Ce que l'interne de Pneumologie doit savoir de la chimiothérapie du Cancer du Poumon

Dr Etienne Giroux Leprieur

Service de Pneumologie et Oncologie thoracique
APHP – Hôpital Ambroise Paré

EA 4340 Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie
Université Versailles – Saint Quentin en Yvelines

Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest
RAYMOND POINCARÉ • BERCK
AMBROISE PARÉ • SAINTE PÉRINE

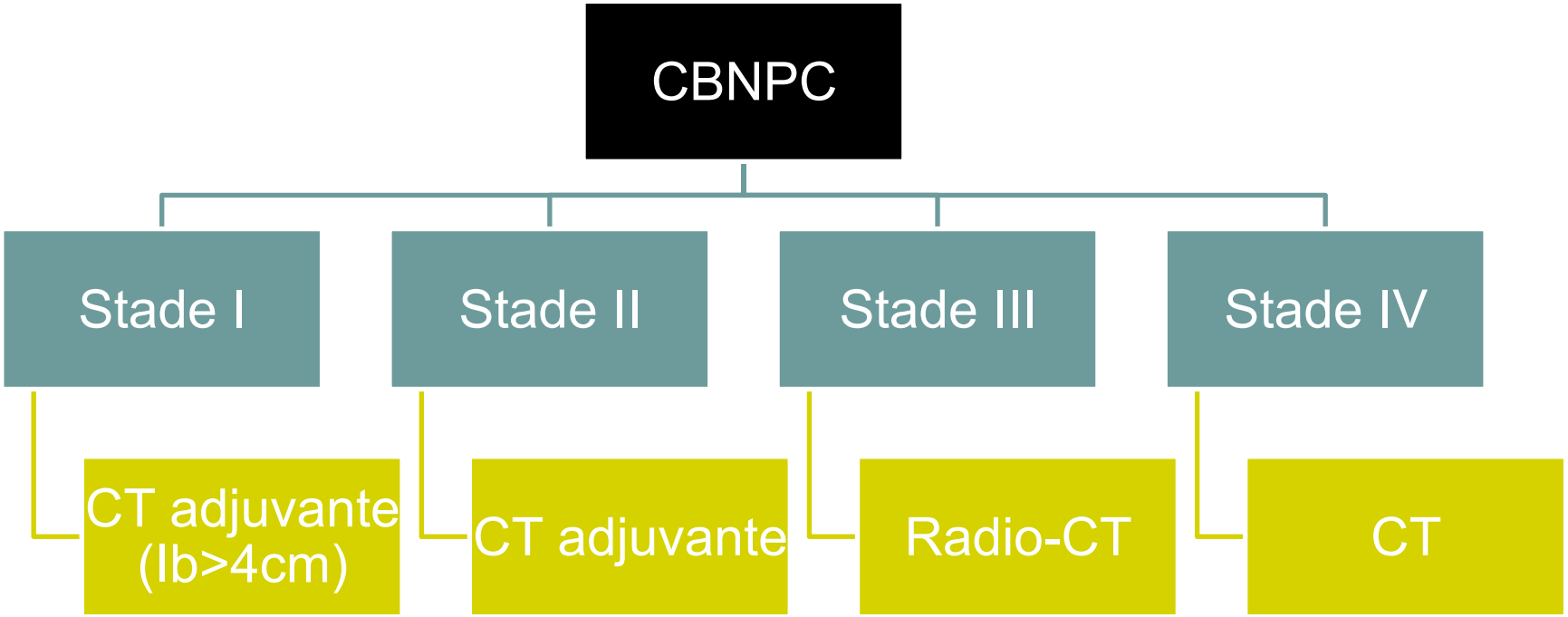
UNIVERSITÉ DE VERSAILLES ST-QUENTIN-EN-YVELINES
université PARIS-SACLAY

HOPITAL AMBROISE PARÉ

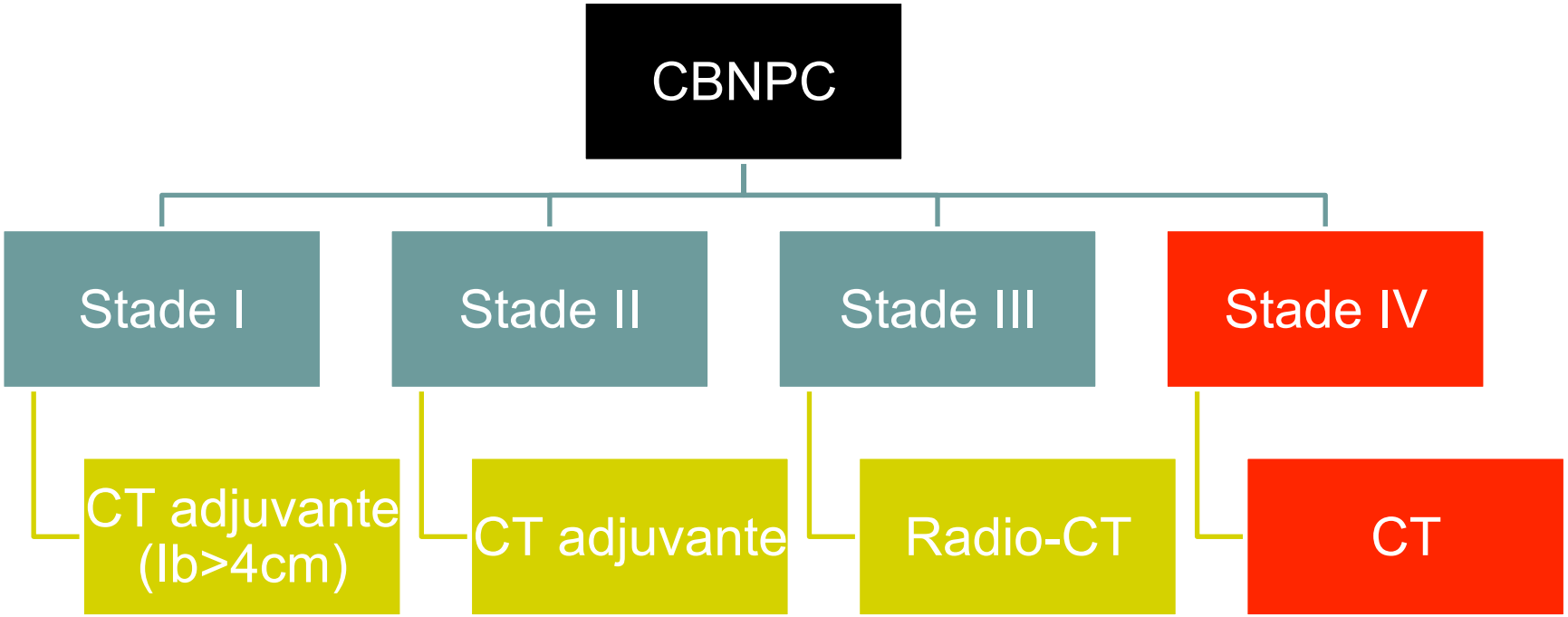
Immunothérapie
TKIs

Chimiothérapie

Place de la chimiothérapie dans le cancer bronchique



Place de la chimiothérapie dans le cancer bronchique

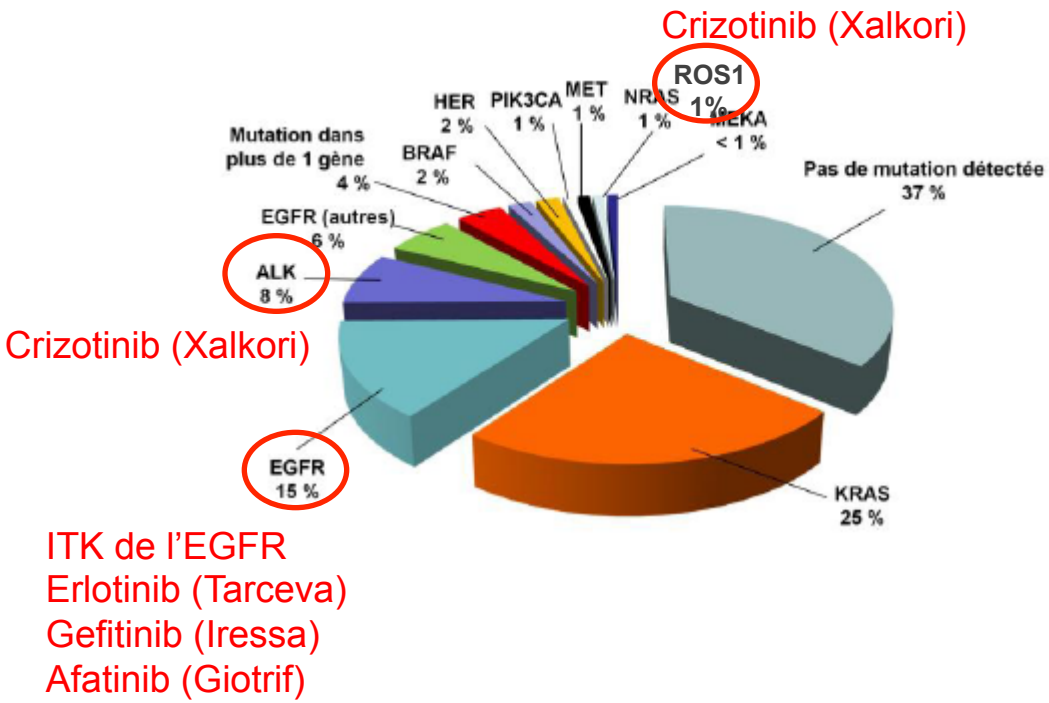


Mode d'action de la chimiothérapie cytotoxique

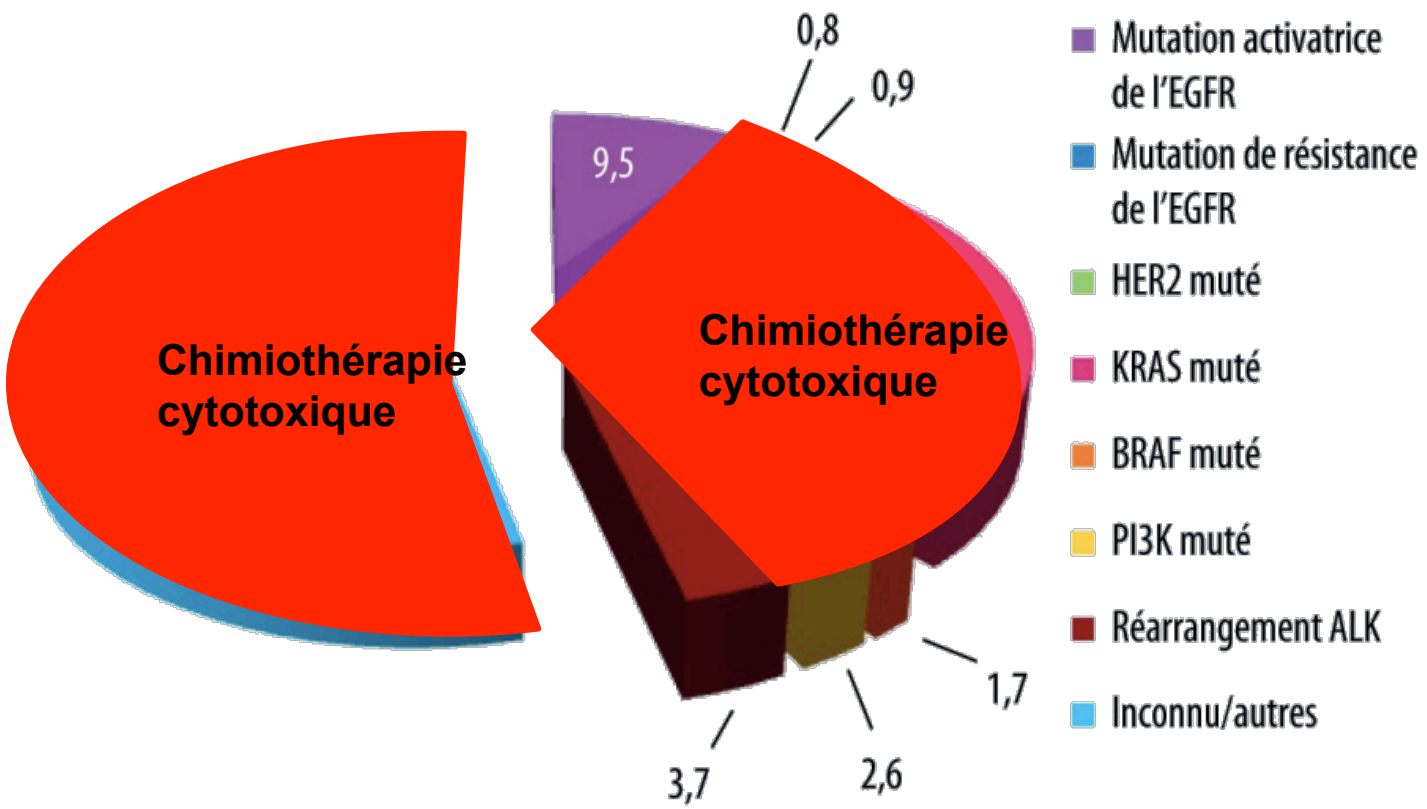
Classe	Mécanisme d'action	molécules
Agents alkylants	Ponts (adduits) entre brins ADN	sels de platine
Anti-métabolites	Inhibition de la synthèse des nucléotides	gemcitabine (pyrimidines)
		pemetrexed (purines, pyrimidines)
Inhibiteurs du fuseau	Inhibition de la synthèse des microtubules	vinca-alcaloïdes (vinorelbine)
	Inhibition de la depolymerisation de la tubuline	taxanes (paclitaxel, docetaxel)
Inhibiteur de la topoisomerase II	Inhibition de l'entrée en mitose	etoposide

Stratégies thérapeutiques des stades IV

- **1e objectif** : chercher une addiction oncogénique (signature moléculaire susceptible d'être accessible à une thérapie ciblée)



L'addiction oncogénique, c'est cool, mais…



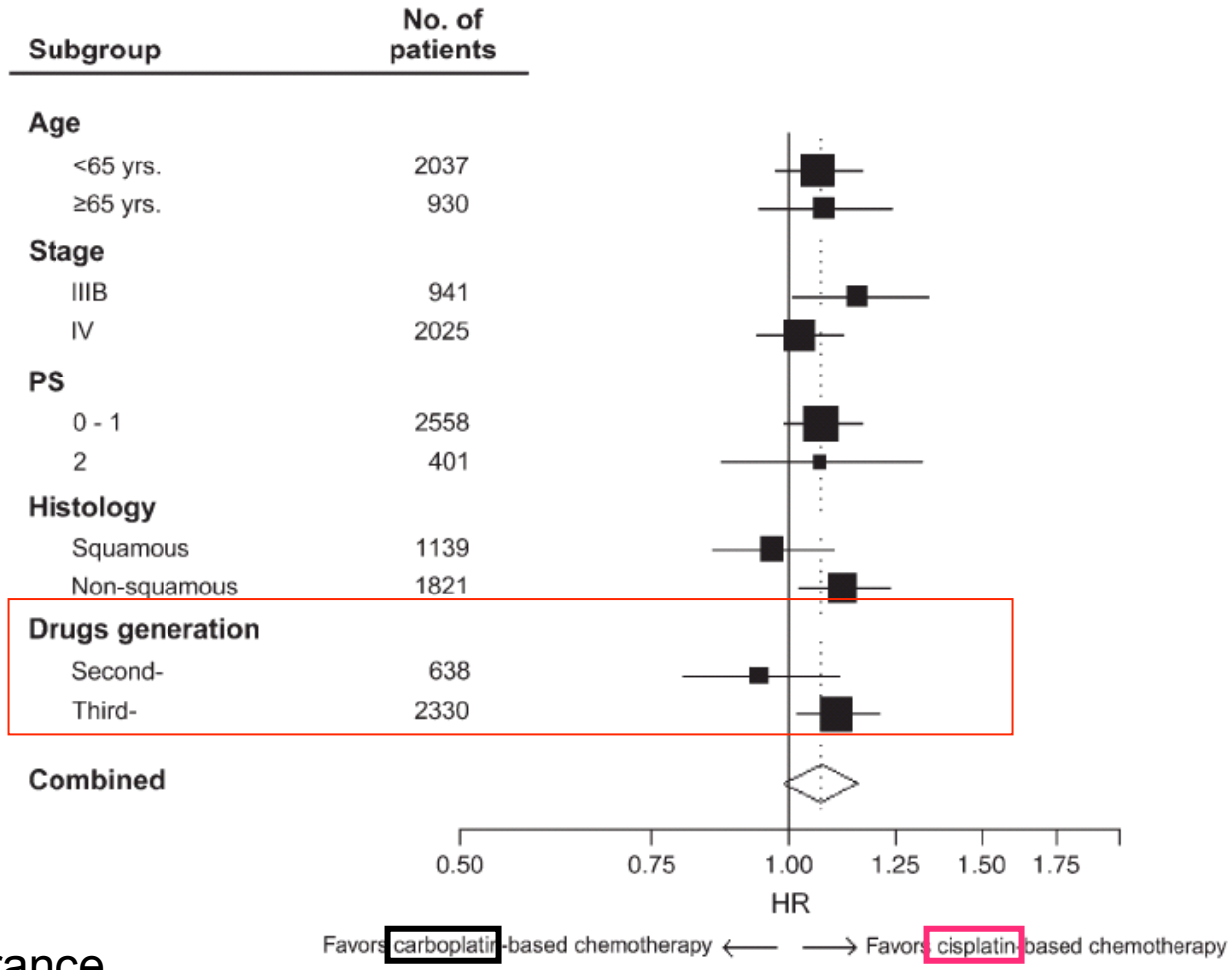
En dehors du contexte d'addiction oncogénique

- 2 éléments initiaux **fondamentaux** à évaluer :
  - **PS**
  - **Âge** (65, 70, 75, 80 ans ? Âge physiologique ++)

- Pour les PS 0-1 : **chimiothérapie à base de sel de platine**

Chimiothérapie à base de platine : cisplatine ou carboplatine ?

	médiane	% 1 an
cispl	9,1	37
carbo	8,4	34



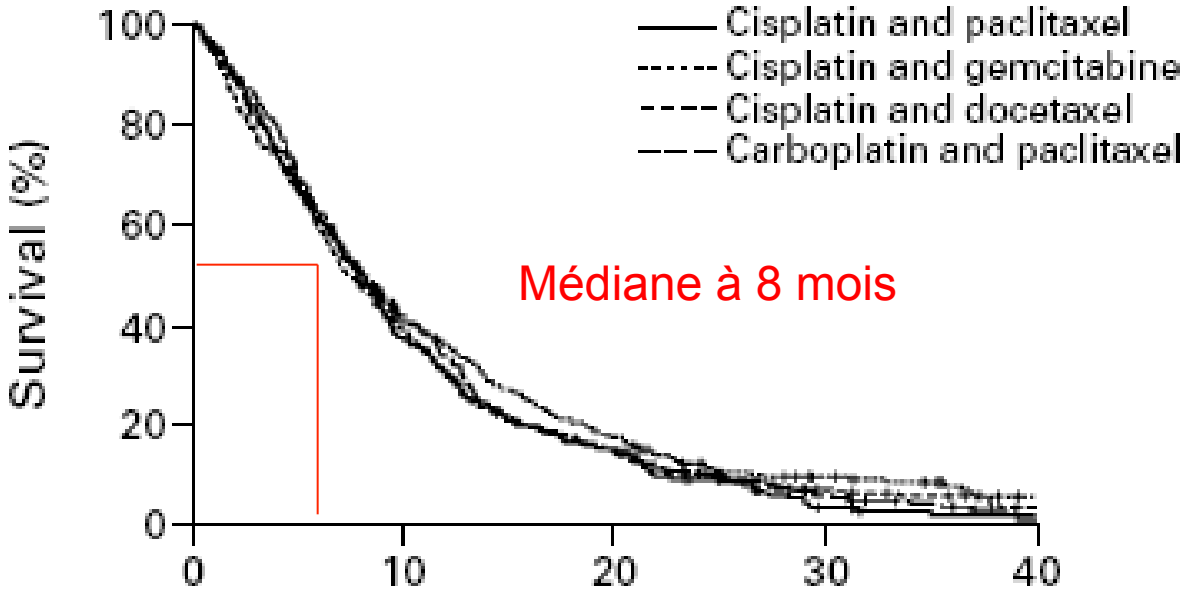
Carboplatine : meilleure tolérance

→ Meilleur choix pour les patients fragiles (PS 2, sujets âgés)

→ Indication si insuffisance rénale / cardiaque

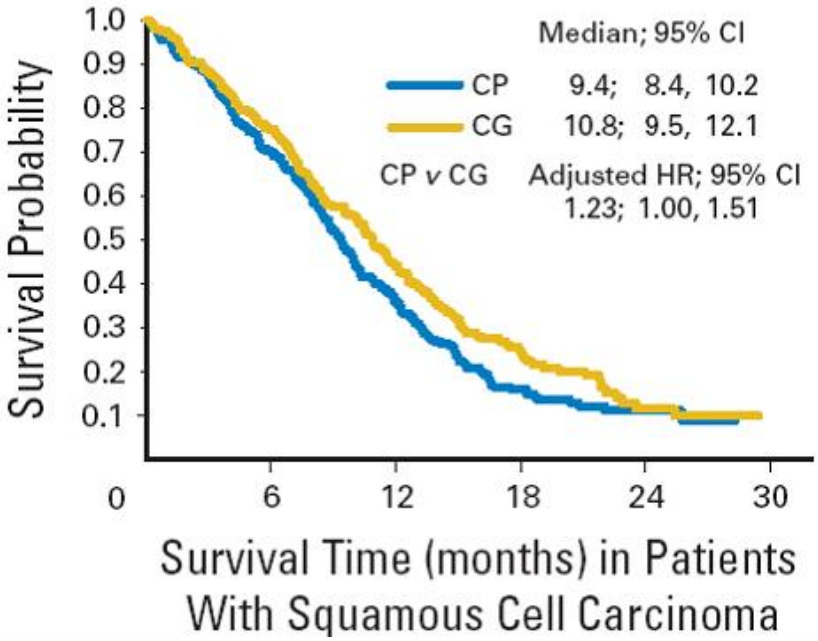
Ardizzoni, JNCI 2007

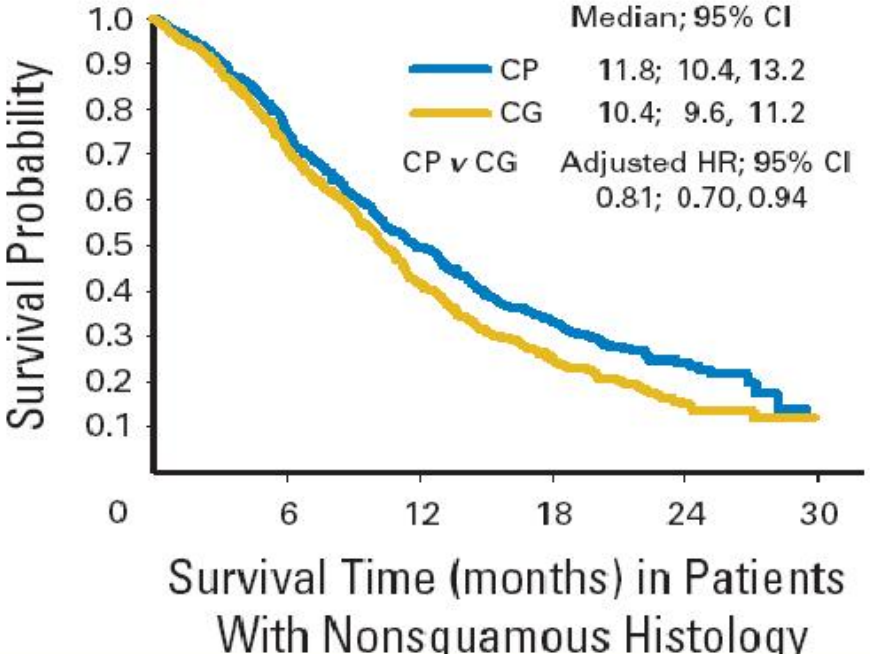
Quelle drogue de 3e génération ?



Schiller NEJM 2002

Chimiothérapie histo-guidée : pemetrexed





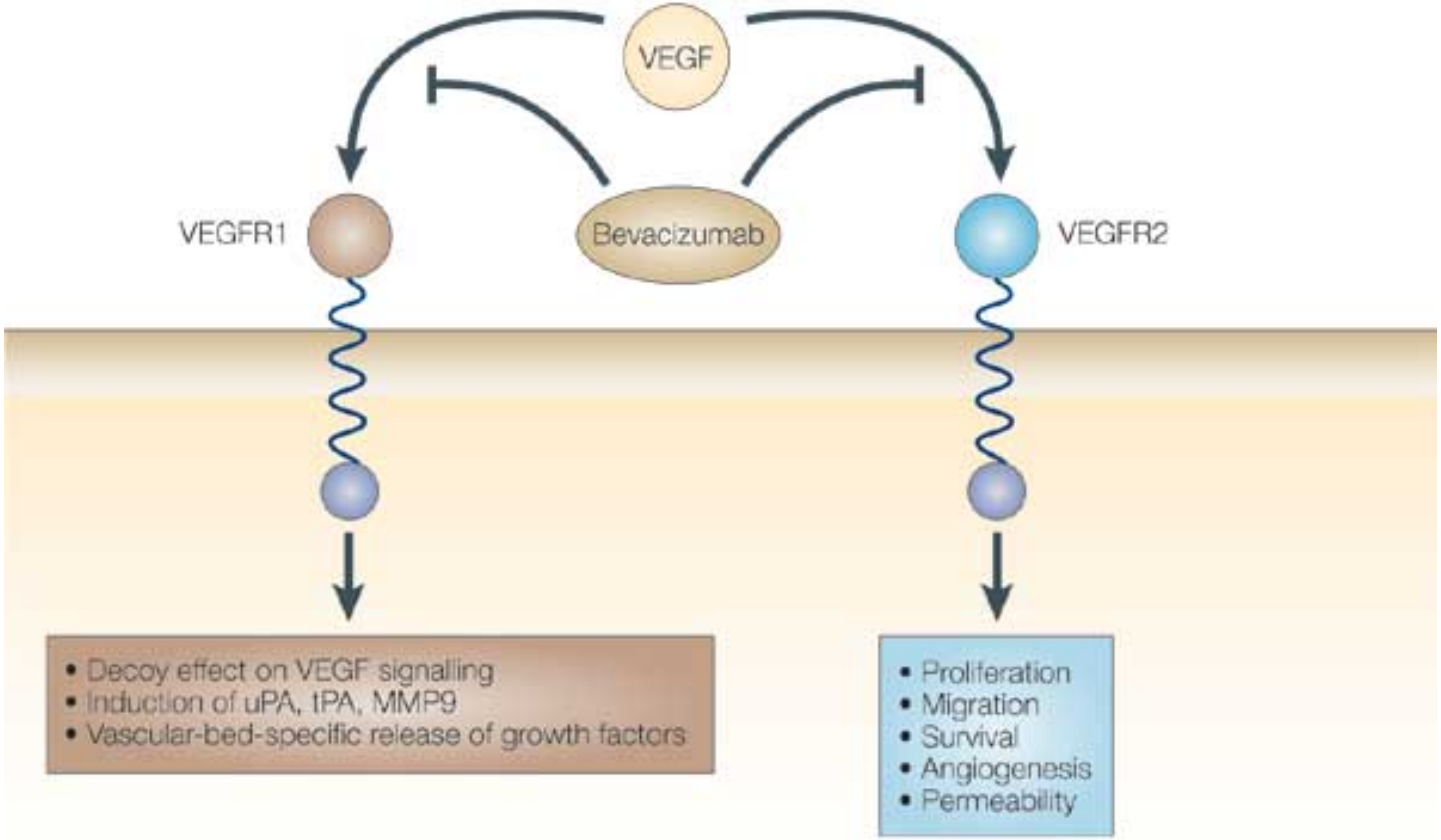
→ Pemetrexed :
AMM restrictive aux carcinomes à composante NON « EPIDERMOIDE majoritaire »

Scagliotti G et al., J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008

En pratique

molécules	Poslogie	Rythme	Principales précautions
cisplatine	75mg/m²	J1J21	Hématotoxicité + Neuropathie + Nephrotoxicité + Ototoxicité + CI si insuffisance rénale (cl 60 ml/min) Hyperhydratation IV
carboplatine	AUC 5-6	J1J21	Moins toxique
gemcitabine	1250mg/m²	J1J8J21	Thrombopénie + CI avec la radiothérapie
pemetrexed	500mg/m²	J1J21	Prémédication (vitamines + CSO) CI si insuffisance rénale (cl 45 ml/min)
vinorelbine	25mg/m² (IV) 60mg/m² (po)	J1J8J21	Neutropénie + Possibilité de prise per os
taxanes (paclitaxel, docetaxel)	TXL 175mg/m² TXT 75mg/m²	J1J21 (TXL hebdo sjts âgés)	Neuropathie + Alopécie +, tox unguéale + Prémédication (CSO) Attention fonction hépatique

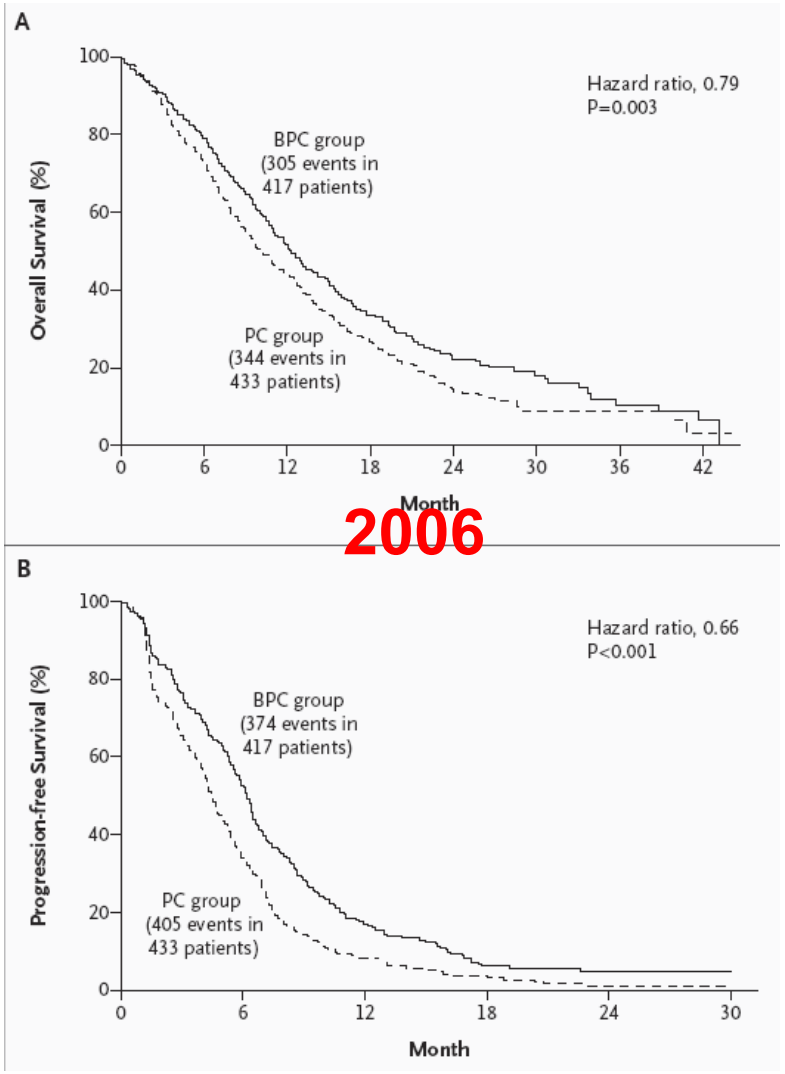
bevacizumab (Avastin)
= anticorps monoclonal anti-VEGF

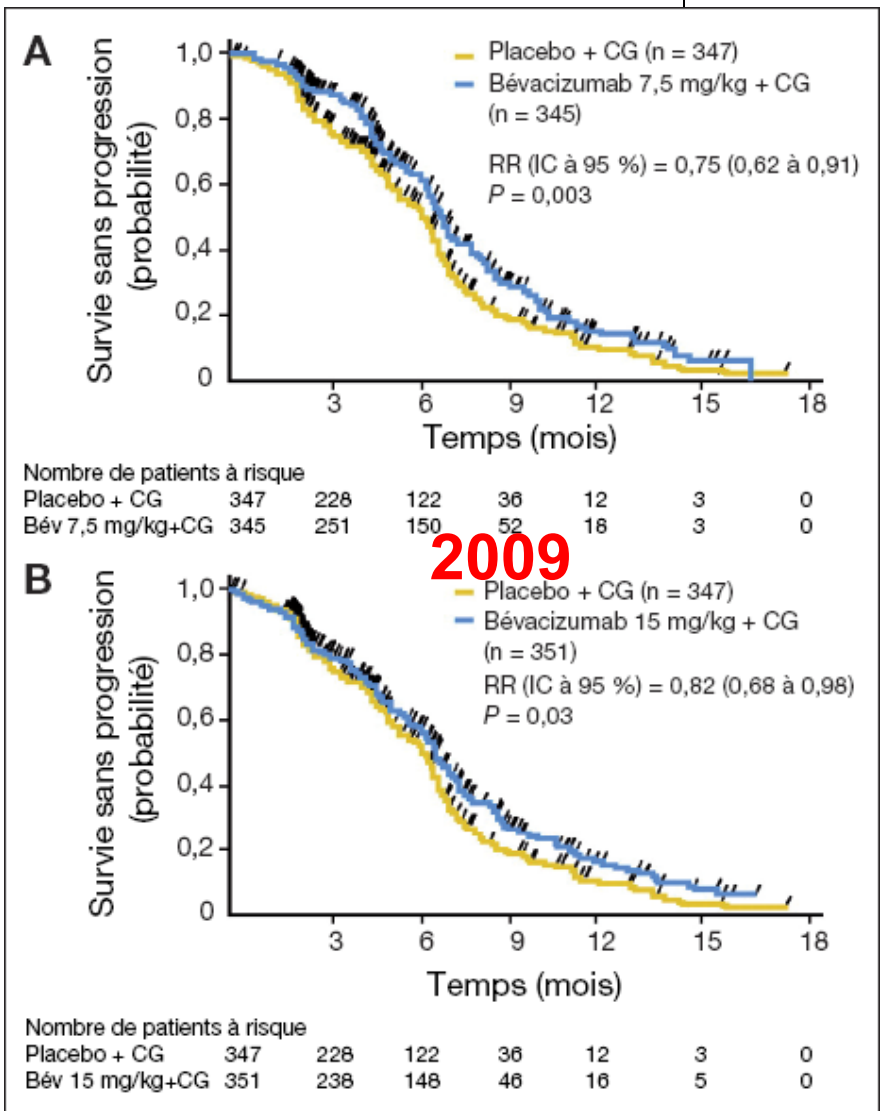


Nature Reviews | Drug Discovery

bevacizumab

- ECOG : carbo-TXL+- BV
- AVAIL : cisp-GMZ+-BV





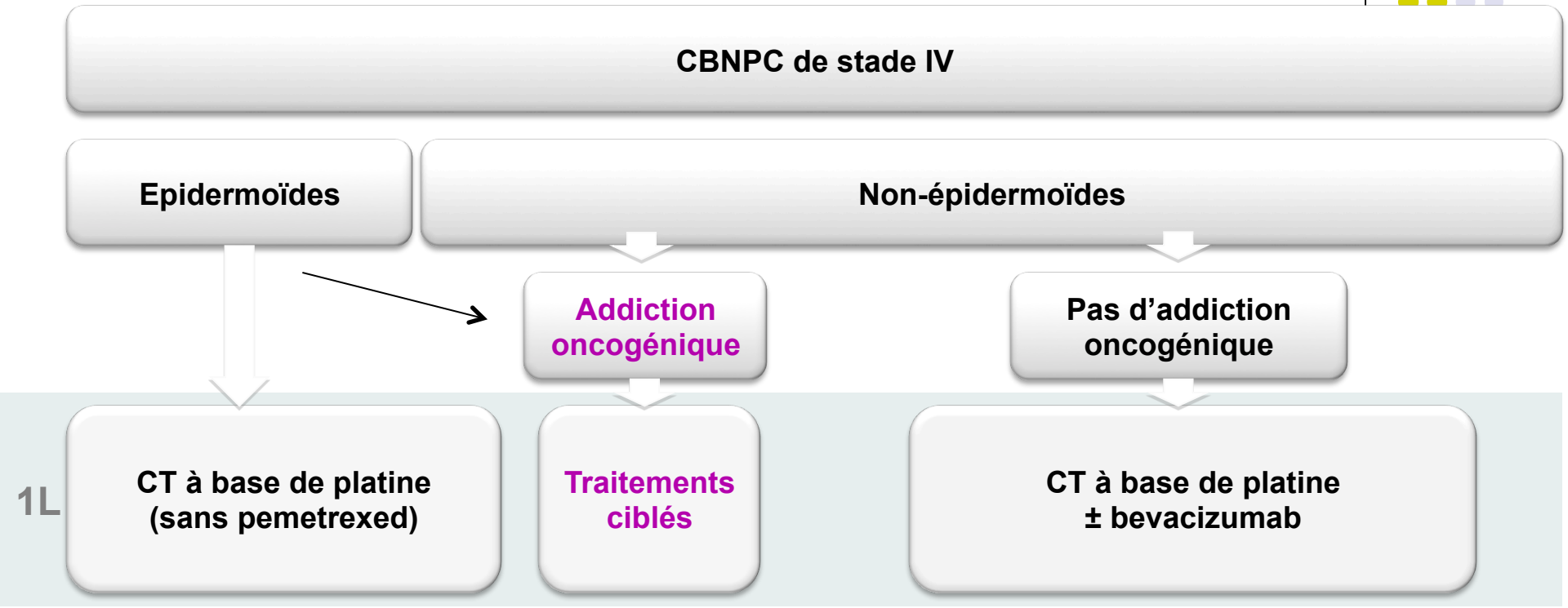
bevacizumab

- CI :
  - Épidermoïdes, formes proximales, ADP avec rupture capsulaire
  - Hémoptysies
  - Envahissement vasculaire
  - HTA non contrôlée, maladie CV sévère
  - Méta cérébrales symptomatiques
  - Association à radiothérapie

bevacizumab

- Injection IV, calcul de la dose en **mg/kg**, J1J21
- Poursuivi jusqu'à progression
- Effets 2nd principaux :
  - HTA
  - Néphropathie → BU +++
  - thromboses
  - hémorragies

Stratégie thérapeutique –stade IV



En 2e et 3e ligne

Docétaxel vs soins de confort

204 CBNPC, en progression après au moins 1 ligne à base de platine
Randomisation docétaxel vs BSC

	RO	médiane	% 1 an	p
Docétaxel	7,1%	7,5	37%	< 0.05
BSC		4,6	11%	

Shepherd JCO 2000

Docétaxel vs Pémétrexed

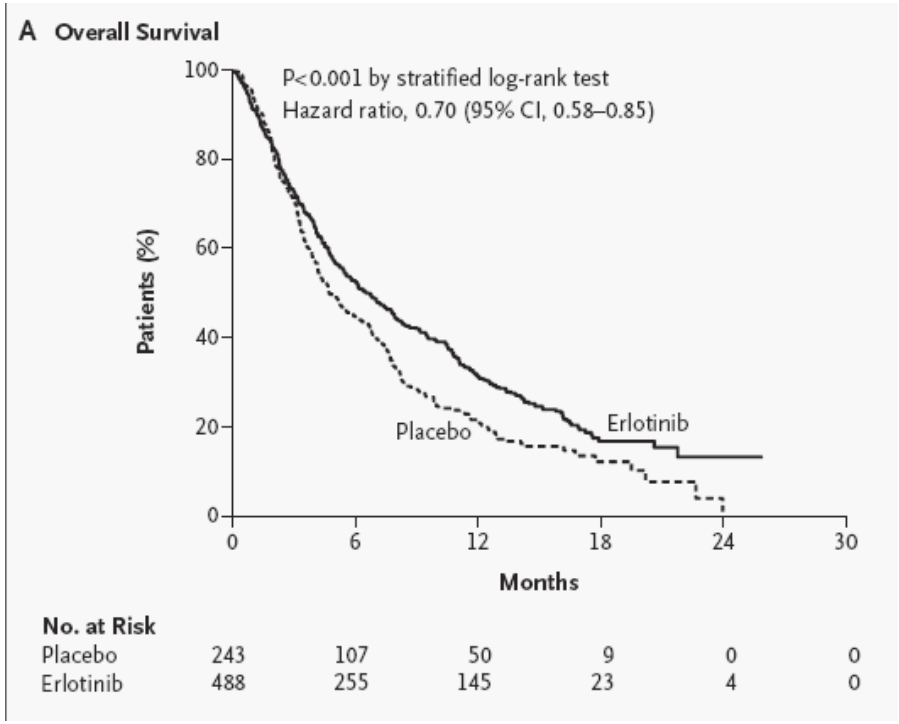
	N	RO	médiane	% 1 an
Docétaxel	288	8,8	8,8	30
Pémétrexed	283	9,1	9,1	30

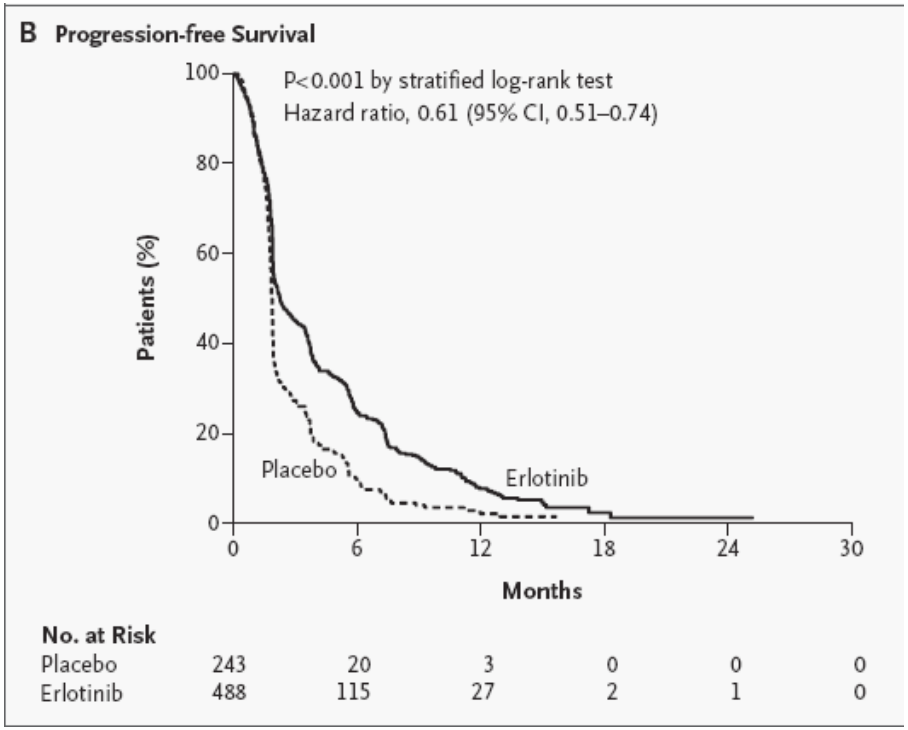
	Alopécie	Neutropénie 3-4	Neutropénie fébrile
Docétaxel	38%	40%	13%
Pémétrexed	6%	5%	2%

Hanna, JCO 2004

Efficacité identique
mais toxicité à la faveur du pémétrexed
AMM du pemetrexed restreinte au non prédominance épidermoïde est étendue à la seconde ligne

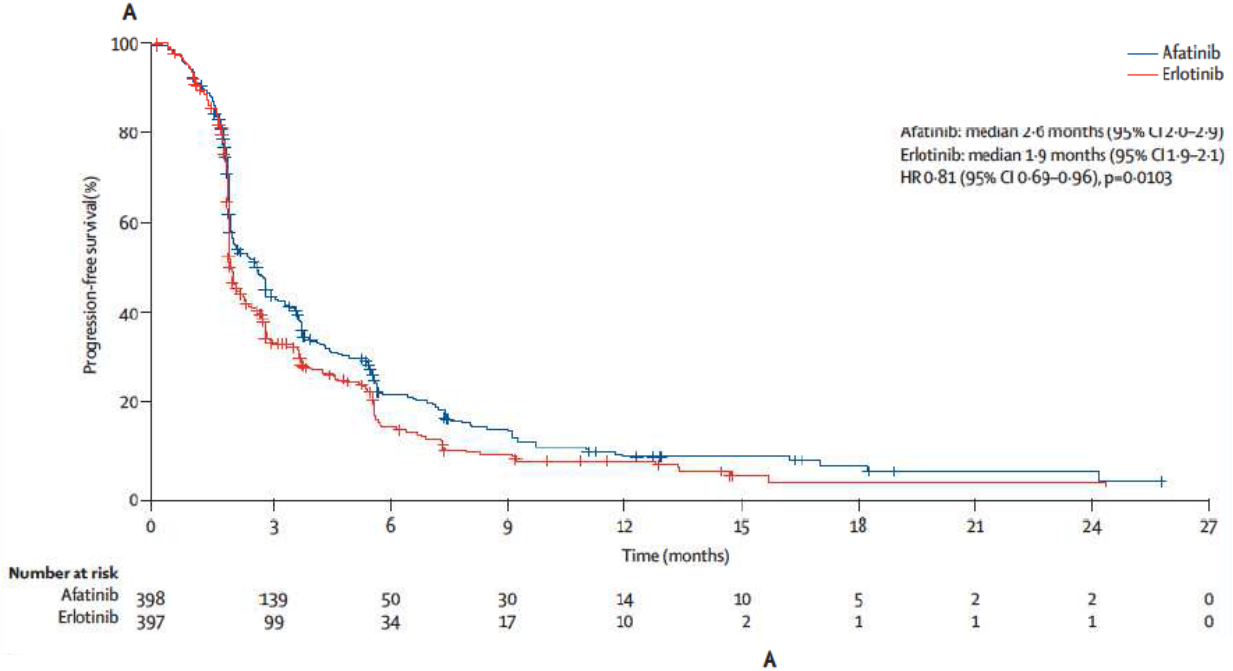
Erlotinib versus placebo

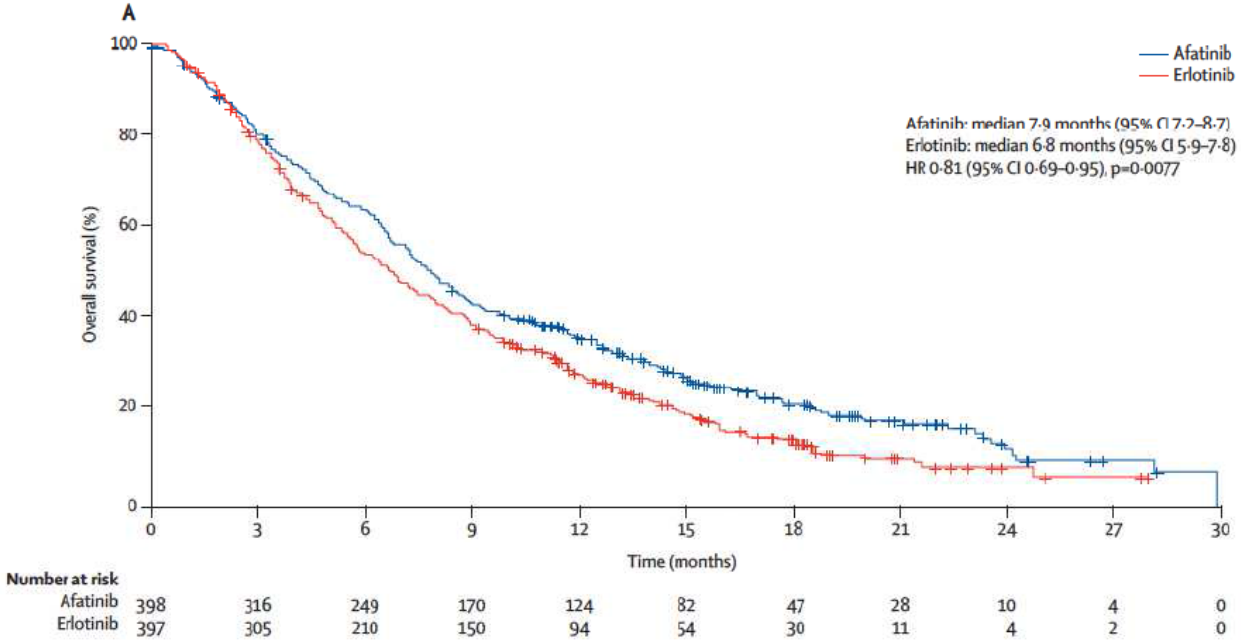




Shepherd NEJM 2005

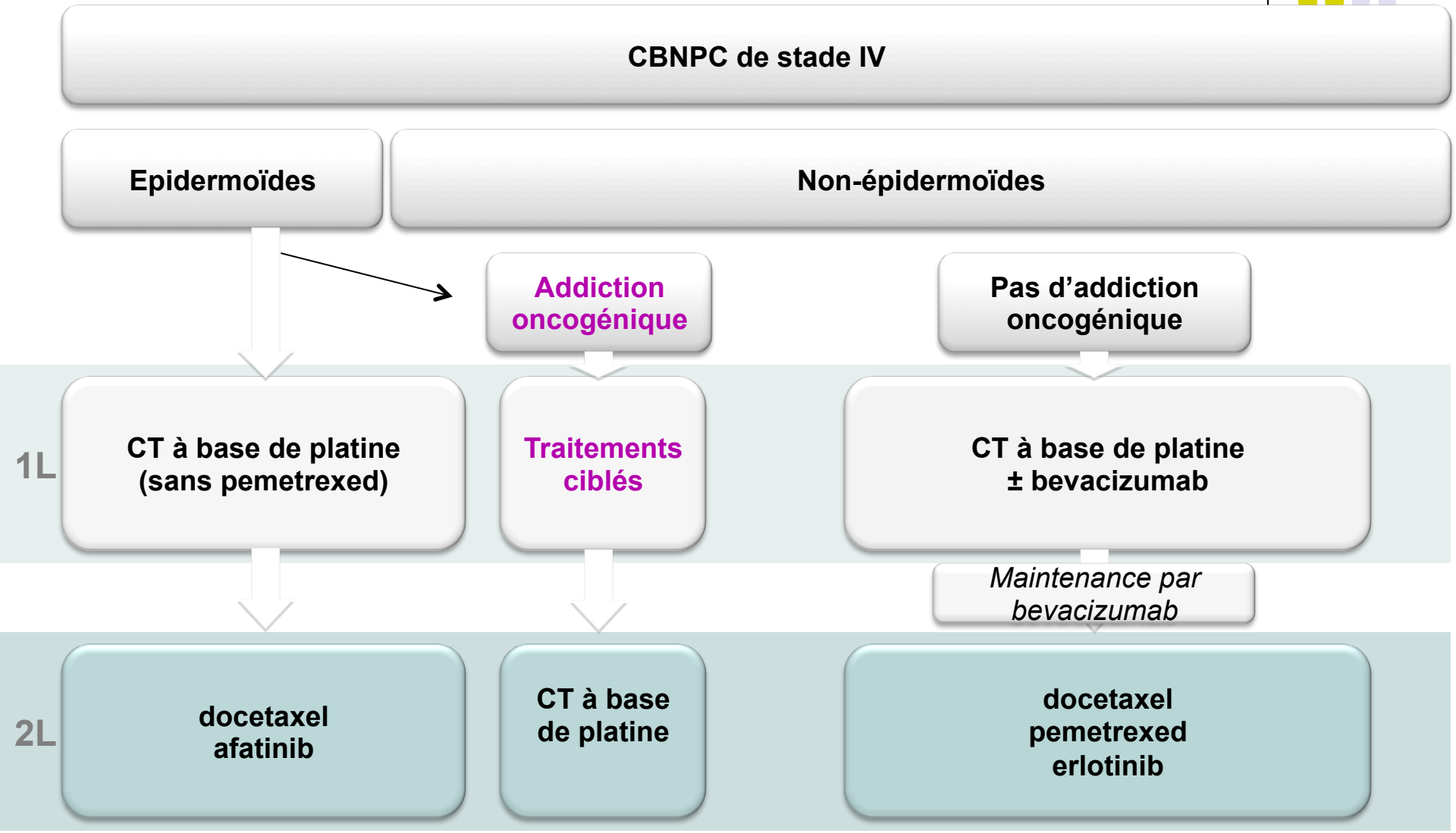
Afatinib en 2e ligne dans les CE en L2





Soria et al. Lancet Oncol 2015

Stratégie thérapeutique –stade IV



Stratégie de maintenance

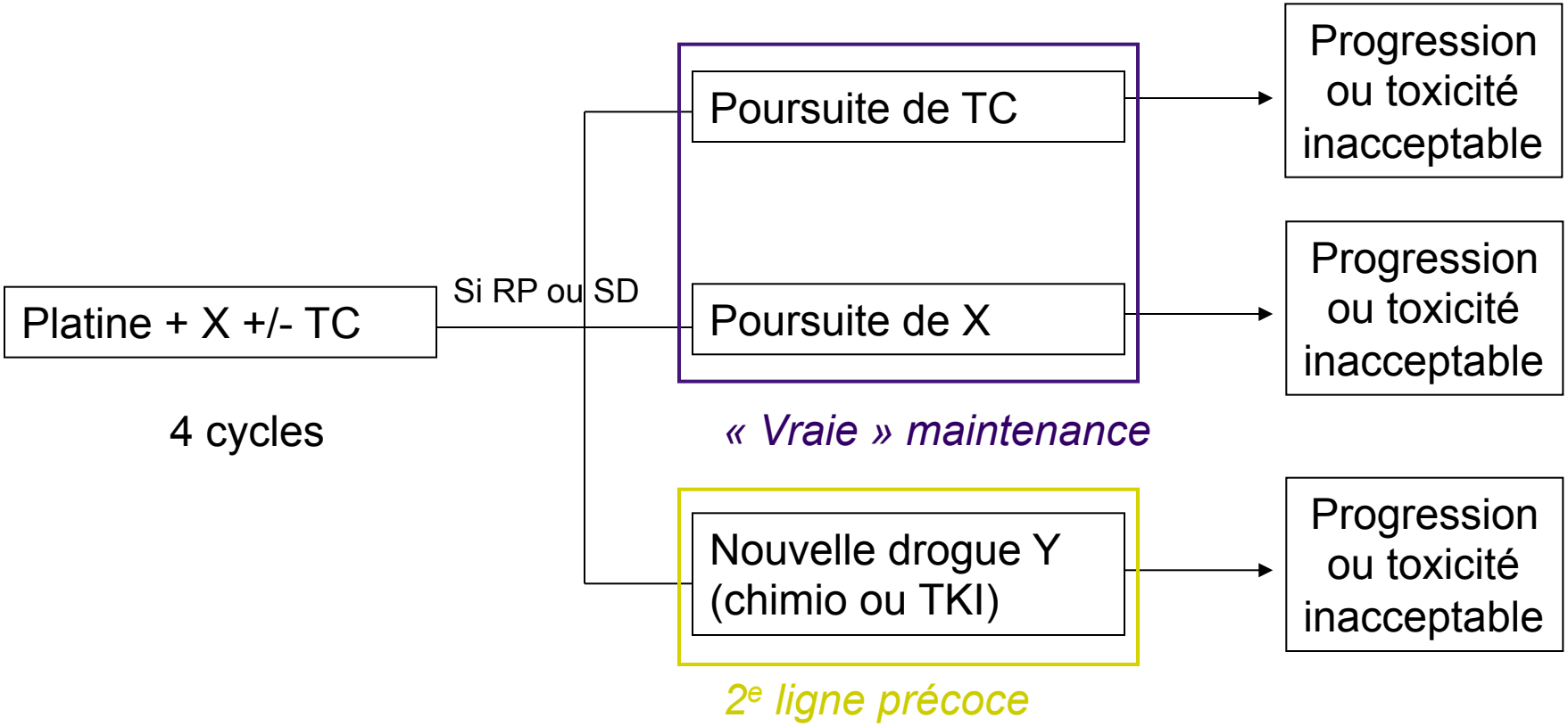
- Chimiothérapie de 1e ligne : durée limitée du fait des toxicités
  → stratégie du stop and go

- Mais résultats médiocres des TTT de 2e ligne

- Objectif de la poursuite de la chimiothérapie :
  - maintient du bénéfice clinique de la chimiothérapie de 1e ligne
  - augmenter la SSP
  - augmenter la survie globale ++

- Ne s'adresse donc par définition qu'aux patients contrôlés par le traitement de 1e ligne

Différents types de maintenance



Study name	Patients (*N*)	Maintenance arms	PFS (months)	HR	*p*-value	OS (months)	HR	p-value	Reference
Continuation maintenance									
ECOG 4599	878*	(Carbo+Pac) Bev	6.2	0.66	<0.001	12.3	0.79	0.003	[Sandler *et al.* 2006]
		(Carbo+Pac)	4.5			10.3			
FLEX	1125*	(Cis+Vin) Cetux	4.8	0.94	0.39	11.3	0.871	0.004	[Pirker *et al.* 2009]
		(Cis+Vin)	4.8			10.1			
CECOG	352	Gemcitabine	3.6		<0.001	13		0.195	[Brodowicz *et al.* 2006]
		BSC	2.0			11			
Belani	255	Gemcitabine	3.9			8.0	0.97	0.84	[Belani *et al.* 2010]
		BSC	3.8			9.3			
IFCT-GFPC 0502	309	Gemcitabine	3.8	0.56	<0.001	12.1	0.89	0.3867	[Perol *et al.* 2012]
		Observation	1.9			10.8			
PARAMOUNT	539	Pemetrexed	4.4	0.60	<0.001	13.9	0.78	0.0195	[Paz-Ares *et al.* 2013]
		BSC	2.8			11.0			
Switch maintenance									
Fidias	309	Docetaxel	5.7		0.0001	12.3		0.0853	[Fidias *et al.* 2009]
		Second-line docetaxel	2.7			9.7			
JMEN	663	Pemetrexed	4.3	0.50	<0.0001	13.4	0.79	0.012	[Ciuleanu *et al.* 2009]
		Placebo	2.6			10.6			
SATURN	889	Erlotinib	3.0	0.71	<0.0001	12.0	0.81	0.0088	[Cappuzzo *et al.* 2010]
		Placebo	2.8			11.0			
IFCT-GFPC 0502	310	Erlotinib	2.9	0.69	0.003	11.4	0.87	0.3043	[Perol *et al.* 2012]
		Observation	1.9			10.8			
Combination maintenance									
ATLAS	768	Bev + Erlotinib	4.8	0.72	0.0012	15.9	0.90	0.2686	[Miller *et al.* 2009; Kabbinavar *et al.* 2010]
		Bevacizumab	3.7			13.9			
AVAPERL	253	Bev + Pem	10.2	0.58	<0.001	19.8	0.88	0.32	[Barlesi *et al.* 2013; Rittmeyer *et al.* 2013]
		Bevacizumab	6.6			15.9			
PointBreak	939*	(Carbo) Pem+Bev	12.6	1.00	0.949	6.0	0.83	0.012	[Patel *et al.* 2012]
		(Carbo+Pac) Bev	13.4			5.6			
PRONOUNCE	361*	(Carbo) Pem	4.4	1.06	0.610	10.5	1.07	0.616	[Zinner *et al.* 2013]
		(Carbo+Pac) Bev	5.5			11.7			
ECOG 5508	1282**	Bevacizumab	Currently enrolling patients [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01107626]						
		Pemetrexed							
		Bev + Pem							

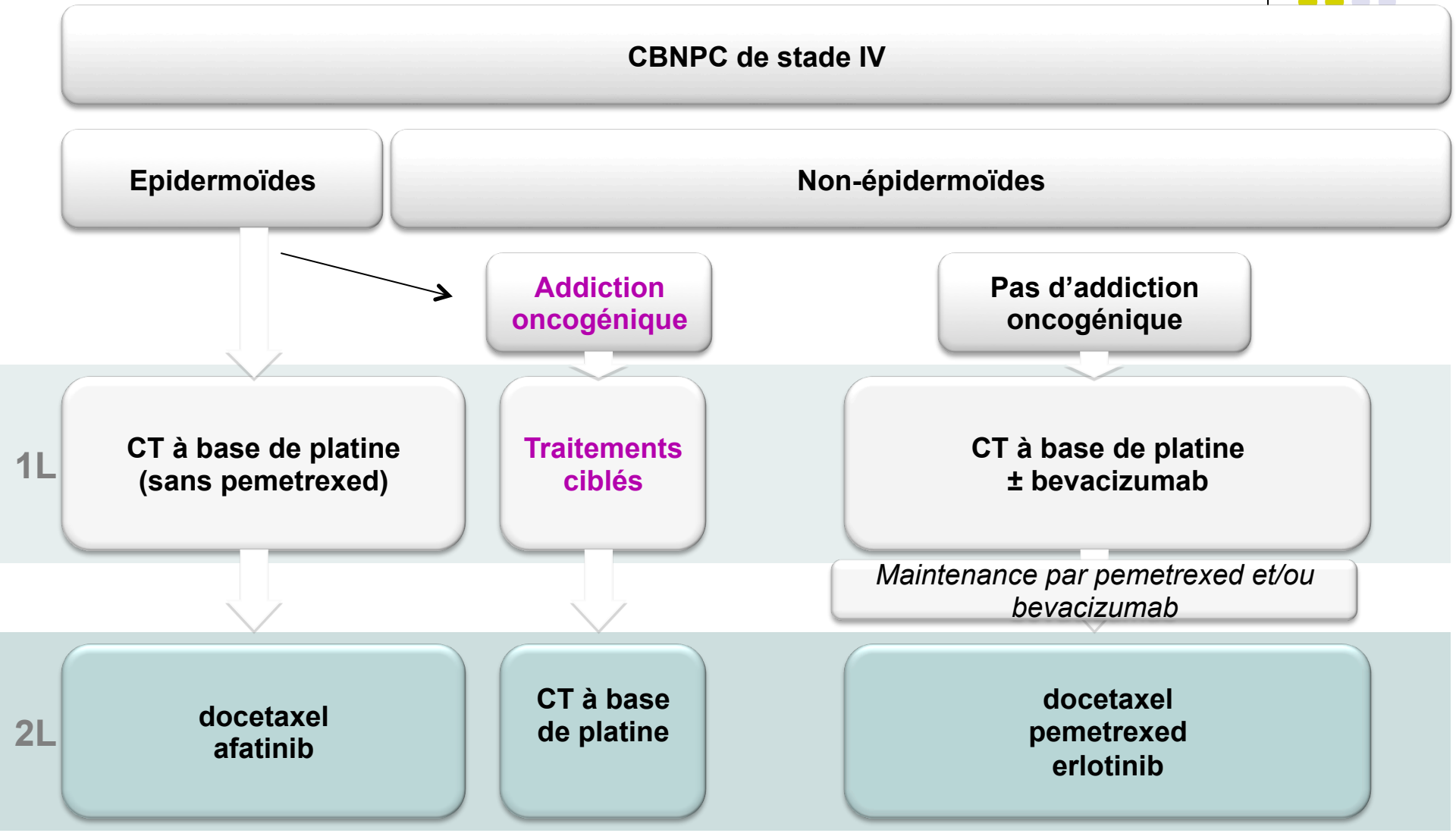
Gentzler et al. 2014

La maintenance en 2017

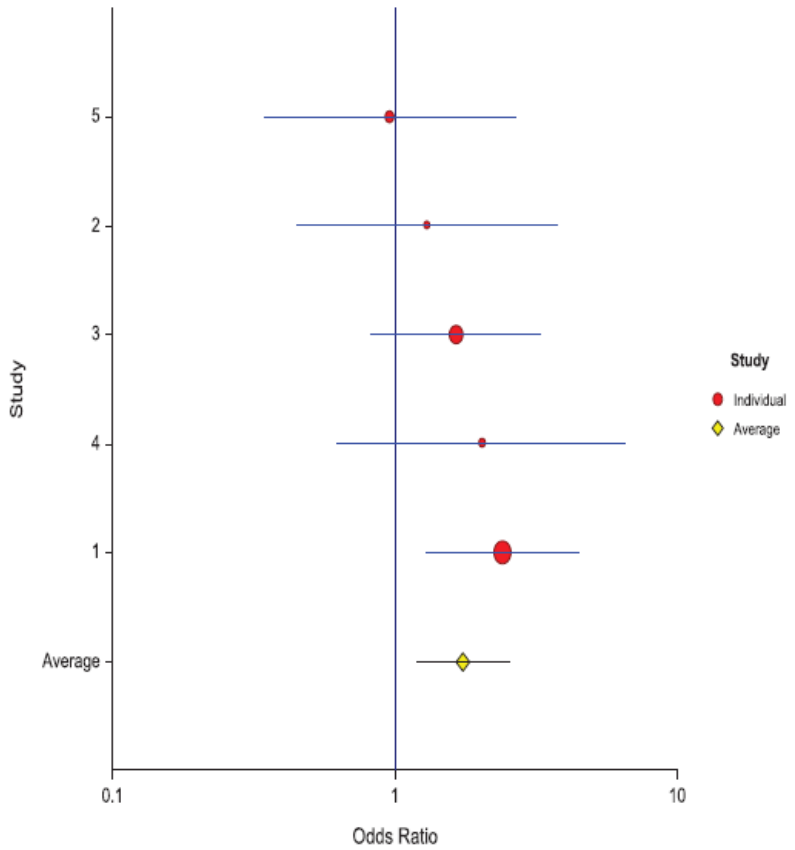
- La chimiothérapie de maintenance est une **option** en cas de maladie contrôlée après une chimio à base de platine (4 cycles)
  - bevacizumab
  - pemetrexed
  - bevacizumab + pemetrexed
  - (erlotinib si muté EGFR)

- À discuter en fonction
  - de la tolérance
  - des souhaits du patient

Stratégie thérapeutique –stade IV



Pour les PS 2



monothérapie doublet

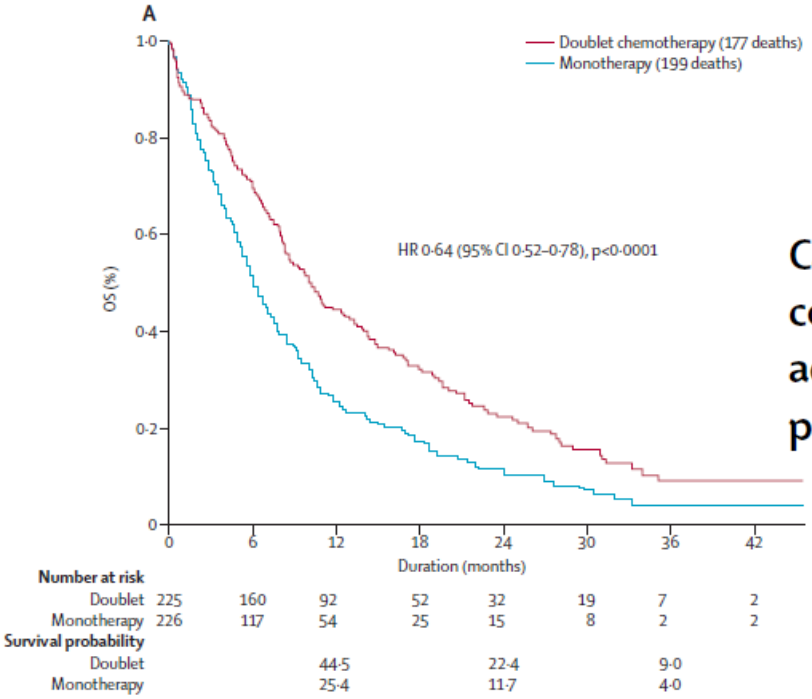
Survie à 1 an

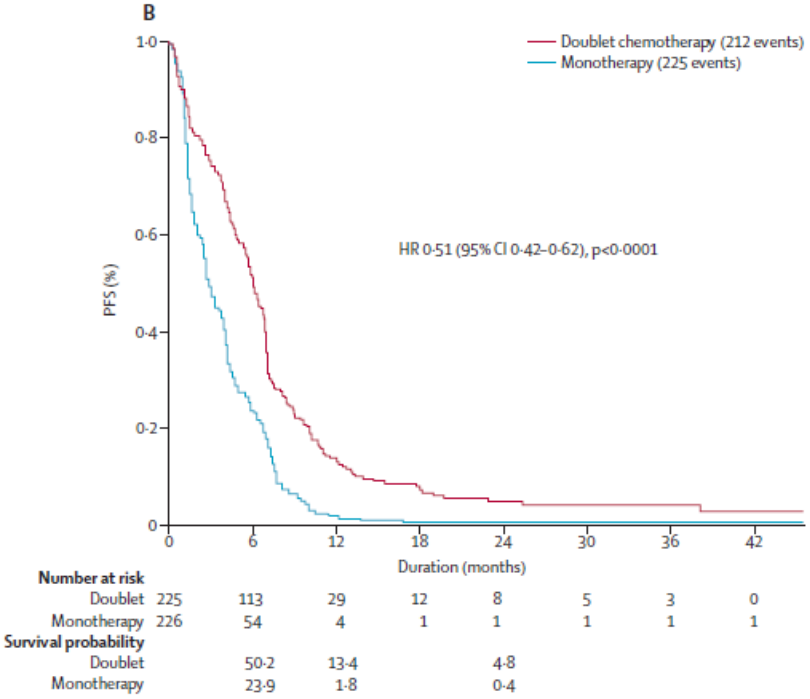
Outcomes	Pooled odds ratios	95% CI
ORR	3.24	1.88–5.58
1-year-OS-rate	1.74	1.20–2.52
G3–4 Anemia	2.74	1.35–5.53
G3–4 Neutropenia	7.23	3.72–14.07
G3–4 Thrombocytopenia	12.88	4.9–33.85

→ Doublet à base de carboplatine si possible
- → Non-épidermoïdes : carboplatine – pemetrexed
- → Épidermoïdes : carboplatine – paclitaxel

Bronte et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015

Pour les sjts âgés





Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial

	Monotherapy group (n=225)			Doublet chemotherapy group (n=223)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
Haematological						
Decreased neutrophil count	28 (12·4%)	15 (6·7%)	13 (5·8%)	108 (48·4%)	69 (30·9%)	39 (17·5%)
Decreased haemoglobin concentration	10 (4·4%)	10 (4·4%)	0	21 (9·4$)	21 (9·4)	0
Febrile neutropenia	6 (2·7%)	3 (1·3%)	3 (1·3%)	21 (9·4%)	12 (5·4%)	9 (4·0%)
Decreased platelet count	2 (0·9%)	2 (0·9%)	0	15 (6·7%)	11 (4·9%)	4 (1·8%)

→ Carboplatine – paclitaxel hebdomadaire = référence

→ L'utilité prédictive des scores onco-gériatriques n'est pas formellement validée à ce jour

Quoix et al. Lancet 2011

Bilan pré-thérapeutique avant cure de chimio

- Clinique :
  - Tolérance, poids
  - PS +++
- Radio de thorax : **systématique** (seulement pour J1)
- Bio :
  - Au minimum : NFS, iono, urée créat, BHC, calcémie
  - Pas de chimio si PNN<1000/mm3, plq<100000, (Hg<10g)
  - Selon drogue :
    - bevacizumab : BU (protéinurie ?)
    - pemetrexed : CI si clearance <45ml/min
    - cisplatine : CI si clearance <60ml/min

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Avastin	Tous les 21 ou 28 jours	ACVBP	5-FU-streptozotocine
Erbitux	Alimta	AI standard & intensifié	ABVD
Bléomycine	CYTA-BOM	Alimta-éloxatine	API-AI
Melphalan-prednisone	Hycamtin	Campto	BEACOPP
Navelbine i.v.	Muphoran	Campto-éloxatine	BEAM
Nexavar	Mitoxantrone	CAPOX-erbitux	BEP
Sutent	Paclitaxel	Carboplatine AUC 6 & 7	BEP-paclitaxel
Torisel	Taxol-avastin	Carboplatine-étoposide	CBV
Vectibix	Taxotère	Carboplatine-gemzar	Schémas de cisplatine
	Taxotère-navelbine	Carboplatine-LV5FU2	Cisplatine-étoposide
	Tous les 7 ou 14 jours	Carboplatine-navelbine	Cisplatine-gemzar
	Schémas de 5-FU	Carboplatine-paclitaxel	Cisplatine-LV5FU2
	5-FU-navelbine	Carboplatine-taxotère	Cisplatine-5-FU-taxotère
	Herceptin	CHOP ou R-CHOP	Cisplatine-navelbine
	Gemzar	CMF	Cisplatine-alimta
	Gemzar-navelbine	COP	Cisplatine-paclitaxel
	Gemzar-taxotère	COPADEM	Cisplatine-taxotère
	LV5FU2	EC ou AC	Cisplatine-xeloda
	LV5FU2-navelbine	Eloxatine-endoxan	Déticène
	Méthotrexate	Eloxatine-paclitaxel	DHAP
	Navelbine-xeloda	EOX	Doxorubicine hautes doses
	Paclitaxel hebdo	Étoposide-holoxan	Doxorubicine-streptozotocine
	Taxotère hebdo	FEC ou FAC	ECF
		FOLFIRI	ECX
		FOLFIRINOX	EP
		FOLFOX	Holoxan hautes doses
		NAVOX	
		Taxotère-doxorubicine	
		TEC ou TAC	
		TOPOX	
		XELOX	

Rien

corticothérapie J1

Antagonistes récepteurs NK1 (aprepitant)
Antagonistes récepteurs 5HT3 (setrons)
corticothérapie J1

Antagonistes récepteurs NK1 (aprepitant)
Antagonistes récepteurs 5HT3 (setrons)
corticothérapie J1-J4

Aussi : anti-psychotiques (olanzapine (Zyprexa) 10mg)

Soins de support

- Traitement de la douleur
- EPO si anémie chimio-induite <10g/dl
- G-CSF en prévention
  - Primaire si
    - risque de neutropénie >20%
    - Risque 10-20% et population à risque (sjt âgé, dénutrition, maladie étendue, comorbidités…)
  - Secondaire

Non-small cell lung cancer	>20	Docetaxel/carboplatin[43,85]
	10–20	Etoposide/cisplatin[a,141] Cisplatin/vinorelbine/cetuximab[105] VIG[43,142] Paclitaxel/cisplatin[43,143] Docetaxel/cisplatin[143,144] Vinorelbine/cisplatin[145,146]
	<10	Paclitaxel/carboplatin[143,147,148] Gemcitabine/cisplatin[149,150] Gemcitabine/cisplatin[143] Bevacizumab/paclitaxel/carboplatin[106]

Conclusions

- La chimiothérapie cytotoxique garde (encore) une place importante dans la prise en charge des cancers bronchiques
- Importance de l'âge, du PS, des comorbidités et du type histologique pour le choix des médicaments
- Place de la maintenance, quand elle est possible
- Prévention / prise en charge des complications +++

Cancers bronchiques à petites cellules

- **CBPC localisé** (incluable dans un champ d'irradiation) : radiochimiothérapie

- **CBPC diffus** (non incluable dans un champ d'irradiation) : chimiothérapie seule

- Doublet de référence : **cisplatine – etoposide**
- PCDE (platine-etoposide-epirubicine-cyclophosphamide) : stades étendus, sujet jeune en bon état général, tox hémato ++

- Chimiosensibilité ++ mais rechutes rapides