



TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON MÉTASTATIQUE

Présenté par Dre Marie-Claude Foley

Hémato-oncologue

Hôpital de Rimouski

19 octobre 2018

OBJECTIFS

- Connaître certaines statistiques sur le cancer du poumon au pays.
- Déterminer les facteurs influençant le choix thérapeutique.
- Connaître les différentes classes de traitements.
- Se familiariser avec les choix thérapeutiques en première ligne de traitement ainsi qu'en rechute.



OBJECTIF 1

CONNAÎTRE CERTAINES STATISTIQUES
SUR LE CANCER DU POUMON AU PAYS

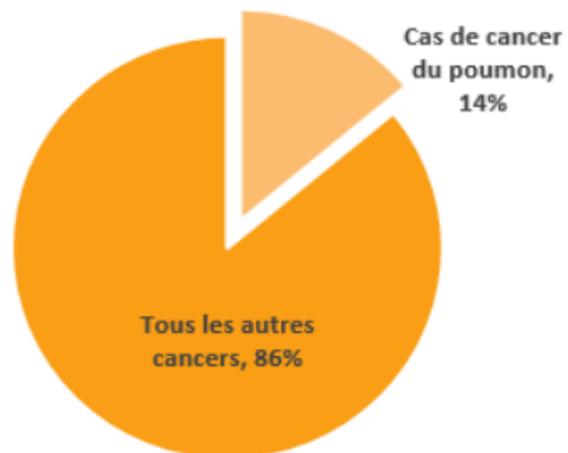
- 1) Taux d'incidence
- 2) Taux de mortalité
- 3) Pronostic

INTRODUCTION: CANCER PULMONAIRE

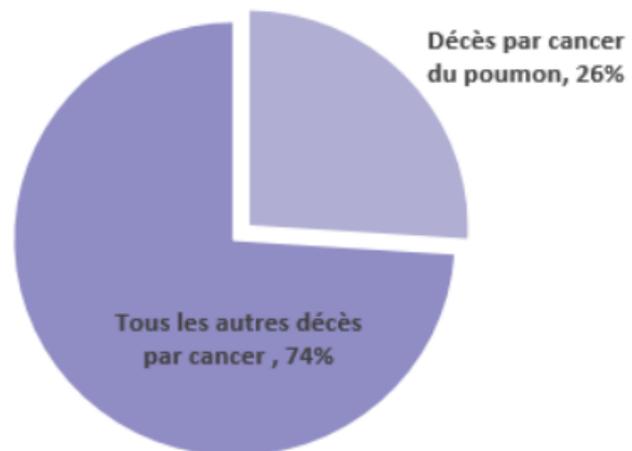
- **28 000** nouveaux cas de cancers pulmonaires en 2017 au pays
- **21 000** décès causés par le cancer du poumon
- **40%** des patients sont métastatiques au diagnostic.
- Première cause de décès par cancer.



Pourcentage de tous les nouveaux cas de cancer estimés en 2017 chez les deux sexes combinés

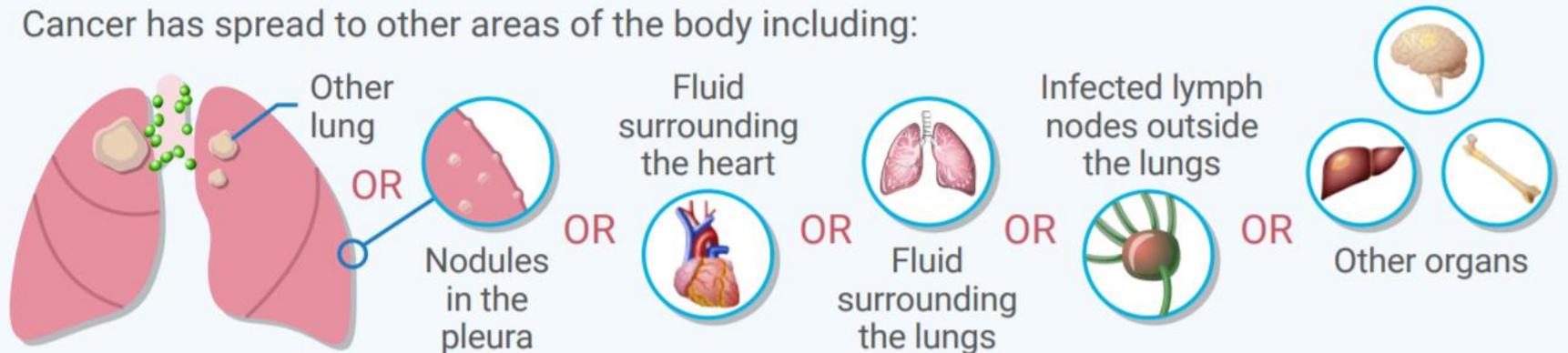


Pourcentage de tous les décès par cancer estimés en 2017 chez les deux sexes combinés



STAGE IV

Cancer has spread to other areas of the body including:



- **M: Présence de métastases**

- **M0** : absence de métastase
- **M1a**: atteinte pleurale ou péricardique, nodule(s) poumon contralatéral
- **M1b**: Métastase extrathoracique unique
- **M1c**: Métastases extrathoraciques multiples



STADIFICATION TNM

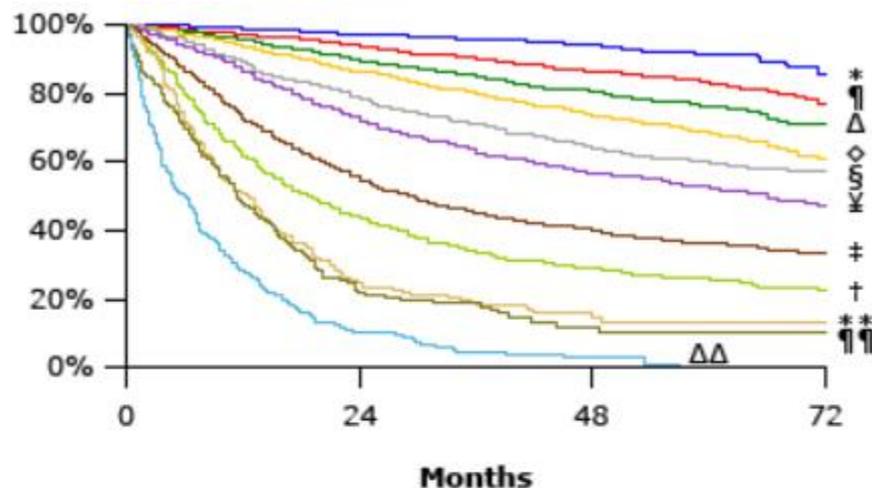
T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

FIGURE 1. Lung cancer stage grouping (eighth edition).



PRONOSTIC NSCLC

SURVIE À 2 ANS ET 5 ANS



8 th edition	Events / N	MST	24 month	60 month
* IA1	68 / 781	NR	97%	92%
¶ IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
Δ IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
◇ IB	560 / 1928	NR	87%	68%
§ IIA	215 / 585	NR	79%	60%
¥ IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
‡ IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
† IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
** IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
¶¶ IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
ΔΔ IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Survie à 2 ans et 5 ans
chez les stades IV

Stade IVA:

23% à 2ans
10% à 5 ans

Stade IVB:

10% à 2 ans
0% à 5 ans

PRONOSTIC NSCLC

○ Facteurs pronostiques

- Statut de performance/ ECOG
- Nombre de métastases
- Sexe
- Perte de poids (>5%)
- Biologie moléculaire du cancer
- Comorbidités

ECOG

0 Normal activity



1 Symptomatic and ambulatory;
cares for self

2 Ambulatory >50% of time;
occasional assistance



3 Ambulatory ≤50% of time;
nursing care needed

4 Bedridden



OBJECTIF 2

DÉTERMINER LES FACTEURS INFLUENÇANT
LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE.

- 1) Résultats de pathologie
- 2) Analyses complémentaires
- 3) Caractéristiques du patient

QUELS SONT LES FACTEURS INFLUENÇANT LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE?

○ Résultats de pathologie

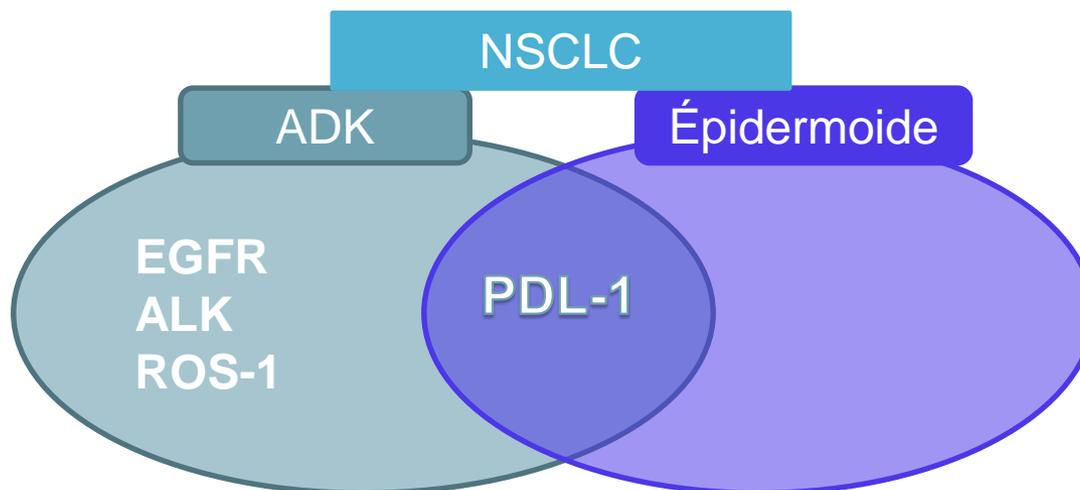
- Cancer à petites cellules (SCLC) versus non à petites cellules (NSCLC)
 - **SCLC**: 15% des cancers pulmonaires
 - **NSCLC**: 85% des cancers pulmonaires
- Cancer non à petites cellules (NSCLC): **adénocarcinome** (40%) versus cancer **épidermoïde** (20%)
 - 20 % des NSCLC sont indifférenciés.

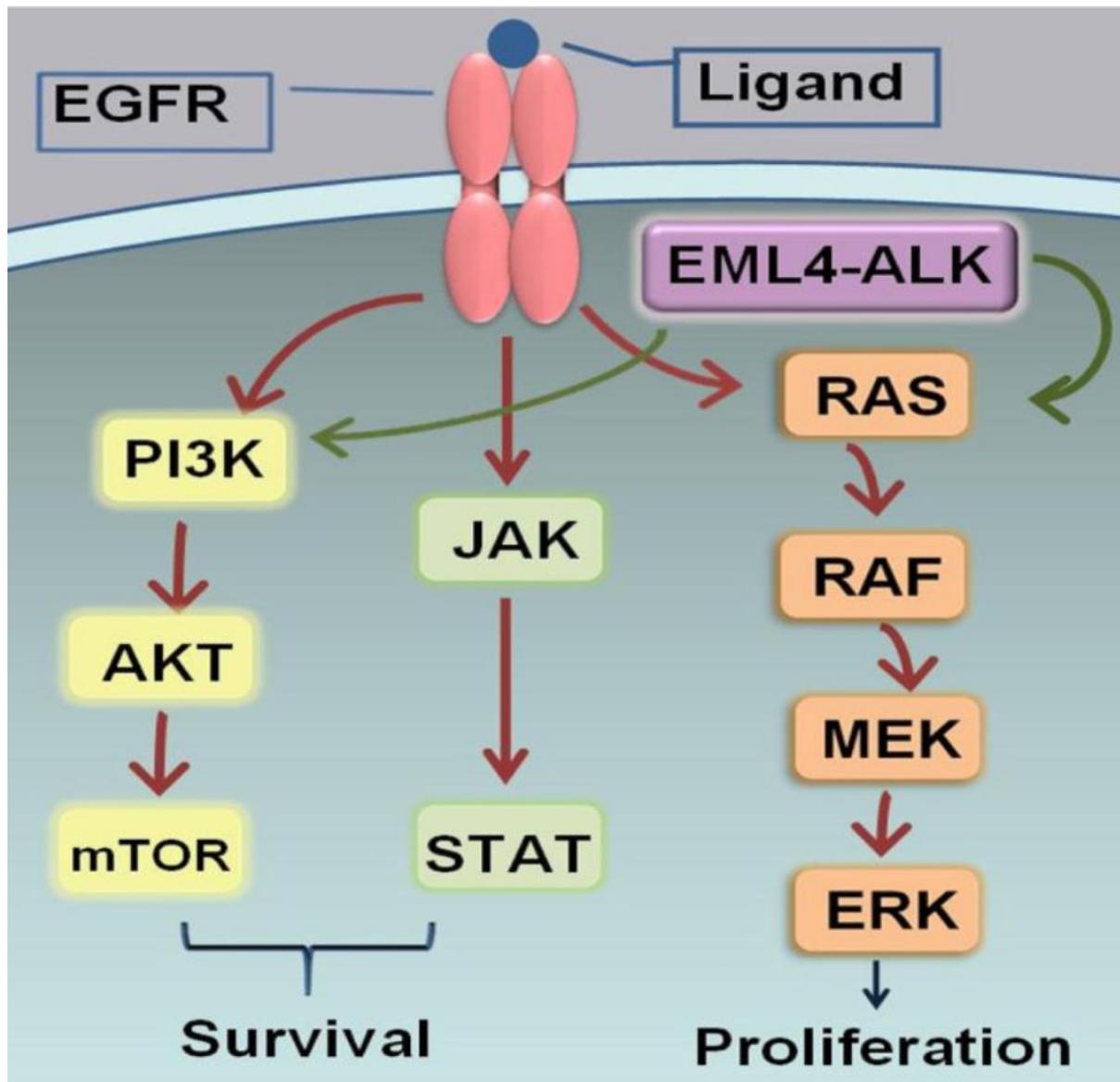


QUELS SONT LES FACTEURS INFLUENÇANT LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE?

○ Analyses complémentaires

- Si cancer non à petites cellules (NSCLC): PDL-1
- Si cancer non à petites cellules de sous-type adénocarcinome: ALK, EGFR et bientôt le ROS-1





Epidermal growth factor receptor (EGFR). The binding between EGFR and ligand triggers downstream intracellular signaling pathways including the PI3K/AKT prosurvival, STAT transcription, and RAS/RAF/MEK proliferation pathways. The anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion proteins mainly activate the RAS/RAF/MEK and PI3K/AKT pathways. Amplification of the EGFR and ALK signaling pathways drives cell proliferation, cell motility, and carcinogenesis.

QU'EST-CE QUE L'ALK, L'EGFR ET PDL-1?

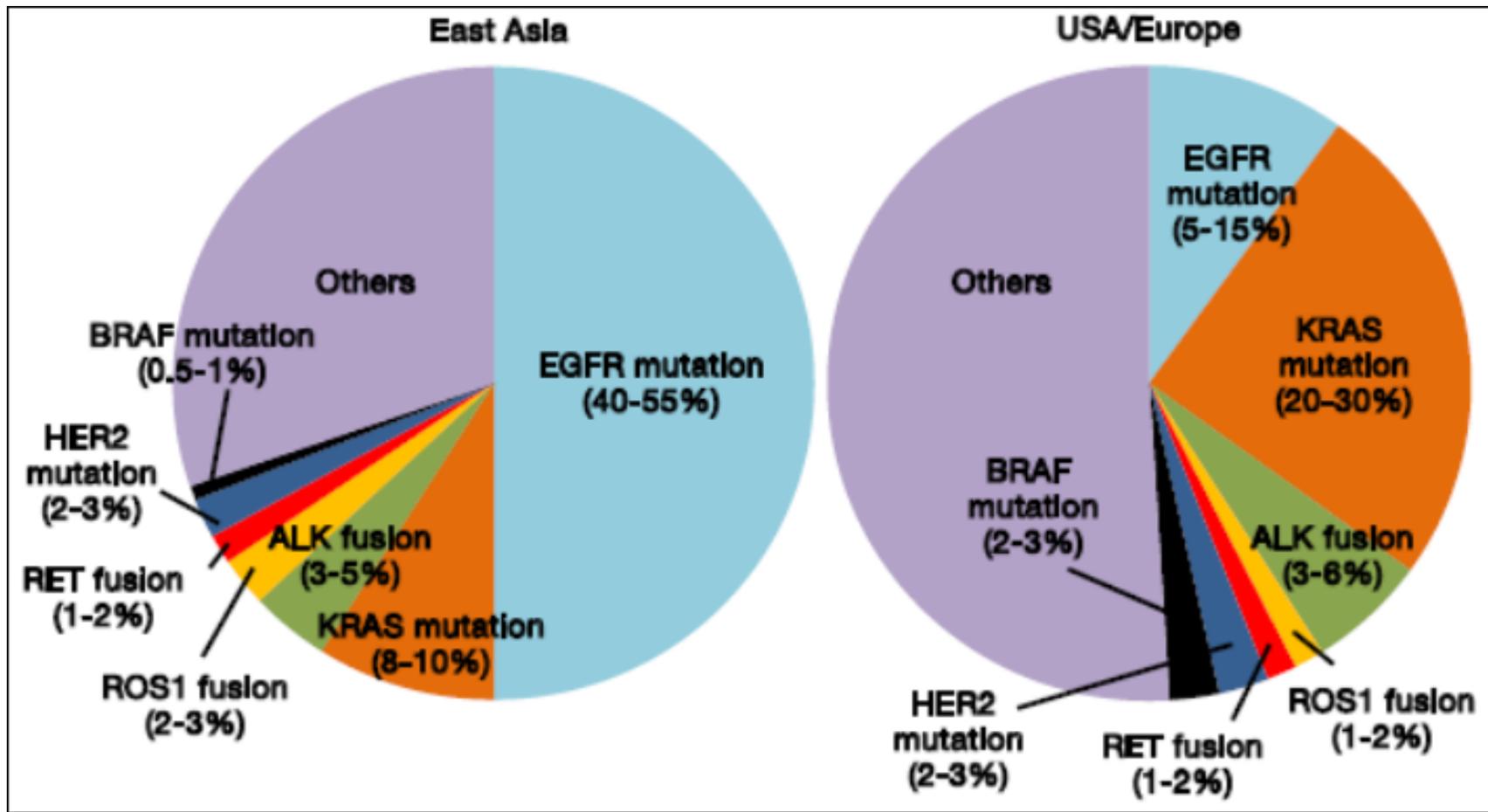
○ **ALK (anaplastic lymphoma kinase)**

- Un réarrangement du ALK dans les cellules tumorales favorise la croissance et la prolifération.
- 4% des NSCLC
- Plus fréquent chez les patients jeunes et non-fumeurs

○ **EGFR (Epidermal growth factor receptor)**

- Une surexpression de l'EGFR au sein des cellules tumorales entraîne une activation de la division cellulaire.
- 5-15% des NSCLC en Amérique
- En Asie, EGFR + chez 50% des NSCLC
- Plus fréquent chez les non-fumeurs





- EGFR Sensitizing**
- Gefitinib ⁴
 - Erlotinib ⁴
 - Afatinib ⁴
 - Osimertinib ⁴
 - Necitumumab ⁴
 - Rociletinib ³

- ALK**
- Crizotinib ⁴
 - Alectinib ⁴
 - Ceritinib ⁴
 - Lorlatinib ²
 - Brigatinib ²

- MET**
- Crizotinib ²
 - Cabozantinib ²

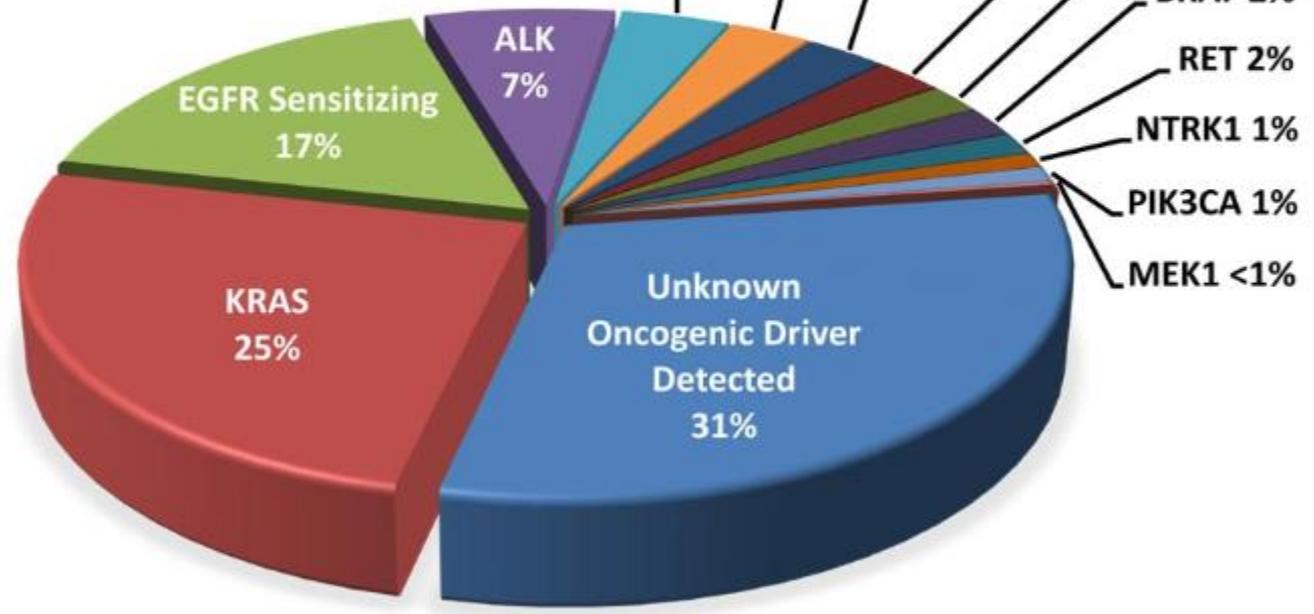
- HER2**
- Trastuzumab emtansine ²
 - Afatinib ²
 - Dacomitinib ²

- ROS1**
- Crizotinib ⁴
 - Cabozantinib ²
 - Ceritinib ²
 - Lorlatinib ²
 - DS-6051b ¹

- BRAF**
- Vemurafenib ²
 - Dabrafenib ²

- RET**
- Cabozantinib ²
 - Alectinib ²
 - Apatinib ²
 - Vandetanib ²
 - Ponatinib ²
 - Lenvatinib ²

- NTRK1**
- Entrectinib ²
 - LOXO-101 ²
 - Cabozantinib ²
 - DS-6051b ¹



Key

1 - Phase I	3 -Phase III
2 - Phase II	4 - Approved

- MEK1**
- Trametinib ²
 - Selumetinib ³
 - Cobimetinib ¹

- PIK3CA**
- LY3023414 ²
 - PQR 309 ¹

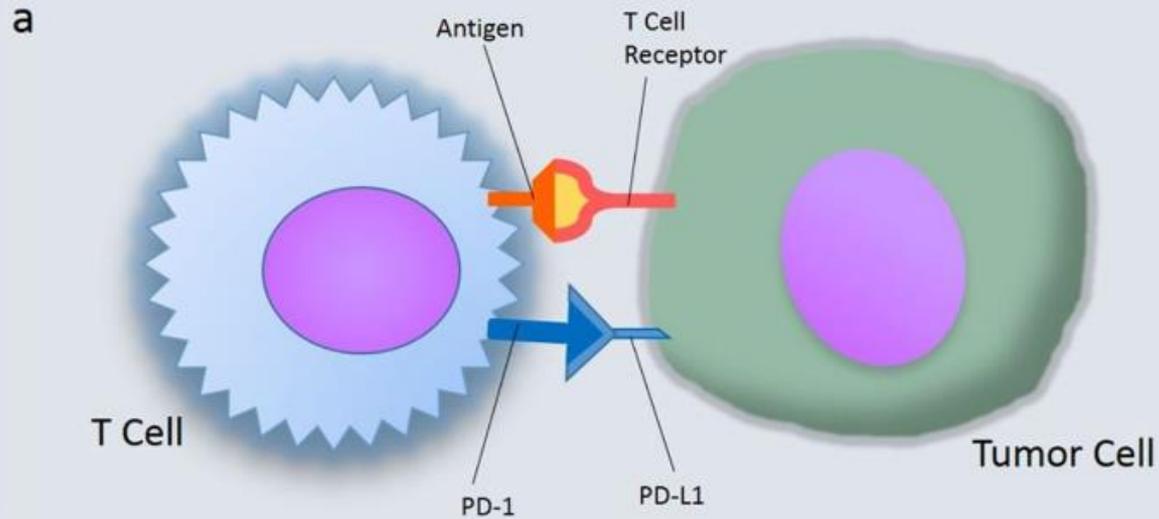
QU'EST-CE QUE L'ALK, L'EGFR ET PDL-1?

○ PDL-1 (programmed death-ligand 1)

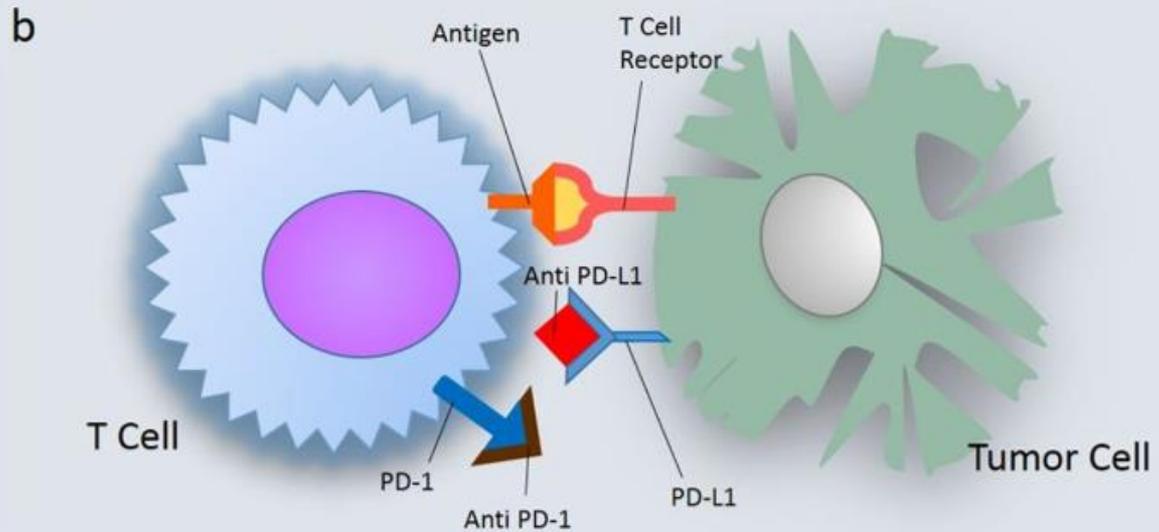
- Protéine transmembranaire jouant un rôle dans la suppression du système immunitaire.
- Le PDL-1 agit comme ligand et se lie au PD-1 (récepteur présent sur les cellules T)
- Plusieurs cellules tumorales expriment le PDL-1.



Binding of PD-1 and PD-L1 Inhibit T Cell From Killing Tumor Cell



Blocking PD-1 or PD-L1 Allows T Cell to Resume Killing Tumor Cell



QUELS SONT LES FACTEURS INFLUENÇANT LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE?

○ **Caractéristiques du patients**

- ECOG
- Âge physiologique
- Antécédents/comorbidités
- Symptomatologie
- Préférence du patient



OBJECTIF 3

CONNAÎTRE LES DIFFÉRENTES CLASSES
DE TRAITEMENTS.

- 1) Chimiothérapie
- 2) Thérapies ciblées
- 3) Immunothérapie

LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées
 - Anti-EGFR
 - Anti-ALK
- Immunothérapie (Anti-PD-1)
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Chimiothérapie

- Platines (carboplatin, cisplatin)
 - Cytotoxique
 - Entraîne un dommage au niveau de l'ADN de la cellule, ce qui induit l'apoptose.
 - Taxanes (taxol, taxotère)
 - Interfèrent avec la fonction des microtubules, ce qui entraîne l'arrêt de la division cellulaire.
 - Gemzar
 - Alimta
 - Vinorelbine
- Inhibition de la division cellulaire ou induit la mort cellulaire



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Chimiothérapie (IV)

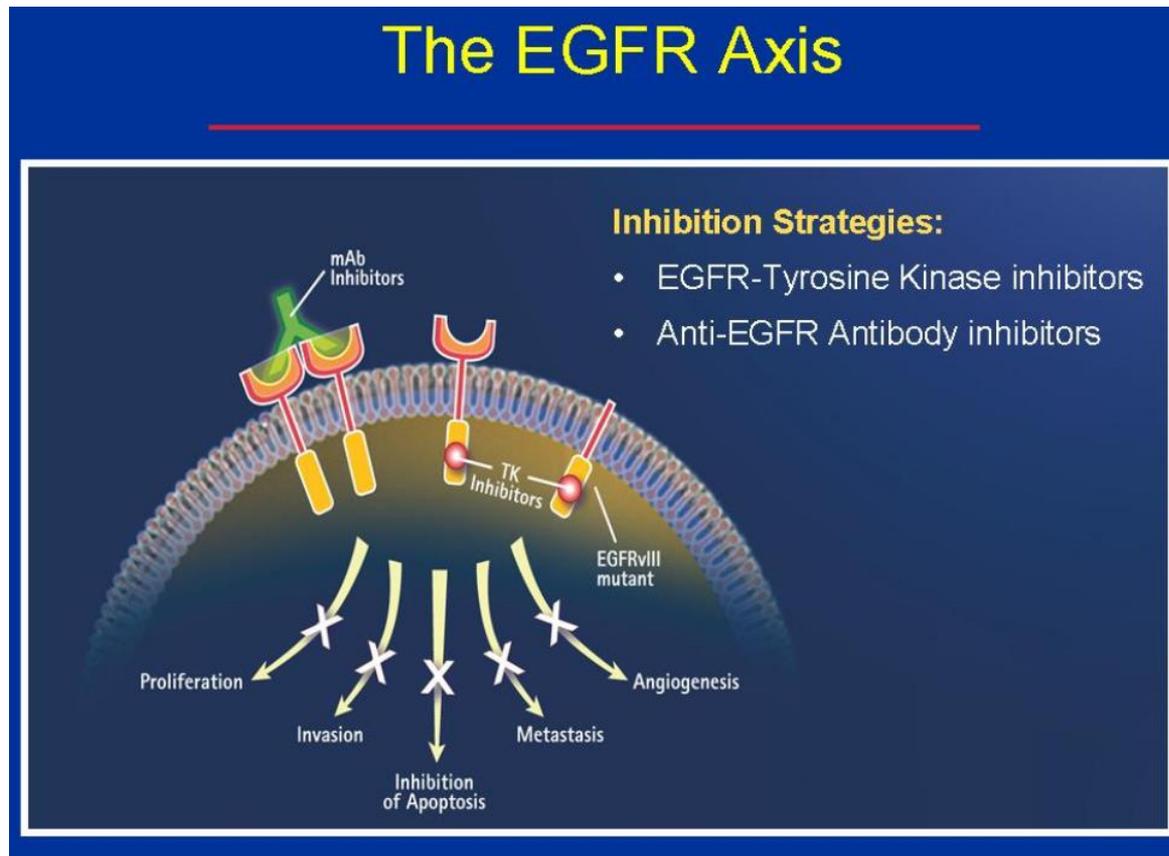
- Toxicité
 - Cytopénies **
 - Nausées, vomissements
 - Fatigue
 - Alopécie
 - Néphrotoxicité
 - Ototoxicité
 - etc



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Thérapies ciblées (TKI)

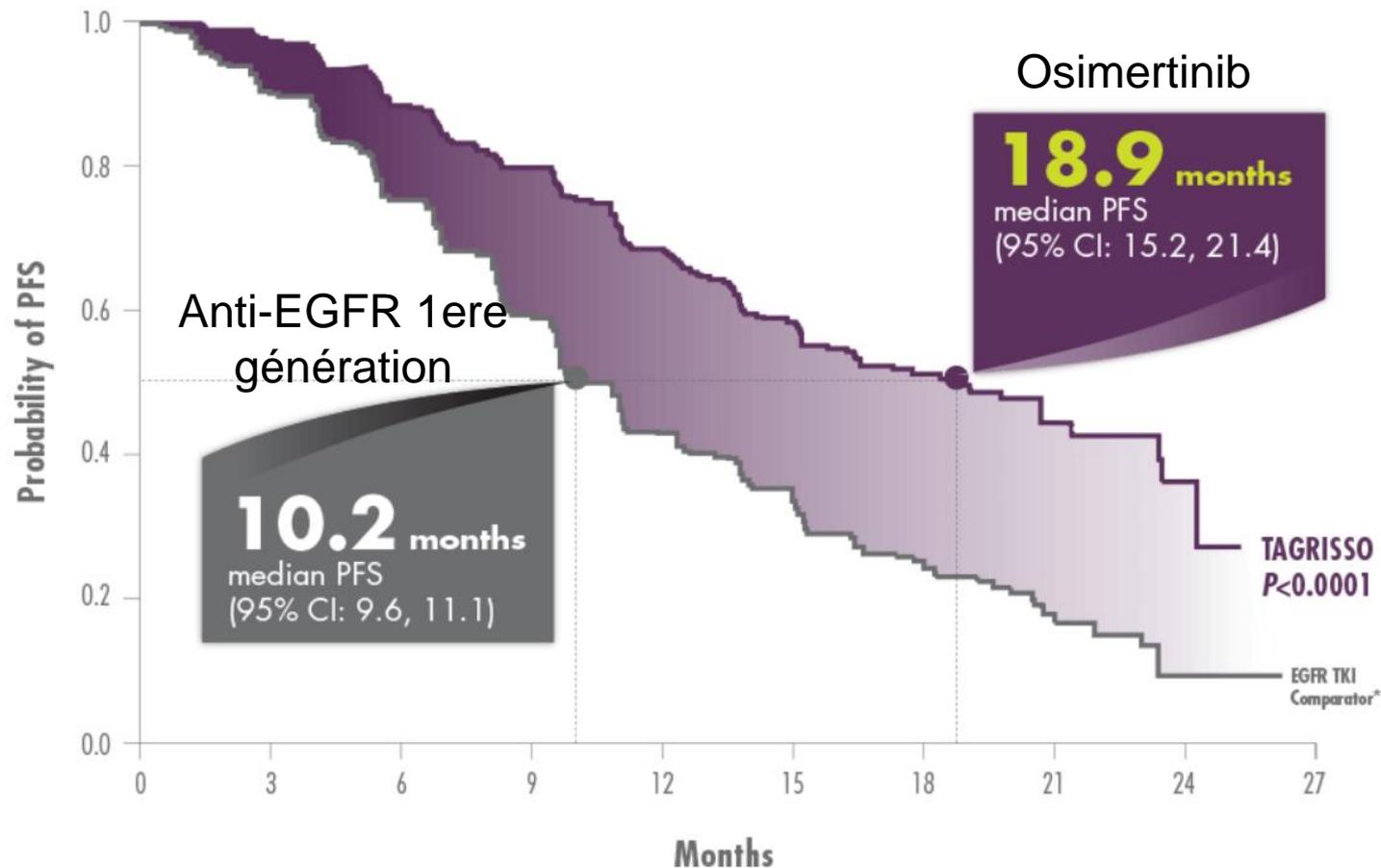
- Anti-EGFR (afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib)



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

First-line TAGRISSO cut the risk of progression or death by 54% vs EGFR TKI comparator¹

Hazard ratio=0.46 (95% CI: 0.37, 0.57); N=556



*In the FLAURA study, all US patients in the comparator arm received erlotinib.²

LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Thérapies ciblées (TKI)

- Anti-EGFR (afatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib)
 - Toxicité
 - RASH
 - G-I (diarrhée, nausée, vomissements)
 - Pulmonaire (1-3%) : maladie interstitielle, pneumonite
 - Oculaire: conjonctivite, uvéite, blépharite, allongement des cils, sécheresse oculaire, etc



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

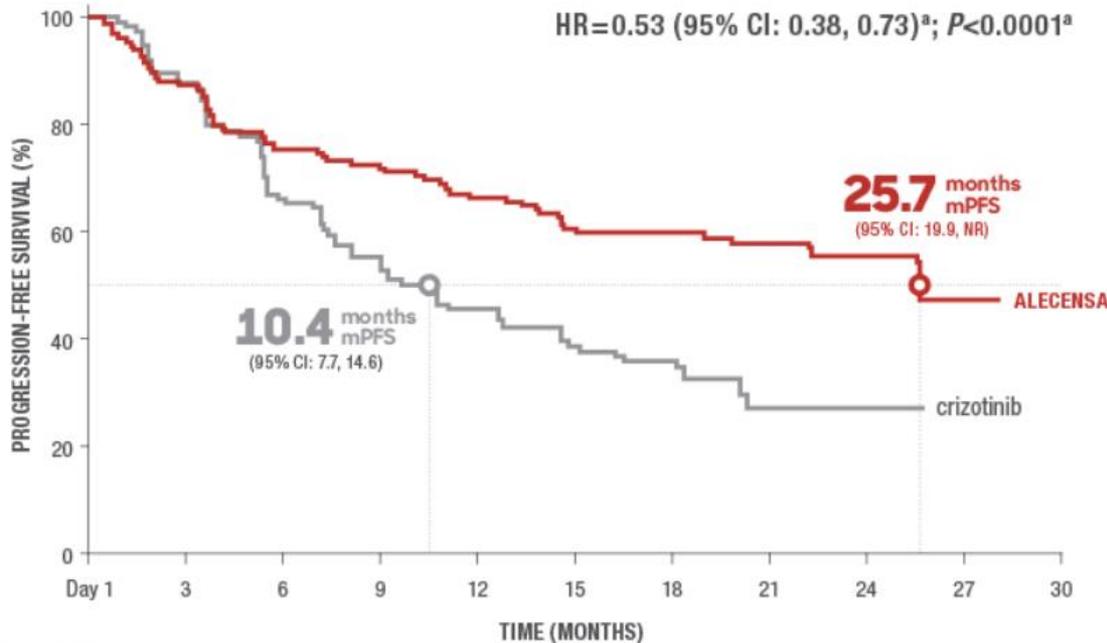
○ **Thérapies ciblées (TKI)**

- Inhibiteurs du ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib)
 - La **durée de réponse moyenne** au crizotinib est d'environ **12 mois** (augmente avec les 2^e génération de RX)



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Crizotinib vs Alectinib en 1ere ligne



Number at Risk

ALECENSA	152	132	112	108	95	83	69	35	15	2
crizotinib	151	128	92	74	57	46	33	12	4	

Update 2018

PFS: 10.9 mois
Crizotinib
Versus
34.8 mois avec
Alectinib

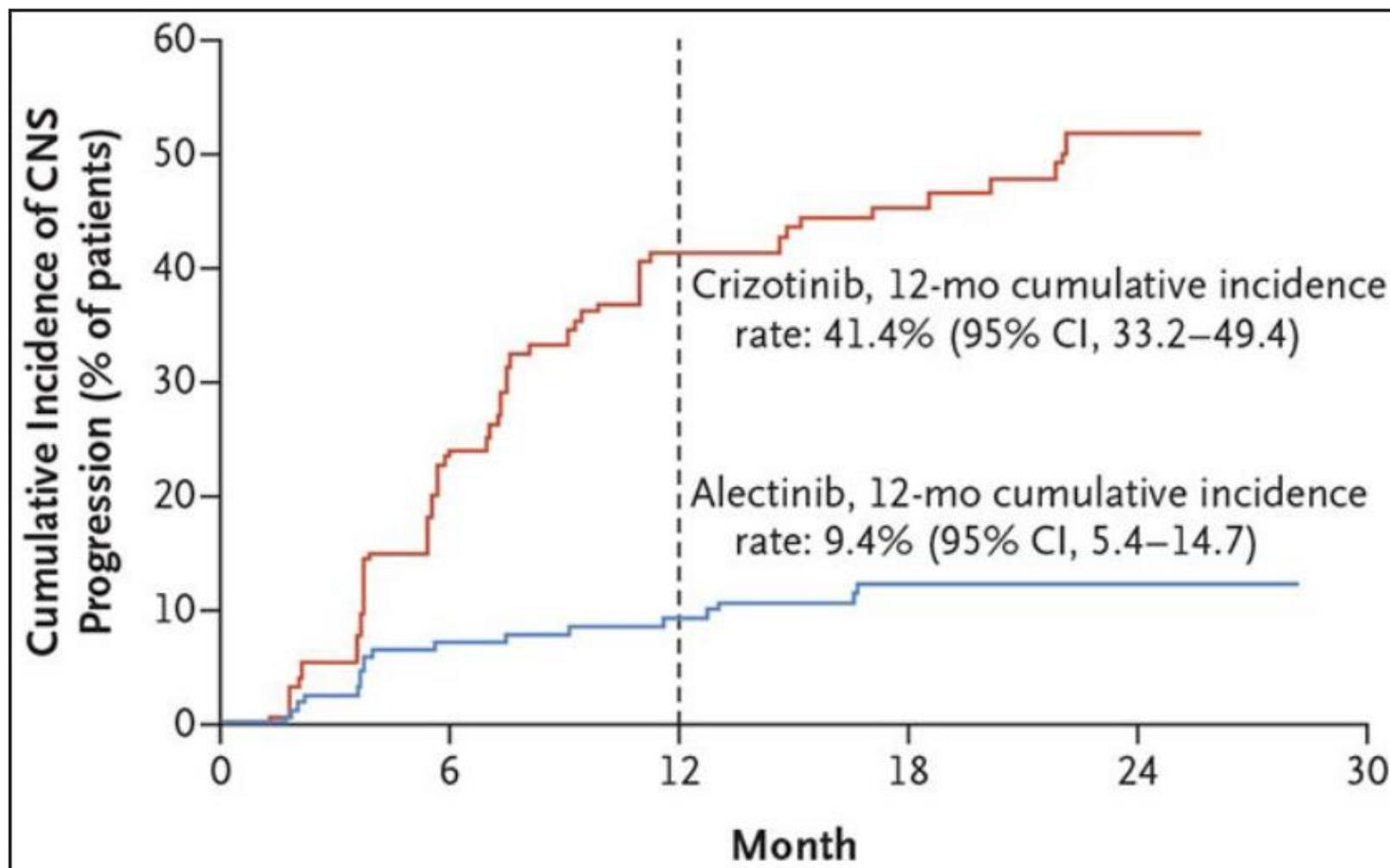
LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ **Thérapies ciblées (TKI)**

- Inhibiteurs du ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib)
 - La **durée de réponse moyenne** au crizotinib est d'environ **12 mois** (augmente avec les 2^e génération de RX)
 - **Taux de réponse** initiale avec inhibiteurs du ALK est de l'ordre de **70-80%**.
 - **Temps de réponse** d'environ **6 semaines**
 - Les inhibiteurs du ALK de 2^e génération peuvent être utilisés après une progression sous crizotinib.
 - Pénétrance au niveau du système nerveux central (alectinib surtout)



PROGRESSION DES MÉTASTASES SNC



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ **Thérapies ciblées (TKI)**

- Inhibiteurs du ALK (crizotinib, ceritinib, alectinib)

○ Toxicité:

- G-I (nausées, vomissements, diarrhées)
- Troubles visuels
- Cardio: QTc, bradycardie (surtout avec crizotinib)
- Dysgueusie, baisse d'appétit
- Enzymite hépatique
- Fatigue
- Constipation (alectinib)
- Hypogonadisme (crizotinib)
- Rare: pneumonite, myosite, hypersensibilité



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Immunothérapie

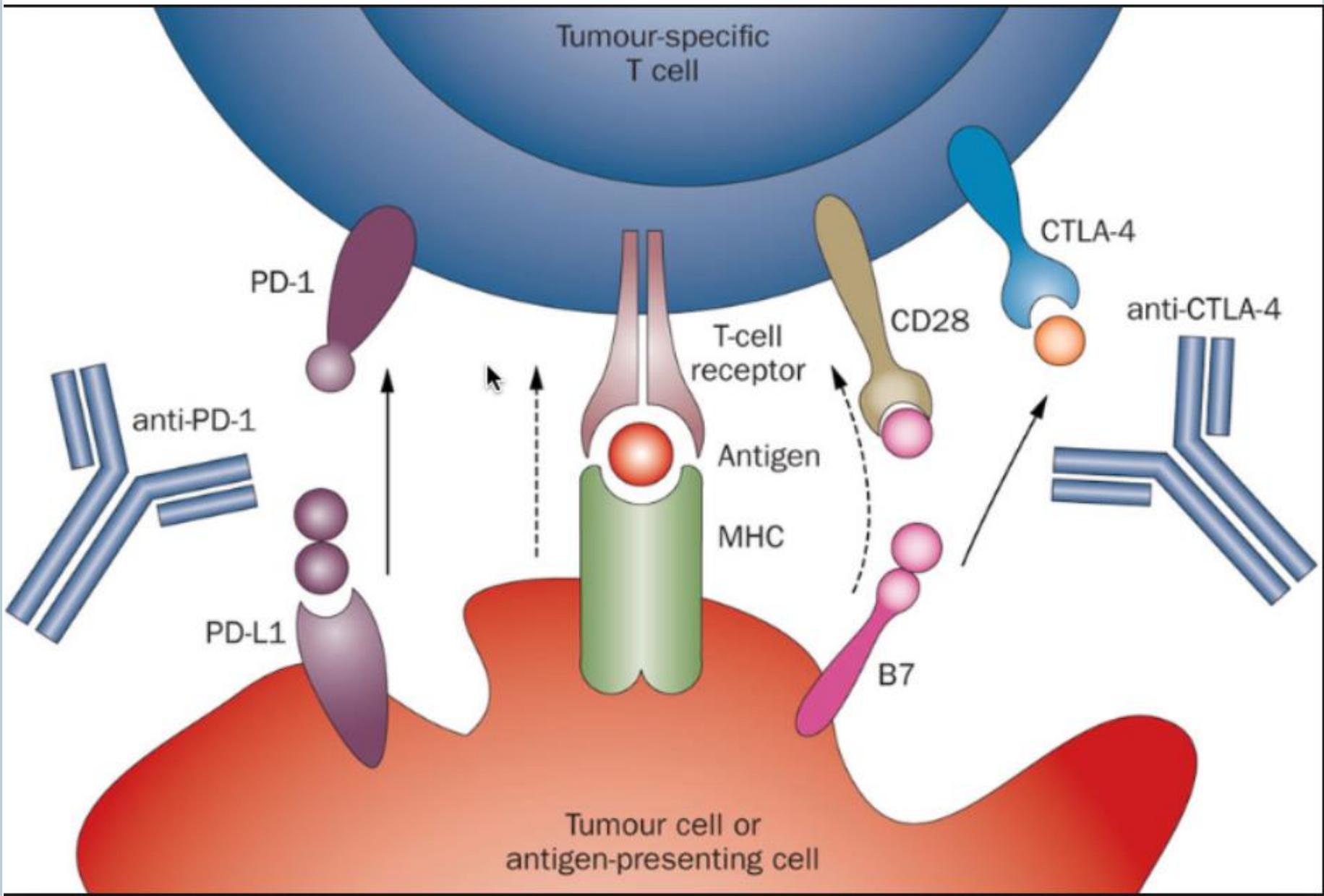
- Anticorps anti-PD-1
 - Pembrolizumab, nivolumab
- Anticorps anti-PDL-1
 - Atezolumab



○ Mécanisme d'action

- Empêche la liaison du PDL-1 (ligand) au récepteur PD-1.
- Entraîne une réactivation du système immunitaire afin de reconnaître la cellule tumorale comme étrangère.





LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Immunothérapie

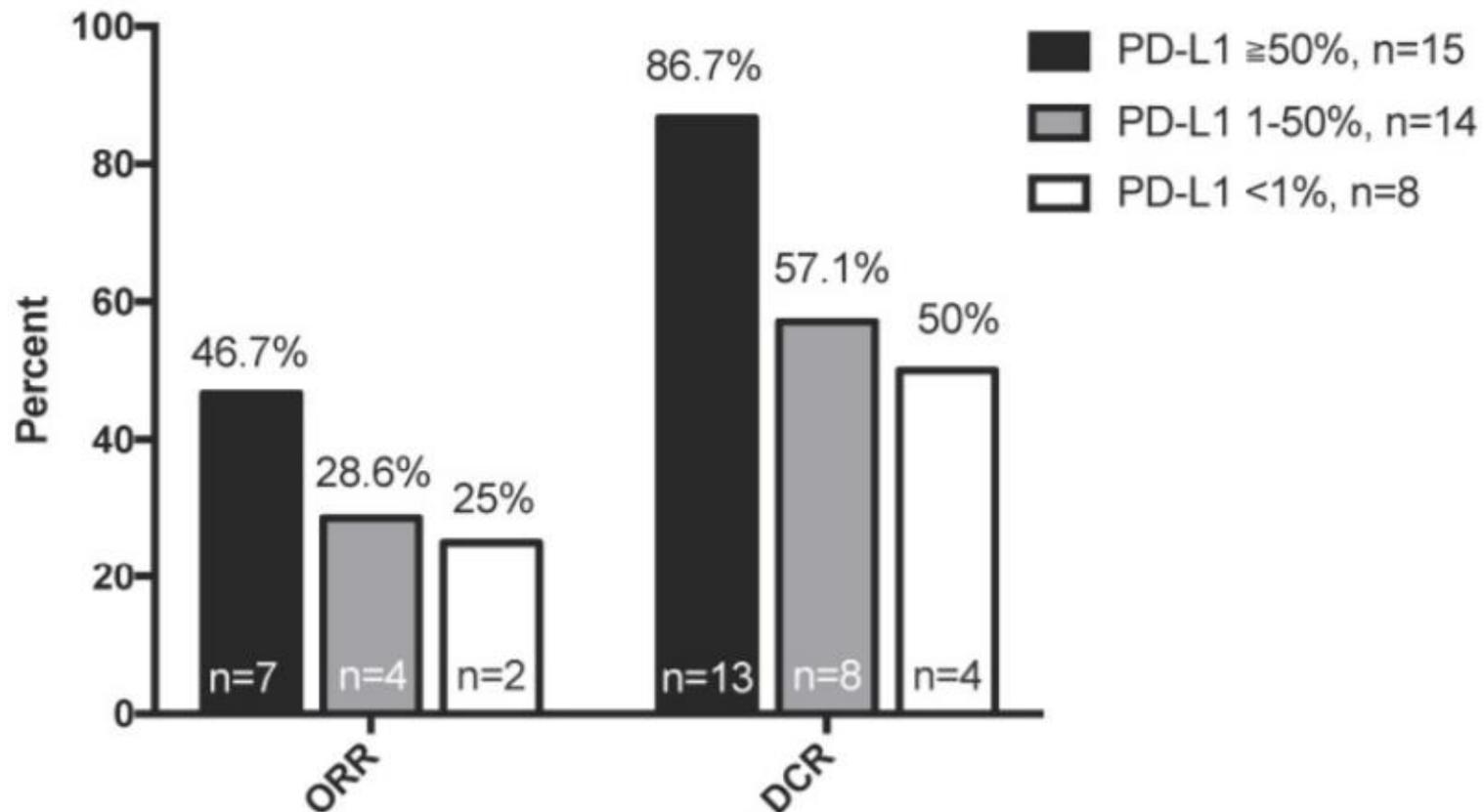
- Temps de réponse moyen: 2 mois
- Le niveau d'expression du PDL-1 est très variable
- La réponse au traitement est influencée en partie par le niveau d'expression du PDL-1.
- Environ 30% des patients avec NSCLC ont un PDL-1 >50%.



IMMUNOTHÉRAPIE

RÉPONSE AU TRAITEMENT SELON LE NIVEAU DE PDL-1

B: Treatment response grouped by known PD-L1 status



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Immunothérapie

- Pas de contre-indication absolue
- À FAIRE ATTENTION chez les patients...
 - Maladies auto-immunes
 - Tx immunosuppresseurs, corticothérapie
 - Patients greffés
- L'utilisation de corticostéroïdes diminue le bénéfice et l'efficacité du traitement d'immunothérapie.
 - ***Des doses inférieures à 10 mg de prednisone (ou équivalent) sont acceptables.



LES GRANDES CLASSES DE TRAITEMENTS

○ Immunothérapie

- Toxicité
 - Fatigue
 - Rash, prurit
 - Douleurs musculo-squelettiques
 - Diminution de l'appétit
 - Diarrhées/constipation
 - Nausées
 - Symptômes d'hypothyroïdie
 - Etc

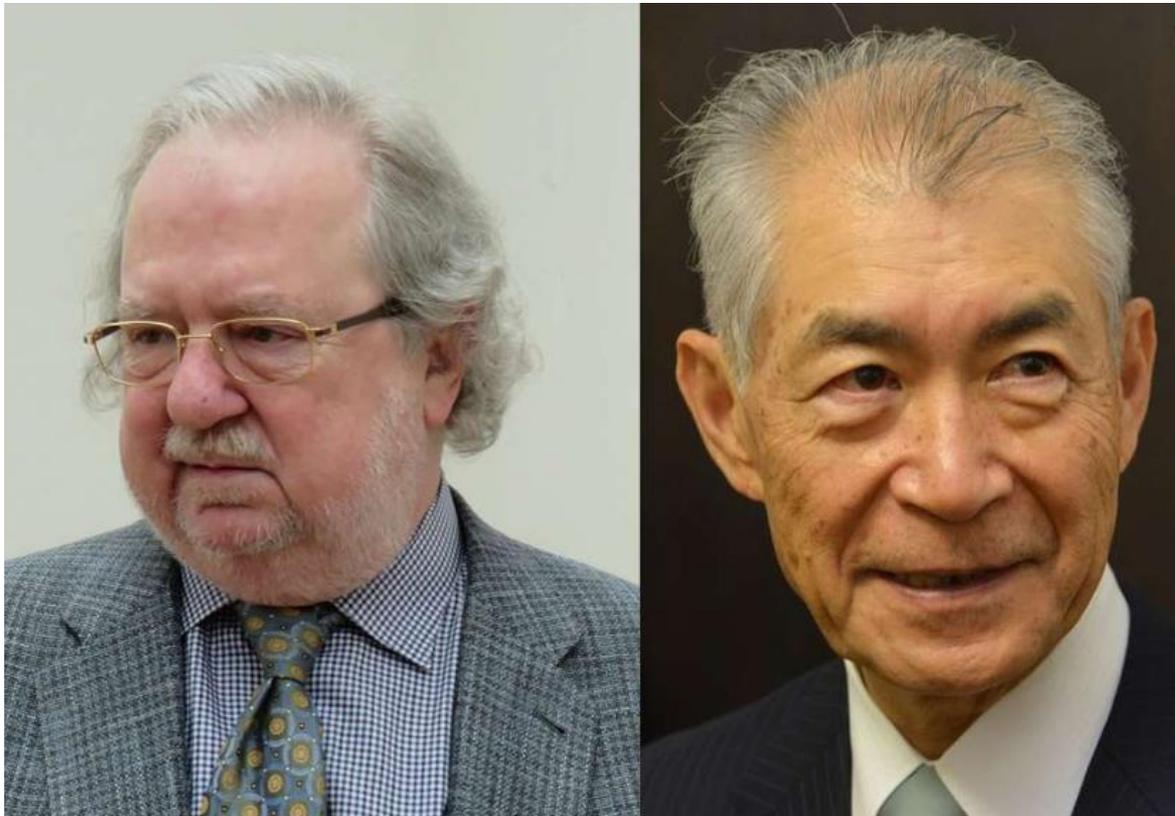
- **Réactions auto-immunes:** pneumonite, colite, hépatite, hypophysite, thyroidite, etc



Prix Nobel de médecine 2018 : l'immunothérapie récompensée

Publié le 01/10/2018 à 15h16, modifié à 15h44

- Les chercheurs en immunologie James Allison, à gauche, et Tasuku Honjo, à droite, ont reçu le prix Nobel de médecine 2018



OBJECTIF 4/4

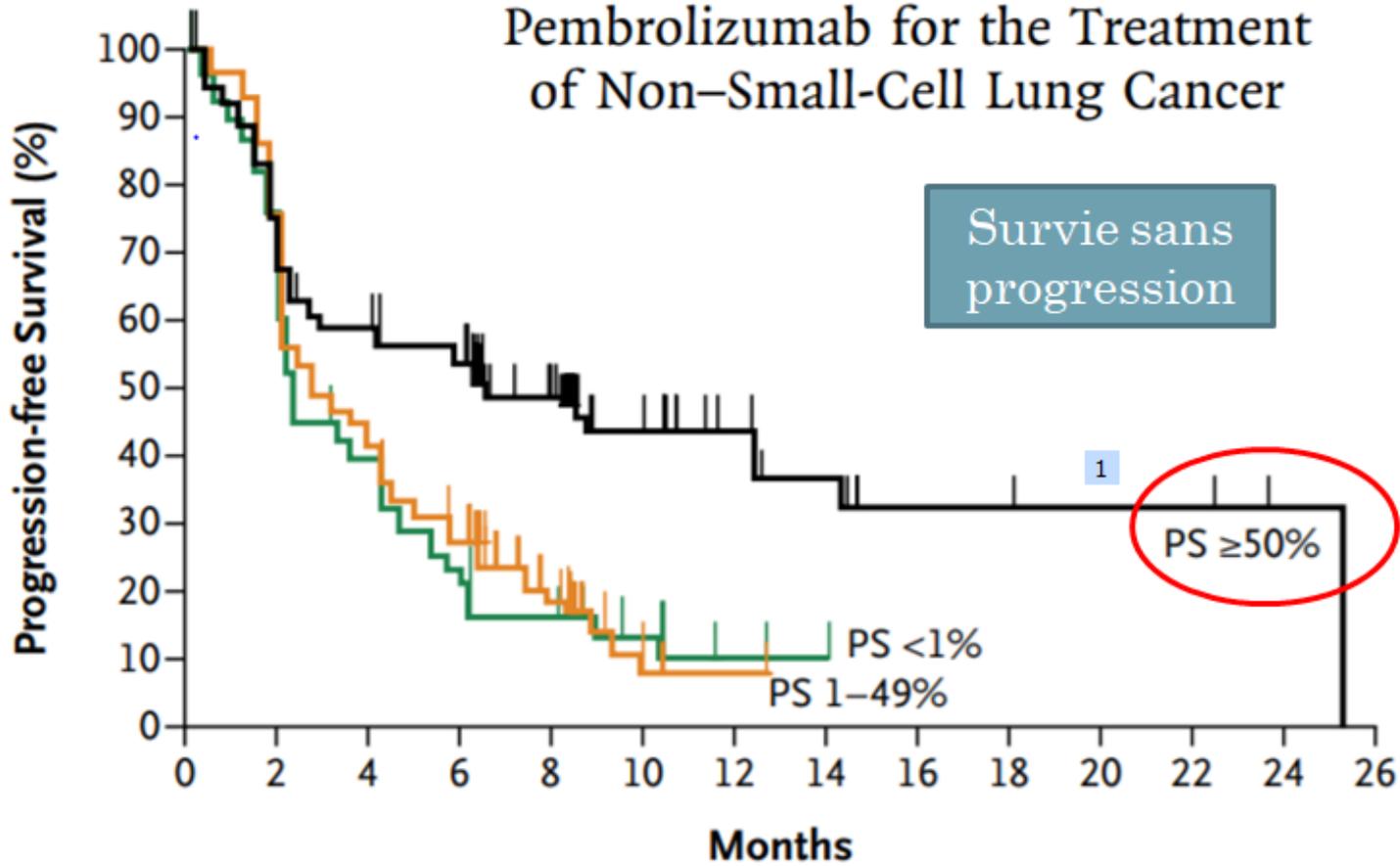
SE FAMILIARISER AVEC LES CHOIX
THÉRAPEUTIQUES EN PREMIÈRE LIGNE
DE TRAITEMENT AINSI QU'EN RECHUTE.

- 1) Tx NSCLC 1ere ligne
- 2) Tx NSCLC en 2^e-3^e lignes
- 3) Tx SCLC étendu

ORIGINAL ARTICLE

All Patients

Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer



No. at Risk

PS ≥50%	119	86	66	60	38	20	13	8	4	3	3	3	1	0
PS 1-49%	161	122	70	45	21	4	1	0	0	0	0	0	0	0
PS <1%	76	52	29	17	11	6	2	0	0	0	0	0	0	0

EG

EG
A
Ost

nzar
xol
no

MTA

NSCLC métastatique 2^e ligne

Adénocarcinome

Épidermoïde

1^{ere}:
Anti-EGFR

1^{ere}: Inhibiteur
ALK

1^{ere}: pembro

1^{ere}: platine

1^{ere}: pembro

Osimertinib
Ou
Carbo-Alimta
Carbo-gem
Carbo-taxol
Carbo-vino

Ceritinib
Ou
Carbo-Alimta
Carbo-gem
Carbo-taxol
Carbo-vino

Carbo-Alimta
Carbo-Gem
Carbo-Taxol
Carbo-Vino

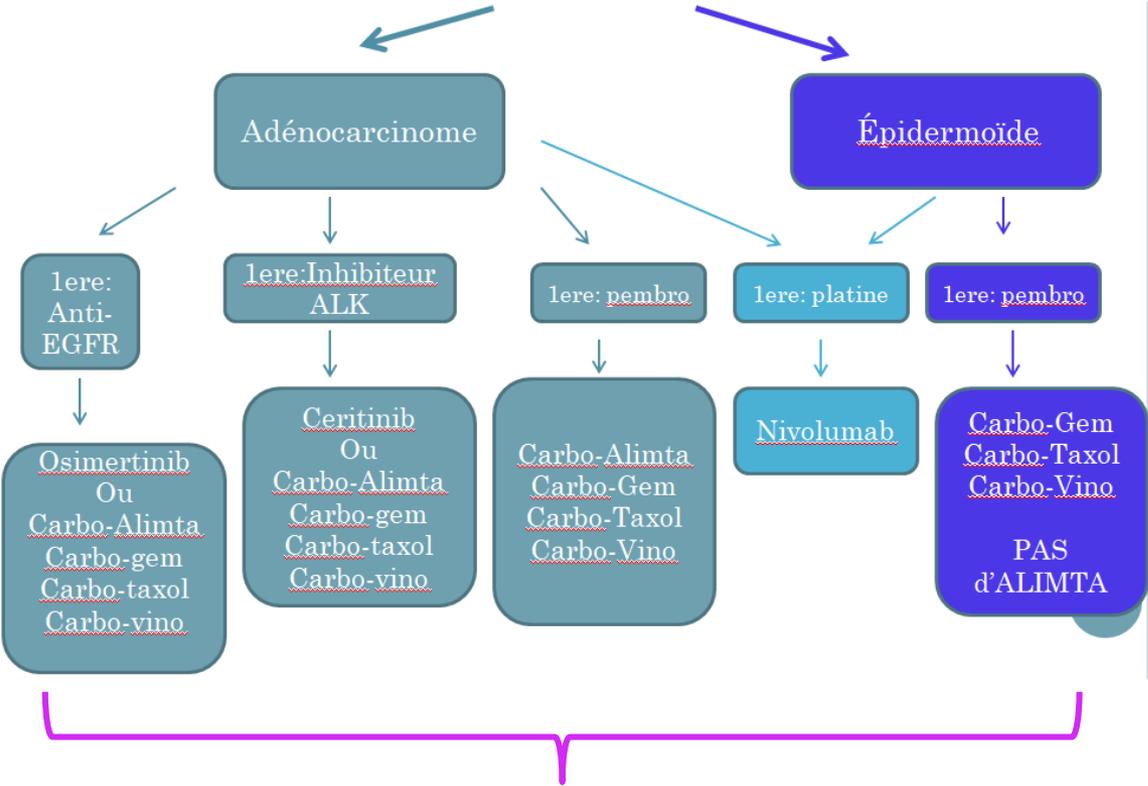
Nivolumab

Carbo-Gem
Carbo-Taxol
Carbo-Vino

PAS
d'ALIMTA

NSCLC métastatique 3e ligne

2^e ligne



3^e ligne →

Taxotère
Taxol
Vinorelbine
Alimta (si adk)



CANCER DU POUUMON À PETITES CELLULES (SCLC): TRAITEMENTS

- Chimiothérapie (1ère ligne)
 - Carboplatin/VP16 (étoposide)
 - Cisplatine/VP16
 - Carboplatin-irinotécan
- Chimio 2^e ligne
 - Topotécan
 - CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine)
- L'immunothérapie est présentement en cours d'étude.



CANCER DU POUUMON À PETITES CELLULES (SCLC): TRAITEMENTS

○ Radiothérapie cérébrale prophylactique (PCI)

- Indications:

- Pour les patients avec réponse partielle ou complète

- Bénéfices:

- Diminution l'incidence de métastases cérébrales symptomatiques (↓ 50%).
- L'impact sur la survie globale demeure incertaine.

- Une IRM cérébrale faite périodiquement est recommandée si la PCI n'est pas envisagée.



CONCLUSION

- Le cancer du poumon est la cause #1 de mortalité par cancer
- Le choix de traitement varie en fonction...
 - Du sous-type histologique (adk, épidermoïde, etc)
 - De la présence ou non du ALK, EGFR et PDL-1
 - Des caractéristiques du patient
- 3 types de traitements sont actuellement accessibles (chimio, immuno, thérapies ciblées)
- Plusieurs études sont en cours et seront à suivre.
- **Vive le prix Nobel de la médecine 2018!**



