

## Traitements systémiques des cancers bronchiques : Nouvelles perspectives

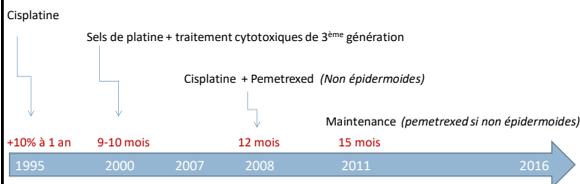
Cécile Durand-Matringe, Onco pneumologue  
CHRD Pontoise

## Survie des CBNPC de stade IV



Survie exprimée en **Médiane**= période de temps suivant le début du traitement au bout de laquelle la moitié des personnes de la population étudiée sont encore en vie

## Survie globale des CBNPC de stade IV



**Chimiothérapie de Maintenance** : poursuite d'un traitement adapté chez le patient dont la maladie est contrôlée après 4 cycles d'un doublet à base de sels de platine dans le but de maintenir le bénéfice thérapeutique obtenu et de retarder la progression de la maladie.

## Standards actuels dans les CBNPC de stade IV

- En première ligne, BI thérapie associant cis ou carboplatine et un cytotoxique de 3<sup>ème</sup> génération :
    - ❖ Vinorelbine,
    - ❖ Paclitaxel,
    - ❖ Docetaxel,
    - ❖ Gemcitabine,
    - ❖ Pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïdes
- } Non infériorité des différents doublets (NEJM 2002)
- Choix du doublet basée sur l'histologie, le profil de tolérance du produit, les ATCD du patient et son état général
  - 4 cycles d'induction suivi d'un traitement de maintenance
  - En cas de progression : Monothérapie

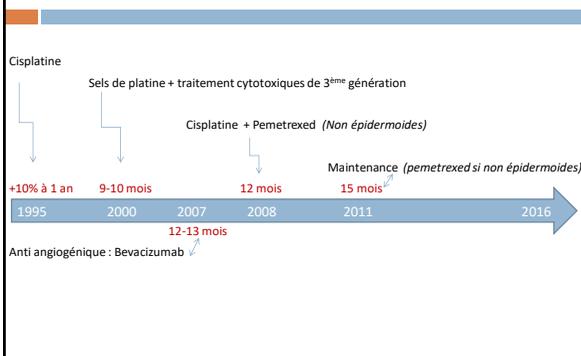
## Toxicité de la Chimiothérapie

<b>Toxicité Digestive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nausée</li> <li>Vomissement</li> <li>Diarrhée</li> </ul>	Toute chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aprépitent, Ondansetron, Corticoïdes, métoclopramide</li> <li>Anti diarrhéique</li> </ul>
<b>Toxicité Hématologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropénie, aplasie fébrile</li> <li>Anémie</li> <li>Thrombopénie</li> </ul>	Toute chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>GCSF, antibiotiques</li> <li>EPO, transfusion</li> <li>Transfusion</li> </ul>
<b>Néphrotoxicité</b>	Deshydratation Interactions médicamenteuses (AINS, antiHTA)	Sels de platine Pemetrexed	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydratation</li> <li>Arrêt de la chimio</li> </ul>
<b>Ototoxicité</b>	Hypoacousie	Sels de platine	Arrêt chimio
<b>Neurotoxicité</b>	Neuropathie périphérique	Sels de platine Taxanes	Arrêt chimio
<b>Alopécie</b>			Transitoire

## Aplasie Fébrile

- **Prise en charge ambulatoire :**
  - ❖ Neutropénie < 7 jours (tous protocoles sauf CPC)
  - ❖ Etat général conservé
  - ❖ Pas d'ATCD infectieux grave
  - ❖ Patient non isolé
- **Double antibiothérapie :** bêta lactamines et quinolones
- **GCSF si PNN < 500/mm<sup>3</sup>**

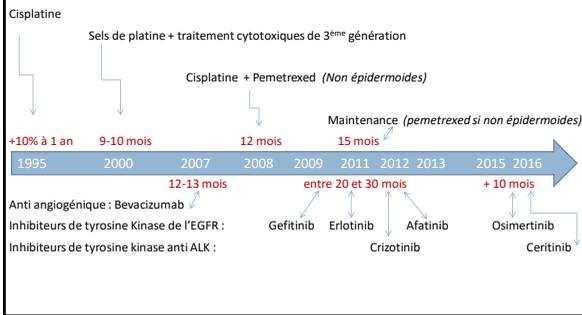
## Survie globale des CBNPC de stade IV



## Facteurs anti angiogéniques Bevacizumab (Avastin)

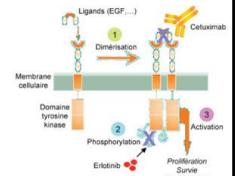
- Anticorps monoclonal ciblant l'angiogenèse tumorale
- En association au doublet de chimiothérapie
- Amélioration du taux de réponse et survie sans progression.
- Contre-indiqué dans les cas de carcinomes épidermoïdes et de tumeurs envahissant les gros vaisseaux.
- Toxicité liée à son mécanisme d'action vasculaire :
  - ❖ HTA
  - ❖ Néphropathie (protéinurie)
  - ❖ Accident thrombo embolique artériel (AIT, AVC, IDM)
  - ❖ Accident thrombo embolique veineux (EP)
  - ❖ Hémorragie (hémoptysie, épistaxis)

## Survie globale des CBNPC de stade IV



## Mutations Oncogéniques dans le CBNPC non épidermoïdes

- ❑ Anomalies génétiques sur les cellules tumorales (*mutations, amplification réarrangement*) responsables de leur prolifération et de leur survie prolongée.
- ❑ Activation anormale des récepteurs de Tyrosine Kinase
- ❑ Détectées par PCR ou FISH sur des plate formes de biologie moléculaire financées par l'INCA
- ❑ Traitement = blocage ciblé des mutations des tyrosine kinases par des petites molécules, les TKI
- ❑ Amélioration significative de la réponse et de la survie/ apparition de nouvelles mutations de résistance



## Mutations du Récepteur à l'EGF

- ❑ **10% à 20%** des adénocarcinomes bronchiques en Europe
- ❑ Mutations à type de délétion de l'exon 19 ou de mutations ponctuelles de l'exon 18 à 21, détectées par PCR sur la tumeur +/- sang (biopsie liquide)
- ❑ Critères épidémiologiques :
  - ❖ **Adénocarcinome**
  - ❖ **Sexe féminin**
  - ❖ **Absence de tabagisme**
  - ❖ **Ethnie asiatique** (prévalence jusqu'à 40%)
- ❑ En cas de résistance au traitement, mise en évidence d'une deuxième mutation (T790m) dans 50% (tumeur/sang)

## Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ciblant l'EGFR

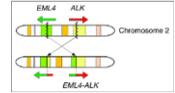
- ❑ Supériorité démontrée des Inhibiteurs de TK de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération par rapport à la chimiothérapie **en première ligne** chez les patients mutés
  - ❖ Gefitinib (IRESSA)
  - ❖ Erlotinib (TARCEVA)
  - ❖ Afatinib (GIOTRIFF)
 Voie orale disponibles en pharmacie de ville
- ❑ Supériorité démontrée d'un inhibiteur de TK de 3<sup>ème</sup> génération par rapport à la chimiothérapie **en deuxième ligne** si mise en évidence de la mutation de résistance T790m :
  - ❖ Osimertinib (TAGRISSO)
 Voie orale Rétrocession hospitalière
- ❑ **Aucun bénéfice des TKI chez les patients non mutés !!!!**

## Toxicités des TKI anti EGFR

Diarrhée	Tous TKI	Anti diarrhéiques
Xérose cutanée	Tous TKI	Emollients
Rash acnéiforme Fissures	Tous TKI	Erythromycine percutanée Dermocorticoïdes Cyclines par voie orale
Keratite		Traitement OPH +/- arrêt TKI
Asthénie, anorexie, dysgueusie	Tous TKI	Adaptation de la posologie si invalidant
Pneumopathie Interstitielle (rare)	Tous TKI	Arrêt TKI
Cytolyse Hépatique	Tous TKI	Adaptation de la posologie +/- arrêt TKI
Allongement Intervalle QT	TKI 3 <sup>ème</sup> génération	Avis cardio +/- arrêt du TKI

## Translocation EML4/ALK

- Inversion du bras court du Chromosome 2 impliquant ALK (récepteur tyrosine kinase de la famille des récepteurs à l'insuline) et EML4 → gène de fusion



- **3 à 5%** des adénocarcinomes en Europe
- Mise en évidence par immunohistochimie confirmée par FISH
- Critères épidémiologiques :
  - ❖ **Sexe masculin**
  - ❖ **Patient jeune**
  - ❖ **Non fumeur ou tabagisme modéré et souvent sévère**

## Inhibiteur de Tyrosine Kinase ciblant ALK

- Supériorité démontrée des Inhibiteurs de TK de 1<sup>ère</sup> génération par rapport à la chimiothérapie **en première ligne** chez les patients présentant la translocation

❖ Crizotinib (Xalkori) : } Voie orale disponible en pharmacie de ville

- Supériorité démontrée des Inhibiteurs de TK de 2<sup>ème</sup> génération par rapport à la chimiothérapie **en deuxième ligne** chez les patients présentant la translocation

❖ Ceritinib (Zykadia) : } Voie orale disponible en pharmacie de ville

## Toxicités des TKI anti ALK

Troubles de la vision	Bilan OPH, arrêt rare du TKI
Bradycardies, Syncopes Allongement Intervalle QT	Bilan cardiologique Adaptation posologie Arrêt TKI
Nausées/vomissements Diarrhée Anorexie	Anti émétiques Anti diarrhéiques Adaptation posologie
Cytolyse hépatique	Adaptation de posologie +/- arrêt TKI
Neutropénie	Adaptation posologie
Pneumopathie Interstitielle (rare)	Arrêt TKI

## Translocation de ROS 1

- Gène codant pour un récepteur de tyrosine kinase, objet d'une translocation → gène de fusion
- Mise en évidence par immunohistochimie confirmée par FISH
- **1%** des adénocarcinomes en Europe
- Critères épidémiologiques :
  - ❖ Patient jeune
  - ❖ Sexe féminin
  - ❖ Non fumeur ou tabagisme modéré et souvent sevré
- AMM récente pour un traitement par Crizotinib (Xalkori)

## Autres biomarqueurs

K ras\*, Her2, Braf, RET, PI3K, MET



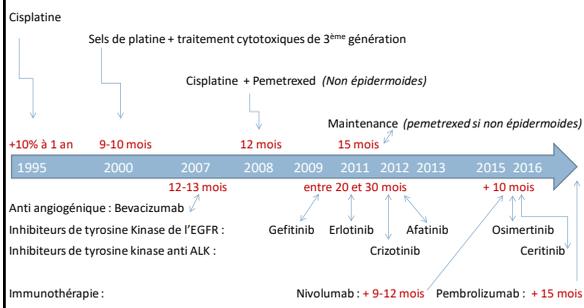
Voies de la recherche actuelle



Essais thérapeutiques

\* 25 -30 % de la population caucasienne

## Survie globale des CBNPC de stade IV



## Immunothérapie Mécanisme d'action

- Infiltration de la tumeur par lymphocytes et macrophages sans rejet de celle-ci par les cellules immunitaires.
- Mécanisme d'inhibition des points de contrôle immunitaire
- Interaction entre PD-1 sur le lymphocytes T et PD-L1 sur la cellule cancéreuse → tolérance immunitaire
- Anticorps anti PD-1 ou anti PD- L1

## Immunothérapie Mécanismes d'action

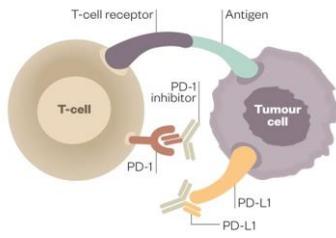
### Anticorps anti PD-1

#### \* Nivolumab

\* Pembrolizumab si  
expression PD-L1 >  
50%

### Anticorps anti PD-L1

#### \* Atezolizumab



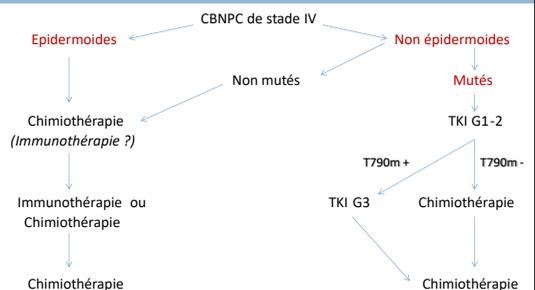
## Immunothérapie

- Taux de réponse= 20%
- Réponse prolongée même après l'arrêt du traitement chez les patients répondeurs
- Recherche d'un marqueur prédictif d'efficacité pour sélectionner les patients répondeurs : expression de PD-L1 sur la tumeur?
- Tolérance supérieure à celle de la chimiothérapie
- Contre-indications
  - ❖ Maladie auto immune antérieure
  - ❖ Corticothérapie > 10 mg/jour ( eq. prednisone)

## Immunothérapie : Toxicités

- Développement d'une Maladie Auto Immune :
  - ❖ Pneumopathie Interstitielle
  - ❖ Rash cutané
  - ❖ Digestives : Colite  
Hépatite
  - ❖ Endocriniennes : Thyroidites  
Hypophysite
  - ❖ Rénale (néphrite)
- Traitement : - arrêt de l'immunothérapie  
- corticothérapie systémique à fortes doses

## En résumé



## Soins Palliatifs

- Incurabilité malgré tous les progrès
- Prise en charge palliative précoce : améliorer la qualité de vie des patients/entourage via le traitement des symptômes et une prise en charge psycho sociale
- Prise en charge palliative dès le diagnostic en association à la chimiothérapie :
  - ❖ Amélioration significative de la qualité de vie
  - ❖ Gain en médiane de survie (11,6 m versus 8,9 m)

Temel JS, N Eng J Med 2010;363:733-42

## CBNPC de stade IIIA non ré sécable ou IIIB

- Association de radiothérapie (60 à 66 Gy) et de chimiothérapie
- Supériorité d'une association concomitante versus un traitement séquentiel
- Chimiothérapie à base de sels de platine + Navelbine ou Taxanes

## CBNPC de stade IIIA non ré sécable ou IIIB TOXICITE de la RADIOTHERAPIE

### □ Toxicité à court terme

<b>Toux</b>	Codéine, corticoïdes
<b>Oesophagite</b>	Pansement oesogastrique, IPP, Anti fongiques, Antalgiques de Palier II-III, alimentation liquide/parentérale
<b>Radiodermite</b>	Emollients, dermocorticoïdes

### □ Toxicité à long terme

<b>Pneumopathie radique (toux, dyspnée, fièvre, syndrome interstitiel et fibrose) : jusqu'à 6-9 mois après le traitement</b>	Corticothérapie à 1 mg/kg/j pendant 2-4 semaine puis décroissance progressive
<b>Sténose oesophagienne</b>	Dilatation oesophagienne sous FOGD

## Chimiothérapie adjuvante

### □ Indication formelle si

- ❖ Taille > 4 cm
  - ❖ Plusieurs nodules
  - ❖ Atteinte ganglionnaire N1 et N2
  - ❖ Atteinte de la plèvre viscérale/pariétale
- 3 à 4 cycles d'un doublet à base de sels de platine
  - Pas d'intérêt démontré des thérapies ciblées
  - Essai en cours sur l'immunothérapie en adjuvant

## Carcinome bronchiques à petites cellules

- Pas de révolution thérapeutique depuis > 10 ans
  - ❖ Si localisé au thorax :
    - Association de radiothérapie-chimiothérapie à base de Sels de platine Etoposide
    - Irradiation cérébrale prophylactique
  - ❖ Si métastatique :
    - Chimiothérapie seule à base de Sels de platine Etoposide
- Traitements de 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> ligne peu efficaces
- Essais d'immunothérapie en cours

## Sevrage tabagique

Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette (mai 2013)

1. Les experts recommandent de ne pas interdire en France l'utilisation de l'e-cigarette, avec ou sans nicotine.
2. Les experts recommandent **que l'accès des fumeurs aux e-cigarettes ne soit pas freiné, car au vu des données actuelles elles semblent réduire les dommages lorsqu'elles remplacent la cigarette.**
3. Les experts recommandent de mettre en œuvre des mesures pour éviter toute promotion et toute facilitation de l'accès de l'e-cigarette aux mineurs et aux sujets n'ayant jamais fumé.
4. Les experts recommandent de réglementer l'e-cigarette : le produit, sa distribution et son utilisation.
9. Les experts recommandent que, dans l'esprit de ce qui a été fait par l'ANSM en 2008, soient fixées de nouvelles limites de contenus en nicotine des e-cigarettes et de leurs recharges