HAL
open science

Survie des cancers du poumon non à petites cellules stade III selon la strategie thérapeutique : importance de la réunion de concertation pluri disciplinaire à l'ère de l'immunothérapie

Justin Bénet

To cite this version:

Justin Bénet. Survie des cancers du poumon non à petites cellules stade III selon la strategie thérapeutique : importance de la réunion de concertation pluri disciplinaire à l'ère de l'immunothérapie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02955565

HAL Id: dumas-02955565

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02955565

Submitted on 2 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

SURVIE DES CANCERS DU POUMON NON A PETITES CELLULES STADE III SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : IMPORTANCE DE LA REUNION DE CONCERTATION PLURI DISCIPLINAIRE A L'ERE DE L'IMMUNOTHERAPIE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

BÉNET JUSTIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 25/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Denis Moro-Sibilot

Membres :

M. le Docteur Matteo Giaj-Levra (Directeur de thèse)

Mme le Docteur Anne-Claire Toffart

M. le Professeur Pierre-Yves Brichon

Mme le Docteur Julie Villa

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mes maîtres et membres du jury :

- Mr le Professeur Moro-Sibilot D, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance. Merci de m'avoir soutenu et accompagné dans tous mes projets. Je suis heureux de pouvoir travailler avec vous prochainement.

- Mr le Professeur Brichon P.Y, merci d'avoir accepté de juger mon travail. C'est un plaisir de pouvoir profiter de votre expertise lors de cette occasion.

- Mr le Docteur Giaj-levra M, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir dispensé de tes bons conseils tout au long de ce travail. Travailler avec toi a été un plaisir et un honneur. Je suis ravi de pouvoir continuer notre collaboration dans les années à venir.

- Mme le Docteur Toffart A.C, merci pour ta disponibilité et tes conseils toujours très avisés pendant toutes mes années d'internat. Tu as toujours fait preuve de gentillesse et de bienveillance à mon égard. Il me tarde de pouvoir travailler de nouveau avec toi.

- Mme le Docteur Villa J, je suis honoré de votre présence au sein du jury. C'est un plaisir de participer aux RCP avec vous et de profiter de votre savoir. Merci pour votre bienveillance.

A celles et ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

- Au Pr Pison C, pour tout ce que vous m'avez appris durant mon internat, votre gentillesse, votre humanité avec les patients comme avec nous.
- Au Pr Degano B, pour vos enseignements pendant ces deux dernières années. J'ai le plaisir de pouvoir travailler et profiter encore de vos savoirs les prochains mois.
- Au Dr Quetant S, merci beaucoup pour ton expertise dans de biens nombreux domaines, tu as toujours été un exemple pour nombre de mes co-internes et moi.
- Au Dr Saint Raymond.C, pour tes conseils avisés dans les maladies neuro-musculaires et la greffe.
- Au Dr Camarra B, même si tu es parti vers des contrées lointaines, je voulais te remercier pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ta disponibilité.
- Au Dr Hamidfar R, pour ton accessibilité, ta gentillesse et ton franc parler.
- Au Dr Destors M, merci pour ta douceur et ton envie de nous transmettre des choses, je regrette de ne pas avoir pu travailler d'avantages avec toi.
-Au Dr Arbib F, merci pour ta gentillesse et tes précieux conseils en endoscopie
-Au Dr Briault A, pour ton aide précieuse lors des HDJ

Merci à mes assistant.e. s, chefs de clinique, ancien.ne.s co-internes, qui m'ont tellement appris :
- A Léonie, pour m'avoir materné pendant mon premier semestre. Grace à toi mon début d'internat a été plus doux que pour bien d'autres. Je n'oublierais jamais ta gentillesse et ta bienveillance.
- A Jullian, qui a été mon interne et qui est devenu un ami, tu as contribué à mon envie de faire de la pneumologie. Tu m'as appris l'importance de féliciter les gens et l'utilité du management positif.
- A Johanna, travailler avec toi a toujours été un plaisir. Ton sens pratique n'a d'égal que ta bonne humeur et ta bienveillance. Tu sais toute l'admiration que j'ai pour toi. Ta dévotion et ton implication resteras toujours un exemple pour moi.
- A Louis Marie, merci de ta persévérance à vouloir rendre mes courriers de sorties plus lisibles. Blague à part, ta festivité et ton humour nous manquent en congrès de pneumologie.

- A Anne laure, la si bien nommée perle du Liban. Malgré nos caractères bien trempés, ta compagnie, au travail comme en dehors a toujours été des plus agréables. Merci pour tout ce que tu m'as appris en pneumologie et en infectiologie, j'espère que nous aurons encore de nombreuses occasions de travailler ensemble.
- A Marion, petit chat n'est plus mais on va avoir de nombreuses occasions de se voir en dehors et à l'intérieur de l'hôpital car j'ai toujours enorrrrrrrrmément de questions en infectieux. Et puis j'ai déjà tout oublié…
- A Fanny, pour ta gentillesse et ta disponibilité
- A Loïc, le meilleur des meilleurs, que ce soit lors d'une présentation PID au CPLF (toujours la même) ou sur un terrain de soccer. Je me réjouis d'être bientôt ton collègue, à l'hôpital comme sur les terrains.
- A Margaux, tu nous manques beaucoup trop, reviens nous voir à Grenoble !
- A Mickael, pour ta gentillesse à toute épreuve
- A Héloïse, pour ta bonne humeur et ton sourire
- A Thomas, si j'en crois la tasse que tu m'as offert à noël, je préfère me gratter les c… avec du crépi plutôt que dire merci. Tu n'auras donc aucun remerciements……. Je rigole ça va !!! tu as été un exemple pour moi dans de nombreux domaines, surtout quand il s'agit de ne pas se laisser faire au risques de mettre quelques têtes dans le four, la légende dit que Victor n'est pas dégarni par hasard.
- A Victor, qui aurait cru qu'on serait maintenant de si bons amis la première fois ou tu m'as proposé de venir dans ta colloque (tout ça pour gratter l'internat 6 mois de plus). Même si tu as été mon vieux co-interne, tu es surtout devenu mon ami en dehors de l'hôpital. J'espère te compter parmi mes compagnons de fête pendant encore de très nombreuses années (non tu n'es pas si vieux mon boq).
-A Arnaud, j'espère pouvoir te reprendre le flambeau dignement, remplacer le king de l'endoscopie risque de ne pas être facile.
- A Hubert, merci pour ta bonne humeur et ton rire durant toutes ces années d'internat, je suis ravi d'être ton co-assistant pour l'année à venir.
- A Pluche, merci de rire à mes blagues de lourdingue, ce soir c'est grand soir Jullian et toi aurait le droit de me faire le c….hampagne !

A mes Co-internes :

- A Salomé la dernière de mes grandes co-interne, pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ton gout pour l'art et la philosophie. Je suis ravi de te retrouver pour quelques mois.
- A Geoffroy, mon dernier co-interne de promotion, avec qui j'ai tant ris. Je regrette de ne pas avoir pu profiter de toutes tes bêtises durant un semestre complet. Je pourrais décrire tous tes exploits ici mais la majorité les connaissent déjà. Même si tes chemises, sont parfois, comme tes blagues, de mauvais gout, ta bienveillance envers tes plus jeunes collègues et ton envie d'enseigner te porteront loin.
- A Malik, tu nous abandonnés trop tôt pour aller boire du café en Réa, mais tu resteras notre co-interne adoré.
- A ma petite mi… Wassila, merci d'avoir mis des paillettes et du gloss dans ma vie, merci aussi de m'avoir supporté pendant un semestre, et j'espère pour encore longtemps.
- A Giulia, pour ton humour, ton caractère bien trempé et ta motivation sans faille en soirée. Si tu n'y vois pas d'inconvénients, je te laisserais réserver le logement au prochain CPLF !
-A Romain, j'espère pouvoir te dire un jour que c'est mooiiiiiiii ton chef. Ne repars pas trop vite à la réunion, ta bonne humeur et ton esprit détendu sont une vraie bouffée d'air frais.
- A Juliette, pour ta joie de vivre et ta capacité à ne jamais te laisser marcher dessus. A Lucie et Ami-Marie pour votre bonne humeur
- A Marie, Perrine et Cécile, j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble lors des prochains mois, je n'ai entendu que du bien de vous.

A mes autres co-internes

-A Jeremy, grâce à toi mon premier semestre restera toujours un bon souvenir.
-A Nicolas S, merci pour ta gentillesse et ton humour bien plus raffiné que celui de toto.
-A Carla et Olivier pour m'avoir supporté (quasi sans faire la tête) 7 longs mois malgré une promiscuité imposée pour nos locaux (sans fenêtres). Olivier garde ton optimiste et ton idéalisme, Carla gardes ton esprit révolutionnaire qui te vas si bien.
- A Grégoire, j'espère que tu viendras à ma thèse mais bon …. je sais APS !

A toutes les magnifiques personnes que j'ai rencontré pendant mon internat

- A ma babos de Claire, merci d'avoir apporté tant de jovialité et un peu de douceur au milieu des deux bourrins que sont Arnaud et Jeff.
- A tous mes collocs de l'appartement Victor Hugo, j'espère vous revoir très bientôt.
-A mes colloques de Lyon, Audrey pour ton envie inépuisable de sortir, ta patience avec tes gros lourds de colloques que sont Edouard et Adrien. Ce soir c'est enfin l'occasion de sortir ta plus belle danse des crêpes (ou autre au choix). A Doudou pour m'avoir proposé de venir dans la colloc, pour toutes ces courses à pied où j'avais parfois du mal à te suivre. Merci aussi pour ton relooking intense, il reste du travail. A Adrien pour ces faux plans machine à laver ;)
-A tous mes co-internes du CLB

Aux services de Pneumologie et d'Oncologie thoracique.
- A tou.te.s les aides soignant.e.s, pour votre investissement au près des patients et pour votre gentillesse avec moi. A Josy et son chignon magique, à Cindy pour ses spécialités portugaises, à Rebecca pour sa bonne humeur, A toutes les autres.
- A toutes les infirmières du service, c'est un plaisir de pouvoir travailler de nouveaux avec vous, à Camille pour son rire doux et mélodieux, à Marie Audrey pour ne pas faire partie de mon « fan club », à Justine pour avoir quasiment le même prénom que moi, A Aurélie pour être adorable avec moi, A Manu pour nous materner lors de nos premiers stages, A toutes les autres qui m'ont supporté lors de mes premiers mois d'internat quand ma diplomatie égalait celle de Trump.
- Aux infirmières de programmation Christelle et Margaux pour leur dévotion sans faille et leur aide.
- Aux secrétaires, pour votre investissement envers les patients et votre gentillesse.
- A toutes le ASH du service, pour votre sympathie.

Au service d'Infectiologie du CHU de Grenoble
- Au Pr Epaulard pour votre Gentillesse et votre expertise.

- Au Docteurs Pavese, Brion, Blanc, Froidure, Pierre pour vos conseils et vos apprentissages. Ce stage d'Infectieux/COVID s'est passé de la plus belle des manières.
- Aux infirmières de service et de coordination avec qui j'ai apprécié travailler.

Au service d'Oncologie du Ch d'Annecy
- Aux Dr Stefani, Pop et Lopez pour votre bienveillance et votre précieuse expertise.

Au service de radiothérapie du CH d'Annecy
- Au Dr Tessier pour ta bonne humeur constante et ta pratique passionnée de la radiothérapie.
- Au Drs Hosu et Reigner pour votre aide et vox explications toujours très précises.
-Aux secrétaires du service, avec qui c'était un réel plaisir de travailler.

A mes ami.e.s

- A Orson, 27 ans qu'on se connait et qu'on ne s'est jamais vraiment quittés. Merci d'avoir été comme un frère d'adoption pour moi.
- A Sanela, mon canard, comme Orson, tu étais déjà là lors de mes premiers souvenirs et ils sont nombreux, je suis sûr qu'il y en aura encore autant dans le futur.
- A Florian, certains de mes meilleurs souvenirs l'ont été grâce à toi. Notre enfance mériterait plusieurs livres. Même si tu as quitté notre Savoie adorée bien trop tôt la distance et le temps ne nous ont jamais séparés. Je suis si heureux que tu sois là ce soir.
- A Celia ou mini-boom pour nous avoir supportés Orson, Guit, Florian et moi toutes ces années.
- A Guit et Maz, désolé il n'y aura pas de diots ce soir, mais on peut (c'est même obligatoire) finir sur un bon jeu du doigt.

- A toute la bande de l'externat, pour toutes ces soirées à rire. Je n'aurais jamais pu espérer meilleure promotion.

-A Simon, que serai la vie sans les tee shirts roses Diesel de mauvais gout de DJ Mounier ou ses shorts de pompiers (ou de pompelards comme dirais pili) , surtout je me demanderais encore ou sont les petites s…..

-A Pili, jeune homme élevé dans une bonne famille à sa Momannnn à Montbonnot, ses racines rustres de l'Est sont vite ressorties, laissant éclater au plus beau jour mon malpoli mais adoré Pili. Tu as été un formidable compagnon de voyage et de soirées ou je ne compte plus nos fous rires.

- A Dhondt et Dino, mes deux a(l)coolytes de Grenoble. Sans vous les soirées et la vie à Grenoble seraient bien plus ternes.

-A Pepette et son Panier à C..erises. Tu es une amie formidable. J'espère te voir à ma thèse mais c'est pas vraiiiiiiiiiii elle est encore à un immonde congrès sur l'hématologie. Reviens vite à Grenoble

- A ma Nono, pour tous les moments incroyables passés en ta compagnie, en voyage, en soirée, à la BU. Tous ces moments me manquent

- A Thomas, merci d'avoir toujours répondu présent, au bar comme à la pause en garde ! Ta gentillesse et ta sincérité font de toi un ami en (SEKTT)or.

-A Bogey, j'attends avec impatience ton retour dans notre belle région, ton flow et tes punchlines a la B20 rendent le temps plus bow (ok c'est moyen).

-A Anne so pour toutes ces barres et ces débats enflammés

-A Brochiak qui m'en a fait voir des vertes et des pas mures à la colloc, quand tu veux pour aller naviguer en mer !

-A Armand, ce chien fou mi normand mi breton, j'attends toujours mon voyage à VEGAS all included.

-A Barry et margaux, malgré la distance et votre RETRRRAIIITTTTTT de la vie iséroise, vous êtes toujours au rendez-vous lors des grandes occasions. J'espère que ce soir ne dérogera pas à la règle !!!

-A Fanny Farsan avec qui je passe toujours des soirées et des vacances mémorables, ce soir tu va être ravie car il y a de la nourriture grrrrrraaaaaaatttuiiiite !

-A Elise, Anna, Carine, Julie, Cassandra, Luce, Line pour tous ces bons moments

-A Marielle et Marie qui me manquent ! A Lucie d'essayer de me supporter lors de nos apéros lyonnais

-A Crottin pour tes blagues, ta folie et ton rire , ton départ pour les states est une grande perte pour la France et pour nous tous , refléchisss yyyyyy voyons… A Curtelin qui n'hésite jamais à lâcher un croc même si c'est la dernière gorgée, VAMMMOSS je plaisante mon petit curtos. A Chouff pour sa sensibilité et sa folie qu'on aime tant, a quand l'ouverture de notre cabinet de pneumo ?? A régal, Remi, Hugo, John, sanglant et tous les autres.
-A Antoine pour ton amitié depuis la P1, tous ces fou-rires et pour continuer à me faire rire après tout ce temps-là.
-A François, pour m'avoir fait tant rigoler en P1 P2 et encore maintenant
-A Mariette et Amandine pour avoir été mes marraines adorées.

- A Jeff, quand Victor t'avais recommandé pour la collocation , à la vue de ton look de petit parisien addict à des codes vestimentaires douteux (Teddy, Cuisses de grenouilles et autres jean 7/8èmes) j'étais sceptique. Les quelques mois dans la collocation avec Brochiak et Claire ont été géniaux. J'espère que l'on restera longtemps en contact et j'espère pouvoir reprendre nos matchs de tennis pour te voir rager.
- A Ludo, pout ton humour scandaleux que j'apprécie tant, j'espère voir du grand Ludo le soir de ma thèse. Je veux la même vidéo que pour celle de Toto !
-A Claire, pour ta joie de vivre et ton coté beauf que j'adores ,le confinement avec vous n'avait rien d'une prison. Trop de peine que tu partes à Annecy mais on viendra te voir souvent promis ! Voilà je t'ai mis devant Christophe, j'espère que tu es contente !!!
-A Christophe, j'avoue n'avoir toujours pas bien compris si tu étais psychiatre, pâtissier, philosophe ou bien éditorialiste ;). Je t'admire pour l'intérêt que tu portes à tout et à tout le monde.
-A Marine, Valentine, Sophie, Emilia pour m'avoir accepté comme copain de Solène
-A Boris et Jessica pour nos soirées passées et à venir ensembles
-A tous mes copains de Lycée et de collège que je ne vois plus assez, à Maxime, Florent, Alexis, Justine, Charline et tous les autres.
-A Melissa de prendre soins d'Orson tous les jours
-A Paul et Catia qui rendent heureux ma sœur et mon frère au quotidien

- A tous ceux que j'ai forcement oublié et qui comptent beaucoup pour moi

A ma famille :

- A Marie, ma grande sœur adorée, merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments, dans les joies comme dans les moments de doutes. Merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé. Tu as toujours été pour moi un exemple de réussite et de talent.

- A Thibaud, mon frère chéri, ma vie aurait été bien plus ennuyante sans toi. Chaque moment passé en ta compagnie est une joie. Je suis très fier de la personne que tu es devenu et j'admires ton caractère, qui est parfois à l'opposé du mien. Même si ton départ à Nice me peine, tu sais que je ne te souhaite que du bonheur, mais rentres vite !

-A mon neveu Swann que j'aime tant

- A mes grands-parents, Paternels et Maternels qui ont toujours été très aimants avec moi. Je suis sûr que nous aurons encore de nombreux moment de bonheur à partager.

- A mes cousins et cousines pour ces nombreuses cousinades à rire ensemble.

-Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu dans tous mes projets. Merci de m'avoir offert une enfance et adolescence si heureuse.
C'est grâce à votre éducation et votre amour que j'ai la chance d'avoir la vie qui est la mienne aujourd'hui.

-A Solène, merci pour l'amour inconditionnel que tu me portes au quotidien. Merci pour tous les moments merveilleux que l'on a passé ensembles et ceux à venir.
Je sais la chance que j'ai de t'avoir près de moi. Je t'aime

-

Table des matières

ABREVIATIONS.....p16

ARTICLE.....p17

Abstract.....p17

Introduction.....p19

Matériel et Méthodes.....p20

Résultats.....p22

Discussion.....p25

Conclusion.....p28

Tableaux et Figures…….p29

Bibliographie.....p34

CONCLUSION.....p36

SERMENT D'HIPPOCRATE.....p37

ABREVIATIONS

- NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer
- OS : Overall survival
- CT-RT: chemo-radiotherapy
- TNM: Tumor, node, metastasis
- IQR: interquartile range
- ECOG : Eastern cooperative oncology group
- PS: Performans status
- HR: Hazard ratio
- PFS : Progression-free survival
- PD-L1 : programmed cell death protein ligand-1
- CI : Confidence Interval
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

Survival of stage III NSCLC according to therapeutic strategy: importance of the tumor board decision in the era of immunotherapy.

Authors: **J. Benet**[1], A.C. Toffart[1,2], P.Y Brichon[1], T. Chollier[1], S. Ruckly[3], J. Villa[1], C. Emprou[1,2], T. Pierret[1], I. Dumas[1], P. Guillem[1], G. Ferretti[1,2], D. Moro-Sibilot[1,2], M. Giaj Levra[1,2] for the Multidisciplinary Thoracic Oncology Group Grenoble University Hospital France

[1]CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France
[2]Institute For Advanced Biosciences INSERM U1209 CNRS UMR5309 Université Grenoble Alpes, France
[3]ICUREsearch, Paris/France

Corresponding author:

BENET Justin
Thoracic Oncology Unit
University Hospital of Grenoble, France
Mail: jbenet@chu-grenoble.fr

Keywords

Non Small-cell lung cancer; Stage III disease; Multidisciplinary tumor board; Survival.

Abstract

Introduction: Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) represents a heterogeneous population. Different treatment strategies are available including surgery, radiotherapy and chemotherapy often in combination. A big change and improvement in the therapeutic strategy of these patients came with the results of the PACIFIC trial. We aimed to compare the different treatment strategies in patients with stage III NSCLC inside our institution.

Methods: All stage III NSCLC patients discussed during the weekly thoracic oncology multidisciplinary team meeting between January 2010 and January 2017 at the University Hospital Grenoble Alpes (France) were included. We both compared the patients' overall survival (OS) according to treatment strategies and recorded the

strategy changes after the tumor board decision. Patients characteristics were compared according to the treatment received.

Results: A total of 476 patients were identified. Of them, 34% were planned for surgery upfront, 19% were planned to receive chemo-radiotherapy (CT-RT) and 15% for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. Among patients initially planned to receive neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (N=60) only 37 (62%) patients finally received a surgery.

Median OS of the whole cohort was 21.3 months [IQR 25%-75%, 9.6-48.3]. Patients who received neoadjuvant chemotherapy followed by surgery had better survival than patients treated by CT-RT: 53.2 months [IQR 25%-75%, 16.1-87.3] versus 23.9 months [IQR 25%-75%, 13.3-48.1]. Survival was slightly superior for patients treated by CT-RT upfront than those planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery finally converted to CT-RT (concurrent or sequential): 23.9 months [IQR 25%-75%, 13.3-48.1] versus 20.4 months [IQR 25%-75%, 10.8-36] respectively.

Conclusion: Although patients with neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery had a better survival than those treated with CT-RT, we reported that conversion from surgery to CT-RT shortened survival. These results confirm the importance of the tumor board in order to decide which is the best therapeutic strategy for patients with stage III disease. In borderline cases, an early assessment of the response to neoadjuvant treatment is necessary, in order to be able to switch to a CT-RT in case of inoperability and benefit from maintenance treatment with immunotherapy.

1.0 Introduction

Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) represents about one third of NSCLC all stages included (1). According to the 8th edition of the TNM classification for lung cancer (2), locally advanced NSCLC represents a heterogeneous population, in which we can distinguish stages IIIA, IIIB and IIIC depending to the loco regional extension of the disease. Different treatment strategies are available including surgery, radiotherapy and chemotherapy most often in combination (sequentially or concurrently). Because of this heterogeneity, this stage clearly needs even more than other a multidisciplinary discussion and approach. This approach is well recommended in international guidelines (3) .

The standard of care for patients with good performance status (ECOG PS) and unresectable stage III NSCLC is a platinum-based doublet chemotherapy with concurrent radiotherapy (CT-RT). Indeed, concurrent CT-RT has shown superiority compared to the sequential approach in terms of overall survival (OS) (23.8% of patients alive at 3 years versus 18,1%, HR 0.84) and progression free survival (PFS) (HR 0.90; 95% CI, 0.79 to 1.01; *P* =0.07) (1).

In a literature review Ramnath et al. highlighted the fact that neoadjuvant chemotherapy followed by surgery did not show a clear benefit in terms of OS compared to definitive CT-RT (4).

The prognosis of stage III NSCLC remains poor with a median PFS of 8 months, and only 15% of patients alive at 5 years (1,5).

A big change and improvement in the therapeutic strategy came in 2017 with the results of the PACIFIC trial, that showed a clear benefit of adding durvalumab, an anti-programmed cell death protein ligand-1 (anti-PD-L1) agent, after concurrent CT-RT (6).

The 24-months OS rate was 66.3% (95% CI, 61.7 to 70.4) in the durvalumab group, as compared to 55.6% (95% CI, 48.9 to 61.8) in the placebo one (two-sided *P*= 0.005). The median PFS was of 17.2 months in the durvalumab arm and 5.6 months in the placebo one (HR, 0.51;95% CI, 0.41-0.63) (7).

Today the addition of durvalumab after concurrent CT-RT is the standard of care (in Europe, the European Medicines Agency required a PD-L1 expression of at least 1% following the results of an exploratory analysis).

Given the recent changes and novelties in stage III disease, we decided to compare the different treatment strategies in patients with a stage III NSCLC inside our institution.

2.0 Material and Methods

2.1. Study design and patients

This is a retrospective monocentric study. All stage III NSCLC patients discussed during the weekly thoracic oncology multidisciplinary team meeting between January 2010 and January 2017 at the University Hospital Grenoble Alpes (France) were included. The TNM stages were based on the 7th TNM classification edition (8).

An information letter was sent to each living patient, while we obtained an exemption from the obligation to inform deceased patients from the CNIL (the French data protection agency).

Primary objective of this study was to compare the survival of patients who received surgery after neoadjuvant chemotherapy with those treated with concurrent or sequential CT- RT.

The secondary objectives were to record strategy changes, to assess the percentage of patients who benefited from surgery after neoadjuvant chemotherapy, to compare patients' characteristics according to the treatments received.

2.2. Data collection

The following clinical data were collected at the time of diagnosis: gender, age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), performance status (PS) (9), smoking history, and cancer characteristics (histology, stage). TNM stages recorded were those at the time of multidisciplinary tumor board. Each treatment received (chemotherapy, radiotherapy and surgery) was reported. Follow-up was completed for all patients in January 2019.

2.3 Statistical analysis

Data were expressed as number and percentage for qualitative variables and median (and interquartile range [IQR]) for quantitative variables. Survivals were estimated by the Kaplan Meier method and compared by a log-rank test. All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3.0 Results

3.1 Patients' characteristics and planned treatment strategies

A total number of 476 patients were identified (Figure 1); of these 65 were excluded. Patients were classified according to the planned or performed treatment.

Patients' characteristics are reported in Table 1: median age was 65 years [IQR 25%-75%, 58–72], and 101 (25%) were women. The majority of patients had an adenocarcinoma (n=199, 48%) or a squamous cell histology (n=166, 41%).

After initial discussion, about one third of patients (34%; n=141) were planned for a surgery upfront, 19% (n=78) for CT-RT (concurrent or sequential), 16% (n=63) for exclusive systemic treatment (chemotherapy or targeted therapy), 15% (n=60) for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, 11 % (n=45) for palliative cares, finally 5% were planned for exclusive radiotherapy (n=24).

3.2 Performed anticancer treatment

Half of stage IIIA were treated by surgery upfront (n= 126/249, 51%) followed or not by adjuvant chemotherapy or adjuvant CT-RT. Stage IIIB were preferentially treated by CT-RT (n= 46; 28%) or systemic treatments (n= 47; 29%).

For stage IIIB which benefited from an upfront surgery, the disease was clinically staged cT4N2 or because they were downstaged after mediastinoscopy (Table 1).

Most of patients with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery had a squamous cell carcinoma histology (n= 21; 57%). Two-thirds of patients treated by neoadjuvant chemotherapy followed by surgery were stage IIIA (n=25; 68%).

Few Stage IIIB received neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (n=12, 7%), in most of cases the disease was clinically staged cT4N2 or because we observed a downstaging after the first cycles of neoadjuvant chemotherapy.

Among patients planned for CT-RT, 5 did not receive radiotherapy due to worsening of clinical conditions contraindicating radiotherapy. After CT-RT, 4 patients finally received a surgery. Patients treated by CT-RT (N=69) were most stage IIIB (66%), and adenocarcinoma (N=39; 57%).

After initial discussion, 60 patients (15%) were planned to receive neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. Among them, only 37 (62%) patients finally benefited from surgery; the other patients were switched to CT-RT (N= 13) or an exclusive chemotherapy treatment (N= 10).

Systemic treatments are reported in Table 2. Neoadjuvant treatment was preferentially a platinum/taxane-based chemotherapy. In case of concurrent CT-RT, the preferred choice was platinum doublet with vinorelbine (1).

3.3 Reasons of changes in treatment strategy

Among patients initially planned for neoadjuvant chemotherapy and finally switched to sequential or concurrent CT-RT (n=13), 9 were switched because of an unresectable disease (6 stable disease and 3 progressive disease after initial chemotherapy). For the last 4 patients, treatment strategy was changed because of a rapid loss of body weight and worsening of clinical condition making them ineligible for surgery.

Among patients shifted for an exclusive chemotherapy treatment (N= 10), 3 presented a worsening of the PS, 3 a progressive disease after chemotherapy and 4 died prematurely.

3.4 Survival of patients

Median follow-up of the cohort was 14.6 months [IQR 25%-75%, 7-25.5] and median OS of the entire cohort was 21.3 months [IQR 25%-75%, 9.6-48.3] (Table 3).

The surgery upfront group had a median survival of 40.2 months (IQR 25%-75%, 21.7-98.6).

In our cohort patients planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery had better survival than patients planned for CT-RT upfront, with a median OS of 53.2 months [IQR 25%-75%, 16.1-87.3] and 23.9 months [IQR 25%-75%, 13.3-48.1], respectively. Survival was slightly superior for patients treated by CT-RT upfront than those planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and finally converted to CT-RT (concurrent or sequential), with a median OS of 23.9 months [IQR 25%-75%, 13.3-48.1] and 20.4 months [IQR 25%-75%, 10.8-36], respectively.

The 4 patients (5%) who received a surgery after CT-RT had a poor survival of 13.8 months [IQR 25%-75% ,9.6-xx]. They quickly developed complications: 3 patients developed early brain metastasis (median time to progression 4,3 months ± 1) and one patient died from a post-operative complication (haemorrhagic shock).

4.0 Discussion

This population-based study evaluated the landscape of therapies used to treat stage III NSCLC. Only 8% (N= 32) of these stage III patients were treated with concurrent CT-RT. We reported that patients with stage III who could benefit from surgery had a better survival (40 months if surgery upfront or 53 months if surgery after neoadjuvant chemotherapy). Patients treated with CT- RT had an acceptable survival whether they were initially planned for neo-adjuvant chemotherapy (20 months) or for CT-RT (24 months). Our population has quite similar characteristics to those reported in the PACIFIC study and other published series (6,10).

The strengths of this study are the variety of data recorded, such as the ECOG PS at the time of tumor board or planed treatment strategies and treatment actually received. Furthermore, we were able to understand why the treatment changes were made. Finally, the number of patients is substantial despite the fact that this is single-center experience. Weaknesses of this study include the low number of patients in each group and the fact of being a single-center study, therefore, does not allow to compare different habits in the therapeutic approach of the disease limiting the generalizability of the results.

Among patients planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, 38% did not receive it. Of the 13 switched patients, only 6 received a concomitant CT-RT and therefore potentially eligible for maintenance treatment with durvalumab (6). Finally, 82 (20%) patients were treated with CT-RT in our study, 39% (N= 32) received concurrent and 61% (n=50) sequential treatment. Our data are comparable with a study published by Yusuf and al. (10) describing the treatments received in a population of NSCLC stage III, and showing that only 11.6% of patients received

concurrent CT-RT. In our cohort, survival of patients who benefited from CT-RT was lower than in the placebo arm of the PACIFIC trial (7), it is probably due to the absence of selection of the patients.

In our cohort, patients who benefited from lung surgery had a better survival. It confirms that, when feasible, surgical treatment remains the only curative therapy, allowing a complete remission. The median survival of patients planned for CT-RT is a bit superior to patients planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery who were then switched to CT-RT. We could ask ourselves if patients with inoperable disease at the first tumor board should not benefit directly from CT-RT followed by durvalumab.

Although large tumors without mediastinal node are usually removed, the role of surgery in the treatment of patients with stage IIIA disease with mediastinal involvement (T1-3N2M0) is a perpetual topic with contradictory studies. When comparing surgery with CT-RT for stage IIIA-N2, such randomized controlled trials usually find no significant difference in OS. In a recent cumulative meta analyse, Pöttgen et al (11) evaluated surgery within multimodality treatment versus CT-RT in stage III NSCLC in general. This paper included 6 trials plus the ESPATUE (12) study, which also incorporate stage IIIA (N2) and stage IIIB (N3). In this study there was no OS difference between the two arms (HR 0.92 [95% CI 0.82-1.04], p=0.19). Albain et al. (13) reported a significant improvement in PFS with surgery (median 12.8 versus 10.5 months, HR 0.77) , OS was not significantly improved in the surgical arm (median 23.6 vs 22.2 months, HR 0.87).

In a recent Canadian study (14), the performance between surgery and CT-RT seems to be similar: median OS was 28.6 months for surgery versus 27 months for CT- RT.

This study highlights the importance of an early restaging (clinical and eventually pathological) and a multidisciplinary discussion before and after the neoadjuvant treatment in stage III NSCLC. Looking at the updated results of the PACIFIC trial (15) (36-month OS of 55% in the durvalumab arm versus 44% in the placebo arm), it is important not to miss the opportunity for patients to benefit durvalumab after CT-RT in case of contraindication of surgery. Furthermore, as survival in our surgically treated patients is a little higher than 36 months, we could ask if CT-RT followed by durvalumab is not better than surgery for stage III patients.

All these discussions highlight the importance of multidisciplinary board. Friedman and al. showed that multidisciplinary team discussion for stage III NSCLC improve the pathological staging of the disease, a better overall survival compared to patients not discussed inside this meeting (16). If a multidisciplinary discussion has already shown its importance in terms of OS for the treatment decision in all stages (17–20) for stage III disease it seems to be even more fundamental. Therefore, coordination between the various professions involved (oncologist, radiotherapist and thoracic surgeon) is very important particularly for borderline patients with early re-evaluation, in order to respect the patient's timing and the good therapeutic approach.

5.0 Conclusions

In our cohort, 8% (32/411) of the stage III NSCLC patients finally benefited from a concurrent CT-RT. There is a benefit in terms of survival for patients who have received surgery after neoadjuvant chemotherapy compared to patients who have received CT-RT. However, those for whom neo-adjuvant chemotherapy was offered prior to surgery and who finally received RT-CT had a slightly lower survival than those for whom RT-CT was initially offered.

An early multi-disciplinary discussion for patients who cannot be operated therefore seems essential in order to offer them the most appropriate care plan. It is important to consider the possibility of using durvalumab after RT-CT which significantly improves patient survival. Upcoming studies comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus CT-RT followed by immunotherapy might be interesting.

TABLES and FIGURES

Figure 1: Planned and received treatments

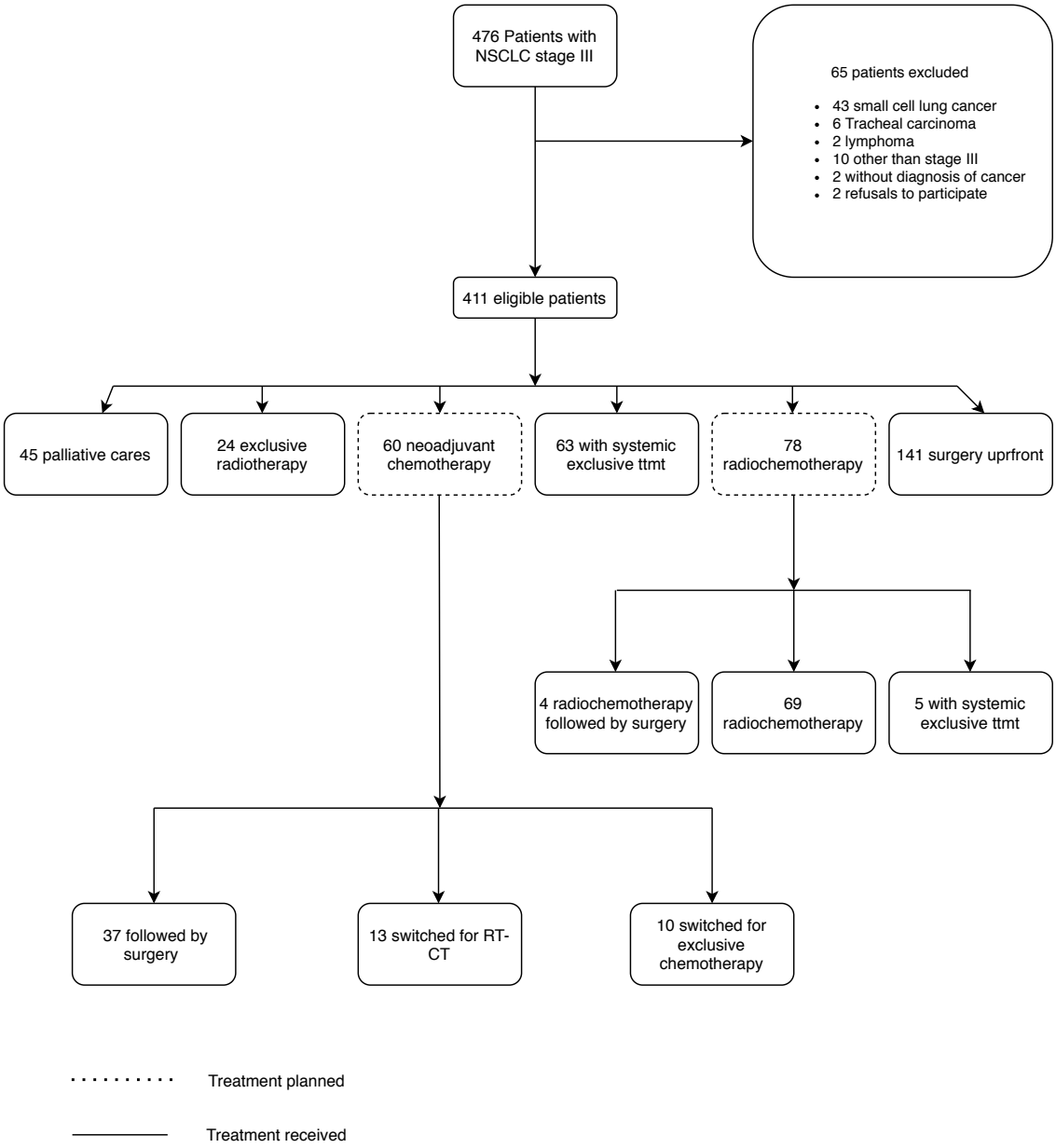


Table 1: Characteristics of patients according to performed treatment.

	Total (N=411)	Concurrent Chemoradiotherapy upfront (N=26)	Sequential Chemoradiotherapy Upfront (N=43)	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery (N=37)	Surgery Upfront (N=141)
Female	101 (25)	5 (19)	12 (28)	8 (22)	41 (29)
Age	65 [58 ; 72]	58 [55 ; 62]	65 [59 ; 75]	59 [53 ; 65]	64 [58 ; 71]
Number of comorbidities					
0-1	183 (45)	14 (54)	22 (51)	27 (73)	63 (45)
2-3	157 (38)	8 (31)	16 (37)	7 (19)	54 (38)
4-5	71 (17)	4 (15)	5 (12)	3 (8)	24 (17)
Histology					
-Adenocarcinoma	199 (48)	14 (54)	25 (58)	13 (35)	80 (57)
-Squamous cell carcinoma	166 (41)	10 (38)	13 (30)	21 (57)	53 (38)
-Other NSCLC	46 (11)	2 (8)	5 (12)	3 (8)	8 (6)
ECOG-PS (MD, n= 18)					
-0	48 (11)	2 (8)	3 (9)	2 (5)	24 (18)
-1	222 (54)	18 (69)	28 (73)	25 (68)	82 (63)
-2	89 (22)	4 (16)	7 (18)	10 (27)	23 (18)
-3/4	34 (8)	1(7)	0 (0)	0(0)	2 (2)
Stage					
-Stage IIIA	249 (61)	5 (19)	18 (42)	25 (68)	126 (89)
-Stage IIIB	162 (39)	21 (81)	25 (58)	12 (32)*	15 (11)**

* Ct4N2: N=8; Ct2-3N3: down staging after the firsts cycles of chemotherapy allowing surgery: N=4

**Ct4N2: N=5; CT1-2-3N3: down staging after mediastinoscopy N=6 or new TDM N=2; Ct3-4N3 without downstaging: N=2

Data are expressed as median [IQR] for quantitative variables and as number (percentage) for qualitative variables. MD, missing data ; NSCLC, Non-small-cell lung carcinoma ; PS, performance status.

Table 2: Systemic treatment received

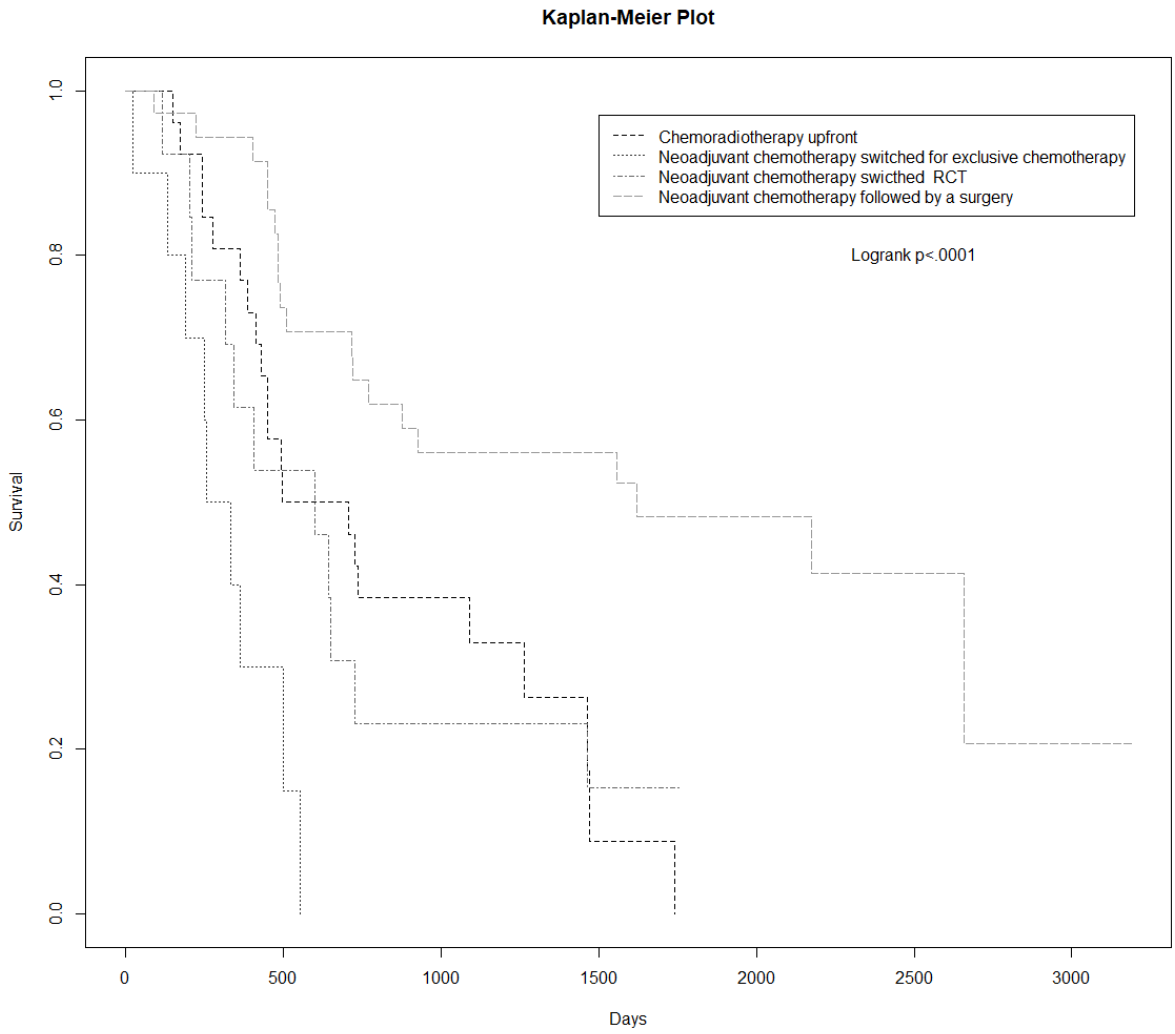
Type of chemotherapy	Treatment strategies			
	Exclusive systemic treatment	Neoadjuvant chemotherapy	Sequential chemoradiotherapy	Concurrent chemoradiotherapy
Platinum doublet with Paclitaxel	25 (37%)	6 (10%)	16 (37%)	0 (0%)
Platinum doublet with Pemetrexed	13 (19%)	4 (6%)	10 (23%)	2 (8%)
Platinum doublet with etoposide	3 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Platinum doublet with Vinorelbine	3 (4%)	9 (15%)	11 (26%)	23 (92%)
Platinum doublet with Gemcitabine	8 (12%)	9 (15%)	2 (5%)	0 (0%)
Platinum doublet with Docetaxel	12 (18%)	31 (52%)	4 (9%)	0 (0%)
Targeted therapies	4 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Data were expressed as n (%)

Table 3: Treatment Received and survival

	N=411	Death	Median OS (Months)
Total	411	294 (71)	21.3 [9.6-48.3]
Surgery Upfront	141 (34)	77 (55)	40.2 [21.7-98.6]
Chemoradiotherapy upfront	73 (17)	60 (82)	23.9 [13.3-48.1]
- Concurrent	26 (35)	20 (80)	19.8 [12.7-48.1]
- Sequential	43 (60)	36 (84)	25.2 [14.3-50.6]
- Followed by surgery	4 (5)	3 (75)	13.8 [9.6-xx .]
Planned for neoadjuvant chemotherapy followed by surgery	60 (15)	39 (65)	23 [13.2-87.4]
- Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery	37 (62)	19 (51)	53.3 [16.1-87.3]
-switched for chemoradiotherapy (concurrent/sequential)	13 (22)(6/7)	10 (83)	20.4 [10.8-36]
-switched for exclusive chemotherapy	10 (16)	9 (90)	9.7 [6.2-16.4]
Exclusive radiotherapy	24 (6)	22 (92)	12.8 [5.7-21.7]
Exclusive systemic treatment (chemotherapy or targeted therapy)	68 (17)	59 (87)	11.6 [7.2-21.1]
Exclusive palliative care	45 (11)	37 (82)	4.5 [1.6-9.7]

Figure 2: Survival curve according to treatment received.



REFERENCES

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2010;28(13):2181‑90.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. janv 2017;151(1):193‑203.
3. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 juill 2017;28:iv1‑21.
4. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. Chest. mai 2013;143(5):e314S-e340S.
5. Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 2015;33(24):2660‑6.
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709937. 2017
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 13 déc 2018;379(24):2342‑50.
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. août 2007;2(8):706‑14.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. déc 1982;5(6):649‑55.
10. Yusuf D, Walton RN, Hurry M, Farrer C, Bebb DG, Cheung WY. Population-based Treatment Patterns and Outcomes for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Real-world Evidence Study. Am J Clin Oncol. 29 mai 2020;
11. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. Oncotarget. 22 mars 2017;8(25):41670‑8.
12. Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in

Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2015;33(35):4194‑201.

13. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus Chemotherapy with or without Surgical Resection for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Lancet. 1 août 2009;374(9687):379‑86.

14. Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. Real-World Treatment of Stage III NSCLC: The Role of Trimodality Treatment in the Era of Immunotherapy. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2019;14(8):1430‑9.

15. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Brief report: Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC - Update from PACIFIC. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 14 oct 2019;

16. Friedman EL, Kruklitis RJ, Patson BJ, Sopka DM, Weiss MJ. Effectiveness of a thoracic multidisciplinary clinic in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. J Multidiscip Healthc. 2016;9:267‑74.

17. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ. Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? Cancer. 15 nov 2011;117(22):5112‑20.

18. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascioti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with lung cancer. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. juill 2010;38(1):1‑5.

19. Denton E, Conron M. Improving outcomes in lung cancer: the value of the multidisciplinary health care team. J Multidiscip Healthc. 2016;9:137‑44.

20. Stone E, Rankin N, Kerr S, Fong K, Currow DC, Phillips J, et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. Lung Cancer Amst Neth. 2018;124:199‑204.

THÈSE SOUTENUE PAR : Justin BÉNET

TITRE :

SURVIE DES CANCERS DU POUMON NON A PETITES CELLULES STADE III SELON LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE : IMPORTANCE DE LA REUNION DE CONCERTATION PLURI DISCIPLINAIRE A L'ERE DE L'IMMUNOTHERAPIE

CONCLUSION :

Dans notre cohorte, 8 % (32/411) des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade III ont finalement bénéficié d'une radio-chimiothérapie (RT-CT) concomitante. Il existe un bénéfice en termes de survie pour les patients qui ont été opérés après une chimiothérapie néoadjuvante par rapport aux patients qui ont reçu une RT-CT. Toutefois, ceux pour lesquels une chimiothérapie néo-adjuvante était proposée avant chirurgie et qui ont finalement bénéficié d'une RT-CT ont une survie similaire à ceux pour lesquels une RT-CT était proposée d'emblée.

Une discussion multi-disciplinaire précoce pour les patients non opérables d'emblée semble donc essentielle afin de leur proposer le projet de soins le plus approprié. Il est important de tenir compte de la possibilité d'utilisation du durvalumab en adjuvant après RT-CT qui améliore significativement la survie des patients.

Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, il serait intéressant de la renouveler dans quelques années pour évaluer l'impact du durvalumab après RT-CT sur l'évolution des stratégies thérapeutiques et de la survie des patients avec un CBNPC de stade III.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 17/09/20

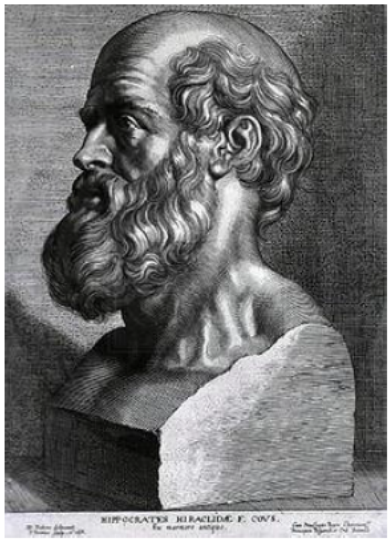
LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Denis MORO-SIBILOT



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.