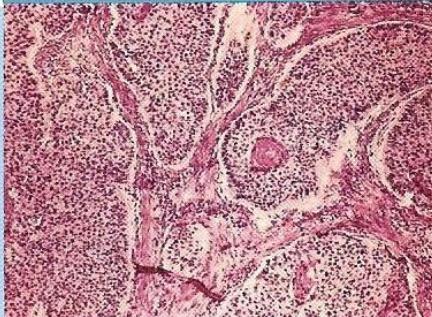
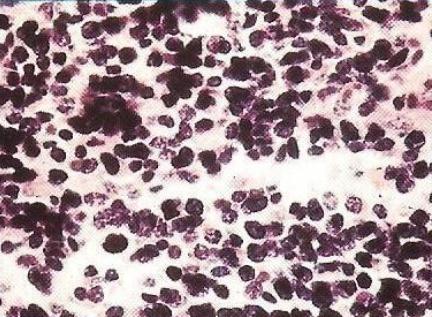
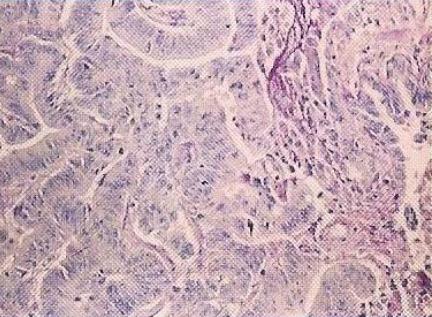
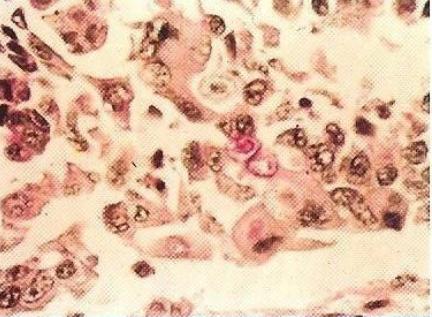
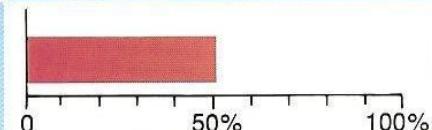
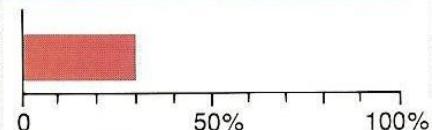
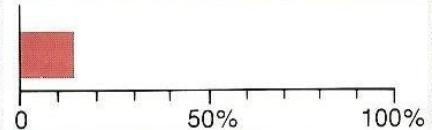
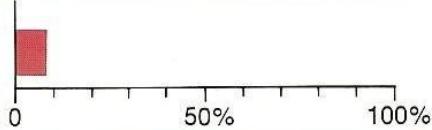
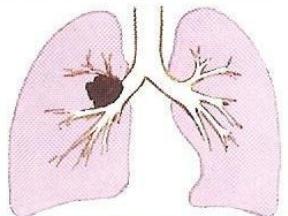
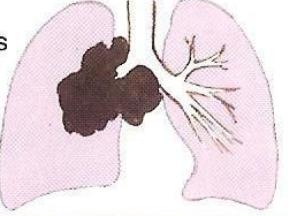
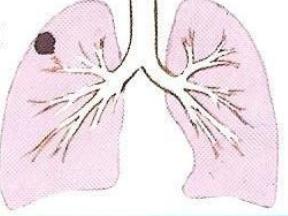
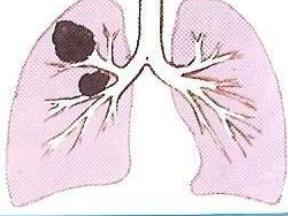
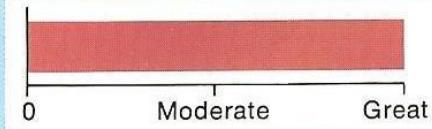
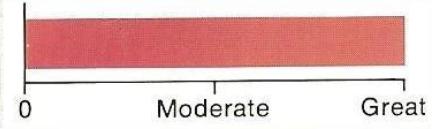
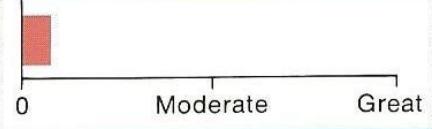
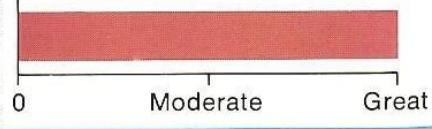




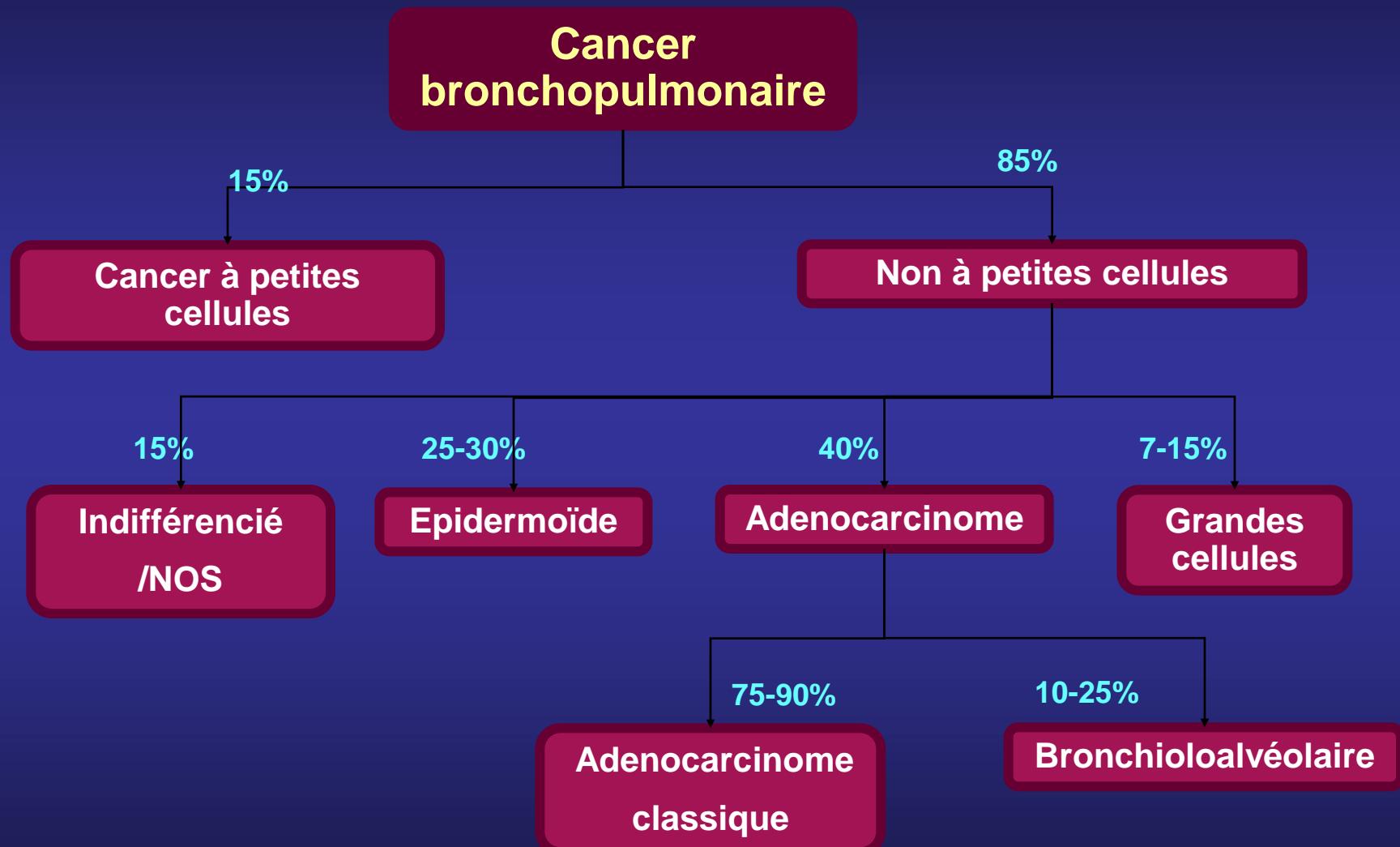
Traitements en Cancérologie

Espoirs et Désillusions

**Vincent Ninane, Hôpital Saint-Pierre,
Bruxelles, Belgique**

Type	Epidermoid (squamous cell)	Small cell anaplastic (oat cell)	Adenocarcinoma	Large cell anaplastic
Histology				
Incidence (% of all lung carcinoma)	 50%	 30%	 10%	 5%
Males vs females	 100%  15%	 60%  15%	 40%  20%	 55%  10%
Location tendency (variable)	 Hilar	 Hilar; but metastases often present when first discovered	 Peripheral (usually < 4 cm)	 Variable; peripheral or central
Smoking relation	 Great	 Great	 Moderate	 Great
Growth rate	Relatively slow	Very rapid	Intermediate	Rapid
Metastatic tendency	Late; then primarily to hilar nodes	Very early; to mediastinum or distally	Intermediate	Early
Resect-ability	Fair	0	Poor	Poor

Incidence des différents cancers



Traitements

- Fonction de :
 - Type histologique de cancer
 - CBPC vs CBNPC
 - Sous-types de CBNPC pour la chimiothérapie
 - Stade
 - Evaluation fonctionnelle du patient

Les FACTEURS PRONOSTIQUES

- Stade d'extension
- Indice de performance
- Perte de poids
- Sites métastatiques
- Sexe
- Polynucléaires
- Marqueurs: LDH, CYFRA 21

Traitements du Cancer Bronchopulmonaire à Petites Cellules

- Tous les patients
 - **Chimiothérapie à base de sel de Platine**
 - Polychimiothérapie (plus efficace)
 - 4 à 6 cycles chez les répondeurs
- Stades limités
 - + **irradiation thoracique**
- Stades limités et réponse complète ou bonne après le traitement primaire : **irradiation cérébrale prophylactique bénéfique sur la survie**
- Stade étendu en réponse à la chimiothérapie: **irradiation cérébrale prophylactique bénéfique sur la survie**

Traitement du CBNPC

- **Chirurgie à visée curative seule**
 - Recommandée dans le stade I seulement
- **Radiothérapie radicale seule**
 - Principalement, patients inopérables pour des raisons médicales (stades I or II) ou patients avec des stades IIIA ou B qui ne peuvent tolérer ou refuse la chimio-radiothérapie
 - Avec un bon état général (OMS 0,1)
 - Volume de traitement radiothérapie acceptable

Traitements du CBNPC

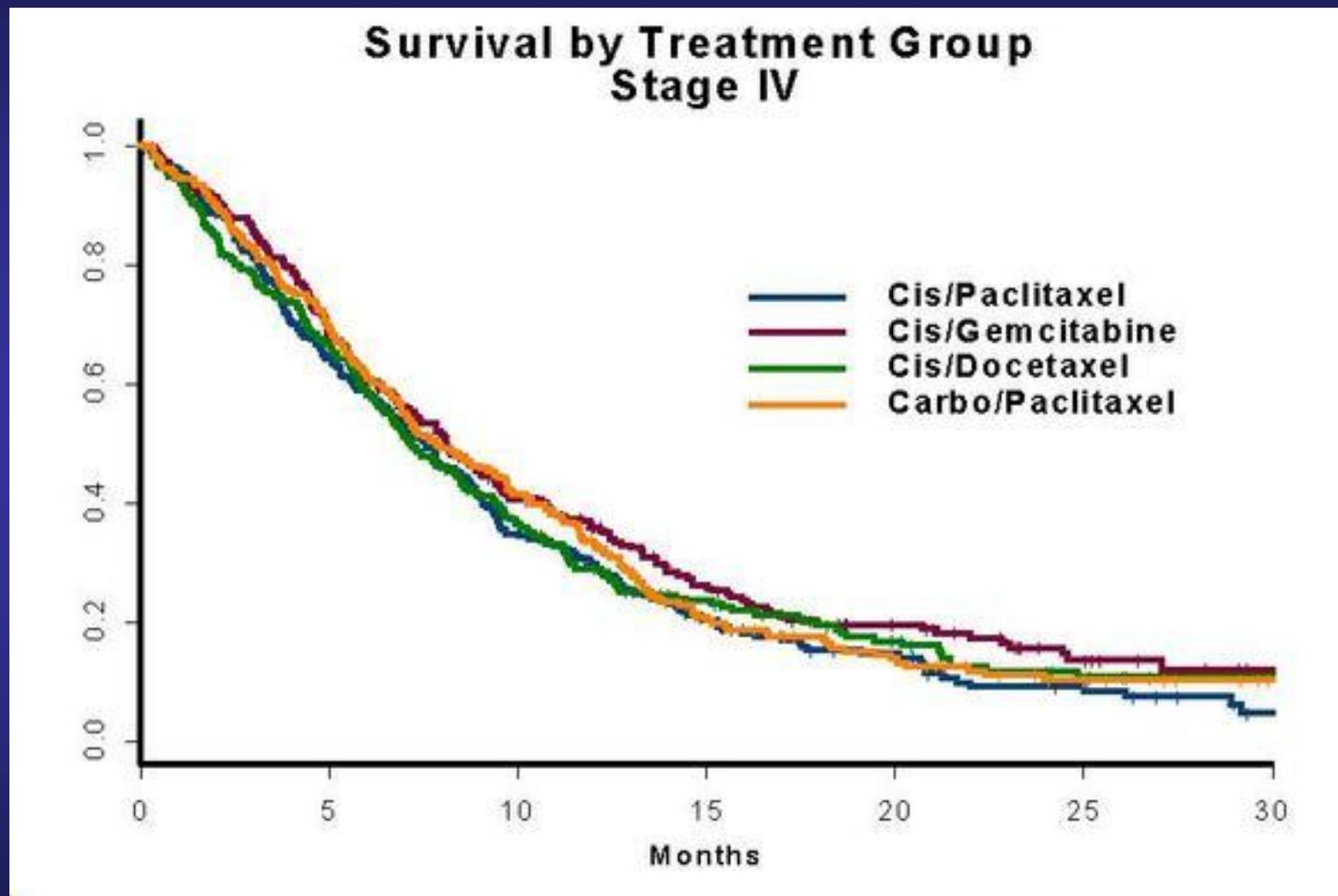
● Chimiothérapie seule

– **Stade IV et certains stades III** avec un bon état général (OMS 0, 1 ou Karnofsky 80-100) avec un effet bénéfique sur la survie, le contrôle de la maladie et la qualité de vie

– **Bithérapie : dérivé du platine + 1 médicament de troisième génération** (ex : docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed)

- Rôle de l'histologie (pemetrexed pour les non épidermoïdes)
- 4 à 6 cycles

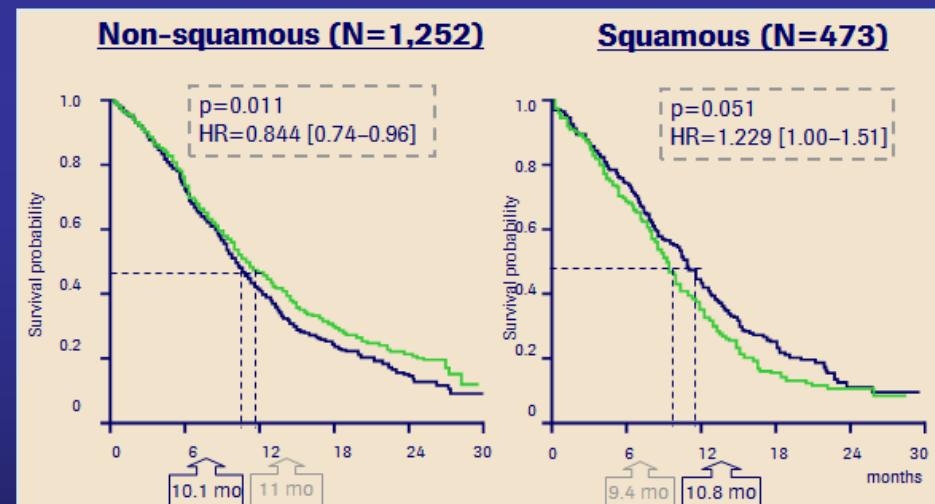
Et quel médicament de 3^{ème} génération ?



Pemetrexed, pas pour l'épidermoïde

- Efficacité

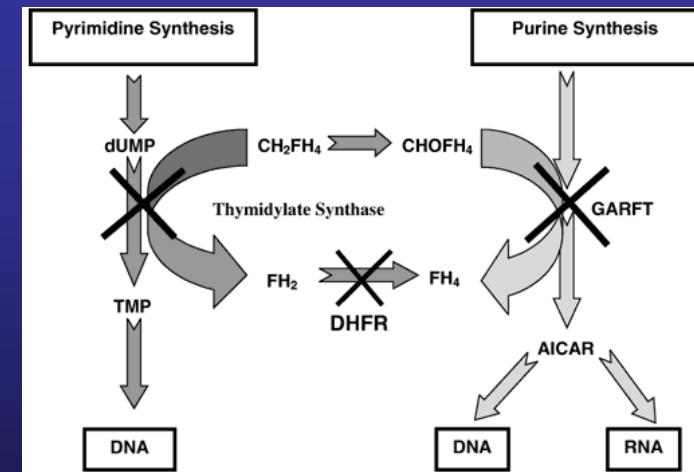
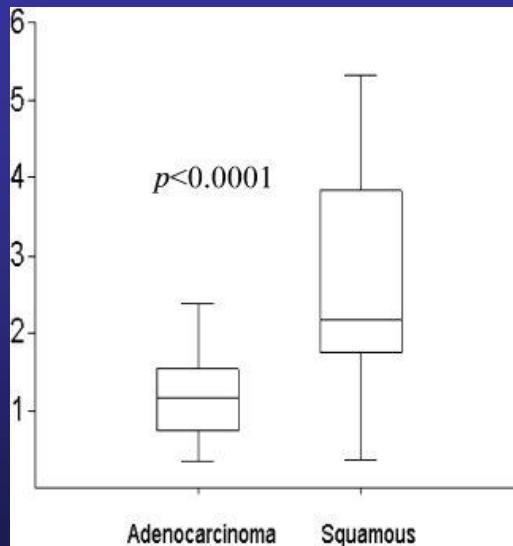
- JMDB étude phase III, 1L (CisP-Gem vs CisP-Pem):
 - épidermoïde mOS:
9,4m (CP) vs 10,8 (CG)
HR1,23; p=0,05
 - épidermoïde mPFS:
4,4m (CP) vs 5,5 (CG)
HR1,36; p=0,002
 - épidermoïde RR:
23,4% (CP) vs 31,4% (CG)
HR1,36; p=0,002



Pemetrexed, pas pour l'épidermoïde

- Hypothèse

- Expression plus élevée de la thymidylate synthétase dans l'épidermoïde conduisant à une moindre sensibilité au pemetrexed



Les traitements multimodaux du CBNPC

- **Chimiothérapie adjuvante** devrait être administrée aux patients qui ont eu une résection complète, avec un stade pathologique (p) II et IIIA
 - Arriagada R et al. *N Engl J Med* 2004; 350:351 (une étude montrant une augmentation de 5% de la survie à 5 ans si une chimiothérapie adjuvante est administrée après chirurgie)
- Patients avec un stade III qui ne sont pas candidats à la chirurgie devrait bénéficier d'une **chimio-radiothérapie**

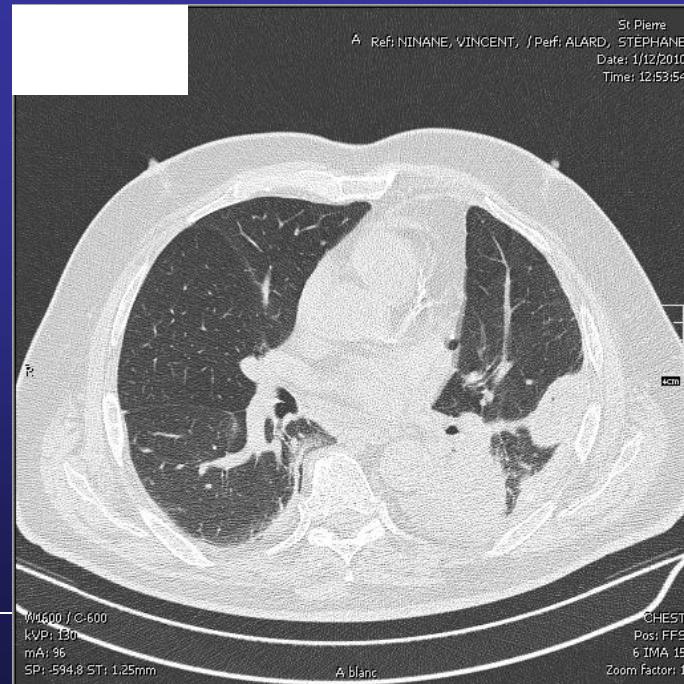
Progrès et espoirs récents

- Biomarqueurs prédictifs qui permettent d'individualiser la décision thérapeutique
- **Certains traitements de maintenance ont un effet sur la survie** (pemetrexed, inhibiteur EGFR)
- **Les traitements ciblés**
 - Mutation EGFR et translocation ALK

1.1.

H 76 ans

- Ex-fumeur de longue date
- CBNPC « NOS » , stade IV (plèvre) en octobre 2010, proposition d'un centre extérieur : CIS-Pemetrexed
- Décision analyse complémentaire sur la biopsie : **délétion exon 19 dans le gène EGFR**



CBNPC EGFR MUT+

- Une maladie différente

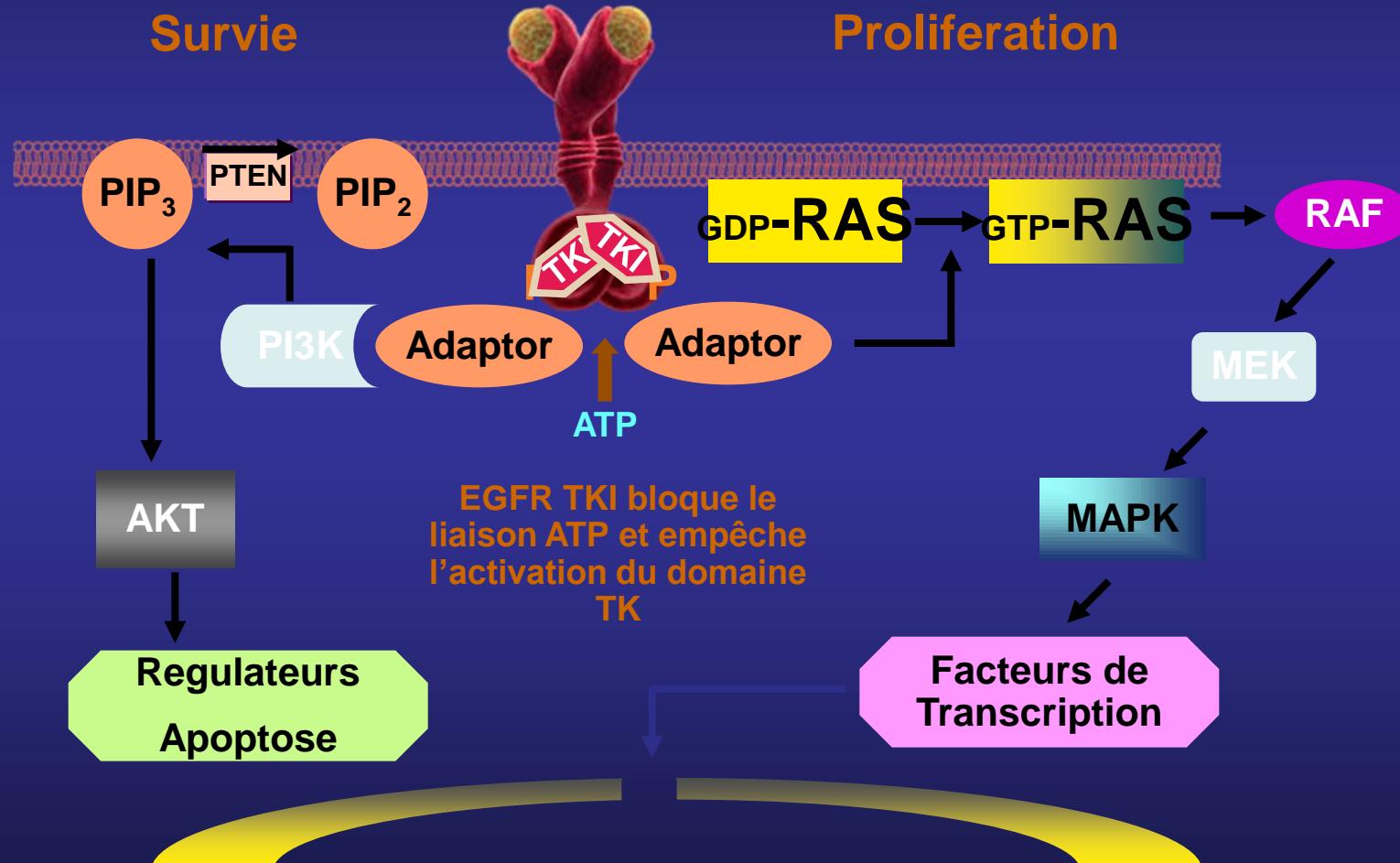
- Incidence

- Plutôt des Asiatiques (30% pour 10% des Caucasiens), plutôt des femmes, des non-fumeurs et des adénocarcinomes

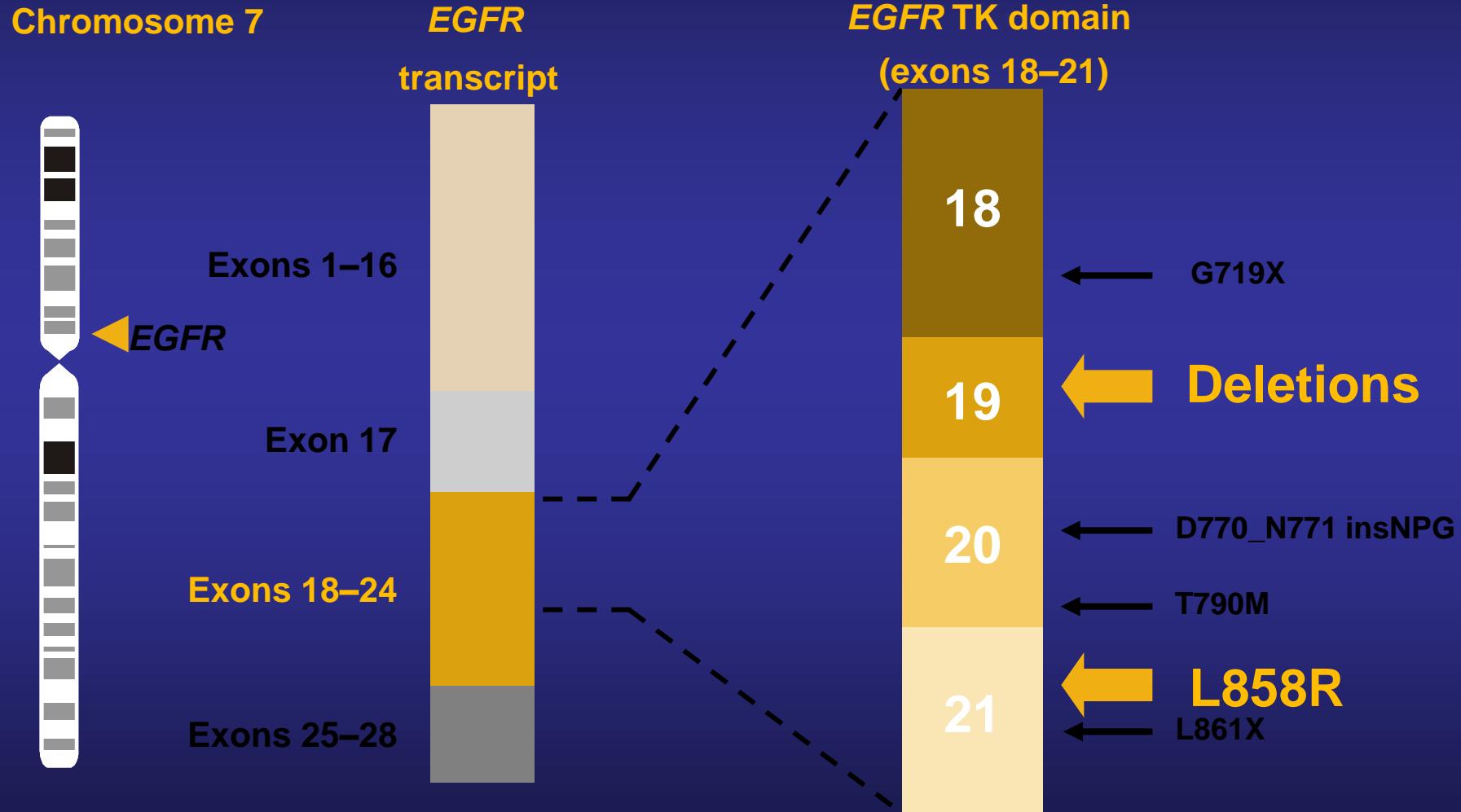
- Valeur pronostique positive

- Valeur prédictive de réponse aux EGFR TKIs (tyrosine kinase inhibitors)

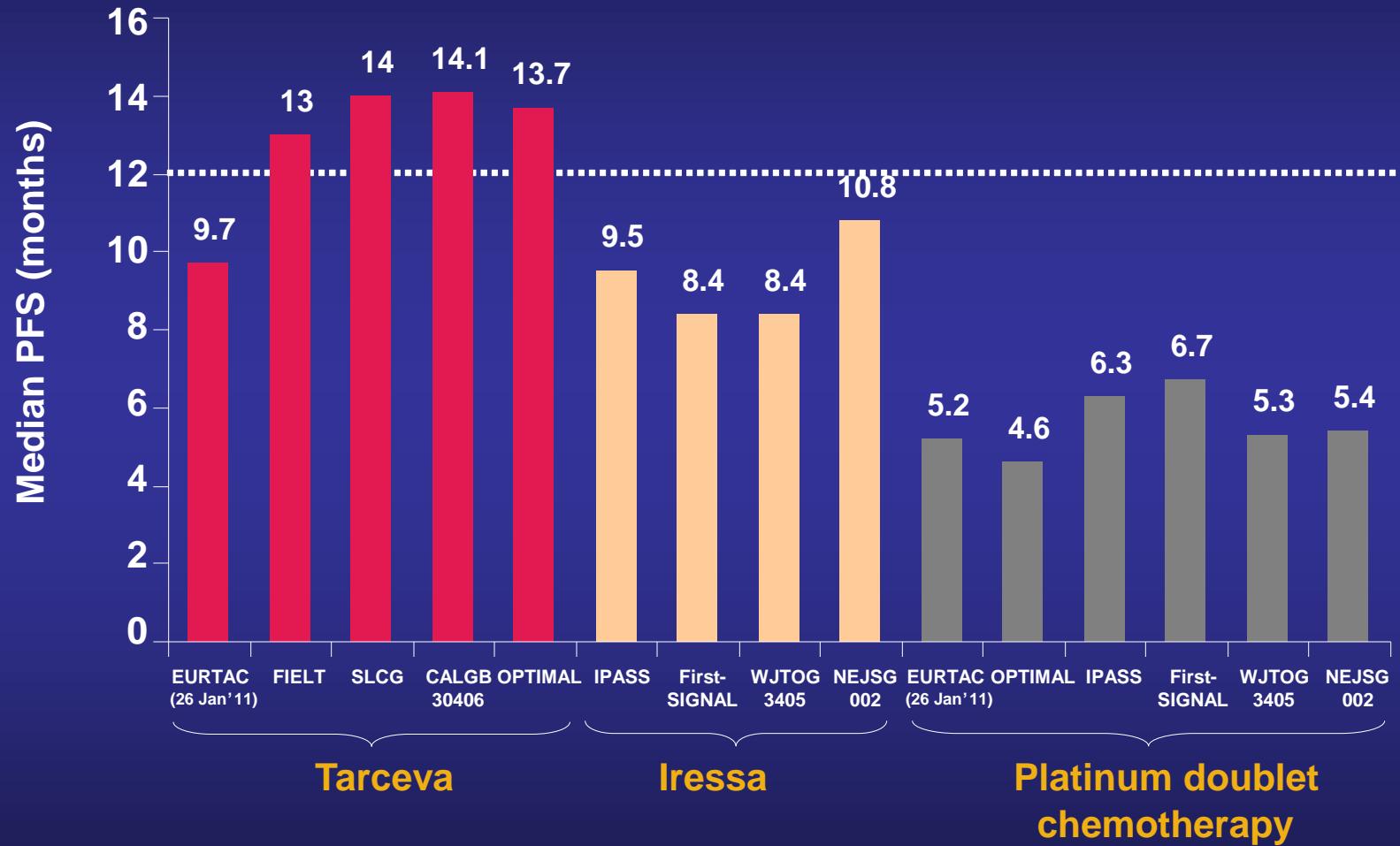
Inhibition du signal EGFR par les EGFR TKIs



Mutations courantes du gène EGFR



Comparaison indirecte de la survie sans progression des traitements des CBNPC EGFR MUT+



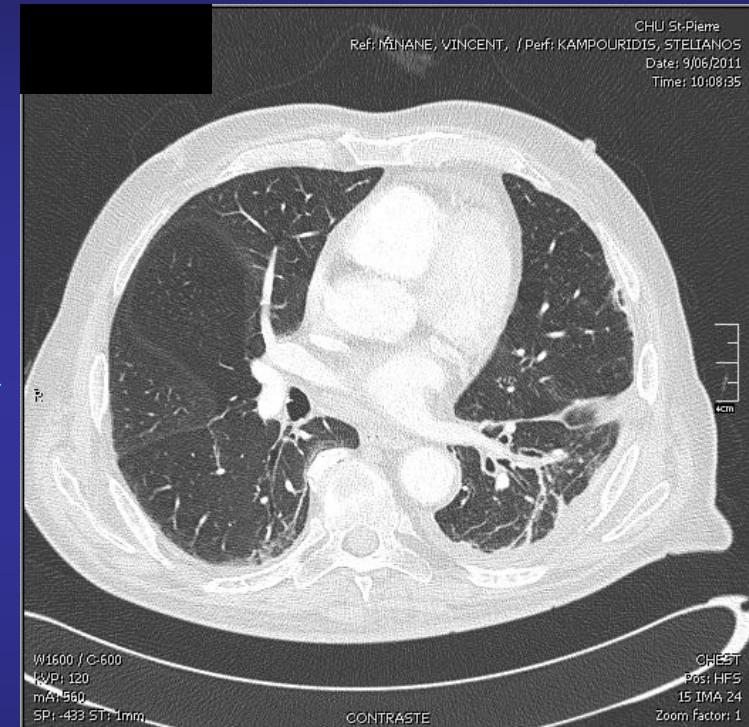
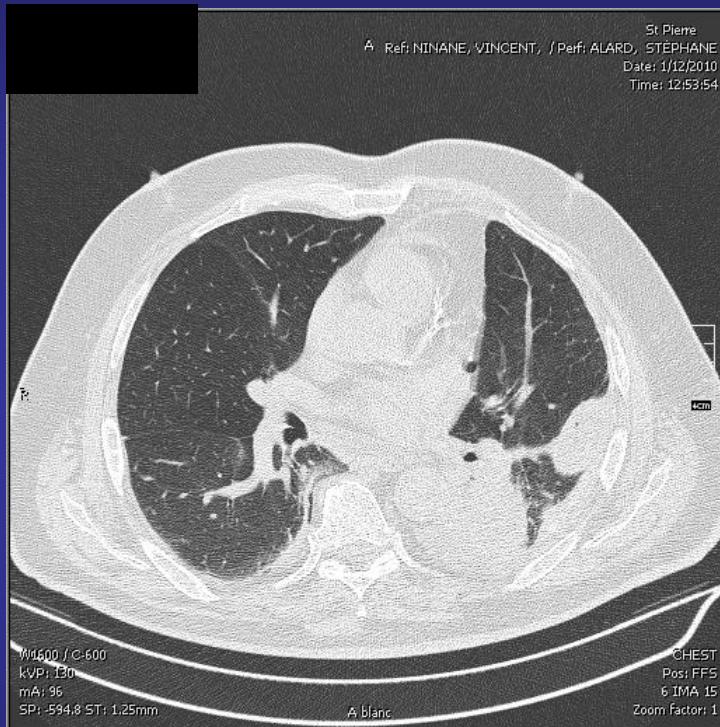
*comparison of different trials

WJTOG3405: stage IIIB/IV pts

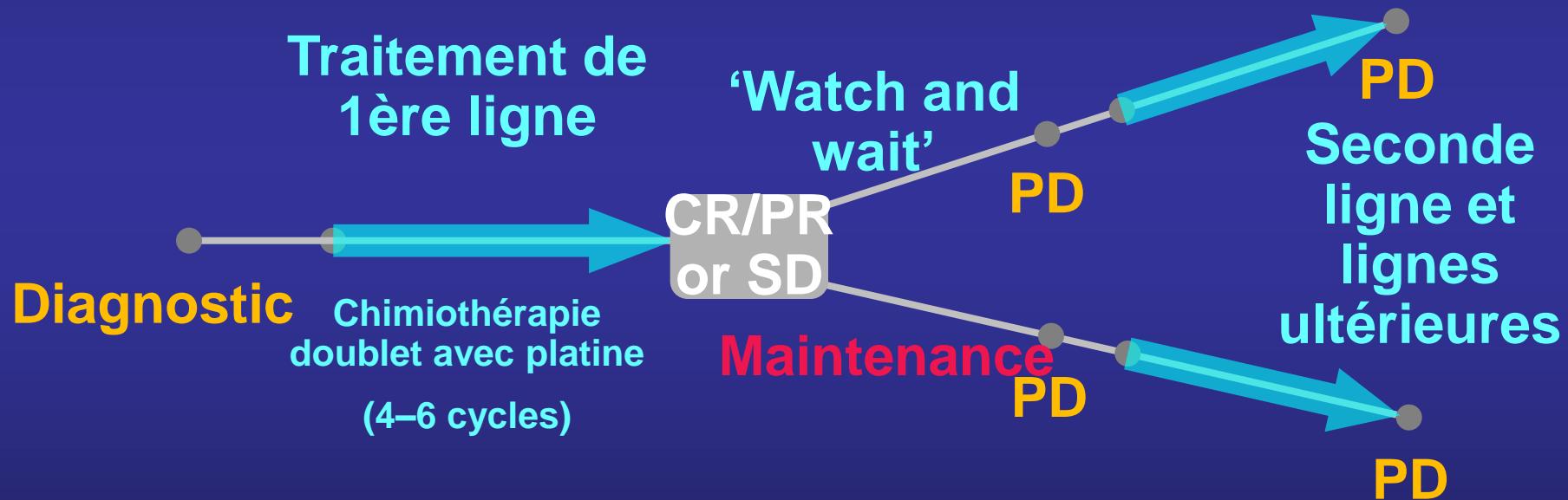
Rosell, et al. Lancet 2012; De Grève, et al. ASCO 2011; Rosell, et al. NEJM 2009; Janne, et al. WCLC 2011; Zhou, et al. ASCO 2011; SmPC Iressa®(gefitinib); Gridelli, et al. Lung Cancer 2011; Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010

- Protocole Lux Lung 3 avec l'afatinib, un nouvel inhibiteur « irréversible »
- Après 6 semaines, premier bilan avec TDM
 - nouvelle lésion de la base gauche du poumon
 - progression selon les critères RECIST
- Décision chimiothérapie Cis-Pem 6 cycles
 - Bien supportée
 - Excellente réponse clinique et objective

1.1. H 77 ans; situation après 6 cycles Cisplatine Pemetrexed



Traitements de maintenance



Le standard demeure le « watch and wait » après la chimiothérapie d'induction

- 50% des patients progressent dans les 2 mois qui suivent l'arrêt
- 1/3 des patients ne reçoivent pas de deuxième ligne

Approches de Maintenance : switch vs continuation

Switch



Introduction immédiate d'un agent de 2L

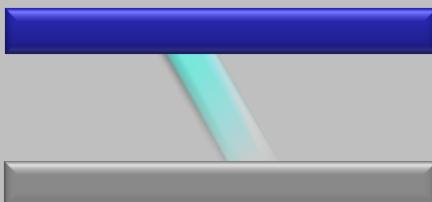
Pros: Tous les patients reçoivent un traitement additionnel

Potentiel de contourner une résistance

Cons: Perte d'une option de 2L à la progression

■■■■■ Pas de certitude d'efficacité

Continuation



Continuation of 1L agent

Pros: Préserve toutes les options de 2L

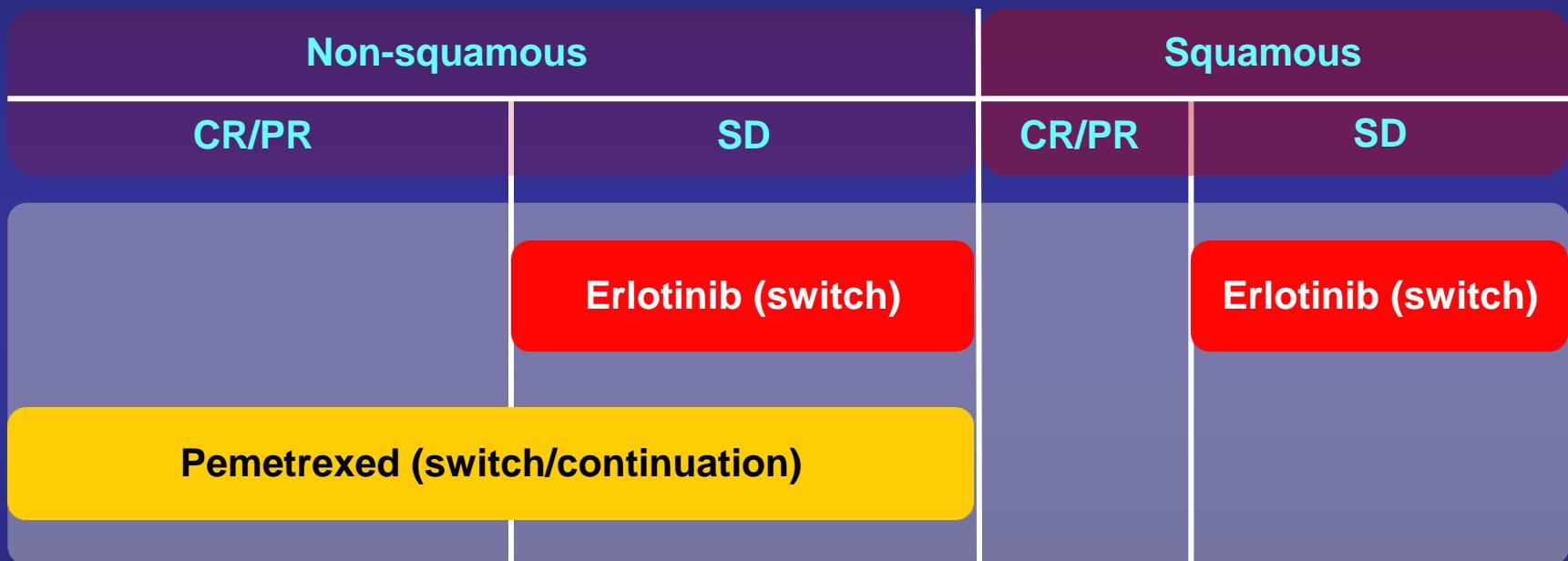
Patient a déjà un bénéfice du traitement

Cons: Potentiel de toxicité cumulative

Peu de chance d'améliorer encore la réponse tumorale



Options de Maintenance avec effet sur la survie selon l'histologie et la réponse à la CT d'induction



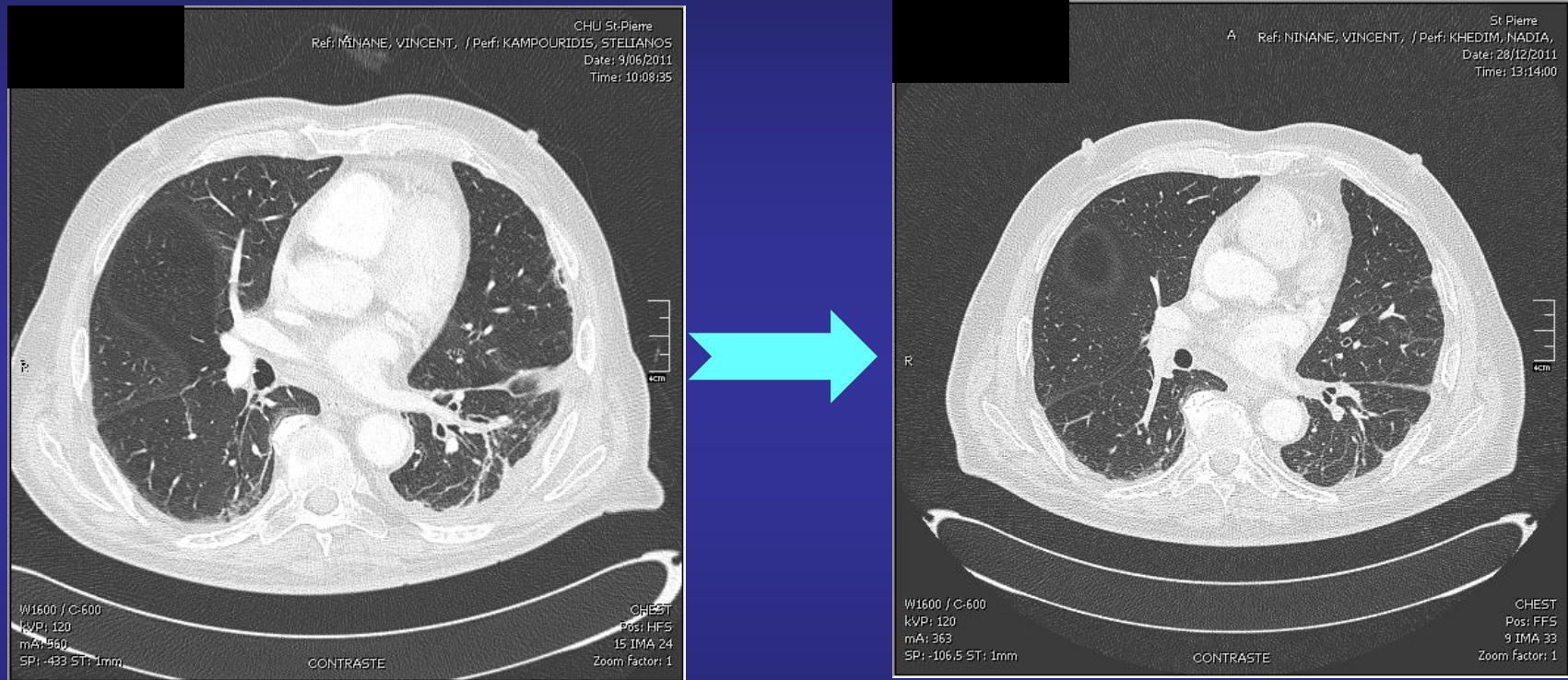
Maintenance en pratique clinique

- Maladie contrôlée (pas d'indication si progression)
- Maintenance versus break
 - Facteurs pronostiques
 - Mauvais facteurs suggèrent probabilité basse de recevoir une 2de ligne
 - Réponse à la première ligne
 - Bonne réponse suggère une meilleure chance de répondre à la seconde ligne
 - Toxicité du traitement d'induction
 - Caractéristiques de la maladie (vitesse de croissance, symptômes, sites métastatiques)
 - Choix du patient

Maintenance en pratique clinique

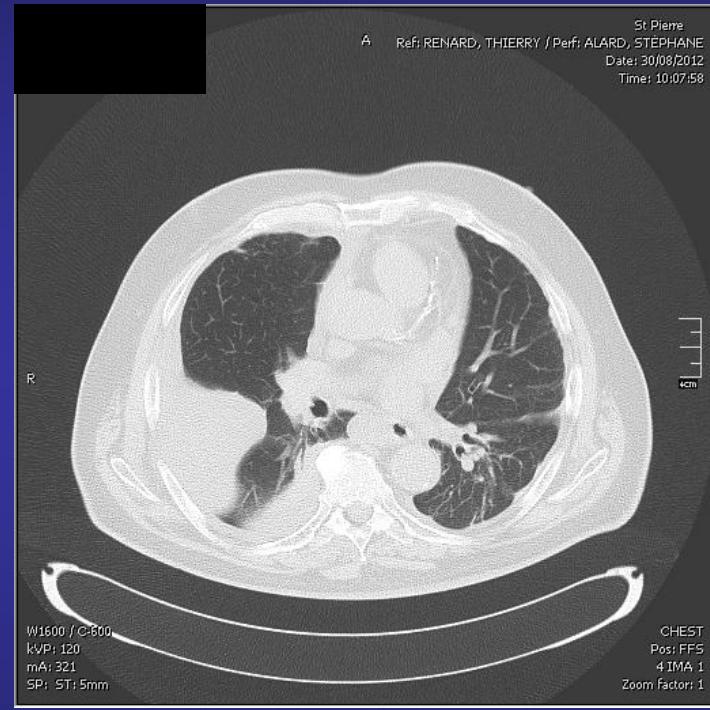
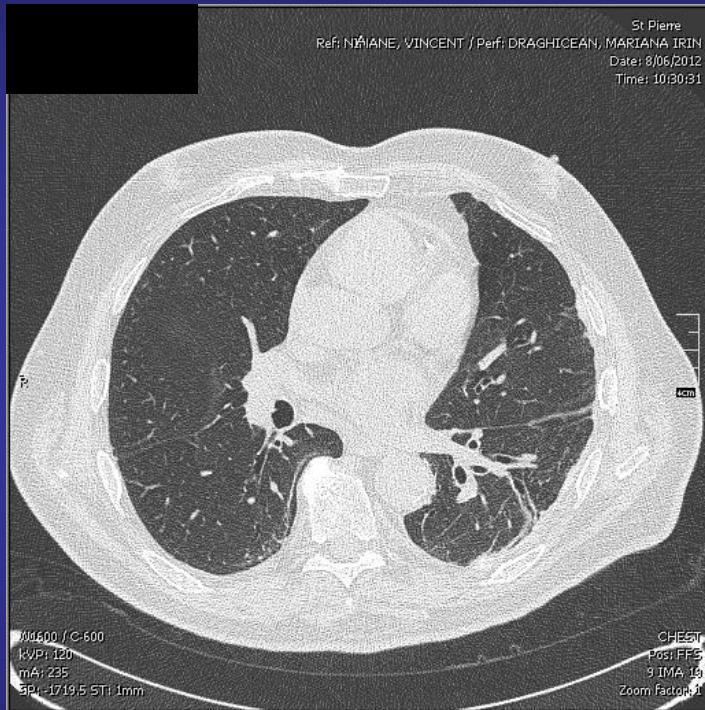
- Type de maintenance
 - Type histologique (oui pour le pemetrexed, pas pour le tarceva)
 - Réponse à la première ligne
 - Continuation si réponse
 - Switch si maladie stable
 - Drogue en association avec le platine lors de l'induction
 - Toxicité

1.1. H 77 ans; situation après 8 cycles de maintenance par Pemetrexed (décembre 2011)



Mais, insuffisance rénale modérée. Décision : stop! Et F-up

1.1. H 78 ans; situation en juillet et août 2012



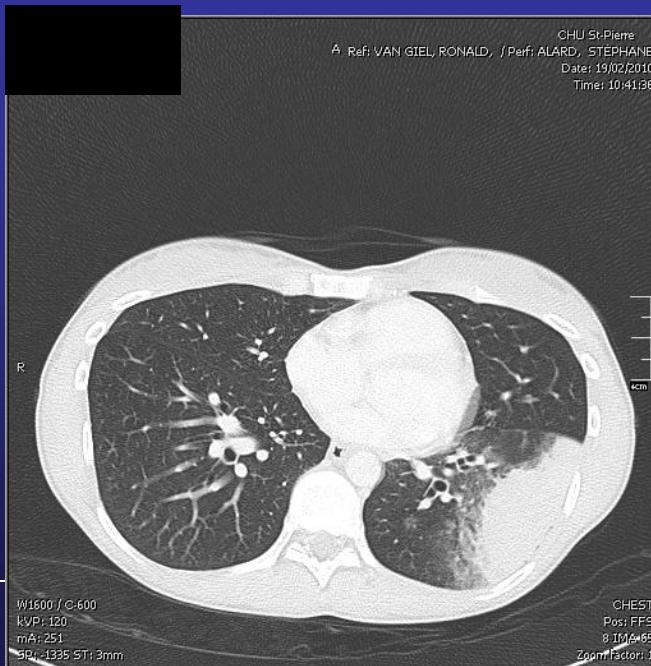
Août 2012 : fatigue et dyspnée. TDM : épanchement pleural D

Cytologie : adénocarcinome. Talcage puis Tarceva

Disparition des symptômes et bilan en attente, à 2 ans

2.2. F 29 ans, non fumeuse

- 02-03/2010 : « pneumonie chronique LIG »; ponction transthoracique : adénocarcinome bien différencié
- 08/04/2010 : lobectomie inférieure gauche pT3 (tumeur de 9.5 cms) N2 (ganglions sous carénaires) avec cytologie pleurale positive
- Radiochimio concomitante adjuvante Cis Navelbine
- EGFR MUT -

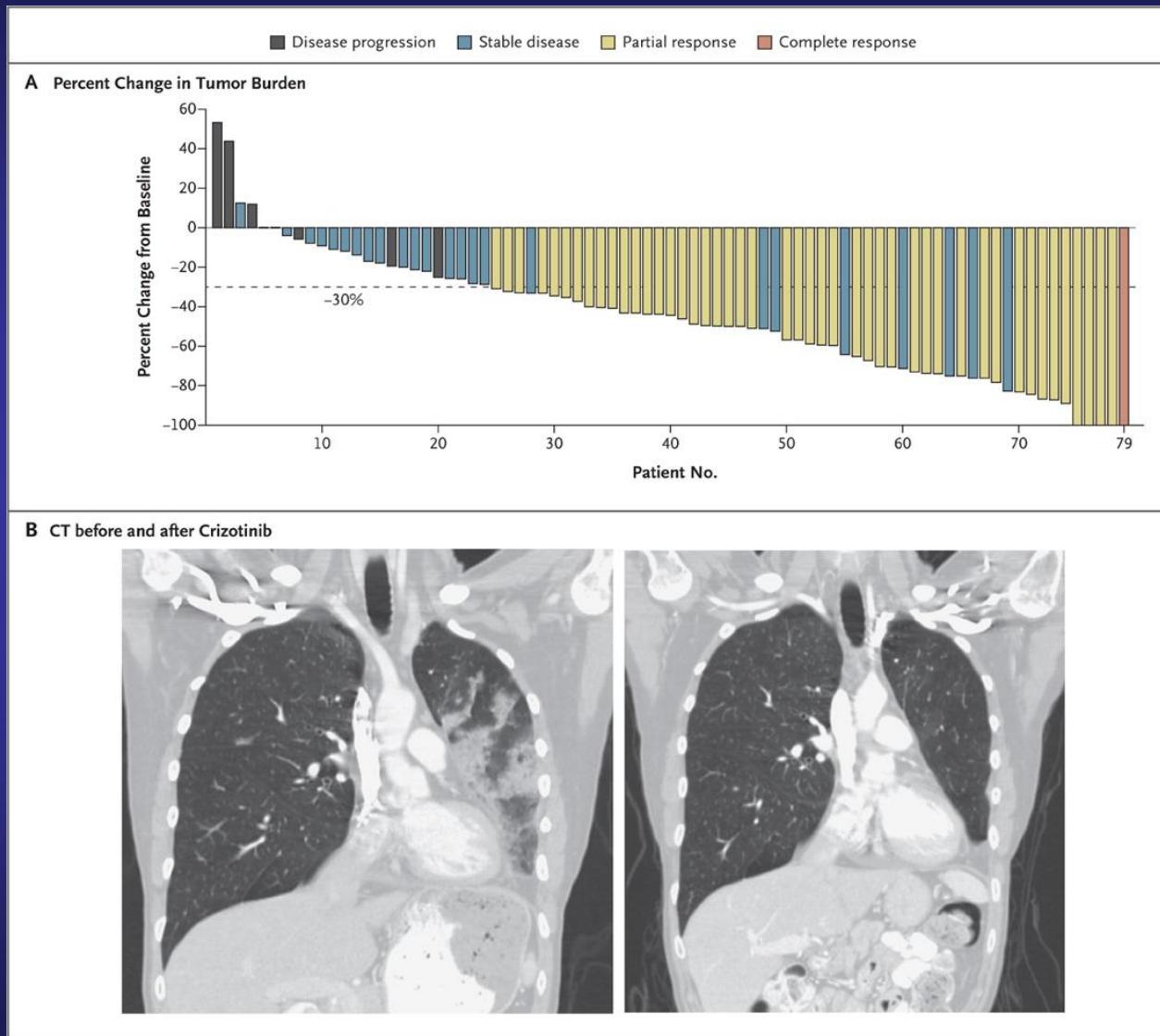


2.2. F 30 ans, non fumeuse

- 12/2010 : un peu plus essoufflée, sensation d'oppression thoracique. TDM : « miliaire surtout LSD »
- Biopsies transbronchiques LSD sous contrôle scopique : récidive



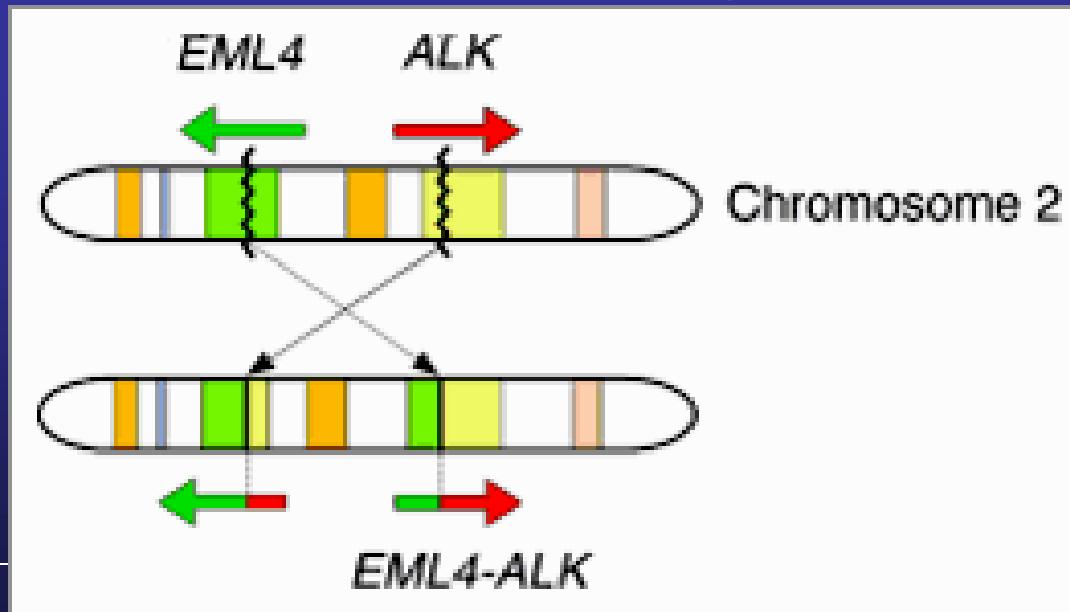
Réponse à l'inhibition de ALK



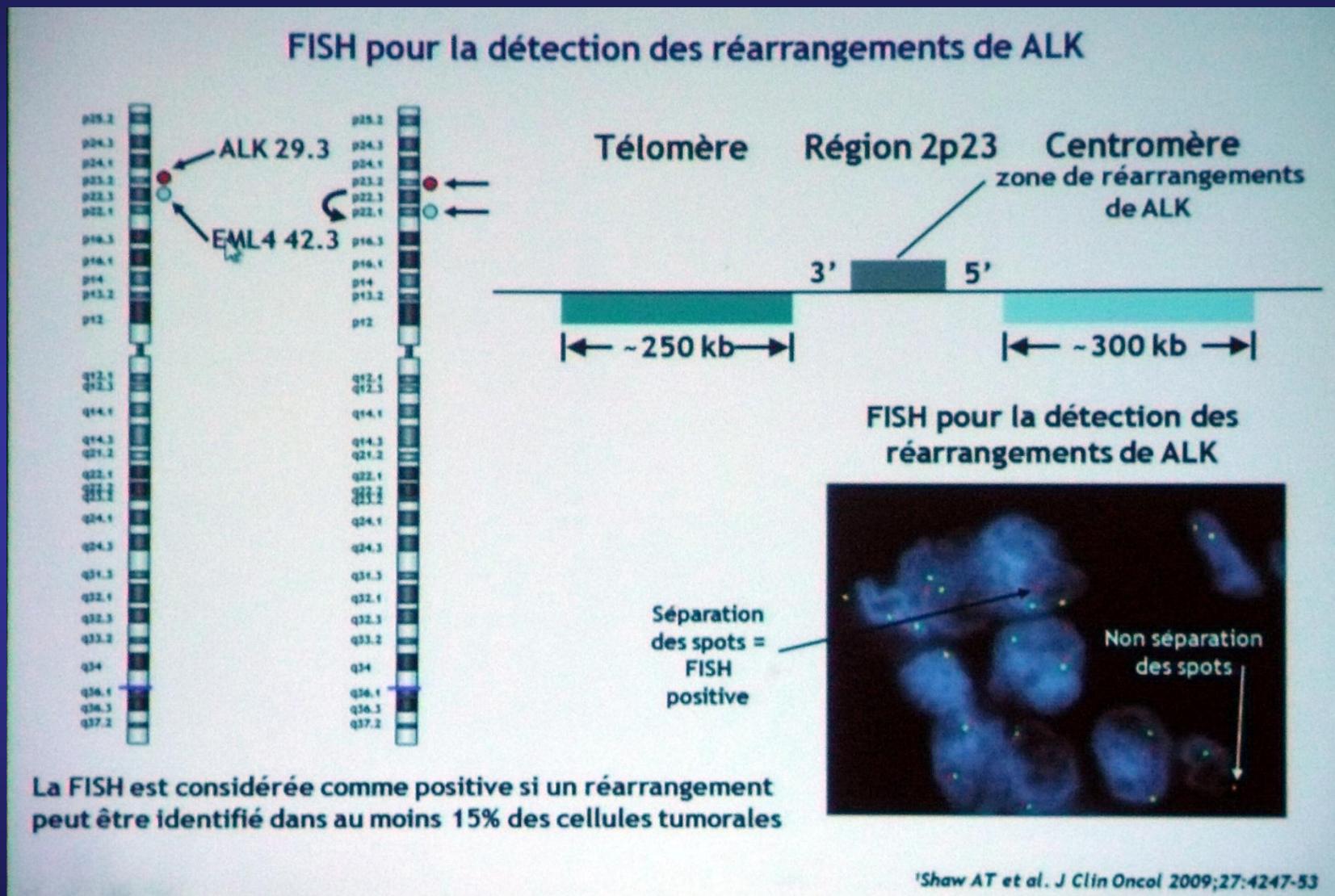
- Patients jeunes
- Plutôt non-fumeurs
- H≈F
- Pas de susceptibilité ethnique
- Plutôt adénocarcinomes
- 2 à 7% des CBNPC

Translocation EML4-ALK

- Réarrangement sur le chromosome 2 avec fusion entre
 - l'echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)
 - Le domaine kinase de l'Anaplastic lymphoma kinase (ALK, tyrosine kinase à activité pro-oncogénique)
- Donne naissance à un oncogène puissant

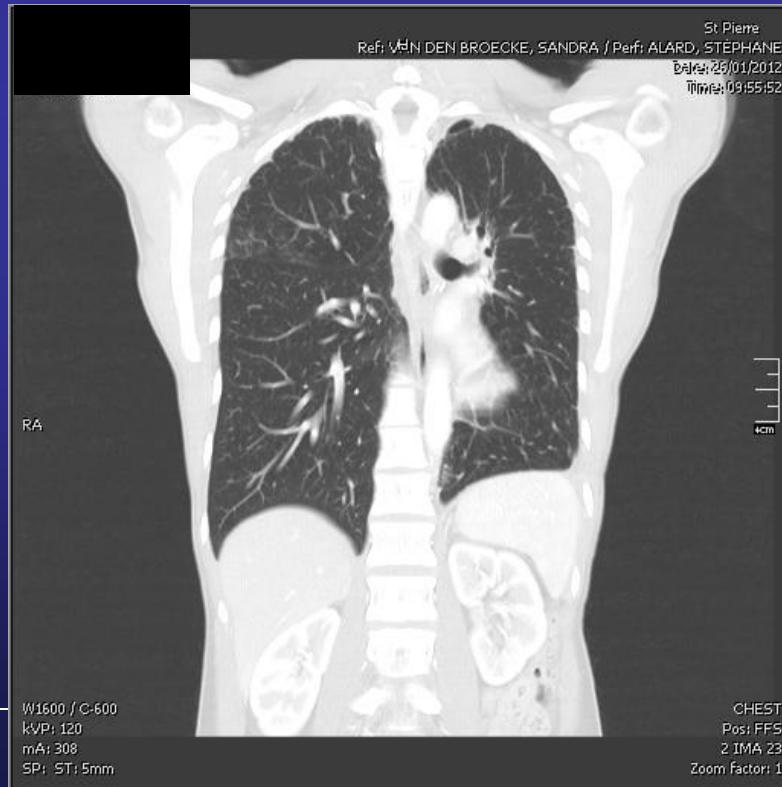


2.2. : Technique FISH pour ALK + 03/01/2011



2.2. F 30 ans, non fumeuse

- Phase 1 à la KUL : progression
- Retour Saint-Pierre : 2^{ème} ligne avec Pemetrexed : progression après 3 cycles
- Crizotinib compassionnel : OUF, ça marche!

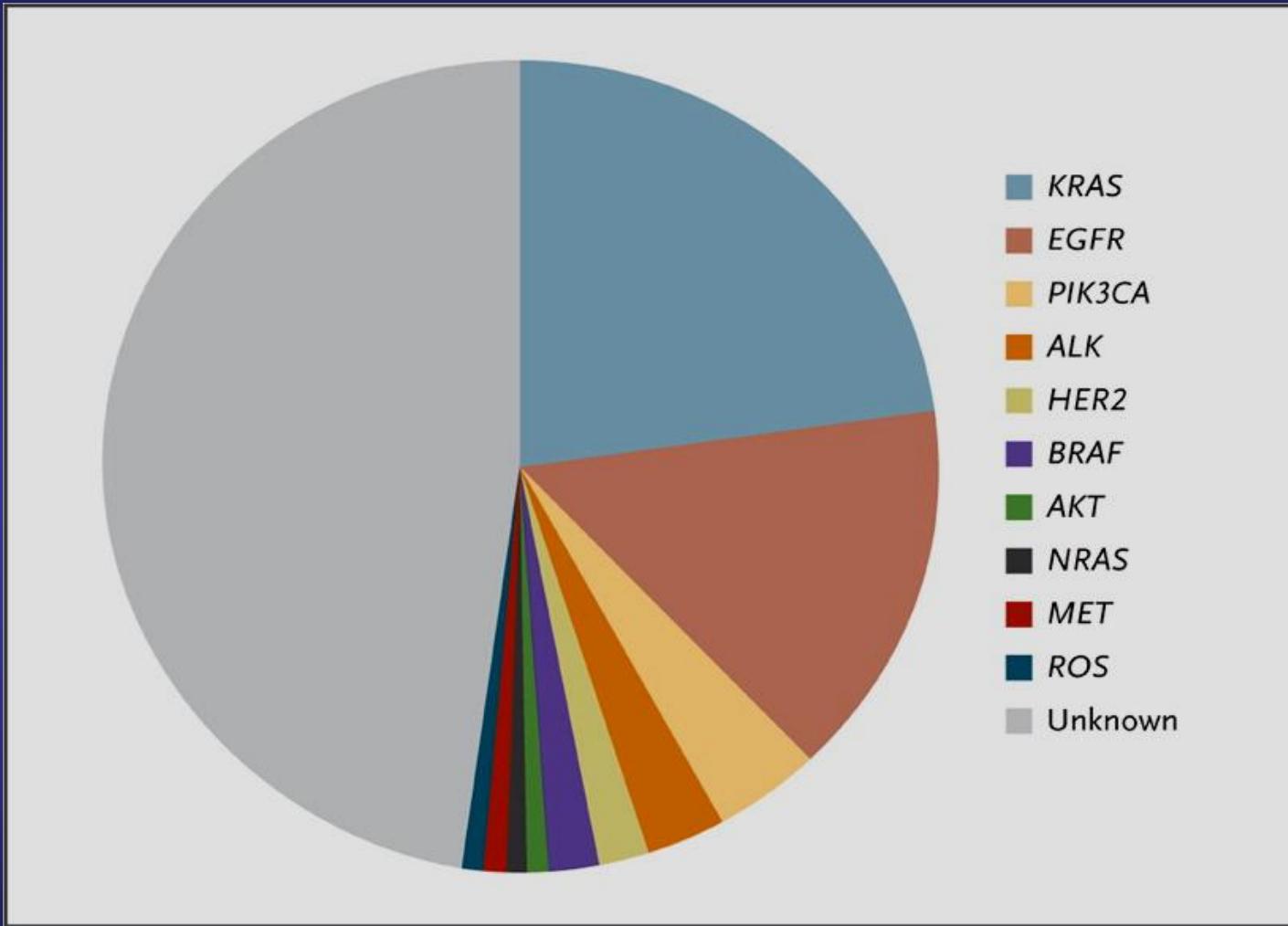


F 31 : TDM 01/2012

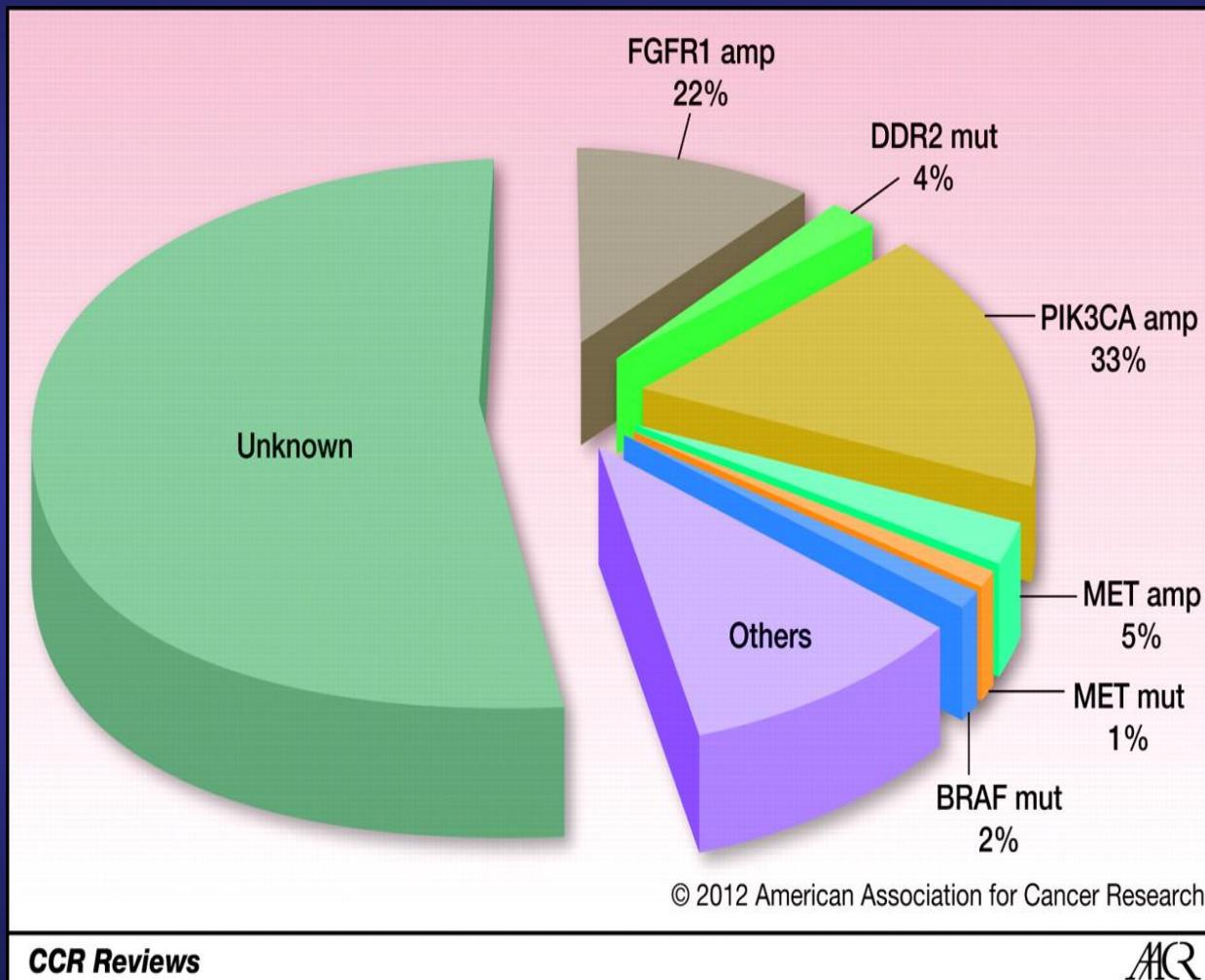
Effets secondaires crizotinib

- +/- idem autres TKI:
 - Nausées
 - Diarrhées
 - Fatigue grade 1-2
- Trouble de la vision au changement de luminosité jour/nuit

Anomalies génétiques dans les adénocarcinomes pulmonaires



Epidermoïdes : aberrations qui pourraient faire l'objet de traitement ciblés



Les désillusions

- Bénéfices de la maintenance limités dans le temps
- Traitements ciblés
 - **Absence de différence de survie globale** entre EGFR-TKIs et chimiothérapie
 - Meilleur pronostic des cancers mutés
 - Utilisation TKIs en deuxième ligne dans le bras chimiothérapie
 - Meilleure sensibilité à la chimiothérapie de cette population : plutôt non
 - **Résistance**

EGFR résistants aux TKIs

● Primaire

- d'emblée ou avant le 3^{ème} mois de traitement
- <10% des cas
- Mécanismes mal connus (mutation de résistance au départ, anomalies moléculaires en aval ou parallèle, tumeur mixte,...)
- Peu de solution thérapeutique

● Secondaire

- plus tardive, après une réponse initiale, et dans tous les cas
- 50% des cas après 9 à 13 mois
- Mécanisme : mutation de résistance T790M, amplification c-met, HER3, HER2, transdifférenciation en CBPC,....
- Des stratégies naissent (TKIs irréversibles,....)