



Traitement du cancer du poumon avancé

Joffre C. Allard, M.D.,

Rimouski – Octobre 2008

Plan

- Classification TNM : qu'est-ce qu'un stade IV?
- Cancer du poumon non à petites cellules
 - Chimiothérapie palliative en 1^{re} ligne
 - Chimiothérapie et radiothérapie pour les patients avec maladie en rechute ou réfractaire
 - Rôle des inhibiteurs du facteur de croissance épidermal (EGF)

TNM

- Stade IV = tout T tout N M1a-1b
- 7^e édition: sur des données de survie
 - Nodules métastatiques dans un lobe différent du poumon ipsilatéral : T₄ au lieu de M₁
 - Nodules pleuraux malins, épanchements pleuraux ou péricardiques : M₁ au lieu de T₄
 - M₁a = épanchement pleural, péricardique, nodules pleuraux ou nodules métastatiques dans le poumon contralatéral
 - M₁b = métastases à distance

TNM

- Patients avec nodules métastatiques ipsilatéraux : survie à 5 ans 22 %, mieux que M_1 , mais pire que T_3
- Épanchements : survie médiane 8 mois, donc semblable à maladie extrathoracique (6 mois) plutôt que T_4 (13 mois)
- Maladie extrathoracique : 4 à 7 mois survie médiane
- Épanchement pleural : 7 à 10 mois
- Métastases contralatérales : 9 à 11 mois

NSCLC

- Stade I, II et III : Rx à visée curative combinant chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie ou une combinaison
- Rx systémique palliatif pour maladie extrathoracique ou maladie localement avancée avec épanchement pleural ou péricardique

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

■ Agents simples

- Platines (cisplatine, carboplatine)
- Taxanes (paclitaxel, docétaxel)
- Camptothécines (irinotécan, topotécan)
- Vinorelbine
- Gemcitabine
- Permetrexed

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Traitement avec un seul agent : patients plus âgés, status de performance ↓, ou patients déjà traités
- Combinaisons de ces agents : traitement de 1^{re} ligne, patients plus jeunes, bon SP, car avantage de survie avec les combinaisons

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Études comparant BSC vs combinaison avec platines : ↑ survie sans compromettre QoL
 - 8 mois vs 5,7 mois
 - Survie à 1 an : 27 vs 18 %
 - RR 7 à 42 %

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Cisplatino +
 - Vinorelbine
 - Paclitaxel
 - Docétaxel
 - Gemcitabine
 - Irinotécan
 - Permetrexed

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Carboplatine +
 - Paclitaxel
 - Docétaxel
 - Gemcitabine
 - Étoposide
 - Permetrexed
 - Vinorelbine

NSCLC : traitement de 1ère intention

■ Non platines

- Gemcitabine + Docétaxel
- Gemcitabine + Paclitaxel
- Gemcitabine + Vinorelbine
- Paclitaxel + Vinorelbine

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Combinaison > agent simple ?
 - Combinaison : ↑ RR, ↑ survie, ↑ toxicité
- Cisplatinol vs Carboplatine ?
 - Cisplatine : ↑ RR, mais avantage de survie non significatif cliniquement
 - Carboplatine : meilleur profil de toxicité

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Une platine est-elle nécessaire?
 - Très léger avantage de survie avec les platines
 - ASCO recommande une combinaison avec platine
 - Certains patients peuvent profiter d'une combinaison autre, en regard des effets secondaires

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Choix du régime?
 - Pas un régime qui s'est avéré nettement supérieur, quand on compare les doublets avec platine
- Impact de l'histologie?
 - Cisplatine + Permetrexed vs Gemcitabine
 - Pas d'avantage de survie globalement
 - Analyses de sous-groupe
 - Adénocarcinomes : mieux avec Permetrexed
 - Épidermoïde : mieux avec Gemcitabine

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Durée du traitement?
 - Durée optimale pour maximiser la survie et la palliation des symptômes n'est pas claire
 - Études avec un traitement de maintien avec le même régime
 - Effet non significatif sur la survie
 - VS régime séquentiel avec d'autres médicaments sans résistance croisée
 - Pas d'avantage de survie démontré

NSCLC : traitement de 1^{re} intention

- Recommandations de l'ASCO : limiter la chimio de 1^{re} ligne à 4 à 6 traitements
- Patients âgés : selon leur état général, la comorbidité
- Patients avec ↓ SP : ASCO recommande agent simple si PS \geq 2

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Si maladie métastatique disséminée : chimio de 2^e ligne ou inhibiteurs EGFR
- Si atteinte limitée : RT

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Chimio pour les patients avec un excellent PS, car toxicité significative et RR plutôt bas. Patients avec maladie stabilisée peuvent avoir un bénéfice de survie
- Docétaxel
 - Vs BSC : 7,5 mois vs 4,6 mois
 - Survie à 1 an : 37 vs 11 %
 - Meilleur contrôle de la douleur avec Docétaxel

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Docétaxel vs Vinorelbine, Ifosfamide:
 - Survie médiane idem 5,6 mois
 - Survie à 1 an 32 % vs 19 % en faveur du Docétaxel

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

■ Permetrexed

□ Aussi efficace que Docétaxel, moins toxique

- RR 9 % pour les deux
- Survie médiane 8 mois idem
- ↓ neutropénie gr 3 et 4 avec Permetrexed (5 vs 40 %)
- ↓ neutropénie fébrile (2 vs 13 %)
- ↓ utilisation G-CSF (3 vs 19 %)
- ↓ alopécie (6 vs 38 %)

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Rechute après chimio adjuvante
 - Pas de données sur le traitement optimal : réutilisation des mêmes agents vs utilisation de régimes sans résistance croisée

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Radiothérapie
- Palliation de symptômes
 - Dyspnée due à une obstruction des voies aériennes
 - Dysphagie
 - Hémoptysie
 - Douleur localisée (métastases)

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermal
 - Erlotinib (Tarceva)
 - Gefitinib (Iressa)
- En 2^e ligne après échec à une chimio, le bénéfice d'Erlotinib sur l'augmentation de la survie est similaire à celui d'une chimio de 2^e intention

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Croissance tumorale et la progression de la maladie dépendent de l'activité de récepteurs à la surface cellulaire qui contrôlent la transduction du signal intracellulaire régulant la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse, l'adhésion cellulaire et la motilité
- Récepteurs TK (tyrosine kinase) qui incluent le EGFR (HER1)
- Normalement contrôlés dans les cellules normales; ces récepteurs ont échappé aux mécanismes inhibiteurs intracellulaires dans les cellules malignes par amplification, surexpression ou mutation



NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Iressa et Tarceva ont été approuvés sur des études de phase II. Par la suite, une étude randomisée a démontré la supériorité de Tarceva en terme de survie.

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

■ Critères prédisant la réponse

- Adénocarcinome (particulièrement les carcinomes bronchiolo alvéolaires) (RR 14 vs 4 %)
- Femmes (RR 14 % vs 6 %)
- Non fumeurs (à vie) (RR 25 % vs 4 %)
- Asiatiques (RR 19 % vs 7 %)

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Facteurs moléculaires

- Anomalies EGFR : pas confirmées dans les études

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

■ Toxicité

- Rash acnéiforme (50 % à 88 %, gr 3 / 4 : 9 %)
- Diarrhée (55 %, gr 3 et + 6 %)
- Toxicité pulmonaire : maladie pulmonaire interstielle (3,5 %, mortalité 1,6 % chez asiatiques, non démontrée ailleurs)

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Avec Erlotinib vs placebo en 2^e ligne:
 - RR 9 vs 1 %
 - Survie 6,7 vs 4,7 mois
 - ↑ contrôle symptômes reliés au cancer : dyspnée, douleur et toux
- Bénéfices démontrés chez les patients > 70 ans

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- En 2^e ligne : Erlotinib vs chimio
 - OS idem
 - Survie médiane : pas de différence significative
 - PFS idem

NSCLC : maladie réfractaire ou en rechute

- Patients avec peu de chance de répondre à un inh. EGFR : chimio de 2^e ligne
- Patients qui ont les critères pour répondre, il peut être tentant d'ajouter Tarceva en 2^e ligne. Cf critères RAMQ ...

Conclusion

- Développements dans le traitement du NSCLC métastatique : nouveaux médicaments, combinaisons, plusieurs lignes, nouvelles molécules
- Demeure à visée palliative, mais on obtient amélioration survie et QoL
- Nouvelles classes d'agents efficaces, moins toxiques