

CBNPC;

1- IMMUNOTHERAPIE en NEO adjuvant:

Essai IONESCO :

intérêt du durvalumab (anti PDL1) en néo-adjuvant chez stades IB (>4cm) à IIIA non N2 opérables.
=> L'essai a malheureusement été arrêté pour excès de décès post opératoires, alors qu'en termes d'efficacité, 3 injections espacées chacune de 2 semaines permettaient d'obtenir des résultats dans la lignée de ce qui a déjà été publié.

Essai PRINCEPS :

phase 2 évaluant une seule injection d'atezolizumab en néo adjuvant, Benjamin Besse présente une phase 2 évaluant une seule injection d'atezolizumab en néo adjuvant, lui aussi arrêté après la moitié des patients mais pour la raison inverse. Cet essai évaluait la tolérance et la faisabilité de la chirurgie et aucun événement n'étant à déplorer après les 30 premiers patients, les inclusions ont été arrêtées. A suivre.

COMMENTAIRES de l'immunothérapie en néo adjuvant (Pr Mennecier):

L'utilisation de l'immunothérapie donnée en pré opératoire semble pourtant promise à un bel avenir, notamment en association avec la chimiothérapie. Elle semble plus intéressante qu'en adjuvant, à en croire les modèles murins qui tendent à montrer que les inhibiteurs de point de contrôle sont plus efficaces quand la tumeur est encore en place, lorsque l'hétérogénéité tumorale n'est pas trop importante et lorsque le système immunitaire est performant. Son utilisation probable à court terme imposera un certain apprentissage, de la part des chirurgiens bien sûr qui interviennent en tissus remaniés, mais également de la part des cliniciens qui devront composer avec des *flare* ganglionnaires qui ne devront pas faire croire à tort à un *up staging* et faire contre indiquer le patient pour la chirurgie.

2 - osimertinib en adjuvant post chir des IB- IIIA EGFR+

ESSAI ADAURA : moins de rechutes cérébrales en situation adjuvante sous osimertinib

Pour rappel, l'étude ADAURA présentée à l'ASCO 2020 est un essai de phase III randomisé, contrôlé, international, évaluant l'efficacité de l'osimertinib (80mg/jr pendant 3 ans) contre placebo, pour les cancers bronchique opérés de stade IB à IIIA (selon la TNM 7ème édition) et porteurs d'une altération EGFR classique (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R). Cet étude est positive sur son critère de jugement principal qui était la SSR chez les patients de stades II et IIIA, avec un bénéfice majeur de l'osimertinib en comparaison au placebo (HR = 0,17 ; IC95% [0,12-0,23], p<0,0001).

Une rechute de la maladie a été observée pour 11% des patients dans le groupe osimertinib contre 46% dans le groupe placebo. Les rechutes étaient majoritairement locorégionales (62% des cas) dans le groupe osimertinib contrairement au groupe placebo ou les rechutes étaient surtout à distance (61%).

Concernant le risque de rechute cérébrale, l'utilisation de l'osimertinib en situation adjuvante a réduit ce risque de manière très importante : HR =0,18 (IC 95% [0,10-0,33] ; p < 0.0001). La probabilité de récurrence cérébrale à 18 mois était inférieure à 1% dans le groupe osimertinib contre 9% dans le groupe placebo. Cependant, Il est important de souligner que l'imagerie cérébrale n'était obligatoire au cours du suivi et que la maturité des données est seulement de 7%.

Au final, ces données confortent le bénéfice substantiel de l'osimertinib en situation adjuvante pour les stades IB à IIIA opérés avec mutation EGFR classique, notamment en prévenant le risque de récurrence cérébrale, cruciale dans cette population.

Cela dit, de nombreuses questions restent en suspens : le *staging* initial était-il comparable dans les deux groupes, notamment le recours à l'IRM cérébral ? Quel sera la proportion de *cross-over* ? Pourquoi trois ans de thérapie ciblée ? Quel profil moléculaire de résistance à la progression sous osimertinib ? Quid d'une détection de la maladie résiduelle pour mieux sélectionner les patients ? Enfin, on rappellera avant de tirer des conclusions hâtives que les données de survie globale sont loin d'être matures (et elles ne le seront pas avant plusieurs années...).

CPC

1- Ipilimumab+Nivolumab en consolidation après RT/CT dans les CPC localisés : des résultats pour l'instant pas très STIMULants...

Les essais concernant l'immunothérapie dans les cancers à petites cellules ont connu des fortunes diverses selon que les molécules étaient utilisées seules ou en association, en deuxième ligne ou en maintenance, dans des formes localisées ou disséminées. Cette difficulté à véritablement trouver la meilleure place a semble t il été réglée dans les cancers métastatiques où tous les essais conduits en première ligne associant immunothérapie et chimiothérapie vont dans le même sens. Dans les formes localisées, la problématique est différente.

L'essai ETOP/IFCT 4-12 STIMULI a été présenté en communication orale par Solange Peter et, (après un suivi médian de 22.7 mois), les résultats ne sont pas très séduisants. L'essai est négatif sur son critère principal. Les courbes de survie sans progression se croisent d'innombrables fois, le HR étant à 1.02 (95 CI : 0.66-1.58 ; p=0.93).

Pour mémoire, il s'agit d'un essai évaluant, après RT/CT soit en mono soit en bifractionné, en l'absence de progression, soit une consolidation par Nivolumab et Ipilimumab 4 cycles puis Nivolumab seul, soit une simple observation (cf. design). Les patients étaient randomisés en 1 :1 et stratifiés sur le type de radiothérapie administrée et la réalisation ou non d'un PET scanner initial. L'objectif principal était la survie sans progression. La France a largement participé, en étant le premier pays recruteur avec 35% des inclusions. Cet essai s'est arrêté précocement pour « raisons administratives » après l'inclusion de 153 patients sur les 222 planifiés au départ.