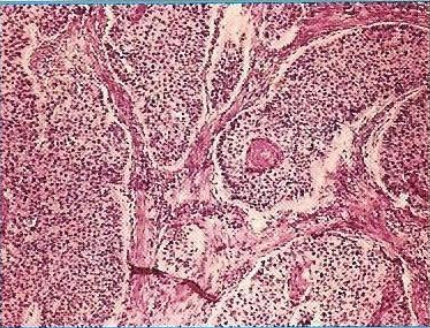
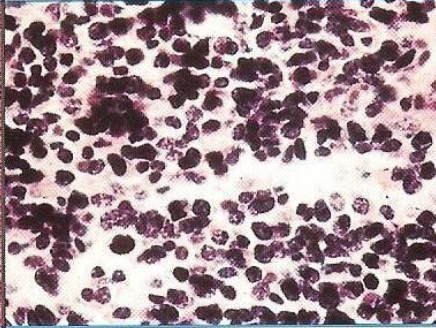
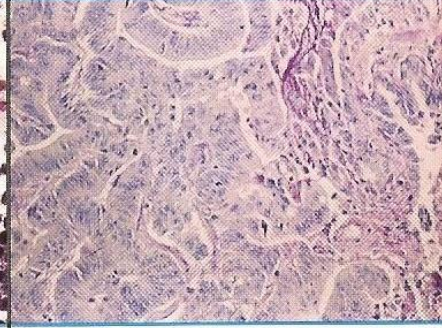

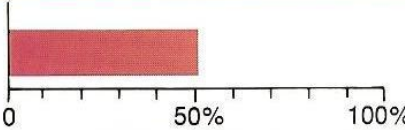
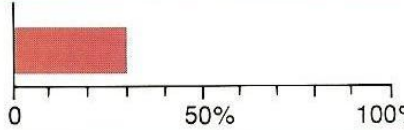
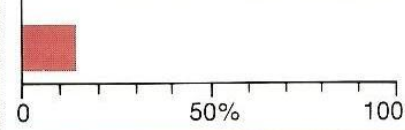
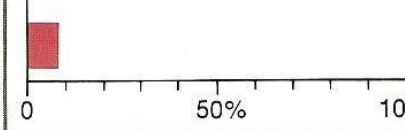




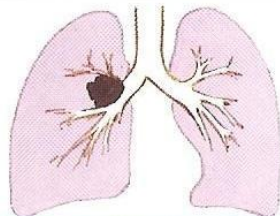
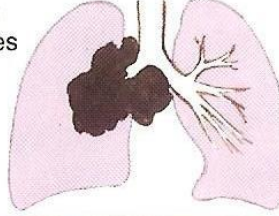
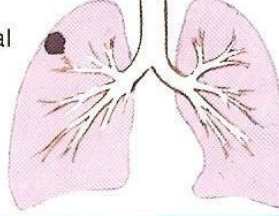
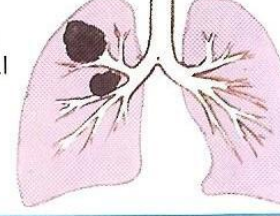
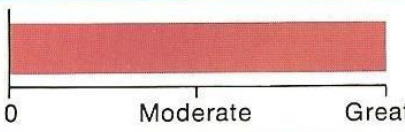
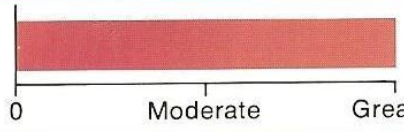
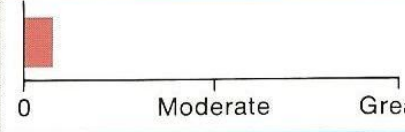
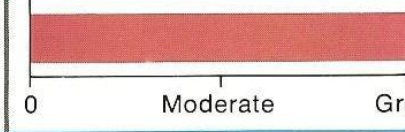




# **Traitements en Cancérologie**

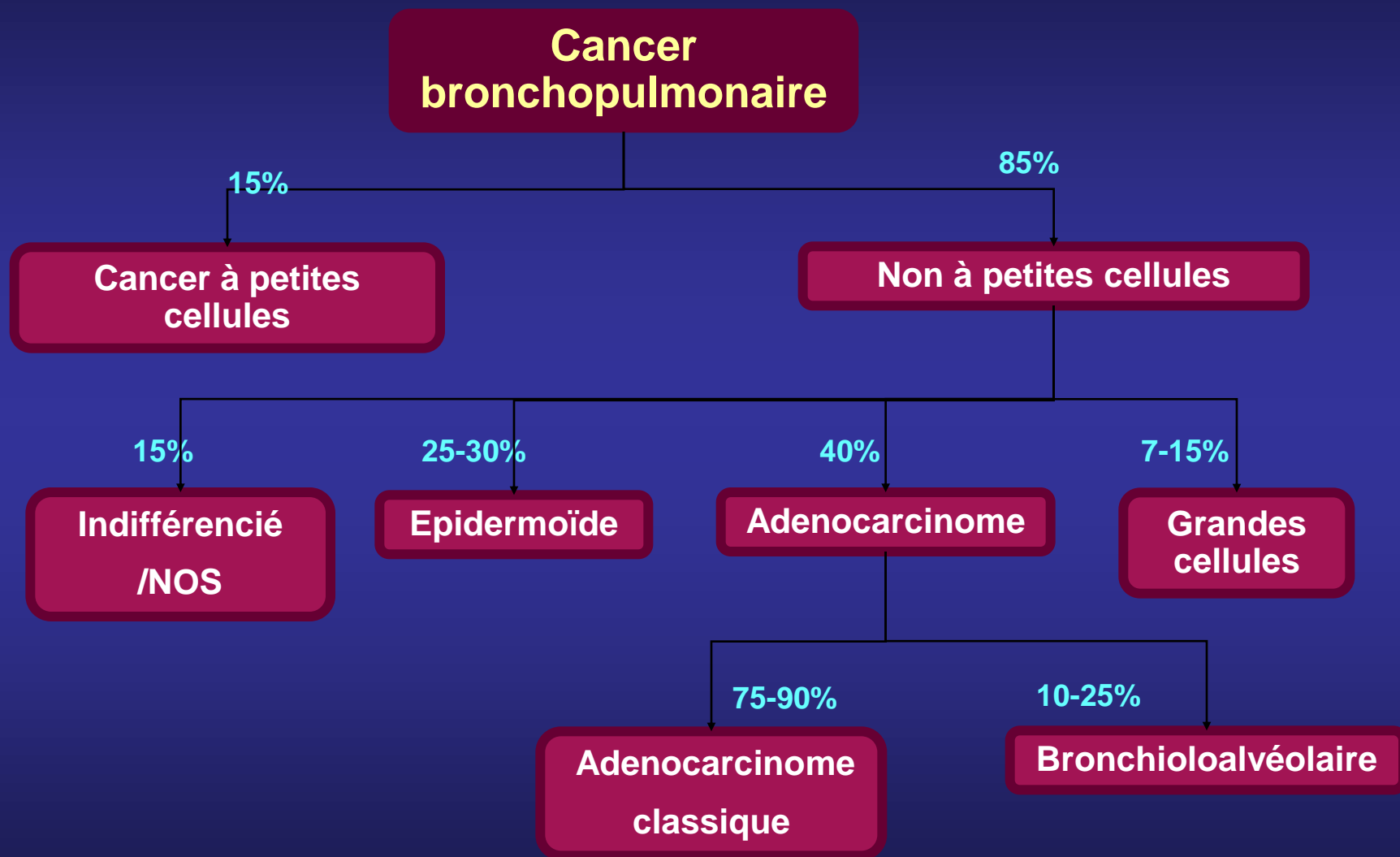
## **Espoirs et Désillusions**

**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)				
Males vs females				 <i>F. Netter M.D.</i> © CIBA
Location tendency (variable)	Hilar 	Hilar; but metastases often present when first discovered 	Peripheral (usually < 4 cm) 	Variable; peripheral or central 
Smoking relation				
Growth rate	Relatively slow	Very rapid	Intermediate	Rapid
Metastatic tendency	Late; then primarily to hilar nodes	Very early; to mediastinum or distally	Intermediate	Early
Resectability	Fair	0	Poor	Poor



# Incidence des différents cancers





- 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





# Traitement 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



# Traitement 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

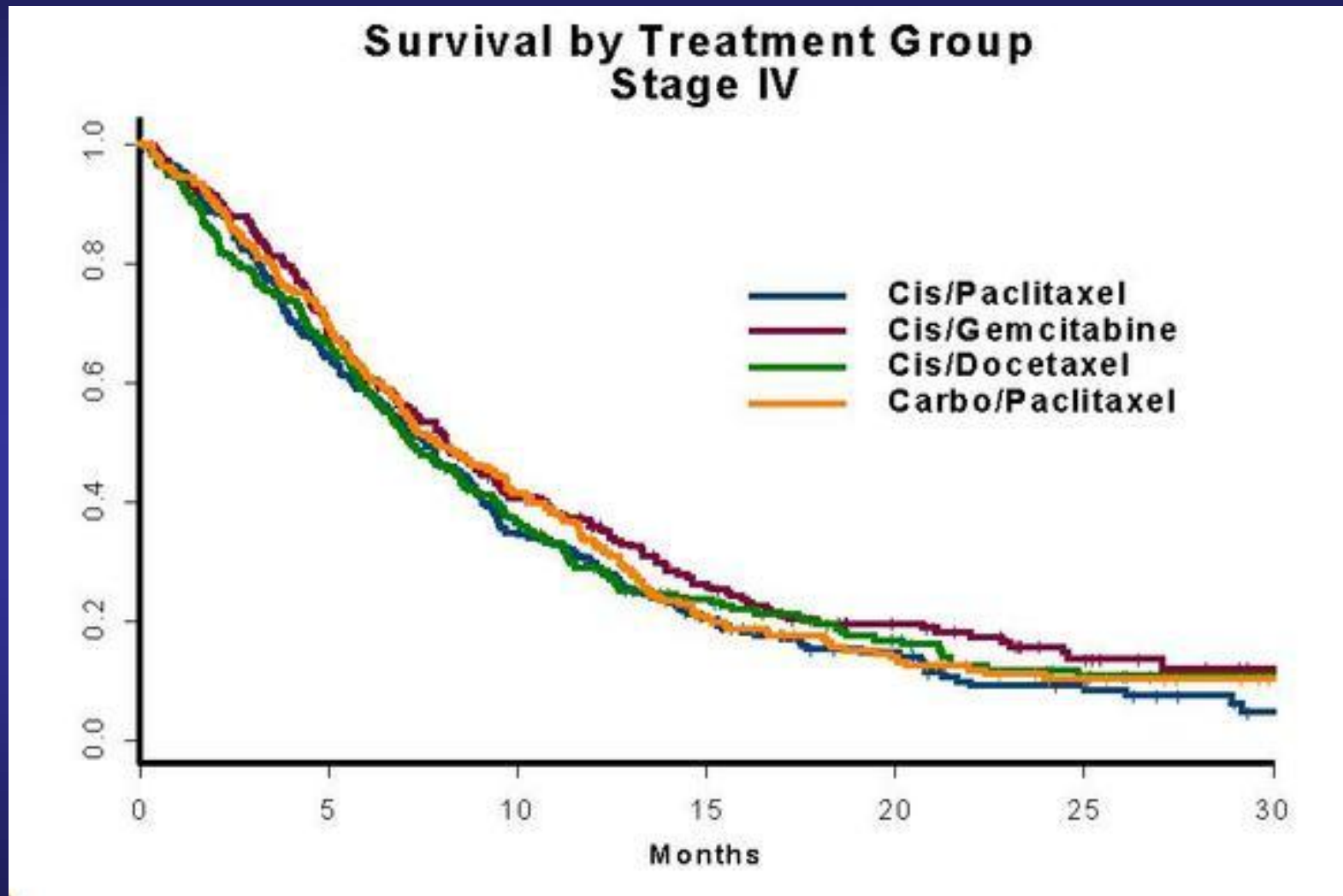
– **Bithérapie : dérivé du platine + 1 médicament de troisième génération** (ex : docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed)

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





# Et quel médicament de 3<sup>ème</sup> génération ?



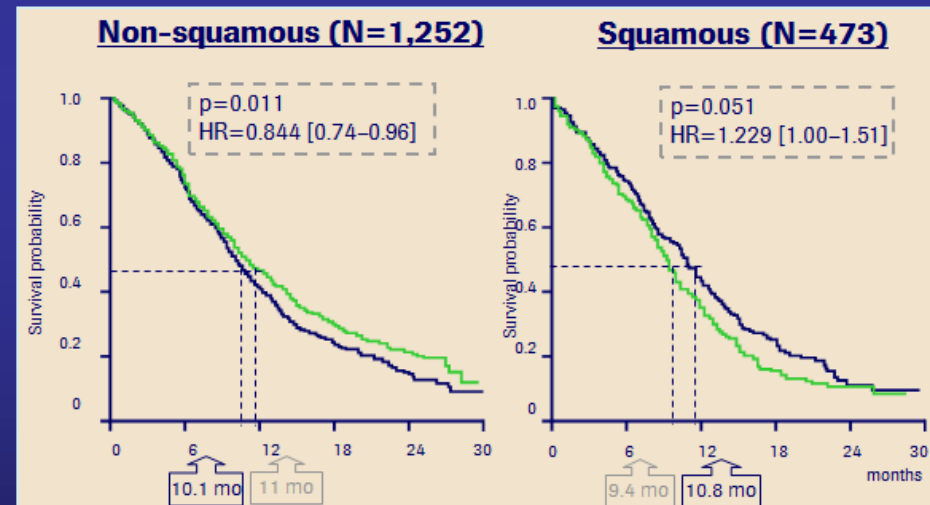


# Pemetrexed, pas pour l'épidermoïde

## ● Efficacité

### • JMDB étude phase III, 1L (CisP-Gem vs CisP-Pem):

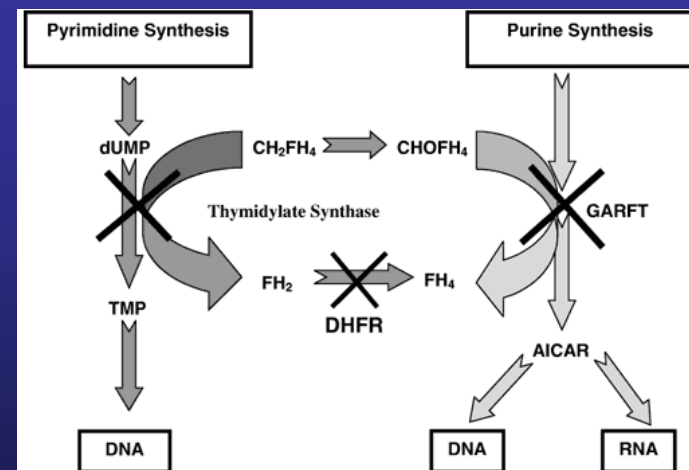
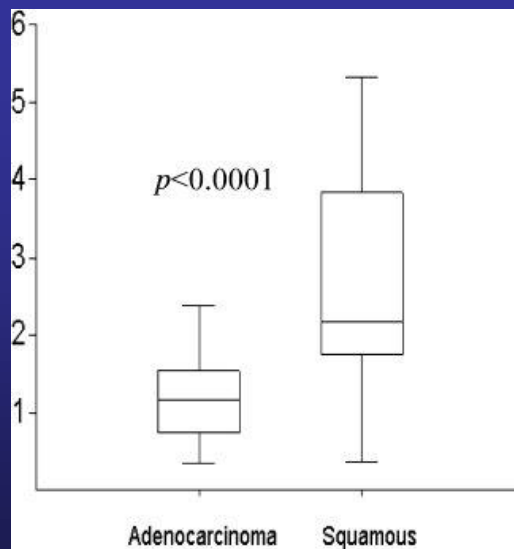
- épidermoïde mOS:  
9,4m (CP) vs 10,8 (CG)  
HR1,23;  $p=0,05$
- épidermoïde mPFS:  
4,4m (CP) vs 5,5 (CG)  
HR1,36;  $p=0,002$
- épidermoïde RR:  
23,4% (CP) vs 31,4% (CG)  
HR1,36;  $p=0,002$



# 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**



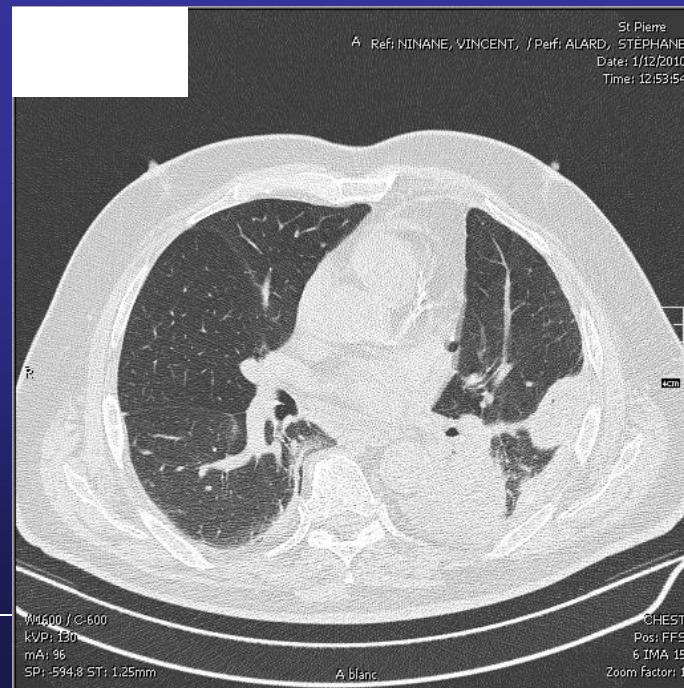
# Progrès et espoirs récents

- 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

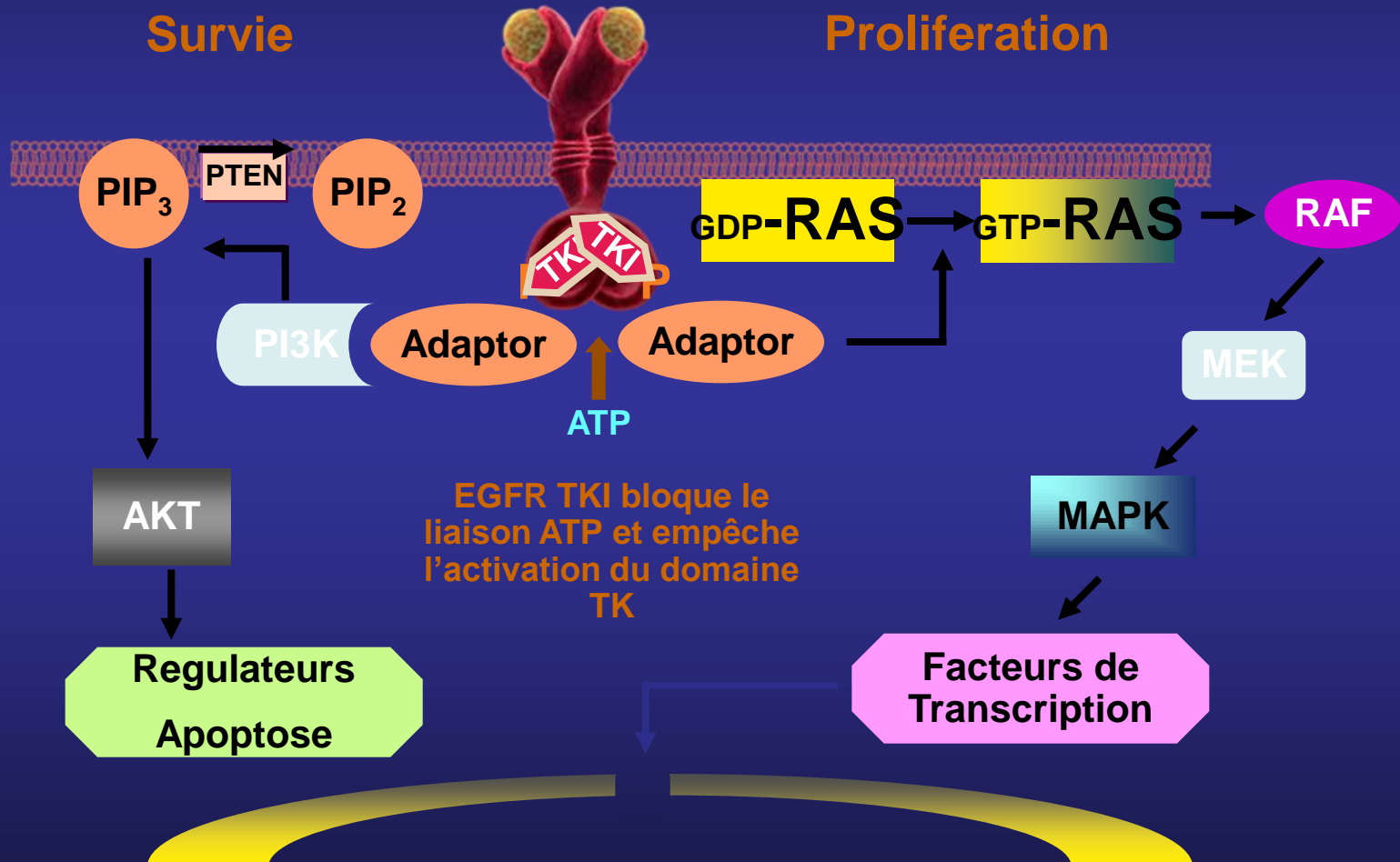
- Plutôt des Asiatiques (30% pour 10% des Caucasiens), plutôt des femmes, des non-fumeurs et des adénocarcinomes

- Valeur pronostique positive

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

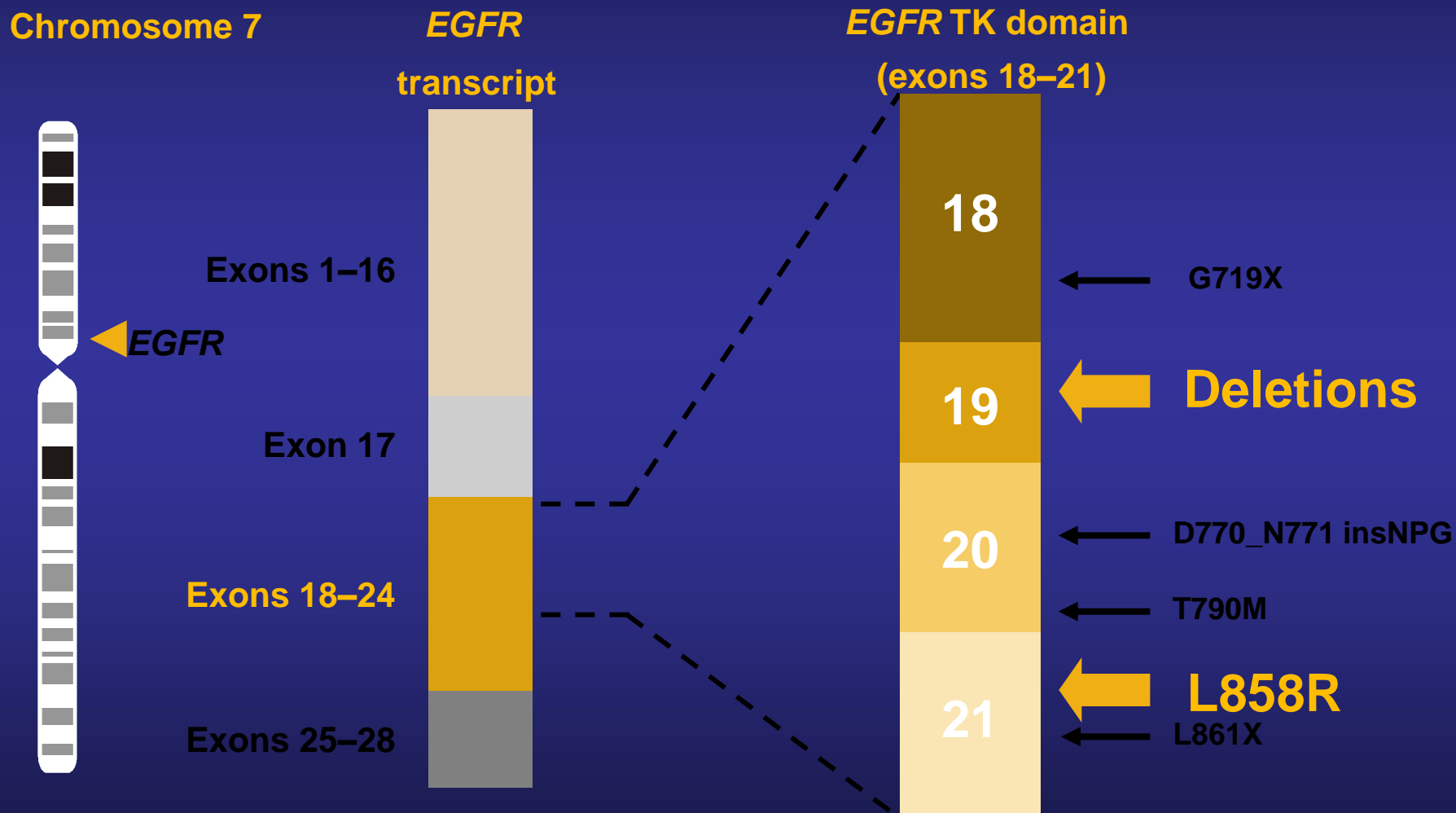


# Inhibition du signal EGFR par les EGFR TKIs



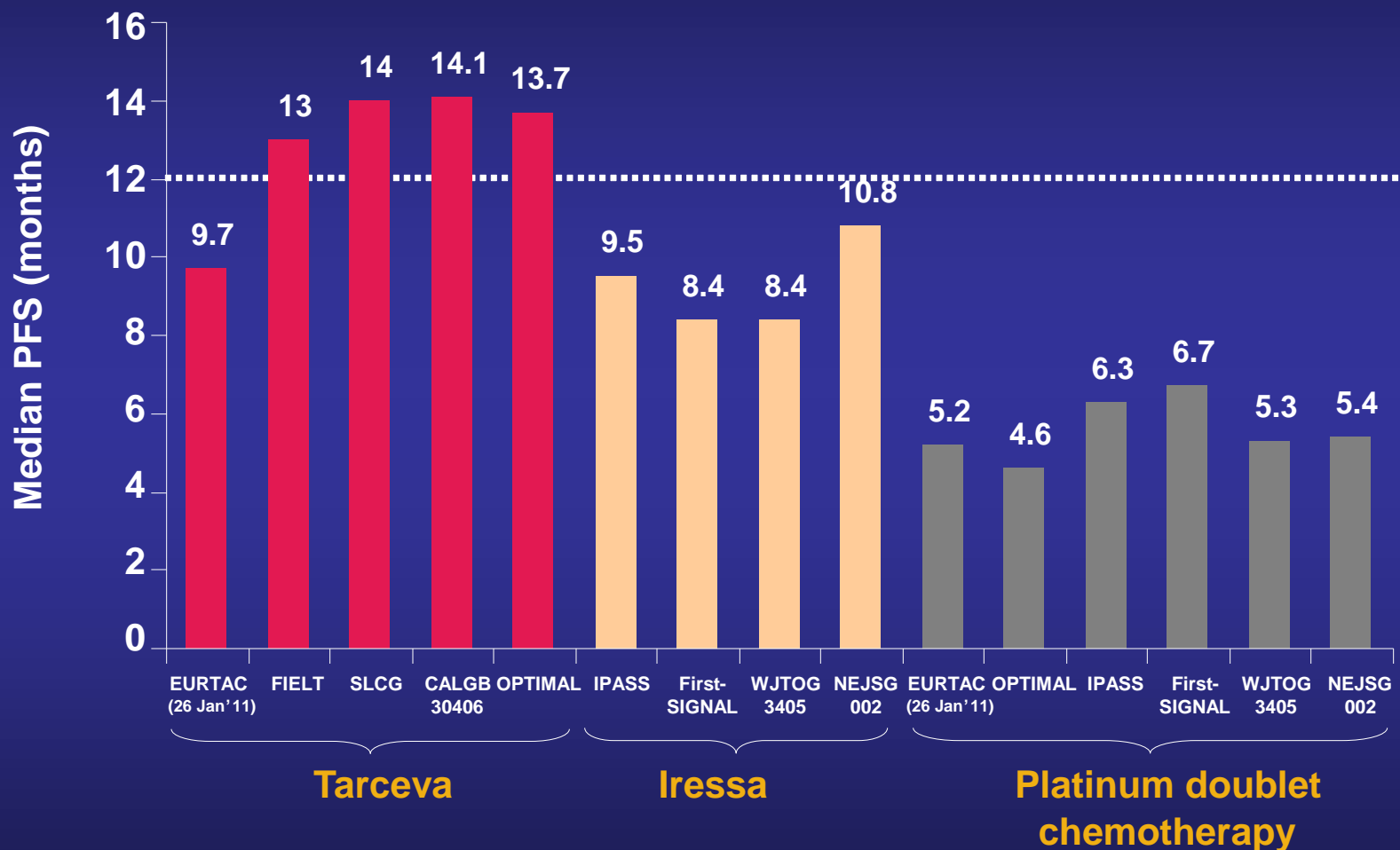


# Mutations courantes du gène EGFR





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



\*comparison of different trials 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



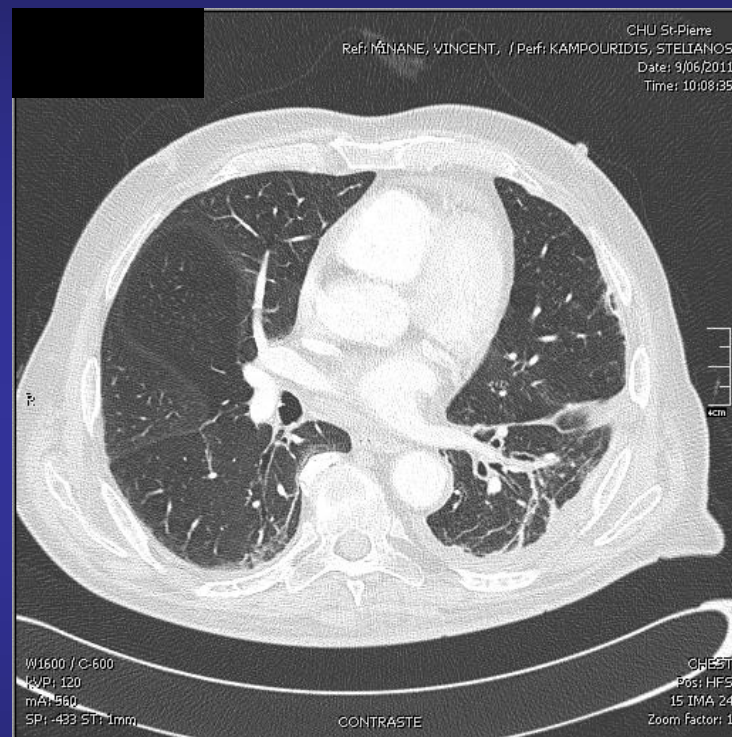
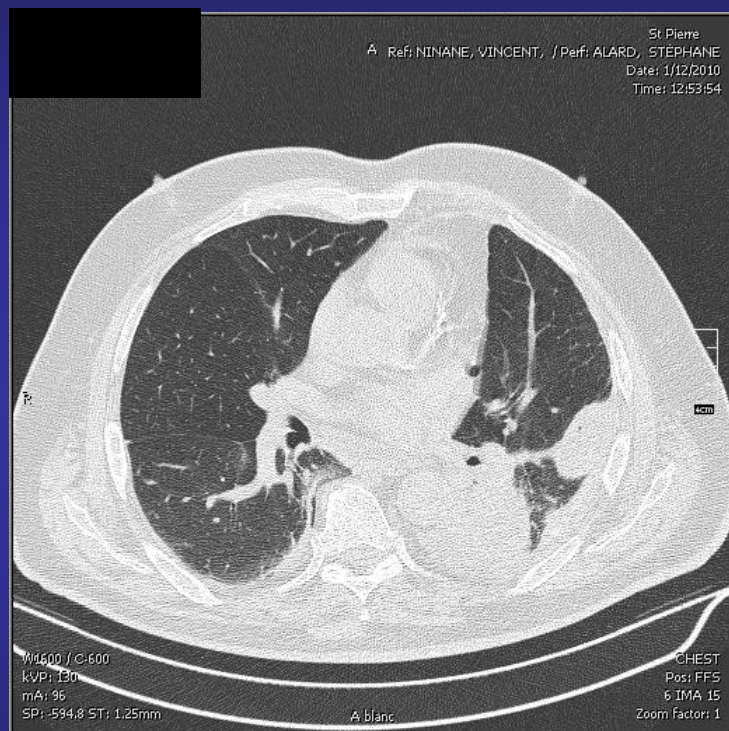
## 1.1.

## H 76 ans

- 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



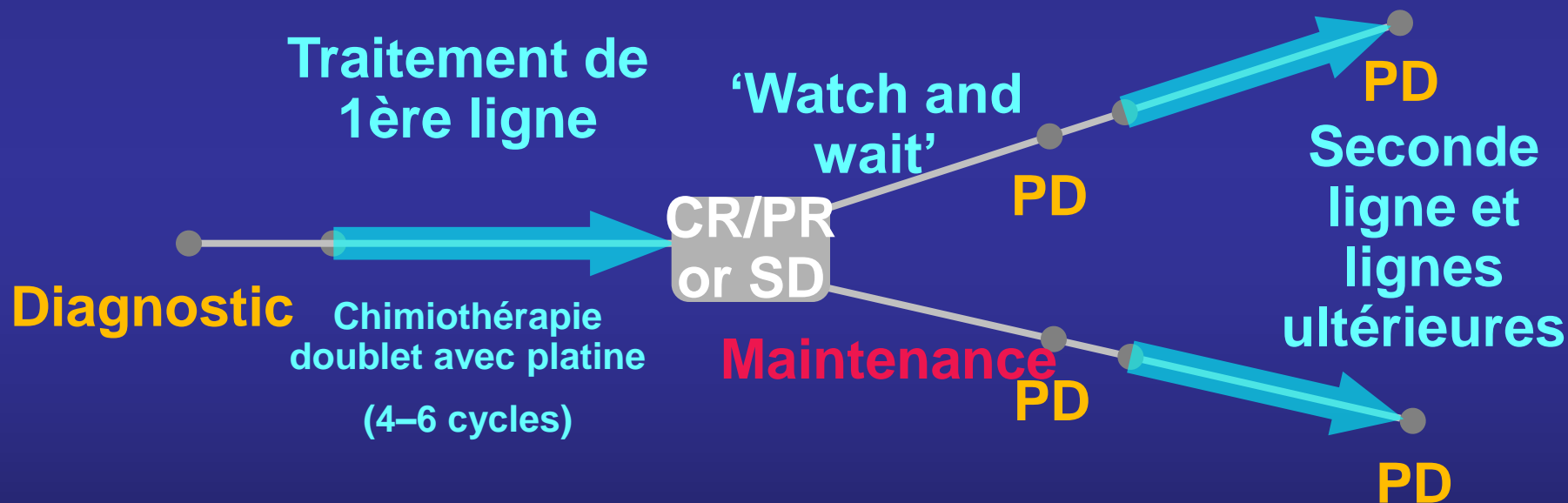
# 1.1. H 77 ans; situation après 6 cycles Cisplatine Pemetrexed







# Traitement 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

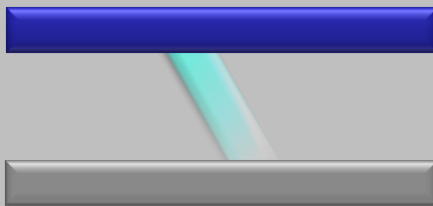
**Pros:** Tous les patients reçoivent un traitement additionnel

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

Non-squamous		Squamous	
CR/PR	SD	CR/PR	SD
	Erlotinib (switch)		Erlotinib (switch)
	Pemetrexed (switch/continuation)		



# Maintenance en pratique clinique

- Maladie contrôlée (pas d'indication si progression)
- Maintenance versus break
  - Facteurs pronostiques
    - Mauvais facteurs suggèrent probabilité basse de recevoir une 2<sup>de</sup> 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



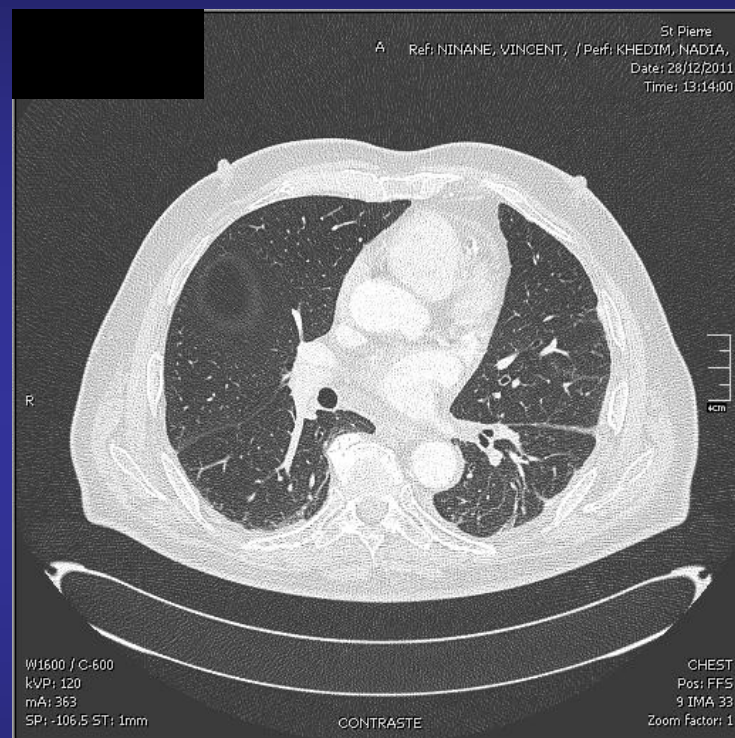
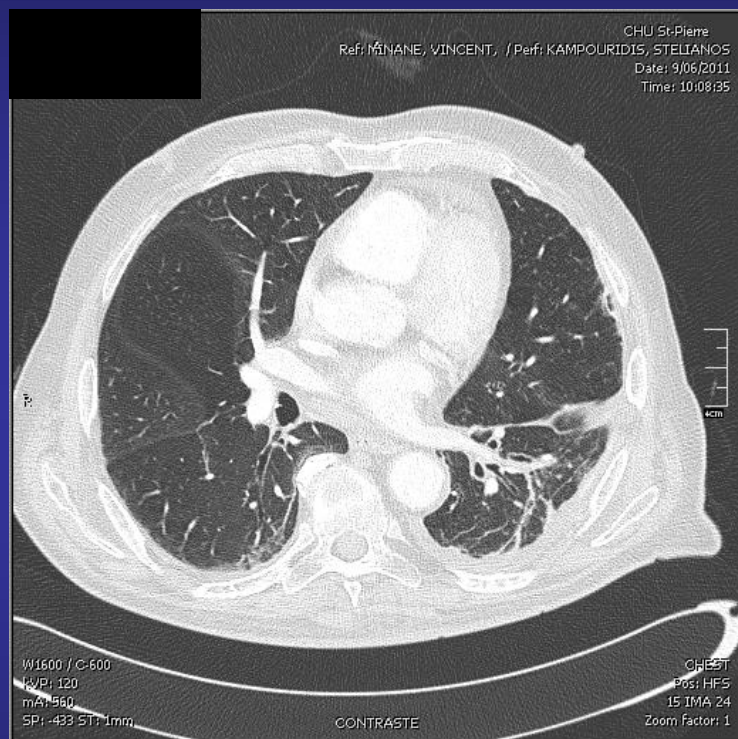
# Maintenance en pratique clinique

- 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)

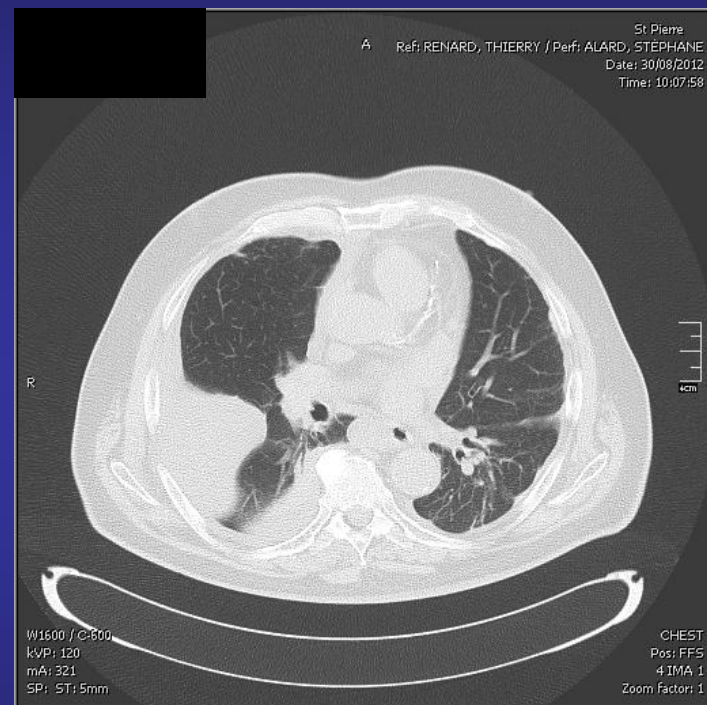
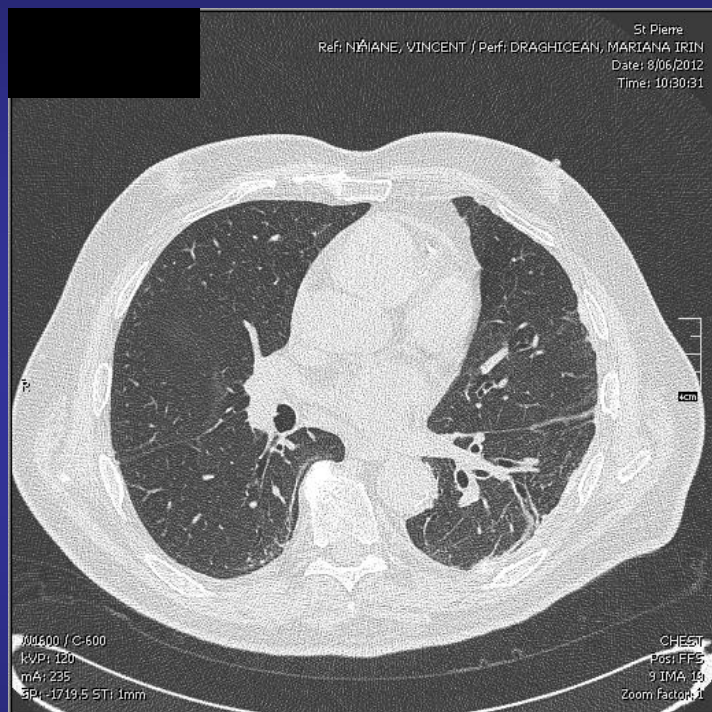


**Mais, insuffisance rénale modérée. Décision : stop! Et F-up**





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



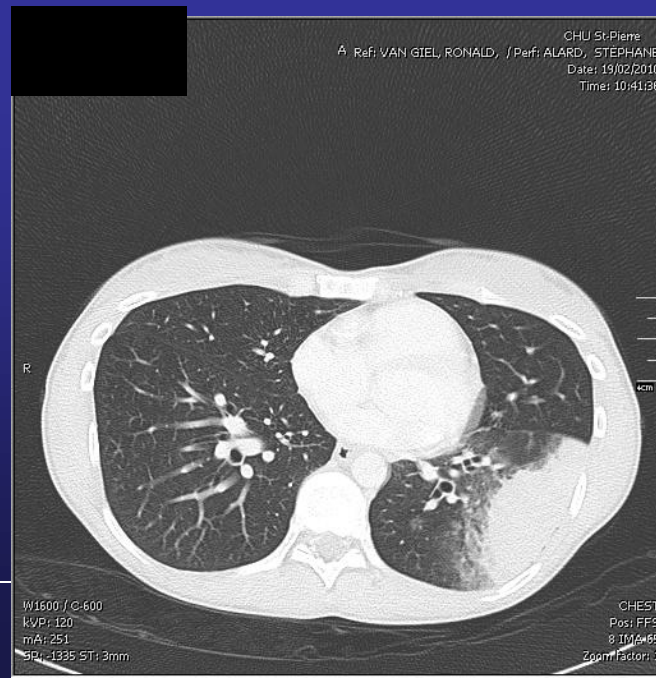
**Août 2012 : fatigue et dyspnée. TDM : épanchement pleural D**

**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 -

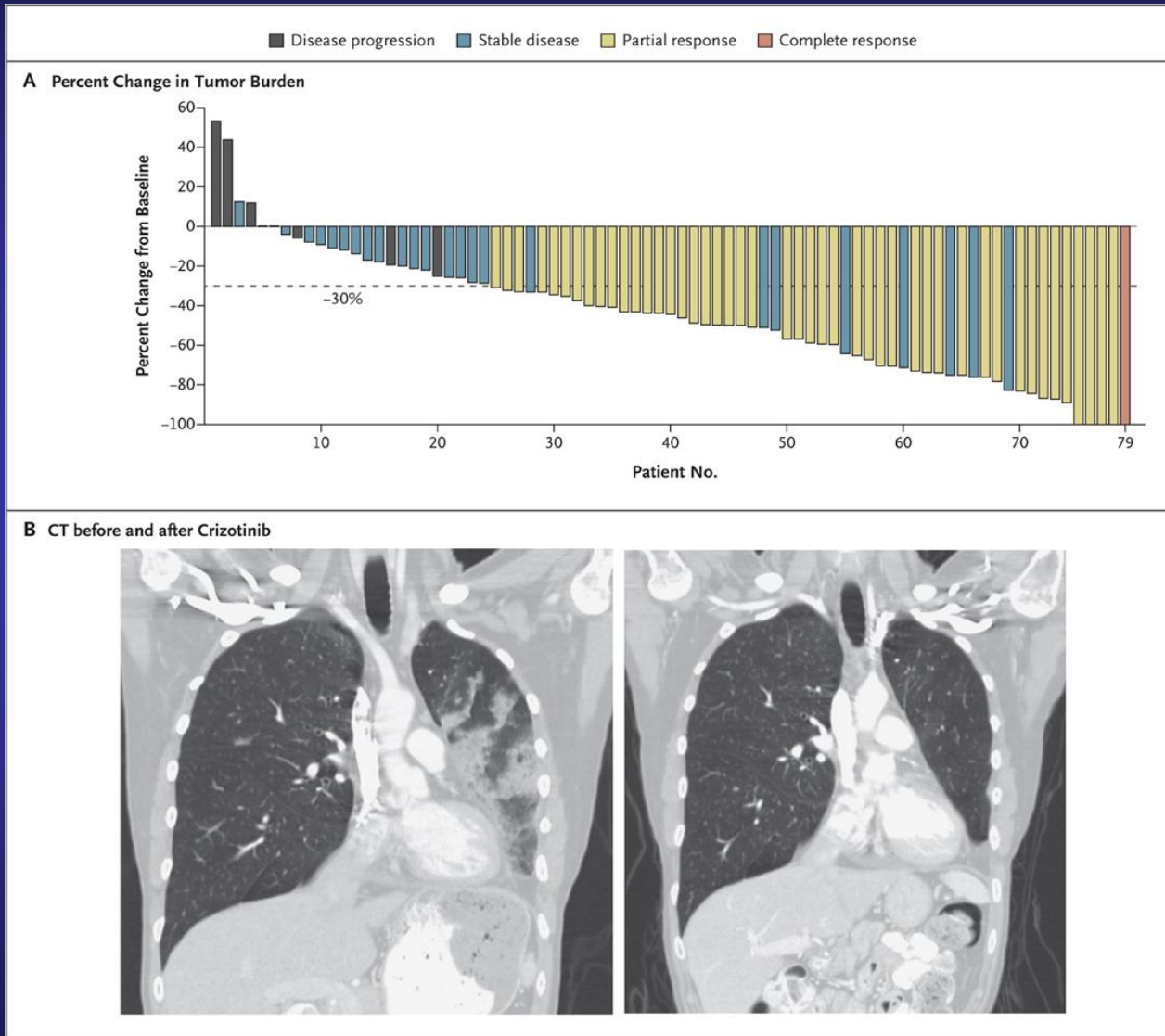


## 2.2. F 30 ans, non fumeuse

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



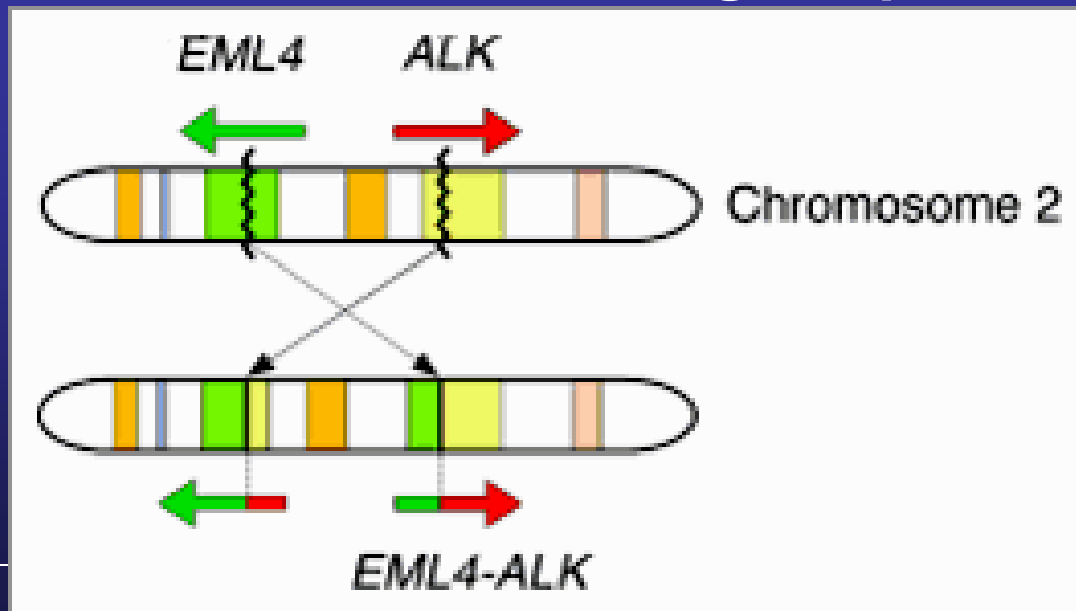
# Réponse à l'inhibition de ALK



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

# Translocation EML4-ALK

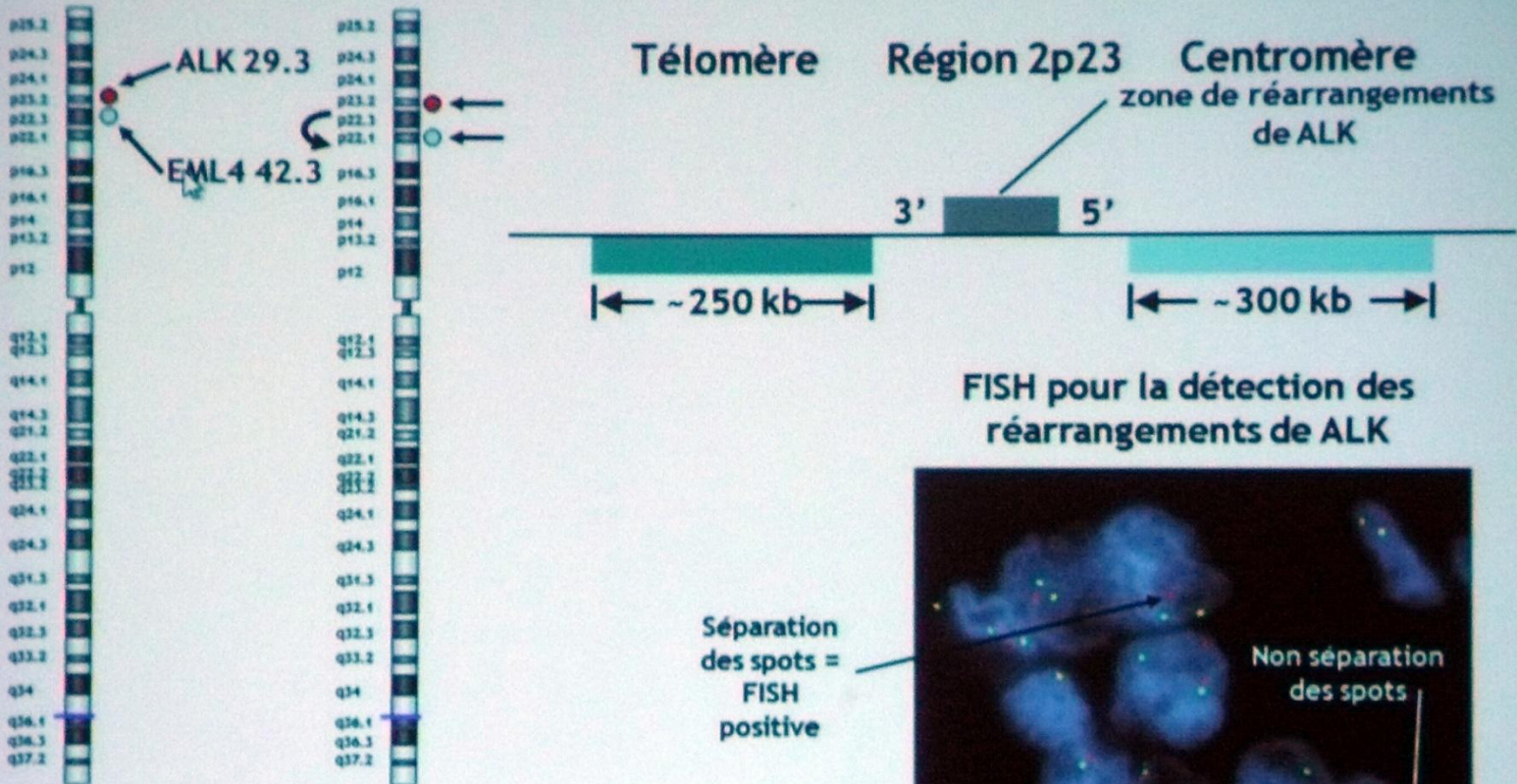
- Réarrangement sur le chromosome 2 avec fusion entre
  - l'échinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)
  - Le domaine kinase de l'Anaplastic lymphoma kinase (ALK, tyrosine kinase à activité pro-oncogénique)
- Donne naissance à un oncogène puissant





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

### FISH pour la détection des réarrangements de ALK



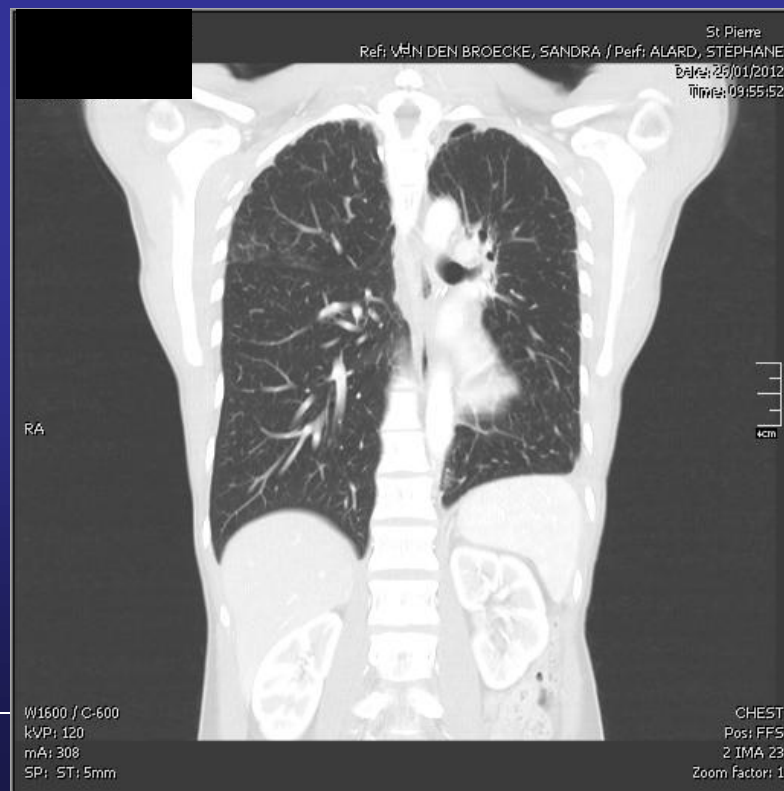
La FISH est considérée comme positive si un réarrangement peut être identifié dans au moins 15% des cellules tumorales

Shaw AT et al. J Clin Oncol 2009;27:4247-53



## 2.2. F 30 ans, non fumeuse

- Phase 1 à la KUL : progression
- Retour Saint-Pierre : 2<sup>ème</sup> ligne avec Pemetrexed : progression après 3 cycles
- Crizotinib compassionnel : OUF, ça marche!



**F 31 : TDM 01/2012**

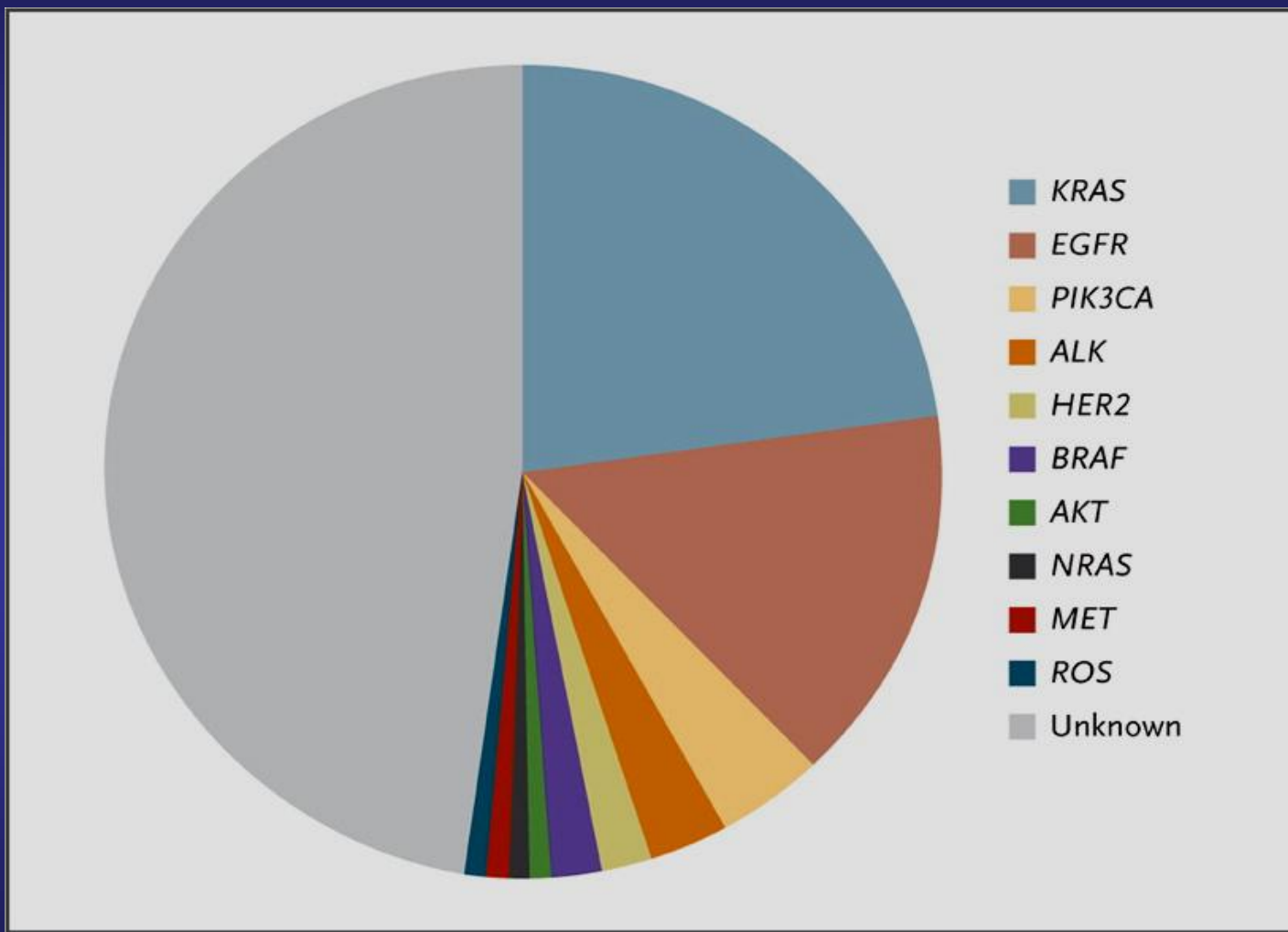


# Effets secondaires crizotinib

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

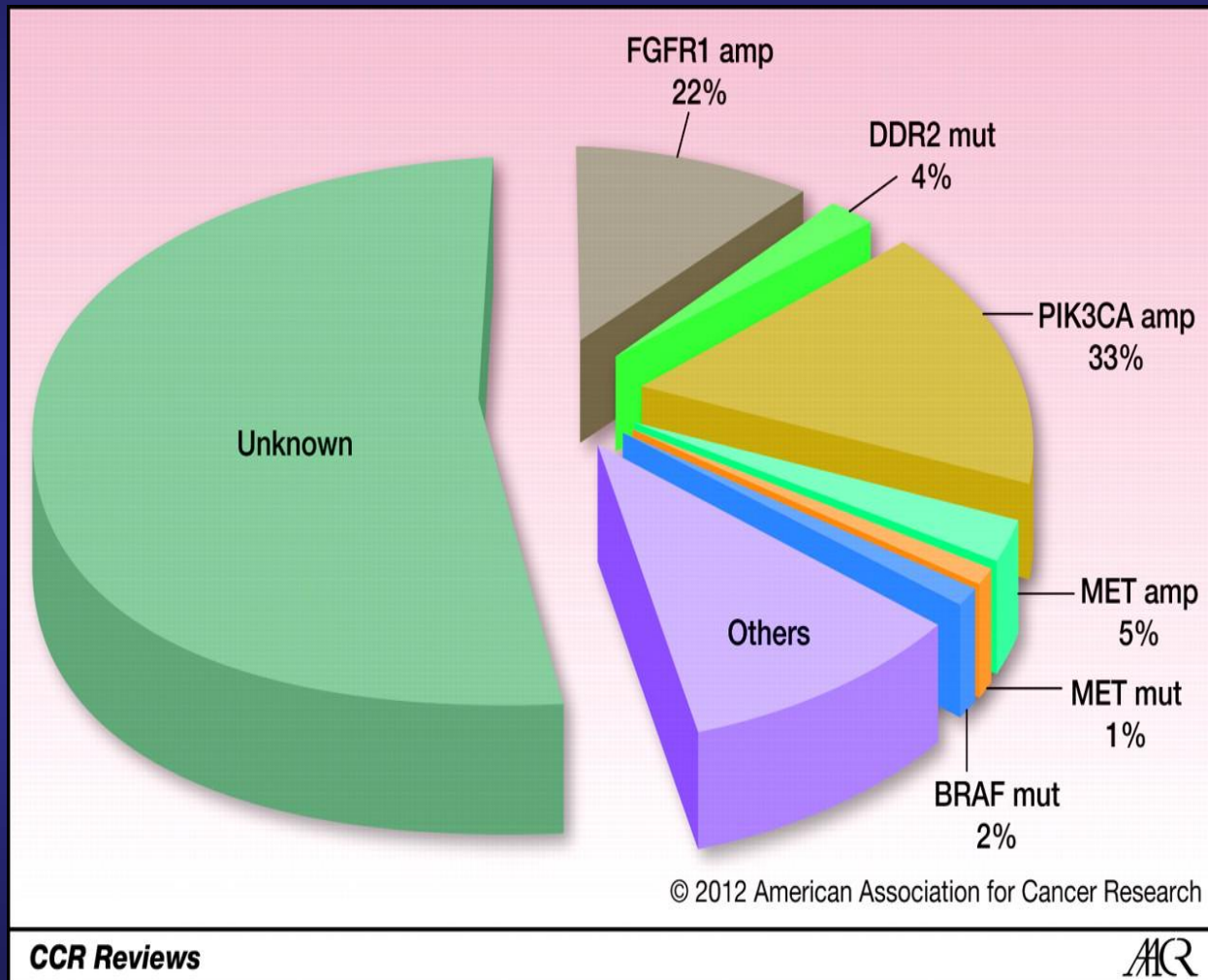


# Anomalies génétiques dans les adénocarcinomes pulmonaires





# 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<sup>ème</sup> 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,.....)