



10ÈME RENCONTRE EN ONCOGERIATRIE

5 Avril 2024

Dr Guillaume EBERST

Service de Pneumologie CHU Besançon



**Traitement Péri-opératoire :
Immunothérapie**

**Traitement Péri-opératoire :
Thérapie Ciblée**

Diagnostic

Mme Ber... 79 ans, réalise un coroscanner indiqué sur terrain familial à haut risque cardio vasculaire.

ATCDs :

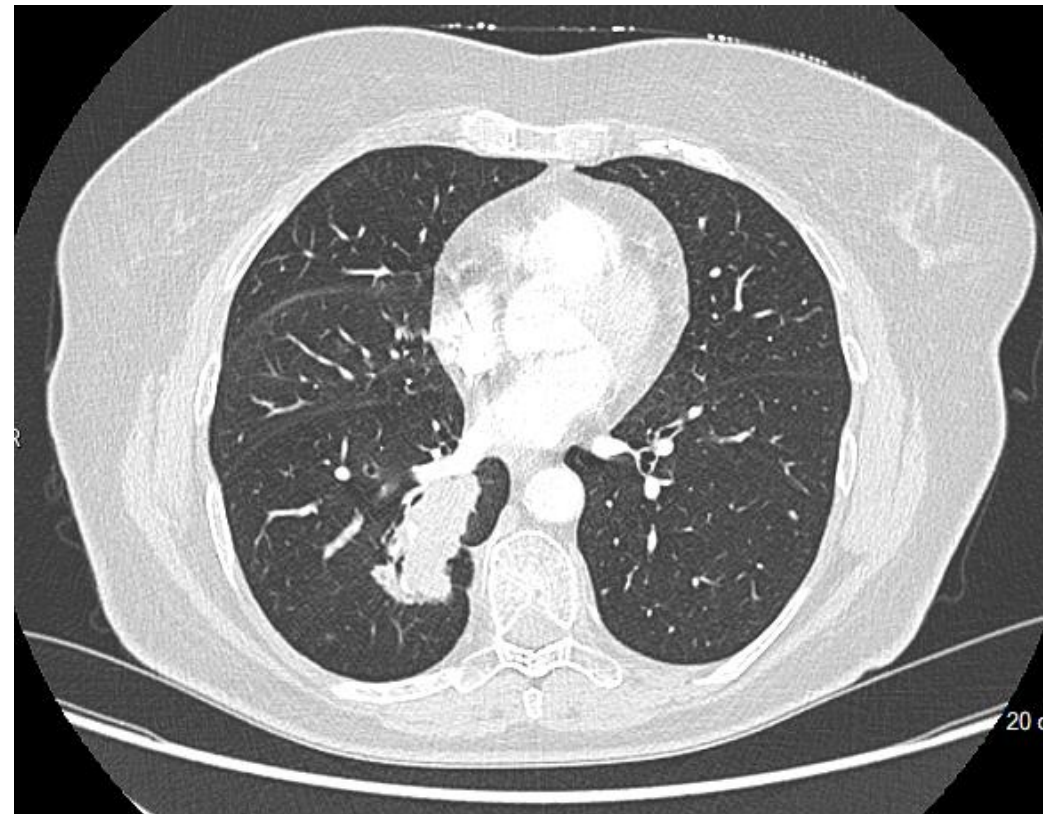
- Carcinome thyroïdien opéré (thyroïdectomie totale en 1990)
- Hystérectomie et annexectomie en 1993
- AIT en 2013
- Fracture de la cheville droite
- Pas de tabagisme
- Facteurs de risque cardio-vasculaire : Hypertension artérielle. Diabète non insulino-dépendant. Dyslipidémie.

Antécédents familiaux : père et mère décédés avant 60 ans d'infarctus

Allergies : non connues

Différents métiers exercés dans l'horlogerie (plaquage or) et fabrication de bracelets de montre

Enfants : 2 enfants



Découverte d'une masse LID, *a priori* isolée.

Anapath obtenu par Ponction sous Scanner

- Adénocarcinome bien différencié d'architectures lépidique et acineuse prédominantes, dont le profil immunohistochimique oriente en premier lieu vers une origine primitive pulmonaire
- Biologie moléculaire en attente

Bilan d'Extension

Fibroscopie Bronchique

Etage ORL : les cordes vocales sont bien mobiles, les étages glottique et sous-glottique normaux.

Trachée : rectiligne, cylindrique.

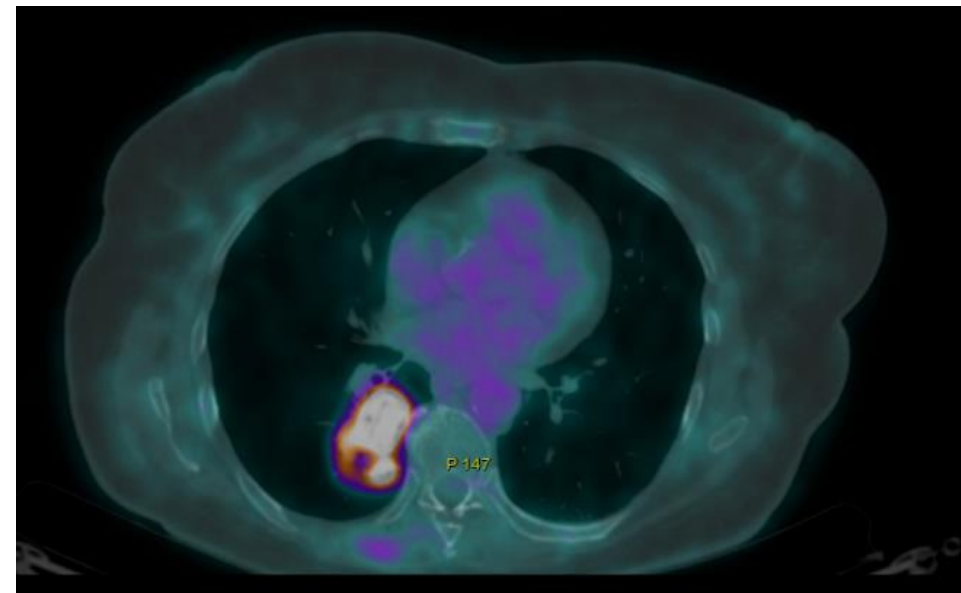
Carène : fine.

Arbre bronchique droit: la LSD est normale, la LM est sténosée par aplatissement mais est cathétérisable et normale en aval (1 biopsie qui s'avère hémorragique nécessitant 2 instillations d'adrénaline diluée), au niveau de la LID il existe un épaissement modéré des éperons sans tumeur visible (1 biopsie est réalisée sur l'éperon de la para cardiaque et de la division LID)

Arbre bronchique gauche : RAS

A droite comme à gauche : aspect de bronchite chronique avec dyskinésie proximale

Anapath des prélèvements : Pas de cellule maligne retrouvée.



IRM cérébrale : Pas de lésion secondaire

L'examen TEP met en évidence la lésion pulmonaire du segment supérieur du lobe inférieur droit qui apparaît nettement hypermétabolique.

Il existe un ganglion modérément métabolique hilaire droit, non spécifique.

On note des micronodules pulmonaires non métaboliques, non significatifs ce jour.

Bilan Pré-thérapeutique

EFRs:

VEMS (en L/min) : **1.81**

VEMS (% de la théorique) : **90.0**

CV (VA en L) : **2.33**

CV (% de la théorique) : **89.0**

Tiffeneau(en %) : **77.6**

Tiffeneau (% de la théorique) : **101.0**

DLCO (% théorique) : **91.0**

Consultation Cardio:

FEVG conservée (60%)

Coroscaner: Score calcique modéré, pas d'indication à une coronarographie

Echo TSA : Pas d'anomalie

Que pensez-vous de ce bilan fonctionnel?

Premier Passage en RCP

Discussion d'une prise en charge initiale d'un adénocarcinome pulmonaire, de stade cT3N0M0, chez une patiente âgée, peu encline à une chirurgie, asymptomatique (OMS 0) de son cancer qui semble peu progressif entre les différentes imageries réalisées.

(Score G8 à 15).

A ce stade, quelles autres alternatives thérapeutiques envisagez-vous?

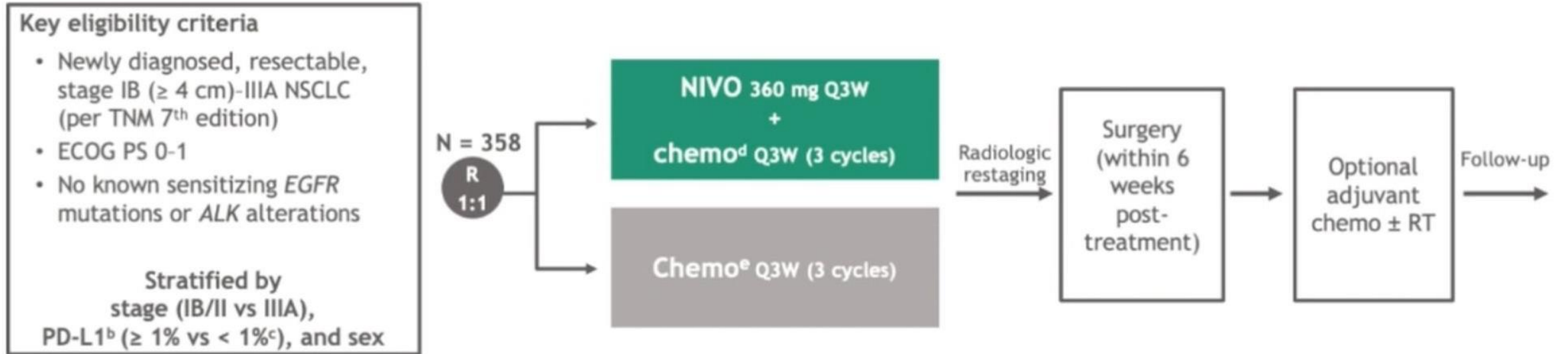
**Traitement Péri-opératoire :
Immunothérapie**

**Traitement Péri-opératoire :
Thérapie Ciblée**

Immunothérapie Néoadjuvante

Trial	No. of Pts	Stage	Phase	Study Design	pCR	ORR	PFS or EFS	mOS	≥G3 AEs	R0 Surgery
CheckMate 816	358	IB-III A	3	nivo + CT/ CT -> surgery	24%/2.2%	10%	mEFS = 31.6 m vs. 20.8 m	NR	33.5%/36.9%	83%/78%
IONESCO	46	IB > 4 cm-III A	2	durva × 3 c -> surgery	7%	9%	NR	NR	NA	89%
LCMC3	181	IB-III B	2	atezo × 2 c -> surgery -> atezo × 12 m	7%	7%	At 1yr: 85%	NR	9%	92%
NADIM	46	III A	2	nivo + CT × 3 c-> surgery -> nivo × 12 m	4%	76%	At 2yr: 77%	NR	30%	89%
NADIM-II	87	III A-III B	2	nivo + CT/CT × 3 c -> surgery -> nivo/FU × 6 m	36.2%/6.8%	74%/48%	mPFS: NR vs. 18.3 m	NR	24%/10%	NA
NCT02259621	15	IB-III A	1b/2	nivo + ipi × 1 c -> surgery	30%	11%	NA	NA	33%	NA
NCT0271638	30	IB-III A	2	atezo + CT × 2 c -> surgery	33%	63%	mPFS: 17.9 m	NR	71%	87%
NCT02904954	60	I-III A	2	durva + SBRT × 2 c/durva -> surgery	26.6%/6.7%	46.7%/3.3%	NR	NA	20%/17%	83%/77%
NeoCOAST				durva, durva + ole, durva + mona, durva + danva	3.7%, 9.5%, 10.0%, 12.5%	7.4%, 4.8%, 15.0%, 6.3%	NR	NR	0%, 4.8%, 0%, 6.3%	NR
NEOSTAR	44	I-III A	2	nivo+ipi/nivo × 1 c -> surgery	29%/9%	22%/19%	NR	NR	13%/10%	100%
NeoTAP01	33	III	2	tori + CT × 3 c -> surgery	50%	NA	NR	NR	18.1%	87.9%
PRINCEPS	30	I-III A	2	atezo × 1 c -> surgery	0%	7%	NA	NA	0%	97%
SAKK 16/14	68	III A	2	CT × 3 c -> durva × 2 c -> surgery -> durva × 12 m	18%	NA	NR	NR	88%	93%

CHECKMATE 816, Design



Primary endpoints

- pCR by BIPR
- EFS by BICR

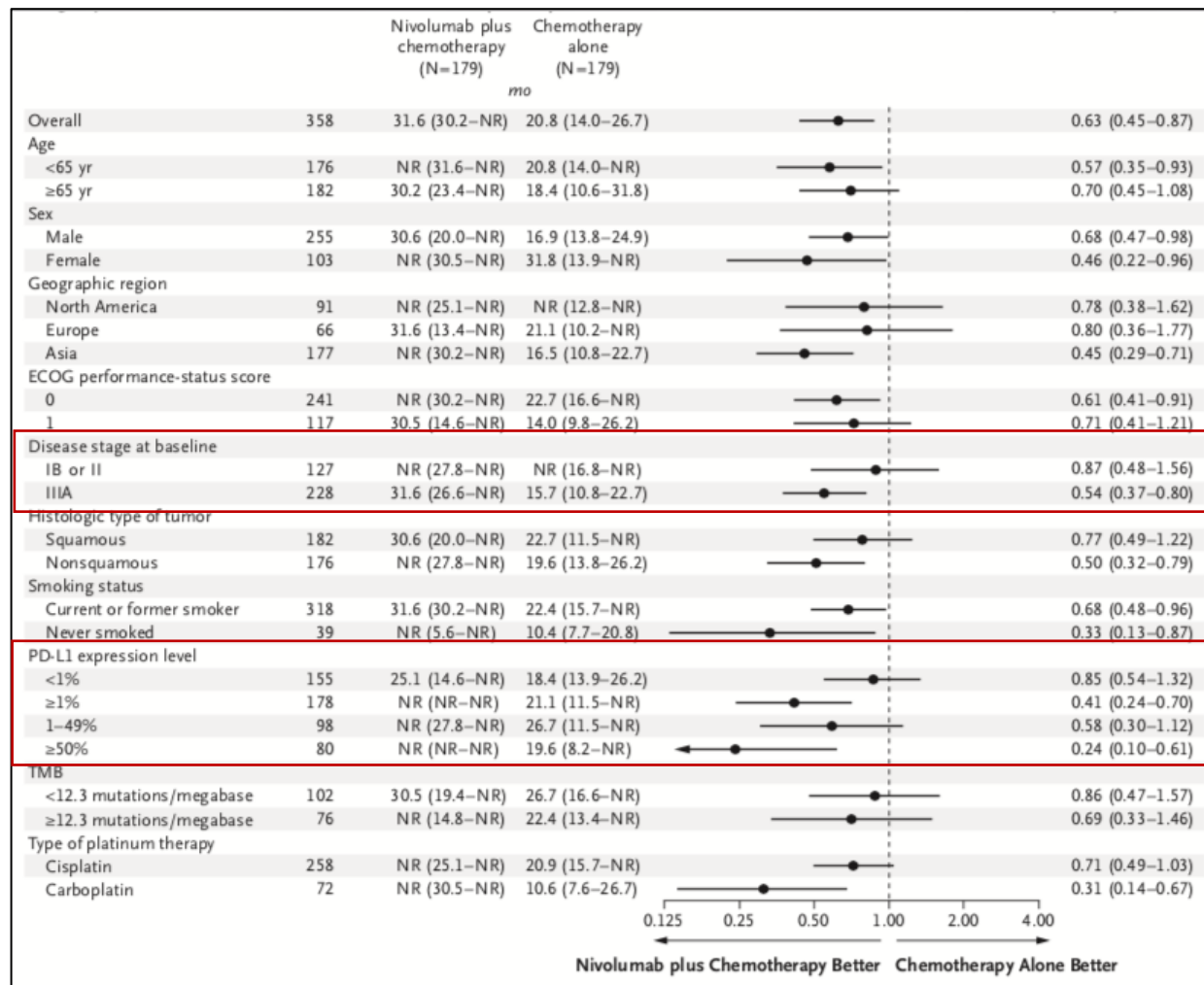
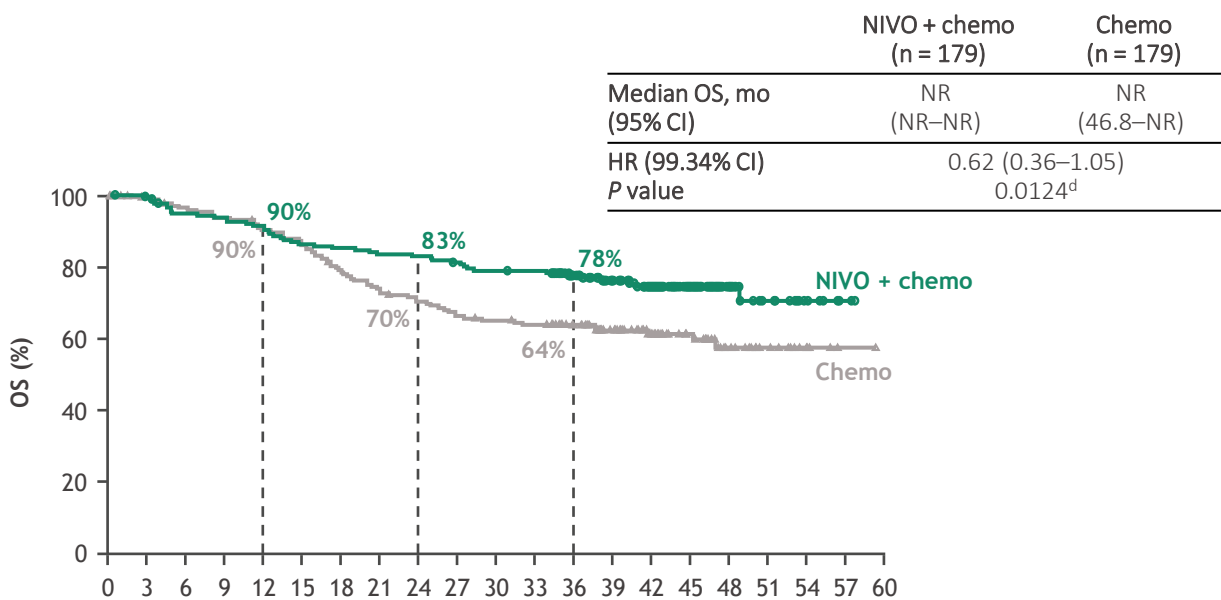
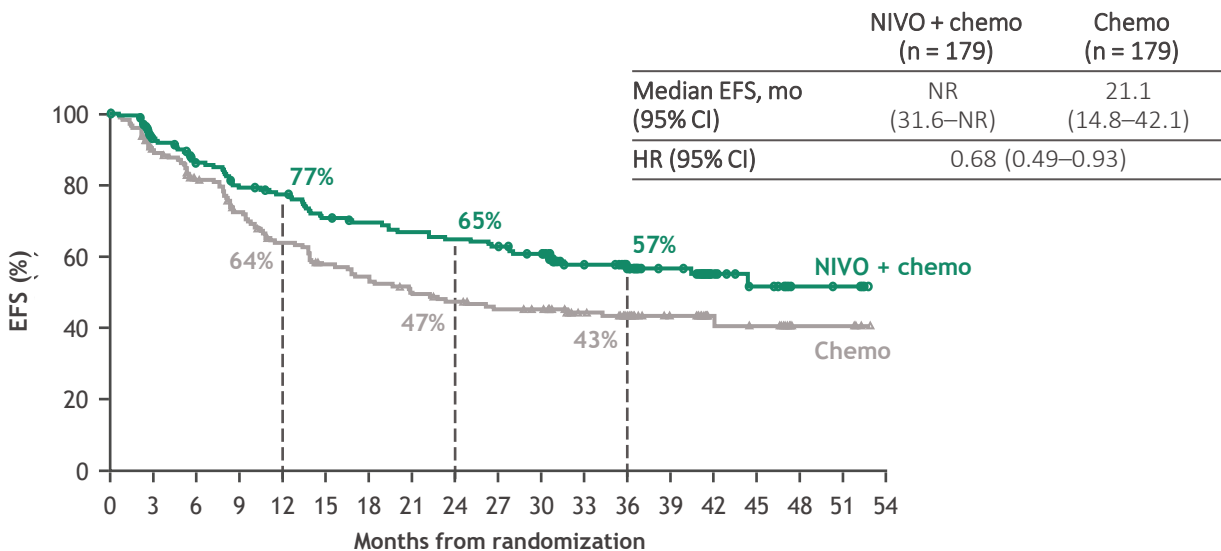
Key secondary endpoints

- MPR by BIPR
- OS
- Time to death or distant metastases

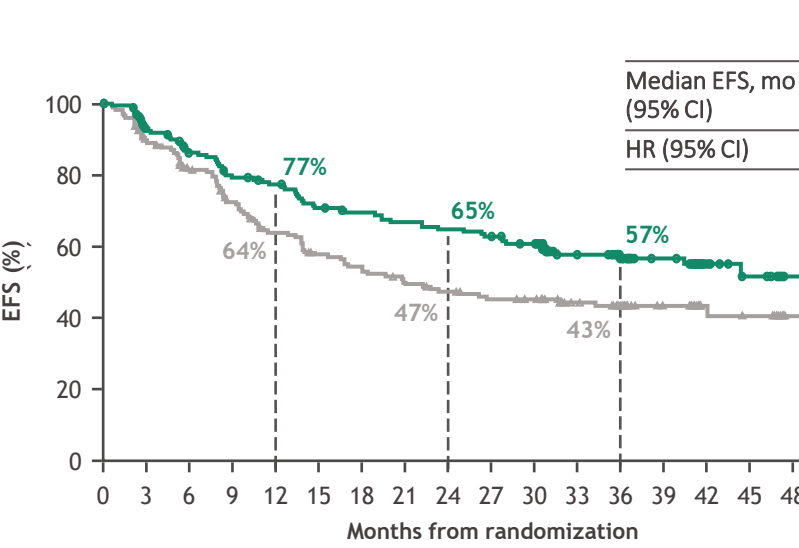
Key exploratory endpoints included

- ORR by BICR
- Feasibility of surgery; peri- and post-operative surgery-related AEs

CHECKMATE 816, Résultats, actualisation à 3 ans

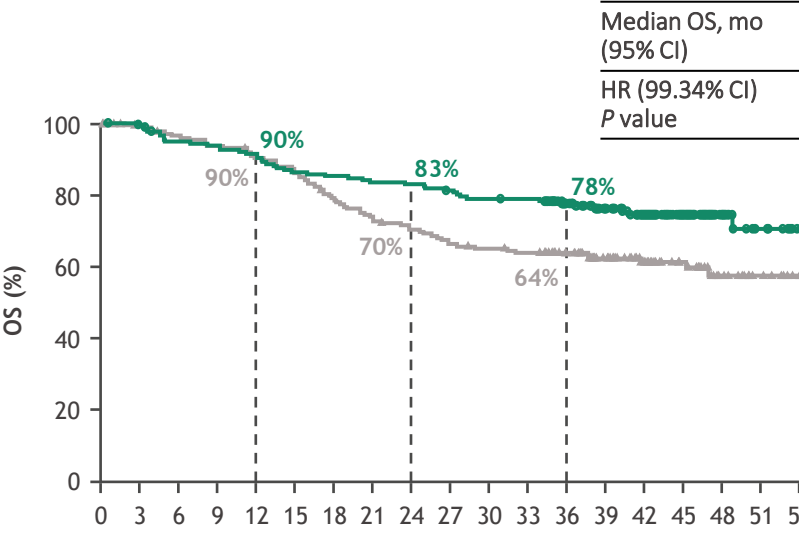
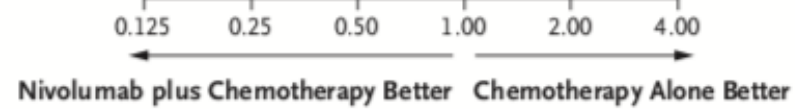


CHECKMATE 816, Résultats, actualisation à 3 ans



	NIVO + chemo (n = 179)	Chemo (n = 179)
Median EFS, mo (95% CI)	NR (31.6–NR)	21.1 (14.8–42.1)
HR (95% CI)	0.68 (0.49–0.93)	

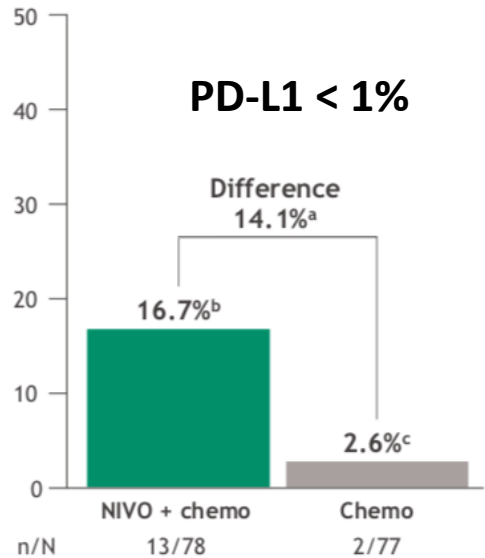
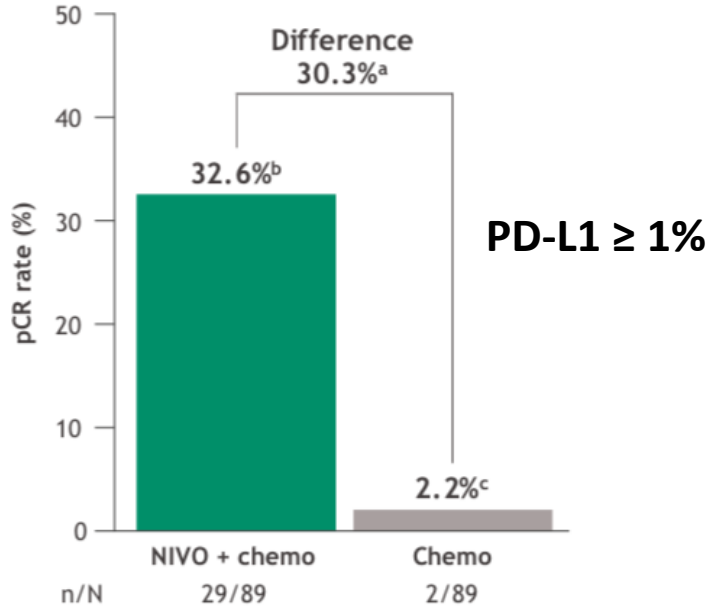
		Nivolumab plus chemotherapy (N=179)	Chemotherapy alone (N=179)	HR (95% CI)
Overall	358	31.6 (30.2–NR)	20.8 (14.0–26.7)	0.63 (0.45–0.87)
Age				
<65 yr	176	NR (31.6–NR)	20.8 (14.0–NR)	0.57 (0.35–0.93)
≥65 yr	182	30.2 (23.4–NR)	18.4 (10.6–31.8)	0.70 (0.45–1.08)
Type of platinum therapy				
Cisplatin	258	NR (25.1–NR)	20.9 (15.7–NR)	0.71 (0.49–1.03)
Carboplatin	72	NR (30.5–NR)	10.6 (7.6–26.7)	0.31 (0.14–0.67)



Median OS, mo (95% CI)		0.62 (0.36–1.05)
HR (99.34% CI)	0.62 (0.36–1.05)	
P value	0.0124 ^d	

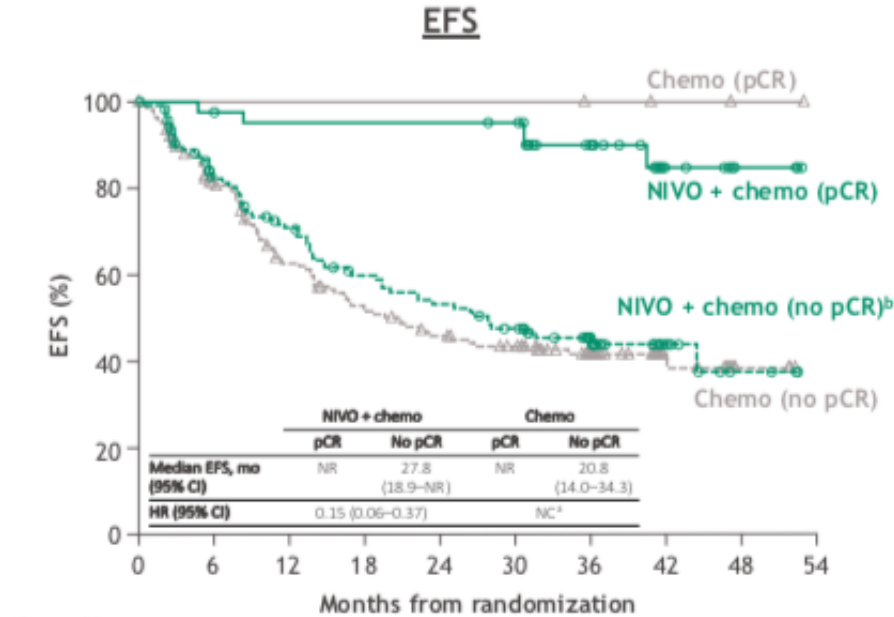
CHECKMATE 816, Résultats

pCR

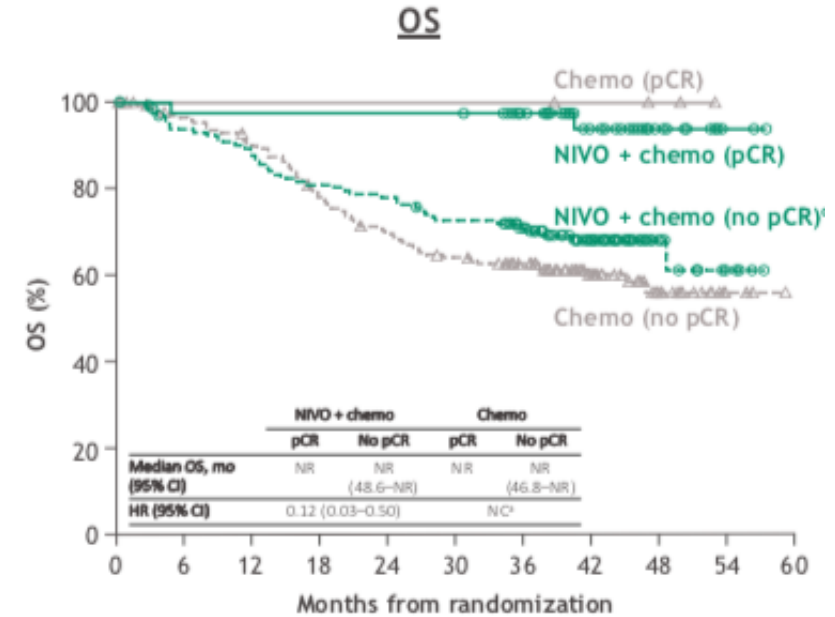


No. at risk

EFS, OS, selon pCR



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
pCR	43	41	40	40	40	39	26	9	3	0
no pCR	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0
No pCR	136	95	79	64	57	49	31	11	3	0
No pCR	175	124	91	75	63	56	36	13	3	0



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
pCR	43	42	42	42	42	42	36	22	10	2	0
no pCR	4	4	4	4	4	4	4	3	2	0	0
No pCR	136	124	116	107	103	95	81	45	13	4	0
No pCR	175	162	151	130	115	105	91	49	20	4	0

Forde PM. *N Engl J Med* 2022 ; Provencio M. ESMO, 2023

CHECKMATE 816, Chirurgie

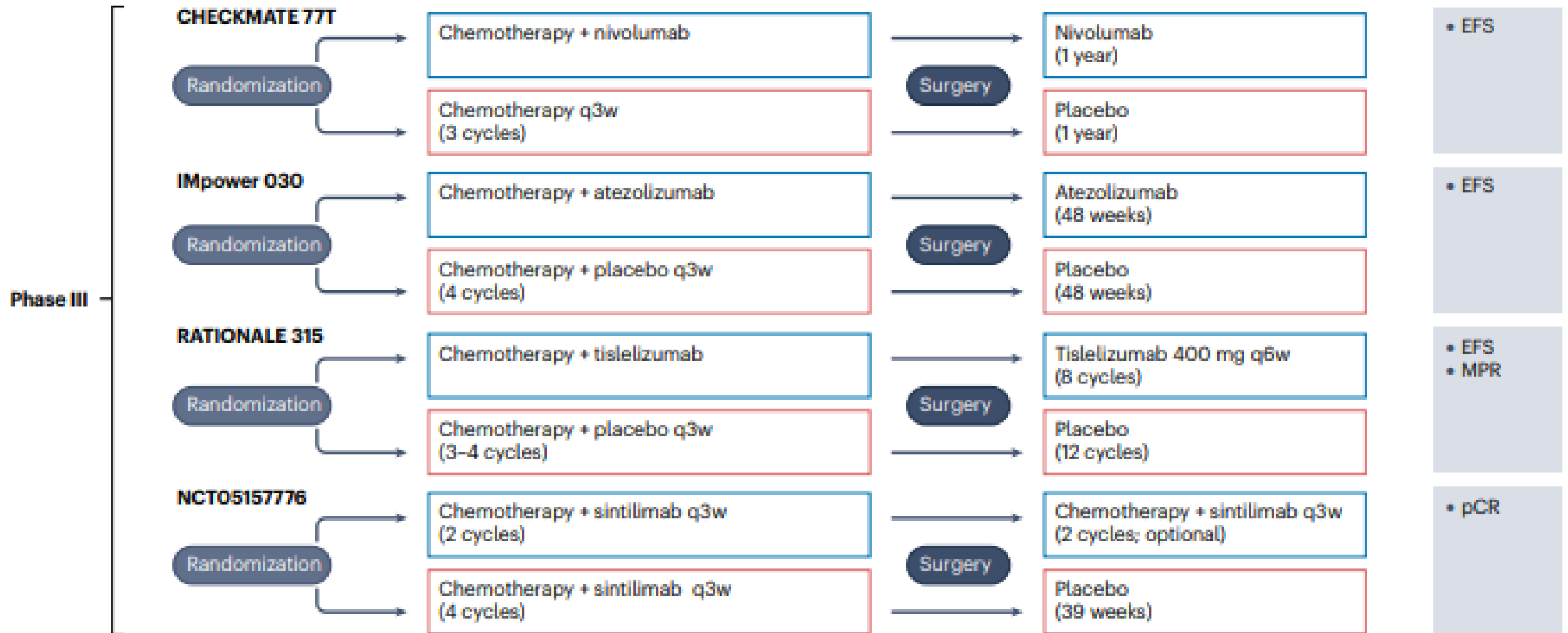
	Tumor PD-L1 ≥ 1%		Tumor PD-L1 < 1%	
	NIVO + chemo (n = 89)	Chemo (n = 89)	NIVO + chemo (n = 78)	Chemo (n = 77)
Disease stage prior to definitive surgery,^a %				
IIA	14	14	15	10
IIB	7	6	12	9
IIIA	48	48	45	46
Underwent definitive surgery,^b %	84	74	81	77
Cancelled definitive surgery, %	16	24	17	20
Disease progression	6	9	6	12
AE	1	1	1	0
Other ^c	9	14	9	8
Surgical approach,^d %				
Minimally invasive	39	21	19	19
Thoracotomy	57	65	64	63
Minimally invasive to thoracotomy	4	14	18	19
Extent of resection,^{d,e} %				
Lobectomy	79	59	81	64
Pneumonectomy	17	24	11	22
Completeness of resection,^{d,f} %				
R0	91	82	79	76

Autorisation d'accès précoce pré- AMM

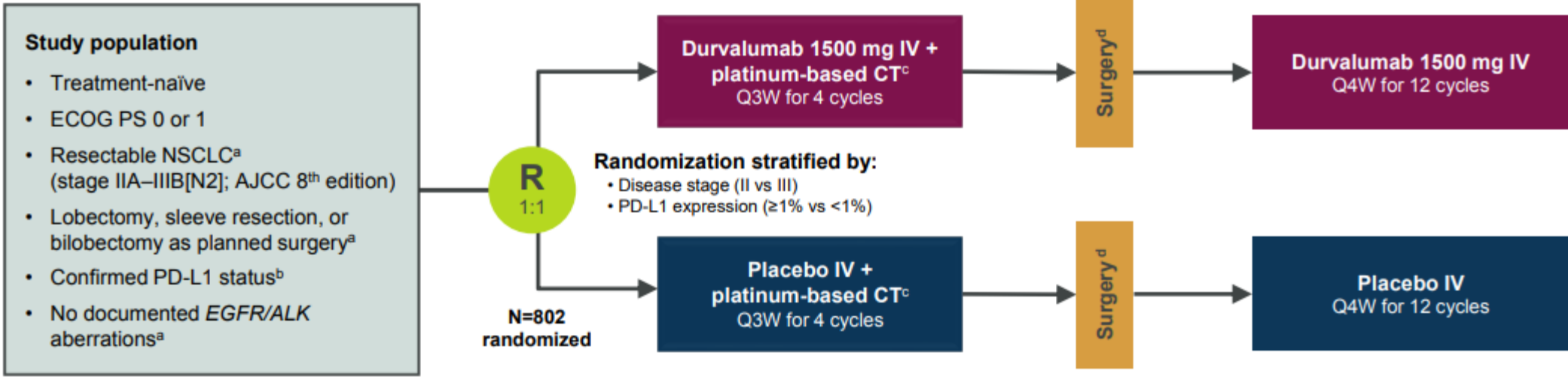
« NIVOLUMAB est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue »

- Tumeur $>$ ou $=$ à 5cm
- N+

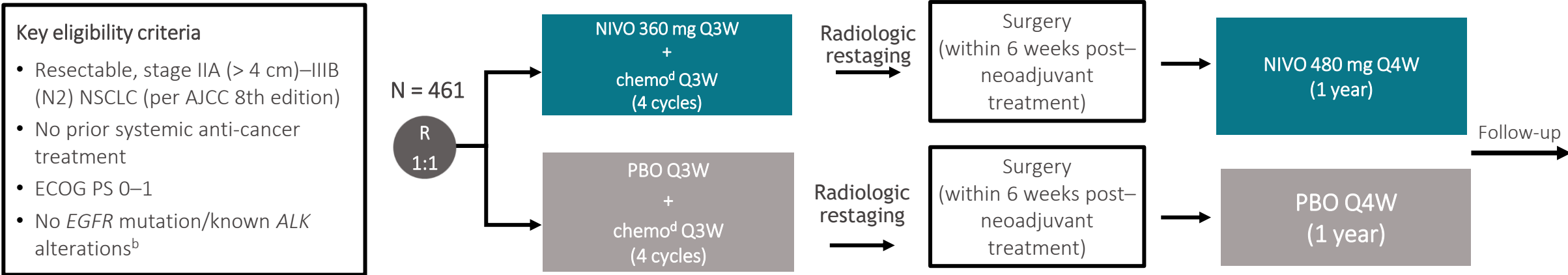
Immunothérapie péri-opératoires



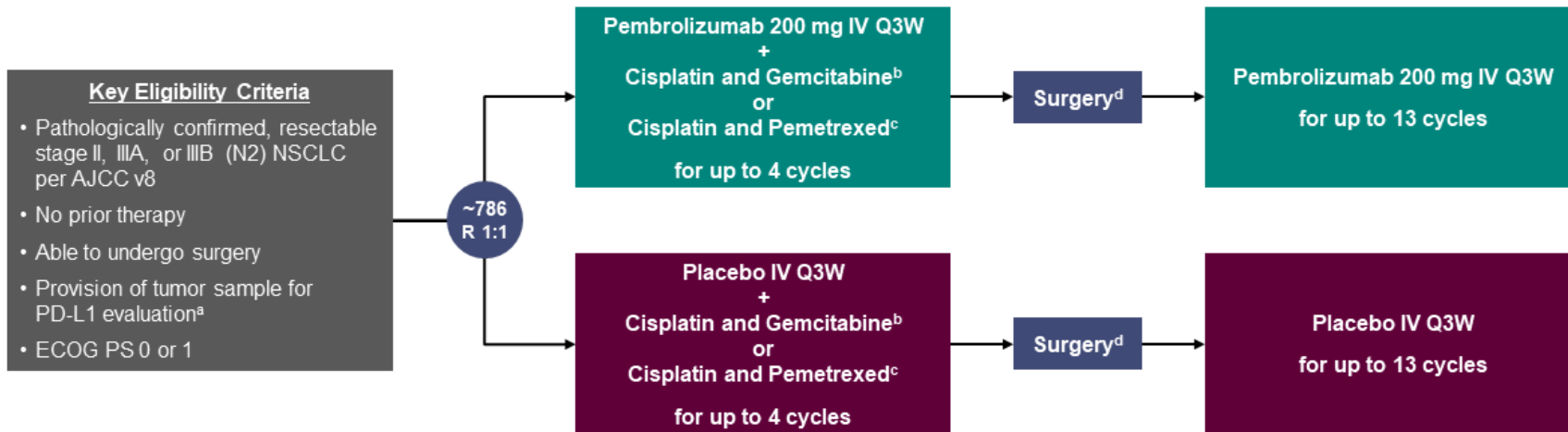
AGEAN



CheckMate 77T

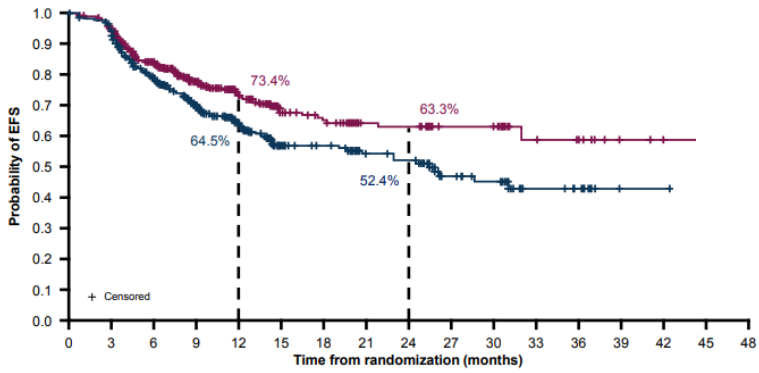


KEYNOTE 671



Heymach JV et al. *NEJM*, 2023
 Cascone T. *ESMO*, 2023
 Spicer JD. *ESMO* 2023

AGEAN



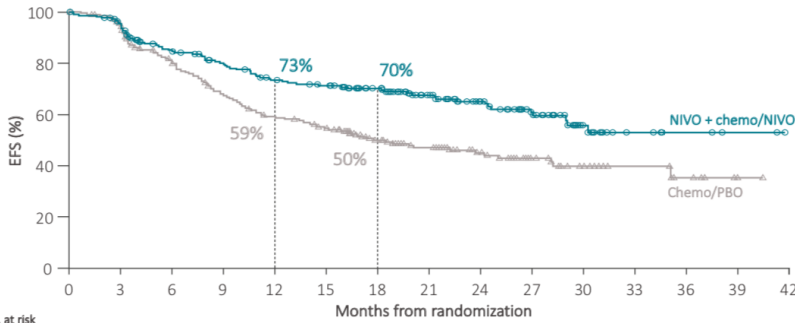
No. at risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
D arm	366	336	271	194	140	90	78	50	49	31	30	14	11	3	1	1	0
PBO arm	374	339	257	184	136	82	74	53	50	30	25	16	13	1	1	0	0

	D arm	P arm
No. events / no. patients (%)	98/366 (26.8)	138/374 (36.9)
mEFS, months (95% CI)	NR (31.9–NR)	25.9 (18.9–NR)
Stratified HR* (95% CI)	0.68 (0.53–0.88)	
Stratified log-rank P-value	0.003902	

Median follow-up (range) in censored patients: 11.7 months (0.0–46.1)

EFS maturity: 31.9%

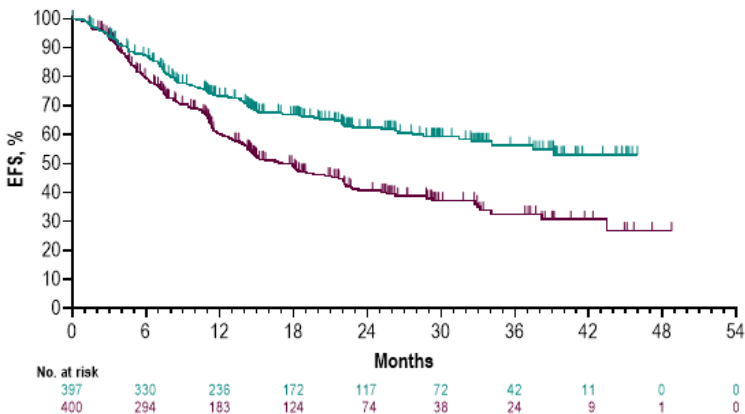
CheckMate 77T



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
NIVO + chemo/NIVO	229	208	173	157	141	134	115	89	69	46	20	7	4	2	0
Chemo/PBO	232	204	165	138	118	106	78	59	44	29	19	10	6	1	0

	NIVO + chemo/NIVO (n = 229)	Chemo/PBO (n = 232)
Median EFS, mo (95% CI)	NR (28.9–NR)	18.4 (13.6–28.1)
HR (97.36% CI) ^b	0.58 (0.42–0.81)	
P value	0.00025	

KEYNOTE 671



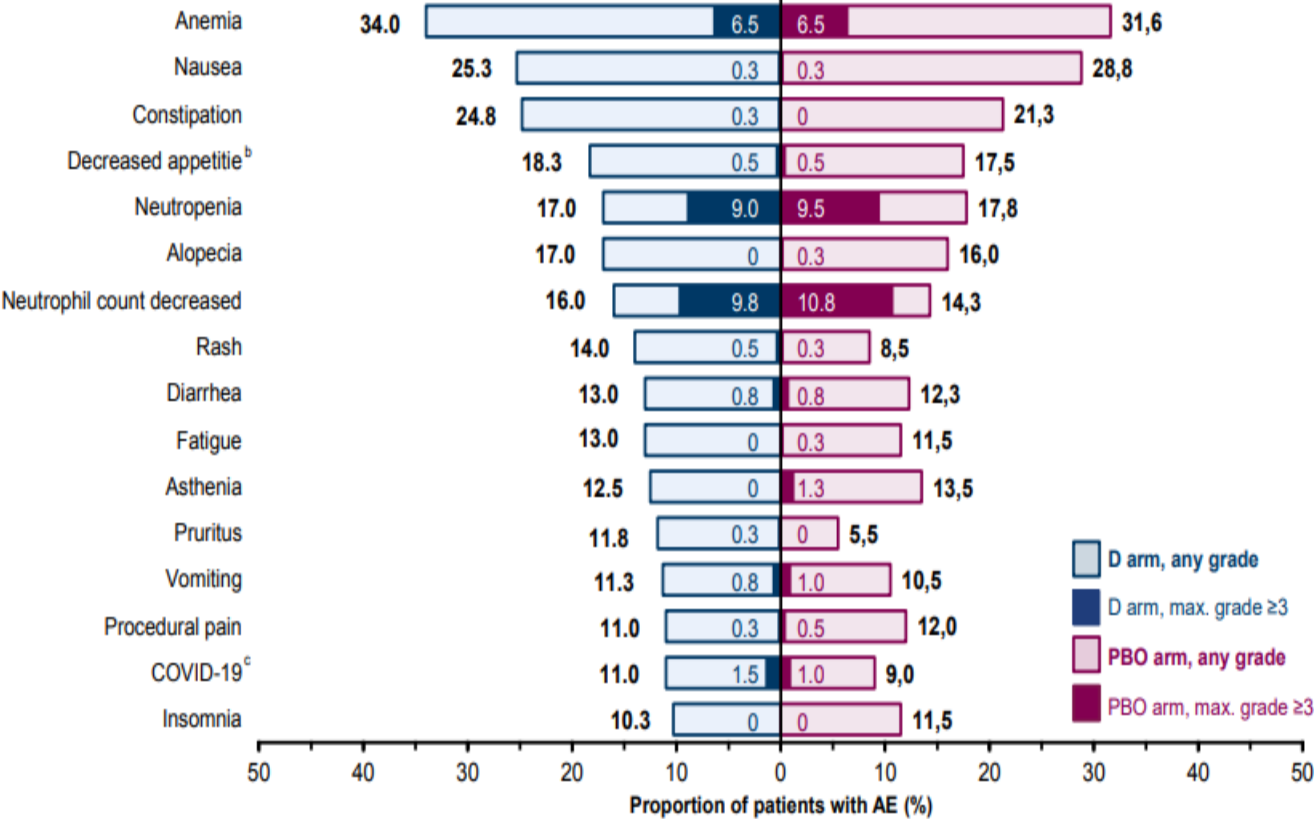
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
397	330	236	172	117	72	42	11	0	0	
400	294	183	124	74	38	24	9	1	0	

EFS

HR 0.58 (95% CI, 0.46-0.72)
P < 0.00001

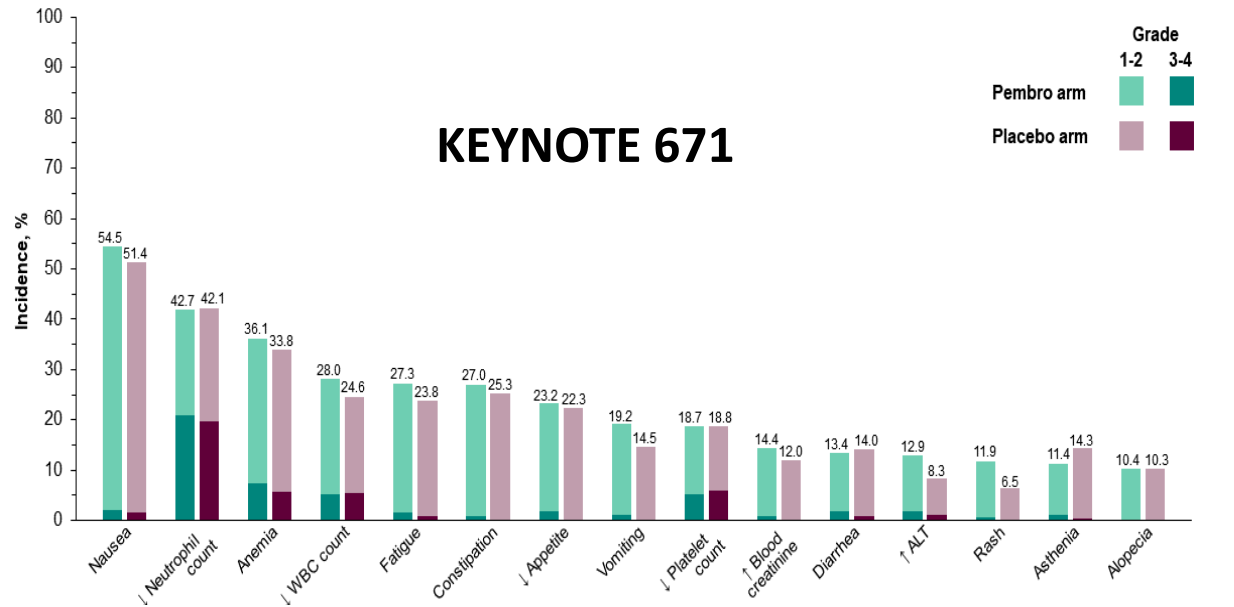
Heymach JV et al. *NEJM*, 2023
Cascone T. ESMO, 2023
Spicer JD. ESMO 2023

Résumé des toxicités

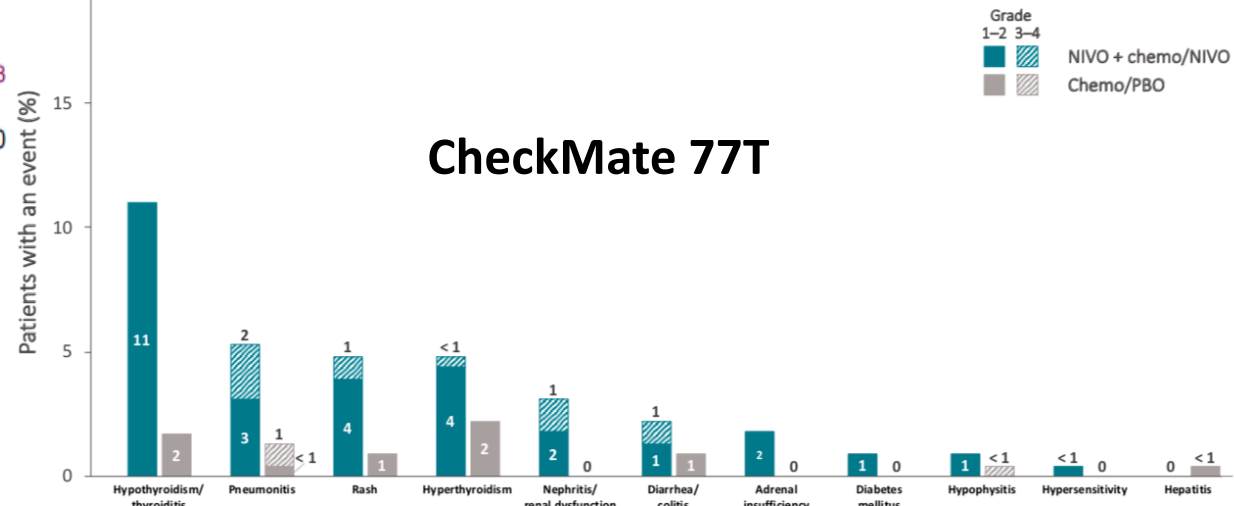


AGEAN

Heymach JV et al. *NEJM*, 2023
 Cascone T. *ESMO*, 2023
 Spicer JD. *ESMO* 2023



KEYNOTE 671



CheckMate 77T

Population particulière: Stade III

CheckMate 77T

	Median EFS,* mo		Unstratified HR (95% CI)	Unstratified HR (95% CI)
	NIVO + chemo/NIVO (n = 229)	Chemo/PBO (n = 232)		
Overall (N = 461)	NR	18.4	0.59 (0.44-0.79)	0.59 (0.44-0.79)
< 65 years (n = 202)	NR	16.7	0.55 (0.36-0.85)	0.55 (0.36-0.85)
≥ 65 years (n = 259)	NR	20.1	0.61 (0.41-0.91)	0.61 (0.41-0.91)
N0 (n = 167) ^b	NR	NR	0.80 (0.48-1.32)	0.80 (0.48-1.32)
N1 (n = 108) ^b	NR	28.1	0.58 (0.29-1.16)	0.58 (0.29-1.16)
N2 (n = 182) ^{b,c}	30.2	10.0	0.46 (0.30-0.70)	0.46 (0.30-0.70)
Single-station (n = 112)	30.2	10.0	0.49 (0.29-0.84)	0.49 (0.29-0.84)
Multi-station (n = 69)	NR	10.0	0.43 (0.21-0.88)	0.43 (0.21-0.88)

AGEAN

Subgroup	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI)		Hazard Ratio for Disease Progression, Recurrence, or Death (95% CI)
		Durvalumab	Placebo	
Age at randomization				
<65 yr	358	NR (NR-NR)	NR (18.9-NR)	0.71 (0.47-1.04)
≥65 yr	382	NR (17.9-NR)	24.5 (13.6-31.1)	0.69 (0.48-0.97)
Lymph node station				
N2 single	273	NR (NR-NR)	22.8 (12.6-NR)	0.61 (0.39-0.94)
N2 multi	74	31.9 (9.3-NR)	12.2 (7.2-NR)	0.69 (0.33-1.38)

KEYNOTE 671

Subgroup	Events/participants		Hazard ratio (95% CI)
	Pembro Arm	Placebo Arm	
Overall	110/397	144/400	0.72 (0.56-0.93)
Age			
<65 yr	74/221	113/214	0.53 (0.39-0.71)
≥65 yr	65/176	92/186	0.64 (0.46-0.88)
N status			
cN0	40/148	52/142	0.70 (0.46-1.06)
cN1	21/81	24/71	0.74 (0.41-1.33)
cN2	49/168	68/187	0.74 (0.52-1.07)

Heymach JV et al. *NEJM*, 2023

Cascone T. *ESMO*, 2023

Spicer JD. *ESMO* 2023

Doublet + Immuno en situation métastatique

KN-189 [45]	Pembrolizumab + Platinum-Pemetrexed vs. Platinum-Pemetrexed	1L	NSCLC, PD-L1 any	<65	312	0.49 (0.37–0.65)
				≥65	304	0.72 (0.54–0.97)
KN-407 [46]	Pembrolizumab + Carboplatin-(Nab)Paclitaxel vs. Carboplatin-(Nab)Paclitaxel	1L	NSCLC, PD-L1 any	<65	254	0.52 (0.34–0.80)
				≥65	305	0.74 (0.51–1.07)
EMPOWER-Lung 3 [47]	Cemiplimab + Platinum doublet chemotherapy vs. Platinum doublet chemotherapy	1L	NSCLC, PD-L1 any	<65	278	0.57 (0.40–0.81)
				≥65	188	0.88 (0.56–1.37)
IMpower131 [48]	Atezolizumab + Carboplatin-(Nab)Paclitaxel vs. Carboplatin-(Nab)Paclitaxel	1L	NSCLC squamous, PD-L1 any	<65	326	0.89 (0.68–1.15)
				65–74	279	0.84 (0.63–1.13)
				75–84	77	0.74 (0.45–1.23)
IMpower150 [49]	Atezolizumab + Carboplatin-Paclitaxel + Bevacizumab vs. Carboplatin-Paclitaxel + Bevacizumab	1L	NSCLC nonsquamous, PD-L1 any	<65	441	0.83 (0.65–1.04)
				65–74	281	0.72 (CI, 0.54–0.97)
				75–84	72	0.97 (0.58–1.62)
CM 227 [50]	Nivolumab + Ipilimumab vs. standard platinum doublet chemotherapy	1L	NSCLC, PD-L1 ≥ 1%	<65	406	0.72 (0.55–0.93)
				65–74	306	0.85 (0.64–1.13)
				≥75	81	0.95 (0.56–1.62)
CM 227 [50]	Nivolumab + Ipilimumab vs. standard platinum doublet chemotherapy	1L	NSCLC, PD-L1 < 1%	<65	205	0.70 (0.50–0.97)
				65–74	136	0.61 (0.40–0.63)
				≥75	32	0.65 (0.25–1.68)
CM 9LA [51]	Nivolumab + Ipilimumab + 2 courses chemotherapy vs. standard platinum doublet chemotherapy	1L	NSCLC, PD-L1 any	<65	354	0.64 (0.5–0.82)
				65–74	295	0.78 (0.59–1.02)
				≥75	70	1.04 (0.63–1.72)

Premier Passage en RCP

Discussion d'une prise en charge initiale d'un adénocarcinome pulmonaire muté *EGFR* (del exon 19), de stade cT3N0M0, chez une patiente âgée, peu encline à une chirurgie, asymptomatique (OMS 0) de son cancer qui semble peu progressif entre les différentes imageries réalisées.

(Score G8 à 17).

A ce stade, quelles autres alternatives thérapeutiques envisagez-vous?

1er acte thérapeutique

La décision commune, à laquelle adhère finalement la patiente, est la chirurgie avec :

Lobectomie inférieure droite

Adénocarcinome d'architecture acinaire prédominante et solide minoritaire, mesurant 4,5 x 3,4 x 8 cm, n'envahissant pas la plèvre viscérale. Absence d'embolies vasculaires néoplasiques, ou d'engainements tumoraux péri-nerveux. Les tranches de section bronchique et vasculaire sont saines. L'un des 3 ganglions sur pièce est envahi par le processus tumoral (1+/3).

ALK positif 1+ sur 60% des cellules tumorales.

ROS1 et NTRK négatifs.

PD-L1 positif (2 %)

Curage du ligament triangulaire : le ganglion est sain (0+/1).

Curage para-oesophagien : le ganglion est sain (0+/1).

Curage inter-lobaire : le ganglion est sain (0+/1).

Curage inter-trachéo bronchique : les 3 ganglions sont sains (0+/3).

Curage latéro-trachéal supérieur et inférieur : le ganglion est sain (0+/1).

Curage du hile : les deux ganglions sont sains (0+/2).

Conclusion : pT4N1.

Premier Passage en RCP

- Excellente récupération de la chirurgie, toujours OMS 0, autonome au domicile à 3 semaines de l'intervention
- **Comment prenez-vous en compte le statut moléculaire?**
- **Envisagez-vous un traitement adjuvant?**
- **Si oui lequel?**
- **Si cette patiente développait ultérieurement des métastases hépatiques sans localisation cérébrale quel(s) traitement(s) proposeriez-vous?**

Chimiothérapie adjuvante du sujet âgé

- Efficacité non démontrée de la chimiothérapie adjuvante chez les patients de plus de 75 ans
- Patient très peu représenté dans les études
- Méta-analyse montre que l'âge est un facteur de risque important de mortalité précoce non liée au cancer dans les études de chimiothérapie adjuvante

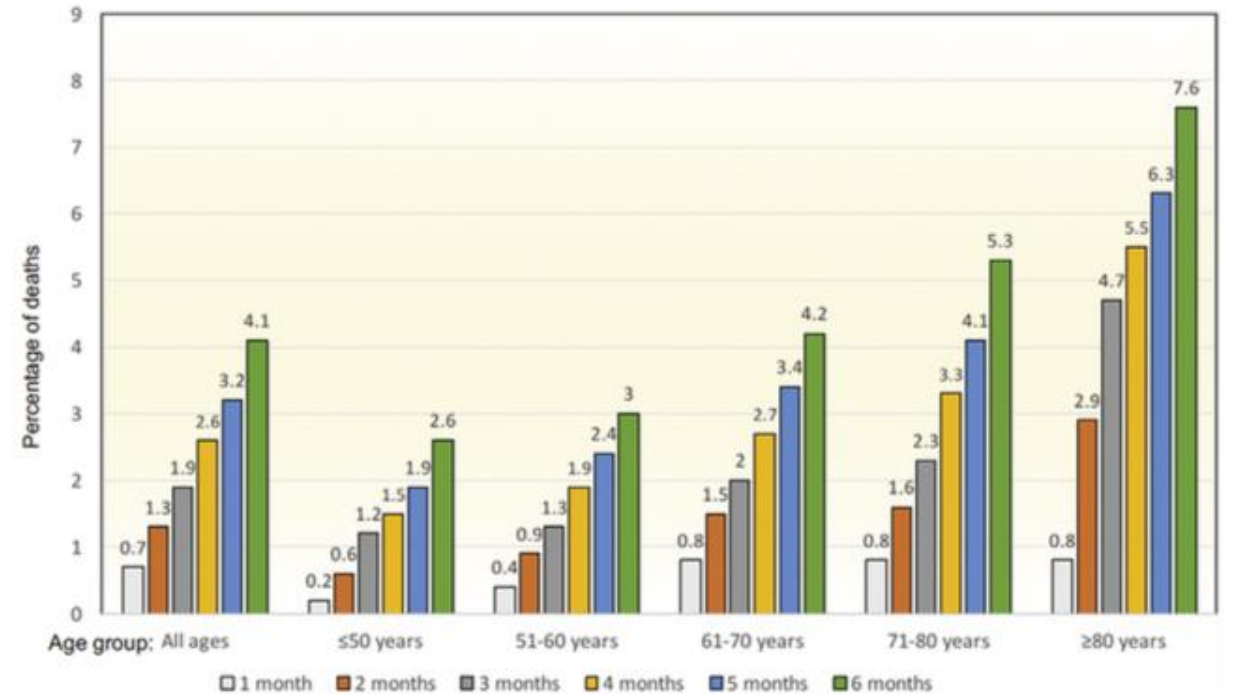


Figure 3. Mortality within 6 months according to age group.

Kenmotsu H. JCO, 2020

Morgensztern D. JTO, 2018

**Traitement Péri-opératoire :
Immunothérapie**

**Traitement Péri-opératoire :
Thérapie ciblée**

Essai ADAURA

Adult patients with completely resected stage* IB, II, IIIA EGFRm NSCLC, with or without adjuvant chemotherapy

Key eligibility criteria:
WHO performance status 0 / 1
Confirmed primary, non-squamous, non-metastatic NSCLC
MRI or CT scan of the brain prior to surgery or randomization
Prior, post, or planned radiotherapy was not allowed
Complete resection with negative margins (open surgery or VATS allowed; wedge resection or segmentectomy not allowed)†
Max. interval between surgery and randomization 10 / 26 weeks without / with adjuvant chemotherapy
Major surgery within 4 weeks of the first dose of study drug was not allowed

Stratification by:
stage (IB vs II vs IIIA)
EGFRm (Ex19del vs L858R)‡
race (Asian vs non-Asian)

Osimertinib
80 mg,
once
daily

Randomization 1:1
(N=682)

Placebo,
once
daily

3-yr treatment
until
recurrence /
treatment
completion /
discontinuation
§

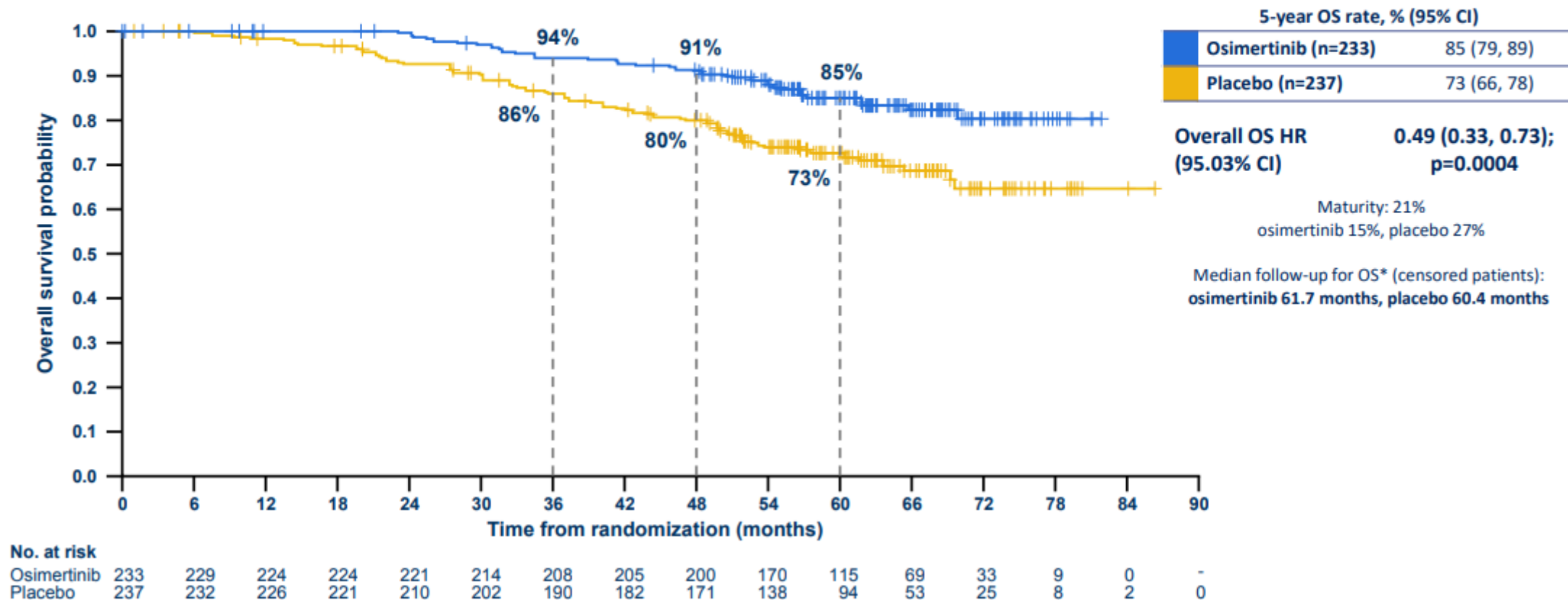
Primary endpoint: investigator-assessed DFS in stage II / IIIA (designed for superiority under assumed DFS HR 0.70)

Secondary endpoints:
DFS in the overall population**
DFS at 2, 3, 4, and 5 yr
OS
Safety
HRQoL

Pre-specified exploratory endpoint:
assessment of site(s) of recurrence, including CNS

Overall survival: patients with stage II / IIIA disease

- Adjuvant osimertinib demonstrated a statistically and clinically significant improvement in OS vs placebo in the primary population of stage II–IIIA disease



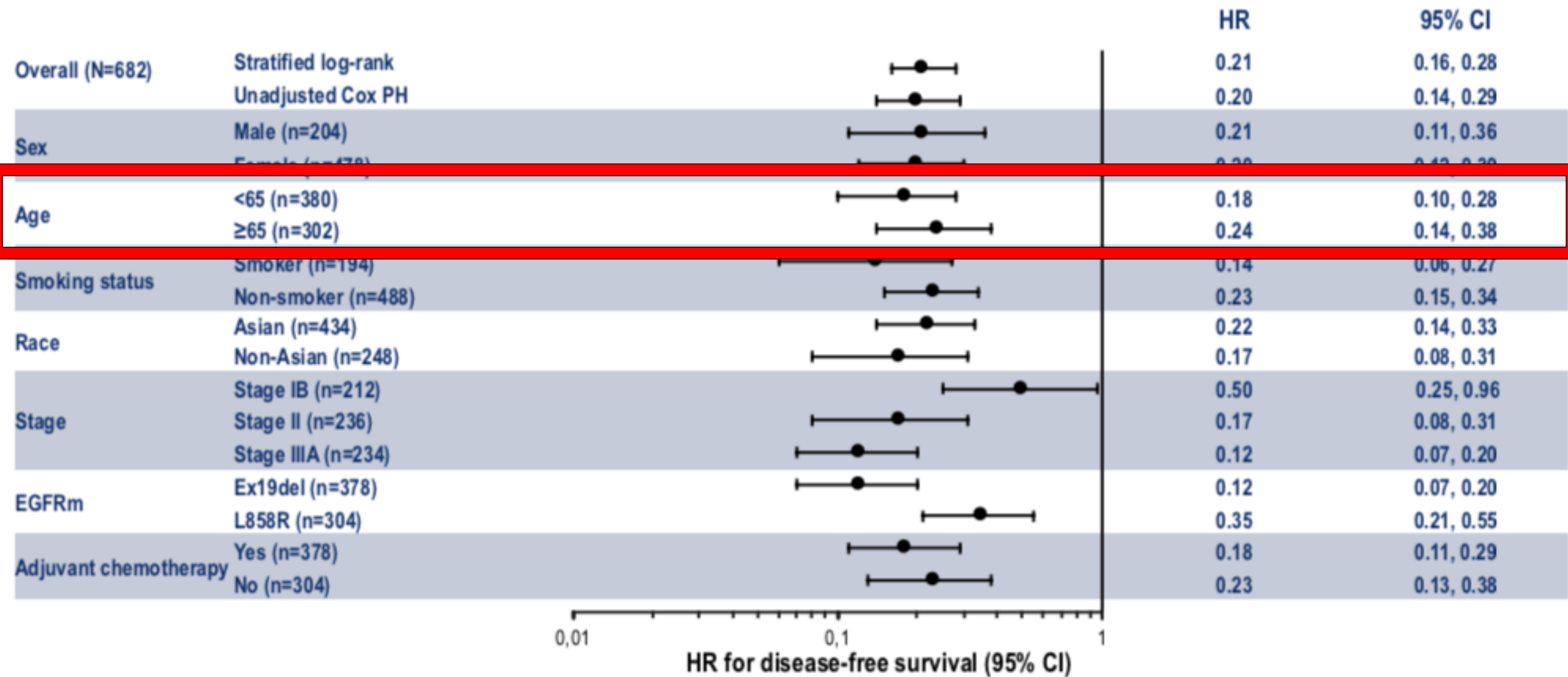
Essai ADAURA

Caractéristiques des patients

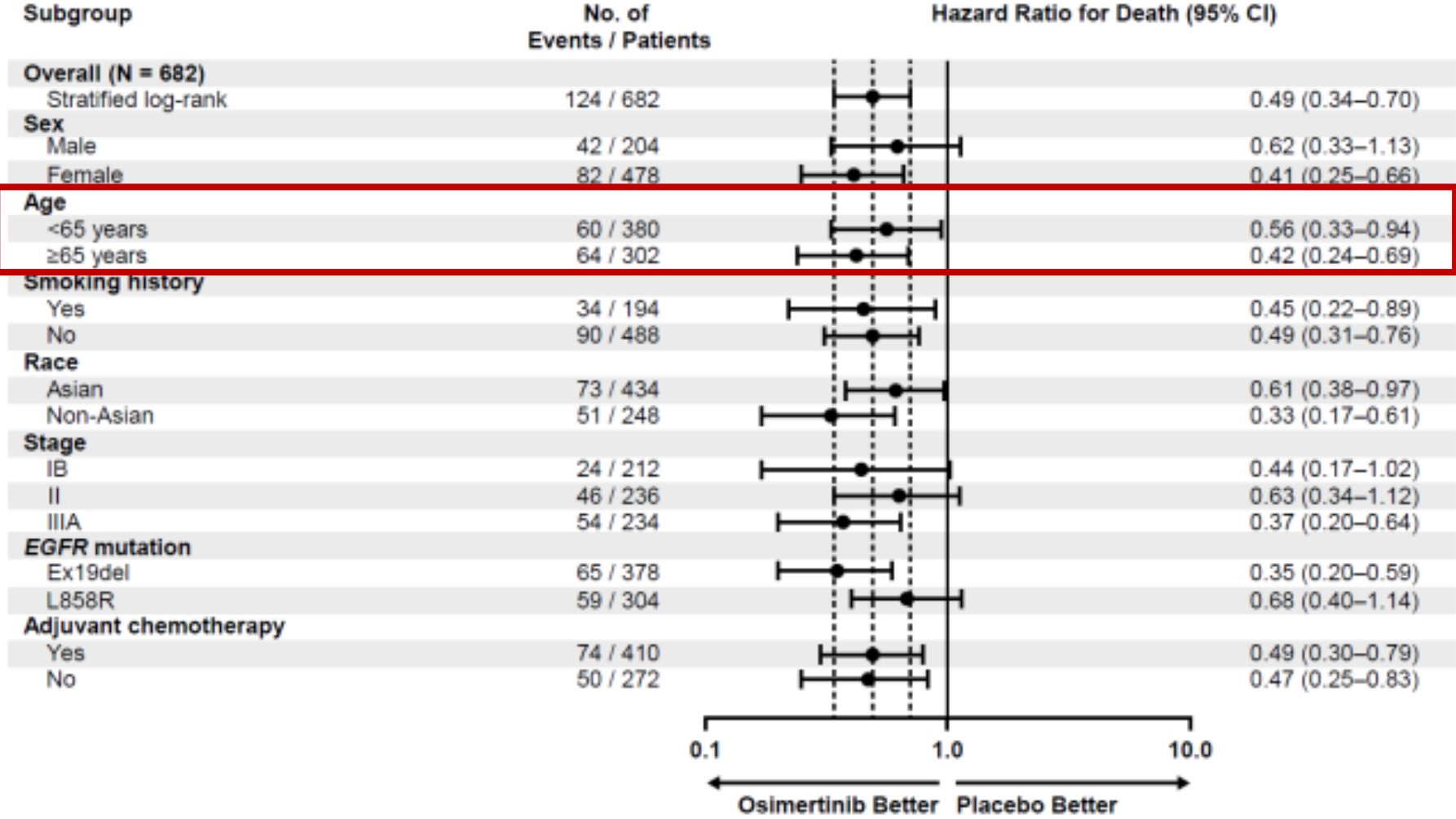
Characteristic, %	Osimertinib (n=339)	Placebo (n=343)
Sex: male / female	32 / 68	28 / 72
Age, median (range), years	64 (30–86)	62 (31–82)
Smoking status: smoker* / non-smoker	32 / 68	25 / 75
Race: Asian / non-Asian	64 / 36	64 / 36
WHO performance status: 0 / 1	64 / 36	64 / 36
AJCC staging at diagnosis (7 th edition): IB / II / IIIA	31 / 35 / 34	31 / 34 / 35
Histology: adenocarcinoma / other†	95 / 5	96 / 4
EGFR mutation at randomization‡: Ex19del / L858R	55 / 45	56 / 44
Adjuvant chemotherapy: yes / no	55 / 45	56 / 44

Essai ADAURA

Analyses en sous-groupes

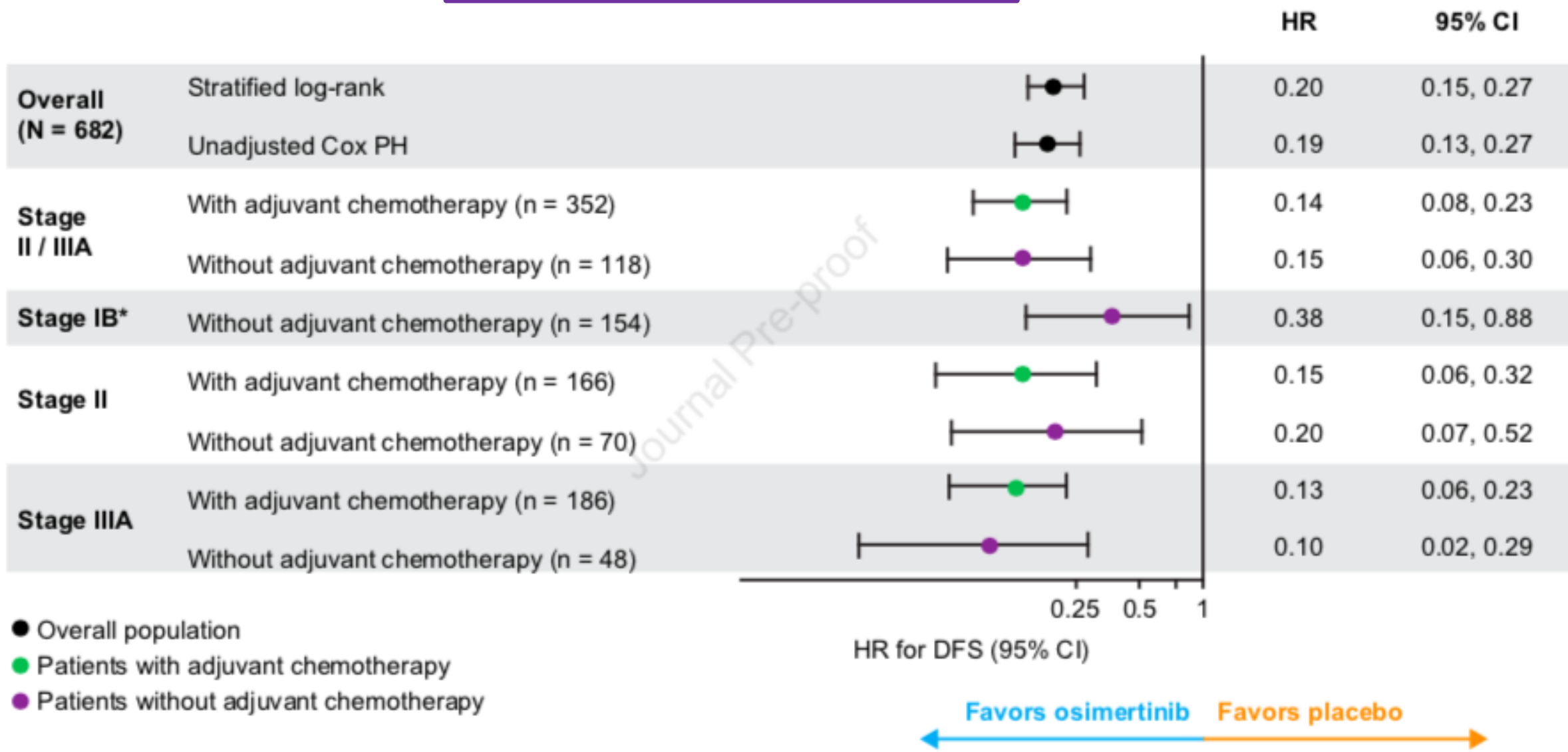


Essai ADAURA



Tsuboi M, et al. NEJM, 2023

Essai ADAURA



En Pratique

Tout patient avec CBNPC de stade IB – IIIA (TNM8), biologie moléculaire pour mutation EGFR, recherche ALK

Analyse pièce opératoire, tolérance: IO adjuvante?

En Pratique

Tout patient avec CBNPC de stade IB – IIIA, biologie moléculaire pour mutation EGFR, recherche ALK



Discussion RCP: résécabilité, opérabilité

Analyse pièce opératoire, tolérance: IO adjuvante?

En Pratique

Tout patient avec CBNPC de stade IB – IIIA, biologie moléculaire pour mutation EGFR, recherche ALK

Discussion RCP: résecabilité, opérabilité

Si EGFR - ou ALK - :
CT-IO néo-adjuvant si critères AP
(T >ou= 5cm ; N+)

Chirurgie

Analyse pièce opératoire, tolérance: IO adjuvante?

Si EGFR + ou ALK +: Chirurgie

Thérapie ciblée adjuvante si EGFR

En Pratique



**Merci pour votre
attention**

