

Caractéristiques cliniques des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé avec réarrangement de *ALK* et *LONGs* répondeurs au **CRIZOTINIB**

Etude **CRIZOLONG GFPC 05-19**

Dhamelincourt E.¹, Rousseau Bussac G.², Doubre H.³, Decroisette C.⁴, Fournel P.⁵, Demontrond P.⁶, Le Garff G.⁷, Falchero L.⁸, Huchot E.⁹, Vieillot S.¹⁰, Corre R.¹¹, Kazulinski L.¹² ; Bizieux A.¹³, Bigay Gamé L.¹⁴, Morel H.¹⁵, Molinier O.¹⁶, Dujon C.¹⁷, Lamy R.¹⁸, Renault A.¹⁹, Roa M.²⁰, Spaeth D.²¹, Urban T.²², Chouaid C.², Descourt R.¹, Guisier F.²

¹Institut de cancérologie, Hôpital Morvan, Brest, France ; ²Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France ; ³Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, France ; ⁴Pneumologie, CH, Annecy, France ; ⁵Oncologie, CHU, Saint-Etienne, France ; ⁶Pneumologie, Centre Baclesse, Caen, France ; ⁷Pneumologie, CH, Saint Briec, France ; ⁸Pneumologie, CH, Villefranche Sur Saône, France ; ⁹Pneumologie, CHU, Saint Pierre La Réunion, France ; ¹⁰Oncologie, Centre Catalan d'Oncologie, Perpignan, France ; ¹¹Pneumologie, CH, Quimper, France ; ¹²Oncologie, CH, Cherbourg-en-Cotentin, France ; ¹³Pneumologie, CH, La Roche -sur-Yon, France ; ¹⁴Pneumologie, CHU, Toulouse, France ; ¹⁵Pneumologie, CH, Orléans, France ; ¹⁶Pneumologie, CHU, Le Mans, France ; ¹⁷Pneumologie, CH, Versailles, France ; ¹⁸Oncologie, CH, Lorient, France ; ¹⁹Pneumologie, CH, Pau, France ; ²⁰Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal, Fréjus, France ; ²¹Oncologie, Polyclinique de Gentilly, Nancy, France ; ²²Pneumologie, CHU, Angers, France ; ²³Oncologie thoracique, CHU, Rouen, France

INTRODUCTION

- Le traitement de choix en 1^{ère} ligne thérapeutique dans le cadre de la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé avec réarrangement *ALK* repose sur les inhibiteurs de *ALK* (iALK) de 2nde et 3^{ème} génération.
- Néanmoins, il existe dans la pratique clinique et dans la littérature scientifique des patients qui bénéficient d'une réponse prolongée au crizotinib, iALK de 1^{ère} génération, avec des survies sans progression (SSP) supérieures à 4 ans.
- Peu de données sont disponibles afin d'expliquer cette variabilité de durée de réponse au crizotinib.
- L'objectif de **CRIZOLONG** est d'analyser les caractéristiques cliniques et moléculaires des patients atteints d'un CBNPC métastatique *ALK* remanié, considérés comme longs répondeurs au crizotinib.

METHODES

- CRIZOLONG** est une étude nationale, multicentrique, rétrospective, non interventionnelle et de « vraie vie ».
- Les patients longs répondeurs ont été définis par une durée de traitement (DDT) supérieure à 150% de la SSP obtenue dans les essais cliniques princeps, soit supérieure à 18 mois en première ligne (L1) et 10 mois en seconde ligne ou plus (≥ L2).
- Le critère de jugement principal, évalué localement, est la médiane de DDT (mDDT) dans l'ensemble de la cohorte.
- Nous présentons les résultats concernant les données cliniques. L'analyse moléculaire fera l'objet d'un complément.

RESULTATS

- Les données de 85 patients identifiés comme « longs répondeurs » au sein de 23 centres du GFPC et traités par crizotinib entre le 24/10/2011 et le 02/10/2018 ont été recueillies. Trente-deux (37,6%) patients ont reçu du crizotinib en L1 et 53 (62,4%) en ≥ L2.

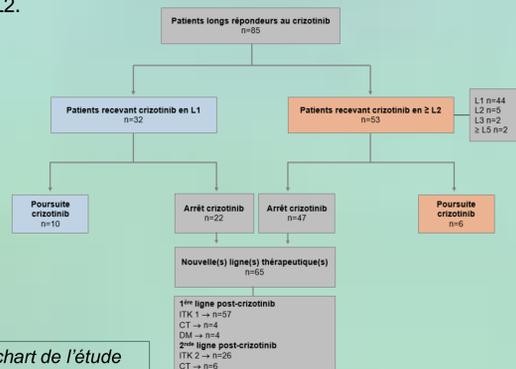


Figure 1 : Flowchart de l'étude

Caractéristiques	Nombre de patients (n = 85) n (%)	Caractéristiques	Nombre de patients (n = 85) n (%)
Crizotinib reçu en 1 ^{ère} ligne	32 (37,6)	Nombre de sites métastatiques au diagnostic	1
Crizotinib reçu en 2 ^{ème} ligne ou plus	53 (62,4)	Nombre médian	36 (42,4)
Age médian en années (min – max)	59 (23-81)	1	18 (21,2)
Sexe		2	6 (7,1)
Masculin	45 (52,9)	3	9 (10,6)
Féminin	40 (47,1)	> 3	16 (18,8)
PS		Non précisé	19 (22,4)
0	46 (54,1)	Sites métastatiques	1 (1,2)
1	27 (31,8)	SNC	26 (30,6)
2 et plus	5 (5,9)	Méningite carcinomateuse	14 (16,5)
Non précisé	7 (8,3)	Os	23 (27,1)
Tabagisme		Poumon	11 (12,9)
Non-fumeur	53 (62,4)	Plevre	9 (10,6)
Tabagisme ancien	18 (21,2)	Foie	4 (4,7)
Tabagisme actif	10 (11,8)	Adénopathies	10 (11,8)
Non précisé	4 (4,7)	Surrénales	15 (17,6)
Histologie		Autres	10 (11,8)
Adénocarcinome	80 (94,1)	Non précisé	19 (22,4)
Carcinome à grandes cellules	2 (2,4)	Métastases cérébrales	66 (77,6)
Non précisée	3 (3,5)	Oui	19 (22,4)
		Non	66 (77,6)
		Parmi les patients recevant crizotinib en L1	n = 32
		Oui	7 (21,9)
		Non	25 (78,1)
		Parmi les patients recevant crizotinib en ≥L2	n = 53
		Oui	12 (22,6)
		Non	41 (77,4)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et tumorales des patients longs répondeurs

- A la date de point du 20/06/2022, 16 patients toutes lignes confondues, sont toujours sous crizotinib, dont 10 en L1 et 6 en ≥ L2. Vingt-huit patients sont décédés (5 et 23 des sous-groupes traités en « L1 » et en « ≥ L2 » respectivement).
- Pour l'ensemble de la cohorte, la médiane de durée de traitement (mDDT) par crizotinib était de **31,9 mois** (IC 95%, 26,5-41,7) (Figure 2.A). Lorsque le crizotinib était administré en L1, la mDDT était de 43,3 mois (IC 95%, 26,7-56,8) et de 29,6 mois (IC 95% 22,6-35,8) lorsqu'il était reçu en ≥ L2.
- Avec un suivi médian de **73,4 mois**, la médiane de survie globale (mSG) pour l'ensemble de la population était de **120 mois** (IC 95% 90,3-NA) à partir du diagnostic. (Figure 2.B)
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative (p=0,0717) mais une **tendance à l'amélioration de la survie globale chez les patients d'emblée exposés au crizotinib** avec une mSG non atteinte (IC 95% NA-NA) contre 116,2 mois (IC 95% 83,4-NA) chez les patients recevant l'iALK au-delà de la première ligne thérapeutique.
- La présence de métastases cérébrales (MC) au diagnostic n'impactait pas la mDDT sous crizotinib pour les 85 patients (31,4 mois vs 32,9 mois, avec p = 0.5462).

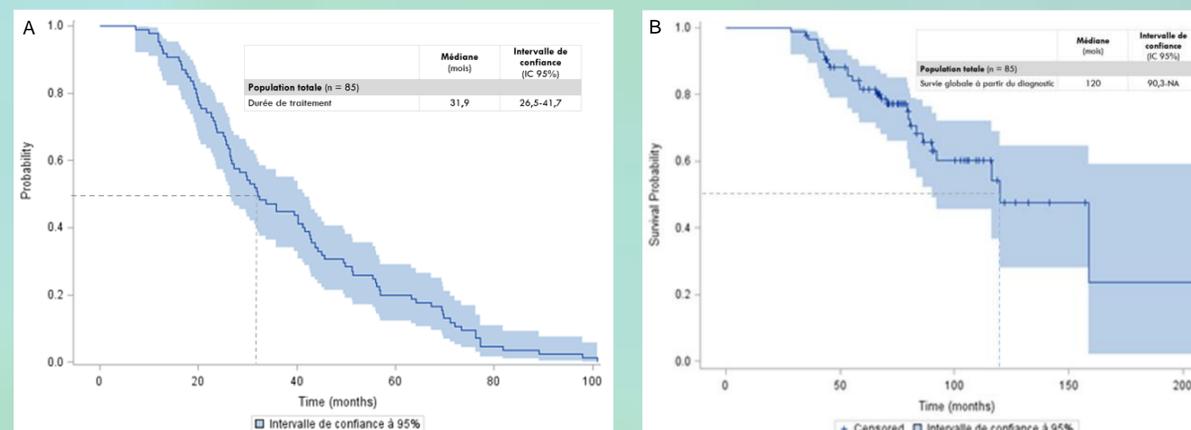
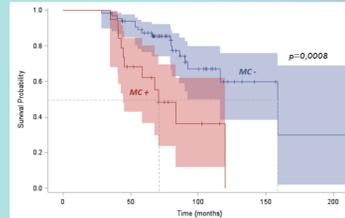


Figure 2 : Médiane de durée de traitement (A) et de survie globale (B) pour l'ensemble de la cohorte

- En revanche, il y avait une **différence significative de SG entre les patients avec MC au diagnostic et ceux indemnes de MC : 70.6 vs 158.6 mois** respectivement (p = 0.0008). (Figure 3)

Figure 3 : Médiane de survie globale selon la présence de métastases cérébrales au diagnostic



- Concernant les modalités de progression :
 - Progression le plus souvent **asymptomatique** (74,1%) et **oligométastatique** (38,4%)
 - Essentiellement **cérébrale** (42,4%)
 - Poursuite du crizotinib à progression chez 38 patients associé à un **traitement local** dans 27,1% des cas
 - Radiothérapie (25,9%)
 - Etage cérébral (16,5%)
- A progression, ces patients restent **sensibles aux iALK de nouvelle génération** :
 - 57 (67,1%) ont eu un iALK en première ligne après crizotinib avec une mDDT de 19,4 mois (IC 95% 14,9-25,6)
 - 26 (30,6%) en seconde ligne post-crizotinib avec une mDDT de 11,1 mois (IC 95% 4,8-17,9).

CONCLUSION & PERSPECTIVES

- Bien que l'étude présente des limites (rétrospective, non comparative, seuil arbitraire pour définir les « longs répondeurs », population très sélectionnée), **CRIZOLONG** confirme l'existence de **survie remarquablement prolongée** sous crizotinib chez des **patients très sélectionnés** sur le plan clinique permettant d'envisager encore le crizotinib comme une bonne option thérapeutique pour certains patients.
- Il est nécessaire de **déterminer le profil moléculaire** de ces patients afin de poursuivre le démantèlement moléculaire des cancers thoraciques avec la **définition de sous-groupes de patients au sein d'une même addiction oncogénique**, pour d'éventuelles implications pronostiques et thérapeutiques.

❖ Patient très sélectionné

- Très bon état général
- Peu ou pas symptomatique
- Maladie initiale mono-métastatique
- Moins de métastase cérébrale
- Evolution selon un mode oligo-progressif et cérébral

- mDDT de **31,9 mois**
- mSG de **120 mois**

❖ Donnée(s) moléculaire(s) ???

- Nos données cliniques et moléculaires, qui vont suivre, seront à confronter aux données clinico-biologiques de **EXPLORE-ALK** (GFPC 03-19) pour obtenir l'ensemble des profils cliniques et moléculaires dans ce vaste arsenal thérapeutique anti-ALK à l'ère de la médecine de précision.