

Stade III inopérable ou localement avancé

Mardi 16 Novembre 2021

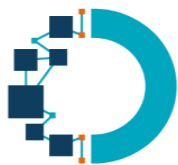
WEBINAR

DELDYCKE Clotilde (PH Oncologie Médicale)
MARCEL Johann (CCA Radiothérapie)
CHU POITIERS



Liens d'intérêt

- **Dr DELDYCKE:** IPSEN / ROCHE / ASTRAZENECA / SIVAN INNOVATION / MSD / BMS / PFIZER
- **Dr MARCEL:** AUCUN



Mr P. 64 ans

- Antécédents :
 - Hypertension artérielle.
 - Diabète type 2 insulino-réquerant
 - Suspicion BPCO
- Traitements:
 - FLUDEX
 - TARKA LP 180 / 2 mg
 - KARDEGIC 75 mg/jour.
 - SPIRIVA
 - INSULINE
- Tabagisme sevré évalué à 70 paquets années.



- Histoire de la maladie :

Dans le cadre du bilan du diabète, un TDM AP est réalisé retrouvant une **plage de verre dépoli du lobe inférieur gauche.**

Patient asymptomatique sur le plan respiratoire tout au plus une toux matinale avec expectorations muqueuses

Pas d'hémoptysie.

Absence de majoration de dyspnée.

Pas de notion d'amaigrissement.

Examen clinique sans particularité

Aires ganglionnaires libres.

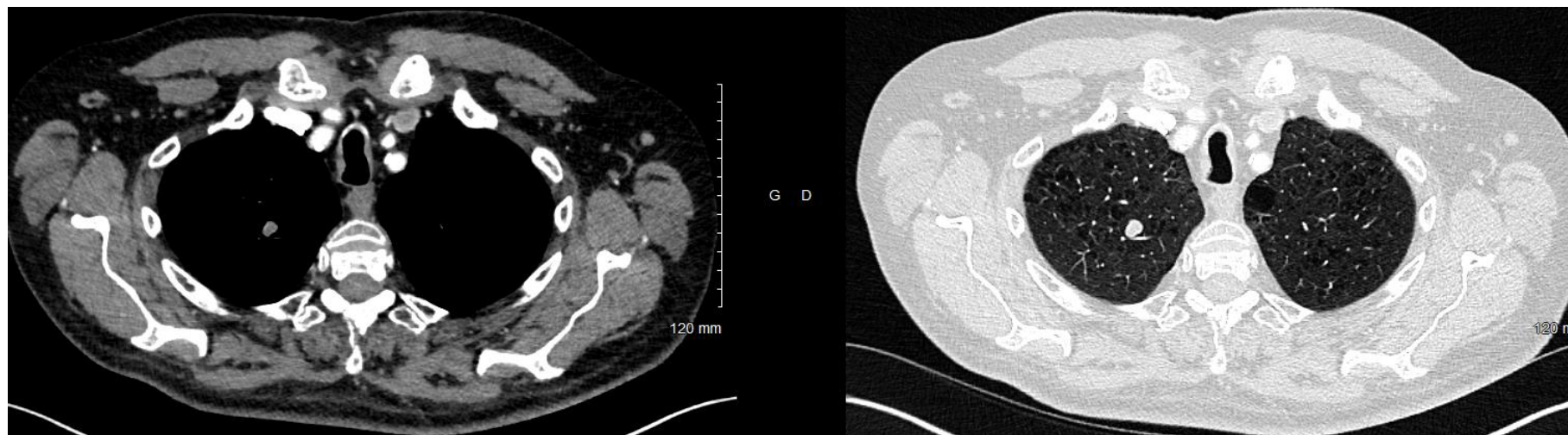
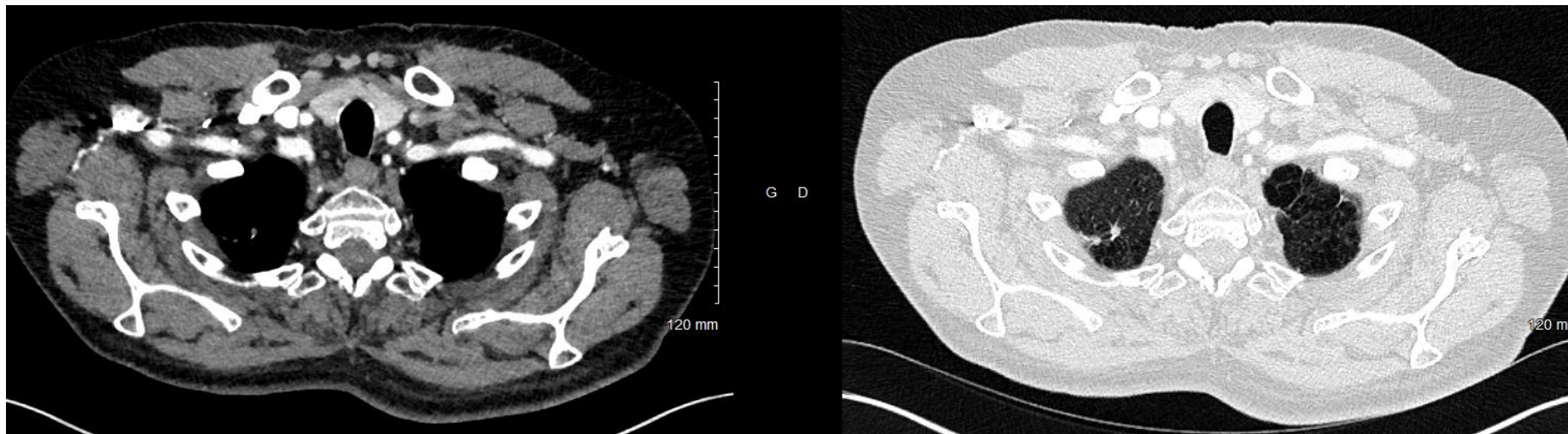
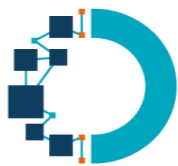


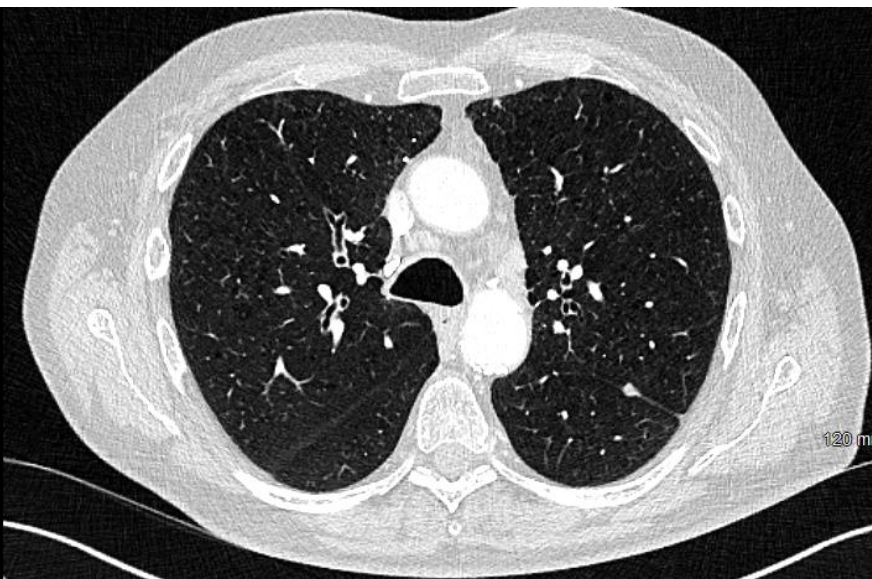
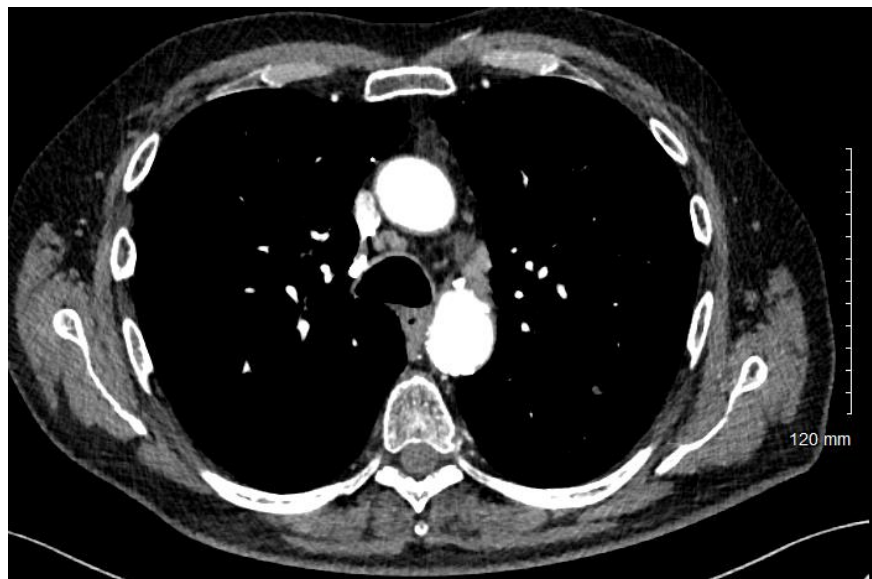
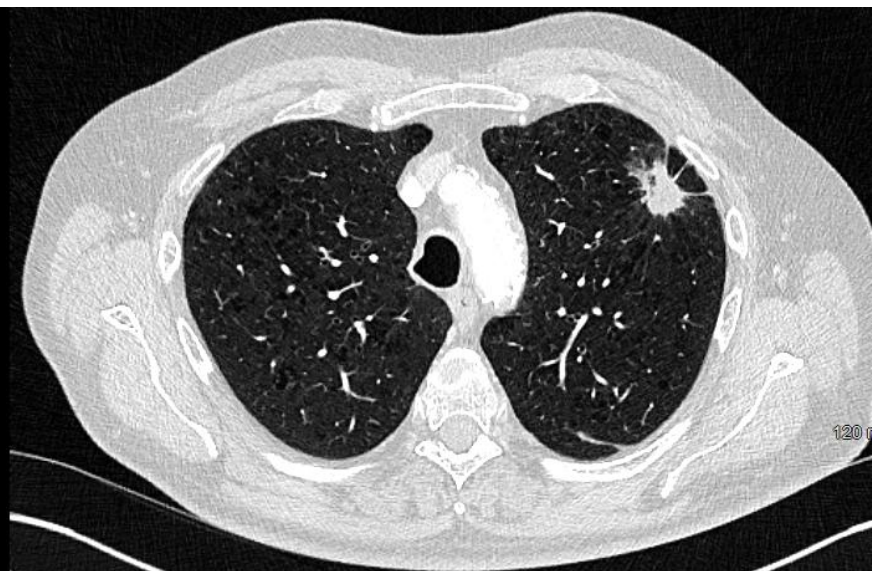
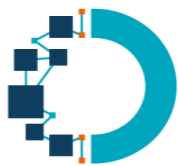
TDM thoracique : opacité spiculée d'allure tumorale **lobaire supérieure gauche 33 mm** de grand axe, associé à une **2nde condensation mixte du lobe inférieur gauche** de 26 mm de grand axe.

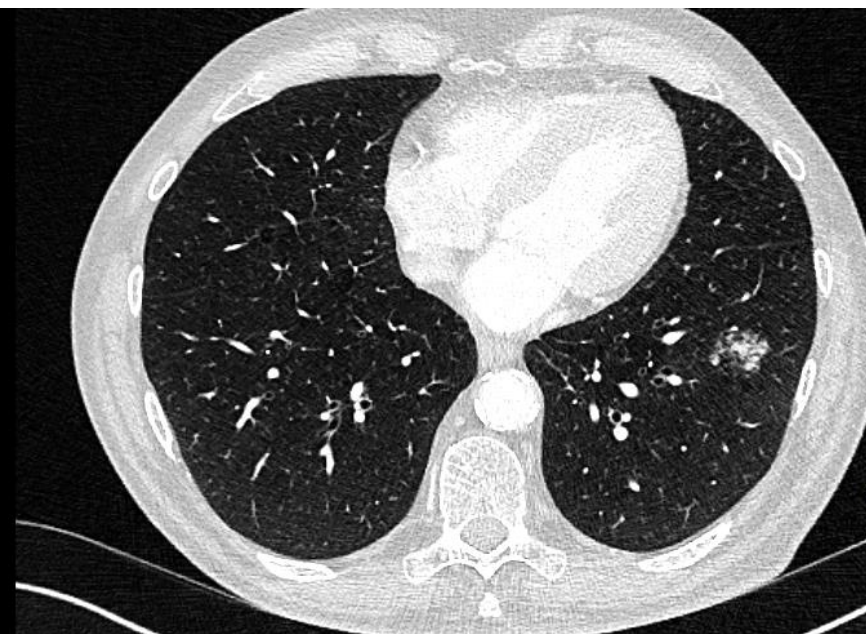
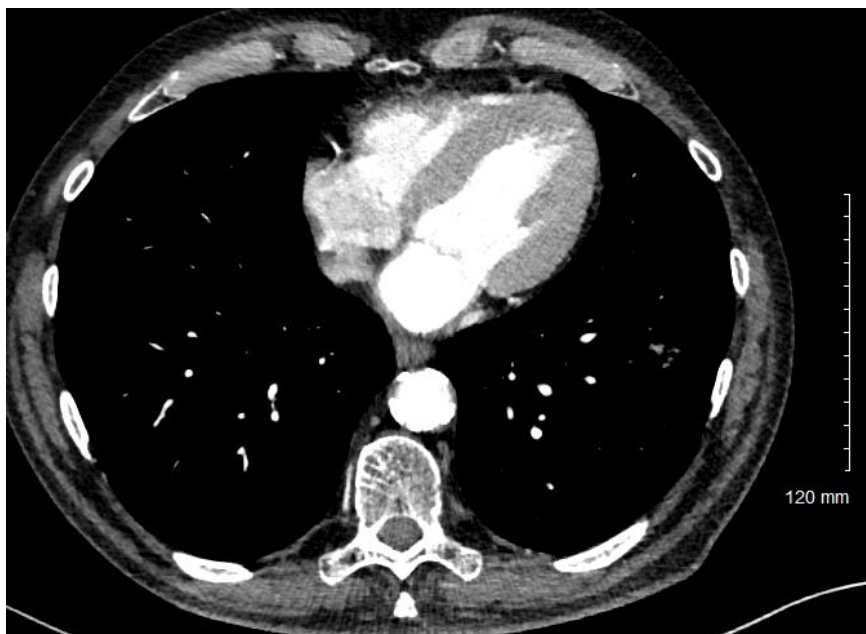
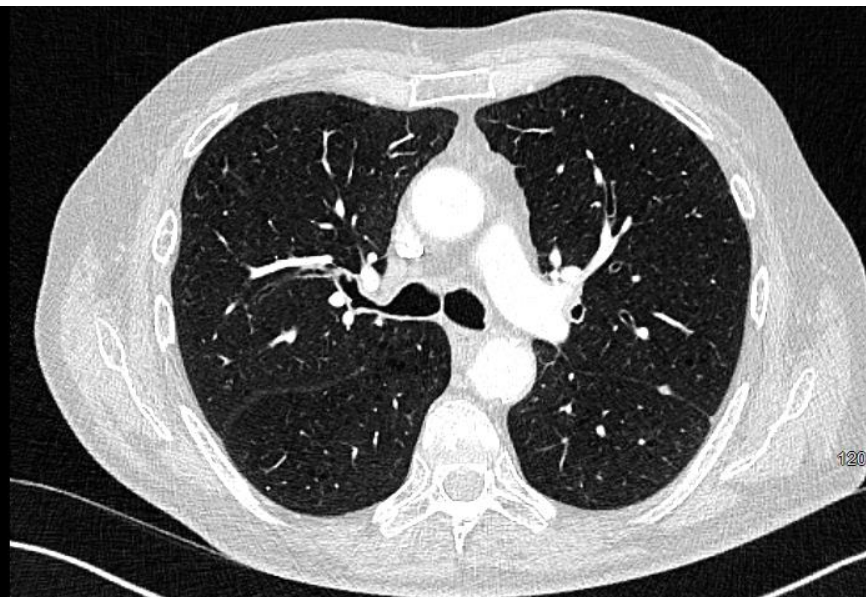
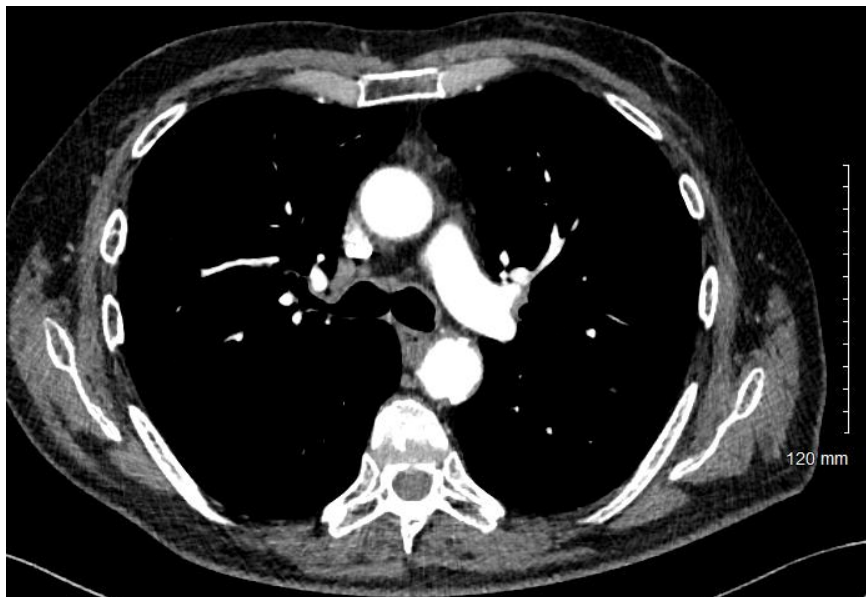
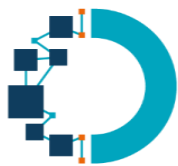
Nombreuses formations ganglionnaires **médiastino-hilaires infracentimétriques**.

A droite on note une opacité nodulaire dense probablement séquellaire d'une tuberculose ancienne

TDM cérébral: pas de lésion secondaire









Fibroskopie bronchique : Pas d'anomalie endobronchique visible. Pas de saignement ni de sécrétion. Muqueuse non infiltrée.

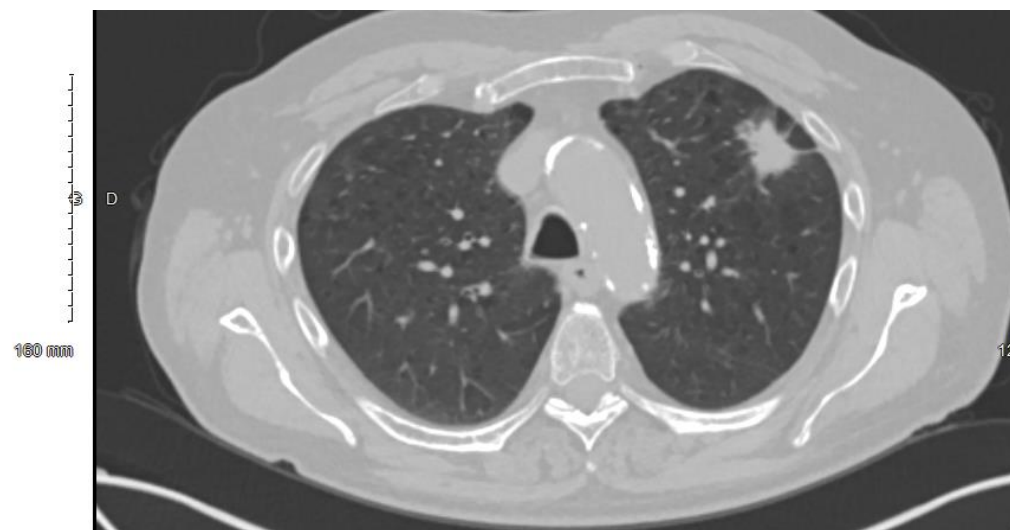
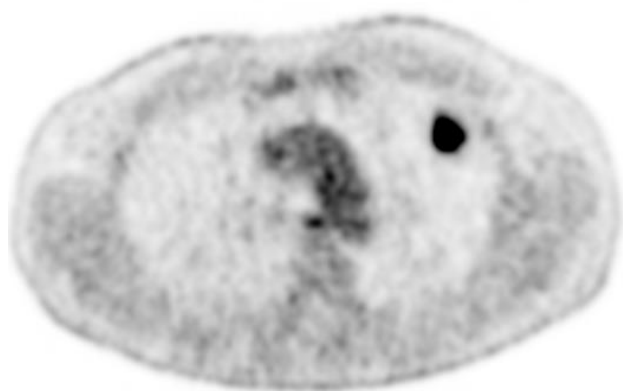
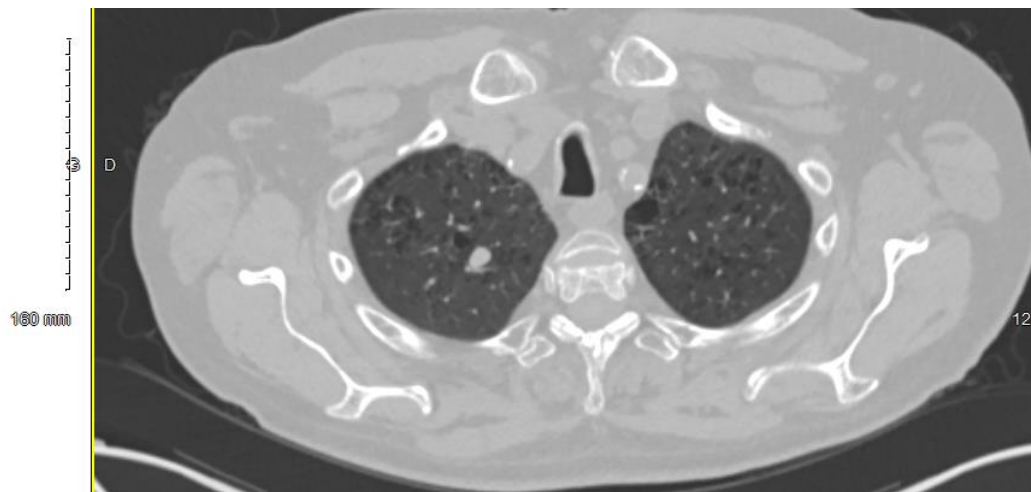
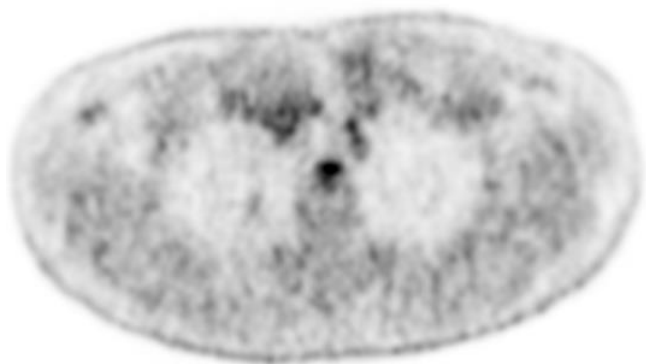
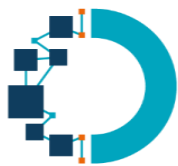
Biopsie sous TDM de la lésion LSG : Carcinome non à petites cellules.

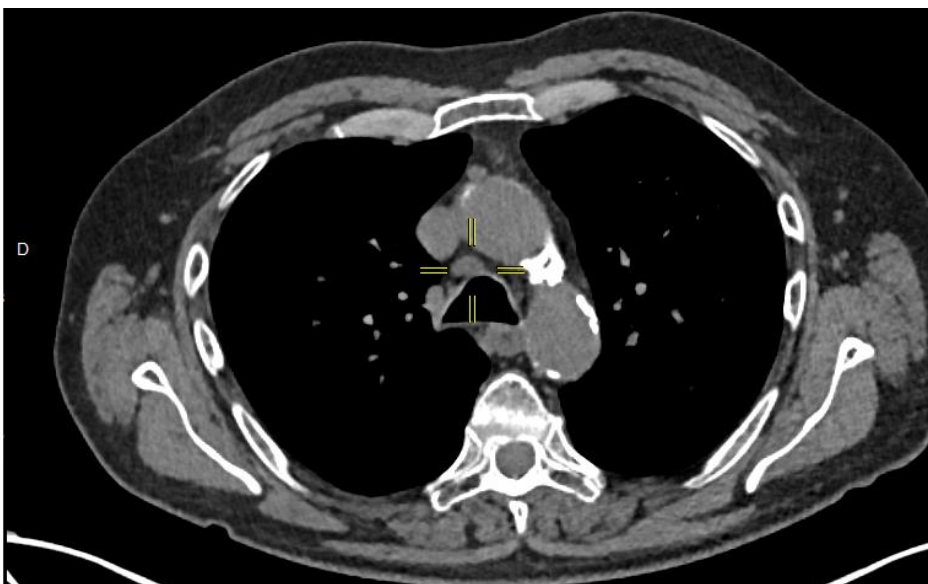
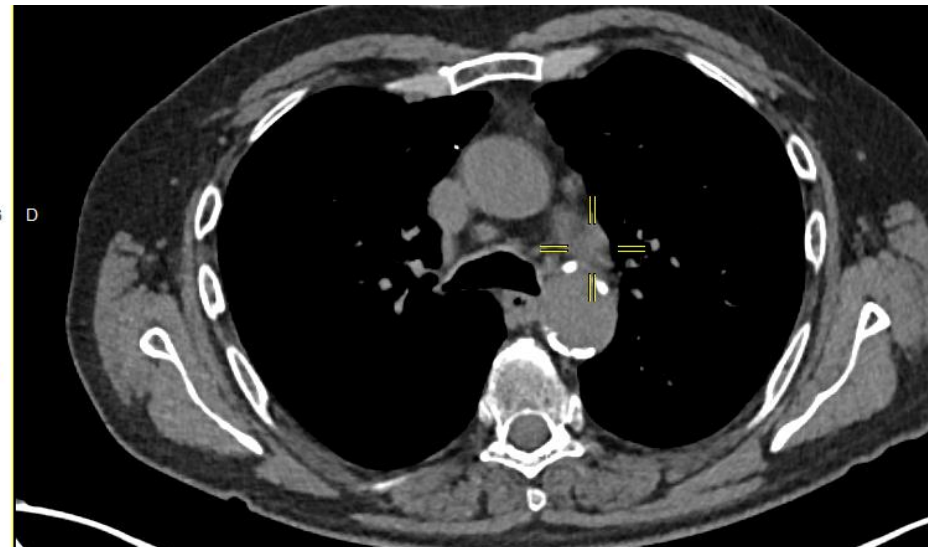
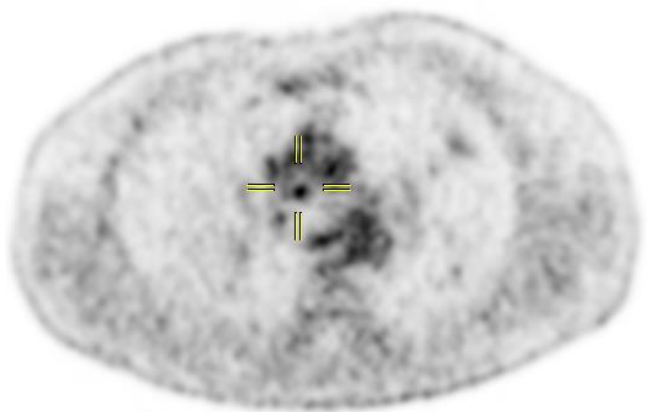
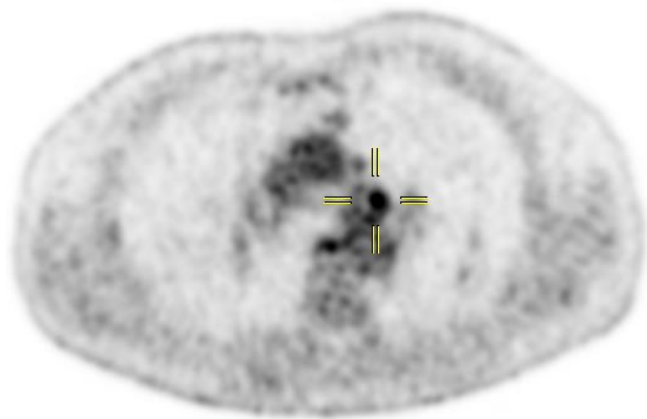
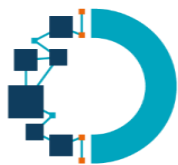
Profil immunohistochimique en faveur d'un carcinome épidermoïde.

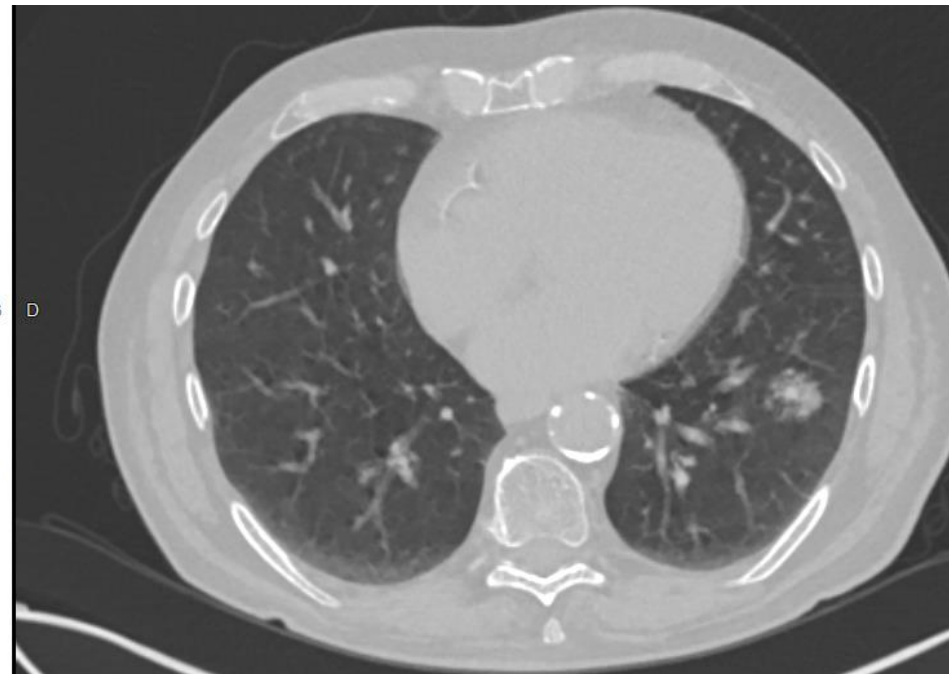
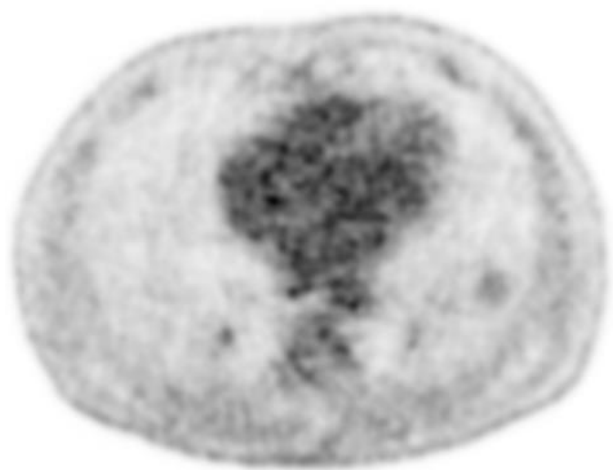
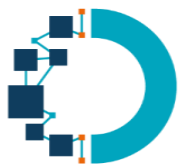


TEP-TDM :

- **Hypermétabolisme intense de la lésion spiculée lobaire supérieure gauche** (SUV max = 6)
- **Hypermétabolisme ganglionnaire modéré médiastinal de la loge 5**
- **Discret renfort métabolique** d'un ganglion infracentimétrique de la **loge 4R**
- Deux nodules pulmonaires (apical droit et lingula) et une condensation mal systématisée inférieure gauche avec composante en verre dépoli, non significativement hypermétaboliques









Carcinome bronchique LSG de 33 mm de grand axe
Adénopathie loge 5 et doute au niveau de la loge 4R

Question 1

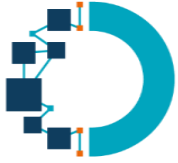
Quel est le stade du cancer du poumon non à petites cellules diagnostiqué chez Mr P ?

Stade IIB

Stade IIIA

Stade IIIB

Stade IIIC



Carcinome bronchique LSG de 33 mm de grand axe Adénopathie loge 5 et doute au niveau de la loge 4R

T – Tumeur primitive	
TX	Tumeur primitive ne pouvant être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou les lavages bronchoalvéolaires mais non visible par imagerie ou bronchoscopie
T0	Pas de preuve de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans preuve d'envahissement plus proximal que la bronche lobaire à la bronchoscopie (<i>i.e.</i> : pas dans la bronche souche)
T1a (mi)	Adénocarcinome avec invasion minime
T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

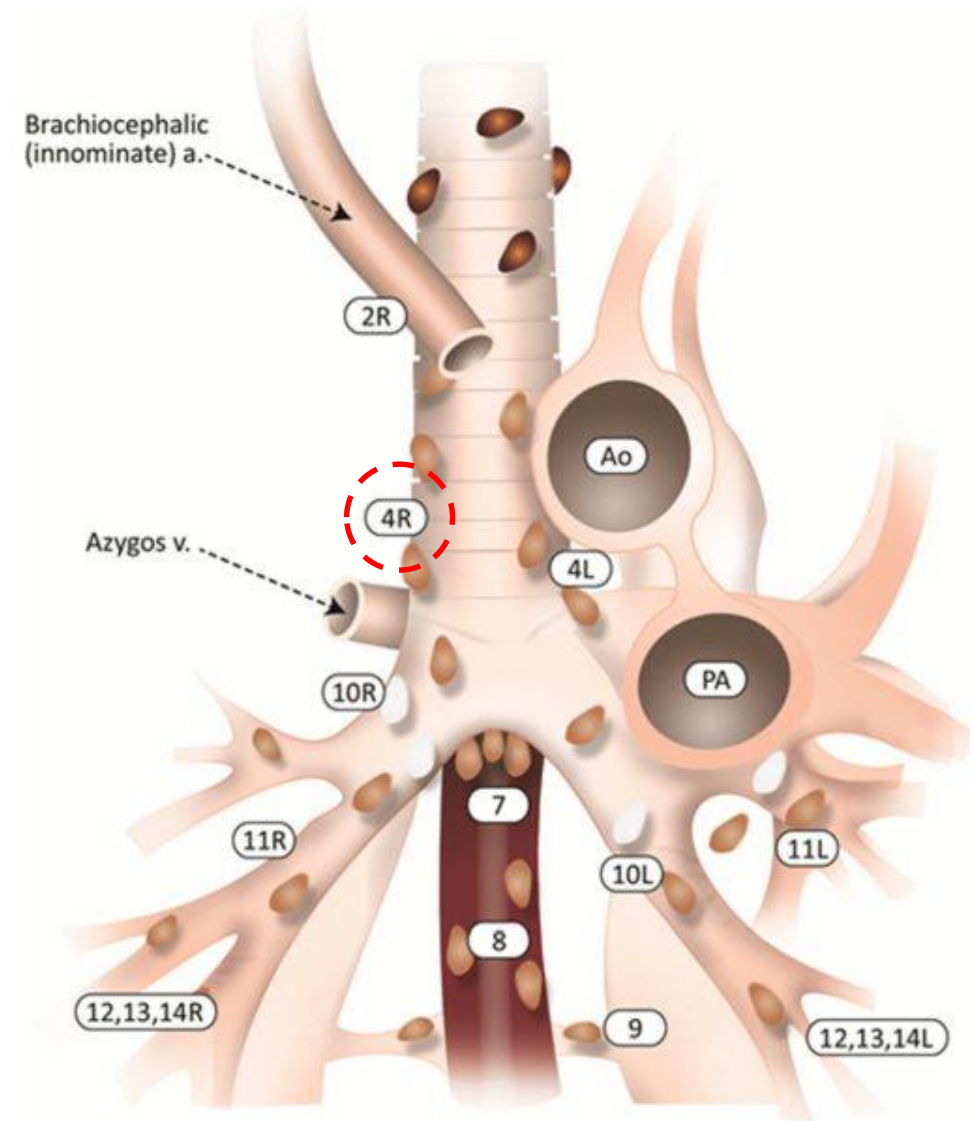
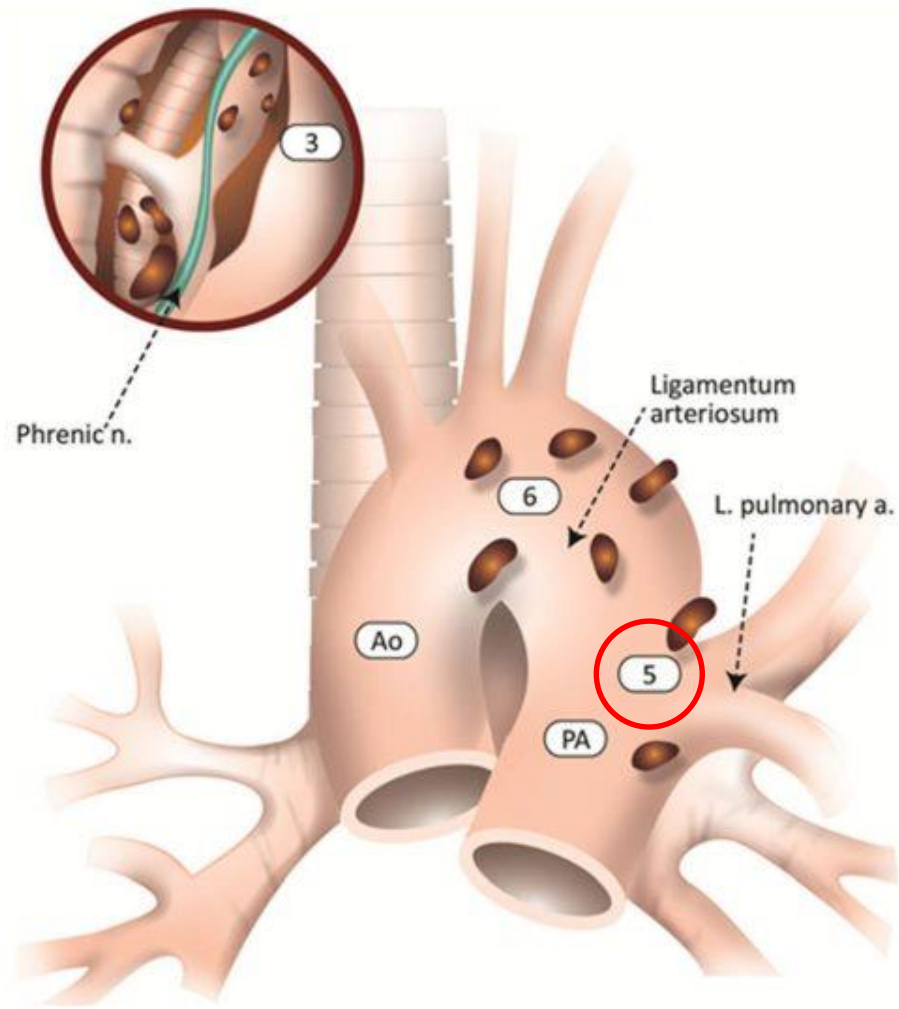
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou tumeur présentant n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">• envahissement de la bronche principale sans atteinte de la carène,• envahissement de la plèvre viscérale,• association à une atélectasie ou à une pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare, touchant une partie ou le poumon entier
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un ou plusieurs nodules distinct(s) dans le même lobe que la tumeur primitive ou envahissant au moins un des sites suivants : paroi thoracique (incluant la plèvre pariétale et les tumeurs du sulcus supérieur), péricarde pariétal, nerf phrénique
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un ou plusieurs nodules distinct(s) dans un lobe homolatéral différent de celui de la tumeur primitive ou envahissant n'importe lequel des sites suivants : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, vertèbres, carène

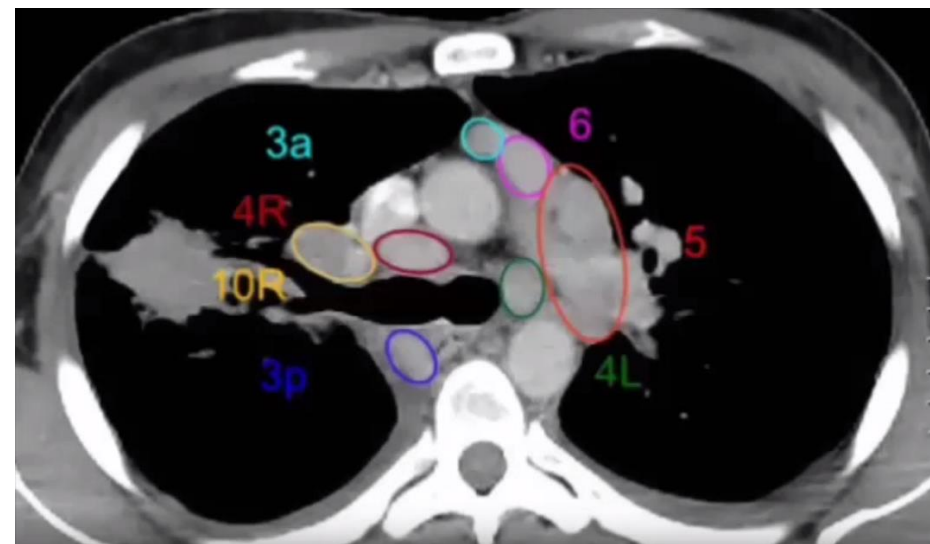
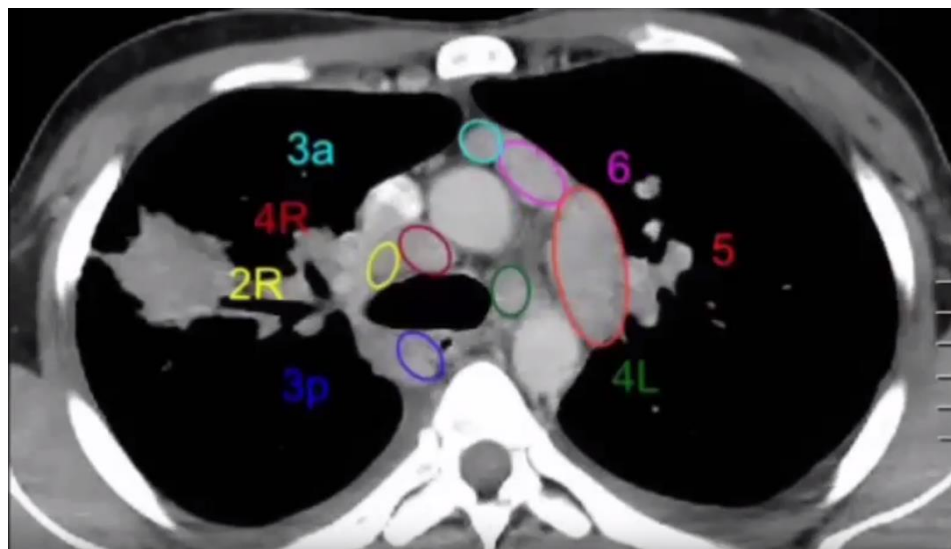
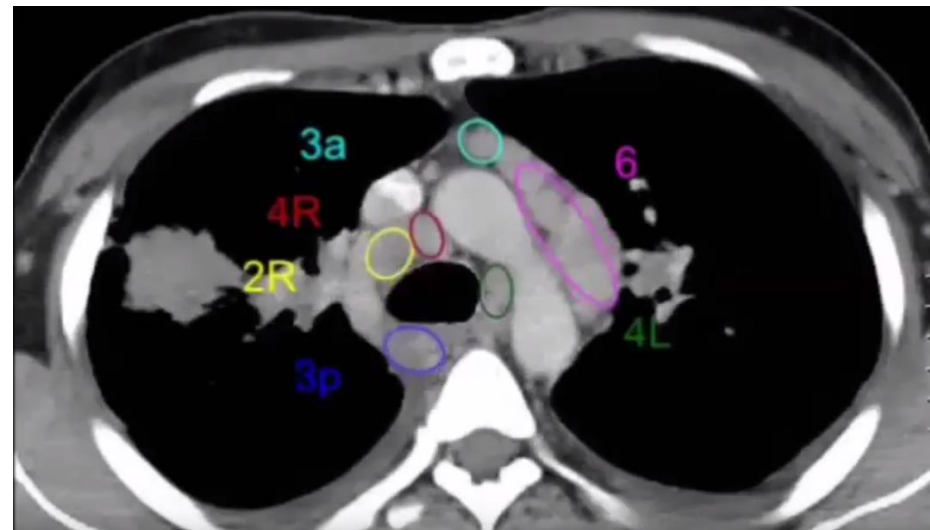
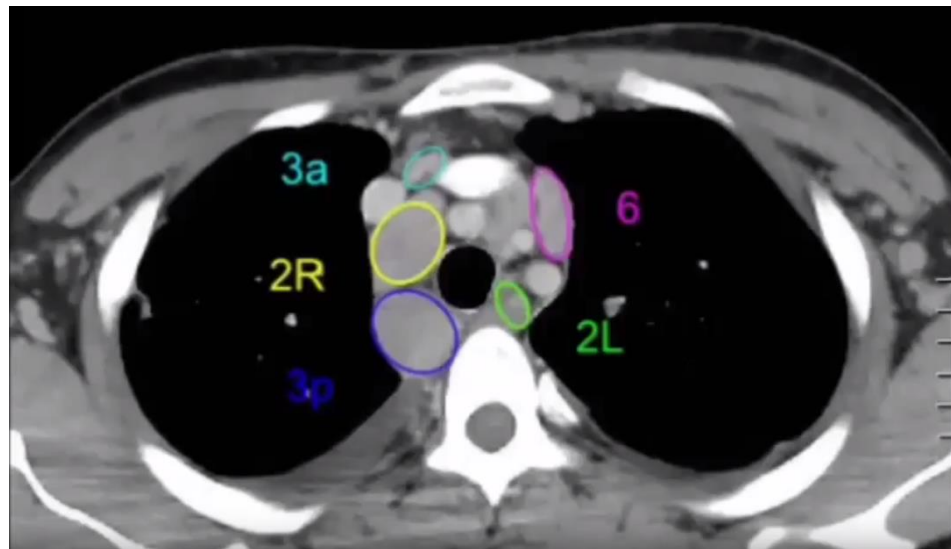
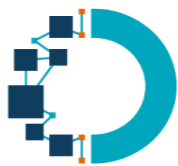


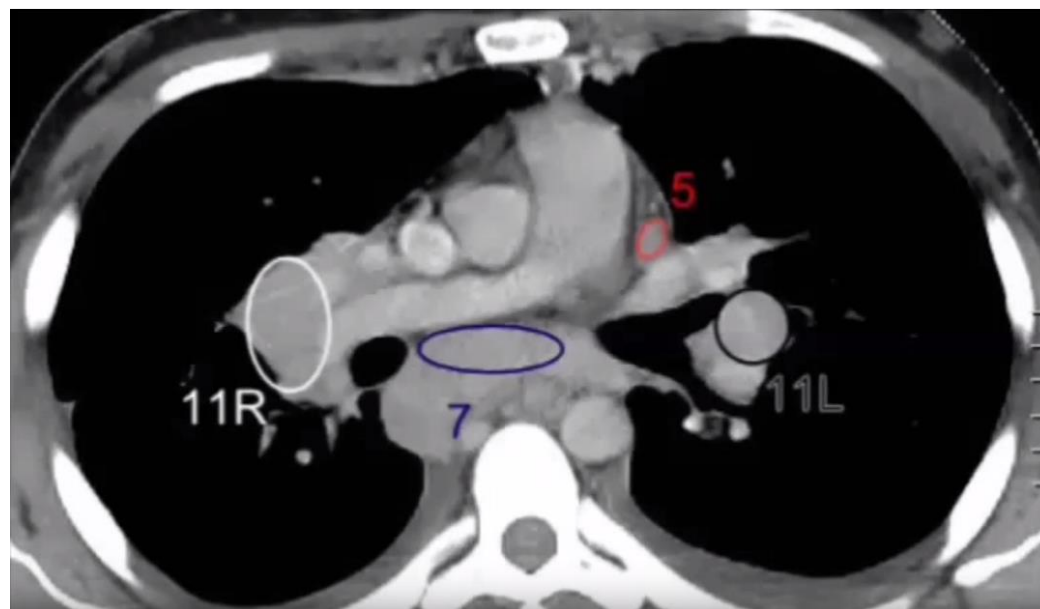
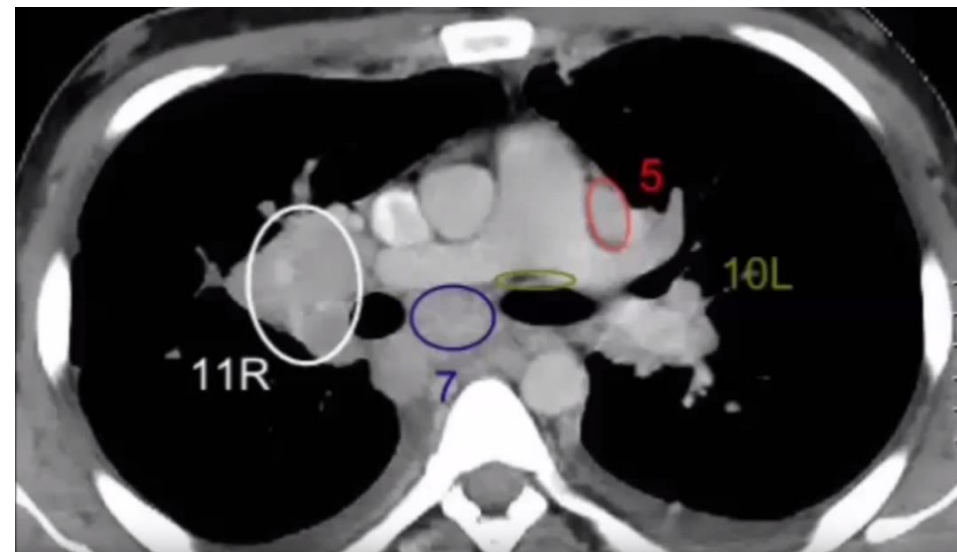
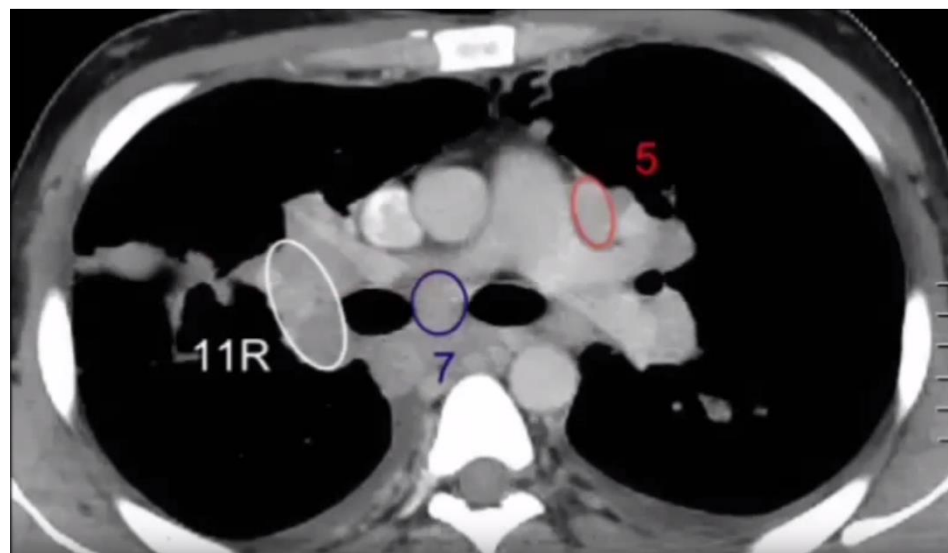
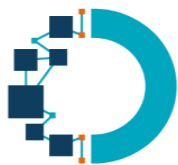
Carcinome bronchique LSG de 33 mm de grand axe Adénopathie loge 5 et doute au niveau de la loge 4R

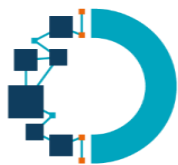
T – Tumeur primitive	
TX	Tumeur primitive ne pouvant être évaluée ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou les lavages bronchoalvéolaires mais non visible par imagerie ou bronchoscopie
T0	Pas de preuve de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans preuve d'envahissement plus proximal que la bronche lobaire à la bronchoscopie (<i>i.e.</i> : pas dans la bronche souche)
T1a (mi)	Adénocarcinome avec invasion minime
T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension

T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension ou tumeur présentant n'importe laquelle des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none">• envahissement de la bronche principale sans atteinte de la carène,• envahissement de la plèvre viscérale,• association à une atélectasie ou à une pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare, touchant une partie ou le poumon entier
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un ou plusieurs nodules distinct(s) dans le même lobe que la tumeur primitive ou envahissant au moins un des sites suivants : paroi thoracique (incluant la plèvre pariétale et les tumeurs du sulcus supérieur), péricarde pariétal, nerf phrénique
T4	Tumeur > 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un ou plusieurs nodules distinct(s) dans un lobe homolatéral différent de celui de la tumeur primitive ou envahissant n'importe lequel des sites suivants : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, vertèbres, carène









Carcinome bronchique LSG de 33 mm de grand axe Adénopathies loge 5 et doute au niveau de la loge 4R

N – Atteintes ganglionnaires	
NX	Ganglions lymphatiques régionaux ne pouvant être évalués
N0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires et/ou péri-bronchiques homolatéraux et/ou hilaires homolatéraux, incluant un envahissement par extension directe
N2	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scaléniques homolatéraux et controlatéraux, ou sus-claviculaires

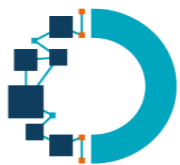


Carcinome bronchique LSG de 33 mm de grand axe Adénopathies loge 5 et doute au niveau de la loge 4R

N – Atteintes ganglionnaires	
NX	Ganglions lymphatiques régionaux ne pouvant être évalués
N0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires et/ou péri-bronchiques homolatéraux et/ou hilaires homolatéraux, incluant un envahissement par extension directe
N2	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scaléniques homolatéraux et controlatéraux, ou sus-claviculaires



	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
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 2

Quelle est votre conduite à tenir ?

Chirurgie d'emblée

Chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie

Echo-endoscopie de staging

Radio-chimiothérapie concomitante



Echo-endoscopie avec biopsie aïre 4R:
localisation d'un carcinome épidermoïde
bronchique

→ STADE IIIB



Question 3

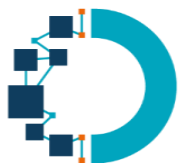
Quel traitement proposez-vous ?

Radio-chimiothérapie séquentielle

Radio-chimiothérapie concomitante à visée curative

Chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie à visée curative

Radio-chimiothérapie concomitante puis chirurgie à visée curative



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

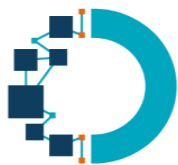
Il y a lieu de réaliser une **association de chimiothérapie et de radiothérapie** si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie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

Recommandations

Les 2 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitants de la radiothérapie sont :

- cisplatine 80 mg/m² J1 et vinorelbine 15 mg/m² J1, 8 avec une intercure de 21j
- carboplatine AUC 2, J1,8,15 et paclitaxel 45 mg/m² J1,8,15 avec une intercure de 21j.



Radiothérapie thoracique des stades III

Référentiel

Radiothérapie des cancers primitifs du poumon

Radiotherapy for primary lung carcinoma

P. Giraud^{a,*}, T. Lacornerie^c, F. Mornex^{d,e}

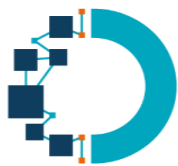
^a Service d'oncologie radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Université Paris-Descartes, Paris-Cité Sorbonne, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France

^c Service de physique médicale, centre Oscar-Lambret, 3, avenue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France

^d EMR 3738, université Claude-Bernard Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

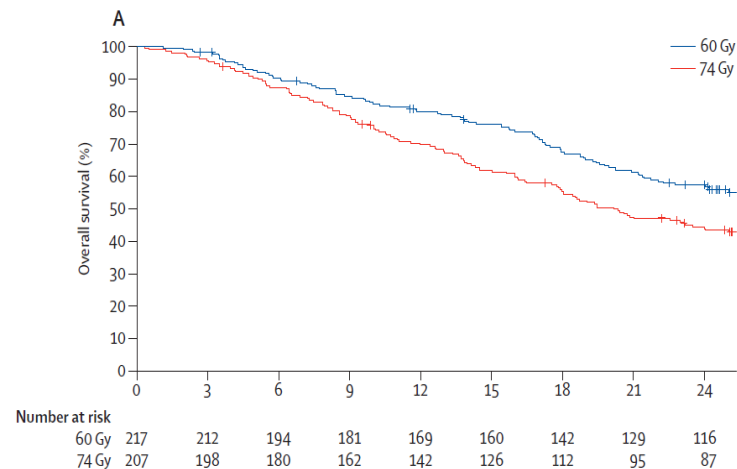
^e Département de radiothérapie-oncologie, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France



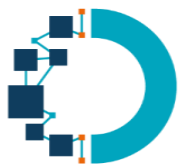
Radiothérapie thoracique des stades III

Quelle dose ?

- Recommandations en concomitant = **66 Gy en 33 séances, 2 Gy par séance, 5 séances par semaine**
- 60 vs 66 Gy, 60 Gy = 70% de contrôle local à 3 ans (*Auperin et al. JCO, 2010*)
- Escalade de dose 60 vs 74 Gy
- - pas de bénéfice en survie globale, plus de toxicités notamment d'oesophagites sévères

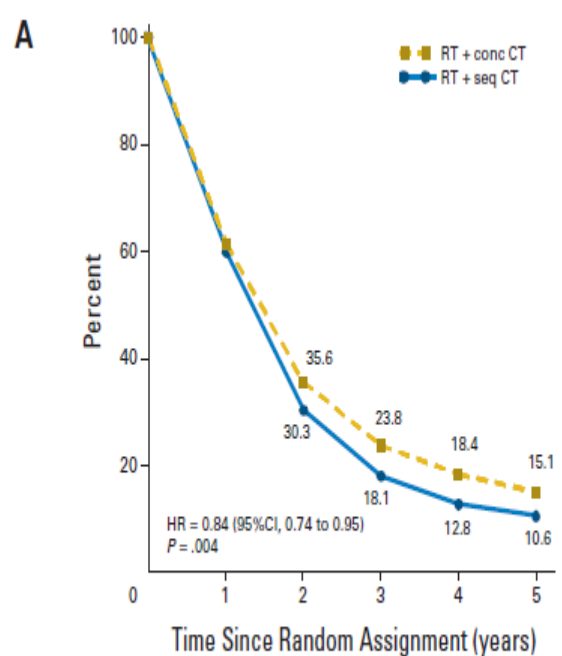


Bradley et al. Lancet Oncol, 2015

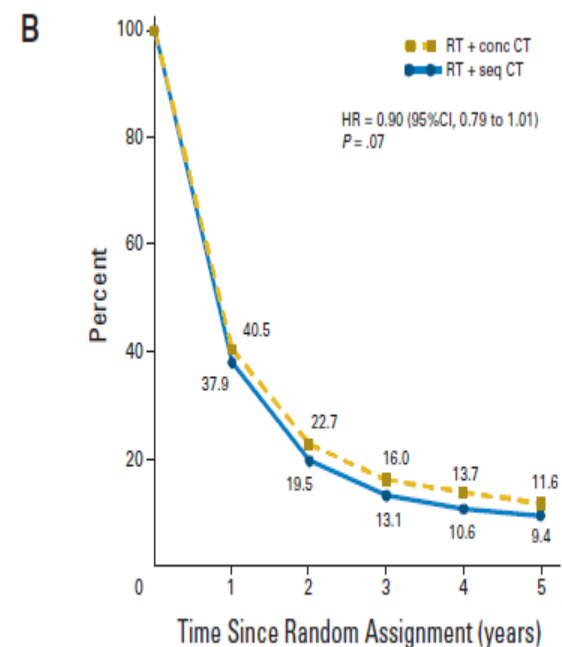


Radiothérapie thoracique des stades III

Concomitant vs séquentiel

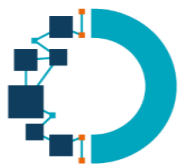


Survie globale



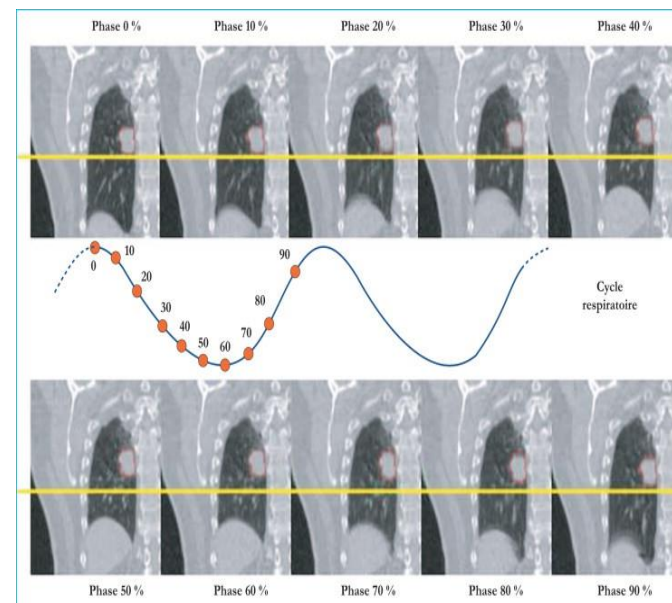
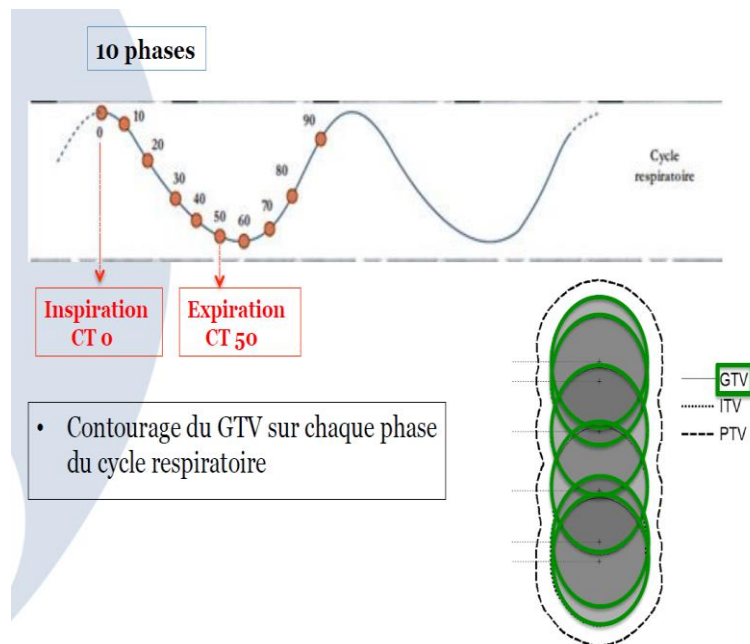
Survie sans progression

Auperin et al. JCO, 2010



Radiothérapie thoracique des stades III

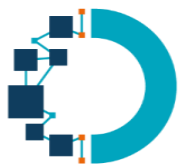
Acquisition scannographique : l'apport du 4D



Patient porteur d'un dispositif pour suivre la courbe respiratoire

Intérêt =

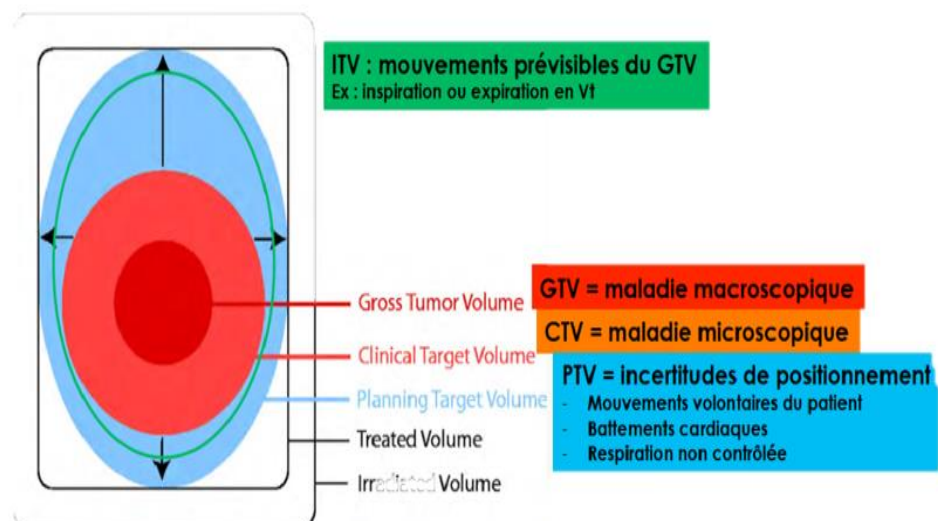
- suivi du mouvement tumoral sur 10 phases
- Personnalisation des marges selon le patient
- Amélioration de la précision balistique



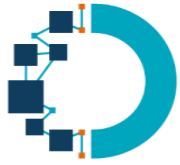
Radiothérapie thoracique des stades III

Contourage

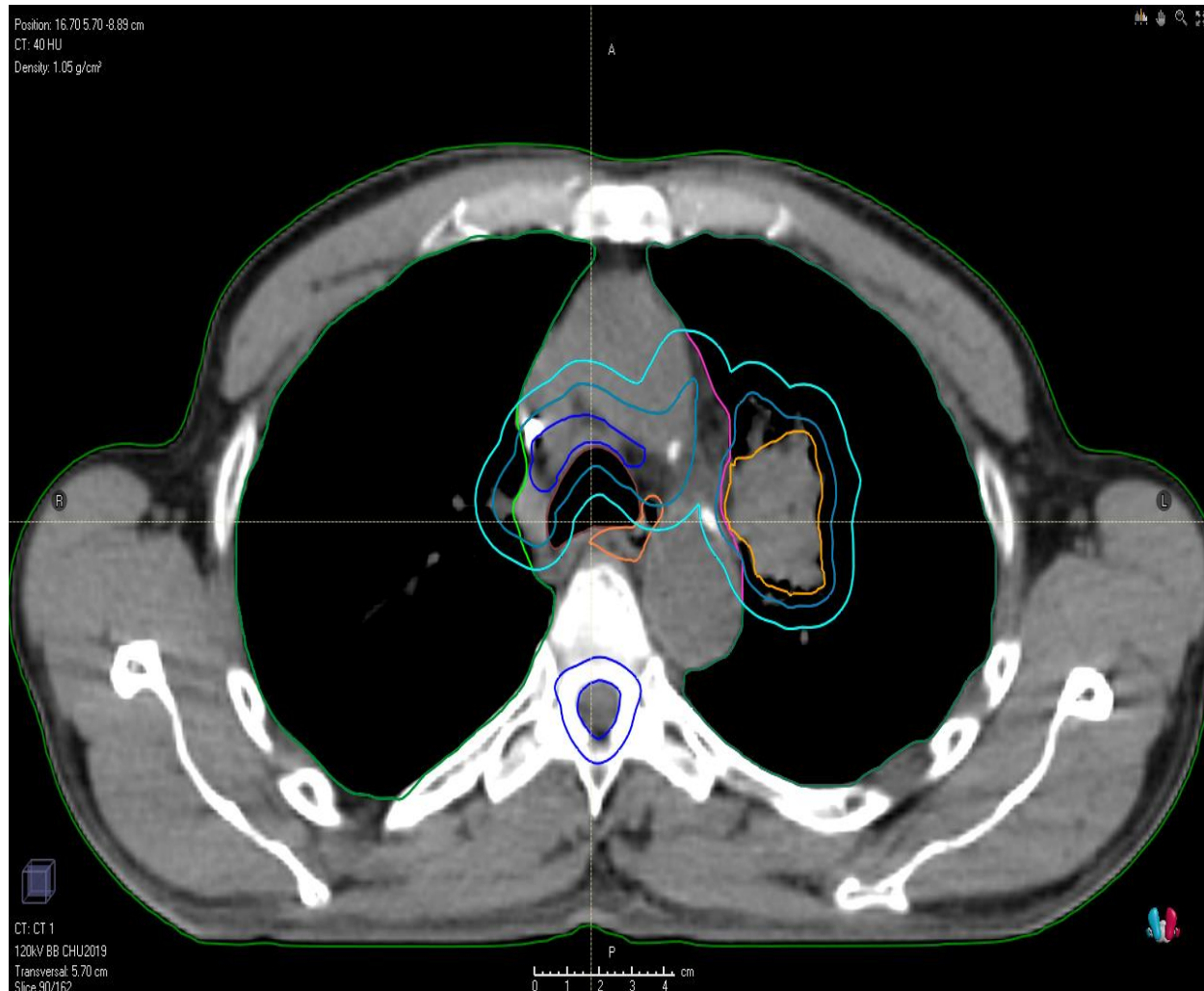
Importance d'un TEP scanner récent pour la fusion



La dose souhaitée doit être délivrée dans l'ensemble du PTV

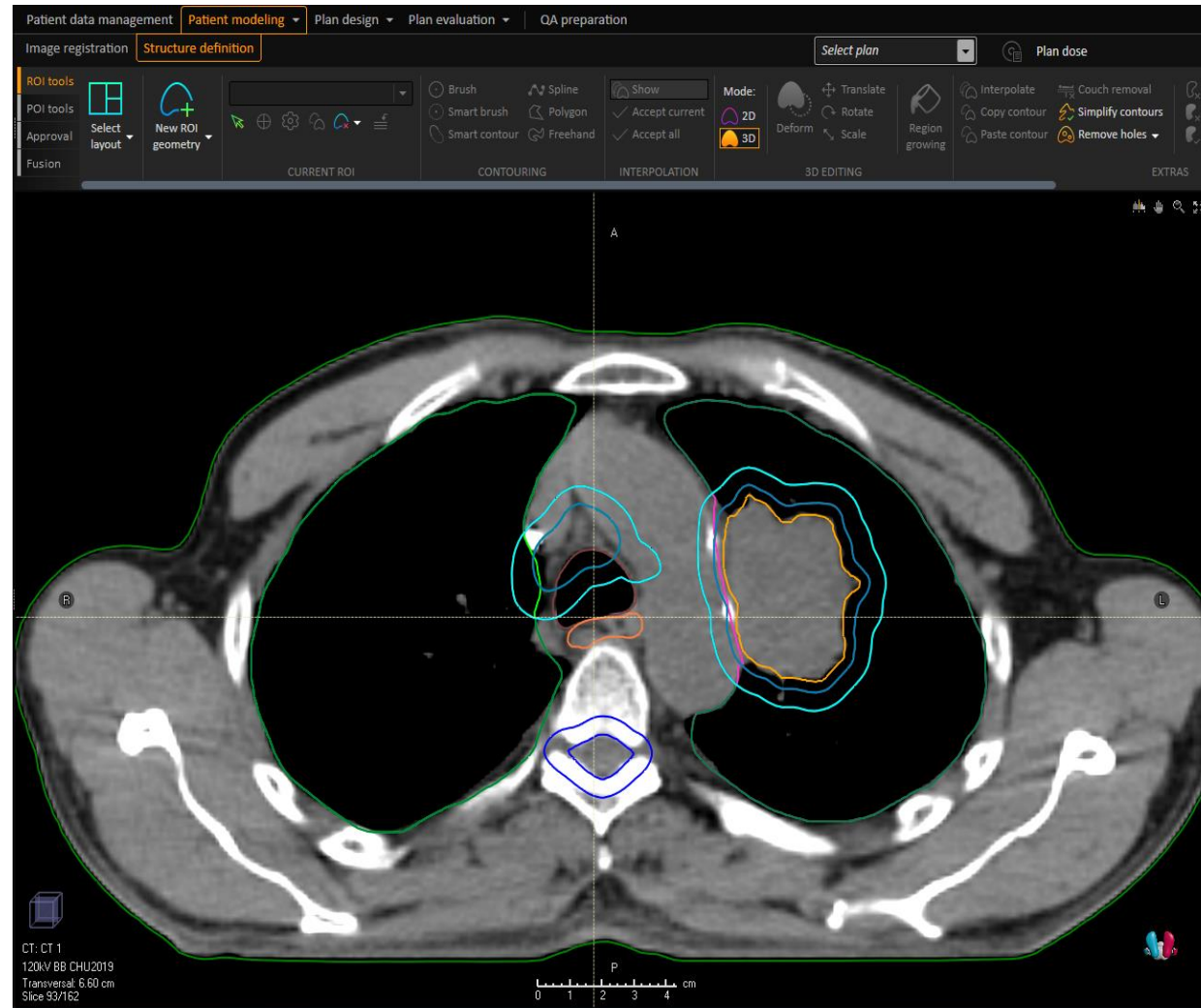


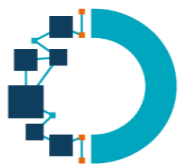
Radiothérapie thoracique des stades III





Radiothérapie thoracique des stades III





Radiothérapie thoracique des stades III

Dosimétrie

- La RCMI est à favoriser
- - **épargne des organes à risque**
- - possibilité d'escalade de dose
- - problématique principale = la **gestion des basses doses**

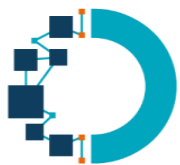
Tableau 1

Radiothérapie des cancers du poumon : principales contraintes de dose pour une irradiation thoracique en fractionnement classique.

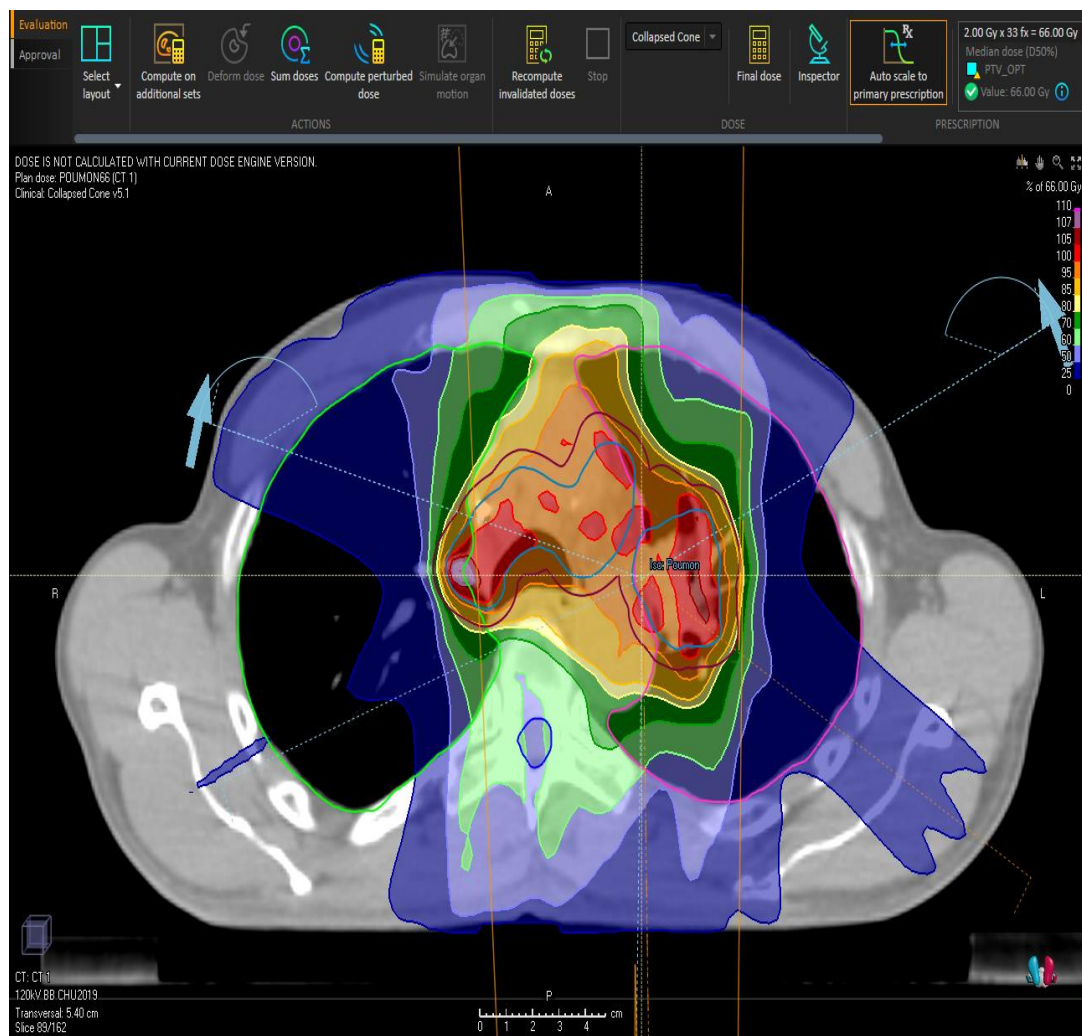
Organes	Rapport dose-volume	Dose moyenne	Dose maximale
Poumon ^b	$V_5 \leq 42\%$ ^a $V_{13} \leq 40\%$ $V_{20} \leq 30\%$ $V_{30} \leq 20\%$	15-20 Gy	
Cœur	$V_{40} \leq 30\%$ $D_{100} \leq 30$ Gy		
Œsophage	$V_{50} \leq 35\%$		
Moelle			45 Gy

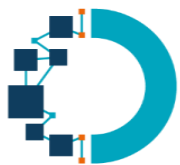
V_x : volume recevant x Gy ; $V_x \leq y\%$: le volume de l'organe recevant la dose x doit être inférieur ou égal à $y\%$ de cet organe.

*Giraud et al. Cancer
Radiother 2016*

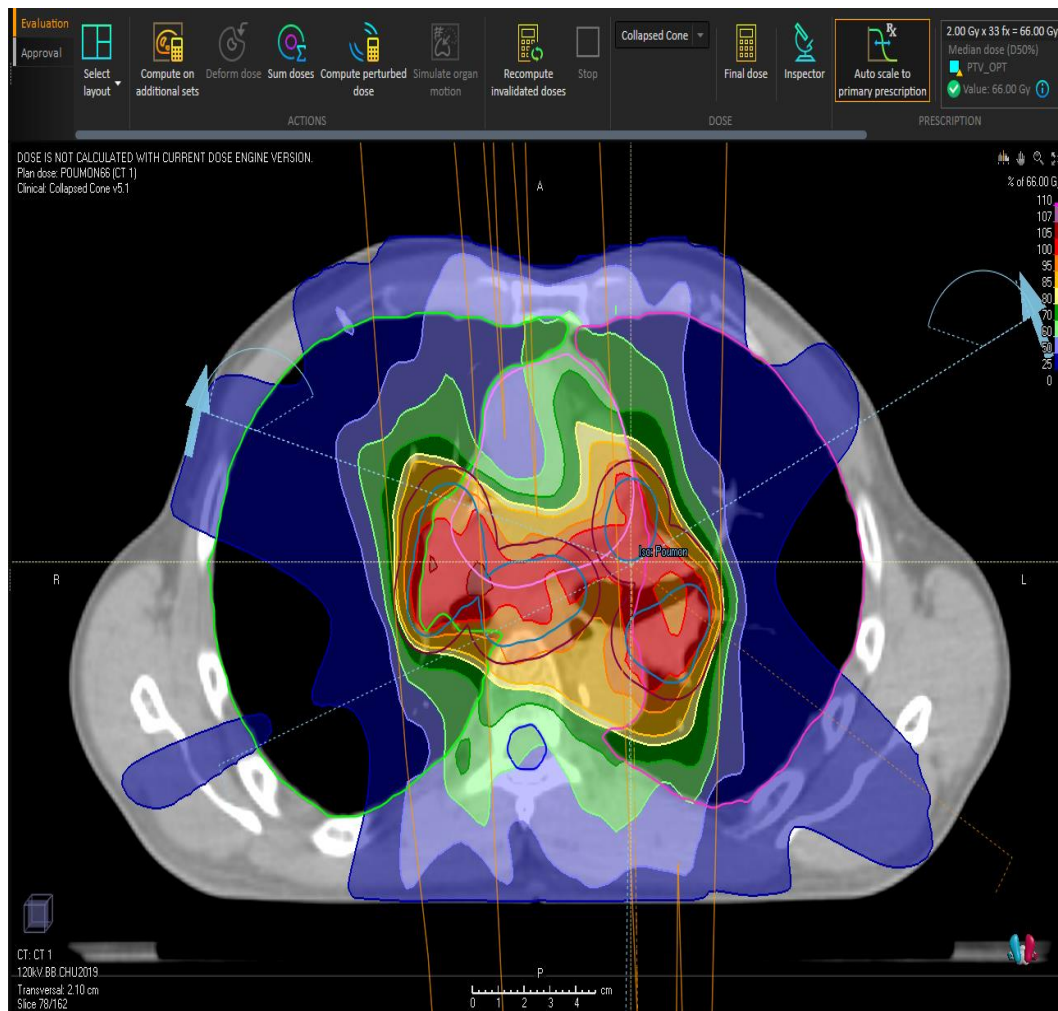


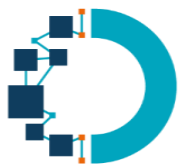
Radiothérapie thoracique des stades III



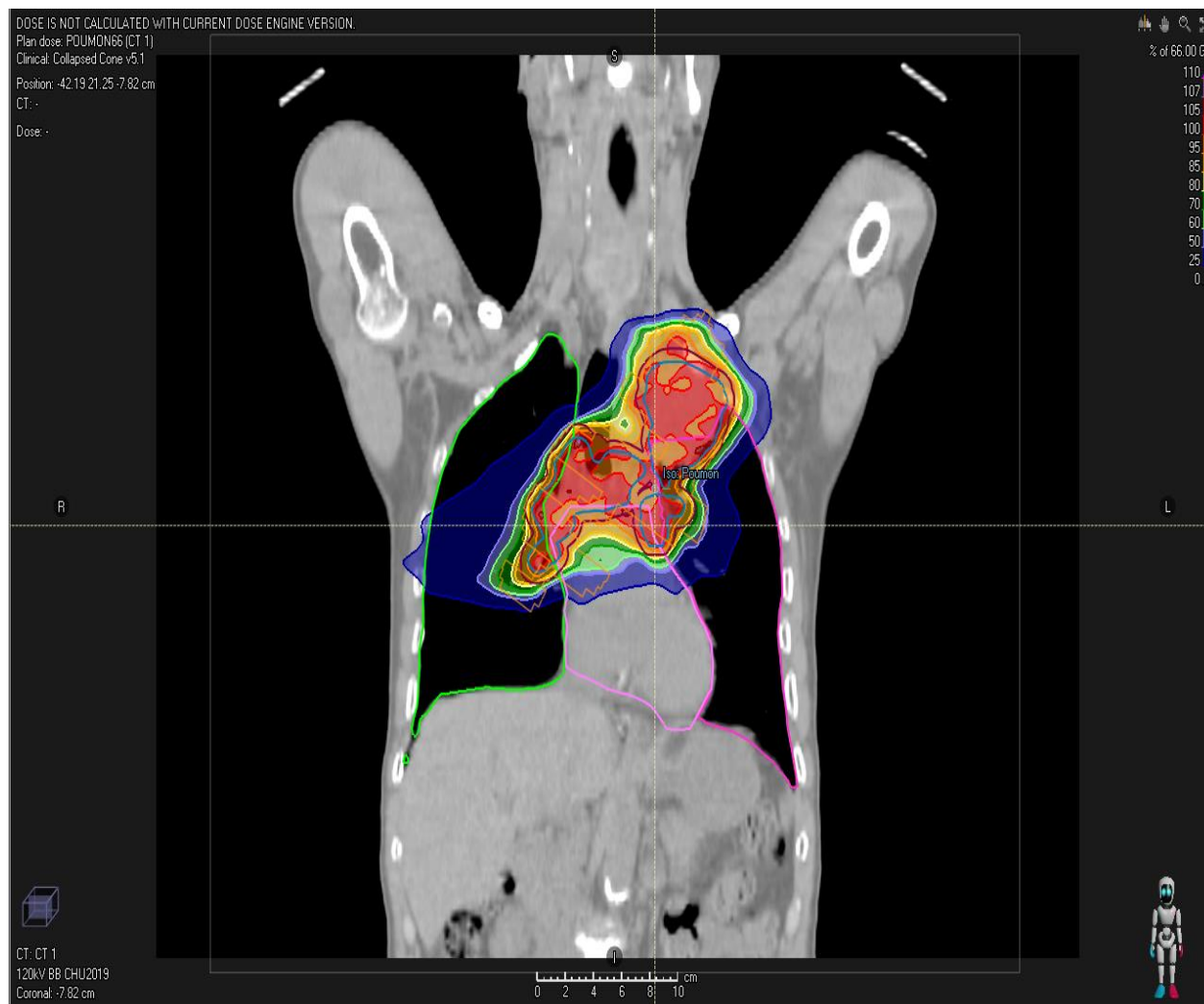


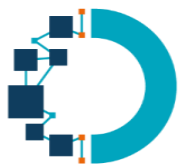
Radiothérapie thoracique des stades III



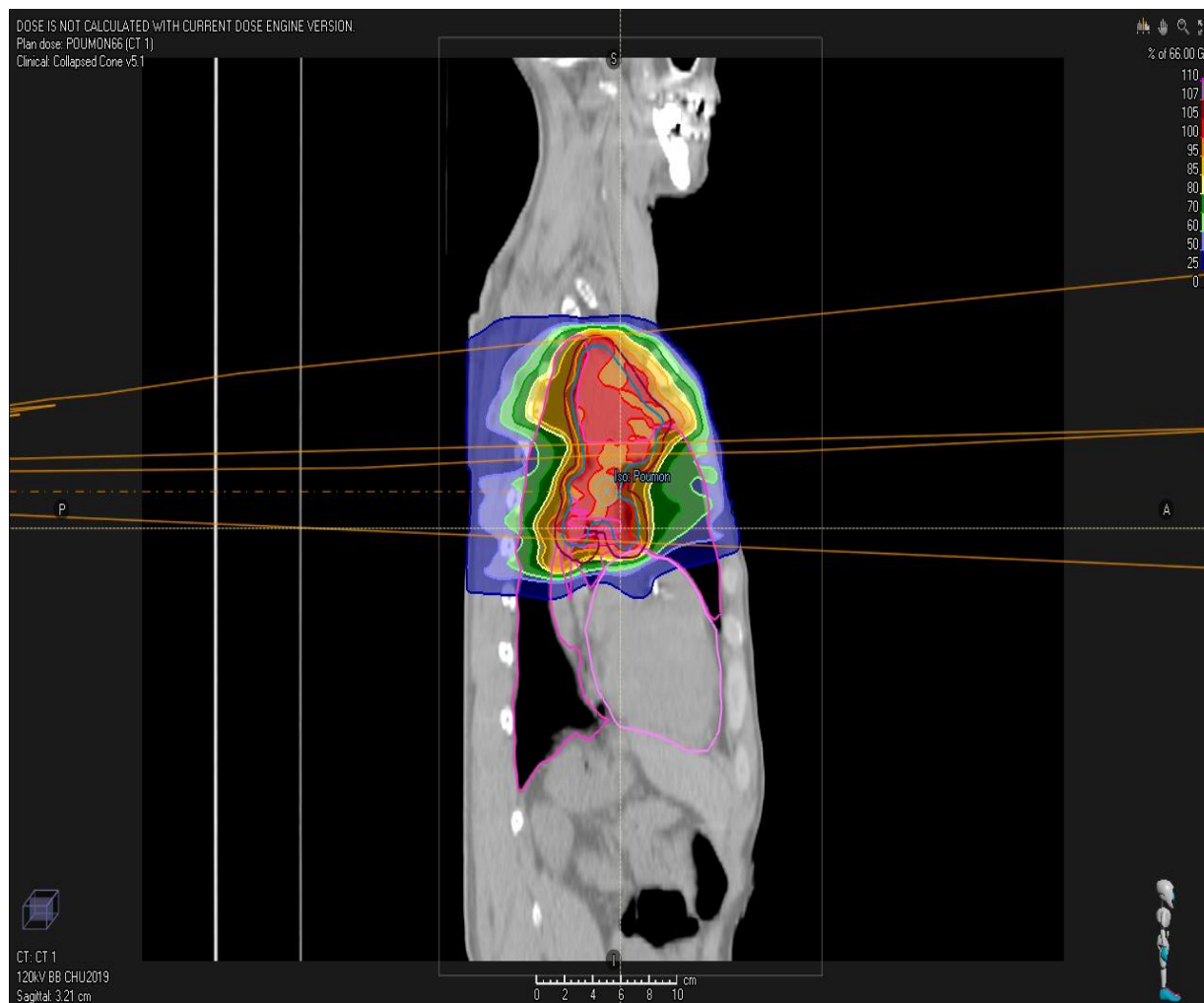


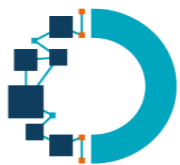
Radiothérapie thoracique des stades III



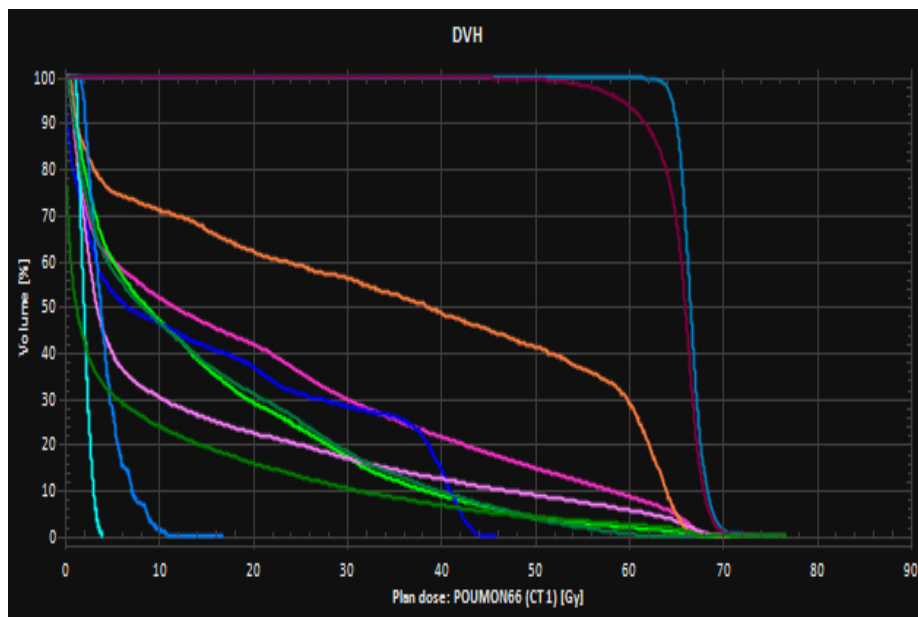


Radiothérapie thoracique des stades III





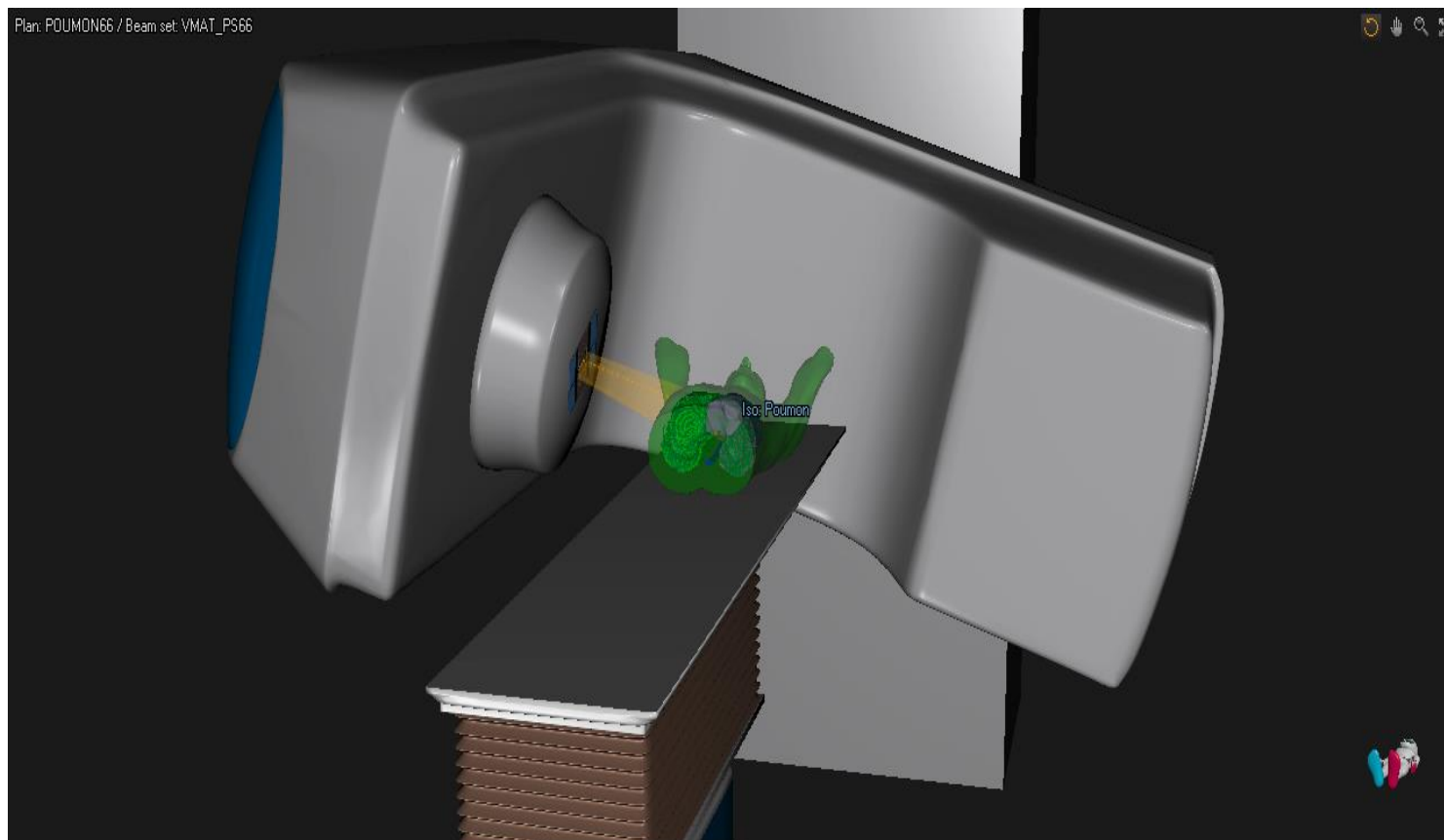
Radiothérapie thoracique des stades III

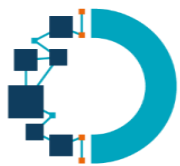


ROI	ROI vol. [cm ³]	Dose [Gy]							
		D99	D98	D95	Average	D50	D2	D1	
Brach_plexus_L	12.44	1.67	1.80	2.00	4.25	3.77	9.67	10.53	
Brach_plexus_R	10.95	1.12	1.17	1.25	2.09	2.00	3.55	3.71	
CTV_mediastin	296.82	63.53	64.01	64.62	66.66	66.59	69.75	70.35	
Esophagus	35.60	0.56	0.65	0.84	34.80	38.51	65.85	66.47	
External	23809.73	0.00	0.00	0.00	8.67	1.19	63.77	66.28	
Heart	735.34	0.52	0.61	0.77	13.15	3.38	66.47	67.50	
Lung (Left)	1660.09	0.42	0.50	0.66	20.74	11.62	66.78	67.57	
Lung (Right)	2270.52	0.41	0.50	0.72	14.90	8.73	59.88	64.73	
Lungs_PTV	3732.81	0.42	0.49	0.67	14.90	8.26	54.75	58.16	
PTV_mediastin	530.76	53.23	55.74	59.26	65.29	66.00	69.34	69.88	
SpinalCord (Thorax)	47.64	0.02	0.02	0.05	15.89	6.62	43.11	43.46	

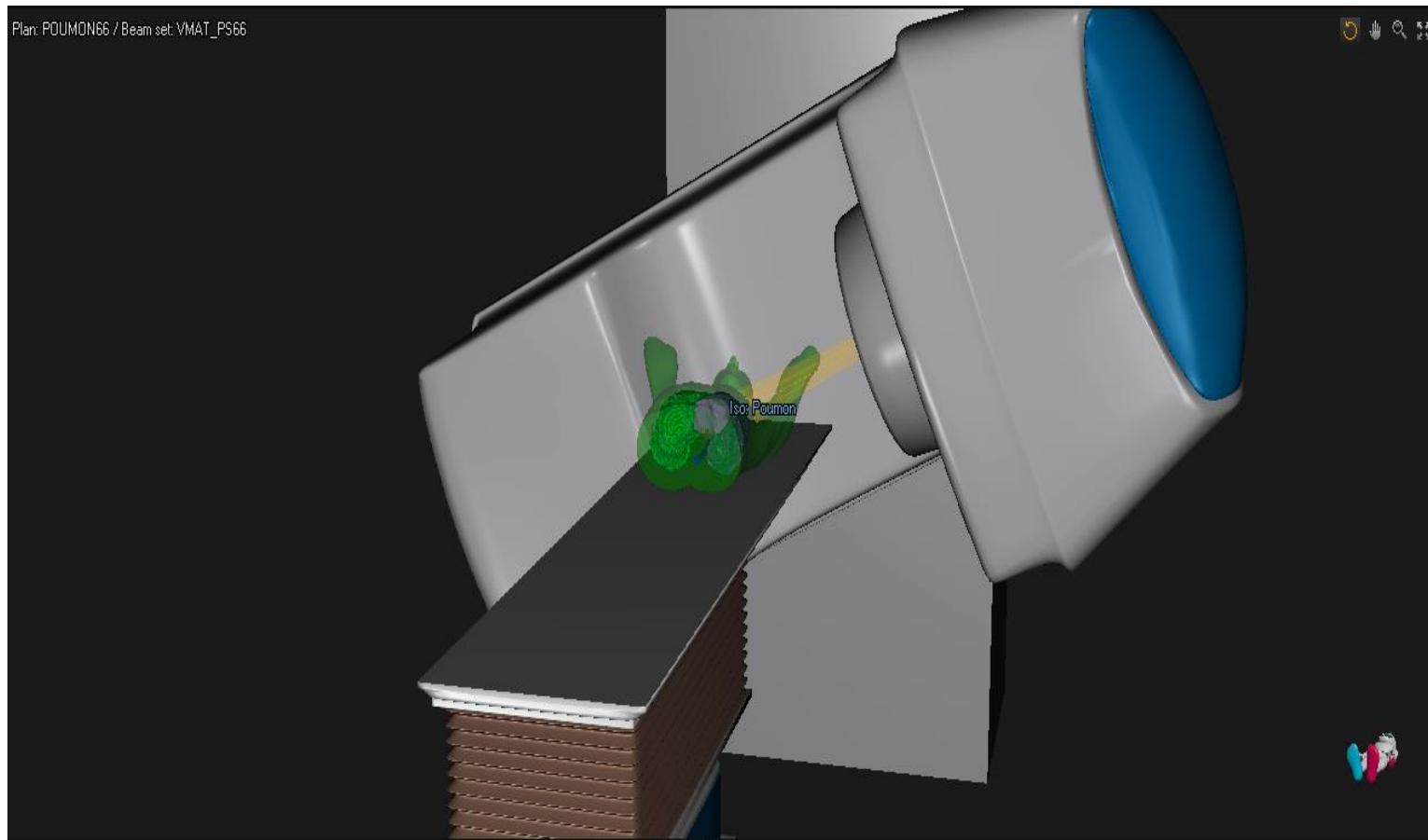


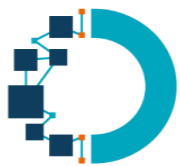
Radiothérapie thoracique des stades III



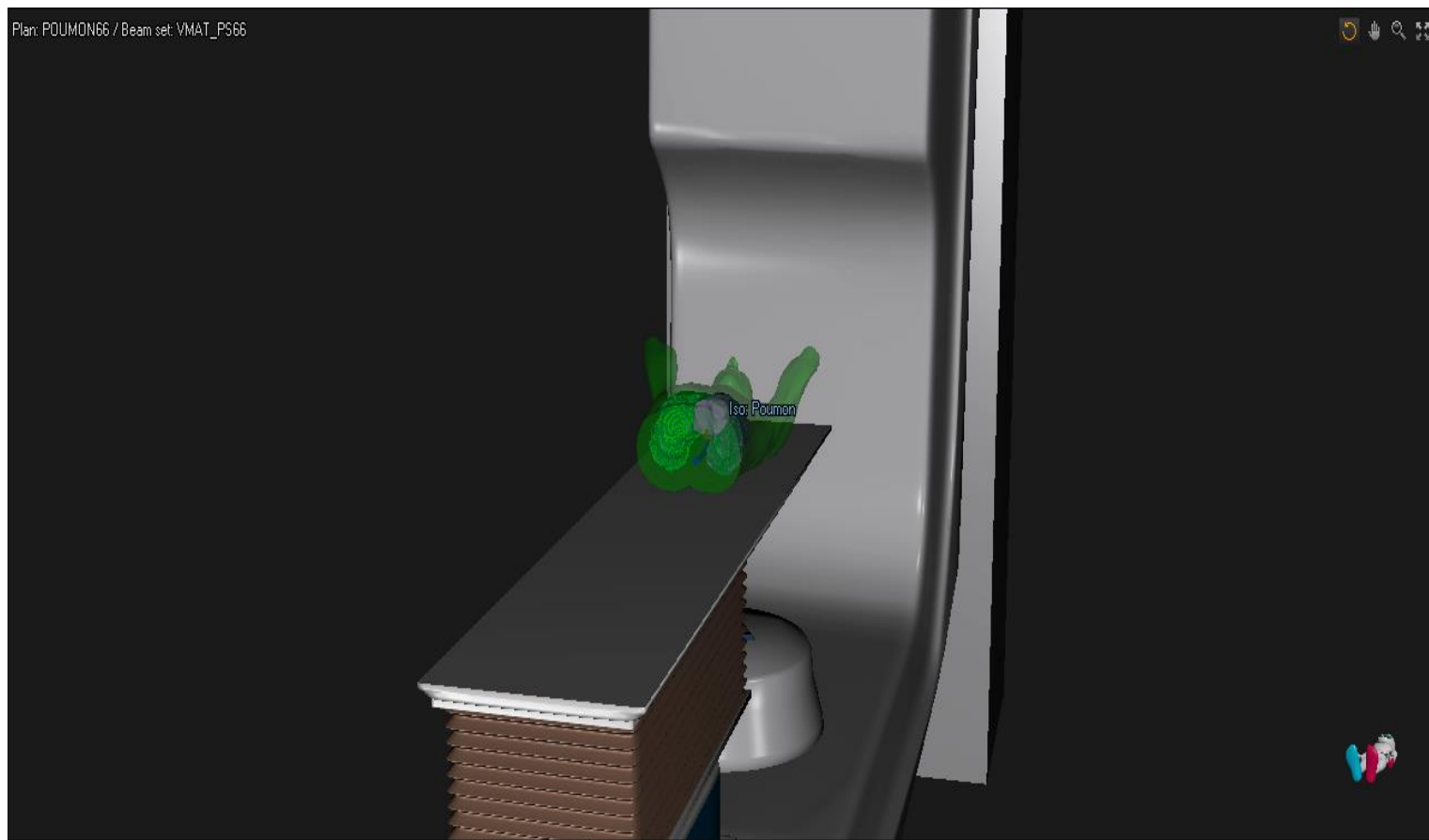


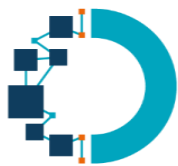
Radiothérapie thoracique des stades III





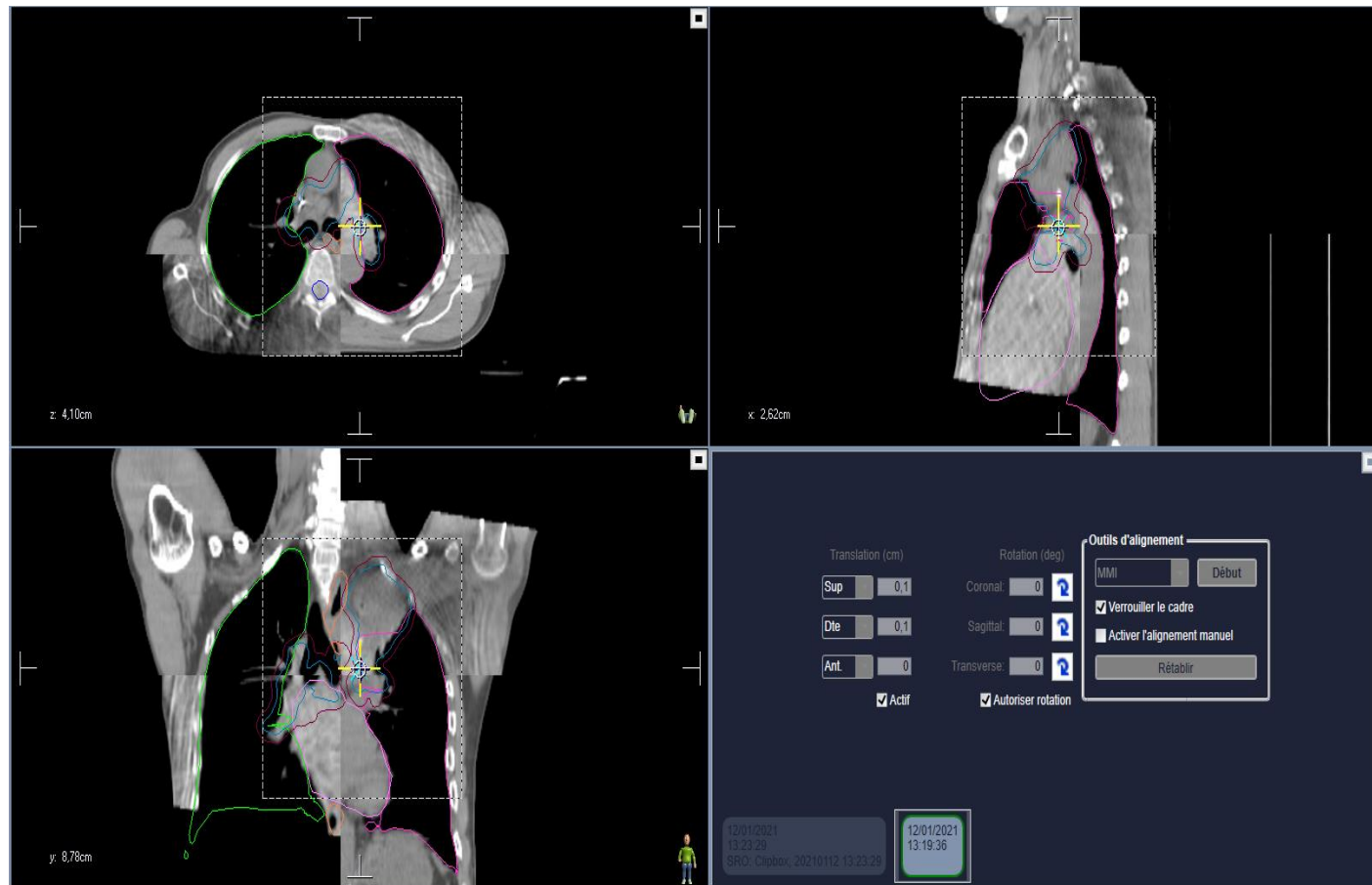
Radiothérapie thoracique des stades III

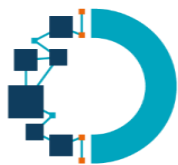




Radiothérapie thoracique des stades III

Imageries de positionnement

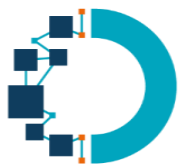




Radiothérapie thoracique des stades III

Toxicités

- **Pneumopathie radique** = 2 à 4 mois après l'irradiation, toux, fièvre, dyspnée d'effort mais le plus souvent asymptomatique, réversible en quelques semaines. Au plus sévère tableau de PID.
- **Fibrose pulmonaire** = perte d'élasticité pulmonaire à 12 mois de la radiothérapie avec altération progressive des fonctions respiratoires. **Le risque augmente à partir de 2 Gy...** Importance de limiter les basses doses aux poumons notamment en RCMI.
- **Œsophagite aiguë** = douleurs et dysphagie pouvant amener à une adaptation de l'alimentation et une perte de poids, **principale cause d'interruptions de traitement**
- Péricardites aiguës et tardives et coronaropathies radiques



Radiothérapie thoracique des stades III

Maladie résiduelle après radio-chimiothérapie

Dose escalation with stereotactic body radiation therapy boost for locally advanced non small cell lung cancer

Sana D Karam^{1*}, Zachary D Horne¹, Robert L Hong^{1,2}, Don McRae², David Duhamel³ and Nadim M Nasr^{1,2}

Table 4 Toxicity profile of patients treated by SBRT boost

Fatigue	9 (56%)
Cough	8 (50%)
Shortness of Breath	3 (18.8%)
Chest pain	4 (25%)
Hemoptysis	1 (6%)
Esophagitis	3 (18.8%)
Pneumonitis	4 (25%)

Stereotactic Body Radiation Therapy for Re-irradiation of Persistent or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer

Marco Trovo, MD,* Emilio Minatel, MD,* Elena Durofil, RTT,* Jerry Polesel, ScD,† Michele Avanzo, ScD,‡ Tania Baresic, MD,§ Alessandra Bearz, MD,|| Alessandro Del Conte, MD,¶ Giovanni Franchin, MD,* Carlo Gobitti, MD,* Imad Abu Rumeileh, MD,* and Mauro G. Trovo, MD*

5 x 6 Gy ou 6 x 5 Gy

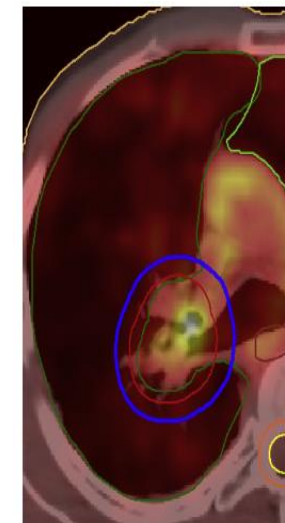
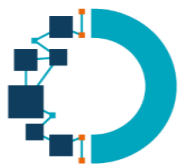


Fig. 1. Local recurrence is shown in the right hilum. Gross tumor volume (red) includes only foci of PET uptake. Planning target volume (blue) is created by uniform margins of 5 mm around the gross tumor volume. A color version of this figure is available at www.redjournal.org.



Radiothérapie thoracique des stades III

Maladie résiduelle après radio-chimiothérapie

Stereotactic Body Radiation Therapy Can Be Used Safely to Boost Residual Disease in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study

Jonathan Feddock, MD,* Susanne M. Arnold, MD,*[†] Brent J. Shelton, PhD,[‡] Partha Sinha, MD,[§] Gary Conrad, MD,[§] Li Chen, PhD,[‡] John Rinehart, MD,[†] and Ronald C. McGarry, MD, PhD*

2 x 10 Gy

Table 3 SBRT protocol therapy dosimetry

Dosimetric parameter	Median (range)
SBRT mean lung dose (cGy)	184 (60-335)
SBRT V2.5 (%)	21 (6.7-43.6)
SBRT V5 (%)	11.2 (1.5-22.6)
SBRT V10 (%)	3.9 (0.4-10.6)
SBRT V20 (%)	0.9 (0.8-10.6)
Maximum spinal cord dose (cGy)	187 (14-2466)
Maximal bronchial dose (cGy)	1861 (7-2629)
Maximal heart dose (cGy)	1163 (46-2571)
Maximal brachial plexus dose (cGy)	228 (10-489)
Maximal esophageal dose (cGy)	468 (34-2142)

Abbreviations: V20/V10/V5/V2.5 = percentage of lung volume that received 20 Gy, 10 Gy, 5 Gy, and 2.5 Gy, respectively. Other abbreviation as in Table 2.

Stereotactic Body Radiation Therapy Boost After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study

Jaroslav T. Hepel, MD,*[†] Kara Lynne Leonard, MD,*[†] Howard Safran, MD,^{‡,§} Thomas Ng, MD,^{||} Angela Taber, MD,[§] Humera Khurshid, MD,[‡] Ariel Birnbaum, MD,[‡] Brown University Oncology Research Group,[†] David E. Wazer, MD,*[†] and Thomas DiPetrillo, MD,*[†]

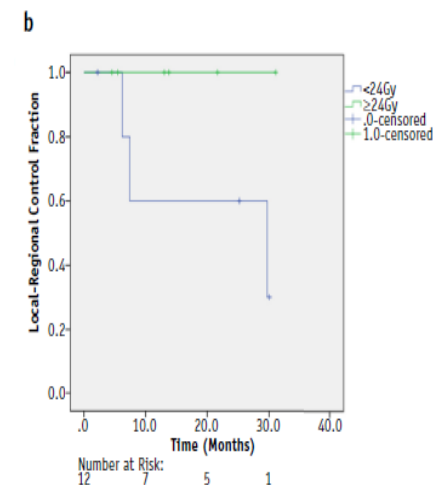
2 x 12 Gy

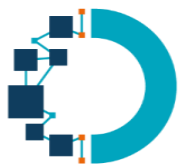
Table 1 Patient cohorts and doses in the study

Cohort	Dose	Cumulative BED ₁₀ *	Cumulative EQD2*
A	16 Gy (8 Gy × 2)	88.3	73.6
B	20 Gy (10 Gy × 2)	99.5	82.9
C	24 Gy (12 Gy × 2)	112.3	93.6
D	28 Gy (14 Gy × 2)	126.7	105.6

Abbreviations: BED₁₀ = biologically equivalent dose; EQD2 = equivalent dose using 2 Gy/fraction.

* Combined with 50.4 Gy fractionated radiation.





Question 4

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

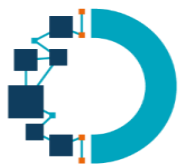
Le statut pour la mutation EGFR

Le statut pour le réarrangement ALK

L'immunomarquage PD-L1

La charge mutationnelle tumorale

La recherche de mutations oncogéniques sur sang circulant



Question 4

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

Le statut pour la mutation EGFR

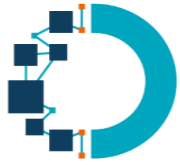
Le statut pour le réarrangement ALK



L'immunomarquage PD-L1

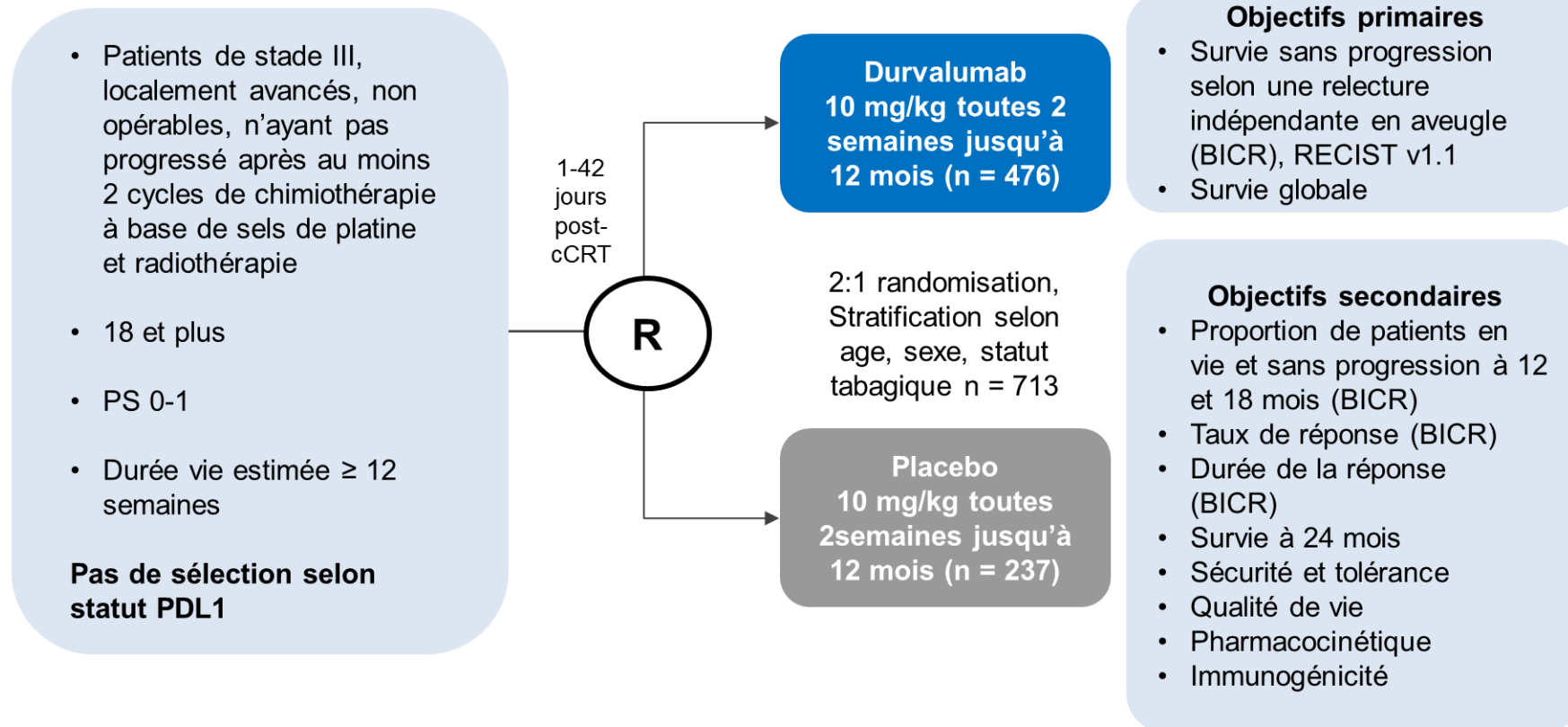
La charge mutationnelle tumorale

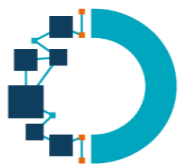
La recherche de mutations oncogéniques sur sang circulant



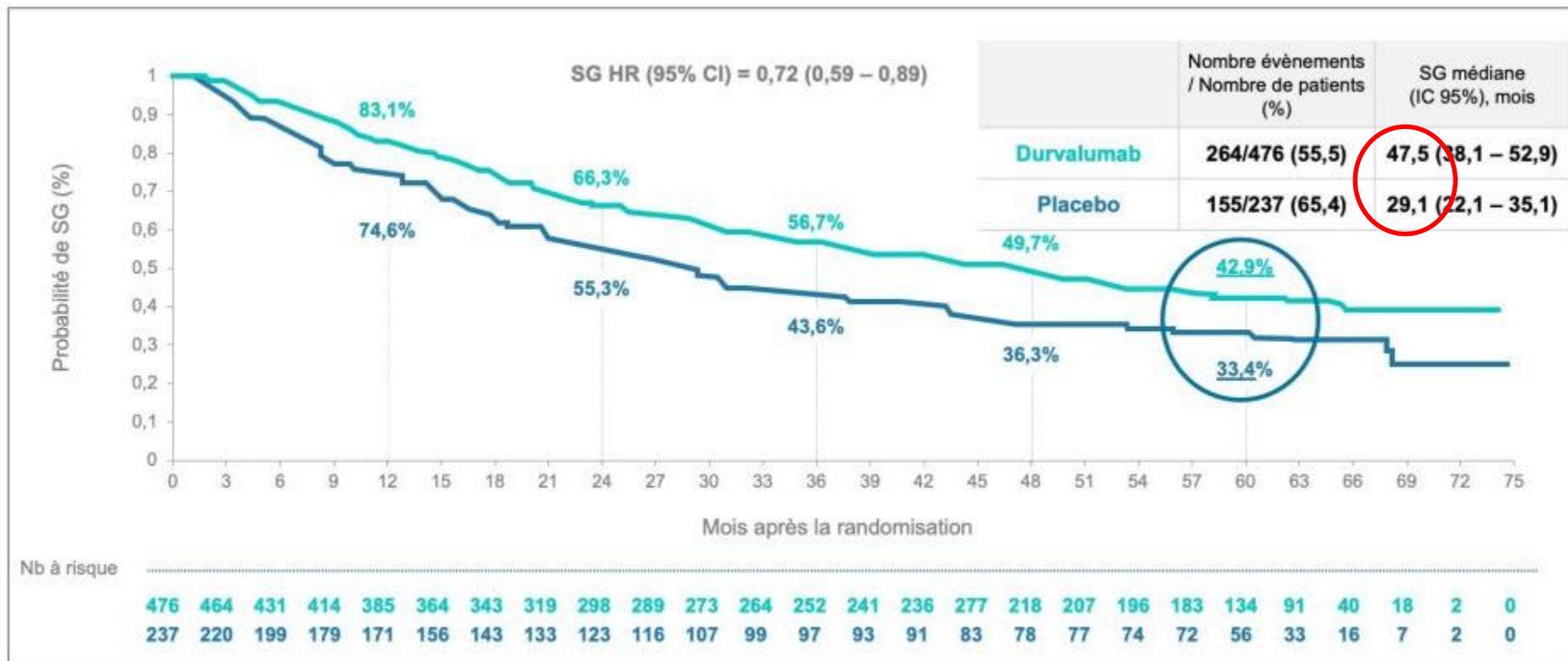
Etude PACIFIC

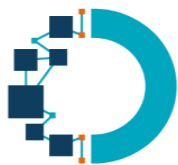
Etude de phase III, internationale, randomisée en double aveugle, multicentrique



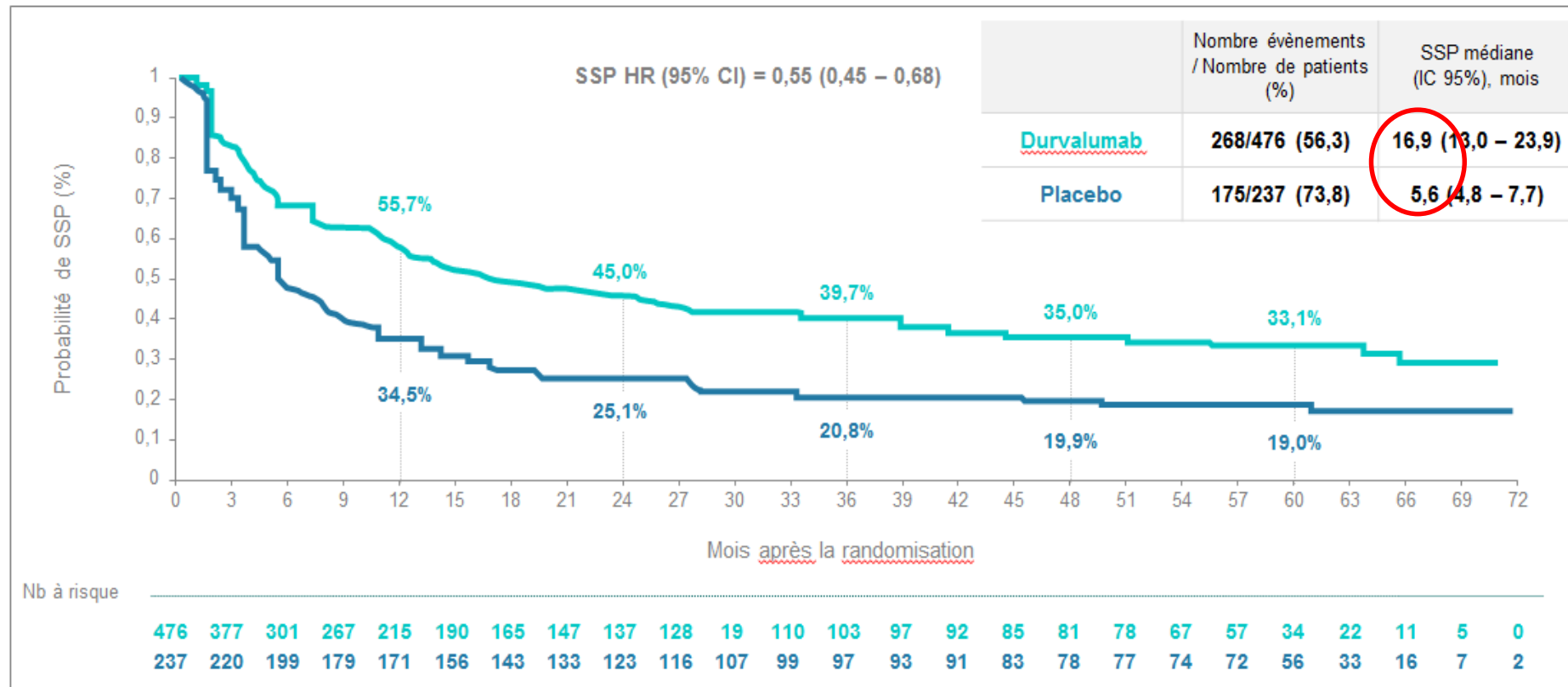


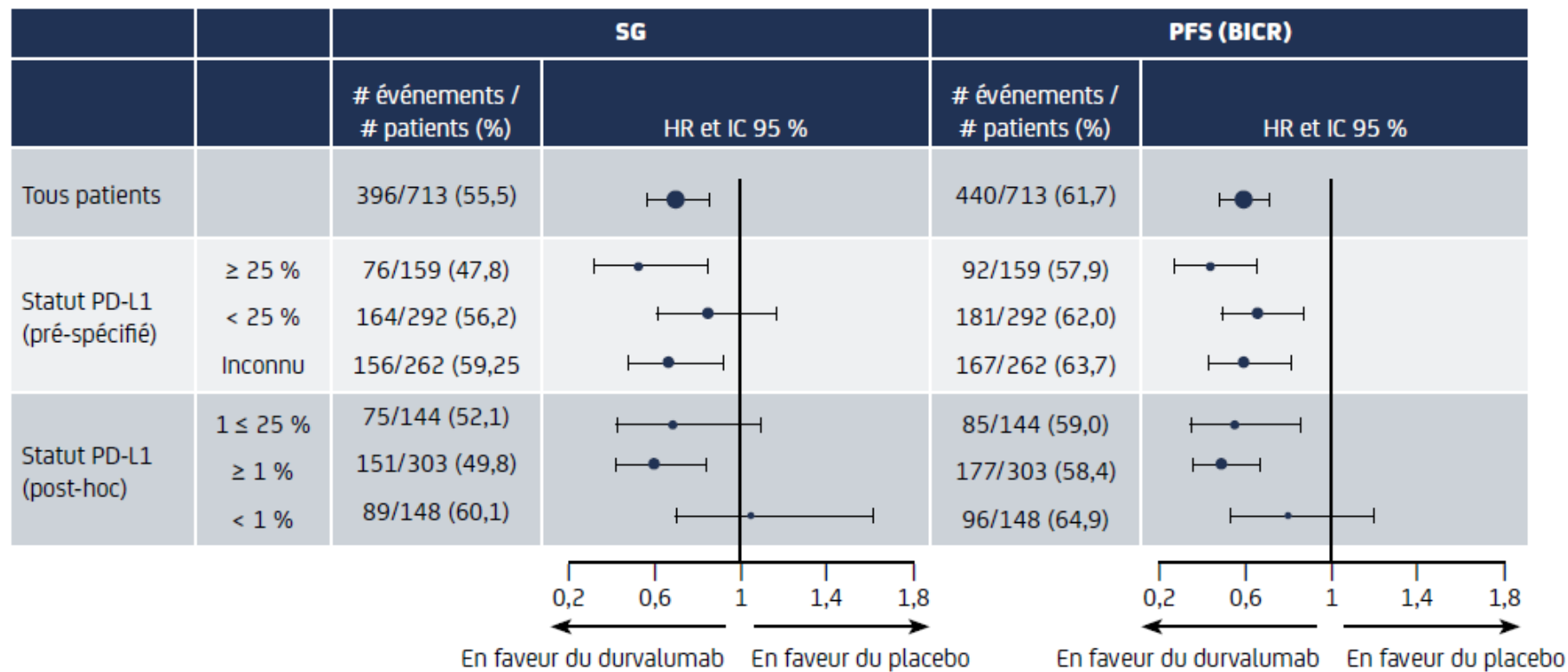
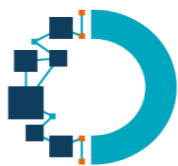
Survie globale à 5 ans





Survie sans progression à 5 ans





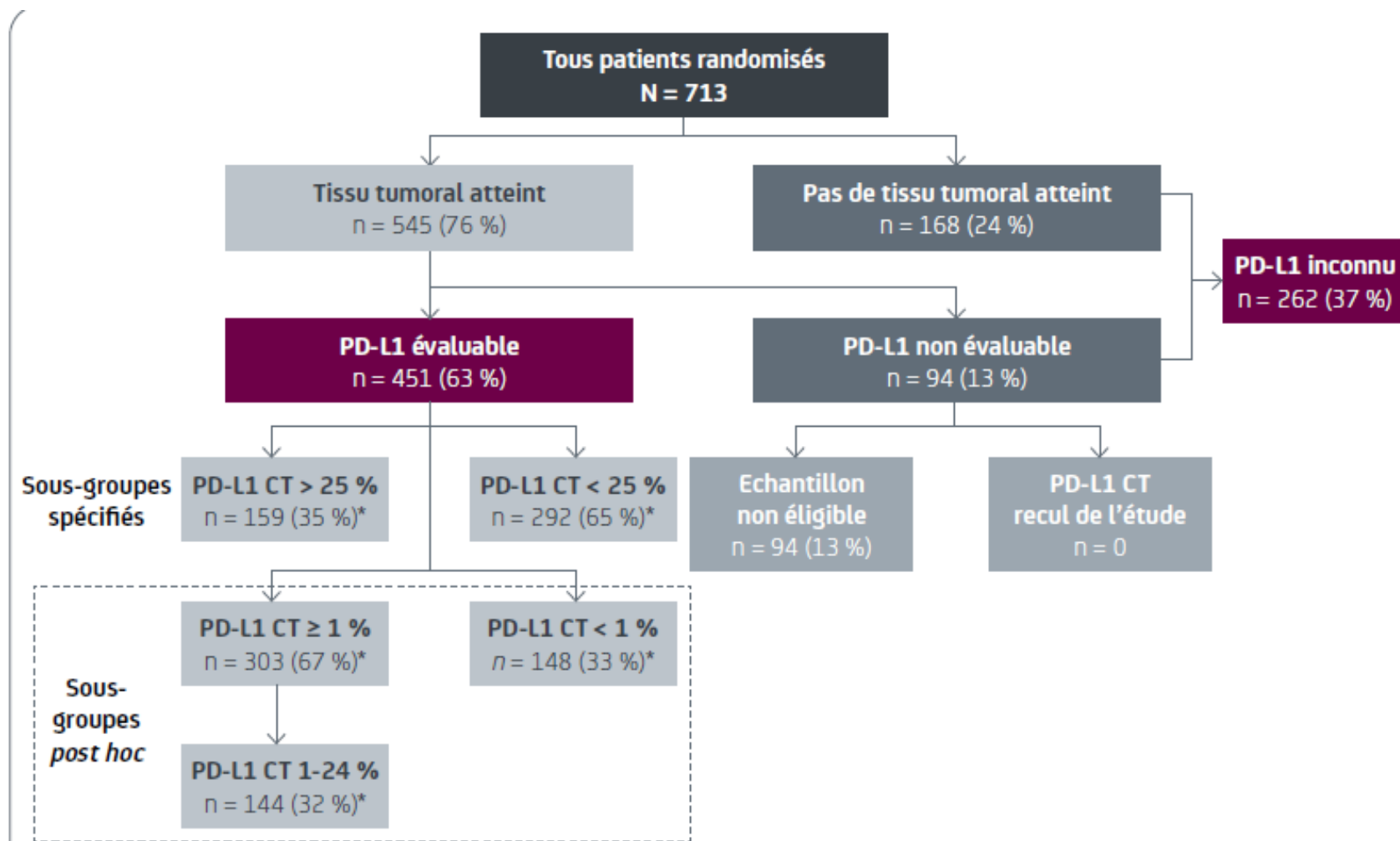
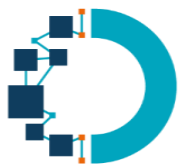
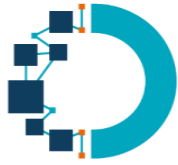


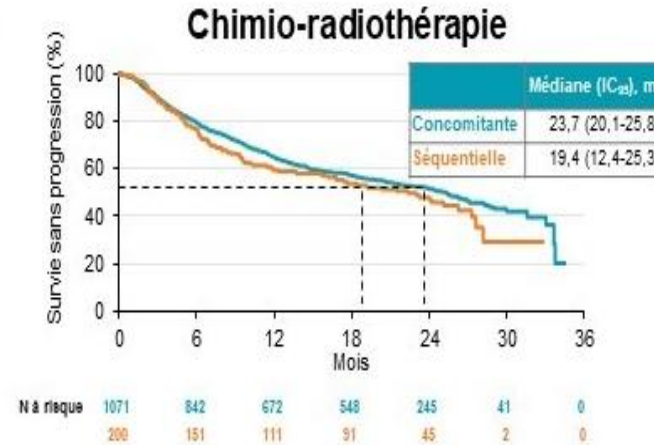
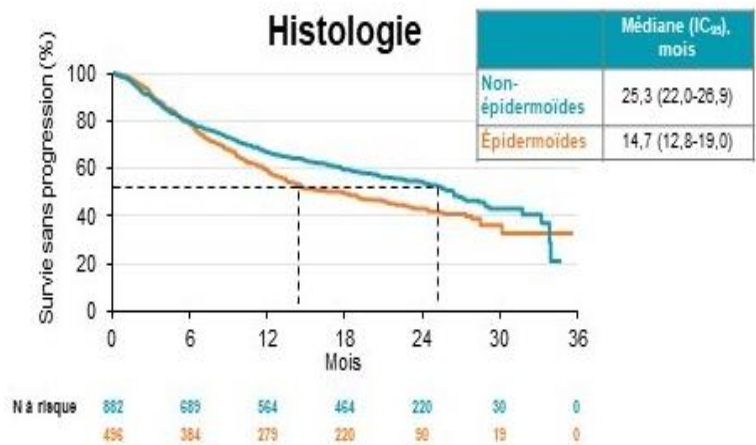
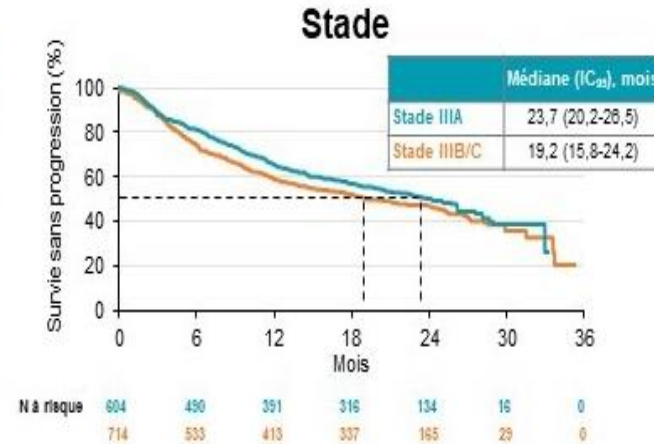
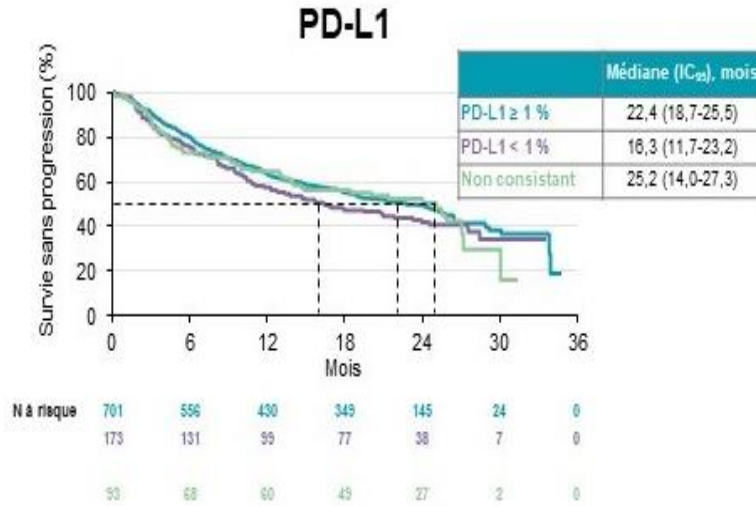
Figure 1. Résumé de la répartition des patients par statut de tumeur PD-L1 (population en intention de traiter)

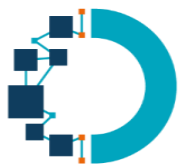
PD-L1 Programmed Death-Ligand 1 ; CT : Cellule Tumorale.

* Pourcentage basé sur les patients avec statut PD-L1 connu (n = 451).



PACIFIC-R: Survie sans progression par sous-groupe





PACIFIC-R: Causes d'arrêt du traitement et toxicités

Causes d'arrêt du traitement

N=1,399	Raison de l'interruption, N (%)	Délai médian entre le début de durvalumab et l'arrêt du traitement
Décision du patient	20 (1,4)	6,1 mois
Effets indésirables	233 (16,7)	2,8 mois
Traitement terminé	659 (47,1)	12 mois
Progression de la maladie	377 (26,9)	5,1 mois
Décès	21 (1,5)	1,9 mois

- La pneumonie/la pneumopathie interstitielle (PI) a été l'EI le plus fréquent ayant entraîné (% de FAS) :
 - **Arrêt définitif : 133 (9,5%)**
 - **Interruption temporaire : 73 (5,2%)**

Pneumonie /ILD

	N=1,399
Patients avec pneumopathie/ILD, N (%)	250 (17,9)
Événement bénin	56 (4,0)
Événement modéré	118 (8,4)
Événement sévère	41 (2,9)
Événement mettant la vie en danger ou fatal	5 (0,4)

- Délai médian d'apparition de la pneumonie/ILD à partir de l'initiation du durvalumab : 2,5 mois
- L'administration de corticostéroïdes a été nécessaire dans 71,3% des cas



ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE L'ANTICORPS ANTI PDL1

- *Anticorps utilisé : clone QR1*
- *Automate : Benchmark Ventana XT*
- *Témoin positif externe (tissu amygdalien) : positif.*
- Nombre de cellules analysées : 500
- Réserves éventuelles : non
- **Expression par les cellules tumorales : 5%.**



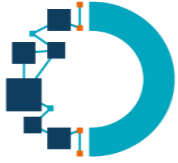
1 cycle de chimiothérapie par Cisplatine (80 mg/m² J1) et Vinorelbine (25 mg/m² J1, J8)

puis une radiochimiothérapie concomitante:

2 cycles de Cisplatine (80 mg/m² J1) et Vinorelbine (15 mg/m² J1, J8)

et 66 Gy en 33 fractions par IMRT

Le patient ne présente aucune toxicité supérieure à un grade I



Question 5

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

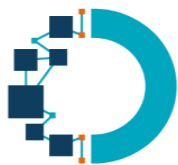
Examen clinique seul dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

Examen clinique et TDM corps entier dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

Examen clinique et TEP-TDM dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

Examen clinique et TDM corps entier 6 semaines après la fin de la RT-CT

Examen clinique et TEP-TDM 6 semaines après la fin de la RT-CT



Question 5

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

Examen clinique seul dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

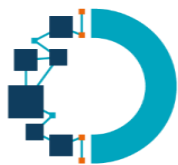


Examen clinique et TDM corps entier dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

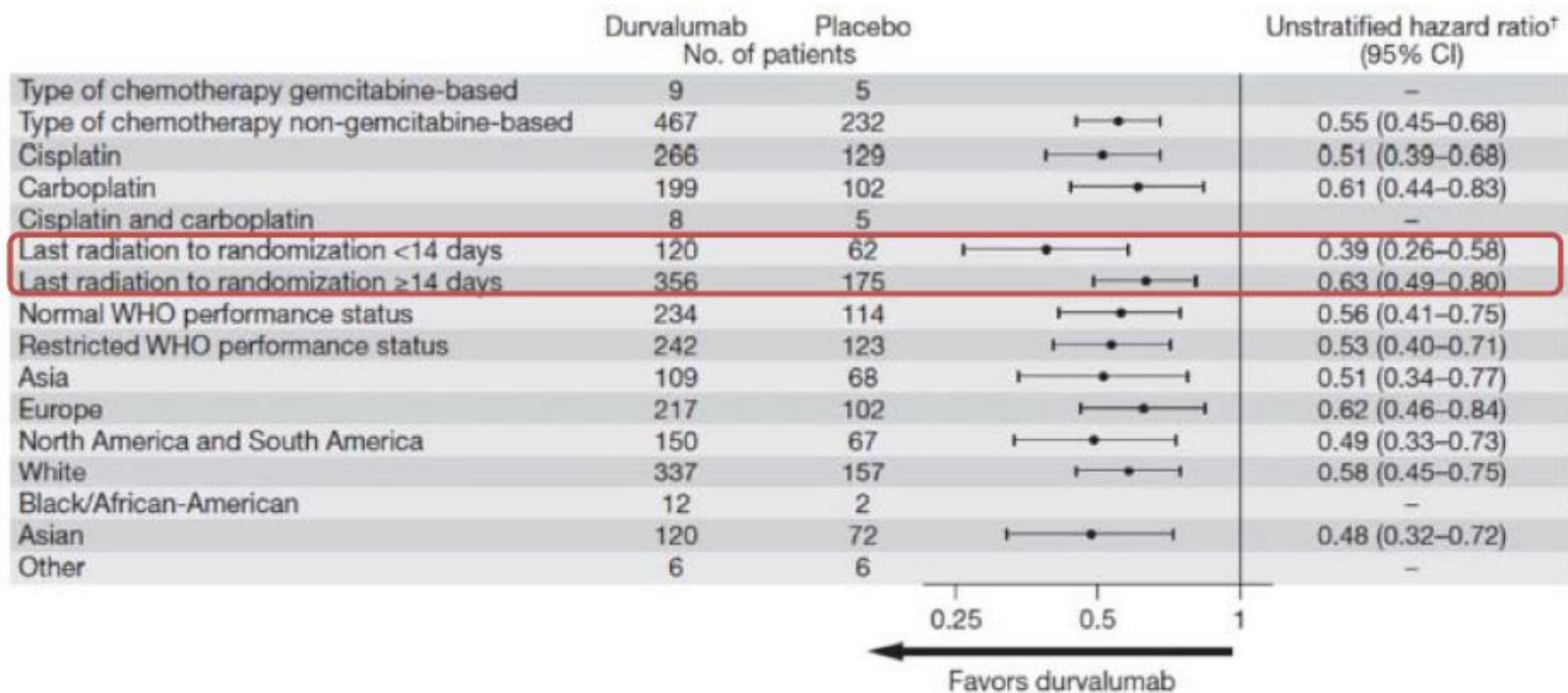
Examen clinique et TEP-TDM dans les 2 semaines suivant la fin de la RT-CT

Examen clinique et TDM corps entier 6 semaines après la fin de la RT-CT

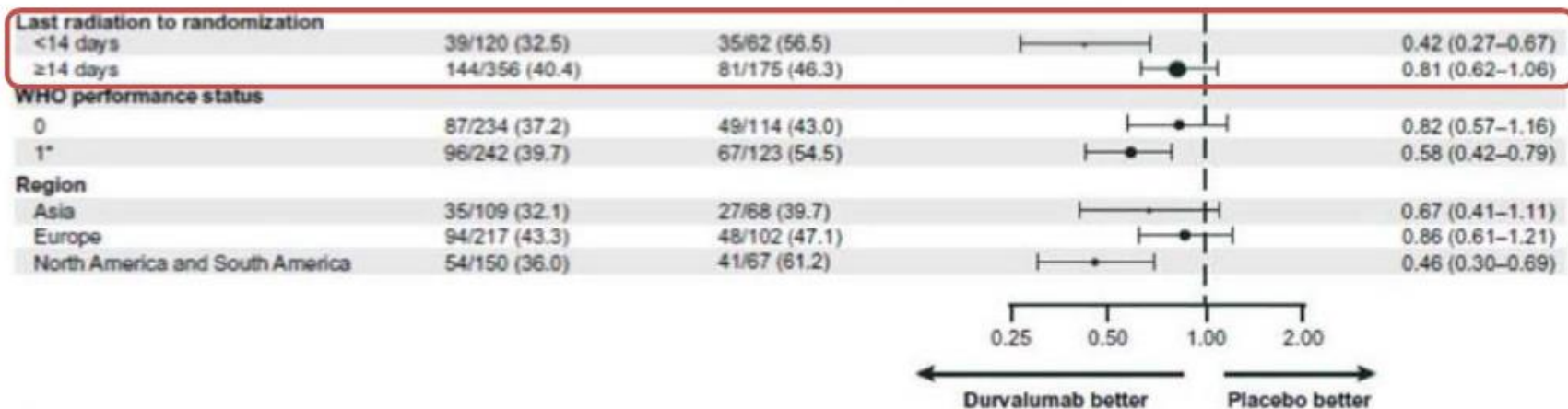
Examen clinique et TEP-TDM 6 semaines après la fin de la RT-CT

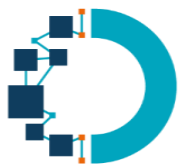


PFS



OS





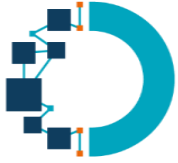
Toxicités similaires quelque soit la date du début de RTE

	<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)



A + 1S de la fin de la radio-chimiothérapie
concomitante: pas de toxicité résiduelle à part une
asthénie très modérée

TDM corps entier: contrôle de la maladie



Question 6

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

Examen clinique et TDM corps entier tous les 3 mois pendant 2 ans

Examen clinique et TDM corps entier tous les 3 mois pendant 5 ans

Traitement de consolidation par Durvalumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 12 mois

Traitement de consolidation par Durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 12 mois

Traitement de consolidation par Durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois



Question 6

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

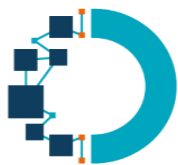
Examen clinique et TDM corps entier tous les 3 mois pendant 2 ans

Examen clinique et TDM corps entier tous les 3 mois pendant 5 ans

Traitement de consolidation par Durvalumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 12 mois

→ Traitement de consolidation par Durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 12 mois

→ Traitement de consolidation par Durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines pendant 12 mois



Stades IIIA non résecable, IIIB et IIIC ou patients non médicalement opérables

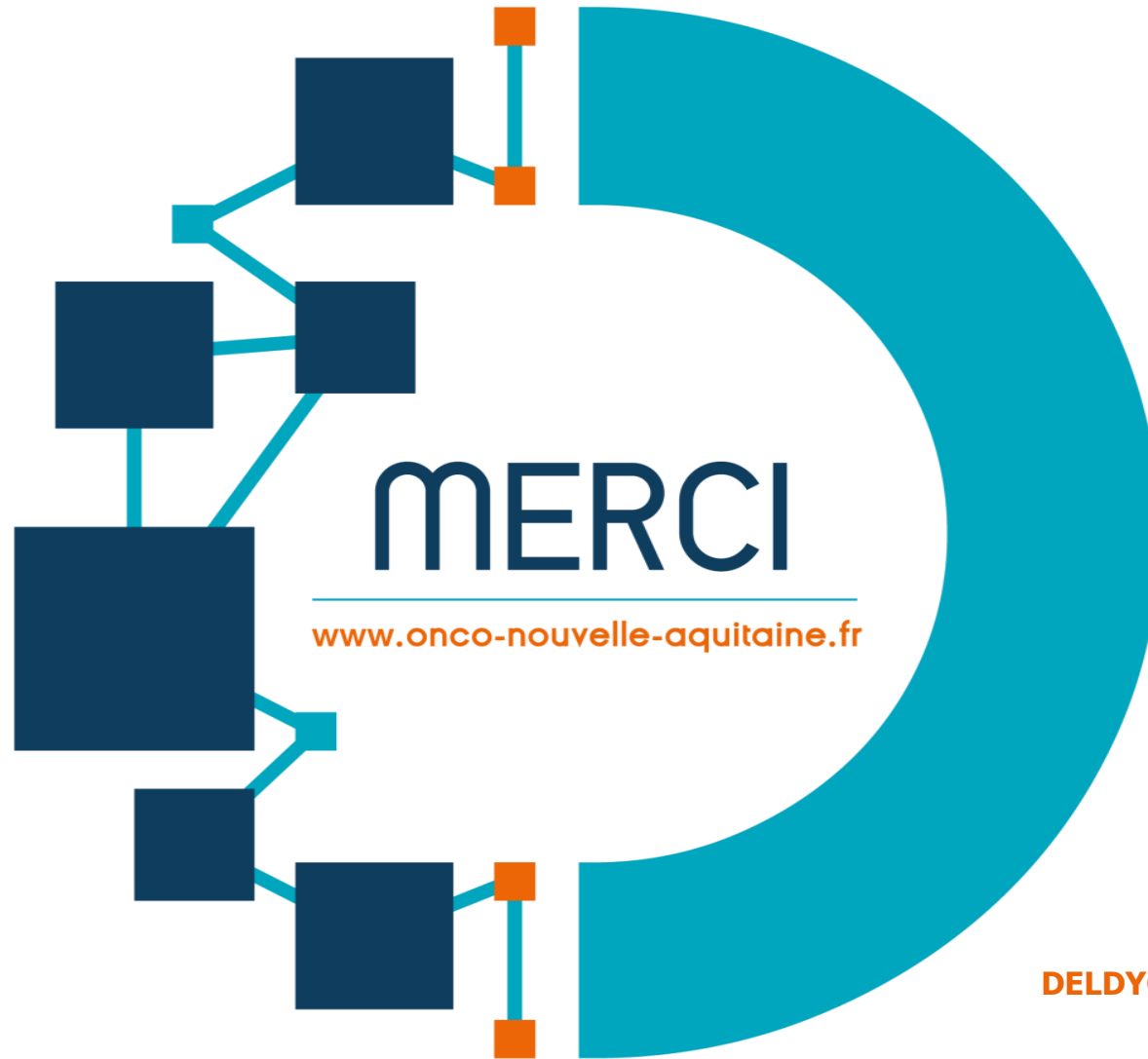
Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet. La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base de sels de platine, associées à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique. Les critères de qualité de la radiothérapie sont 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
- 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 (ce seuil a été fixé sur une étude en sous-groupe non prévue, à la demande des autorités de santé) et en l'absence de progression ou de contre-indication^(18,19).

On notera que l'AMM européenne du durvalumab ne précise pas le type de schéma de radiothérapie préalable*.

Une RTU concernant les patients présentant une tumeur n'exprimant pas le PDL1 (PDL1 < 1%) a été publiée et devrait être

Stade III inopérable ou localement avancé



**DELDYCKE Clotilde (PH Oncologie Médicale)
MARCEL Johann (CCA Radiothérapie)
CHU POITIERS**