

Surveillance des CBNPC stades III à IV (hors traitement)

Pr Pierre FOURNEL
Département d'Oncologie Médicale



Conflits d'intérêt

- Abbvie, Amgen, Astra-Zeneca, Astellas, Boehringer-Ingelheim, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Tesaro

Stades localement avancés IIIB et IIIC

- **Prise en charge actuelle:**
 - **Chimio-radiothérapie concomitante:**
 - Moins de 50% des patients.
 - **Chimio-radiothérapie séquentielle:**
 - Patients âgés, fragiles, PS = 2, comorbidités...
 - **Immunothérapie de consolidation par durvalumab toutes les 2 semaines pendant 1 an:**
 - Devenue un standard,
 - Résultats étude PACIFIC,
 - Patients non progressifs après CT-RT,
 - CBNPC PD-L1 > 0 à au moins 1%.
 - **Durée du traitement:**
 - 4 à 6 mois si CT-RT exclusive,
 - 16 à 18 mois si durvalumab en consolidation.

Stades localement avancés IIB et IIC

- **Quels objectifs pour la surveillance?**
 - Diagnostiquer une récurrence avant qu'elle soit symptomatique:
 - Récurrence locale dans le volume traité par radiothérapie:
 - Difficile,
 - Ré-irradiation souvent impossible,
 - Chirurgie rarement possible.
 - Récurrence métastatique plus fréquente:
 - Intérêt +++ si accessible à un traitement « curatif » (ex: métastase cérébrale isolée),
 - Discutable si métastases multiples.
 - Augmenter la survie globale non démontré,
 - Maintenir la qualité de vie,
 - Diagnostiquer des effets secondaires tardifs des traitements,
 - Faciliter le retour à une vie sociale et professionnelle,
 - Diagnostiquer un second cancer?
 - Au-delà de 3 ans???

Stades localement avancés IIIB et IIIC

- **Quelles modalités de récurrence?**
- Résultats des grands essais récents:
 - RTOG 06-17:
 - Survie sans progression:
 - 40 à 50% à 1 an
 - 20 à 30% à 2 ans
 - Rechute métastatique: 40 à 50% à 2 ans
 - Rechute locale: 30 à 40% à 2 ans
 - PROCLAIM:
 - Survie sans progression:
 - 40 à 50% à 1 an
 - 25% à 2 ans
 - Rechute locale: 35 à 45%
 - Rechute méta: 45 à 50%
 - Rechute cérébrale : 19%

Stades localement avancés IIIB et IIIC

RTOG 06-17

	60 Gy (n=217)*	74 Gy (n=207)	Cetuximab (n=237)*	No cetuximab (n=228)
Progression-free survival				
Fail	164	164	181	168
1 year	49.2% (42.3-55.6)	41.2% (34.4-47.8)	44.3% (37.8-50.5)	46.3% (39.6-52.7)
2 year	29.1% (23.1-35.3)	21.4% (16.1-27.3)	24.2% (18.8-29.9)	27.5% (21.7-33.6)
Median (months)	11.8 (10.2-14.3)	9.8 (8.8-11.6)	10.8 (9.8-12.3)	10.7 (9.3-13.2)
HR	1.19 (0.95-1.47)	..	0.99 (0.80-1.22)	..
p value (log-rank, two-sided)	0.12	..	0.89	..

Stades localement avancés IIIB et IIIC

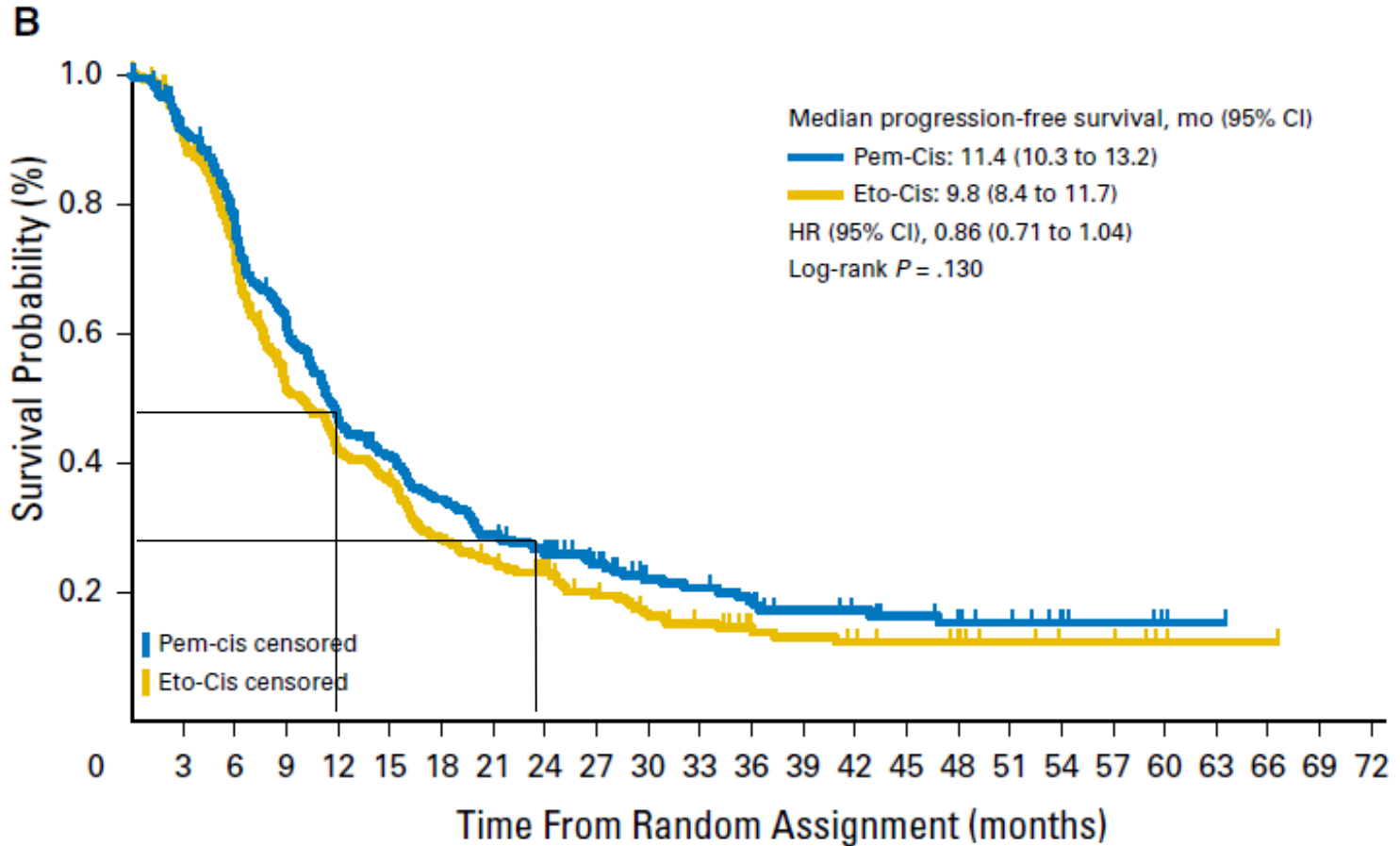
RTOG 06-17

	60 Gy (n=217)*	74 Gy (n=207)	Cetuximab (n=237)*	No cetuximab (n=228)
Local failure				
Fail	77	86	95	77
1 year	16.3% (11.4-21.3)	24.8% (18.9-30.7)	22.2% (16.8-27.5)	17.6% (12.6-22.7)
2 year	30.7% (24.5-36.9)	38.6% (31.9-45.3)	38.2% (31.9-44.5)	30.7% (24.6-36.9)
HR	1.26 (0.93-1.71)	..	0.82 (0.61-1.11)	..
p value (Gray, two-sided)	0.13	..	0.20	..
Distant metastasis				
Fail	106	107	124	98
1 year	32.2% (25.9-38.5)	35.1% (28.5-41.6)	35.0% (28.9-41.2)	29.8% (23.8-35.9)
2 year	46.6% (39.9-53.4)	51.0% (44.1-57.9)	52.6% (46.0-59.1)	42.0% (35.4-48.6)
HR	1.10 (0.84-1.43)	..	0.80 (0.61-1.04)	..
p value (Gray, two-sided)	0.48	..	0.09	..

Data are % (95% CI), median (95% CI), or HR (95% CI). *Reference level for the hazard ratios presented.

Stades localement avancés IIB et IIC

PROCLAIM



No. at risk

Pem-Cis:	301	237	197	155	114	98	81	68	58	45	33	31	27	21	19	16	13	10	6	4	2	1	0	0
Eto-Cis:	297	234	184	125	100	89	66	56	47	37	30	25	19	17	15	13	10	7	5	5	2	1	1	0

Stades localement avancés IIB et IIC

PROCLAIM

Table 3. Summary of First Sites of Disease Failure

Relapse location	Arm A (n = 166)			Arm B (n =190)			P
	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI	
Local relapse*							
Within the radiation treatment field	62	37.3	30.0 to 45.2	87	45.8	38.6 to 53.2	.132
Inside thorax, outside of radiation field	34	20.5	14.6 to 27.4	31	16.3	11.4 to 22.4	.337
Distant relapse*	83	50.0	42.2 to 57.8	87	45.8	38.6 to 53.2	.457
Brain metastasis	31	18.7	13.1 to 25.4	37	19.5	14.1 to 24.7	.893

NOTE. P values are based on Fisher's exact test; 95% CI was based on an exact method. Study arms included all randomly assigned patients with objective progressive disease. All responses were physician scored and not centrally reviewed. Pathologic confirmation of recurrence was not mandatory.

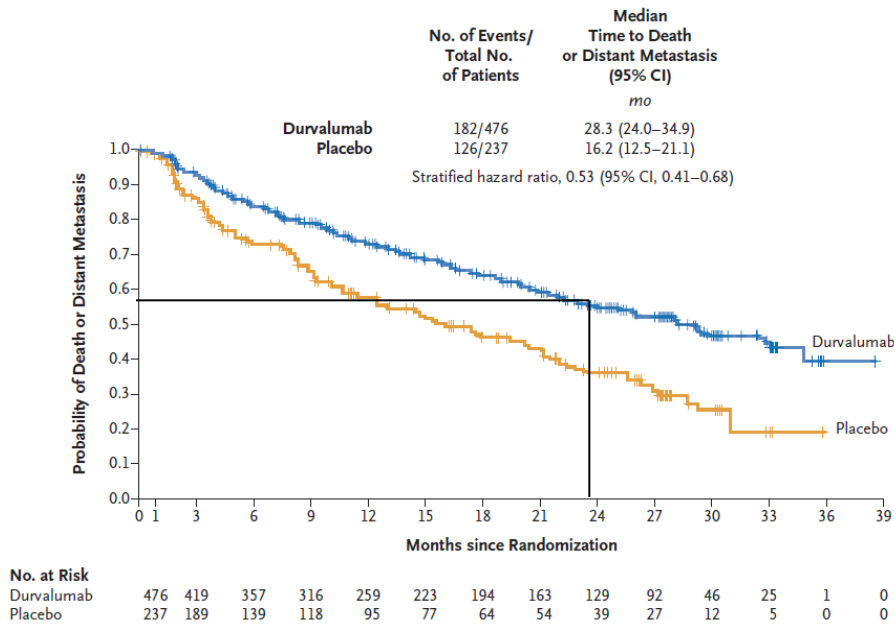
*Some patients (approximately 8%) relapsed in more than one site.

Stades localement avancés IIIB et IIIC

- **Quelles modalités de récurrence?**
- Résultats des grands essais récents:
 - **PACIFIC:**
 - Uniquement les patients non progressifs après CT-RT,
 - Survie calculée à partir de la randomisation, c'est-à-dire entre 1 jour et 42 jours après la fin de la RT,
 - Tenir compte de la durée du traitement par CT-RT (4 à 6 mois).

Stades localement avancés IIB et IIC

PACIFIC



- Survie sans méta à 2 ans: 55%

Table 1. Updated Incidence of New Lesions, as Assessed by Blinded Independent Central Review, in the Intention-to-treat Population.*

New Lesion Site	Durvalumab Group (N=476)	Placebo Group (N=237)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any site	107 (22.5)	80 (33.8)
Lung	60 (12.6)	44 (18.6)
Lymph nodes	31 (6.5)	27 (11.4)
Brain	30 (6.3)	28 (11.8)
Liver	9 (1.9)	8 (3.4)
Bone	8 (1.7)	7 (3.0)
Adrenal gland	3 (0.6)	5 (2.1)
Other	10 (2.1)	5 (2.1)

* Lesions were assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. A patient may have had more than one new lesion site.

Stades localement avancés IIB et IIC

- **Recommandations des guidelines:**
 - **ESMO 2018:**
 - Majorité des récurrences dans les 2 premières années,
 - Examen clinique et TDM tous les 6 mois pendant 2 ou 3 ans.
 - **NCCN 2018:**
 - Examen clinique et scanner tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans puis examen clinique et scanner non-injecté 1 fois par an.
 - **ACCP 2013:**
 - Examen clinique et scanner tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement pour les patients avec un bon PS et une bonne fonction pulmonaire.
 - **AURA 2019:**
 - Examen clinique et scanner thoracique à 3, 6 et 9 mois (durvalumab),
 - Examen clinique et scanner TAP + crâne à 12 et 24 mois,
 - Examen clinique et scanner thoracique à 18 mois, 3 ans, 4 ans et 5 ans puis tous les 2 ans.
 - Pas de place pour la TEP-TDM systématique en surveillance (recommandations SFMN)

Stades localement avancés IIB et IIC

- **Essais en cours:**

- **Surveillance With PET/CT and Liquid Biopsies of Stage I-III Lung Cancer Patients After Completion of Definitive Therapy (SUPE_R)**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03740126

- Etude danoise
- 750 pts prévus
- Début inclusions: 10/2018
- Fin de l'étude: 10/2023

Experimental: Arm A, PET/CT 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (FDG PET/CT) replacing computed tomography (CT) at months 6, 12, 18 and 24, otherwise as B with CT scan months 9, 15 and 21. Quality of life assessment and liquid biopsy every 3 months for later analysis.

Diagnostic Test: Whole body 18F-FDG PET/CT In the experimental arm (A), an FDG-PET/CT scan will replace the CT-scan at 6, 12, 18 and 24 months post-treatment. A standard CT-scan will be performed at 3, 9, 15 and 21 months post-treatment. All patients will be asked for a blood sample for liquid biopsy and to fill in a quality of life questionnaire, concurrently every 3 months.

No Intervention: Control arm B CT-scan and clinical evaluation every 3 months. Quality of life assessment and liquid biopsy at every 3 months for later analysis.

Stades I à III
Patients traités par chirurgie ou RT-CT

Stades IV

- Plusieurs situations:
 - CBNPC avec addiction oncogénique:
 - Traitement ciblé jusqu'à progression,
 - Fréquence des récurrences cérébrales isolées: intérêt de l'IRM cérébrale systématique (à quel rythme?),
 - Survies très prolongées, plusieurs années:
 - Réduire les risques dus aux scanners itératifs
 - Place du monitoring par « biopsies liquides »???
 - CBNPC sans addiction oncogénique:
 - Chimiothérapies exclusives exceptionnel,
 - Maintenance jusqu'à progression,
 - Immunothérapies première ligne ou au-delà,
 - Problème de la durée de traitement par immunothérapie:
 - Jusqu'à progression ou toxicité,
 - 2 ans maximum?
 - Quel bilan pour envisager un arrêt de l'immunothérapie?
 - TEP-TDM?
 - Bio-marqueurs? Biopsies liquides?

Stades IV

- Données des grands essais récents de 1^{ère} ligne:
 - Maintenance par chimiothérapie jusqu'à progression ou toxicité jugée inacceptable:
 - Essai PARAMOUNT
 - Essai AVAPERL
 - Essai POINTBREAK
 - Immunothérapie de première ligne:
 - Traitement pendant 2 ans en l'absence de progression ou de toxicité sévère
 - KEYNOTE 024
 - KEYNOTE 042
 - Chimiothérapie + immunothérapie en première ligne:
 - KEYNOTE 189 et KEYNOTE 407:
 - Maintenance par pembrolizumab pendant 2 ans (35 cycles)
 - IMpower 150:
 - Maintenance par atezolizumab + bevacizumab jusqu'à progression ou toxicité jugée inacceptable

Stades IV

- Données des grands essais récents de 2^{ème} ligne:
 - Immunothérapie jusqu'à progression ou toxicité jugée inacceptable:
 - Nivolumab: CheckMate 017 et 057
 - Atezolizumab: OAK
 - Immunothérapie au maximum pendant 2 ans en l'absence de progression ou de toxicité jugée inacceptable:
 - Pembrolizumab: KEYNOTE 010

Stades IV

- **Recommandations des guidelines:**
 - ESMO 2018:
 - Suivi rapproché toutes les 6 à 12 semaines après traitement de première ligne pour débiter précocément un traitement de seconde ligne, mais à discuter en fonction du patient et des options thérapeutiques possibles
 - NCCN 2018:
 - Pas de recommandation
 - ACCP 2013:
 - Pas de recommandation
 - ASCO 2017:
 - Pas de recommandation

Recommandations AURA

	J15	M3	M6	M9	M12	M18	2ans	3ans	4ans	5ans	/an ou /2ans***
CBNPC stades III	T**	T	T	T**	TAC	T	TAC	T	T	T	T
CBNPC stade IV		Cibles	Cibles	Cibles	Cibles	/ 3 mois ou à chaque changement de ligne Imagerie cérébrale (IRM) systématique pour les patients ALK/EGFR sous ITK. Possibilité d'élargir à /6mois à partir de 2ans sous ITK/immunothérapie					

T : Scanner Thoracique – A : Scanner Abdominal – C : Imagerie Cérébrale – Cibles : Imagerie de toutes les cibles connues

*Imagerie thoracique - **Si traitement par durvalumab –

*** Arrêt à discuter en cas d'altération significative de l'état général et cognitif du patient et/ou survenue de comorbidités sévères.

Stades IV

- **Conclusions:**

- La grande majorité des patients de stade IV reçoivent un traitement plus ou moins continu,
- Arrêt du traitement pour toxicité ou par épuisement des possibilités de traitement anti-cancéreux:
 - Surveillance très discutable.
- Très peu de données dans les « guidelines » et la littérature,
- Survies de plus en plus prolongées, parfois de plusieurs années posant le problème de la toxicité rénale et, en termes de doses cumulées d'irradiation, des scanners trop fréquents,
- Intérêt de l'IRM cérébrale systématique et régulière chez les patients présentant une addiction oncogénique,
- Pas de place pour la surveillance par TEP-TDM systématique,
- Place des « biopsies liquides » dans le suivi et le monitoring sous et après traitement???