



COMPTES-RENDUS DE WEB'RCP

19.03.2009

La démarche et les CR des Web-RCP sont conformes aux critères des Staff-EPP de la Haute Autorité de Santé

COORDINATEUR

- Dr. JM Vernejoux (Pneumologie, Bordeaux)

INTERVENANTS

- **France**
 - Dr. T. Germain (Interne, CH Chalon-sur-Saône).
 - Dr. J. Mathiaux (Pneumologie, Institut Bergonié, Bordeaux)
 - Pr. A. Taytard (Pneumologie, CHU Bordeaux)
 - Dr. JL. Touboul (Pneumologie, CH Chalon-sur-Saône)
- **Maroc**
 - Pr. A. Bakhatar (Pneumologie, CHU Casablanca)
 - Dr. S. Boubia (Chirurgie Thoracique, CHU Casablanca)

SOMMAIRE / ACTIVITES

- **Cas clinique CH Chalon-sur-Saône** p. 2
- **Article commenté** p. 5
 - Reck M et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabin with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.

ORGANISATEUR / EDITEUR

- **Agence GERI-Communication**
 - 4 Voie Romaine - Bât. G
 - 33610 Canéjan
 - 05 57 96 45 45
 - <http://www.geri-communication.com>

PARTENAIRES



PRESENTATION CH CHALON-SUR-SAONE

Animateur

- Dr. T. Germain (Interne).
- Dr. J.L. Touboul (Pneumologie).

Identification du patient

HER. P., 60 ans, sexe masculin.

Clinique générale

- OMS (score d'autonomie) : 0/4.
- Poids : 70 kg ; stable ; taille : 1,61 m.
- Circonstances de découverte : asymptomatique.
- Antécédents / Co-morbidité : canal lombaire étroit (2003), HTA.

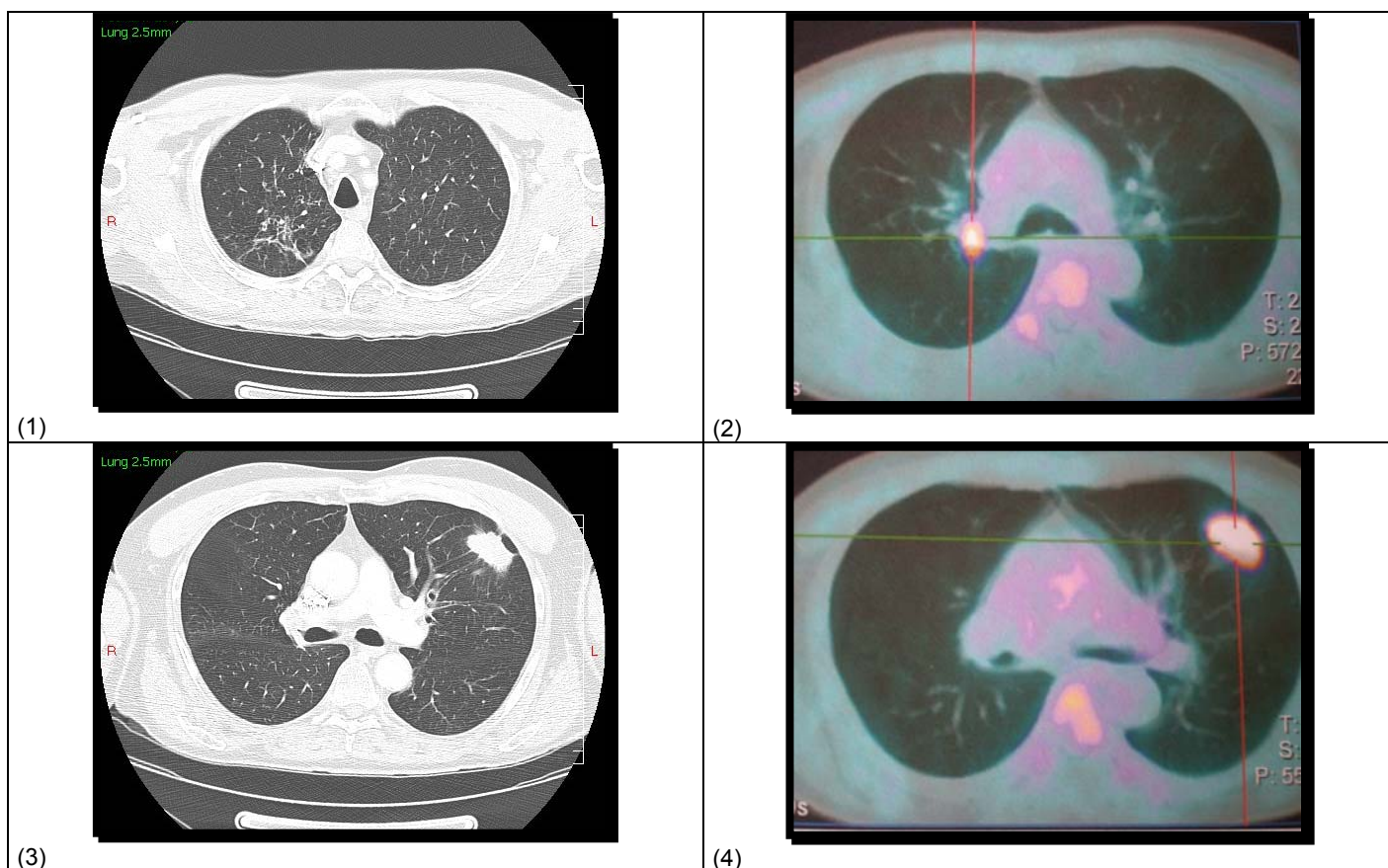
Motif de la réunion

Avis diagnostique et thérapeutique.

- Statut thérapeutique : non traité antérieurement.
- Traitement déjà réalisé : aucun.
- Rechute : non.
- Tabac : 46 années tabac ; non sevré.
- Environnement : probable exposition à l'amiante.

Tumeur

- Siège de la tumeur : poumon.



- Radiographie thoracique : infiltrat apical droit et opacité suspecte axillaire gauche.
- TDM thorax :
 - Nodule tissulaire, spiculé, du LSG mesuré à 21.8 mm x 41 mm.
 - Opacités réticulo-nodulaires du LSD associées à quelques bronchectasies.
 - Ganglion centimétrique de la fenêtre aorto-pulmonaire.
- TDM abdominal : RAS.
- TDM cérébral : RAS.
- Fibroscopie bronchique :
 - RAS à gauche.
 - Tumeur bourgeonnante obstruant partiellement l'entrée de la LS Droite :
 - biopsie : carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant.
- Bilan cardio-vasculaire : normal.

- EFR : trouble ventilatoire obstructif sévère : VEMS à 1,47 l soit 54% de la théorique, Tiffeneau à 48%, VR 173% et rapport VR/CPT 56%.
- PaO₂ = 61 mmHg , PaCO₂ = 37 mmHg, SaO₂ = 93%.
- TEP : deux lésions hypermétaboliques : intra pulmonaire gauche (SUV 8) et trachéo bronchique droite (SUV 4,8). Pas d'hypermétabolisme médiastinal.

Question posée : proposition de stratégies diagnostique et thérapeutique ?

Réponse - RCP Originelle (Dr. T. Germain, Dr. JL. Touboul)

- Ponction sous scanner lobaire supérieure gauche ou Wedge lobaire supérieur gauche si ponction négative.
- Si même histologie, cancer stade 4 :
 - wedge à gauche puis lobectomie supérieure droite.
- Si histologie différente, cancers synchrones :
 - discuter une lobectomie supérieure gauche puis supérieure droite.

Réponse - Web'RCP

Casablanca

- Ponction sous scanner lobaire supérieure gauche :
 - Si positive, chirurgie bilatérale à 3 semaines d'intervalle avec lobectomie supérieure droite + wedge à gauche.
 - Si négative, wedge à gauche et lobectomie supérieure droite.
- Rationnel de la démarche : lésion lobaire supérieure droite non radiovisible ⇒ inaccessible à une radiothérapie ⇒ nécessité d'un geste chirurgical dans un projet curateur chez un patient avec comorbidité respiratoire.

Bordeaux

- Possibilité de 2 cancers synchrones sans adénomégalie médiastinale ⇒ projet curateur chirurgical (double lobectomie) sauf contre-indication respiratoire
- Ponction sous scanner lobaire supérieure gauche si patient inopérable pour des raisons médicales
- Alternatives thérapeutiques si facteur respiratoire limitant : place de la radiothérapie conformationnelle (définition du volume tumoral en TEP) ?
Indications de curithérapie endobronchique LSD ou de radiofréquence de la lésion LSG non retenues du fait du volume de ces 2 lésions.

Mots-clés

CNPC, Chirurgie, TEP.

Éléments de discussion

Le texte en « [bleu souligné](#) » identifie des liens hypertextes.

- Intérêt de la chirurgie dans les cancers bronchiques synchrones non à petites cellules
 - [Rea F](#) et al. Surgical results for multiple primary lung cancers. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:489-95.
 - [Chang YL](#) et al. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:630-7.
 - [De Leyn P](#) et al. Survival after resection of synchronous bilateral lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1215-22.
 - [Aguiló R](#) et al. Multiple independent primary cancers do not adversely affect survival of the lung cancer patient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1075-80.

- Radiothérapie et CNPC inopérable pour raison médicale.
 - [Rowell NP](#) et al. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001;56:628-38.
 - [Morita K](#) et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol* 1997;42:31-6.

- Place de l'ablation par radio-fréquence des tumeurs pulmonaires
 - [De Baere T](#) et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 2006;240:587-596.
 - [Lanuti M](#) et al. Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:160-6.

COMMENTAIRE D'ARTICLE

Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.

Objectif

Evaluer l'intérêt du bévacizumab (B) à 2 niveaux de doses versus placebo (P) en association avec cisplatine – gemcitabine (CDDP-G) en première ligne de cancer bronchique non à petites cellules (CNPC).
Objectif principal : survie sans progression hors stratification.
Objectifs secondaires : réponse, durée de la réponse, et survie globale.

Méthode

Etude de phase III multicentrique.

Critères d'inclusion : âge : 18 ans ou plus ; CNPC non épidermoïde stade IIIB–IV cyto ou histologiquement prouvé jamais traité ou rechute après chirurgie ; PS : 0-1 ; biologie adéquate.

Critères de non-inclusion : métastases cérébrales, antécédent d'hémoptysie, de saignement ou de thrombose, traitement anticoagulant ou anti-agrégant en cours à l'inclusion, tumeur à proximité des gros vaisseaux, HTA non contrôlée, ulcère non contrôlé.

Randomisation centralisée en 4 bras en double aveugle pour le produit mais pas pour le dosage :

- 2 bras (CDDP – G) avec P (7.5 mg/kg ou 15 mg/kg) : CDDP 80 mg/m² J1 + G 1250 mg/m² J1-8 ;
intercure : 3 semaines ; maximum : 6 cycles ;

- 2 bras (CDDP – G) identiques aux précédents mais avec B (7.5 mg/kg ou 15 mg/kg) ;

Critères de randomisation : région, stade IIIB vs IV vs rechute, PS 0 vs 1, sexe.

Pas de cross over de P vers B. Possibilité de poursuivre B ou P en maintenance après 6 cycles en cas de réponse ou de stabilité, jusqu'à progression.

Evaluation : tous les 3 cycles (9 semaines) durant l'étude.

Analyse statistique : en intention de traiter ; changement d'objectif principal après publication de l'article de Sandler (la survie globale est remplacée par la survie sans progression) ; changement de design de l'étude qui passe de 4 bras à 3 bras (B 7.5 mg/kg vs B 15 mg/kg vs P) ; calcul de la taille de l'échantillon fait pour mettre en évidence une différence de SSP et de survie globale mais analyse effectuée après l'obtention du nombre de décès pour la SSP seulement

Résultats

1043 patients (327 CDDP-G + P ; 330 CDDP-G + B 7.5 mg/kg ; 329 CDDP-G + B 15 mg/kg) inclus entre février 2005 et août 2006 dans 150 centres de 20 pays ; âge médian : 58 ans (29% de 65 ans et plus), hommes : 63%, stade IV : 77%, rechute : 7% ; PS1 = 60% ; diagnostic histologique : 70% ; ADK : 83% et grandes cellules : 10%.

Nombre médian de cycle : 5 ; 42% des patients en maintenance avec B entre 7 et 10 cycles.

Amélioration de la survie sans progression dans les bras B vs P : HR = 0,75 (p = 0,003) correspondant à une médiane de 6,7 mois dans le bras B contre 6,1 mois dans le bras P.

Augmentation du taux de RO : P : 20,1%, B 7,5 = 34,1% (p < 0,0001), B 15 = 30,4% (p = 0,0023).

Augmentation de la durée de réponse P : 4,1 mois, B 7,5 et B 15 : 6,1 mois.

Survie globale non analysée car suivi insuffisant.

Tolérance : 75% des patients avec au moins un EIG de grade ≥ 3 quel que soit le bras ; taux d'arrêt de traitement pour toxicité (P/B 7,5/B15) : 23/26/30%

HR pour la survie sans progression selon le sous-groupe en faveur de B :

- quel que soit le dosage : adénocarcinome, stade IIIB, ancien fumeur, amaigrissement $\leq 5\%$,
- B 7,5 seulement : sexe masculin, caucasien,
- B 15 seulement : sexe féminin.

Conclusion

L'association de B (7,5 ou 15 mg/kg) à une chimiothérapie par CDDP–G améliore significativement la survie sans progression et le taux de réponse objective. B en association avec une chimiothérapie à base de sel de platine apporte un bénéfice clinique pour les patients avec un CNPC avancé non-épidermoïde éligible pour le B.

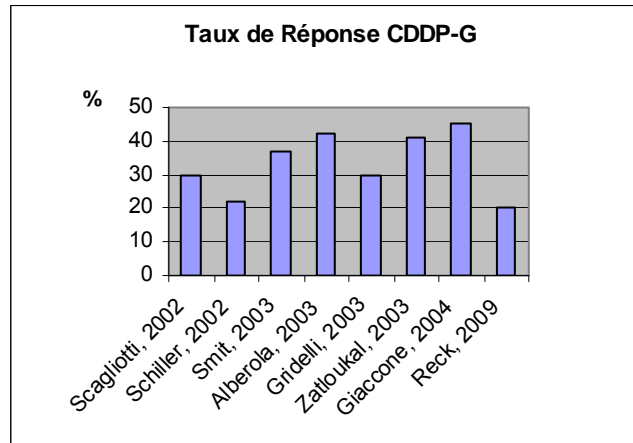
NDLR

Validité interne

- Nécessité d'une lésion mesurable non précisée → facteur limitant l'évaluation de la réponse et de la survie sans progression ?

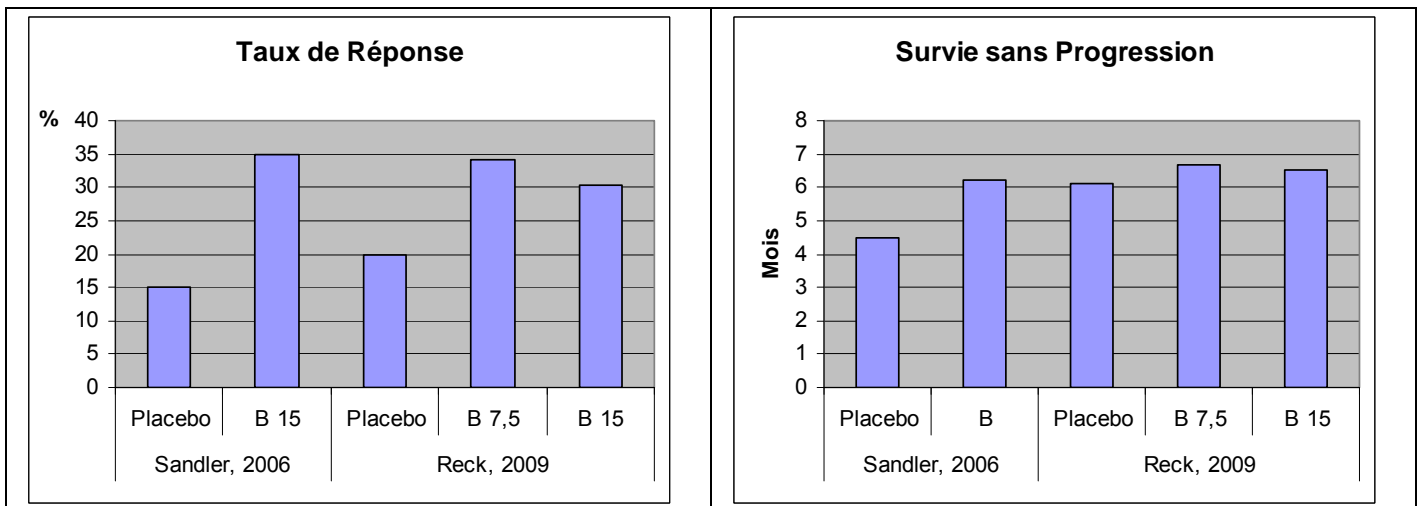
Validité externe

- Taux de réponse du bras CDDP-G + placebo : le plus bas constaté parmi les publications ; taux de réponse du bras CDDP+B (7,5 ou 15) inférieur au taux de réponse obtenu dans des phases 3 antérieures avec CDDP-G seul (cf. figure ci-dessous).



- Discordance des résultats de l'analyse en sous-groupe des HR de décès avec l'étude de Sandler A. (N Engl J Med, 2006) laquelle montre une diminution du risque de décès en particulier dans le sous-groupe « sexe masculin » alors que l'étude de Reck montre pour la même dose de B 15, une diminution du risque de décès dans le sous-groupe « sexe féminin ».

- Taux de réponse et survie sans progression comparables pour les bras expérimentaux avec l'étude de Sandler A. mais différentiel de survie sans progression surprenant entre les bras placebo : biais d'analyse de la réponse radiologique ?



Pertinence clinique

- Toxicité contrôlée par la sélection des patients ⇨ applicabilité en pratique quotidienne ?