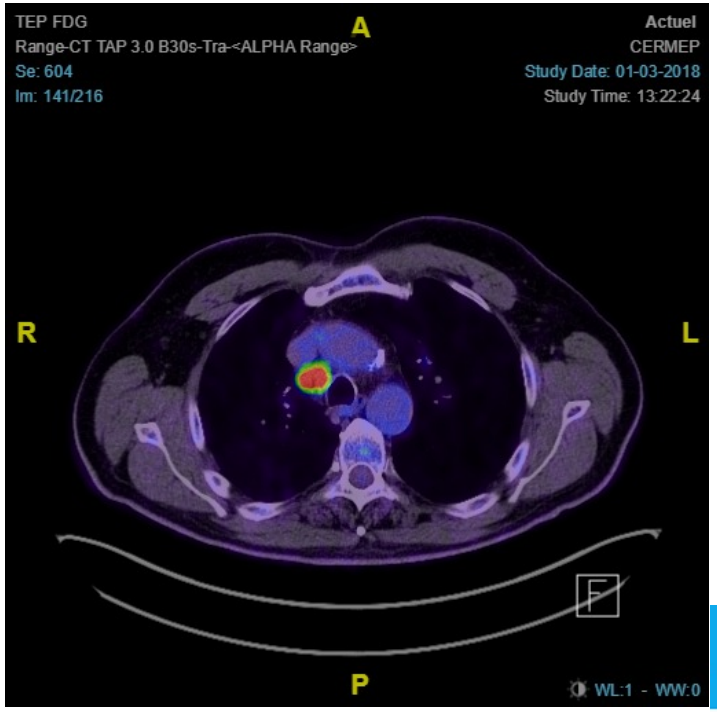
Exploration fonctionnelle respiratoire normale

Pet scanner au 18 Fluoro-deoxy-glucose


TEP FDG
Range-CT TAP 3.0 B70s-Tra-<ALPHA Range>
Se: 603
Im: 31/67
Actuel
CERMEP
Study Date: 01-03-2018
Study Time: 13:22:24
A
R
L
P
WL:1 - WW:0


TEP FDG
Range-CT TAP 3.0 B30s-Tra-<ALPHA Range>
Se: 604
Im: 146/216
Actuel
CERMEP
Study Date: 01-03-2018
Study Time: 13:22:24
A
R
L
P
WL:1 - WW:0


TEP FDG
Range-CT TAP 3.0 B30s-Tra-<ALPHA Range>
Se: 604
Im: 130/216
Actuel
CERMEP
Study Date: 01-03-2018
Study Time: 13:22:24
A
R
L
P
WL:1 - WW:0


TEP FDG
Range-CT TAP 3.0 B30s-Tra-<ALPHA Range>
Se: 604
Im: 141/216
Actuel
CERMEP
Study Date: 01-03-2018
Study Time: 13:22:24
A
R
L
P
WL:1 - WW:0

Cas clinique

Tumeur pulmonaire du lobe inférieure droit mésurée à 75 mm de plus grand diametre

Adénopathie hilaire droite (11R), sous carénaire (7), para trachéale droite (4R et 2R)

Question 1

Stadification

Quel est le stade du cancer du poumon non à petites cellules diagnostiqué chez Mr R?

1. Stade IIB
2. Stade IIIA
3. Stade IIIB
4. Stade IIIC

Question 1

Stadification

Quel est le stade du cancer du poumon non à petites cellules diagnostiqué chez Mr R?

1. Stade IIB
2. Stade IIIA
3. Stade IIIB
4. Stade IIIC

Question 1

Tumeur pulmonaire du lobe inférieure droit mésurée à 75 mm de plus grand diametre

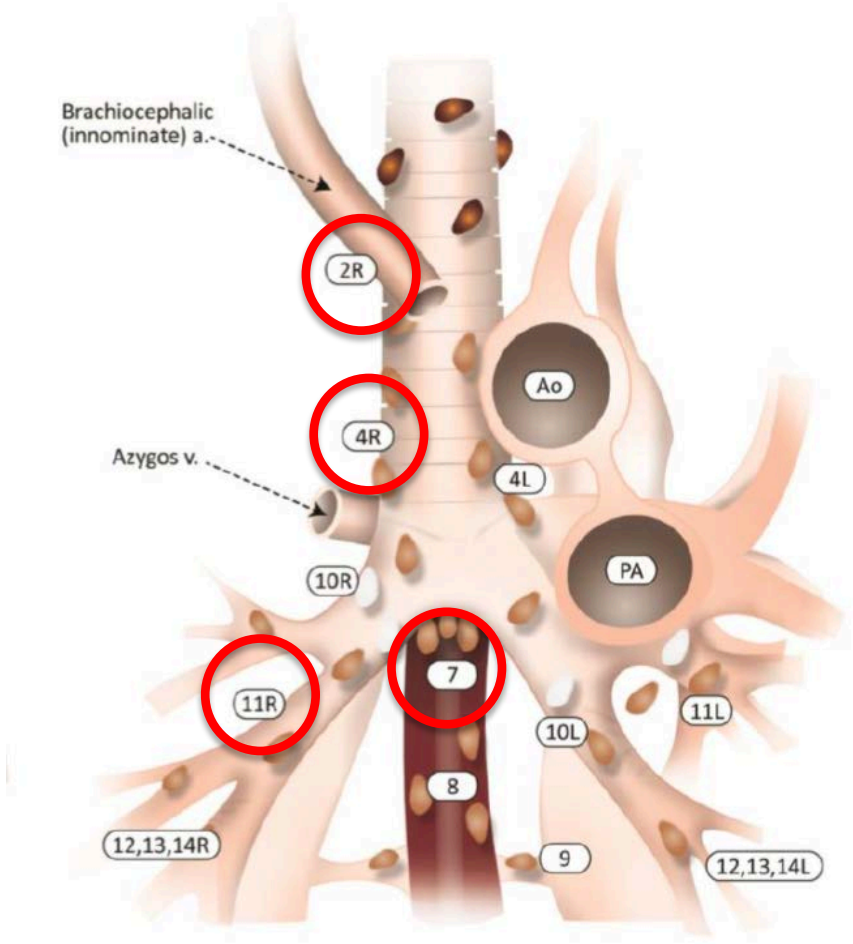
Adénopathie hilaire droite (11R), sous carénaire (7), para trachéale droite (4R et 2R)

T1	Tumor ≤3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)[a]
T1a(mi)	**Minimally invasive adenocarcinoma**[b]
T1a	**Tumor ≤1 cm in greatest dimension**[a]
T1b	**Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension**[a]
T1c	**Tumor >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension**[a]
T2	Tumor >3 cm **but ≤5 cm** or tumor with any of the following features[c]: - **Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina** - Invades visceral pleura - **Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung**
T2a	**Tumor >3 cm but ≤4 cm in greatest dimension**
T2b	**Tumor >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension**
T3	**Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension** or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	**Tumor >7 cm in greatest dimension** or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: **diaphragm**, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina

Question 1

Tumeur pulmonaire du lobe inférieure droit mésurée à 75 mm de plus grand diametre

Adénopathie hilaire droite (11R), sous carénaire (7), para trachéale droite (4R et 2R)



Question 1

Tumeur pulmonaire du lobe inférieure droit mésurée à 75 mm de plus grand diametre

Adénopathie hilaire droite (11R), sous carénaire (7), para trachéale droite (4R et 2R)

N - Adénopathies		
	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

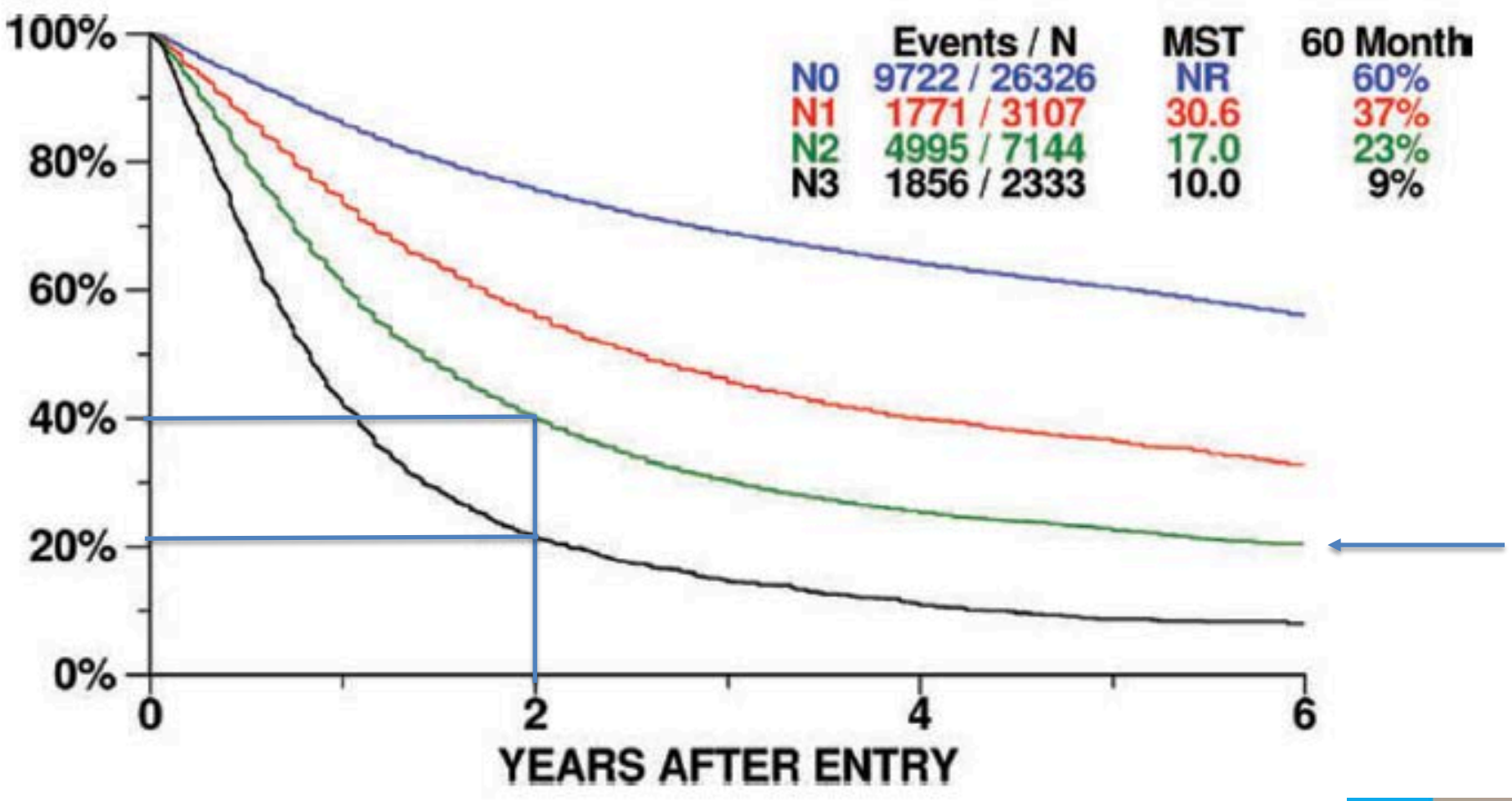
Question 1

Tumeur pulmonaire du lobe inférieure droit mésurée à 75 mm de plus grand diametre

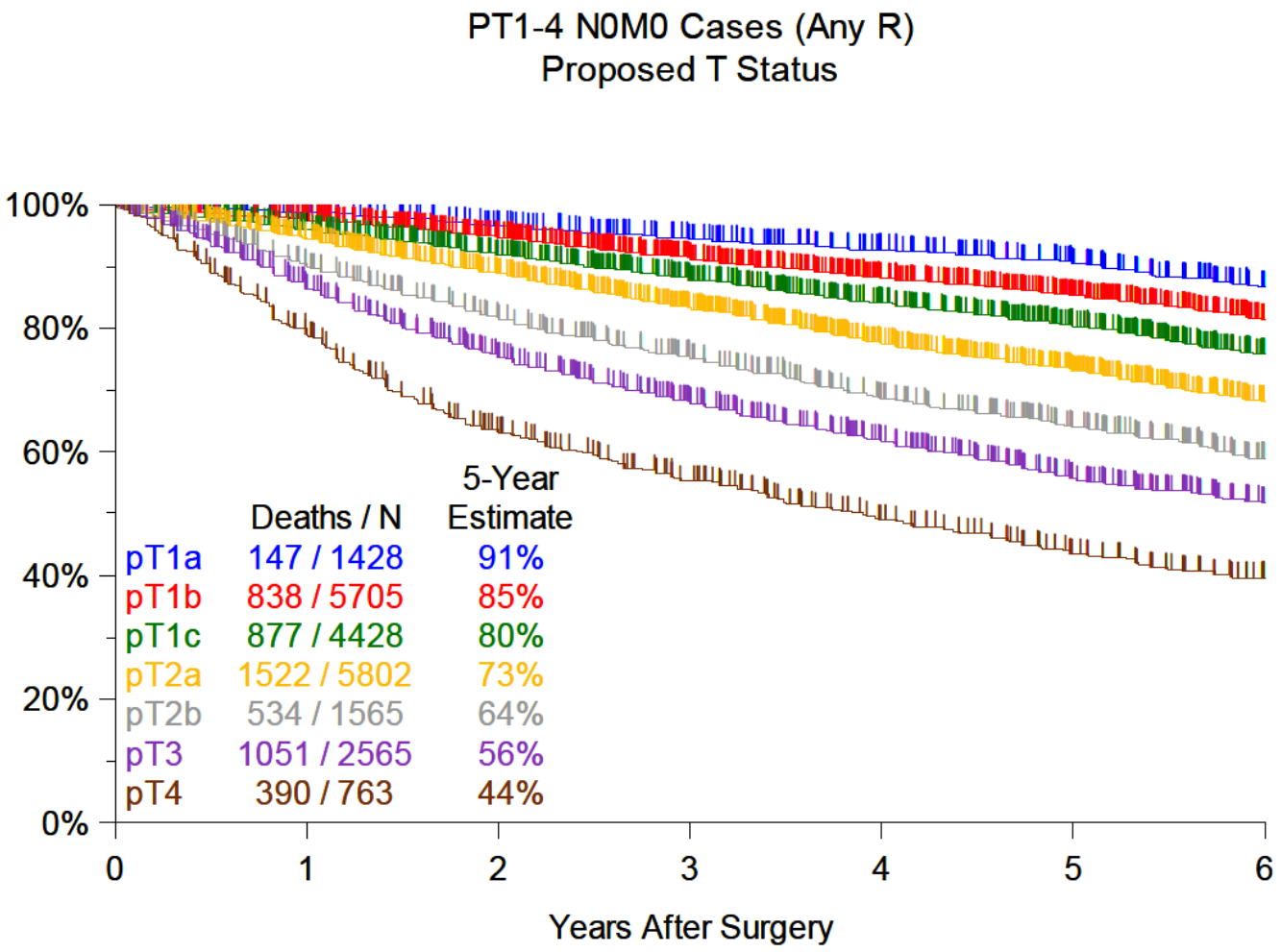
Adénopathie hilaire droite (11R), sous carénaire (7), para trachéale droite (4R et 2R)

	N0	N1	N2	N3	M1a-b *Tout N*	M1c *Tout N*
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Question 1

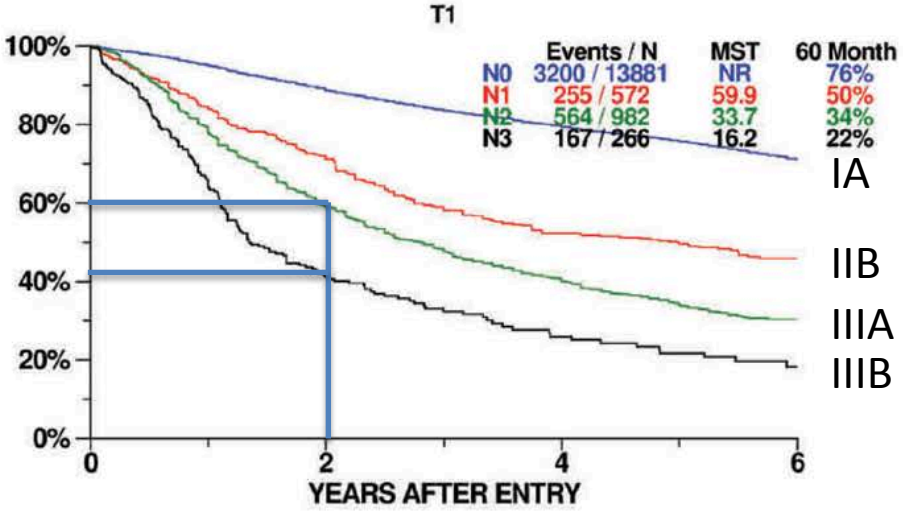

100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
2
4
6
YEARS AFTER ENTRY
Events / N
MST
60 Month
N0 9722 / 26326 NR 60%
N1 1771 / 3107 30.6 37%
N2 4995 / 7144 17.0 23%
N3 1856 / 2333 10.0 9%

Question 1


PT1-4 N0M0 Cases (Any R)
Proposed T Status
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
1
2
3
4
5
6
Years After Surgery
Deaths / N
5-Year Estimate
pT1a 147 / 1428 91%
pT1b 838 / 5705 85%
pT1c 877 / 4428 80%
pT2a 1522 / 5802 73%
pT2b 534 / 1565 64%
pT3 1051 / 2565 56%
pT4 390 / 763 44%

Question 1

T1



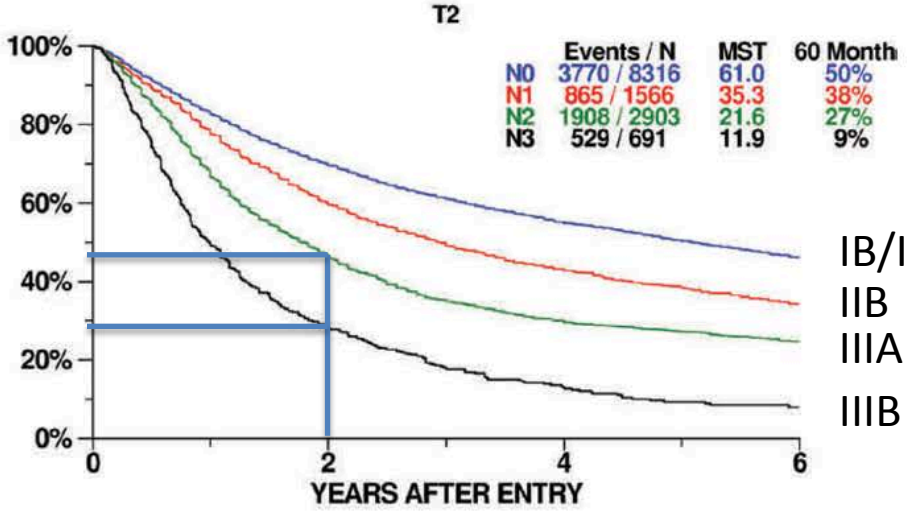
IA

IIB

IIIA

IIIB

T2



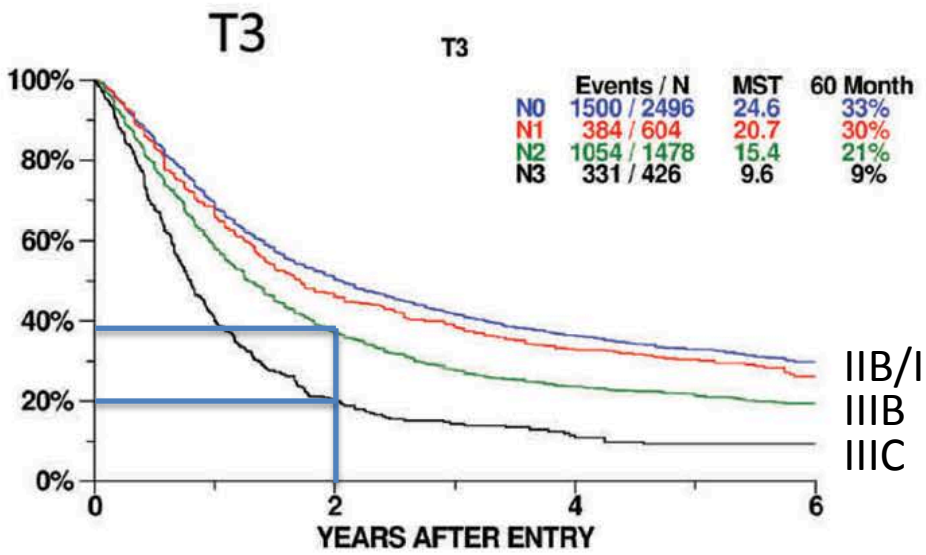
IB/IIA

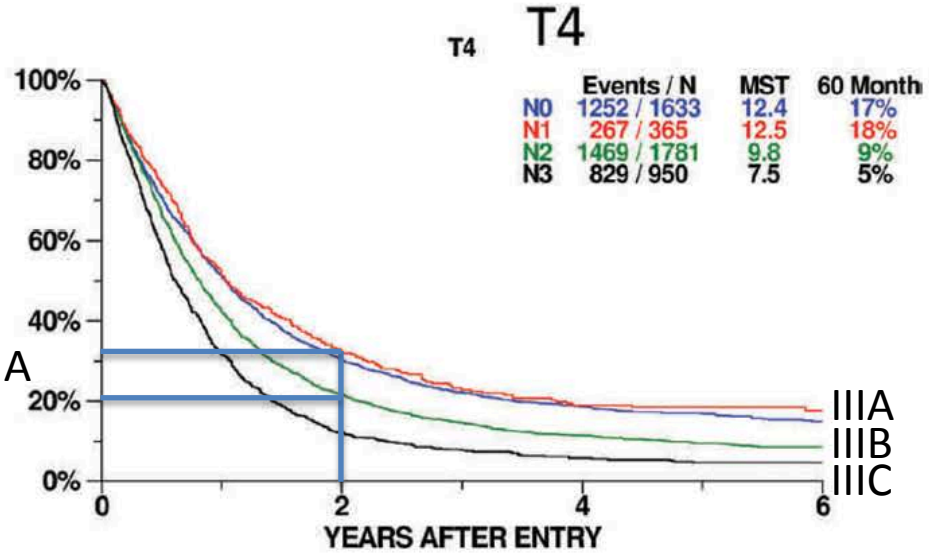
IIB

IIIA

IIIB

Question 1


T3
T3
Events / N MST 60 Month
N0 1500 / 2496 24.6 33%
N1 384 / 604 20.7 30%
N2 1054 / 1478 15.4 21%
N3 331 / 426 9.6 9%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
2
4
6
YEARS AFTER ENTRY
IIB/IIIA
IIIB
IIIC


T4
T4
Events / N MST 60 Month
N0 1252 / 1633 12.4 17%
N1 267 / 365 12.5 18%
N2 1469 / 1781 9.8 9%
N3 829 / 950 7.5 5%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
2
4
6
YEARS AFTER ENTRY
IIIA
IIIB
IIIC

Question 2

Traitement des CBNPC localement avancés

Quel traitement proposez-vous?

1. Radio-chimiothérapie séquentielle
2. Radio-chimiothérapie concomitante à visée curative
3. Chimiothérapie d'induction puis chirurgie à visée curative
4. Radio-chimiothérapie concomitante puis une chirurgie à visée curative

Question 2

Traitement des CBNPC localement avancés

Quel traitement proposez-vous?

1. Radio-chimiothérapie séquentielle
2. Radio-chimiothérapie concomitante à visée curative
3. Chimiothérapie d'induction puis chirurgie à visée curative
4. Radio-chimiothérapie concomitante puis une chirurgie à visée curative

Question 2

Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique 2019

Cancer bronchique non à petites cellules

SOMMAIRE

3.2. Stades IIIA non résécable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables

Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie sont disponibles dans l'article de Giraud *et al* (16).

-**L'association chimio-radiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats (17). Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base de cisplatine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai). Il n'y a pas de différence entre une chimiothérapie d'induction de 2 cycles ou de consolidation de 2 cycles autour de la phase d'association chimio-radiothérapie.

Question 2

RT-CT concomitante: traitement recommandé des CBNPC localement avancés

Essai Bras CT-RT concomitante	Schéma de traitement	Survie médiane (mois)	Survie à 2 ans
WJLCG	MVP + RTE 56 Gy – split course	16.5	34.6%
RTOG 9410	Cisplatine/Vinorelbine + RTE 63 Gy	17	37%
GLOT-GFPC 9501	Cisplatine/Etoposide + RTE 66 Gy – Cisplatine/Etoposide consolidation	15.6	35.4%
PROCLAIM	Cisplatine/Pemetrexed + RTE 66Gy + Cisplatine/Pemetrexed consolidation	26.8	52%
RTOG 0617	Carboplatine/paclitaxel +/- cetuximab + RTE 60Gy + Carboplatine/paclitaxel +/- cetuximab consolidation	28.7	57.6%

Furuse et al. JCO 1999; Curran et al, JNCI 2011; Fournel et al, JCO 2005; Senan et al. JCO 2015, Bradley et al. ASTRO 2017

Hospices Civils de Lyon
INSTITUT DE CANCÉROLOGIE

Question 3

Traitement des CBNPC localement avancés

De quelle information supplémentaire avez-vous besoin pour planifier la prise en charge thérapeutique?

1. Le statut pour la mutation *EGFR*
2. Le statut pour le rearrangement *ALK*
3. L'immunomarquage PD-L1
4. La charge mutationnelle tumorale
5. La recherche de mutations oncogéniques sur sang circulant

Question 3

Traitement des CBNPC localement avancés

Q **De quelle information supplémentaire avez-vous besoin pour planifier la prise en charge thérapeutique?**

1. Le statut pour la mutation *EGFR*
2. Le statut pour le rearrangement *ALK*
3. L'immunomarquage PD-L1
4. La charge mutationnelle tumorale
5. La recherche de mutations oncogéniques sur sang circulant

Question 3

« IMFINZI ® est indiqué 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 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine.»

Question 3

Recommandation AURA

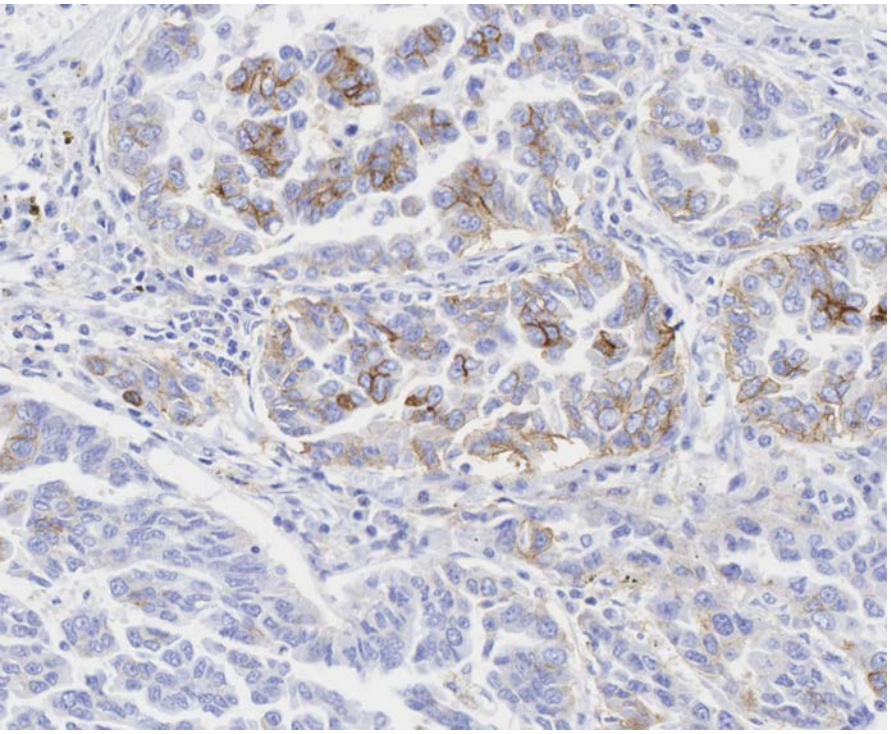
Recommandations

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- **cisplatine** 80 mg/m^2 J1, 22 et **vinorelbine** 15 mg/m^2 J1, 8, 22, 29
- **cisplatine** 50 mg/m^2, J1, 8, 29, 36 et **etoposide** 50 mg/m^2, J1-5 et 29-33
- **carboplatine** AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et **paclitaxel** 45 mg/m^2 J1,8,15,22,29,36,43

Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication.

Compte-rendu IHC PD-L1



Patient #
Numéro du cas #
Date de prélèvement #

<u>Evaluation de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie</u>

Type d'échantillon : ponction biopsie transpariétale (18G)
Localisation : poumon, tumeur primitive
Type tumoral : adénocarcinome infiltrant

Technique: anticorps anti-PD-L1 (clone QR1), automate Ventana Benchmark Ultra

Résultat :
Nombre de cellules tumorales : > 100
Cellules tumorales : 40% de cellules avec un marquage membranaire
Cellules immunitaires : 10%

Le xx/xx/2018
Dr. xxx

Cas clinique

L'immunomarquage PD-L1 retrouve une expression dans 40% des cellules tumorales.

Une radiochimiothérapie concomitante puis discussion à l'issue d'un traitement de consolidation par durvalumab sont décidées.

Le patient reçoit un cycle de chimiothérapie par cisplatine (80mg/m2 J1) et vinorelbine (30 mg/m2 J1, J8) puis une radiochimiothérapie concomittante (deux cycles de cisplatine (80mg/m2 J1) et vinorelbine (15 mg/m2 J1, J8), et 66Gy en 33 fractions par IMRT).

Le patient ne présente aucune toxicité supérieure à un grade I OMS.

Question 4

Evaluation après RT-CT

Q **Quelle évaluation proposez-vous à l'issue de la radio-chimiothérapie concomitante?**

1. Examen clinique seul dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
2. Examen clinique et scanner corps entier dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
3. Examen clinique et pet-scanner dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
4. Examen clinique et scanner corps entier six semaines après la fin de la radio-chimiothérapie
5. Examen clinique et pet scanner six semaines après la fin de la radio-chimiothérapie

Question 4

Evaluation après RT-CT

Quelle évaluation proposez-vous à l'issue de la radio-chimiothérapie concomitante?

1. Examen clinique seul dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
2. Examen clinique et scanner corps entier dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
3. Examen clinique et pet-scanner dans les deux semaines suivant la fin de la radio-chimiothérapie
4. Examen clinique et scanner corps entier six semaines après la fin de la radio-chimiothérapie
5. Examen clinique et pet scanner six semaines après la fin de la radio-chimiothérapie

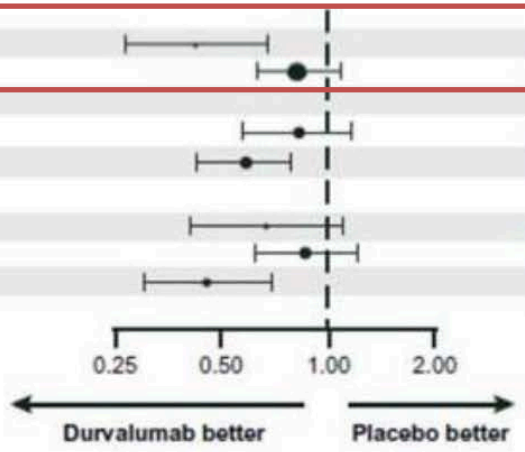
Question 4

PFS

	Durvalumab No. of patients	Placebo No. of patients	Unstratified hazard ratio† (95% CI)
Type of chemotherapy gemcitabine-based	9	5	–
Type of chemotherapy non-gemcitabine-based	467	232	0.55 (0.45–0.68)
Cisplatin	266	129	0.51 (0.39–0.68)
Carboplatin	199	102	0.61 (0.44–0.83)
Cisplatin and carboplatin	8	5	–
Last radiation to randomization <14 days	120	62	0.39 (0.26–0.58)
Last radiation to randomization ≥14 days	356	175	0.63 (0.49–0.80)
Normal WHO performance status	234	114	0.56 (0.41–0.75)
Restricted WHO performance status	242	123	0.53 (0.40–0.71)
Asia	109	68	0.51 (0.34–0.77)
Europe	217	102	0.62 (0.46–0.84)
North America and South America	150	67	0.49 (0.33–0.73)
White	337	157	0.58 (0.45–0.75)
Black/African-American	12	2	–
Asian	120	72	0.48 (0.32–0.72)
Other	6	6	–

OS

Last radiation to randomization			
<14 days	39/120 (32.5)	35/62 (56.5)	0.42 (0.27–0.67)
≥14 days	144/356 (40.4)	81/175 (46.3)	0.81 (0.62–1.06)
WHO performance status			
0	87/234 (37.2)	49/114 (43.0)	0.82 (0.57–1.16)
1*	96/242 (39.7)	67/123 (54.5)	0.58 (0.42–0.79)
Region			
Asia	35/109 (32.1)	27/68 (39.7)	0.67 (0.41–1.11)
Europe	94/217 (43.3)	48/102 (47.1)	0.86 (0.61–1.21)
North America and South America	54/150 (36.0)	41/67 (61.2)	0.46 (0.30–0.69)



Question 4

Time from radiation: baseline characteristics

		<14 days		≥14 days	
		Durvalumab (N=120)	Placebo (N=62)	Durvalumab (N=356)	Placebo (N=175)
Age, %	<65 years of age	63.3	59.7	52.2	53.1
Male, %		76.7	74.2	68.0	68.6
WHO PS, %	0 / 1 / missing	52.5 / 45.8 / 1.7	53.2 / 45.2 / 1.6	48.0 / 52.0 / 0	46.3 / 53.7 / 0
Smoking status, %	Current / former / non-smoker	15.8 / 77.5 / 6.7	16.1 / 75.8 / 8.1	16.9 / 73.3 / 9.8	16.0 / 74.9 / 9.1
Disease stage, %*	IIIA / IIIB / other	45.8 / 52.5 / 1.7	54.8 / 45.2 / 0	55.3 / 41.9 / 2.8	52.0 / 45.1 / 2.9
Histology, %	Squamous / non-squamous	43.3 / 56.7	46.8 / 53.2	48.3 / 51.7	41.7 / 58.3

*Patients with other disease stages included 12 patients in the durvalumab group (4 with Stage IV, 4 with Stage IIB, 3 with Stage IIA and 1 with Stage IA) and 5 patients in the placebo group (2 with Stage IIB, 1 with Stage IIA and 2 with Stage IB)

Question 4

Similar toxicity profiles regardless of time from radiation

	<14 days		≥14 days	
	Durvalumab (N=120)	Placebo (N=60)	Durvalumab (N=355)	Placebo (N=174)
Any-grade all-causality AEs, n (%)	118 (98.3)	57 (95.0)	342 (96.3)	165 (94.8)
Grade 3/4	37 (30.8)	18 (30.0)	108 (30.4)	43 (24.7)
Outcome of death	6 (5.0)	7 (11.7)	15 (4.2)	8 (4.6)
Leading to discontinuation	16 (13.3)	9 (15.0)	57 (16.1)	14 (8.0)
Serious AEs, n (%)	36 (30.0)	20 (33.3)	102 (28.7)	34 (19.5)
Any-grade pneumonitis/radiation pneumonitis, n (%)	47 (39.2)	10 (16.7)	114 (32.1)	48 (27.6)
Grade 3/4	5 (4.2)	1 (1.7)	12 (3.4)	5 (2.9)
Outcome of death	0	2 (3.3)	5 (1.4)	3 (1.7)

Patients with multiple AEs are counted once at the maximum reported CTCAE grade

MUNICH 2018 ESMO congress

DCO: 22 March 2018

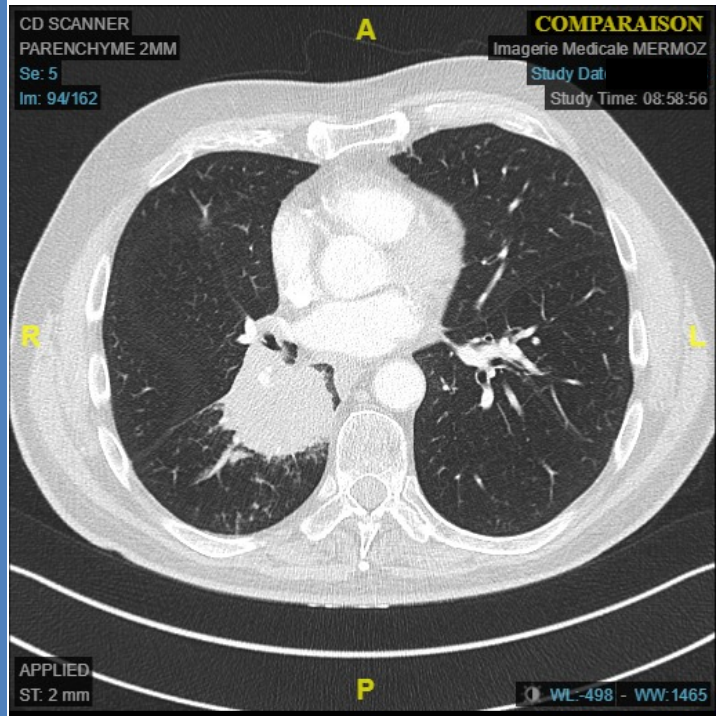
Cas clinique

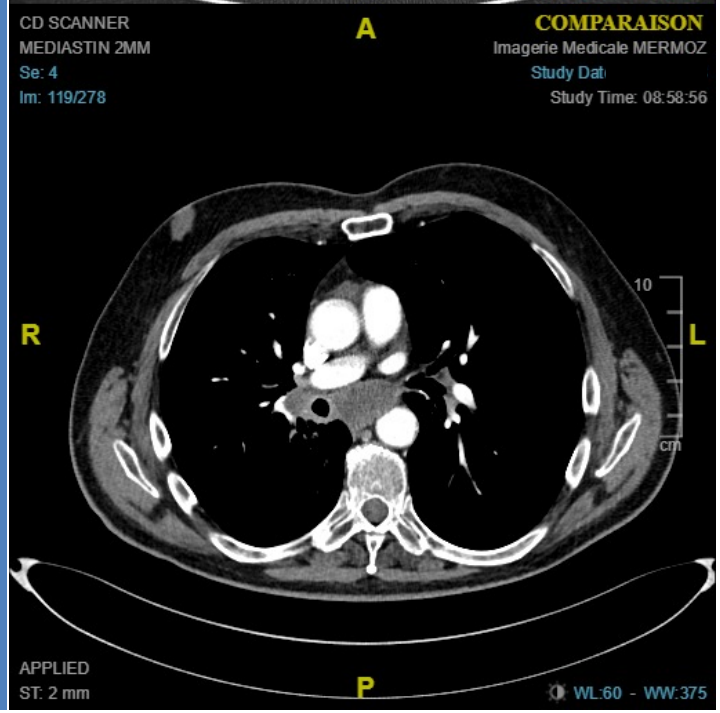
Vous voyez le patient en consultation une semaine après la fin de la radiochimiothérapie concomitante.

Il va très bien. Il n'existe pas de toxicité résiduelle de la radiochimiothérapie mis à part une asthénie très modérée.

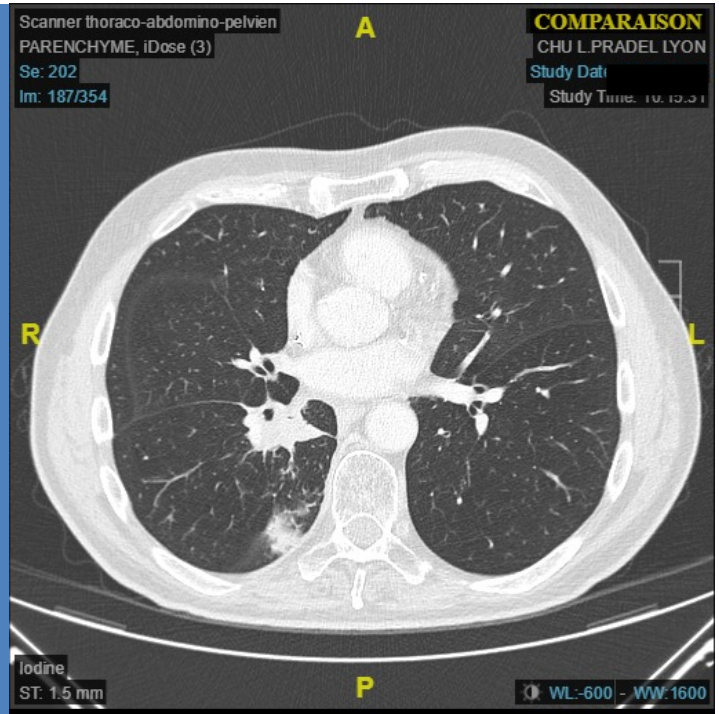
Le scanner corps entier montre un contrôle de la maladie.

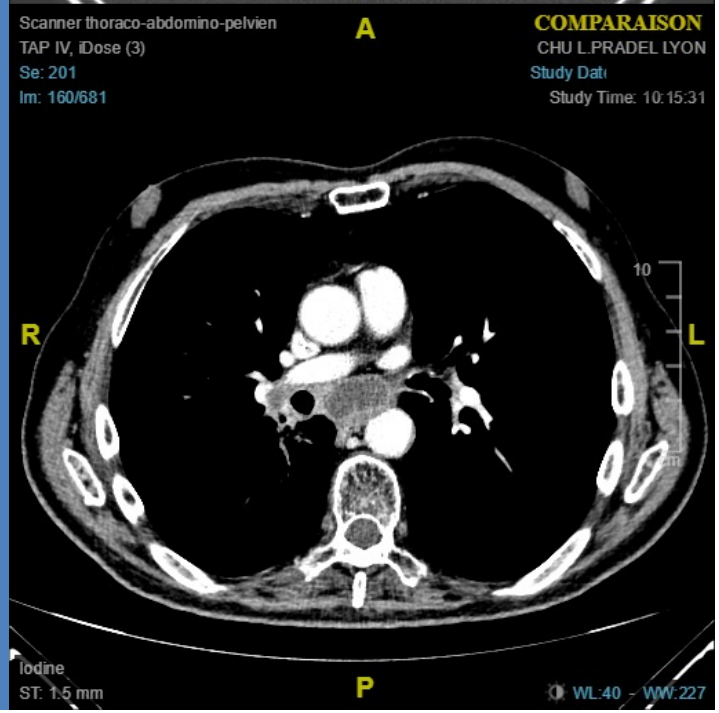
Baseline





Après la radiochimiothérapie





Question 5

Prise en charge après RT-CT

Quelle prise en charge proposez-vous à l'issue de la radio-chimiothérapie concomitante?

1. Examen clinique et scanner corps entier tous les trois mois pendant deux ans
2. Examen clinique et scanner corps entier tous les trois mois pendant 5 ans
3. Traitement de consolidation par durvalumab 10mg/kg toutes les trois semaines pendant 12 mois
4. Traitement de consolidation par durvalumab 10mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois
5. Traitement de consolidation par durvalumab 20mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois

Question 5

Prise en charge après RT-CT

Quelle prise en charge proposez-vous à l'issue de la radio-chimiothérapie concomitante?

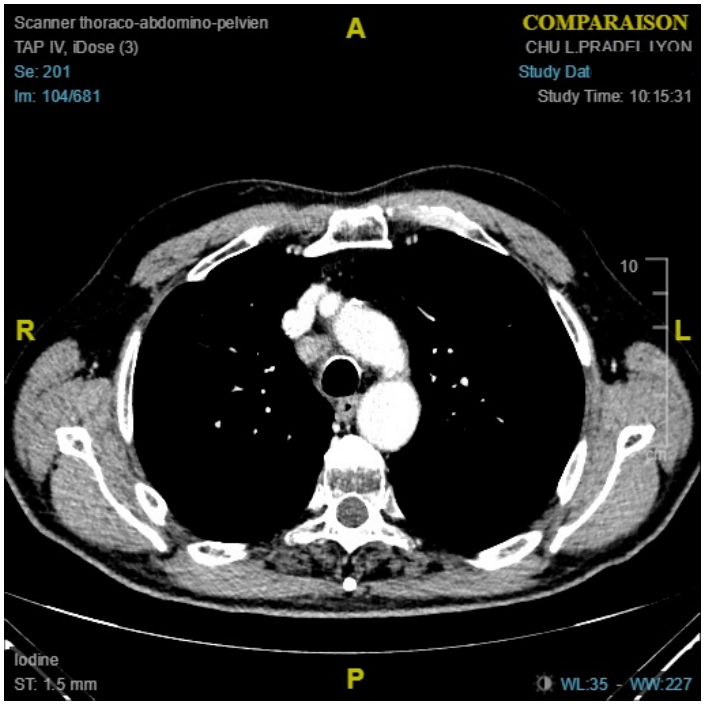
1. Examen clinique et scanner corps entier tous les trois mois pendant deux ans
2. Examen clinique et scanner corps entier tous les trois mois pendant 5 ans
3. Traitement de consolidation par durvalumab 10mg/kg toutes les trois semaines pendant 12 mois
4. Traitement de consolidation par durvalumab 10mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois
5. Traitement de consolidation par durvalumab 20mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois

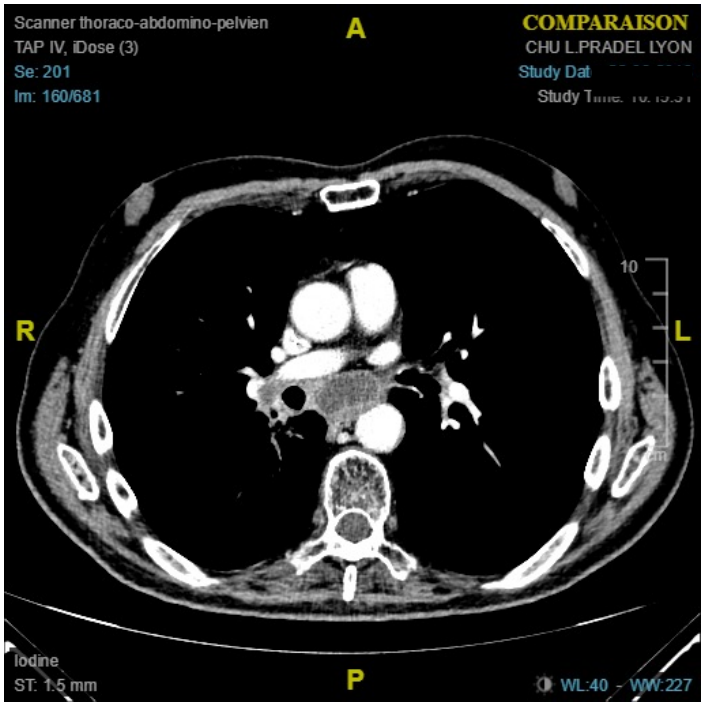
Cas clinique

Vous prescrivez une consolidation par durvalumab, 10mg/kg tous les 14 jours, toutes les 2 semaines pour totaliser 26 perfusions (1 an de traitement).

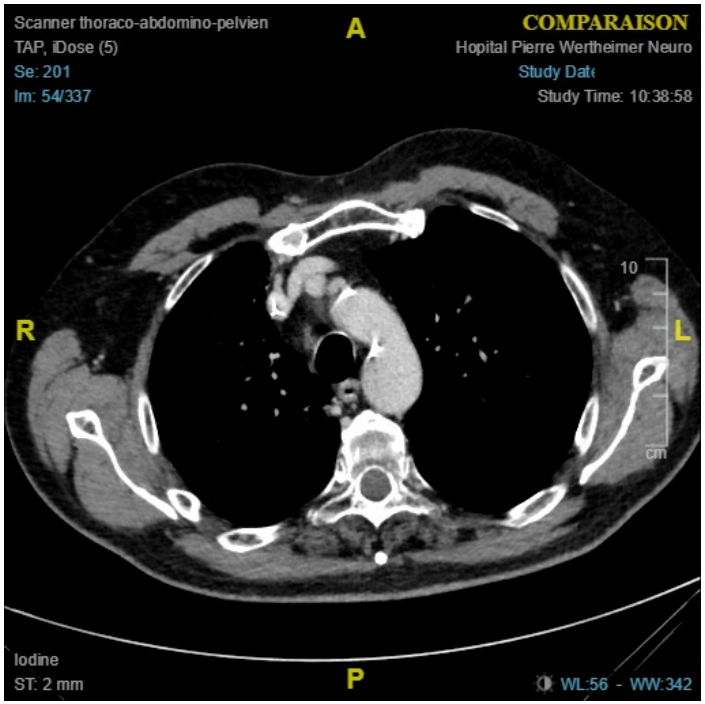
Le traitement se déroule sans aucune complication.

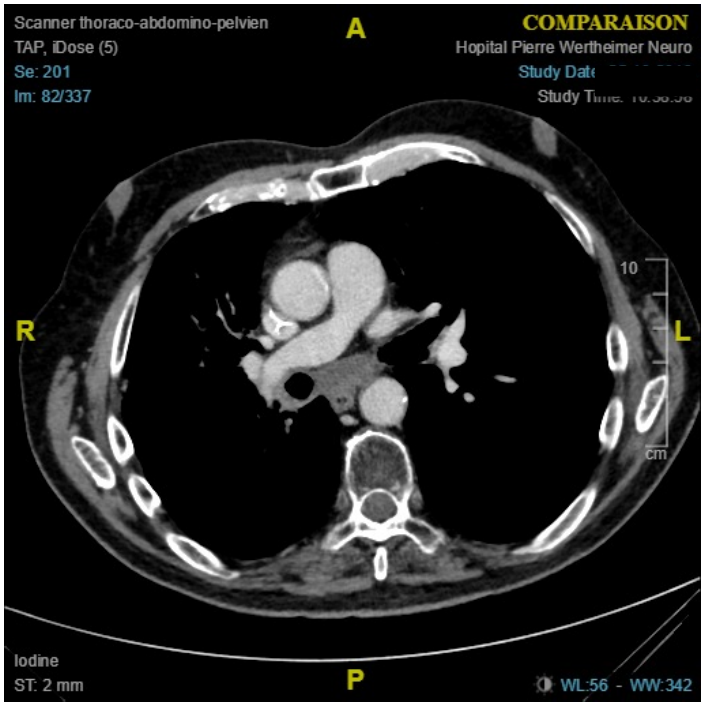
Après la radiochimiothérapie





Après 24 perfusionns de durvalumab





Conclusion

Recommandations

Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- **cisplatine** 80 mg/m^2 J1, 22 et **vinorelbine** 15 mg/m^2 J1, 8, 22, 29
- **cisplatine** 50 mg/m^2, J1, 8, 29, 36 et **etoposide** 50 mg/m^2, J1-5 et 29-33
- **carboplatine** AUC 2, J1,8,15,22,29,36,43 et **paclitaxel** 45 mg/m^2 J1,8,15,22,29,36,43

Après la phase de radio-chimiothérapie concomitante l'utilisation de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines pendant 12 mois et débutant dans les 42 jours suivant la fin de la radiothérapie, chez les patients dont la tumeur exprime 1% ou plus de PDL1 est recommandée, en l'absence de progression et de contre-indication.

Durvalumab: ASMR 3
RTU en cas de PD-L1 inf à 1%