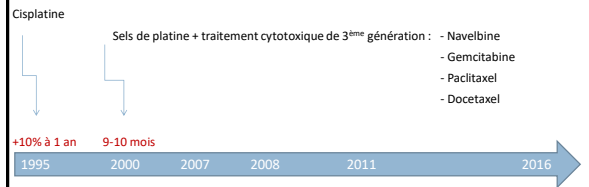


Traitements systémiques des cancers bronchiques : Nouvelles perspectives

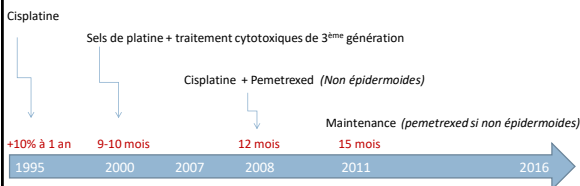
Cécile Durand-Matringe, Onco pneumologue
CHRD Pontoise

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^{ème} 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

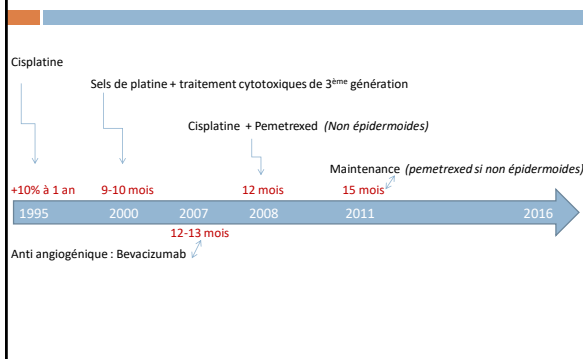
Toxicité de la Chimiothérapie

| | | | |
|-------------------------------|--|---|--|
| Toxicité Digestive | <ul style="list-style-type: none"> Nausée Vomissement Diarrhée | Toute chimiothérapie | <ul style="list-style-type: none"> Aprépitent, Ondansetron, Corticoïdes, métoclopramide Anti diarrhéique |
| Toxicité Hématologique | <ul style="list-style-type: none"> Neutropénie, aplasie fébrile Anémie Thrombopénie | Toute chimiothérapie | <ul style="list-style-type: none"> GCSF, antibiotiques EPO, transfusion Transfusion |
| Néphrotoxicité | <ul style="list-style-type: none"> Deshydratation Interactions médicamenteuses (AINS, antiHTA) | <ul style="list-style-type: none"> Sels de platine Pemetrexed | <ul style="list-style-type: none"> Hydratation Arrêt de la chimio |
| Ototoxicité | Hypoacousie | Sels de platine | Arrêt chimio |
| Neurotoxicité | Neuropathie périphérique | Sels de platine Taxanes | Arrêt chimio |
| Alopécie | | | 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/mm³**

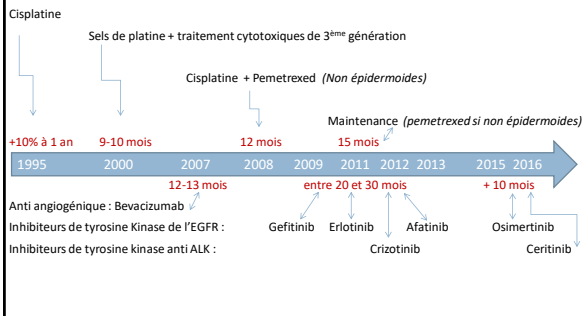
Survie globale des CBNPC de stade IV



Facteurs anti angiogéniques Bevacizumab (Avastin)

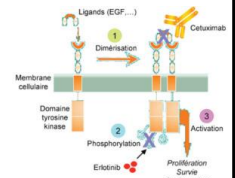
- Anticorps monoclonal ciblant l'angiogenèse tumorale
- En association au doublet de chimiothérapie
- Amélioration du taux de réponse et survie sans progression.
- Contre-indiqué dans les cas de carcinomes épidermoïdes et de tumeurs envahissant les gros vaisseaux.
- Toxicité liée à son mécanisme d'action 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 (T790 m) dans 50% (tumeur/sang)

Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ciblant l'EGFR

- ❑ Supériorité démontrée des Inhibiteurs de TK de 1^{ère} et 2^{ème} 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^{ème} génération par rapport à la chimiothérapie **en deuxième ligne** si mise en évidence de la mutation de résistance T790m :
 - ❖ Osimertinib (TAGRISSO)

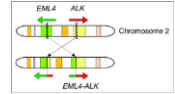
Voie orale
Rétrocession hospitalière
- ❑ **Aucun bénéfice des TKI chez les patients non mutés !!!!**

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 ^{ème} 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^{ère} 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^{ème} 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



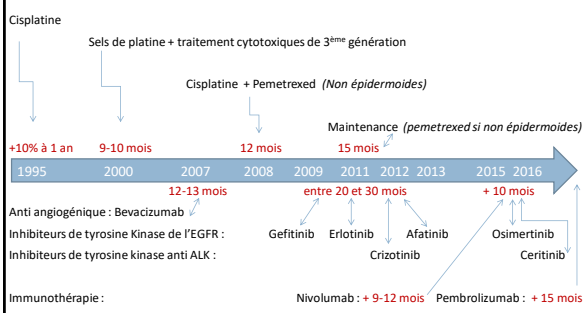
Voies de la recherche actuelle



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

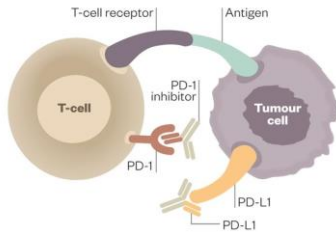
Anticorps anti PD-1

* Nivolumab

* Pembrolizumab si
expression PD-L1 >
50%

Anticorps anti PD-L1

* Atezolizumab



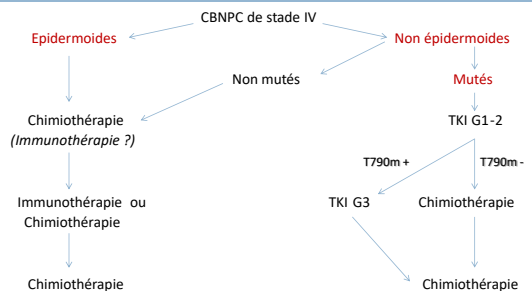
Immunothérapie

- 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 résecable ou IIIB TOXICITE de la RADIOTHERAPIE

□ Toxicité à court terme

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

□ Toxicité à long terme

| | |
|---|---|
| Pneumopathie radique (toux, dyspnée, fièvre, syndrome interstitiel et fibrose) : jusqu'à 6-9 mois après le traitement | Corticothérapie à 1 mg/kg/j pendant 2-4 semaine puis décroissance progressive |
| Sténose oesophagienne | 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^{ème}/3^{ème} 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