

Modalités du traitement médical des cancers pulmonaires en 2022

A.F.R.I.N.N.

Dr ANCEL Julien

Institut Godinot – Reims

Assistant Spécialiste – Onco-thoracique



Liens d'intérêts

Pas de lien d'intérêt en rapport avec cette présentation

Question 1

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Le traitement de référence du stade III localement avancé est la chirurgie
 - L'immunothérapie est possible uniquement aux stades IV métastatiques
 - La recherche de mutation se fait à tout stade
 - L'immunothérapie seule peut être prescrite en première ligne
 - L'immunothérapie combinée à la chimiothérapie peut être prescrite indépendamment du PD-L1

Question 2

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Une oligoprogression par TDM doit être confirmée par TEP
 - En cas d'oligoprogression, un traitement local autorise la poursuite du traitement systémique
 - 10 à 15% des patients avec CBNPC stade IV ont une addiction oncogénique ciblable
 - Dans le Cancer bronchique à petites cellules, 10% des patients ont une addiction oncogénique ciblable
 - Dans le Cancer bronchique à petites cellules stade IV, l'immunothérapie peut être utilisée combinée à une chimiothérapie

Ce qui sera abordé

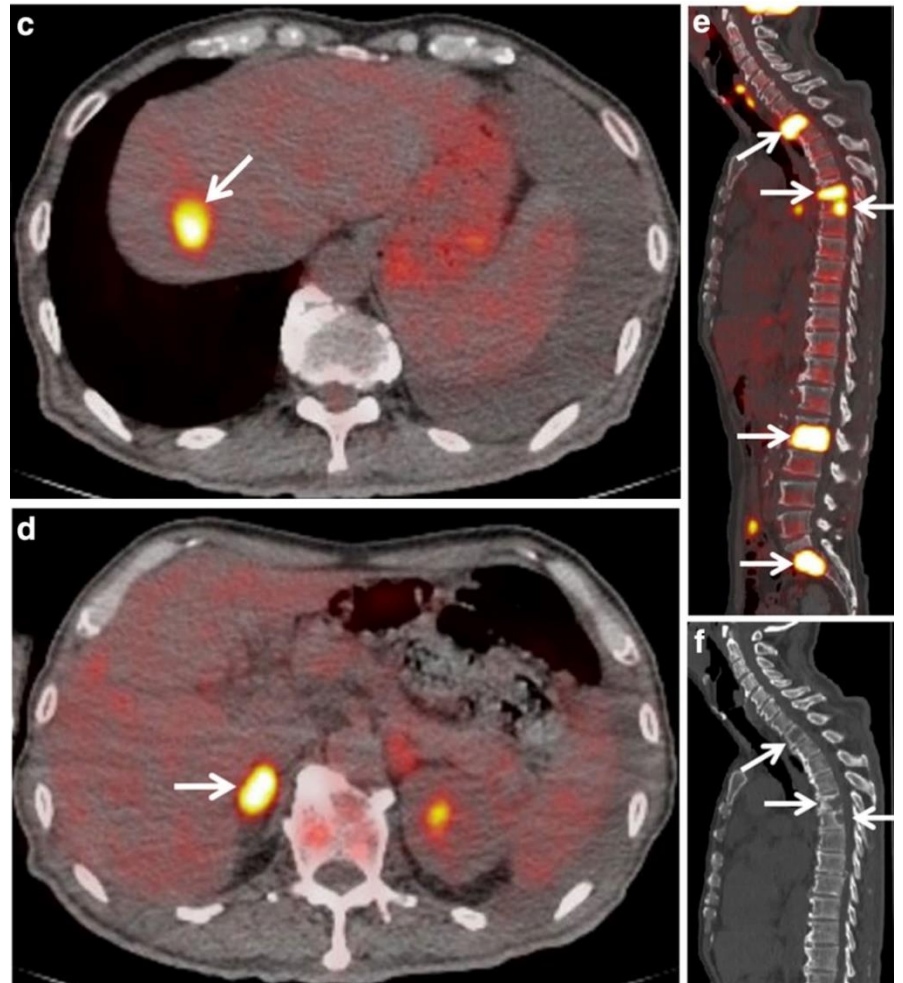
Les stades I et II

Stades III –
localement avancés

Stades IV

- L'immunothérapie
- Addictions oncogéniques et thérapies ciblées

Le bilan d'extension



Stades I et II

Bilan d'opérabilité

Staging

Ganglionnaire

À distance

Traitement de reference : Chirurgie

À défaut : radiothérapie (stéréotaxie)

Traitement adjuvant

CT standard si > IIa

Pas d'immunothérapie

Tagrisso si ADK ET EGFR mute et > Ib

Stades III – dits “localement avancés”

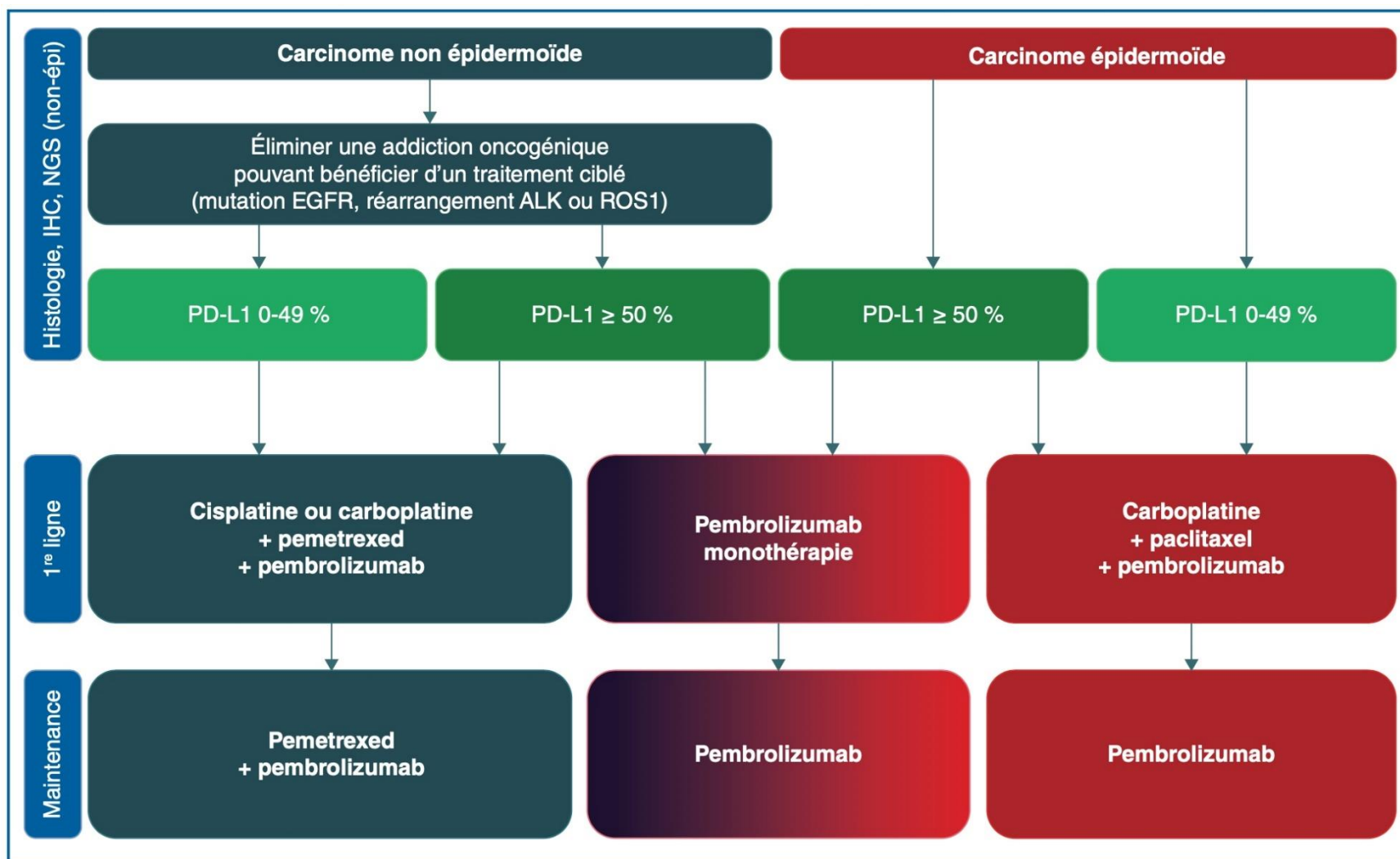
Résécabilité impossible :

- Env. pariétal, vasculaire, phrénique...
- Pas de chirurgie (hors cas exceptionnels)

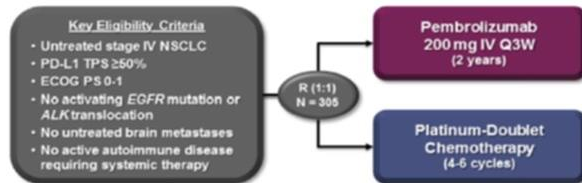
Traitement de référence

- Radio-chimiothérapie
- Réévaluation précoce
- Immunothérapie par Durvalumab si SD ou RP < 45 jours / 1 an

Algorithme de 1^{re} ligne des CBNPC stade IV sans altération moléculaire



Keynote- 24



Key End Points

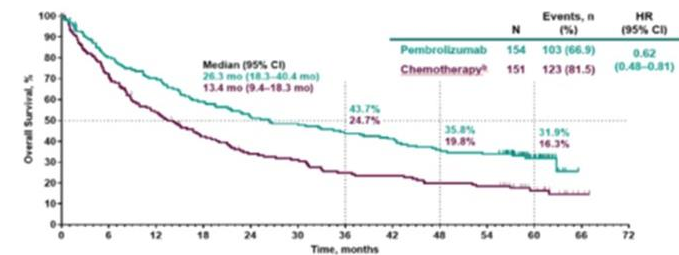
Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)

Secondary: OS, ORR, safety

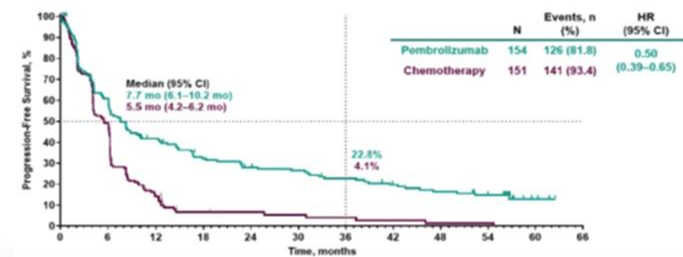
Exploratory: DOR

	Pembrolizumab N = 154	Chemotherapy N = 151
Objective response, n (%)	71 (46.1)	47 (31.1)
Best objective response, n (%)		
Complete response	7 (4.5)	0
Partial response	64 (41.6)	47 (31.1)
Stable disease	37 (24.0)	60 (39.7)
Progressive disease	35 (22.7)	25 (16.6)
Not evaluable	0	1 (0.7)
No assessment	11 (7.1)	18 (11.9)
Time to response, median (range), mo	2.1 (1.4–14.6)	2.1 (1.1–12.2)
DOR, median (range), mo	29.1 (2.2–60.8+)	6.3 (3.1–52.4)

Overall Survival



Progression Free Survival



Reck, et al , J Clin Oncol, 2021

Stades IV
Des longs survivants

Keynote-024

- Pembrolizumab, TPS $\geq 50\%$
- mPFS : 7.7 vs 5.5 m
- mOS : 26.3 vs 13.4 m
- mDOR : 29.1 m vs 6.3 m

En 2^{nde}
ligne et
plus

Si pas d'IO
antérieurement

Molécules disponibles

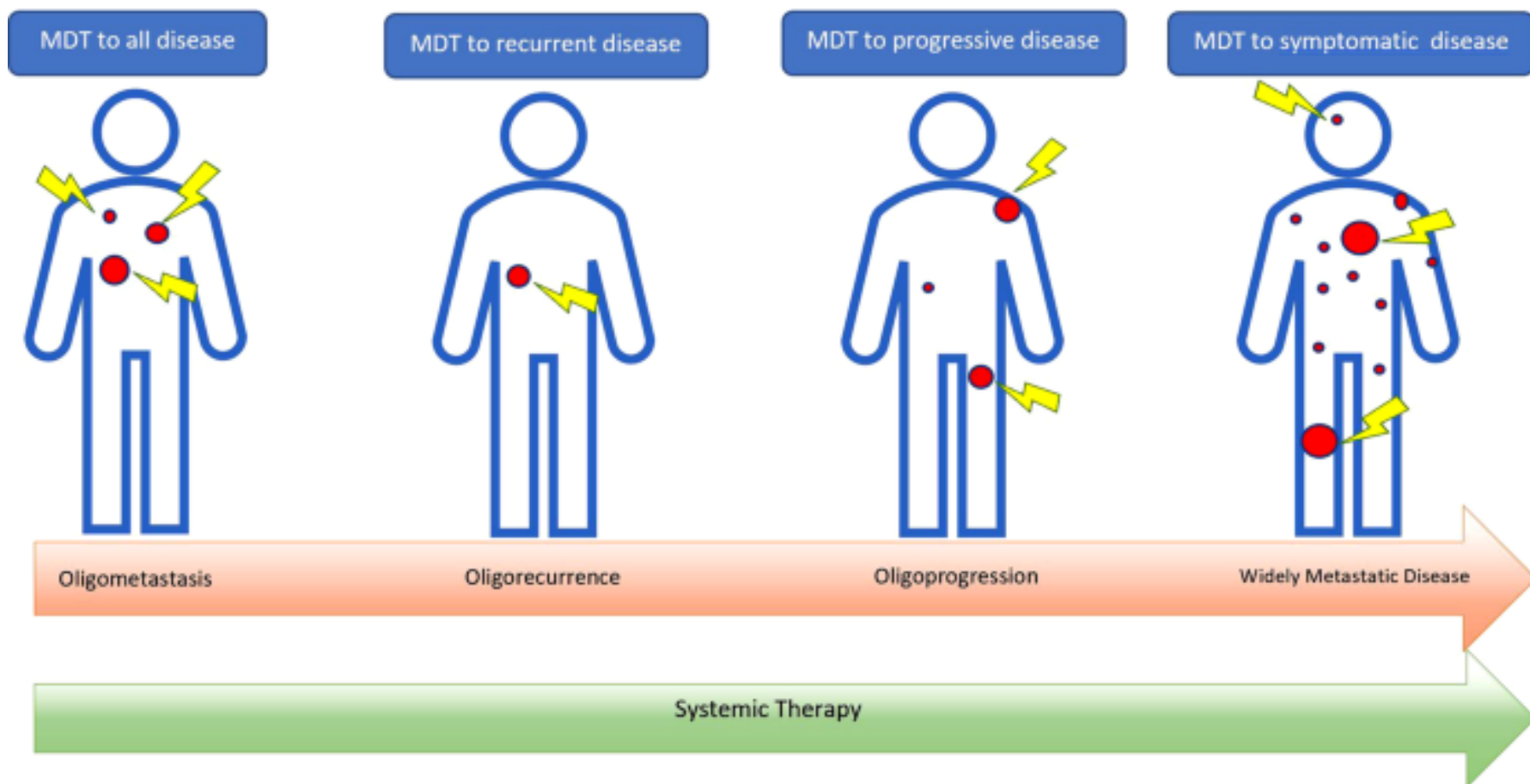
- Nivolumab
- Atezolizumab
- Pembrolizumab

PET au 18-FDG pour
évaluer la réponse

RECIST 1.1 / iRECIST, PERCIST et iPERCIST

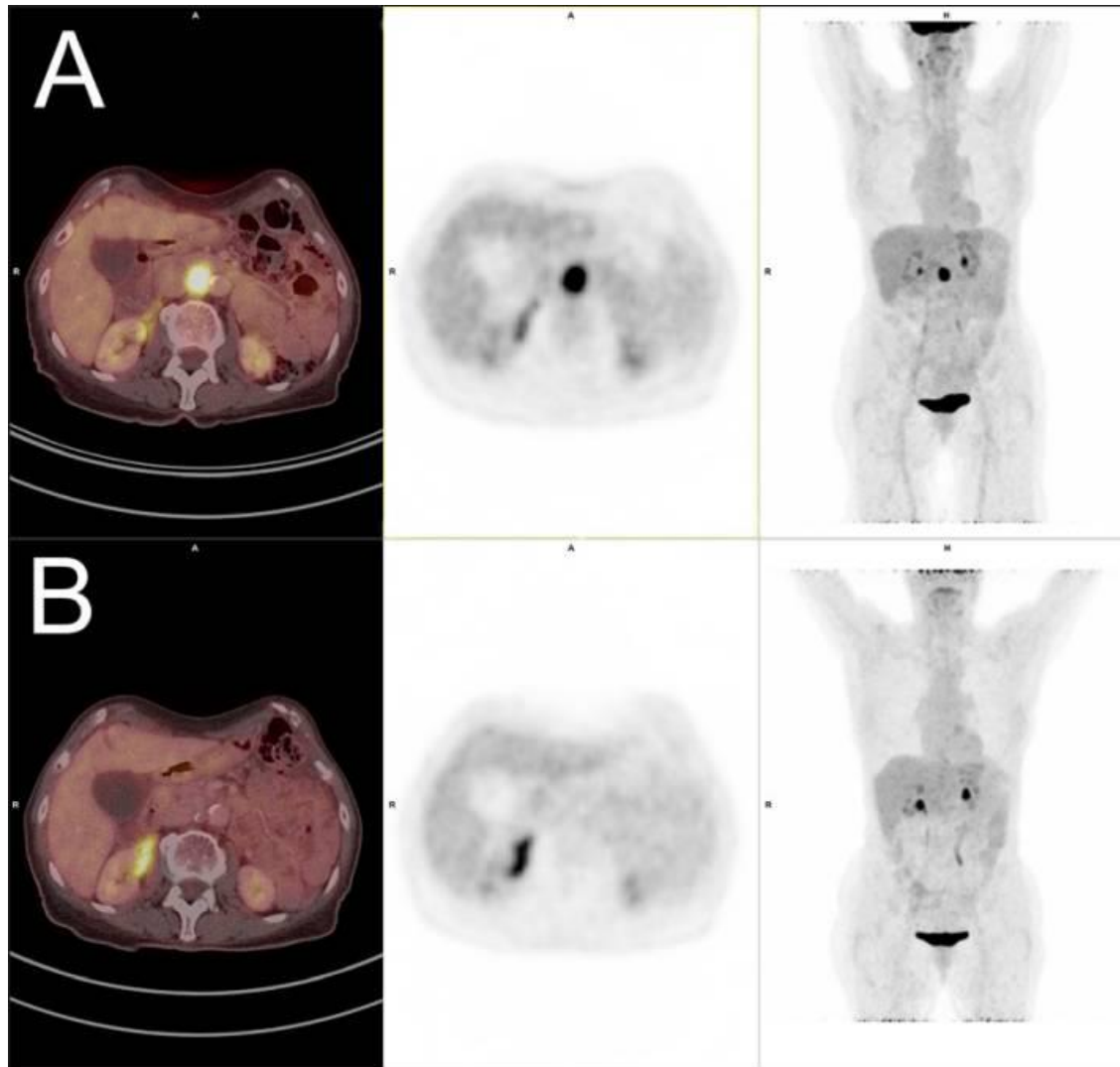
	RECIST 1.1	iRECIST	PERCIST	iPERCIST
Complete response	Disappearance of all target and non-target lesions nodes, must regress to < 10 mm in the short axis		Complete resolution of FDG uptake within the target lesion	
Partial response	≥ 30% decrease in tumor burden compared to baseline (largest diameter in axial plane)		≥ 30% decrease in the target tumor FDG SULpeak	
Stable disease	Neither partial response, complete response nor progressive disease		Neither partial response, complete response nor progressive disease	
Disease progression	≥ 20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir. Appearance of new lesions or progression of non-target lesions	≥ 20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir. Appearance of new lesions or progression of non-target lesions. (iUPD) Need to be confirmed 4–8 weeks later (iCPD); if progression is followed by tumor shrinkage, the bar is reset. Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD	≥ 30% increase in FDG SULpeak or advent of new 18F-FDG-avid lesions	≥ 30% increase in FDG SULpeak or advent of new 18F-FDG-avid lesions (UPMD) Need to be confirmed by a second PET at 4–8 weeks later (CPMD); if progression is followed by PMR or SMD, the bar is reset. Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after UPMD

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *iRECIST* Immune RECIST, *PERCIST* PET Response Criteria in Solid Tumors, *iPERCIST* Immune PERCIST, *FDG* fluorodeoxyglucose, *iCPD* immune confirmed progressive disease, *iUPD* immune unconfirmed progressive disease, *UPMD* unconfirmed progressive metabolic disease, *CPMD* confirmed progressive metabolic disease, *PMR* partial metabolic response, *SMD* stable metabolic disease



De nouveaux phenotypes

Oligoprogression traitée par RT



Oligoprogression sous IO

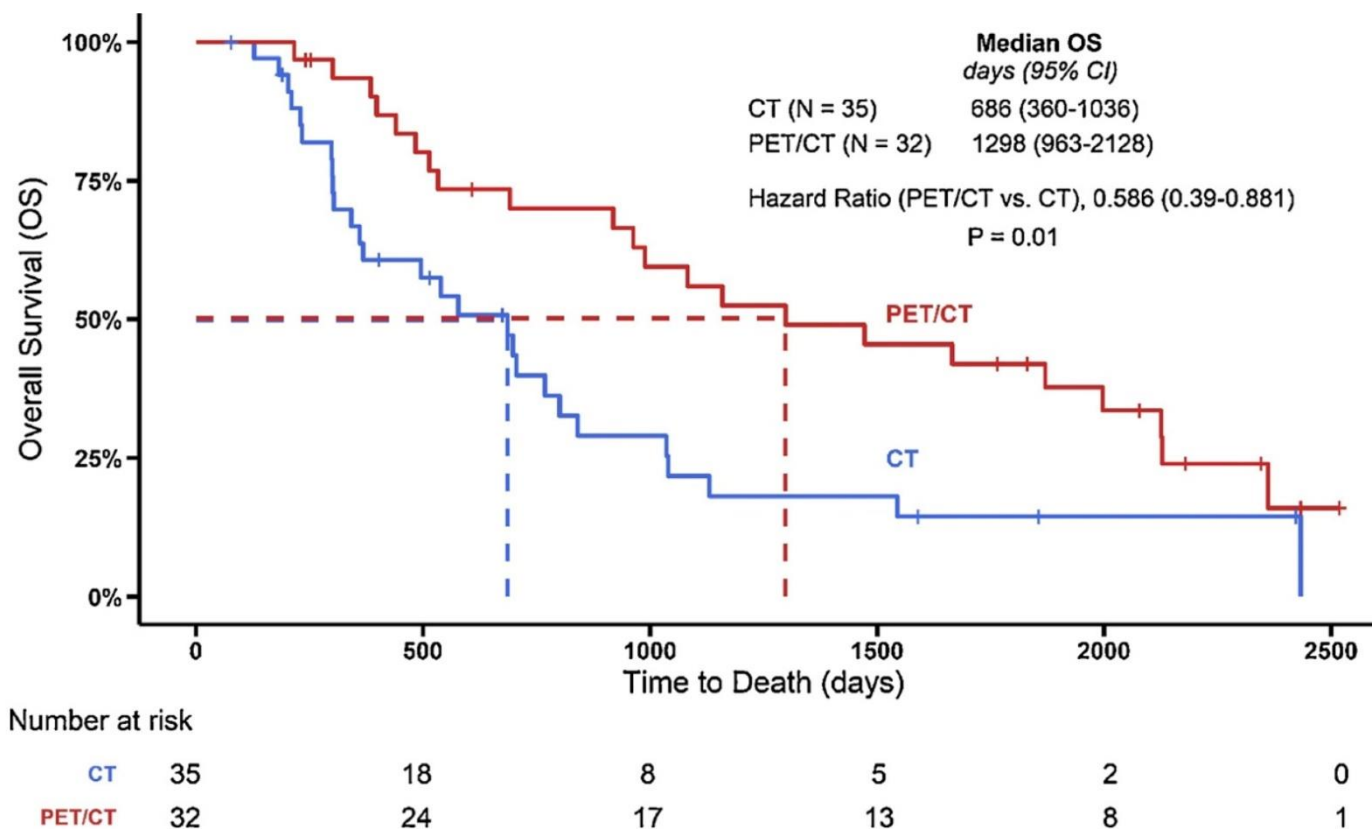
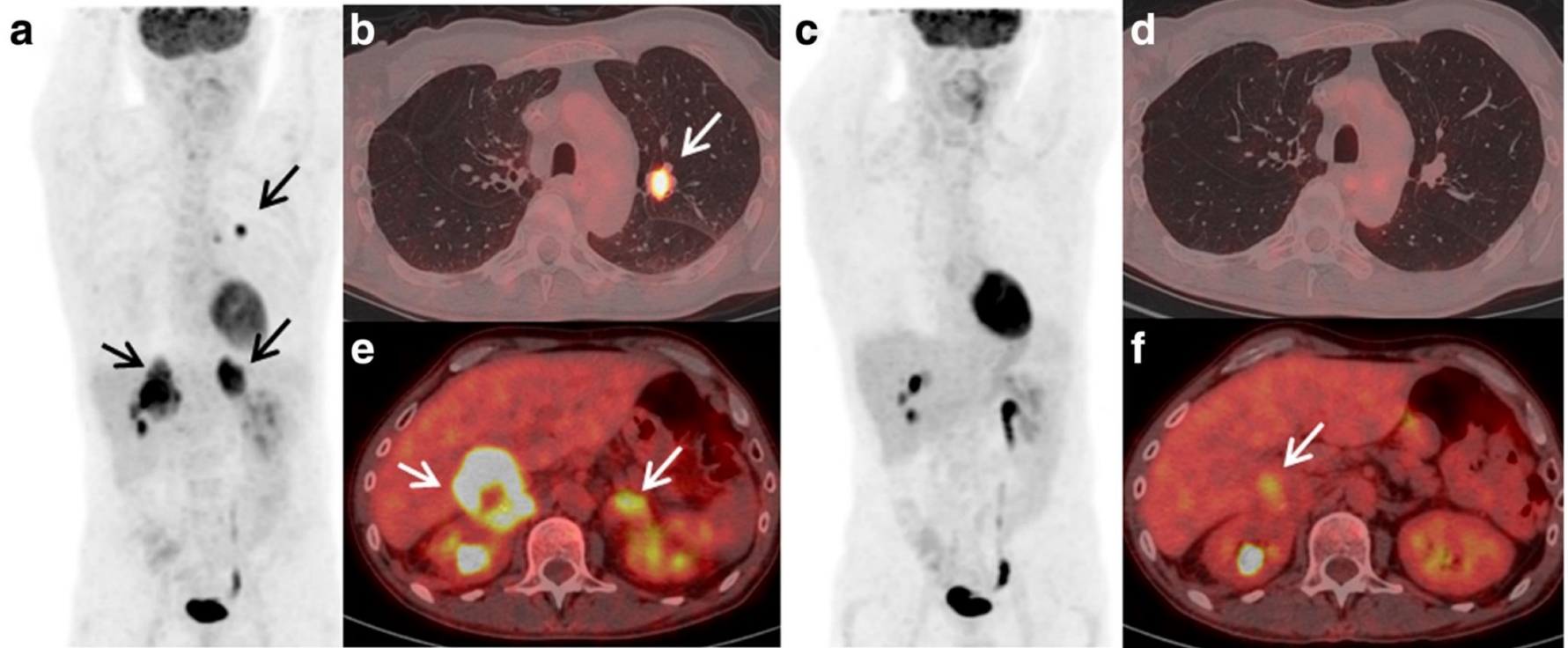
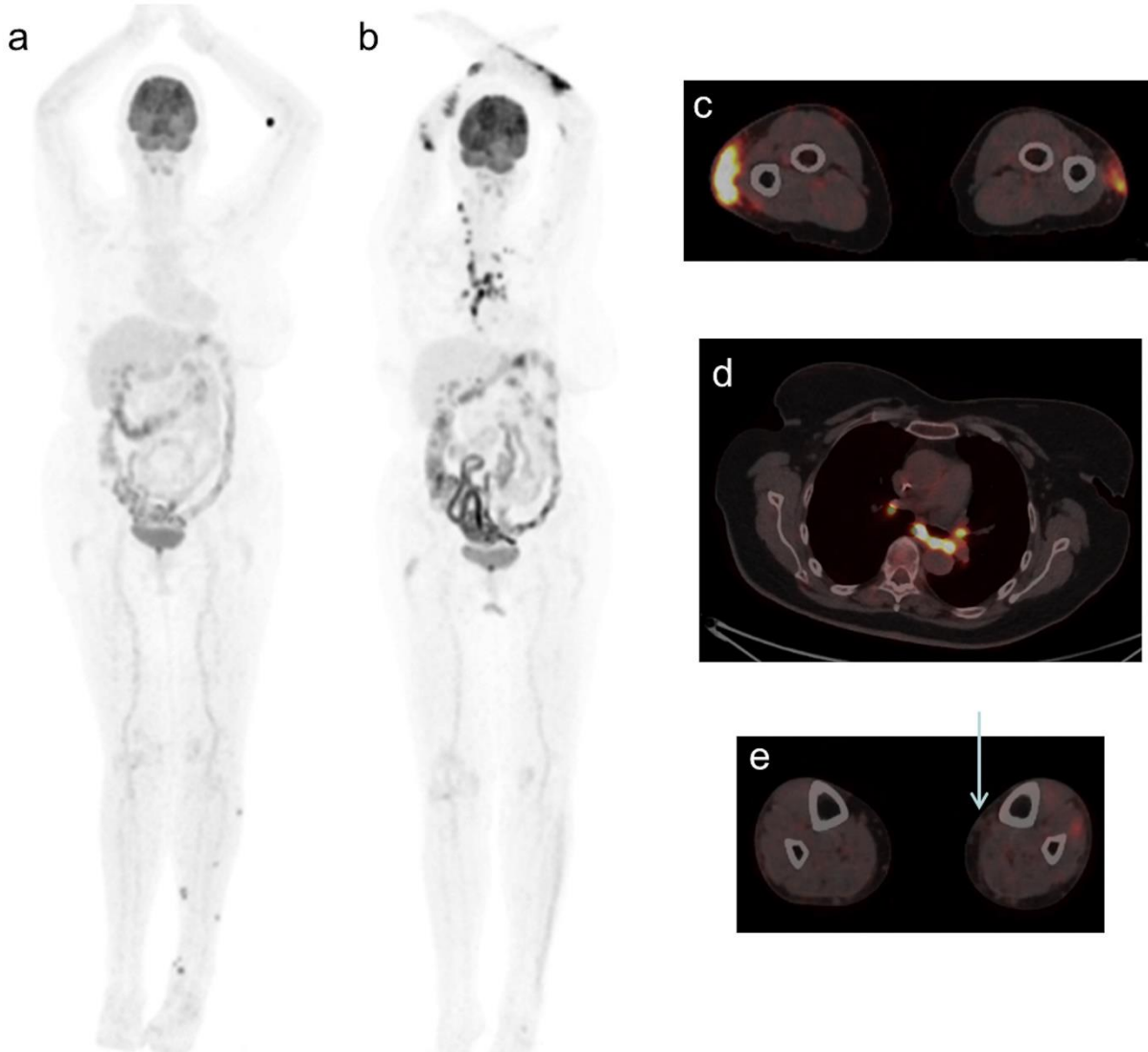


Fig. 3. Overall Survival (OS) in patients with CT- vs. PET/CT-detected eCNS progression.

Maladie oligorésiduelle



Sarcoïdose immuno-induite



Au delà
de la
réponse

Prédiction de réponse

Toxicité

Oligoprogression

Progression lente

Hyperprogression

« Fin » de traitement

L'IO hors stades métastatiques

(Néo)-adjuvant

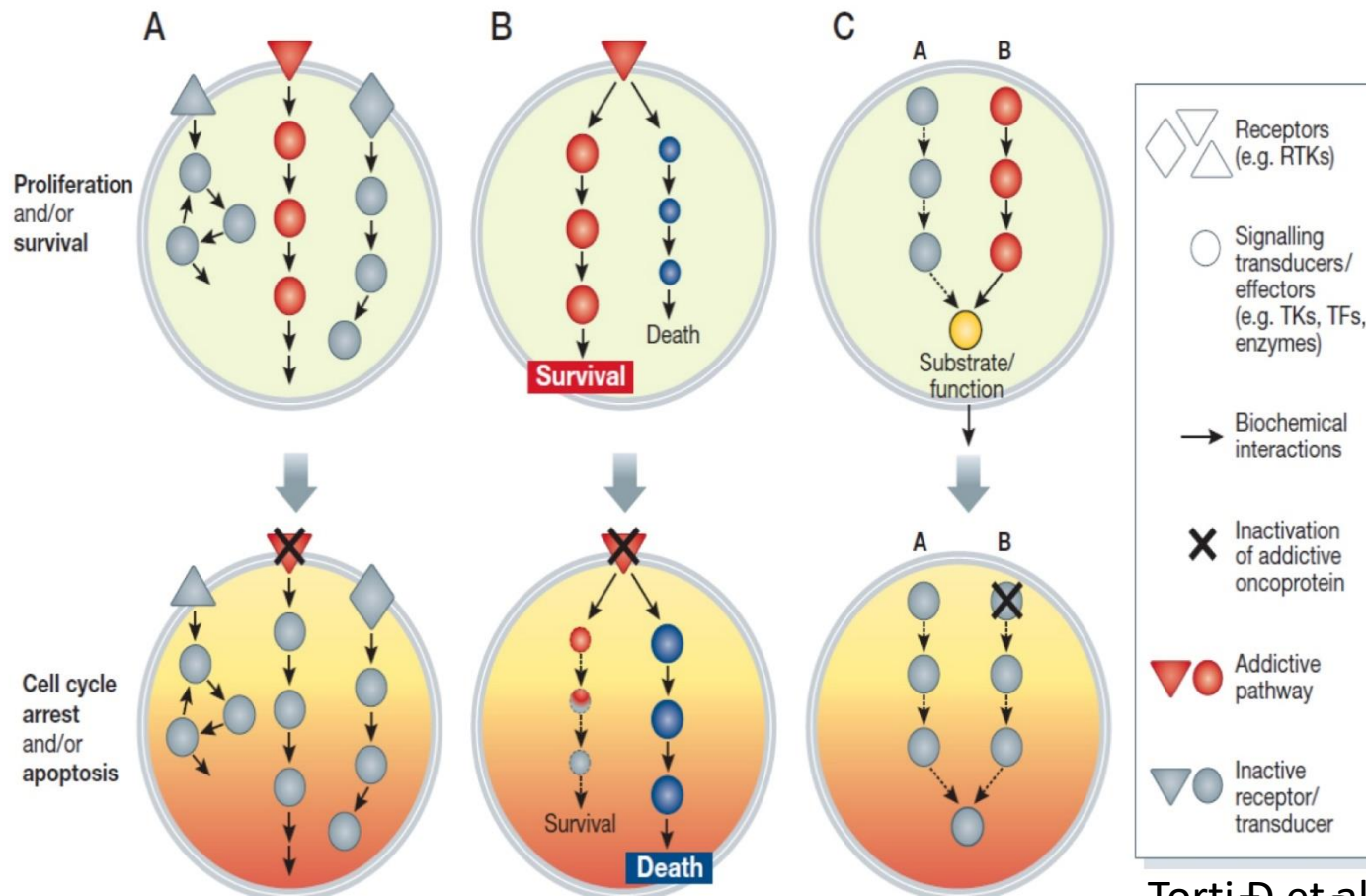
- Essais en cours

Post RT-CT

- Durvalumab
- Maintenance pendant 1 an si SD ou RP post RT

Panorama des ITK dans le CBNPC

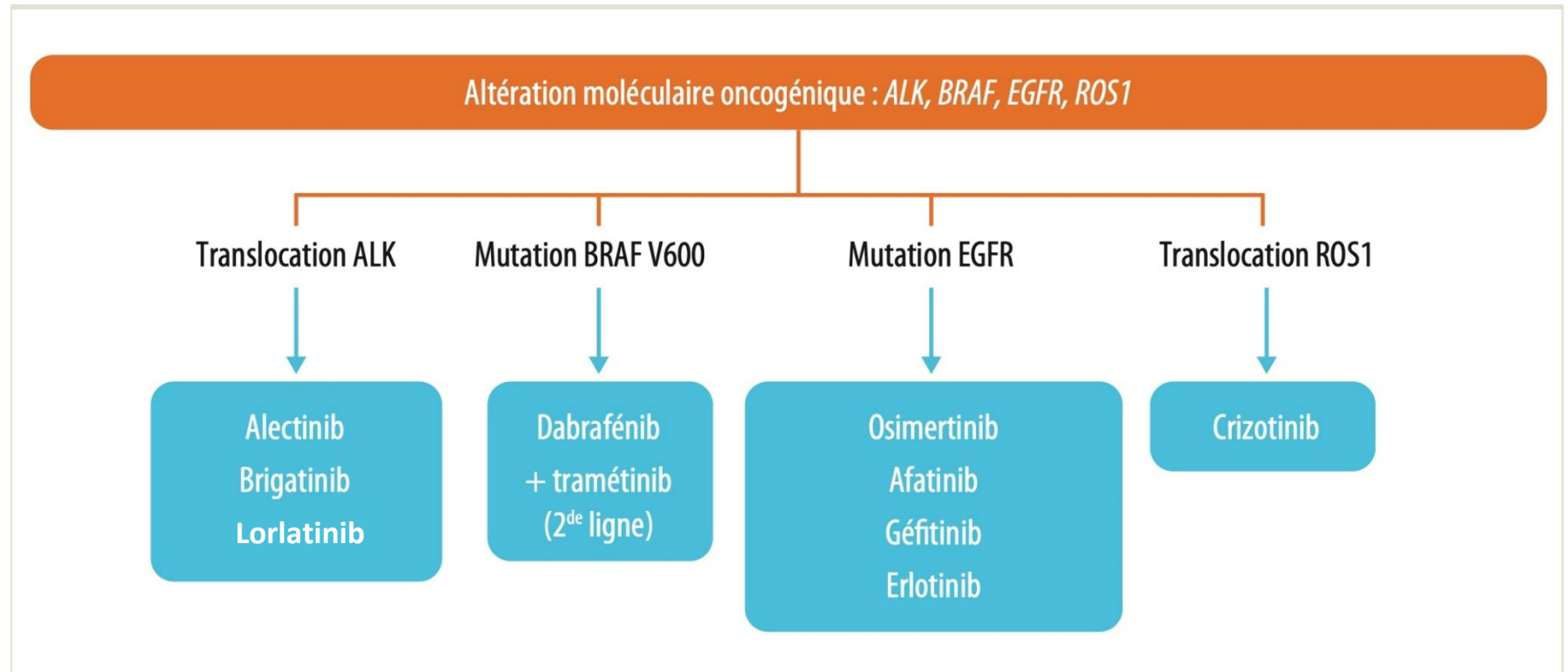
Modèle de l'addiction oncogénique



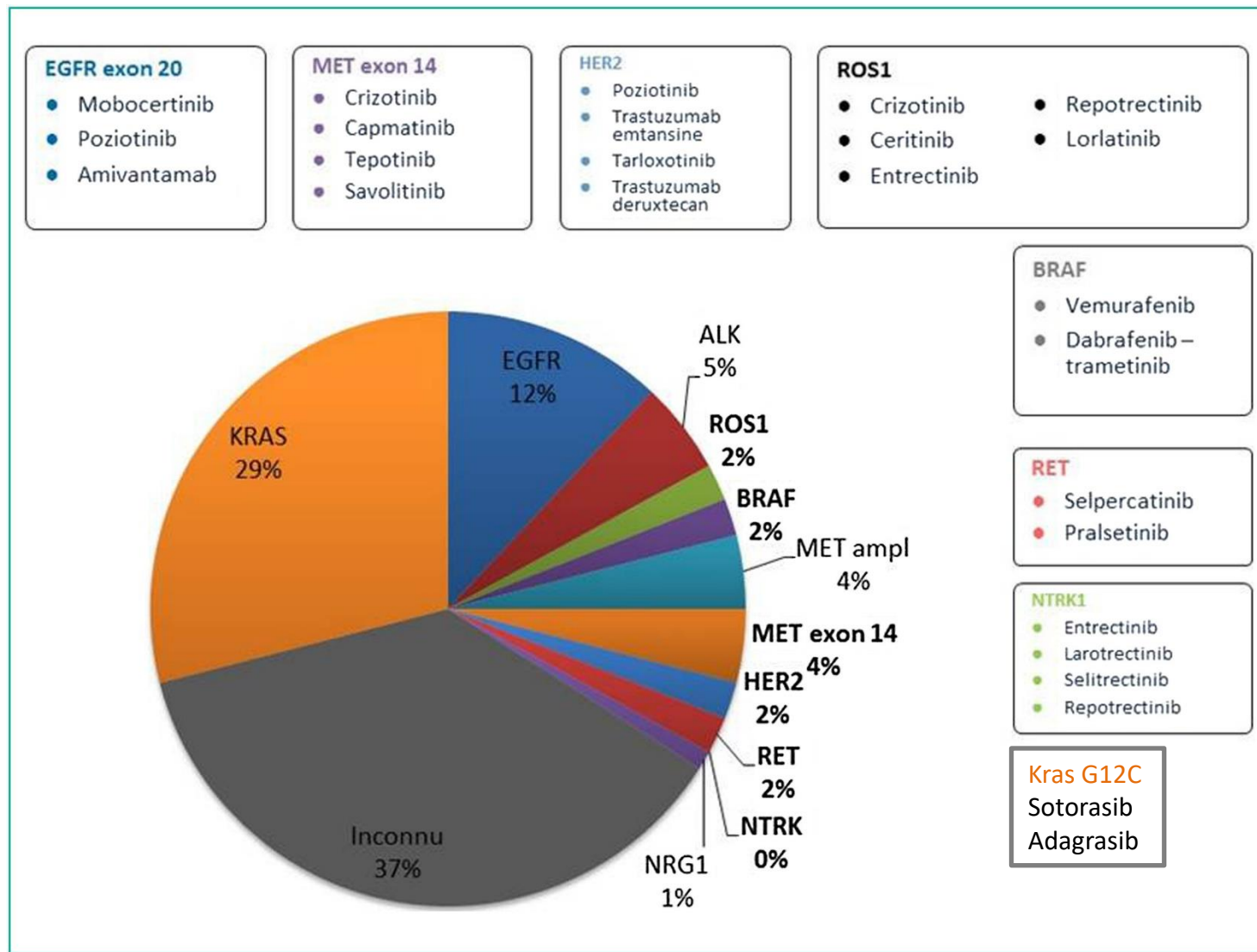
Torti D et al. EMBO 2011

Luo J et al. Cell 2009

Algorithme de 1^{re} ligne CBNPC stade IV avec addiction oncogénique (*ALK*, *BRAF*, *EGFR* et *ROS1*)



Nombreuses molécules (≥L2)



Take home messages du CNPC en 2022

Stades I et II

- Chirurgie, stéréotaxie à défaut

Stades III

- RT-CT puis IO (Durva® / 1 an)

Stades IV (hors addictions)

- IO (Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab) seule si PD-L1 $\geq 50\%$
- CT - IO pour tous si PS ≤ 1 , pas de CTC

Addictions oncogéniques = ADK

- Que au stade IV
- EGFR : Osimertinib (Tagrisso®)
- ALK : Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib
- ROS1 : Crizotinib,...
- BRAF V600 : Dabrafenib-Trametinib
- ...
- Kras : Sotorasib ($\geq L2$), (Adagrasib)

Les avancées prochaines

IO en péri-opératoire

Les traitements à progression
sous IO (VEGF)

IO per-RT

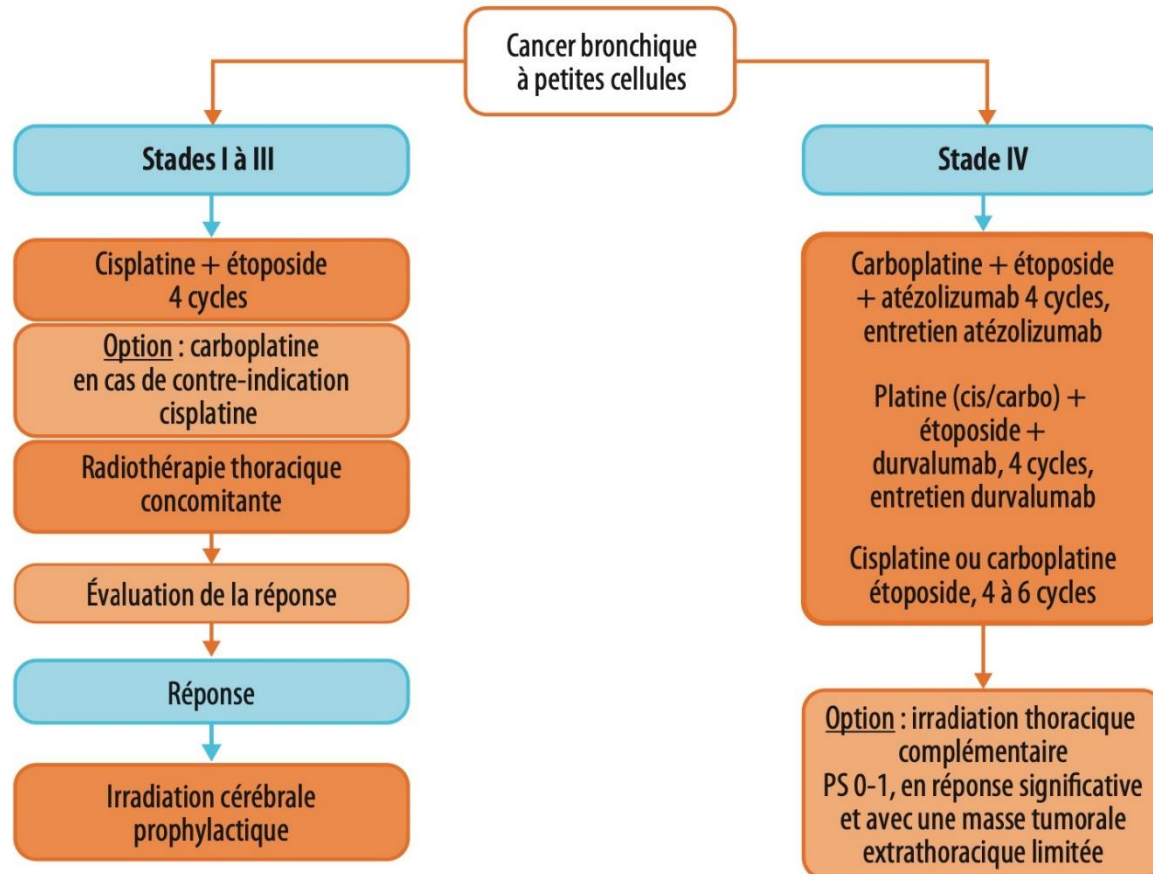
Addiction oncogéniques :

- Nouvelles mutations devenant ciblables
- Séquence d'ITK

Et pour le Cancer bronchique à
petites cellules ?

Algorithme de traitement de 1re intention des CBPC

Pas de mutation ciblable dans le CPC !



Réponses - Question 1

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Le traitement de référence du stade III localement avancé est la chirurgie
 - L'immunothérapie est possible uniquement aux stades IV métastatiques
 - La recherche de mutation se fait à tout stade
 - L'immunothérapie seule peut être prescrite en première ligne
 - L'immunothérapie combinée à la chimiothérapie peut être prescrite indépendamment du PD-L1

Réponses - Question 1

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Le traitement de référence du stade III localement avancé est la ~~chirurgie~~ radio-chimiothérapie puis IO/1 an
 - ~~L'immunothérapie est possible uniquement aux stades IV métastatiques~~: stades III également
 - La recherche de mutation se fait à ~~tout stade~~: stades IV
 - L'immunothérapie seule peut être prescrite en première ligne (PD-L1 \geq 50%)
 - L'immunothérapie combinée à la chimiothérapie peut être prescrite indépendamment du PD-L1

Question 2

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Une oligoprogression par TDM doit être confirmée par TEP
 - En cas d'oligoprogression, un traitement local autorise la poursuite du traitement systémique
 - 10 à 15% des patients avec CBNPC stade IV ont une addiction oncogénique ciblable
 - Dans le Cancer bronchique à petites cellules, 10% des patients ont une addiction oncogénique ciblable
 - Dans le Cancer bronchique à petites cellules stade IV, l'IO peut être utilisée combinée à une chimiothérapie

Réponses - Question 2

- Parmi les propositions suivantes, laquelle (ou lesquelles) est (ou sont) correcte(s) ?
 - Une oligoprogression par TDM doit être confirmée par TEP
 - En cas d'oligoprogression, un traitement local autorise la poursuite du traitement systémique
 - 10 à 15% des patients avec CBNPC stade IV ont une addiction oncogénique ciblable
 - ~~Dans le Cancer bronchique à petites cellules, 10% des patients ont une addiction oncogénique ciblable~~ Pas de mutation ciblable dans le CBPC
 - Dans le Cancer bronchique à petites cellules stade IV, l'IO peut être utilisée combinée à une chimiothérapie