

NOUVEAUTÉS EN CANCER PULMONAIRE: DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT



Nicole Bouchard
pneumologue
8 novembre 2018

Conflits d'intérêt

- ⦿ subventions de recherche: BMS (nivolumab), Merck (pembrolizumab), CCTG (durvalumab, tremelimumab)
- ⦿ conférences: BMS, Merck, Pfizer (crizotinib, lorlatinib), Astra Zeneca (osimertinib, durvalumab)
- ⦿ conseillère scientifique: Merck, BMS, Astra Zeneca

Objectifs

- ◎ survol du cancer pulmonaire
 - histologie et stades
 - traitement
 - chirurgie
 - radiothérapie (SBRT)
 - thérapie ciblée
 - immunothérapie

Histologie

- ◎ non à petites cellules (85%) ou NSCLC
 - adénocarcinome
 - épidermoïde
- ◎ petites cellules (15%)

Stades TNM: 8^e édition

◎ stades I et II

précoce

◎ stade III

localement avancé

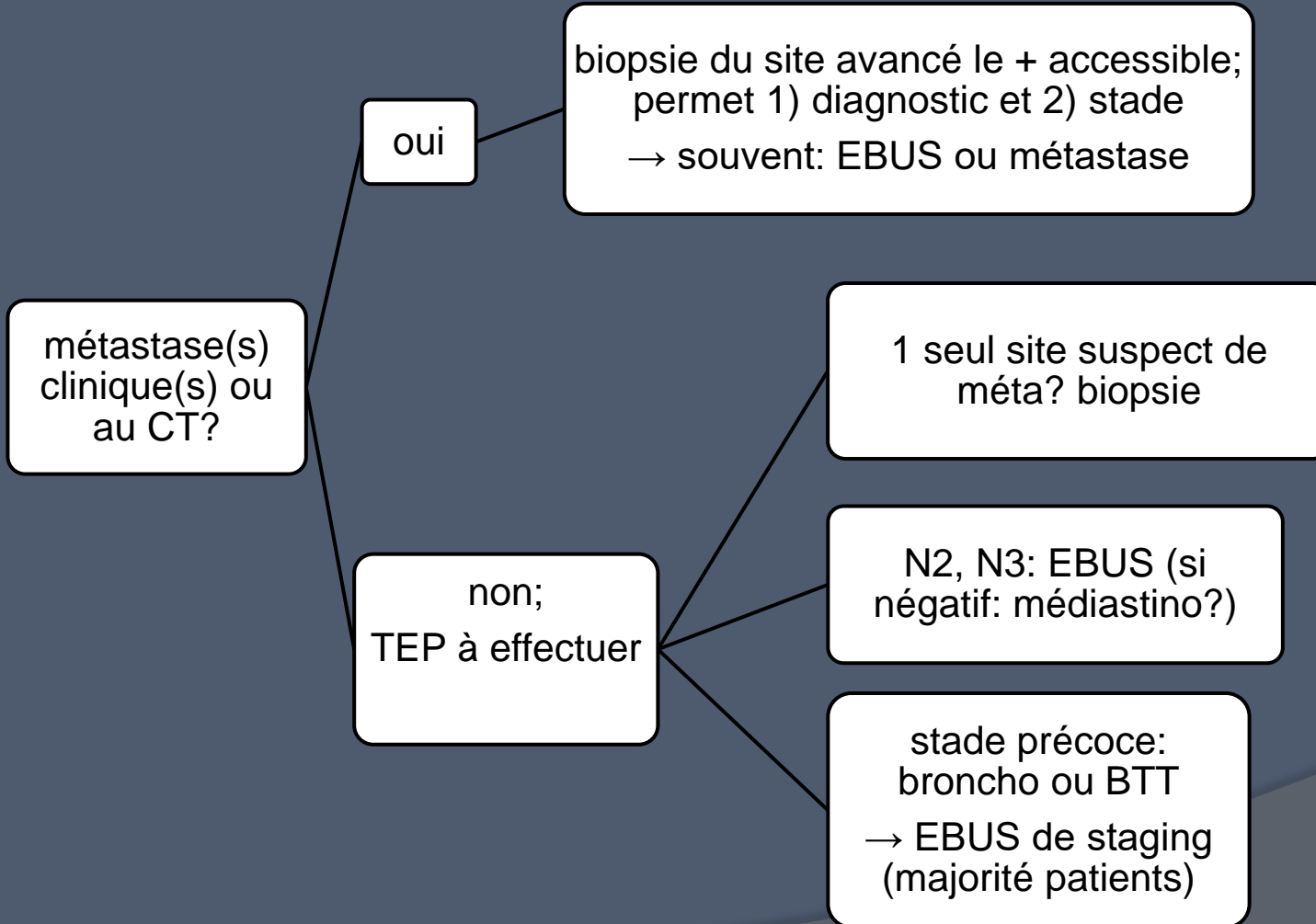
◎ stade IV

métastases

TABLE 5] Lung Cancer Stage Grouping (Eighth Edition)

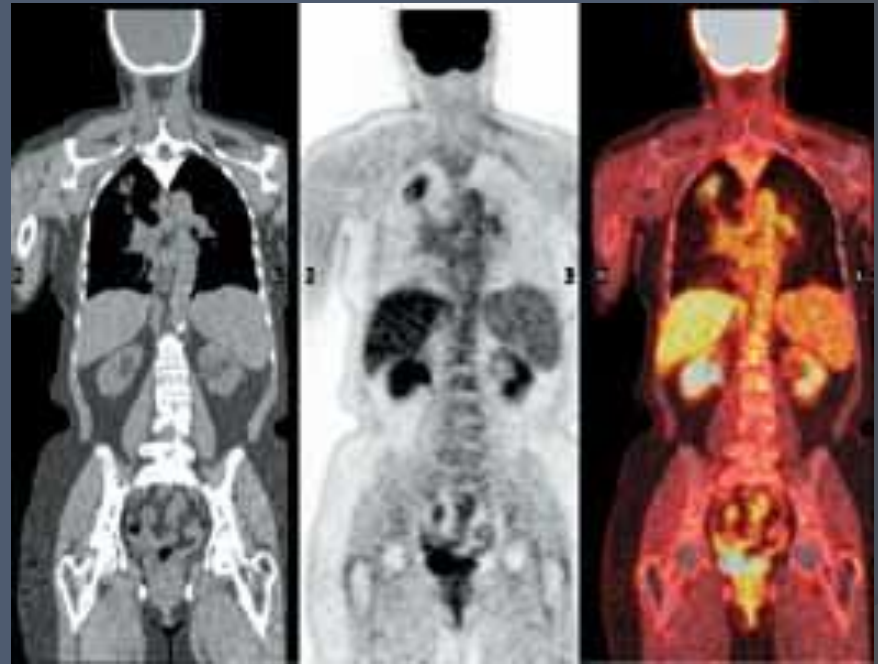
T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b $>1-2$	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c $>2-3$	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a <i>Cent, Yisc Pl</i>	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a $>3-4$	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b $>4-5$	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 $>5-7$	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Inv</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 <i>Satell</i>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Inv</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 <i>Ipsi Nod</i>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a <i>Contr Nod</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a <i>Pl Dissem</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b <i>Single</i>	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c <i>Multi</i>	IVB	IVB	IVB	IVB

Investigation



TEP-CT scan

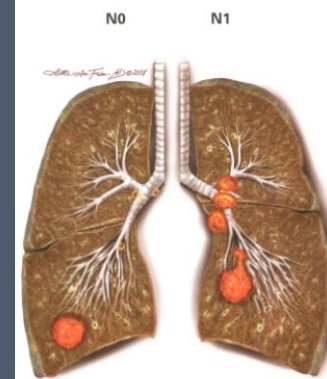
- évaluation du cou aux fémurs, avec CT (C-)
- stades I à III
- permet d'éviter chirurgie inutile car métastases
 - 5 à 25% des cas, selon le stade
- faux-positifs et faux-négatifs



Traitement non à petites cellules

◎ stades I et II

- chirurgie (ou radiothérapie)
+/- chimiothérapie



◎ stades III (surtout att. médiastinale)

- chimio & radiothérapie surtout (+/- chirurgie ou immunothérapie)

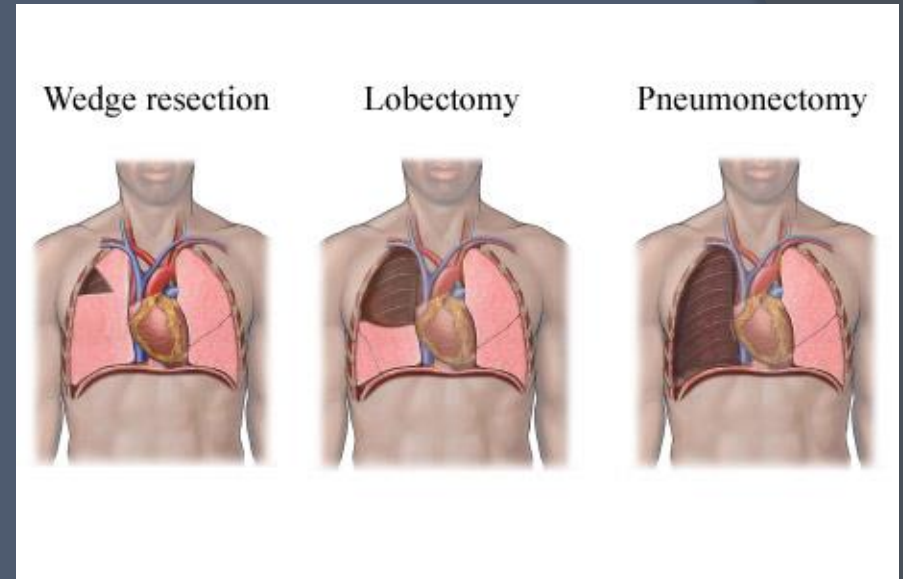


◎ stades IV (métastases)

- chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie

Chirurgie thoracique



- lobectomie
traitement standard



- pneumonectomie si nécessaire pour résection complète
- segmentectomie ou résection cunéiforme (wedge) si réserve limitée

dépistage: étude NELSON

- bénéfiques: ↓ mortalité

Lung cancer mortality rate ratio (95% CI)		Year 8	Year 9	Year 10
 MALES	0.75 P=0.015 (0.59-0.95)	0.76 P=0.012 (0.60-0.95)	0.74 P=0.003 (0.60-0.91)	
 FEMALES	0.39 P=0.0037 (0.18-0.78)	0.47 P=0.0069 (0.25-0.84)	0.61 P=0.0543 (0.35-1.04)	

Rand: 23-12-2003 – 06-07-2006
FU: 23-12-2003 – 31-12-2015
FU 94% complete year 10

WCLC 2018

Harry J. de Koning, Erasmus MC, Public Health Rotterdam

Radiothérapie: SBRT

- ◎ **SBRT**: stereotactic body radiation therapy ou **SABR** (ablative)
- ◎ **définition**:
 - radiothérapie localisée à la tumeur
 - fractions (3 à 5)
- ◎ **indication**: tumeur ≤ 5 cm (stade I)
 - si MPOC et/ou comorbidités empêchant chirurgie

Statut de performance

◎ ECOG

- 0: actif normalement
- 1: capable de faire travail de bureau
- 2: capable de s'occuper de soi-même, mais incapable de travailler, au lit ou assis moins de 50% des heures éveillées
- 3: capable de s'occuper de soi-même de façon limitée, au lit ou assis plus de 50% des heures éveillées
- 4: confiné au lit ou assis

Stades III: immunothérapie

◎ étude PACIFIC

- stade III non résécable, post chimio et radiothérapie concomitante
- durvalumab IV aux 2 semaines vs placebo x 1 an
- bénéfique de survie sans progression & de survie
- effets secondaires similaires

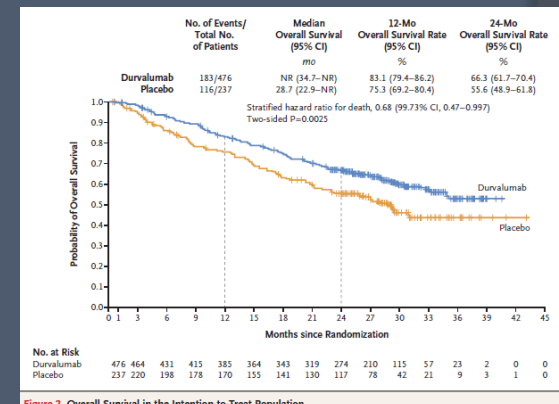


Figure 2. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

Antonia, NEJM 2017
et NEJM 2018

Stades IV

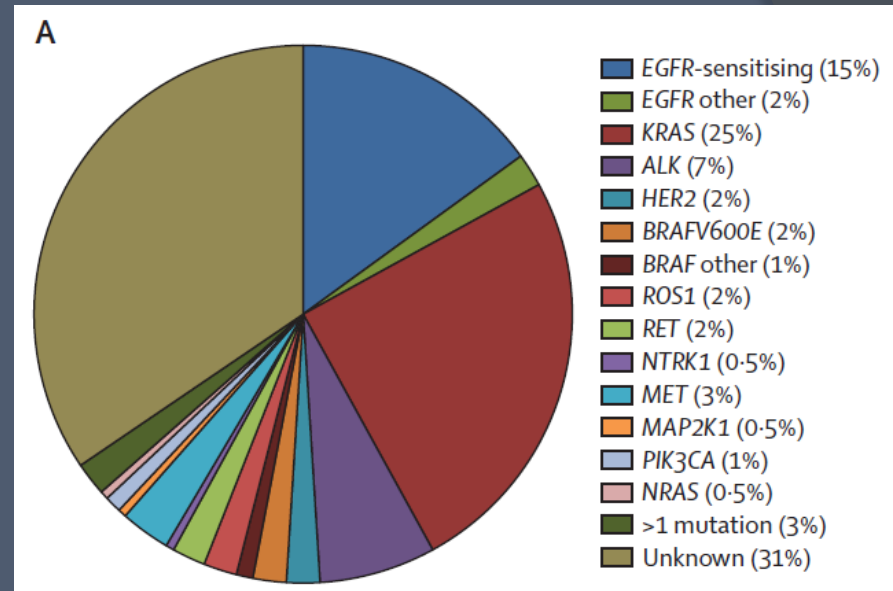
- ◎ indications de chimiothérapie palliative
 - ECOG 0 à 2

- ◎ chimiothérapie de 1^{ère} et 2^e ligne
 - histologie
 - statut performance et comorbidités
 - considérer: mutations (si adénocarcinome),
pour tous: PD-L1

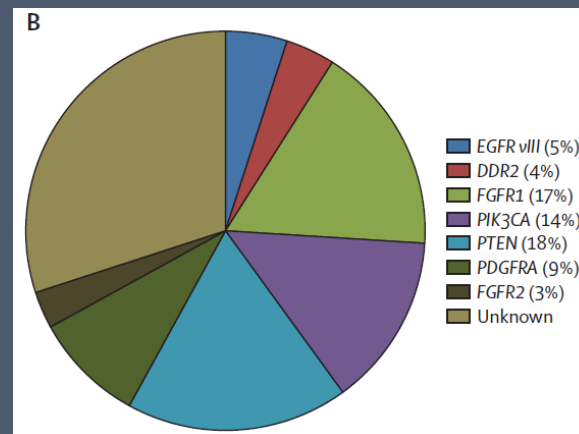
Thérapie ciblée

◎ adénocarcinome

- EGFR: 10%
- ALK: 2%
- ROS1: 1-2%



◎ épidermoïde



Stades IV: EGFR

◎ thérapie ciblée: EGFR

- 1^{ère} ligne +/- 2^e ligne, per os die, ECOG 0 à 2
- gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib
- jusqu'à progression/toxicité

- meilleur pronostic!
- effets secondaires: rash et diarrhées

Stades IV: ALK

◎ thérapie ciblée: ALK

- 1^{ère} ou 2^e ligne, per os die, ECOG 0 à 2
- crizotinib, ceritinib, alectinib
- jusqu'à progression/toxicité

- effets secondaires: digestif (dont ↑ ALT/AST) et autres...

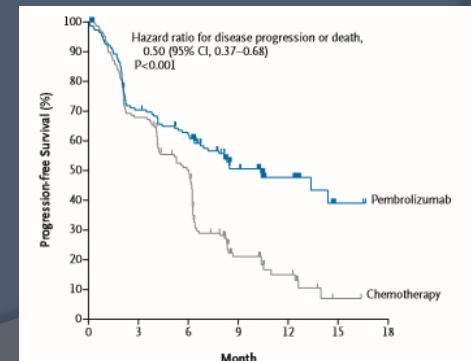
Immunothérapie: stades IV

- ◎ immunothérapie en 2^e ligne pour les non à petites cellules
 - nivolumab
 - pembrolizumab (si test PD-L1 \geq 1%)
 - atezolizumab
- ◎ ECOG 0-1
- ◎ sans maladie auto-immune significative

Immunothérapie: stades IV

◎ immunothérapie en 1^{ère} ligne

- si **PD-L1 \geq 50%** (environ 30% des patients)
- pembrolizumab supérieur à la chimiothérapie en terme de survie, survie sans progression & de réponse
- pembrolizumab IV aux 3 semaines x 2 ans
- moins d'effets secondaires que chimio

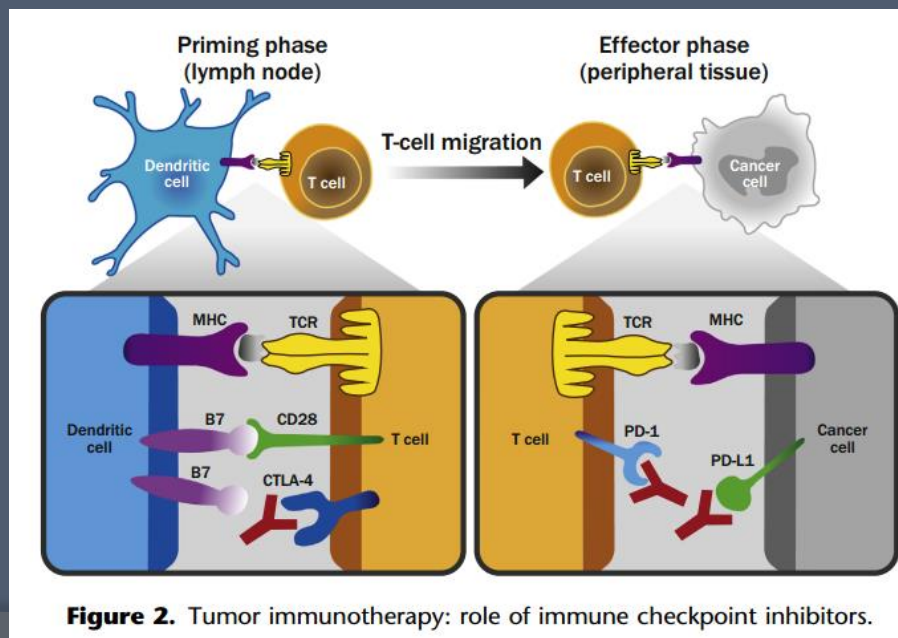


Reck, NEJM 2016

Immunothérapie: stades IV

- juin 2018: bénéfice de survie avec **chimiothérapie et immunothérapie** (vs chimio seule) pour les cancers non à petites cellules, sans égard au PD-L1

ASCO 2018



Pennel, Semin Oncol 2015

Effets 2nd immuno: en résumé

- suivi clinique:

dyspnée et toux avec saturation O₂ +/-
RX/CT, diarrhées, peau, rarement: neuro

- prises de sang:

FSC, électrolytes, créatinine, bilirubine,
AST, ALT, TSH, cortisol?

Recherche: immunothérapie & chirurgie?

- ◎ études de phase III en cours pour les non à petites cellules
 - néoadjuvant: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab
 - adjuvant: nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab

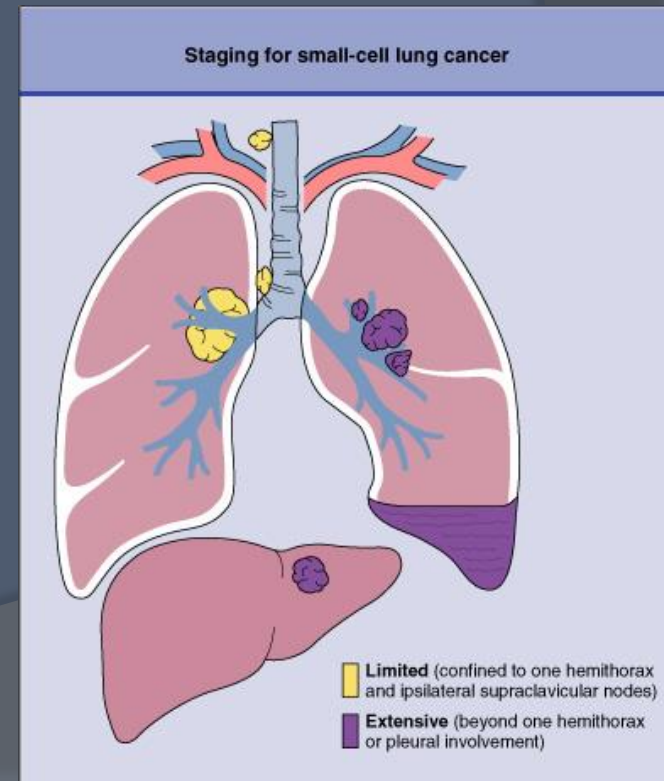
Traitement petites cellules

◎ stade I à IV

- limité: I à III
- extensif: IV
- chimiothérapie +/- radiothérapie thoracique et/ou cérébrale
- nouveauté: atezolizumab si stade IV, avec chimio

Liu, WCLC 2018

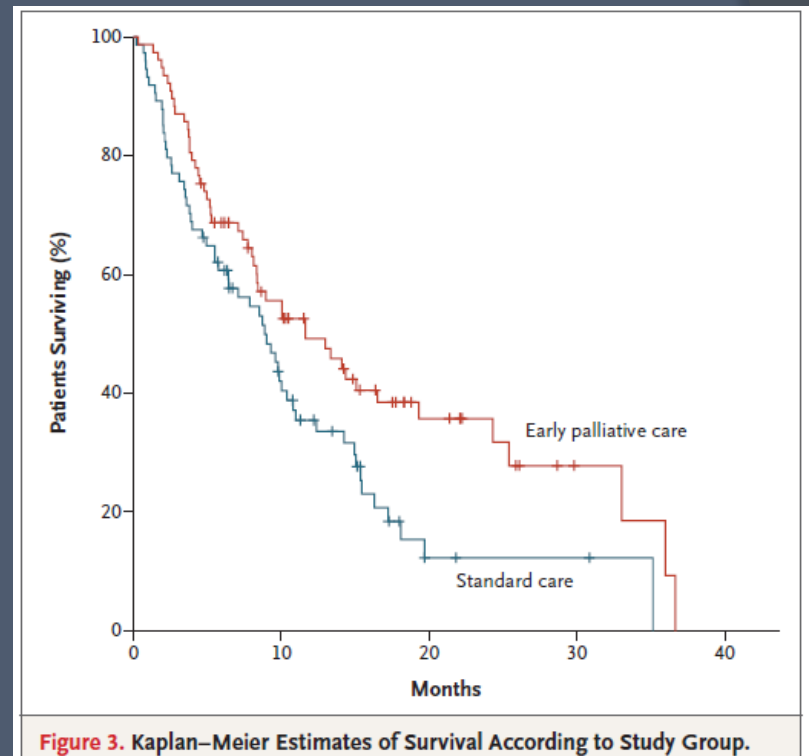
Albert, Clinical Respiratory Medicine 2004



Soins palliatifs

◎ bénéfiques de soins palliatifs dès le diagnostic

- qualité de vie
- humeur
- soins de fin de vie moins agressifs
- ↑ survie...



Conclusion

- ◎ dépistage du cancer pulmonaire
 - étude NELSON
- ◎ avancées thérapeutiques (NSCLC)
 - radiochirurgie pulmonaire
 - thérapie ciblée (EGFR, ALK surtout)
 - immunothérapie (stades IV et aussi III)