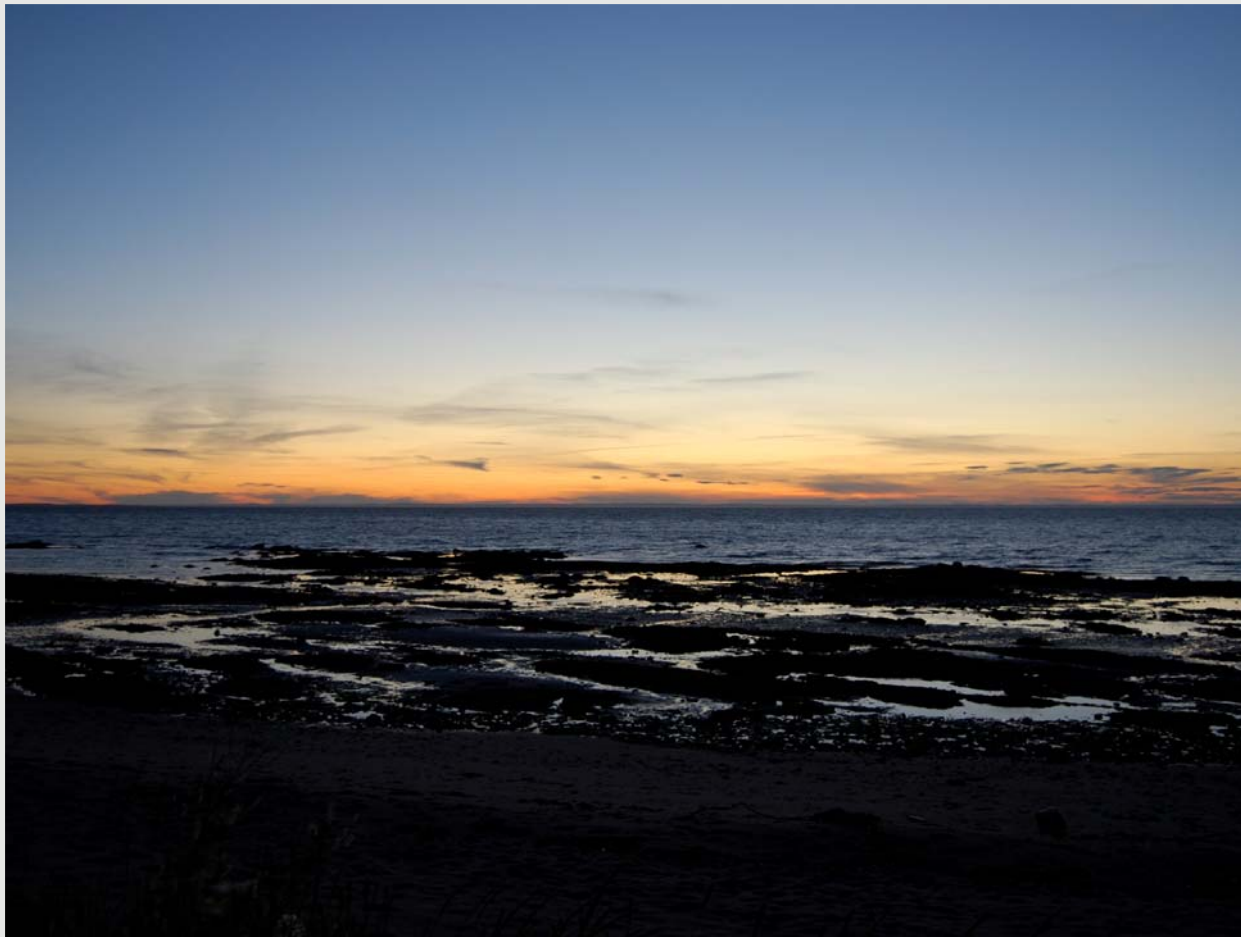


# Cancer du poumon métastatique

Gabrielle Gagnon

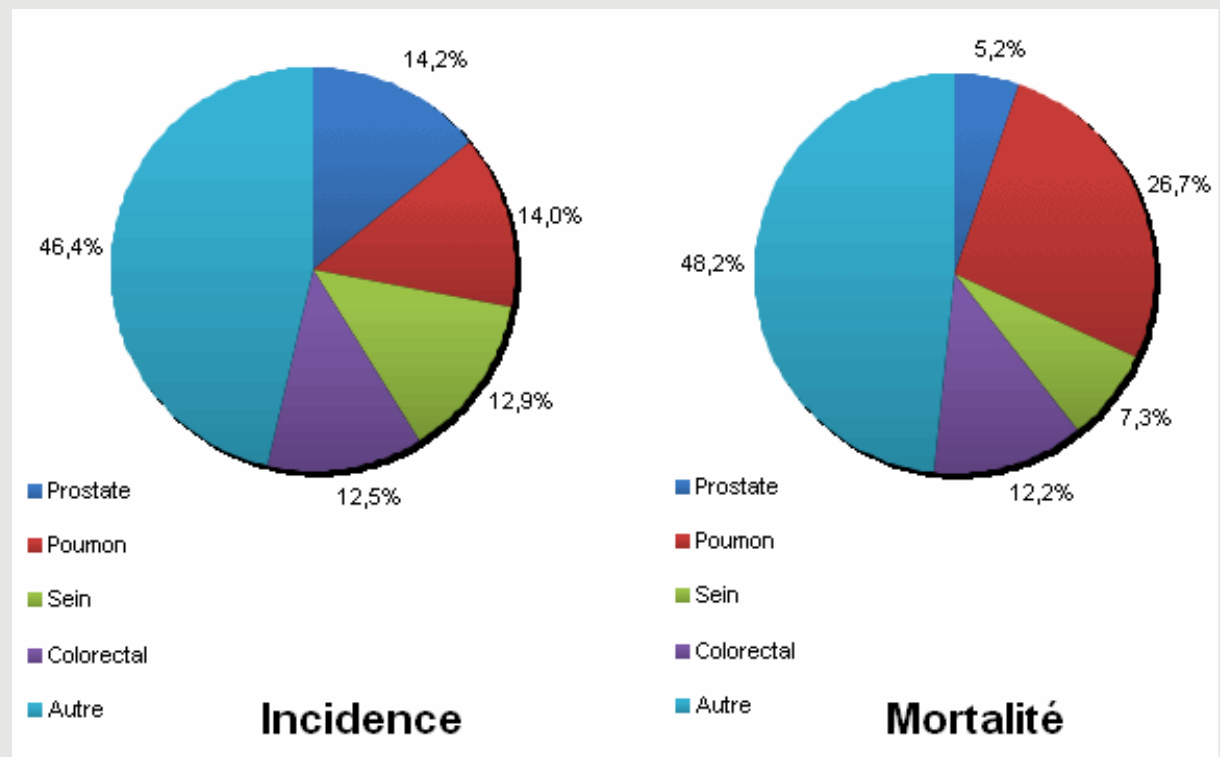


# Plan

- Un peu d'épidémiologie
- Histologie
- Traitements : du « one size fits all » aux traitements plus personnalisés
  - Chimiothérapie
  - TKI
  - Immunothérapie en cancer du poumon

# Épidémiologie

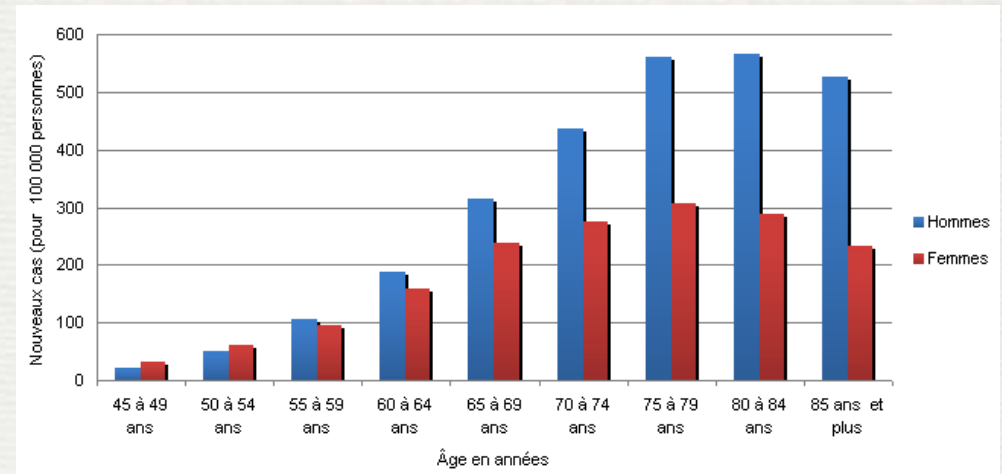
- 23 175 nouveaux cas de cancer du poumon en 2010 au Canada, au Québec 7235
- En 2008, 18 550 décès attribuables au cancer du poumon



2007

# Épidémiologie

- Atteint surtout les personnes de plus de 50 ans
- Plus de 95 % des nouveaux cas sont dans ce groupe d'âge
- Le pic est chez les 75 ans et plus



# Facteurs de risque

- Tabagisme

- 90 % des cancers

- Un fumeur de 40 paquets/année = 20 à 30 fois le risque du non-fumeur

- Bénéfices démontrés en cessant ou en réduisant sa consommation

1912 première fois que l'on expose cette hypothèse

Le risque chez le non-fumeur en bas de 1 % à vie

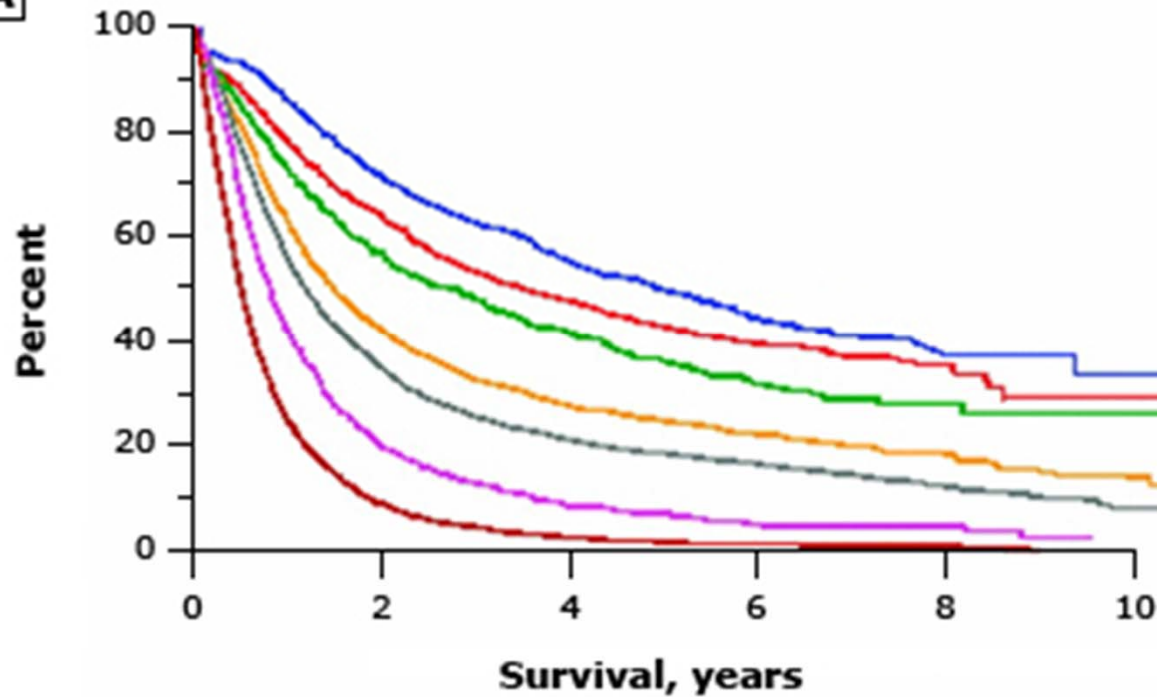
En cessant. le risque se réduit de 20 à 90 % .Les bénéfices visibles après 5 ans

En réduisant de moitié, on réduit le risque de 27 %

# Survie selon le stade (NSCLC)

2007

**A**



	Deaths/N	MST	(percent)
IA	443/831	60	50
IB	750/1284	43	43
IIA	318/483	34	36
IIB	1652/2248	18	25
IIIA	2528/3175	14	19
IIIB	676/758	10	7
IV	2627/2757	6	2

# Facteurs de risque

- Exposition à l'asbestos
- Radon
- Radiothérapie
- Inflammation et maladie pulmonaire bénigne
- Génétique
- Diète

Diète riche en anti-oxudant réduirait le risque, mais étude avec vitamines C chez les fumeurs a montré une augmentation du risque

# Histopathologie

Cancer du poumon

```
graph TD; A[Cancer du poumon] --> B[à petites cellules 13 %]; A --> C[Non à petites cellules 87 %]; C --> D[Épidermoïde 20 %]; C --> E[Adénocarcinome 38-50 %]; C --> F[Grandes cellules 5 %];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a dark blue rounded rectangle containing the text 'Cancer du poumon'. Two arrows point downwards from this box to two more dark blue rounded rectangles: 'à petites cellules 13 %' on the left and 'Non à petites cellules 87 %' on the right. From the 'Non à petites cellules 87 %' box, three arrows point downwards to three final dark blue rounded rectangles: 'Épidermoïde 20 %' on the left, 'Adénocarcinome 38-50 %' in the center, and 'Grandes cellules 5 %' on the right.

à petites cellules  
13 %

Non à petites cellules  
87 %

Épidermoïde  
20 %

Adénocarcinome  
38-50 %

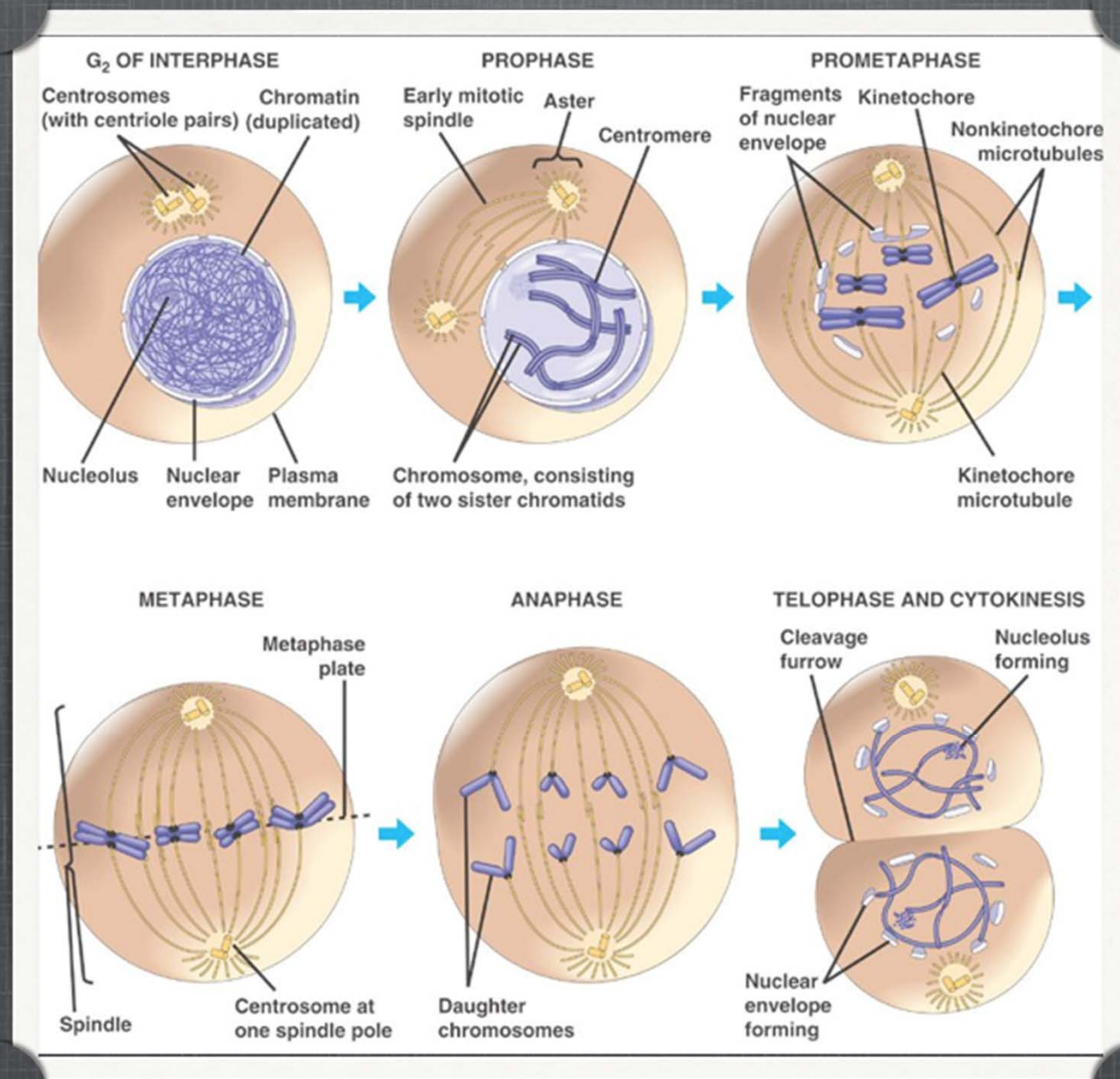
Grandes cellules  
5 %



# Traitements

- Malgré plusieurs sous classifications jusqu'à il y peu de temps, les "non à petites cellules" étaient tous traités de la même façon :
  - soit un traitement de chimiothérapie, en général une platine (cisplatine ou carboplatine) combinée à une autre chimiothérapie (navelbine, taxol, gemcitabine, taxotère)

# Mécanismes d'action chimiothérapie





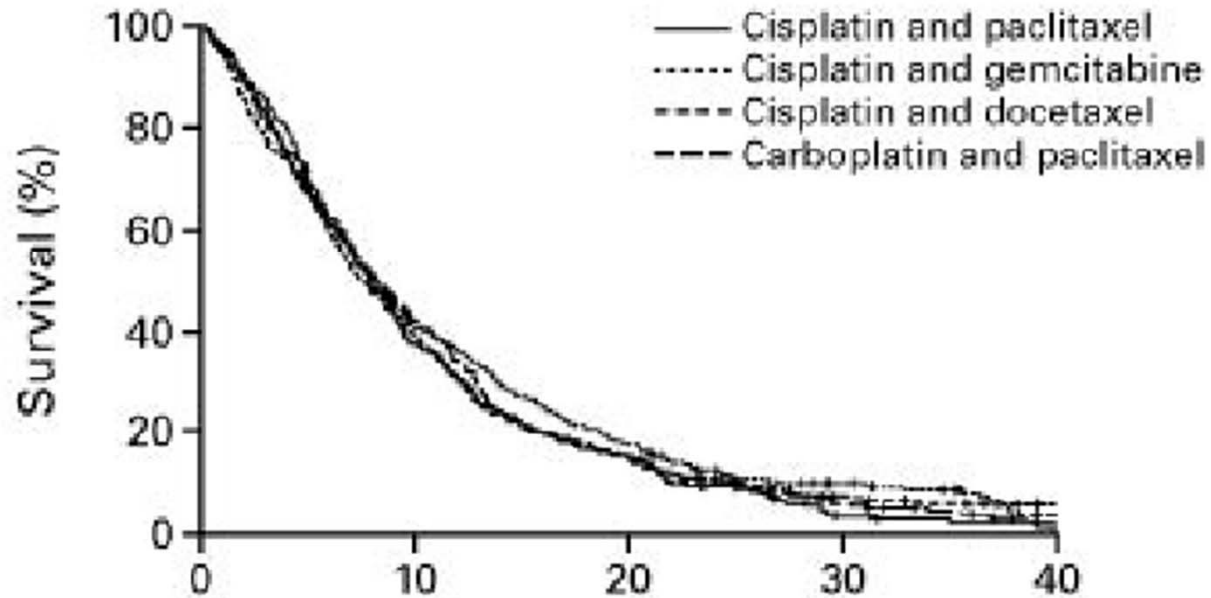
Les alcaloïde de la vinca vont inhiber la formation des tubules

Les taxanes vont inhiber la destruction des tubules

Les inhibiteurs de la topoisomérase vont interférer avec la transcription et la réplication de l'ADN

# Traitements

A



Survie médiane de 8 mois

# Des thérapies

Les avancées en pathologie en biologie moléculaire et en génétique ont permis d'identifier des sous-groupes dans chacune des catégories déjà existantes

- 2 problèmes subsistent :
  - la toxicité des traitements
  - l'efficacité inégale des traitements sur une population qui semble homogène



# Le cas du pemetrexed

- Étude faite sur les cancers NSCLC
- Bénéfice uniquement chez les patients atteints d'un adénocarcinome

# Chimiothérapie

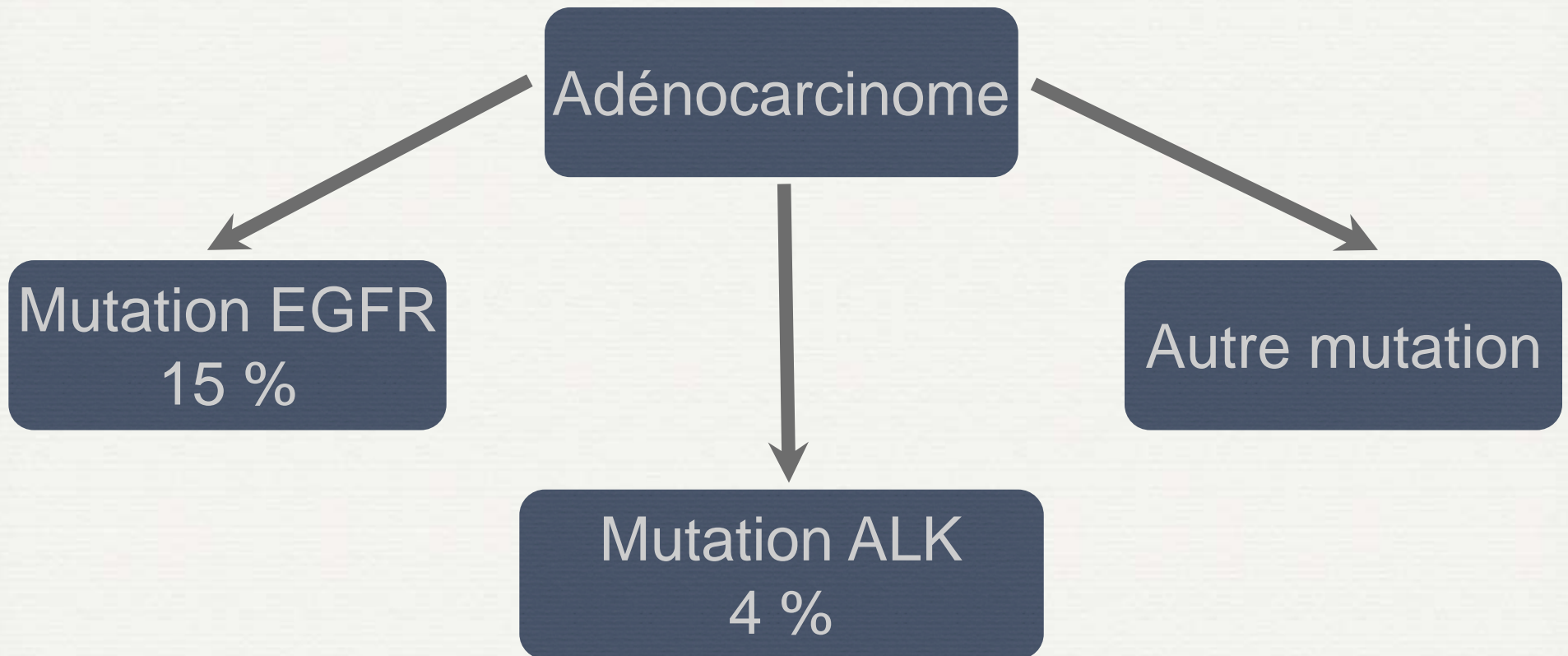
- Doublet avec platine pour 4 à 6 cycles
- Si adénocarcinome, Cisplatine et Pemetrexed
- Choix en fonction de l'état clinique du patient

# Entretien

- Entretien avec pemetrexed montre un bénéfice entre 3 et 5 mois de survie
- Entretien avec Erlotinib améliore la PFS d'environ 2 mois



# Traitements ciblés

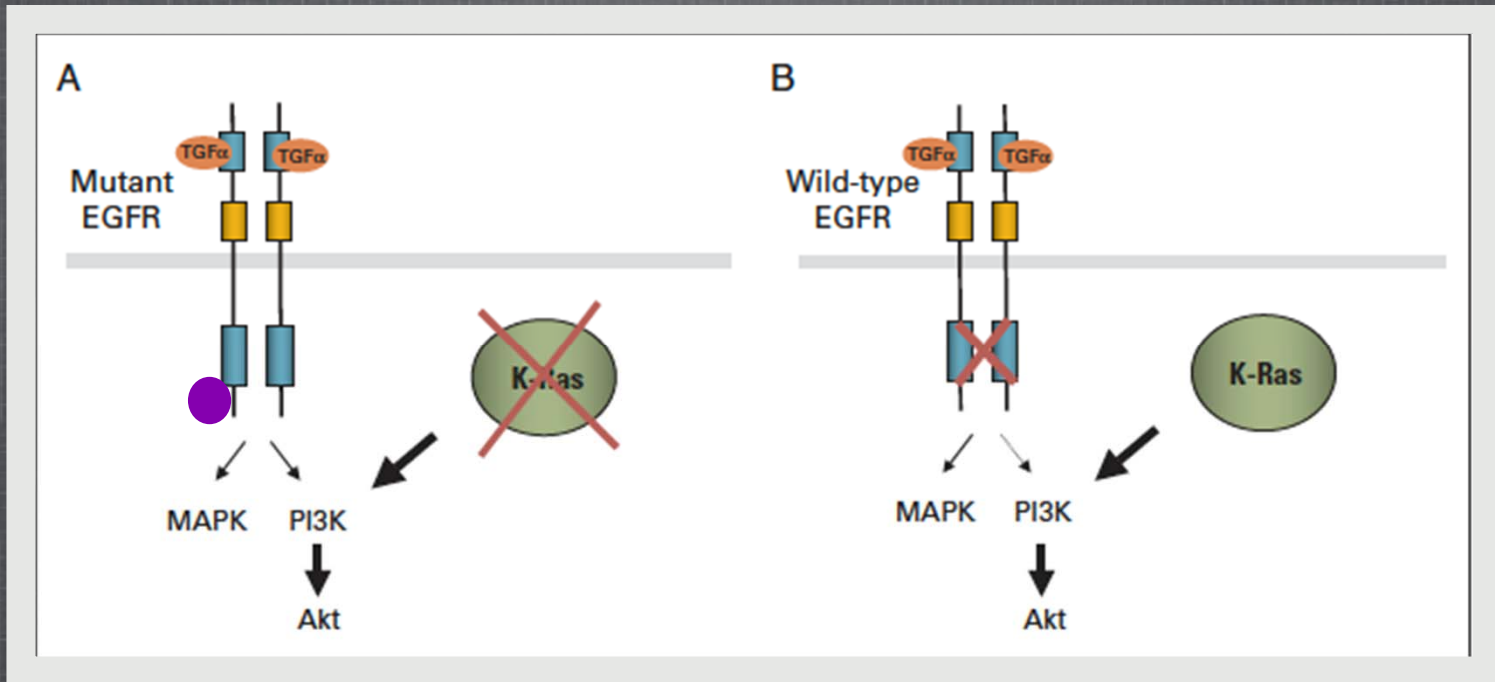


# Nouveau cas de cancer du poumon

- Imagerie
- Bronchoscopie
- Biopsie permettant l'analyse moléculaire et le dépistage des mutations prédictives de la réponse au traitement par TKI. EGFR et ALK pour le moment
- Nécessité d'obtenir les résultats rapidement pour permettre un traitement rapide

# EGFR

- Récepteur à la surface des cellules
- Rôle important dans la régulation de la croissance et la différenciation de la cellule normale
- Possède plusieurs ligands



Mutation de l'EGFR

# TKI ou chimio en premier?

3 mois de survie  
supplémentaire  
24 vs 21 mois

- 3 molécules disponibles comme inhibiteur des tyrosine kinase de l'EGFR
  - Gefitinib, Erlotinib et Afatinib
  - Les trois molécules lorsque comparées à la chimiothérapie amènent une augmentation de la PFS et de la qualité de vie et une meilleur réponse. Pas de survie augmentée, sauf la méta-analyse avec Afatinib

survie égale dues à cross-over.

**Evaluation de l'efficacité des inhibiteurs TK comme traitement de première intention en présence d'ur**

Étude	Inhibiteur TK de l'EGFR	n	Taux de réponse (%)	Survie médiane progression (mois) (IC 95 %)	HR (IC 95 %)	p
IPASS Mok et coll. [492]	Gefitinib vs carboplatine + paclitaxel	261	71,2 vs 47,3	9,8 vs 6,4 <b>0,48 (0,36-0,64); p &lt; 0,001</b>	21,6 vs 21,9 1,00 (0,76-1,33); p = 0,99	
First-SIGNAL Han et coll. [494]	Gefitinib vs cisplatine + gemcitabine	42	84,6 vs 37,5	8,4 vs 6,7 0,61 (0,308-1,221); p = 0,084	30,6 vs 26,5 0,823 (0,352-1,922); p = 0,65	
WJTOG 3405 Mitsudomi et coll. [495]	Gefitinib vs cisplatine + docetaxel	172	62,1 vs 32,2	9,6 vs 6,6 <b>0,52 (0,38-0,72); p &lt; 0,0001</b>	35,5 vs 38,8 1,18 (0,77-1,83); p = nd	
NEJ002 Maemondo et coll. [496]	Gefitinib vs carboplatine + paclitaxel	228	73,7 vs 30,7	10,8 vs 5,4 <b>0,32 (0,24-0,44); p &lt; 0,001</b>	27,7 vs 26,6 0,88 (0,63-1,24); p = 0,31	
EURTAC Rosell et coll. [493]	Erlotinib vs doublet de platine	173	58,1 vs 14,9	9,7 vs 5,2 <b>0,37 (0,25-0,54); p &lt; 0,0001</b>	19,3 vs 19,5 1,04 (0,65-1,68); p = nd	
OPTIMAL Zhou et coll. [497]	Erlotinib vs carboplatine + gemcitabine	154	83 vs 36	13,7 vs 4,6 <b>0,16 (0,11-0,26), p &lt; 0,0001</b>	22,7 vs 28,9 1,04 (0,69-1,58); p = nd	
LUX-Lung 3 Sequist et coll. [449]	Afatinib vs cisplatine + pemetrexed	345	56 vs 23	13,6 vs 6,9 <b>0,47 (0,34-0,65); p &lt; 0,001</b>	16,6 vs 14,8 1,12 (0,73-1,73); p = 0,6	

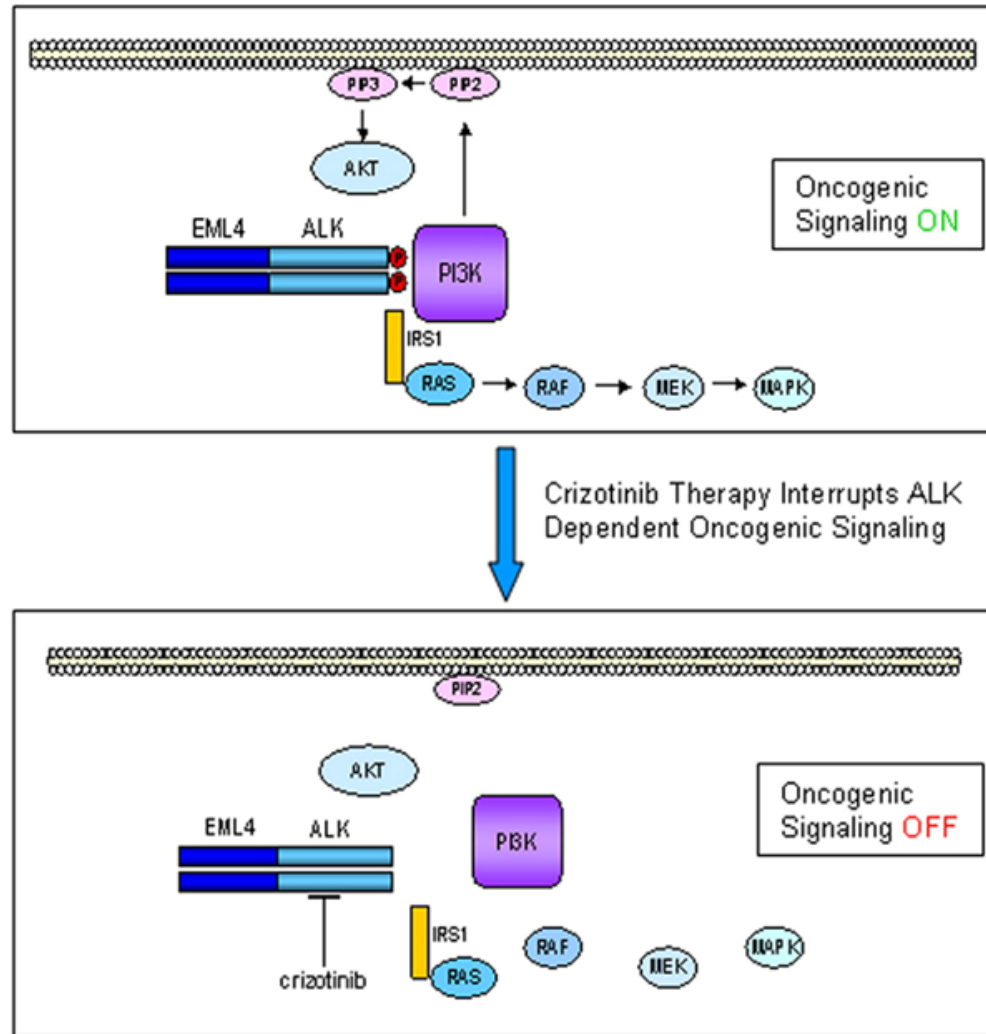
HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Dans la majorité des études qualité de vie plus grande sous TKI.

# Effets secondaires inhibiteurs EGFR

- Rash
- Diarrhée
- Pneumonite intersitielle
- Hépatite
- Fatigue



Mécanisme d'Action du crizotinib



# Crizotinib

autre molécule ceritinib 20 fois plus puissant

- Résultats préliminaires de l'étude de phase III montrent
  - PFS de 7,7 vs 3 mois
  - Pas de différence dans la survie globale 20 vs 22 mois

# Effets secondaires Crizotinib

- Sx gastro-intestinaux
- Hépatotoxicité
- Cardiotoxicité
- Pneumonite
- Toxicité endocrinienne
- Troubles visuels

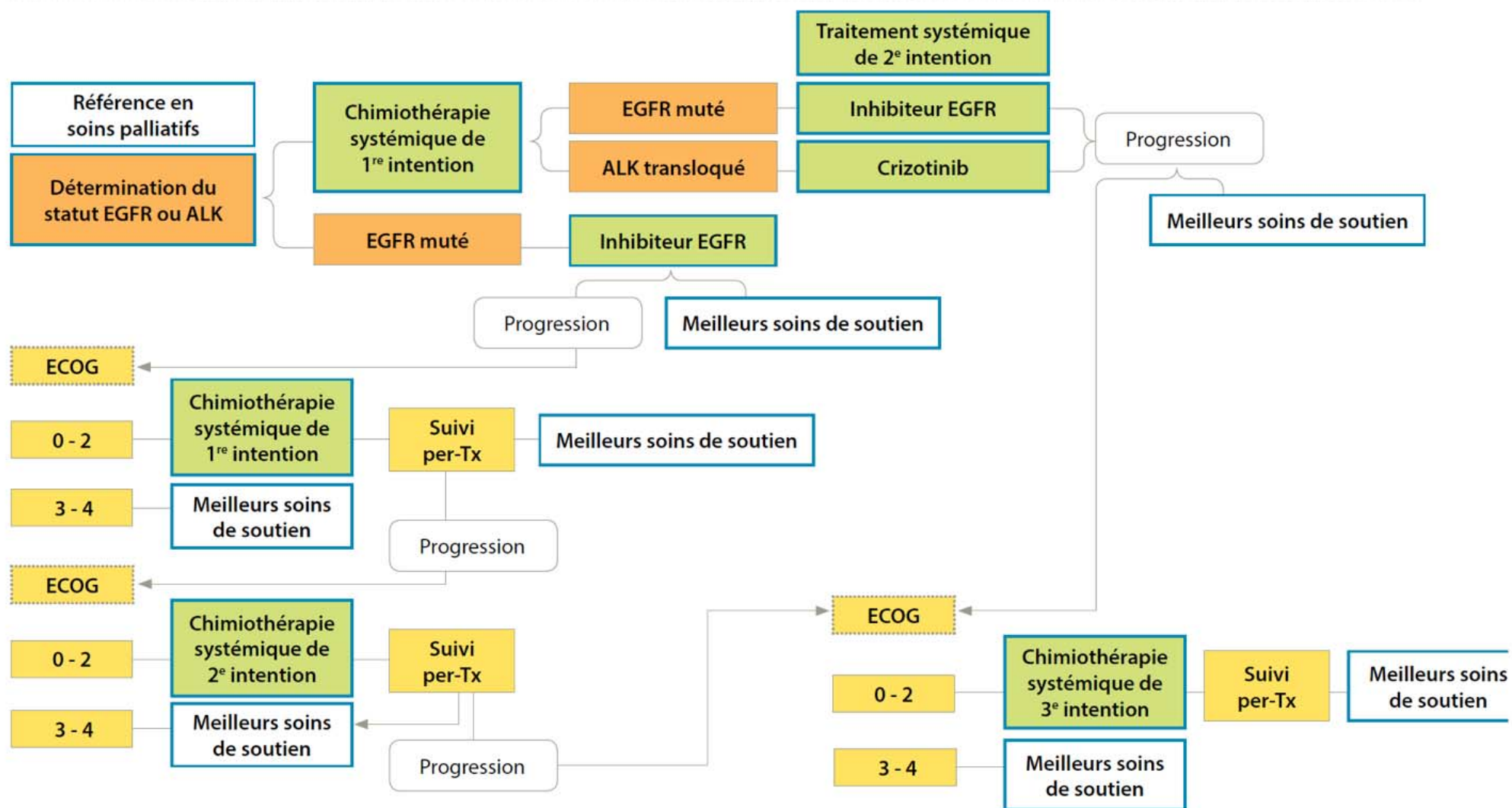


Tableau tiré du GEOQ

### Comparaison des toxicités du docetaxel, du pemetrexed et de l'erlotinib

	Docetaxel à 75 mg/m <sup>2</sup> (%)	Pemetrexed (%)	Erlotinib (%)
<b>Toxicité hématologique</b>			
Neutropénie	40,2	5,3	0
Anémie	4,3	4,2	0
Thrombocytopénie	0,4	1,9	0
Neutropénie fébrile	12,7	1,9	0
<b>Toxicité non hématologique</b>			
Asthénie	5,4	5,3	0
Nausée	1,8	2,6	3
Vomissement	1,1	1,5	3
Diarrhée	2,5	0,4	6
Stomatite	1,1	1,1	< 1
Neurosensorielle	1,1	0,0	0
Rash	0,7	0,8	9
Pneumonite	1,4	0	< 1
Alopécie*	37,7	6,4	0

\* Toxicité de tout grade

Adapté de Hanna et coll. et Shepherd et coll. [461, 489].

### Molécules remboursées selon la liste de médicaments de la RAMQ du 14 mars 2014 .

Médicament	Intention	Indication
Crizotinib	2 <sup>e</sup>	En monothérapie, pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK et;</li> <li>• dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une thérapie de première intention à base de sels de platine, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse et;</li> <li>• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.</li> </ul>
Docetaxel	2 <sup>e</sup>	Pour le traitement du CPNPC qui n'a pas répondu à une chimiothérapie de première intention aux platines.
Erlotinib	2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup>	Pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• qui ont eu un échec à une thérapie de première intention et qui ne sont pas admissibles à une autre chimiothérapie, ou qui ont eu un échec à une thérapie de deuxième intention et;</li> <li>• qui ne présentent pas de métastase cérébrale symptomatique et;</li> </ul> dont le statut de performance selon l'ECOG est de 3 ou moins.
Géfitinib	1 <sup>re</sup>	Pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique, présentant <b>une mutation activatrice de la TK de l'EGFR</b> et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.
Pemetrexed	1 <sup>re</sup> , entretien en alternance et 2 <sup>e</sup>	En association avec une platine, pour le traitement de première intention du CPNPC, non épidermoïde, au stade avancé ou métastatique, chez les personnes qui présentent un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La durée maximale de traitement est de 6 cycles; En monothérapie pour le traitement d'entretien du CPNPC non épidermoïde au stade avancé ou métastatique sans évolution de la maladie immédiatement après 4 cycles d'une chimiothérapie de première intention à base de platine ne comprenant pas le pemetrexed et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; Pour le traitement de deuxième intention du CPNPC non épidermoïde de stade avancé ou métastatique, chez les personnes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• non admissibles au docetaxel;</li> <li>• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 2 ou moins;</li> <li>• qui ont reçu un doublet à base de sel de platine en première intention;</li> <li>• qui n'ont pas reçu de pemetrexed en traitement de première intention ou en traitement d'entretien.</li> </ul>

Principaux [protocoles de chimiothérapie](#) utilisés.

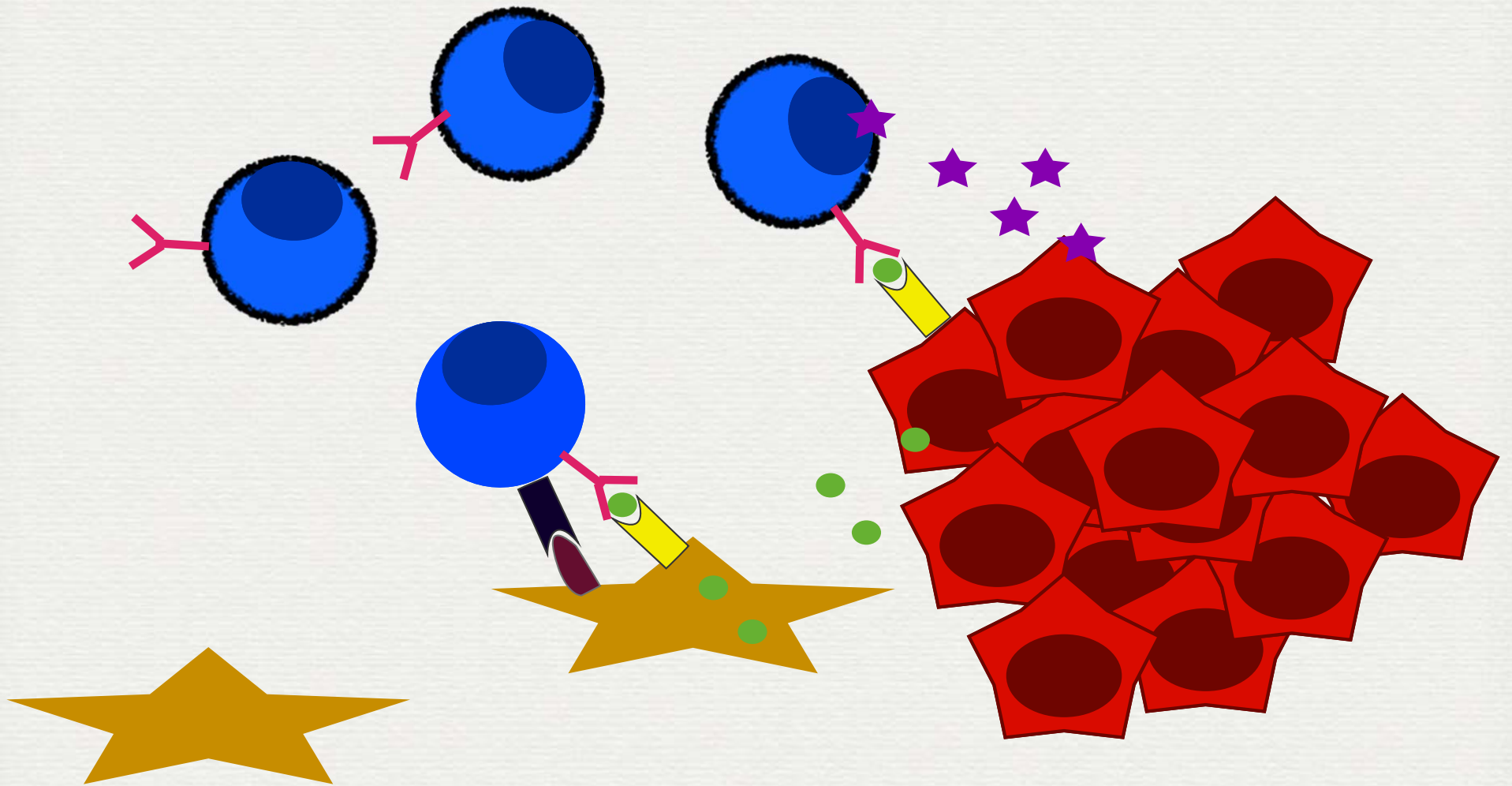
GEOQ

En octobre pemetrexed accepté en entretien post pemetrexed.

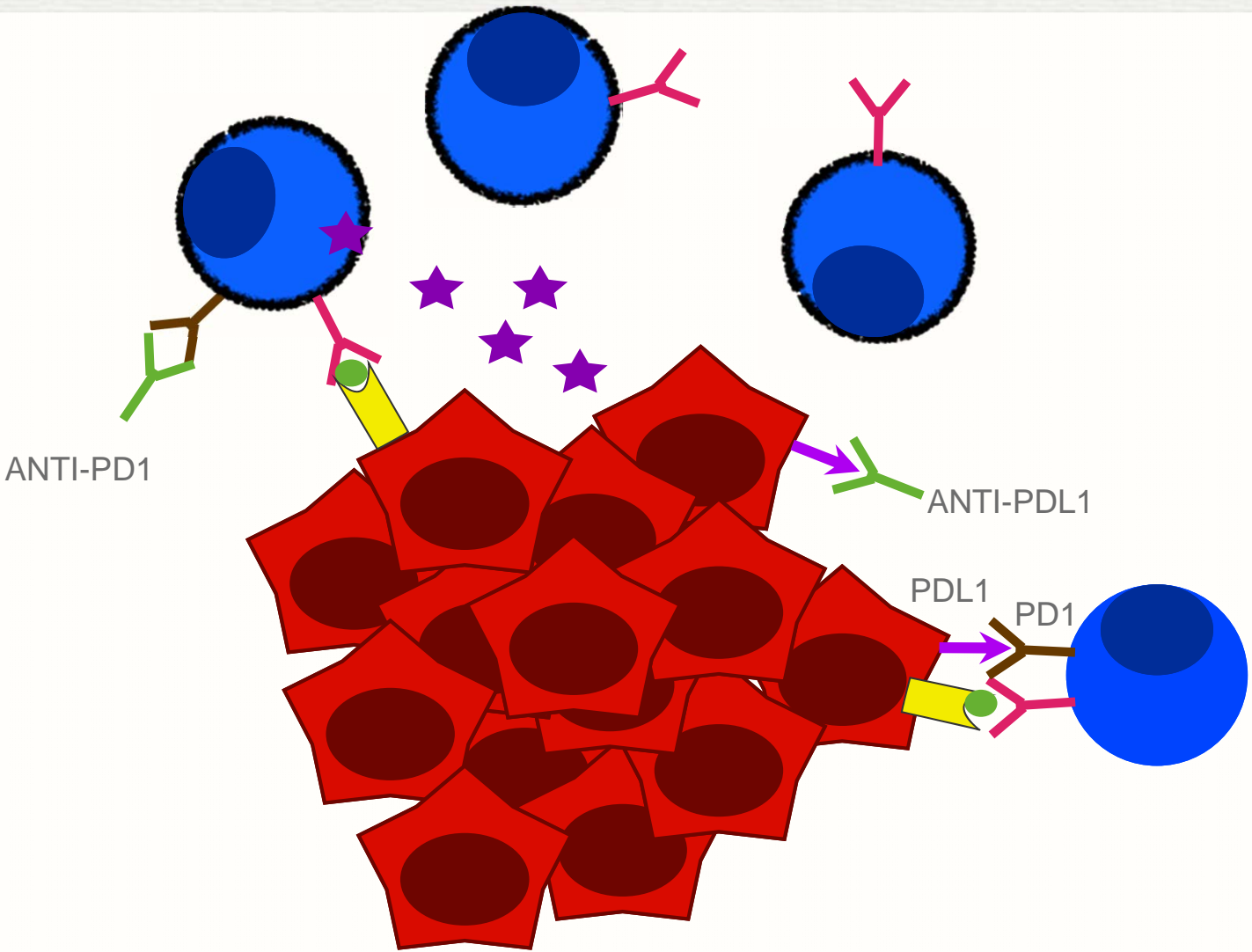
# Immunothérapie

- Avenir de l'oncologie
- Comment permettre au système immunitaire de reconnaître et détruire à nouveau les cellules cancéreuses

# Immunothérapie



# Immunothérapie





# NIVOLUMAB

- Utilisé en premier en mélanome
- Puis comme surexpression de PDL1 dans plusieurs tumeurs dont cancer du poumon NSCLC, tenter dans cette indication
- Études de phase I et II encourageantes
  - Étude de phase III en cours

# Toxicités

- Cutanées
- Endocriniennes
- Digestives
- Pulmonaires