

aldo.renault@ch-pau.fr

nouveaux traitements et révolutions en cancérologie thoracique

aldo.renault@ch-pau.fr

05 59 72 69 15 / 05 59 92 47 23 / 06 30 97 77 73

aldo.renault@ch-pau.fr



- Le cancer du poumon est un cancer évitable. Le tabac constitue de loin la première cause de cancer du poumon ; il est responsable de plus de 8 cancers du poumon sur 10.
- Le cancer du poumon occupe le 2^e rang chez l'homme et le 3^e rang chez la femme des tumeurs les plus fréquentes, avec respectivement environ 30 000 et 15 000 nouveaux cas par an.
- Chez l'homme, l'incidence du cancer du poumon est relativement stable depuis les années 1990 et la mortalité diminue depuis 1995.
- Chez la femme, l'incidence et la mortalité sont en forte augmentation depuis 1980.
- La France occupe respectivement le 11^e et le 7^e rang des pays de l'Union européenne ayant les taux d'incidence les plus élevés.
- Avec environ 30 000 décès par an, dont 69 % chez l'homme, le cancer du poumon en France se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.
- Le pronostic du cancer du poumon reste sombre avec une survie¹ à 5 ans égale à 15 % tous stades confondus. Son évolution dépend du type et du stade de la tumeur.

aldo.renault@ch-pau.fr



- Le cancer du poumon est un cancer évitable. Le tabac constitue de loin la première cause de cancer du poumon ; il est responsable de plus de 8 cancers du poumon sur 10.
- Le cancer du poumon occupe le 2^e rang chez l'homme et le 3^e rang chez la femme des tumeurs les plus fréquentes, avec respectivement environ 30 000 et 15 000 nouveaux cas par an.

• **Un cancer bronchique diagnostiqué toutes le 12 minutes** diminue
depuis

- Chez la femme, l'incidence et la mortalité sont en forte augmentation depuis 1980.
- La France occupe respectivement le 11^e et le 7^e rang des pays de l'Union européenne ayant les taux d'incidence les plus élevés.
- Avec environ 30 000 décès par an, dont 69 % chez l'homme, le cancer du poumon en France se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.
- Le pronostic du cancer du poumon reste sombre avec une survie¹ à 5 ans égale à 15 % tous stades confondus. Son évolution dépend du type et du stade de la tumeur.

aldo.renault@ch-pau.fr



- Le cancer du poumon est un cancer évitable. Le tabac constitue de loin la première cause de cancer du poumon ; il est responsable de plus de 8 cancers du poumon sur 10.
- Le cancer du poumon occupe le 2^e rang chez l'homme et le 3^e rang chez la femme des tumeurs les plus fréquentes, avec respectivement environ 30 000 et 15 000 nouveaux cas par an.

• **Un cancer bronchique diagnostiqué toutes le 12 minutes** diminue
depuis

- Chez la femme, l'incidence et la mortalité sont en forte augmentation depuis 1980.
- La France occupe respectivement le 11^e et le 7^e rang des pays de l'Union européenne ayant les taux d'incidence les plus élevés.
- Avec environ 30 000 décès par an, dont 69 % chez l'homme, le cancer du poumon en France se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.
- Le pronostic du cancer du poumon reste sombre avec une survie¹ à 5 ans égale à 15 % tous stades confondus. Son évolution dépend du type et du stade de la tumeur.

3,4 décès par heure

aldo.rena

Nombre de nouveaux cas de cancer détectés dans le monde en 2018

En milliers de cas, par type, tous sexes confondus



Nombre de morts de cancer dans le monde en 2018

En milliers de cas, par type, tous sexes confondus



Source : Centre international
de recherche sur le cancer - OMS

aldo.renault@ch-pau.fr



Traitements ciblés

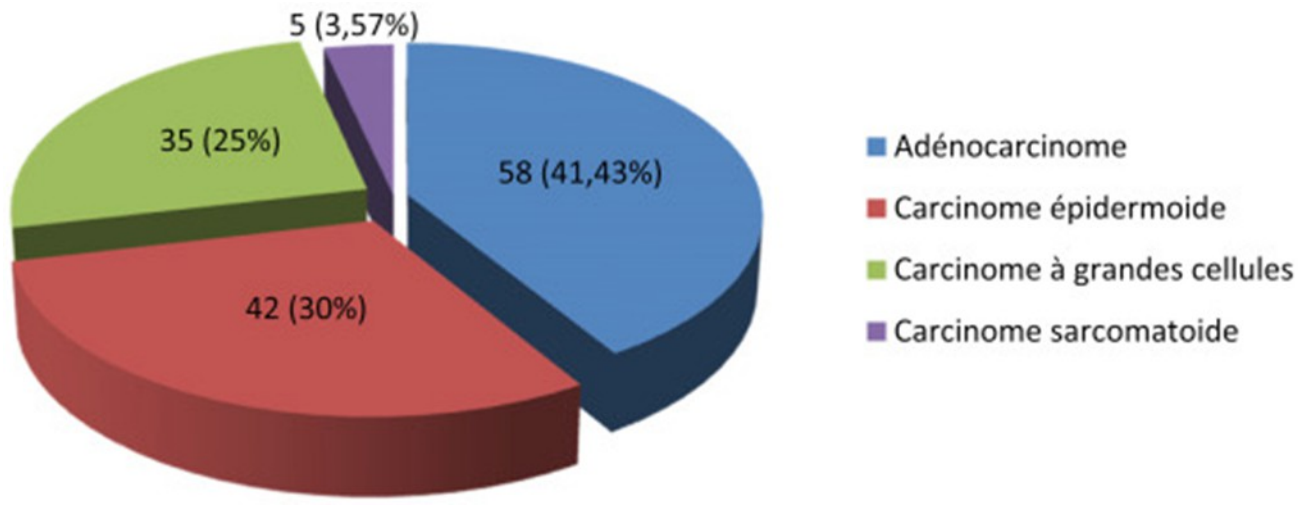
Immunothérapie

aldo.renault@ch-pau.fr



Traitements ciblés

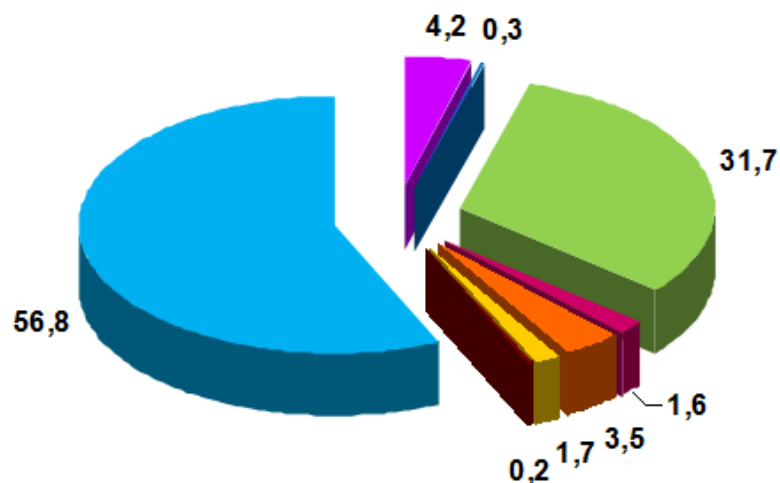
aldo.renault@ch-pau.fr



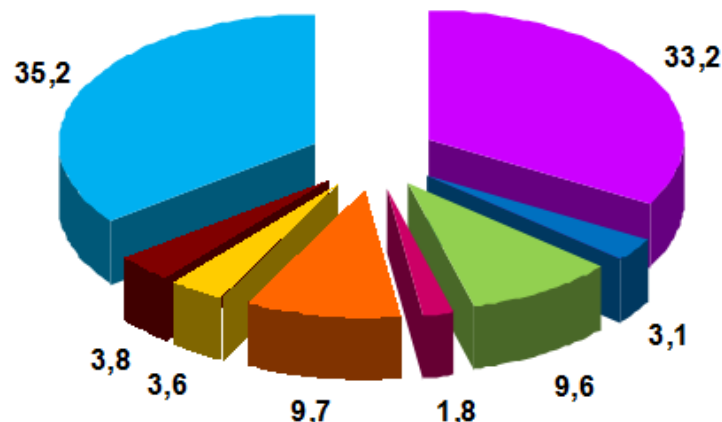
aldo.renault@ch-pau.fr

BIOMARQUEURS en fonction du tabagisme (n = 9 911*)

Fumeurs



Non-fumeurs

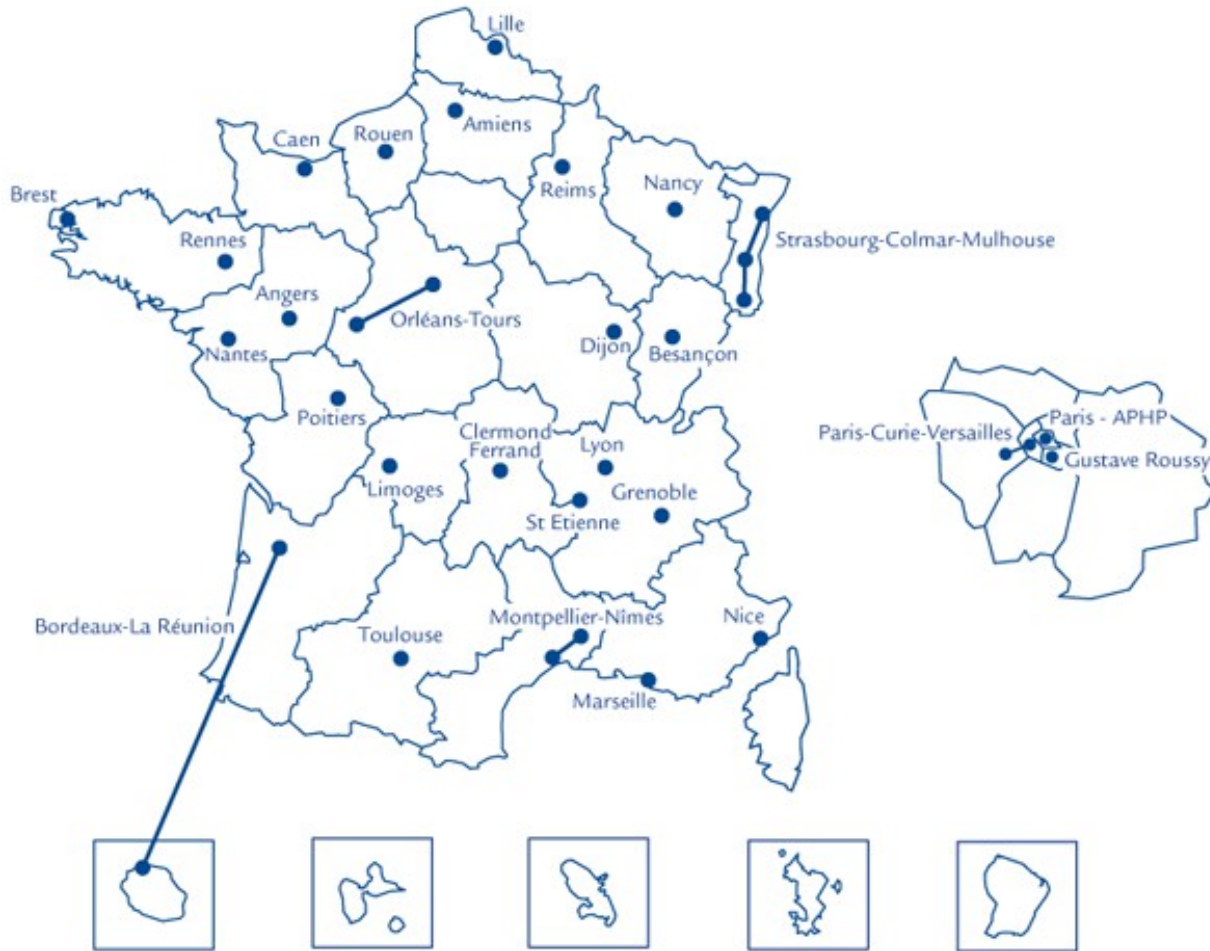


- EGFR actif
- KRAS
- ALK
- HER
- EGFR résistant
- BRAF
- PI3K
- Inconnu

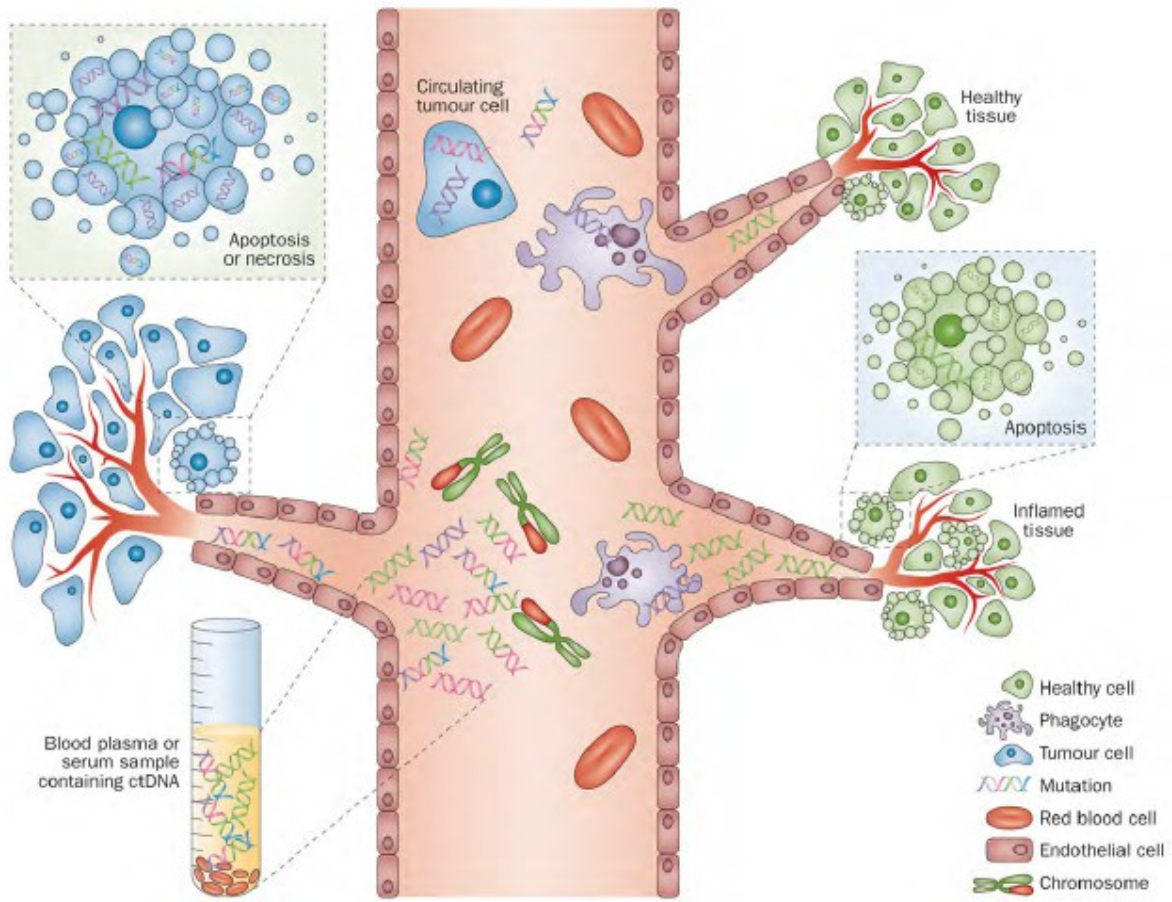
* Incluant les 2 664 cas avec données cliniques totalement disponibles au moment de l'analyse.

aldo.renault@chp-pau.fr

Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers



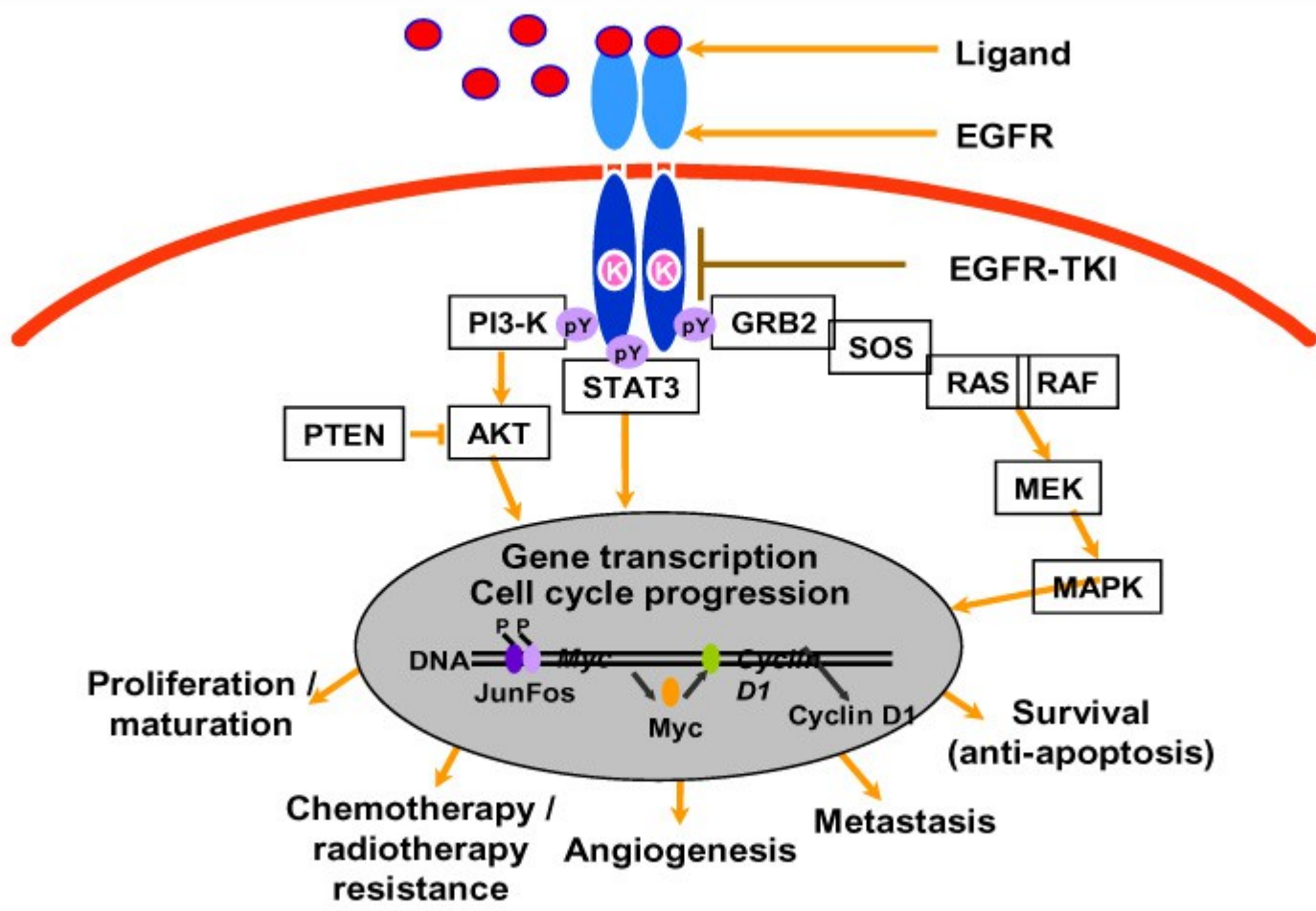
aldo.renault@ch-pau.fr

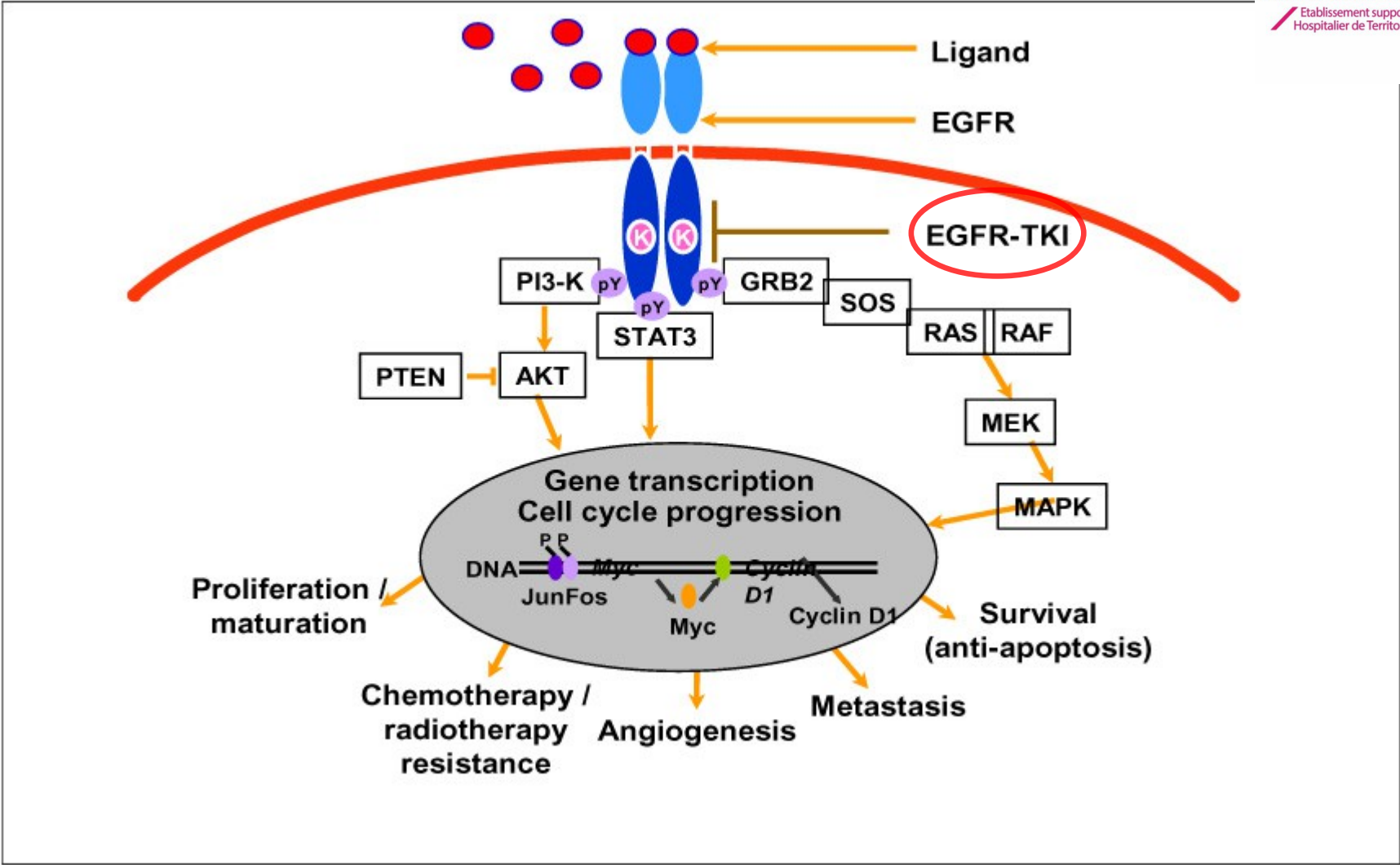


aldo.renault@ch-pau.fr



aldo.renault@ch-pau.fr





ERLOTINIB



GEFITINIB



AFATINIB



OSIMERTINIB



ERLOTINIB 2072 EUR



GEFITINIB 2059 EUR



AFATINIB



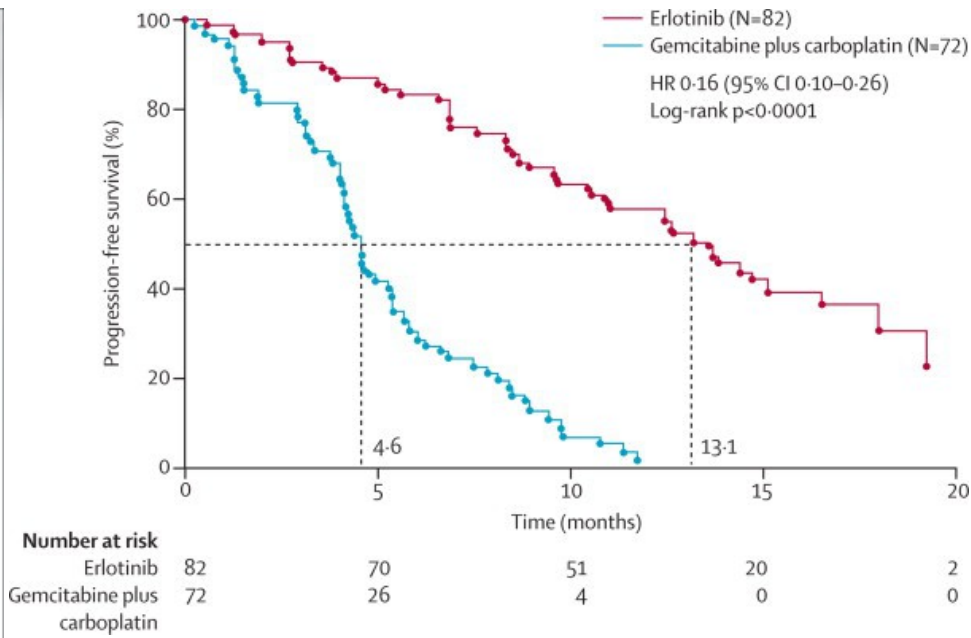
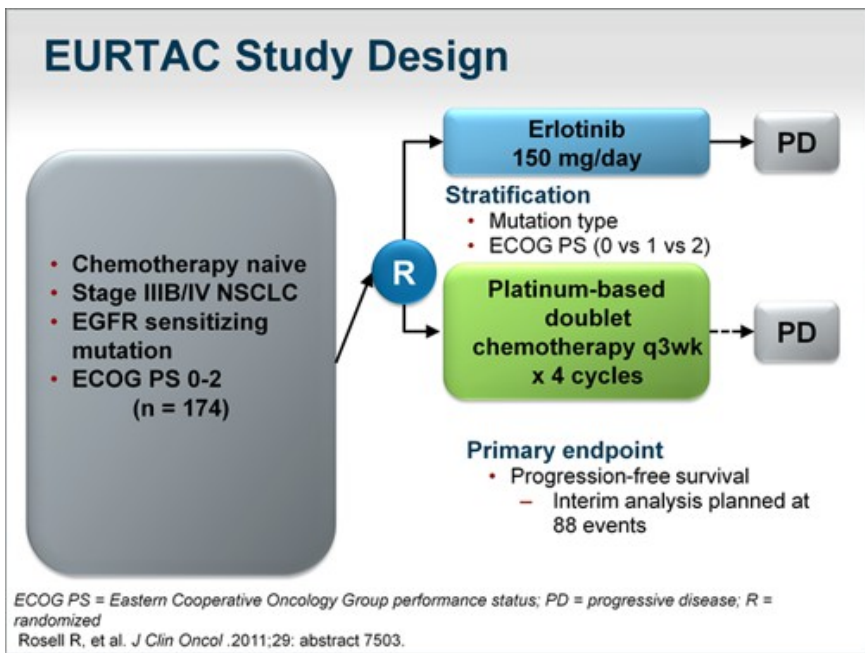
1870 EUR

OSIMERTINIB

6747 EUR

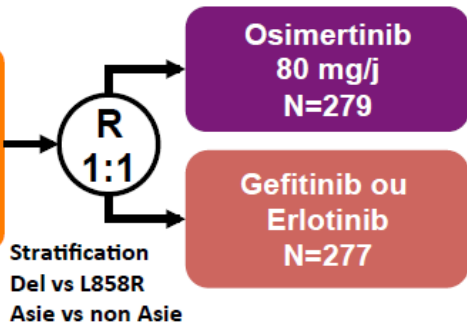


aldo.renault@ch-pau.fr



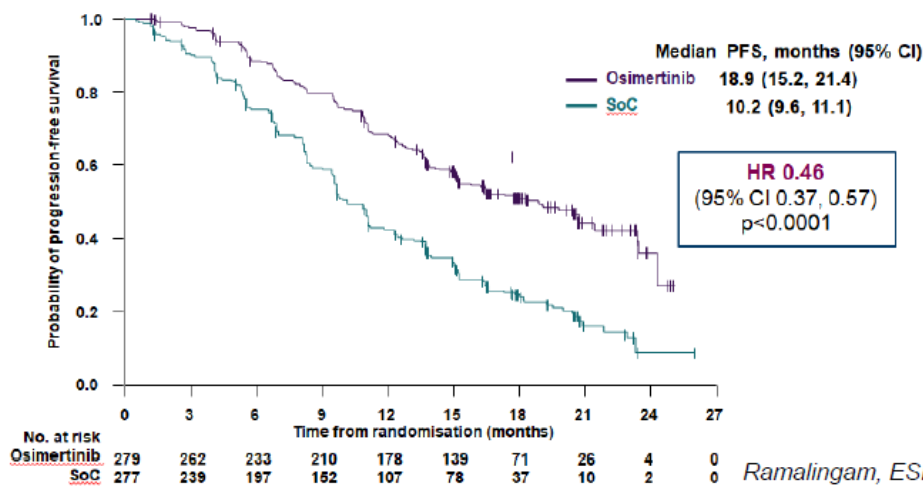
FLAURA

- CBNPC localement avancé ou IV
- PS 0-1
- EGFR+ (exon19/21)
- Métas SNC stables

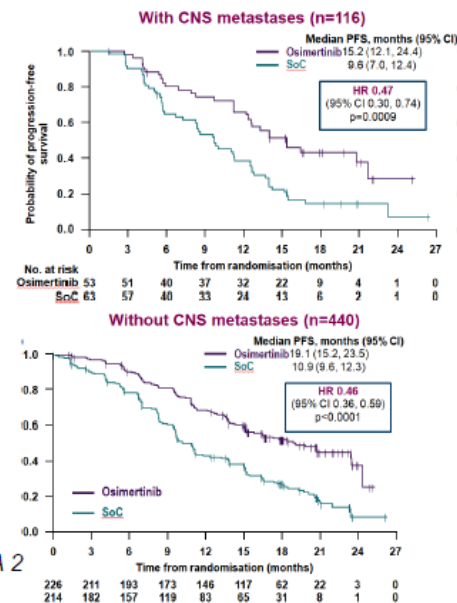


Obj I: SSP et SG
(investigateur)

Toxicité
Moins d'acné et d'hépatites



Ramalingam, ESMO 2017; LBA 2



aldo.renault@ch-pau.fr



- **Ordonnance type**
 - **Diprosone** : 1 application/j sur zones inflammatoires (+/- lotion)
 - **Dexeryl** : 3 applications/j sur zones sèches + talon et pulpe
- Si insuffisant (ou utilisé d'emblée)
 - **Doxycycline** 100mg/j pendant les **6 à 8 premières semaines**
 - Risque photosensibilité, folliculites
- Si insuffisant
 - Réduire dose TKI ou changer de TKI
- Paronychies : Bains antiseptiques, Diprosone
- Fissures : Super-Glu
- Mucites : bains de bouche corticoïdes ou aspirine

aldo.renault





AUTRES TRAITEMENTS CIBLES

ALK

ROS1

Cmet

CRIZOTINIB

5162 EUR



ALECTINIB



CERITINIB

4910 EUR



ATU LORLATINIB

AUTRES TRAITEMENTS CIBLES

BRAF

DABRAFENIB



TRAMETINIB





Mme B..., 51 ans, non fumeuse

ADENOCARCINOME TTF1 +, L858R exon 21 de l'EGFR

Mars 2015 GEFITINIB





Mme B..., 51 ans, non fumeuse

ADENOCARCINOME TTF1 +, L858R exon 21 de l'EGFR

Mars 2015 GEFITINIB

Mars 2016, céphalées, méningite carcinomateuse
T790M ADN circulant négatif

Mme B..., 51 ans, non fumeuse

ADENOCARCINOME TTF1 +, L858R exon 21 de l'EGFR

Mars 2015 GEFITINIB

Mars 2016, céphalées, méningite carcinomateuse
T790M ADN circulant négatif

Mai 2016 CDDP PEM BEVA, 2 cycles
Très mauvaise tolérance, céphalées asthénie, nausées +++

Mme B..., 51 ans, non fumeuse

ADENOCARCINOME TTF1 +, L858R exon 21 de l'EGFR

Mars 2015 GEFITINIB

Mars 2016, céphalées, méningite carcinomateuse
T790M ADN circulant négatif

Mai 2016 CDDP PEM BEVA, 2 cycles
Très mauvaise tolérance, céphalées asthénie, nausées +++

Ponction biopsie sous TDM **T790M**

Juillet 2016 **OSIMERTINIB**

Mme B..., 51 ans, non fumeuse

ADENOCARCINOME TTF1 +, L858R exon 21 de l'EGFR

Mars 2015 GEFITINIB

Mars 2016, céphalées, méningite carcinomateuse
T790M ADN circulant négatif

Mai 2016 CDDP PEM BEVA, 2 cycles
Très mauvaise tolérance, céphalées asthénie, nausées +++

Ponction biopsie sous TDM **T790M**

Juillet 2016 **OSIMERTINIB**

DCD septembre 2018

Mme R..., 73 ans

ADENOCARCINOME TTF1 +, translocation ALK

Février 2014 CRIZOTINIB

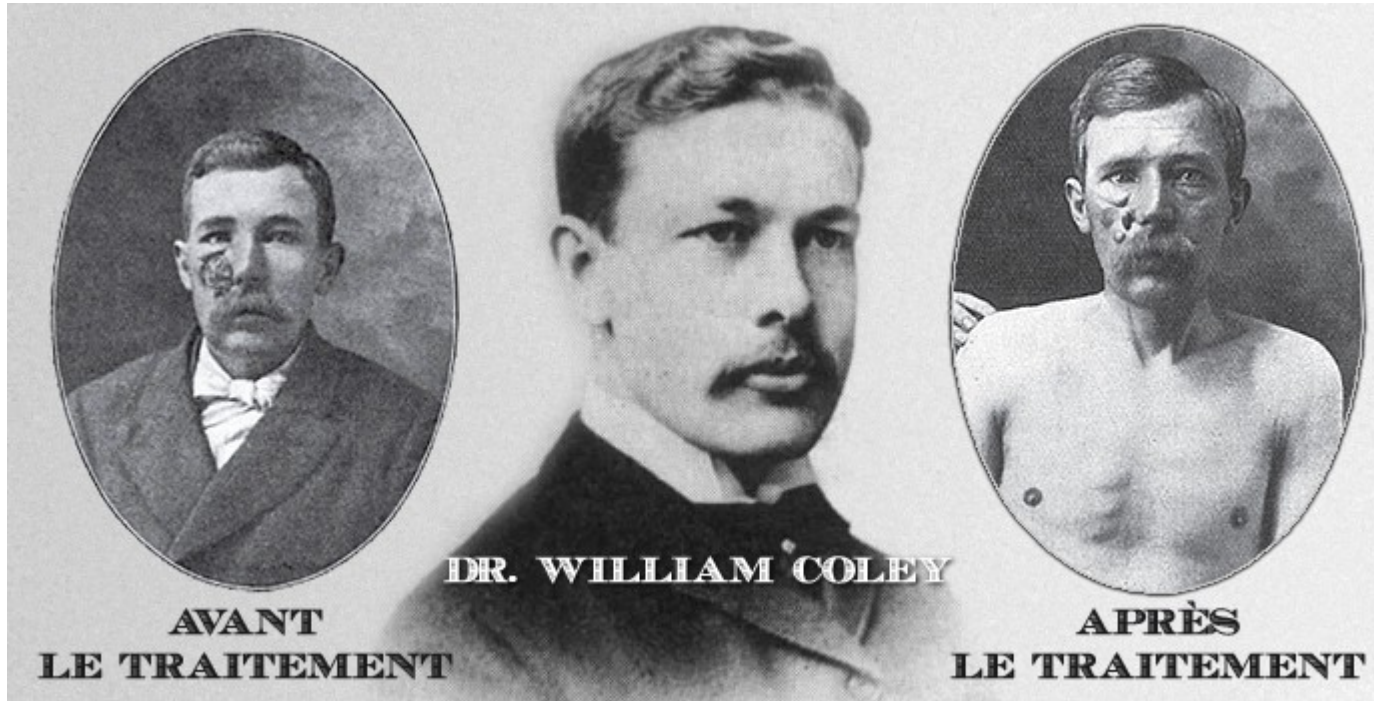
Février 2018

aldo.renault@ch-pau.fr

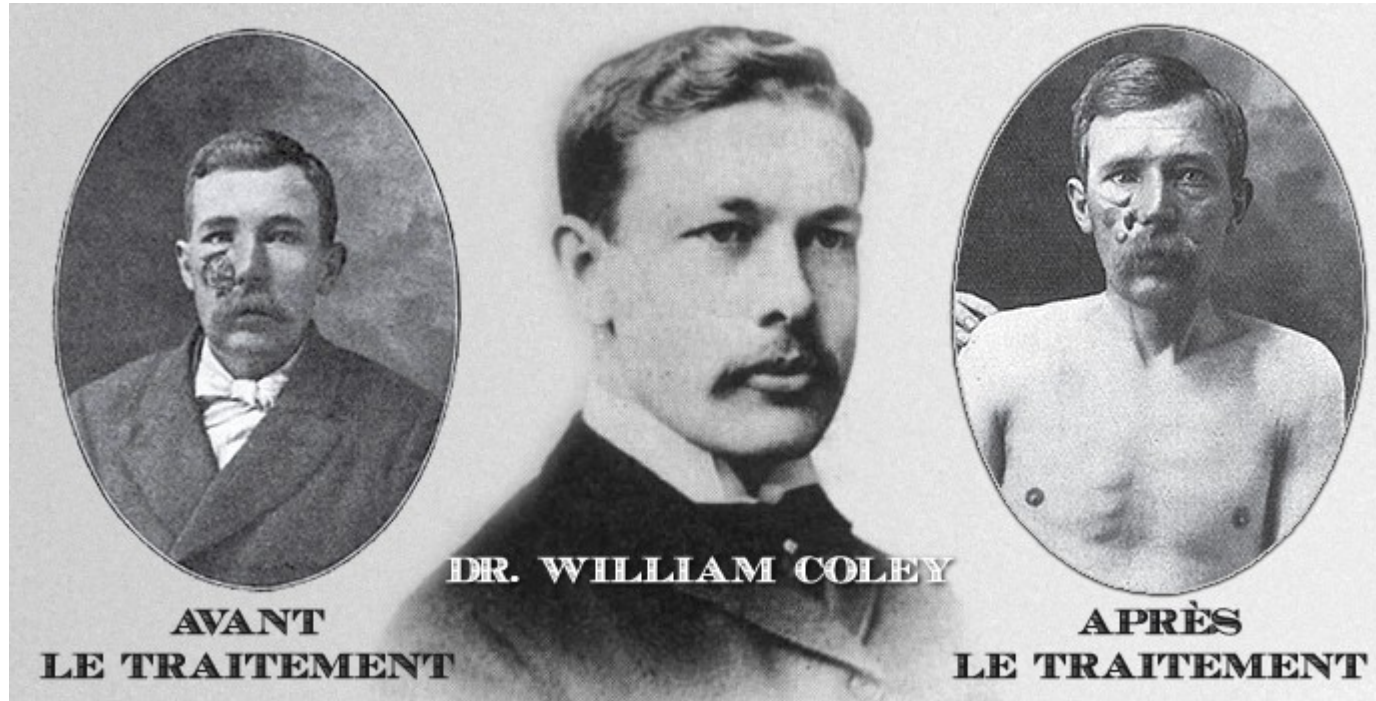


Immunothérapie

12 janvier 1862- 16 avril 1936

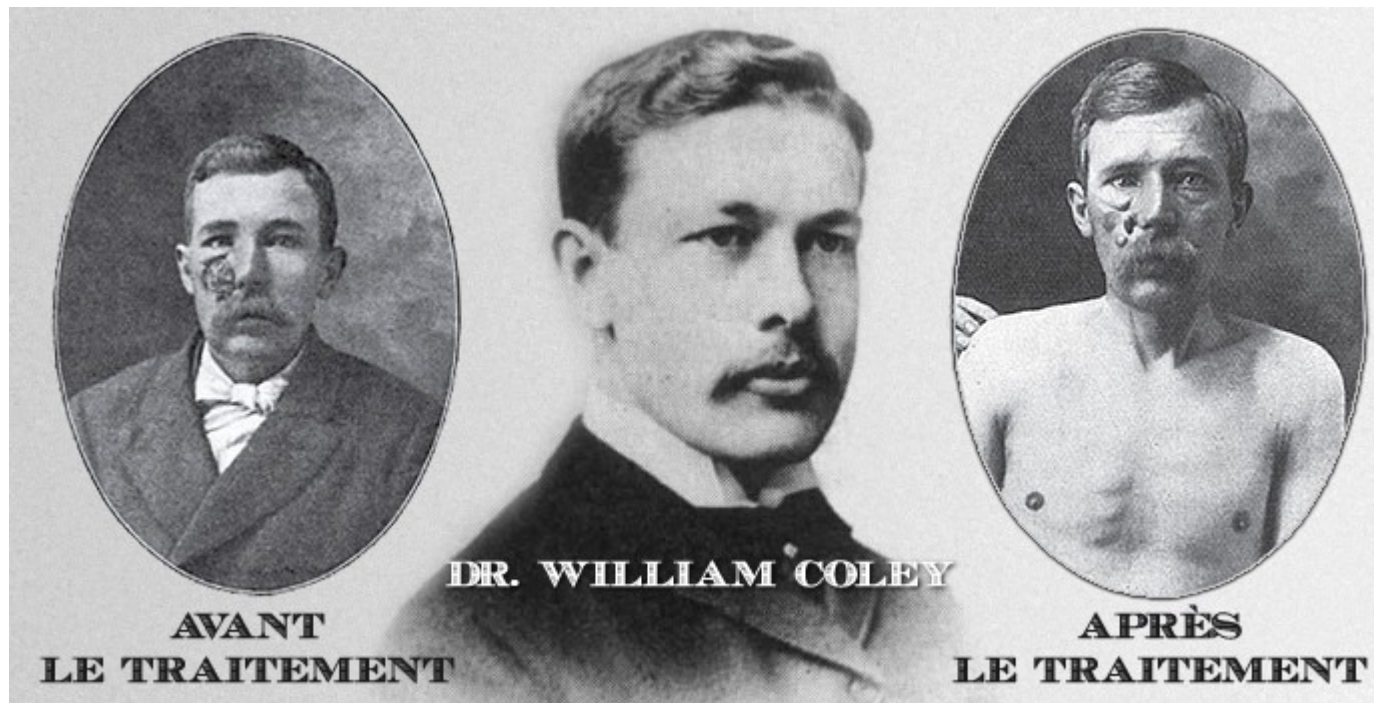


12 janvier 1862- 16 avril 1936



le Dr Coley décide d'inoculer volontairement le **streptocoque** (bactérie) responsable de l'érysipèle à l'un de ses patients touché par le cancer de la gorge. L'expérience est menée le **3 mai 1891** sur une homme appelé M. Zola. Immédiatement, son cancer régresse et l'état de santé de M. Zola s'améliore considérablement. Il retrouve la santé et vit huit ans et demi de plus.

12 janvier 1862- 16 avril 1936

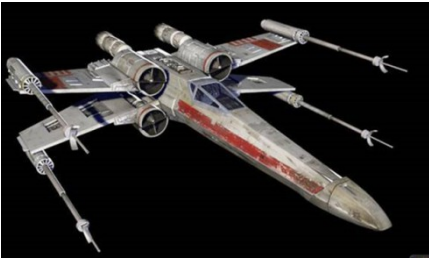


le Dr Coley décide d'inoculer volontairement le **streptocoque** (bactérie) responsable de l'érysipèle à l'un de ses patients touché par le cancer de la gorge. L'expérience est menée le **3 mai 1891** sur une homme appelé M. Zola. Immédiatement, son cancer régresse et l'état de santé de M. Zola s'améliore considérablement. Il retrouve la santé et vit huit ans et demi de plus.

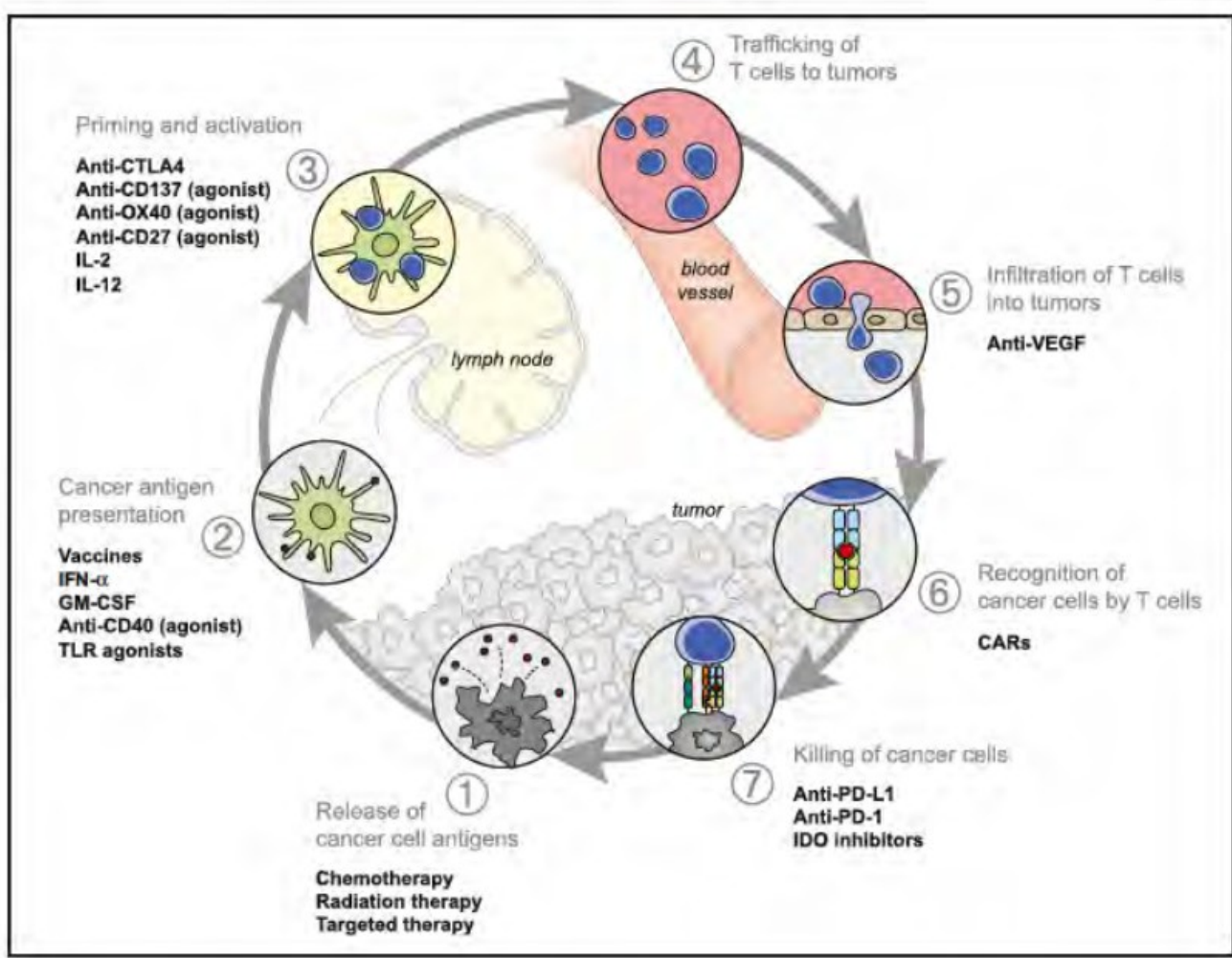
Le premier patient à recevoir les **Toxines de Coley** fut le jeune John Ficken, un garçon de 16 ans atteint d'une tumeur abdominale massive. **Le 24 janvier 1893**, il reçut sa première injection, qui fut répétée ensuite tous les deux ou trois jours, directement dans la tumeur. A chaque injection, il faisait une poussée de fièvre... et la tumeur régressait. Dès le mois de mai 1893, soit 4 mois plus tard, la tumeur n'avait plus qu'un cinquième de sa taille originelle. Au mois d'août, elle n'était pratiquement plus perceptible. John Ficken fut définitivement guéri du cancer (il mourut 26 ans plus tard d'un infarctus).



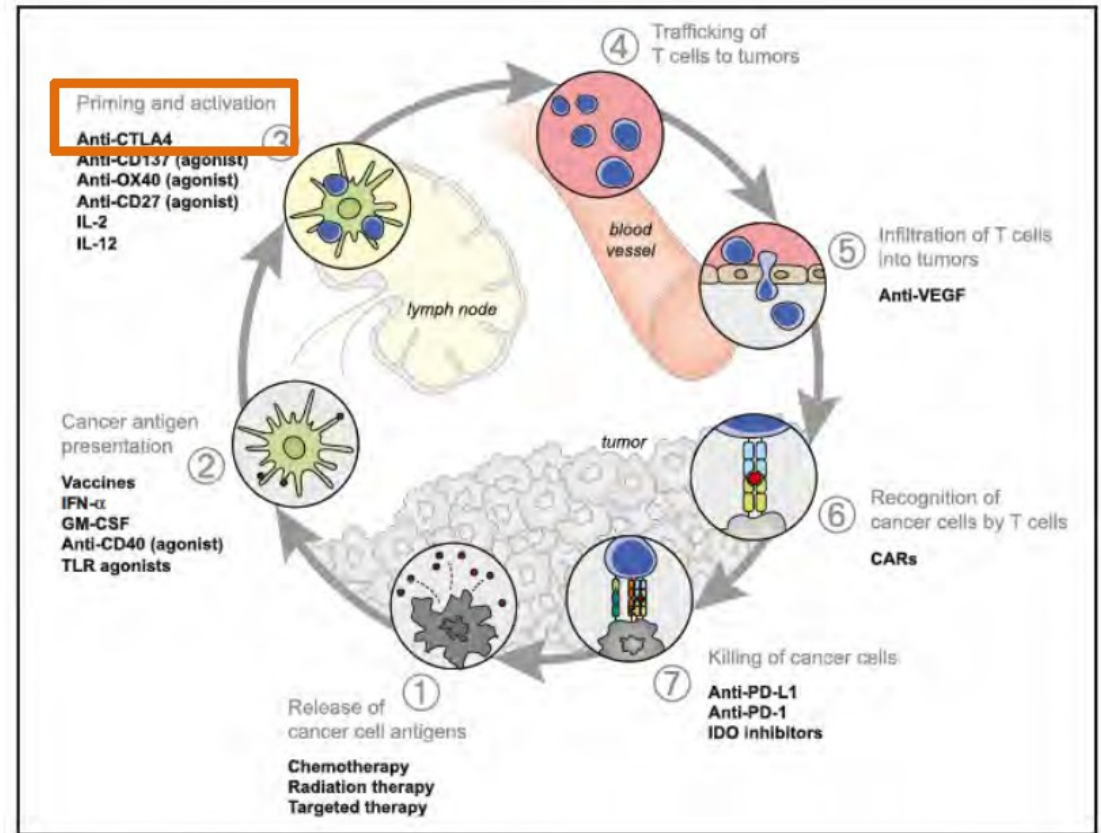
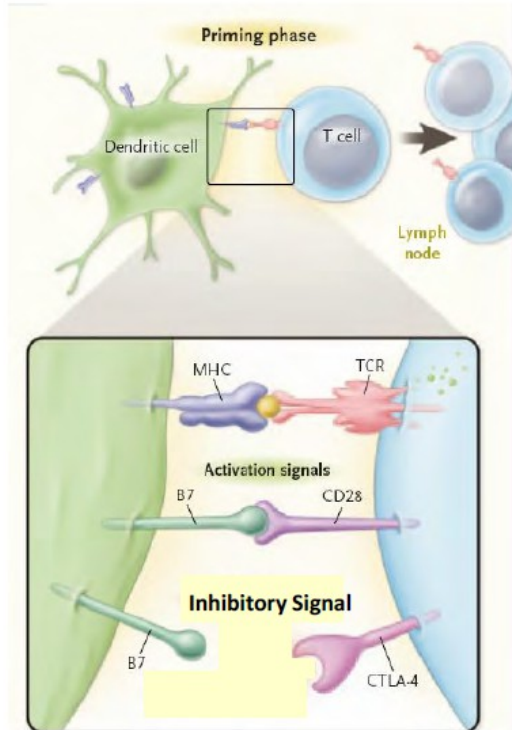
IMMUNOTHERAPIE PRINCIPE



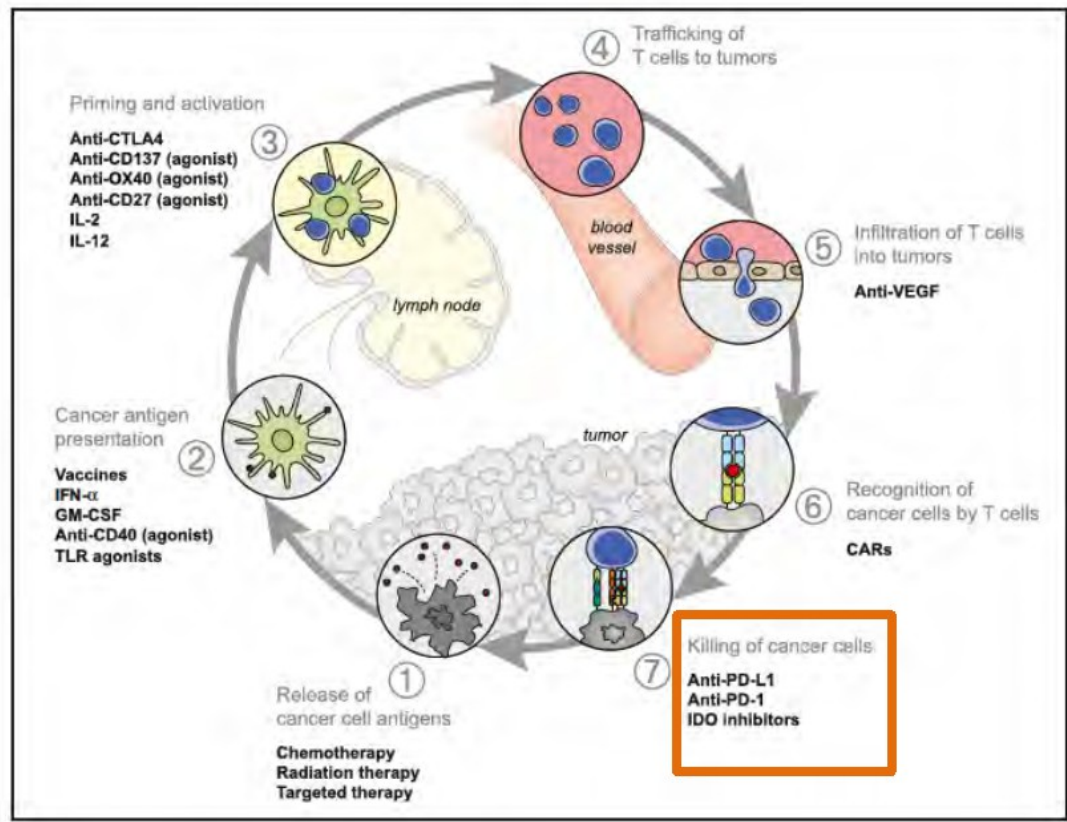
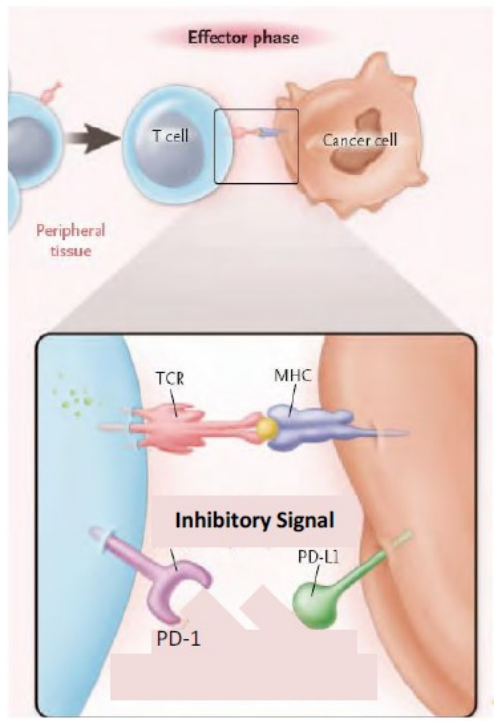
Réactiver la réponse immunitaire anti tumorale



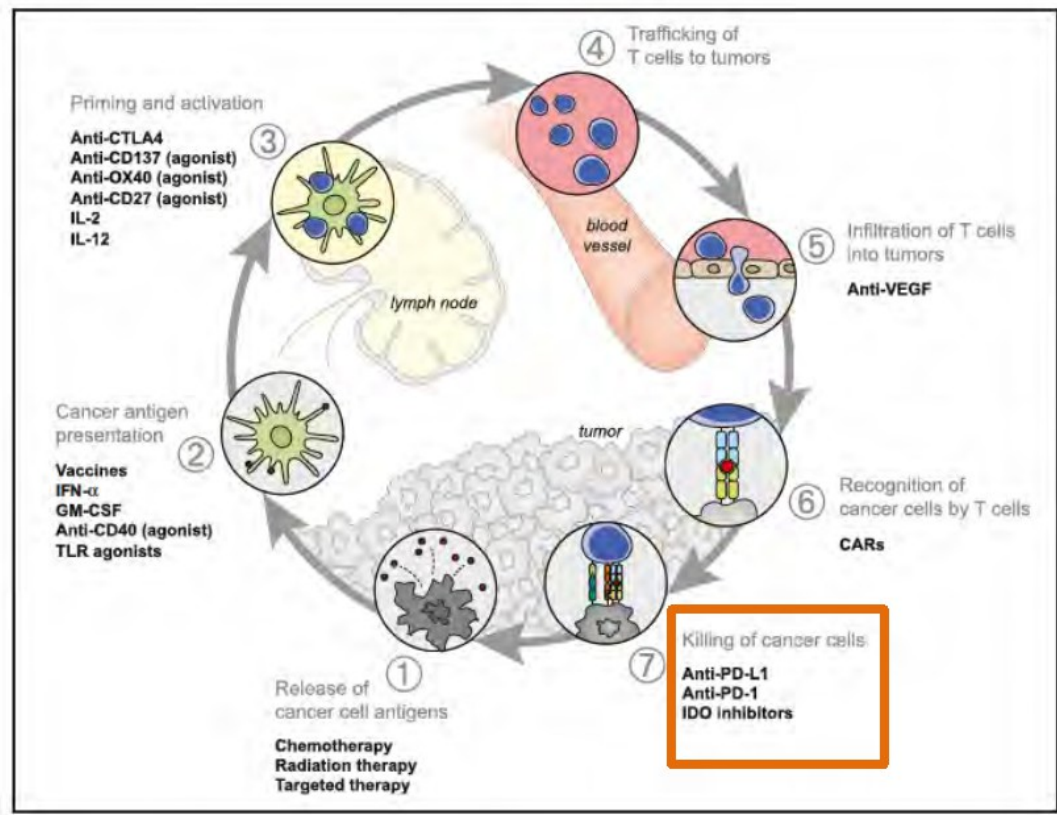
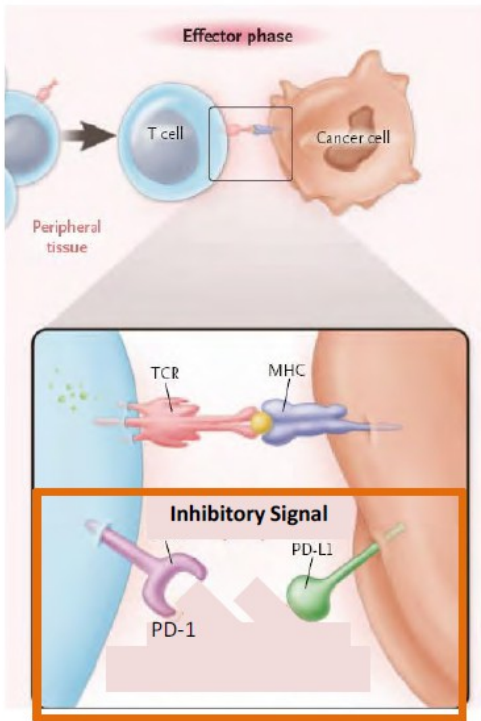
Inhibition point de contrôle CTLA



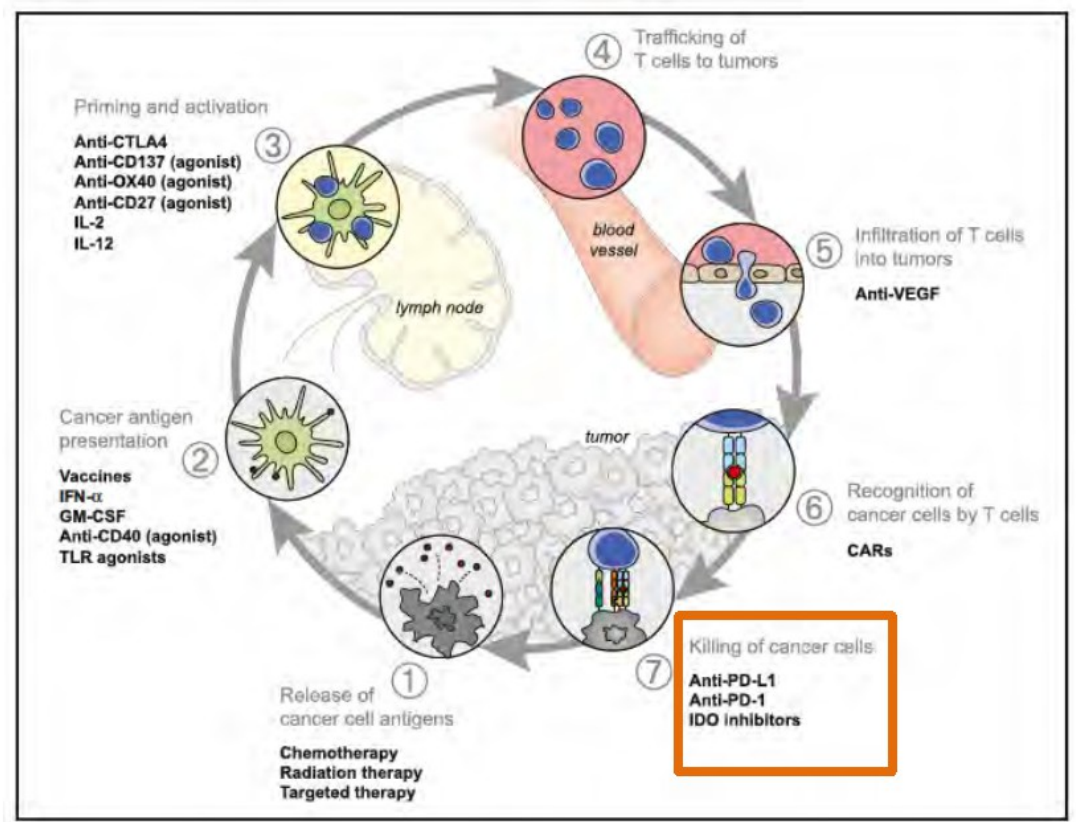
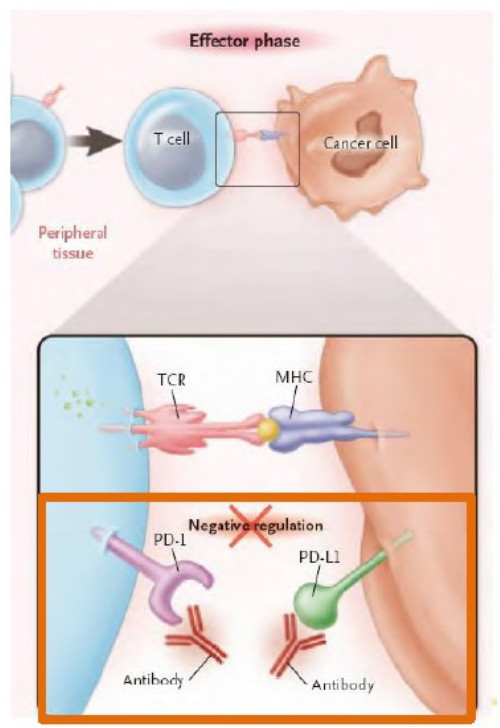
Inhibition point de contrôle PD1 et PDL-1



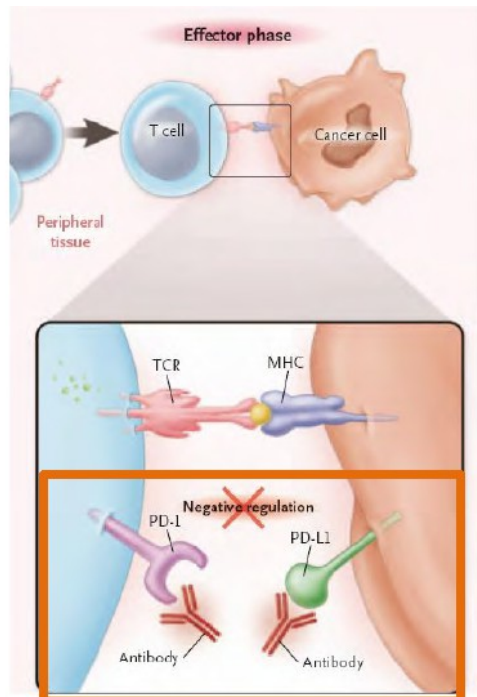
Inhibition point de contrôle PD1 et PDL-1



Inhibition point de contrôle PD1 et PDL-1

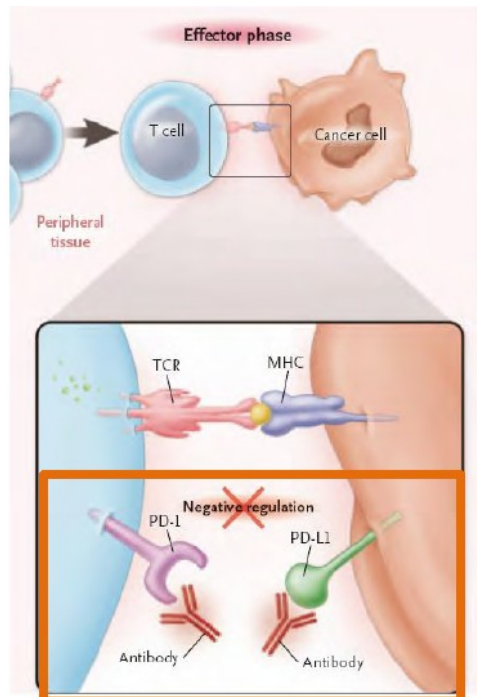


Inhibition point de contrôle PD1 et PDL-1



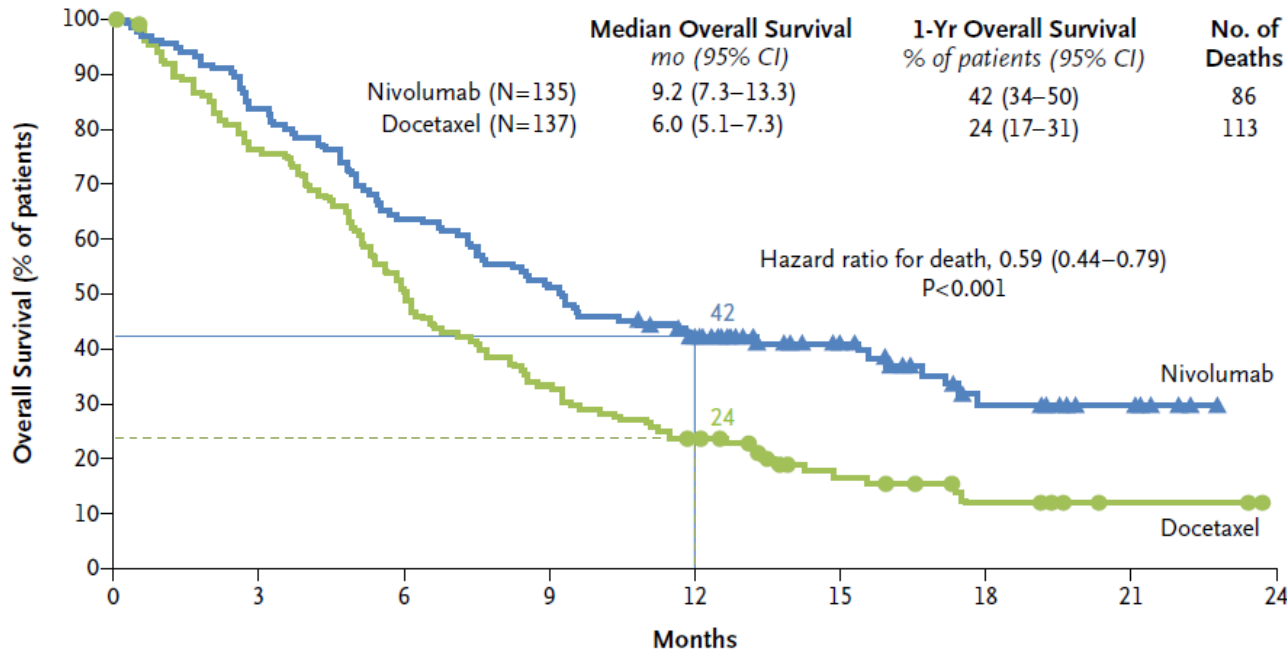
Cible	Anticorps	Type	Laboratoire
PD-1	Nivolumab	Humanisé IgG4	BMS
	Pembrolizumab	Humanisé IgG4	MSD
PD-L1	Durvalumab	IgG1	MedImmune/Astra-Zeneca
	Atezolizumab	IgG1	Genentech/Roche
	Avelumab	IgG1	Serono

Inhibition point de contrôle PD1 et PDL-1



Cible	Anticorps	Type	Laboratoire
PD-1	Nivolumab 4972 EUR	Humanisé IgG4	BMS
	Pembrolizumab 5257 EUR	Humanisé IgG4	MSD
PD-L1	Durvalumab ATU	IgG1	MedImmune/Astra-Zeneca
	Atezolizumab	IgG1	Genentech/Roche
	Avelumab	IgG1	Serono

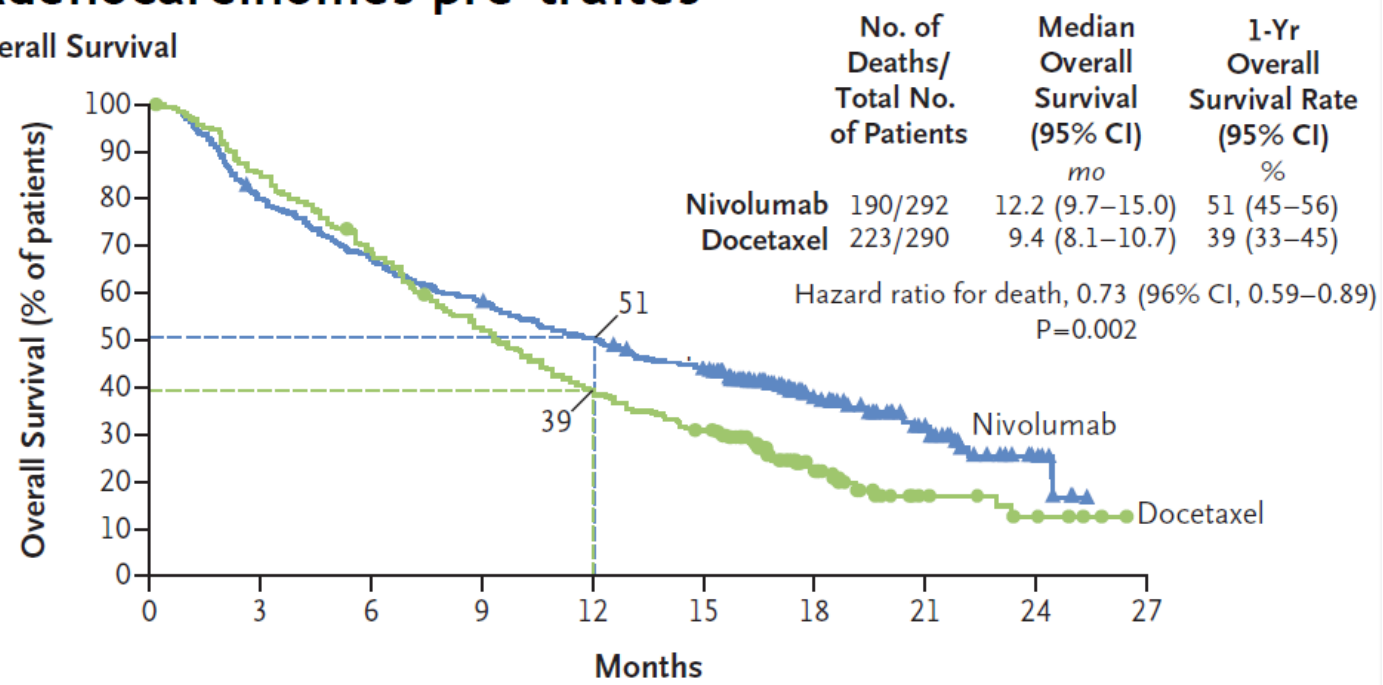
- CHECKMATE 017. Nivolumab vs taxotère.
- Cancers épidermoïdes pré-traités



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

- CHECKMATE 057. Nivolumab vs taxotère.
- Adénocarcinomes pré-traités

A Overall Survival



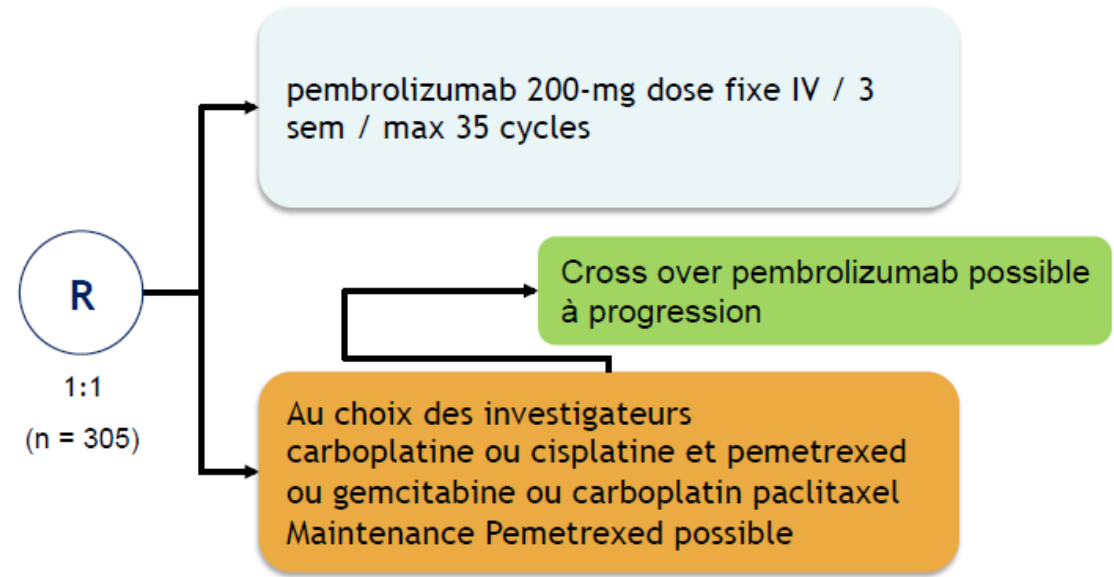
No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC). PD-L1 + > 50%

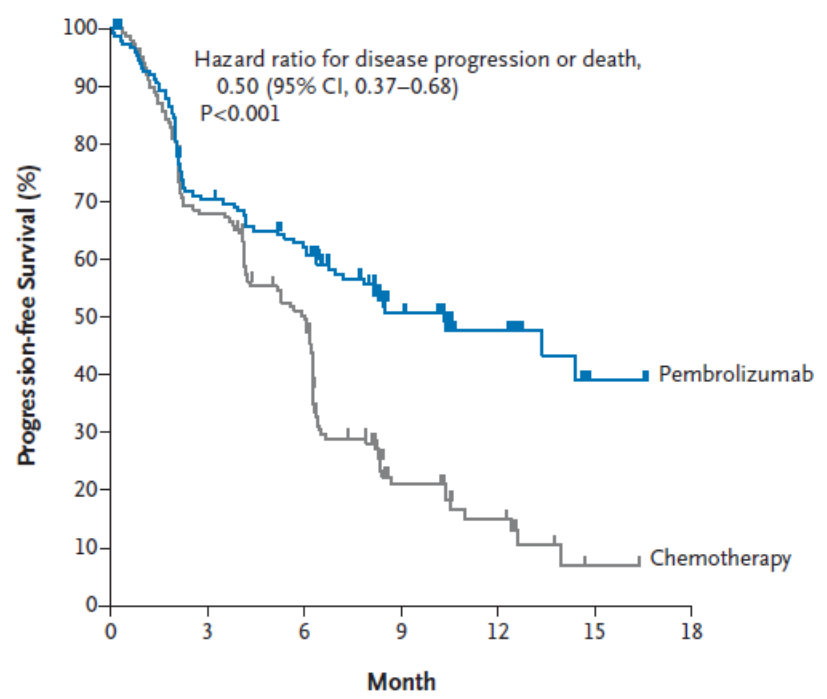
Objectif principal : SSP

- CBNPC avancé
- Ni EGFR muté ni ALK +
- Expression de PD-L1 ≥ 50 % des cellules tumorales
- Pas de maladie auto immune
- Pas de métastases cérébrales ou métas traitées
- Stratification
 - PS : 0 vs 1
 - Histologie épi vs non épi
 - Asie vs reste du monde

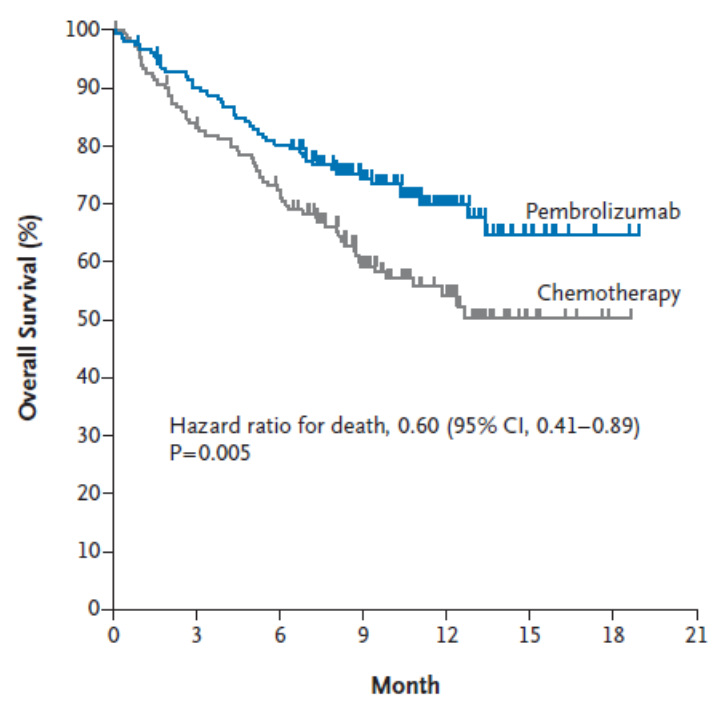


Essai KEYNOTE 024 (pembrolizumab vs chimiothérapie en première ligne des CBNPC). PD-L1 + > 50%

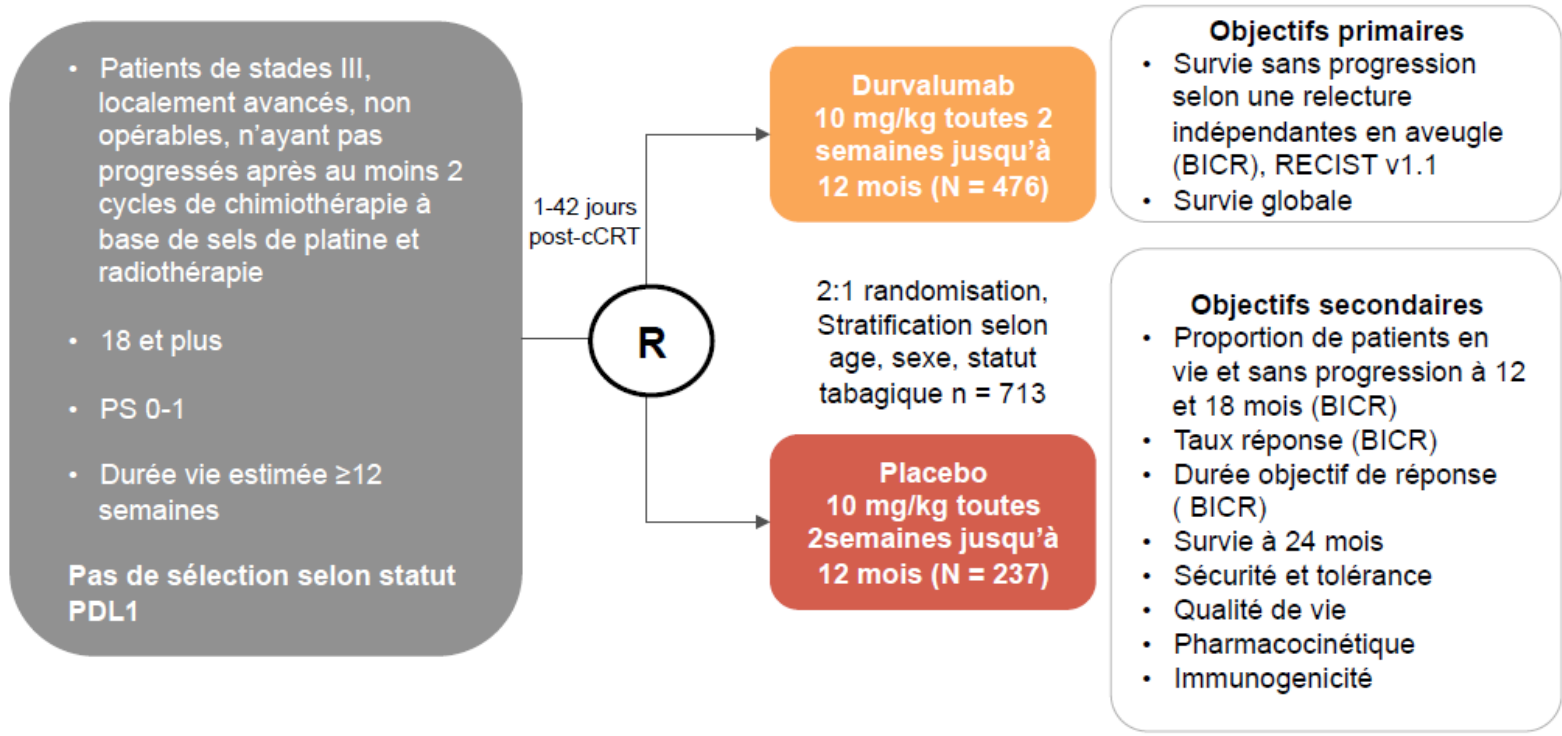
SSP



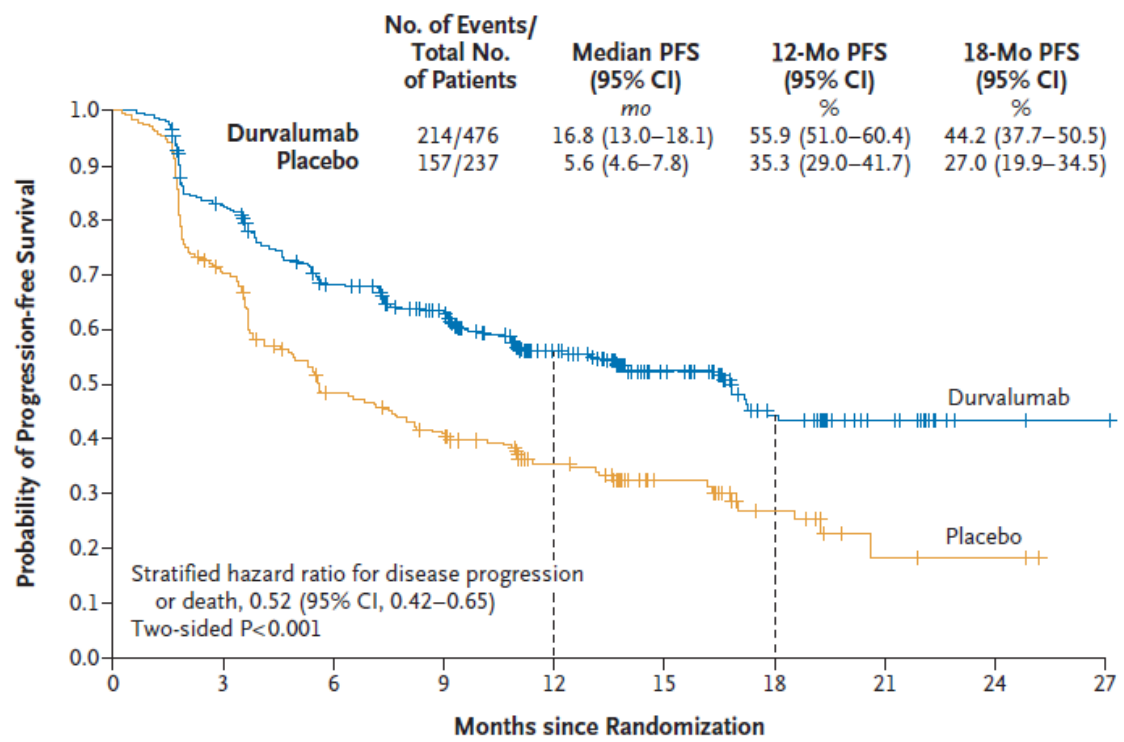
SG



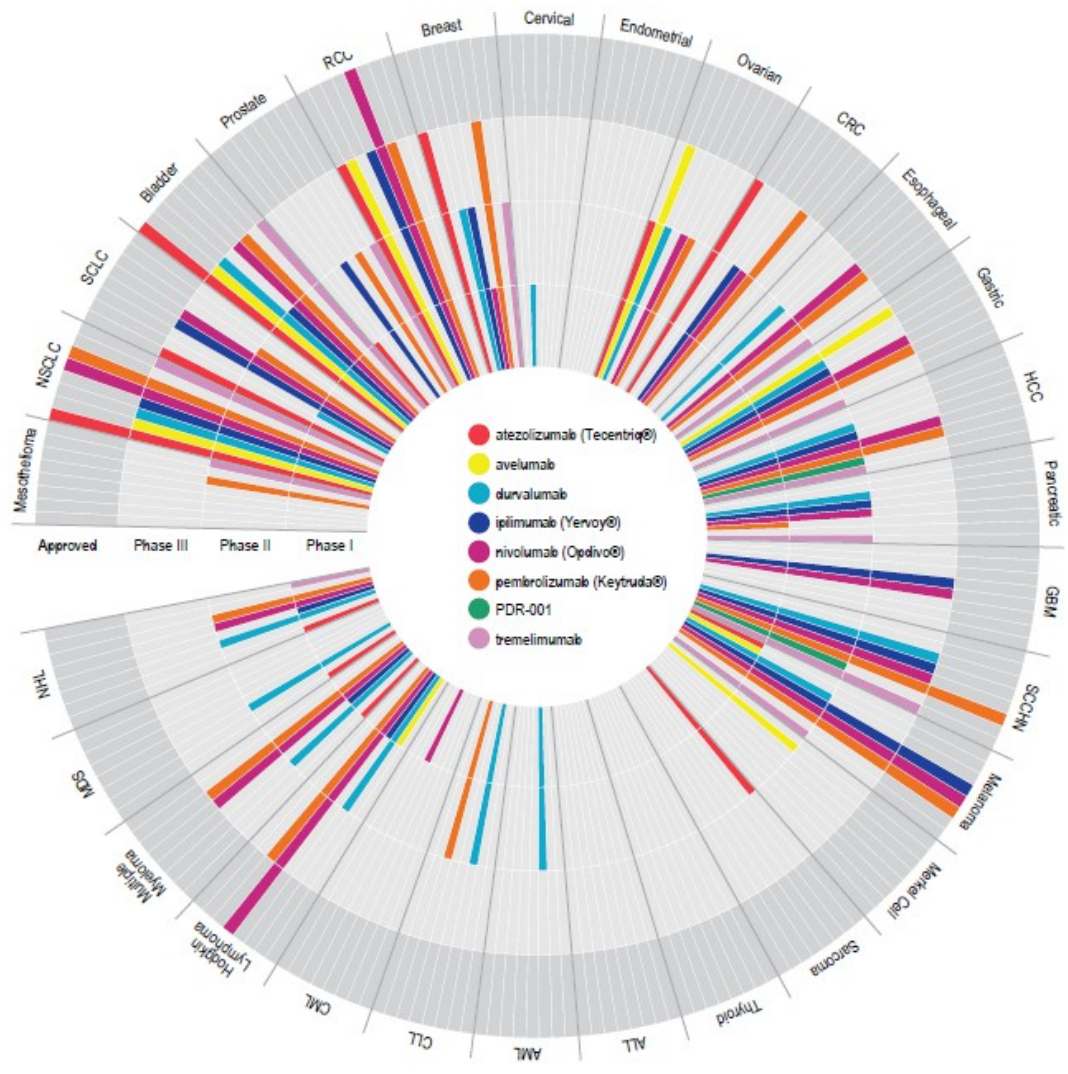
- **PACIFIC. Etude de phase III, internationale, randomisée en double aveugle, multicentrique**

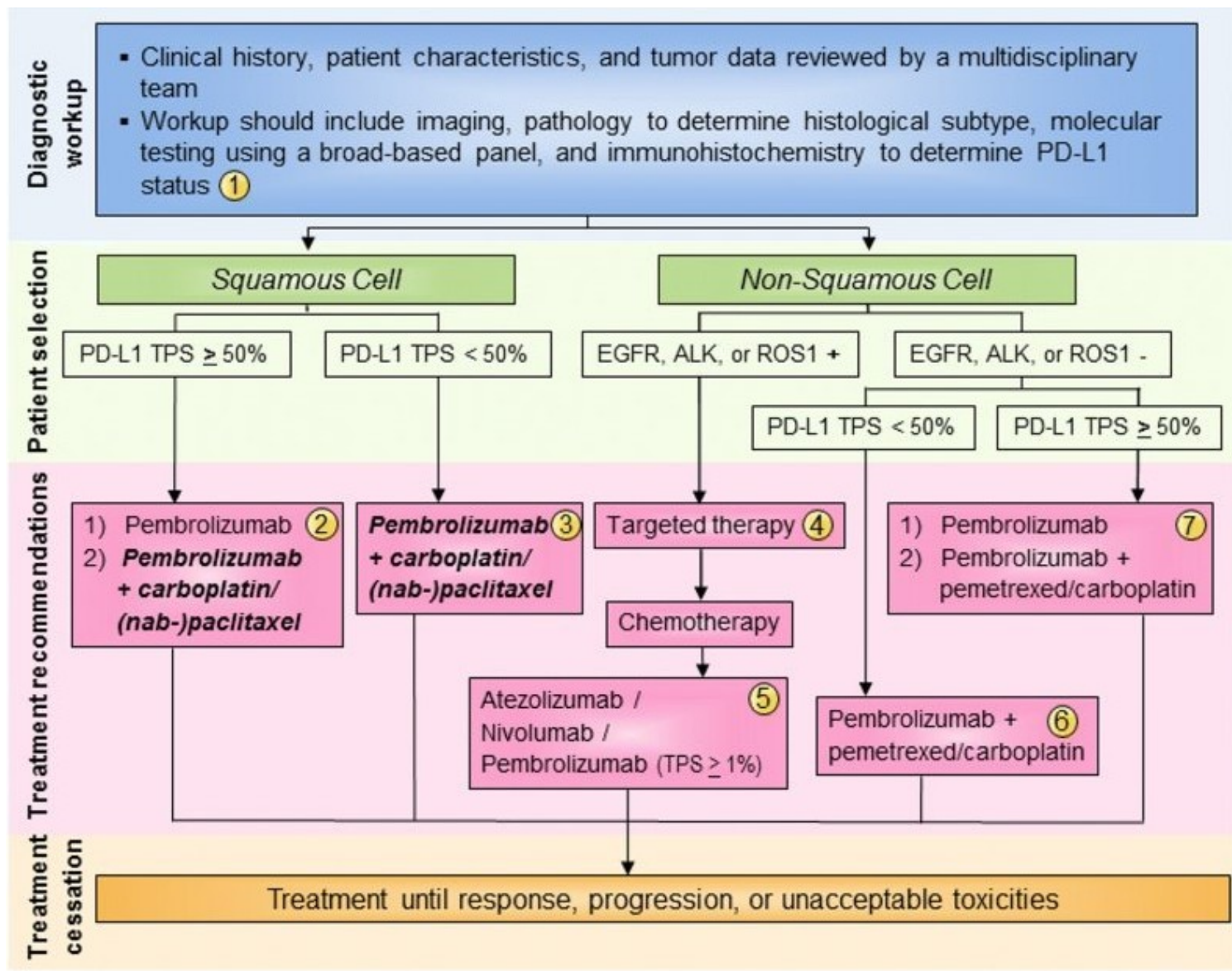


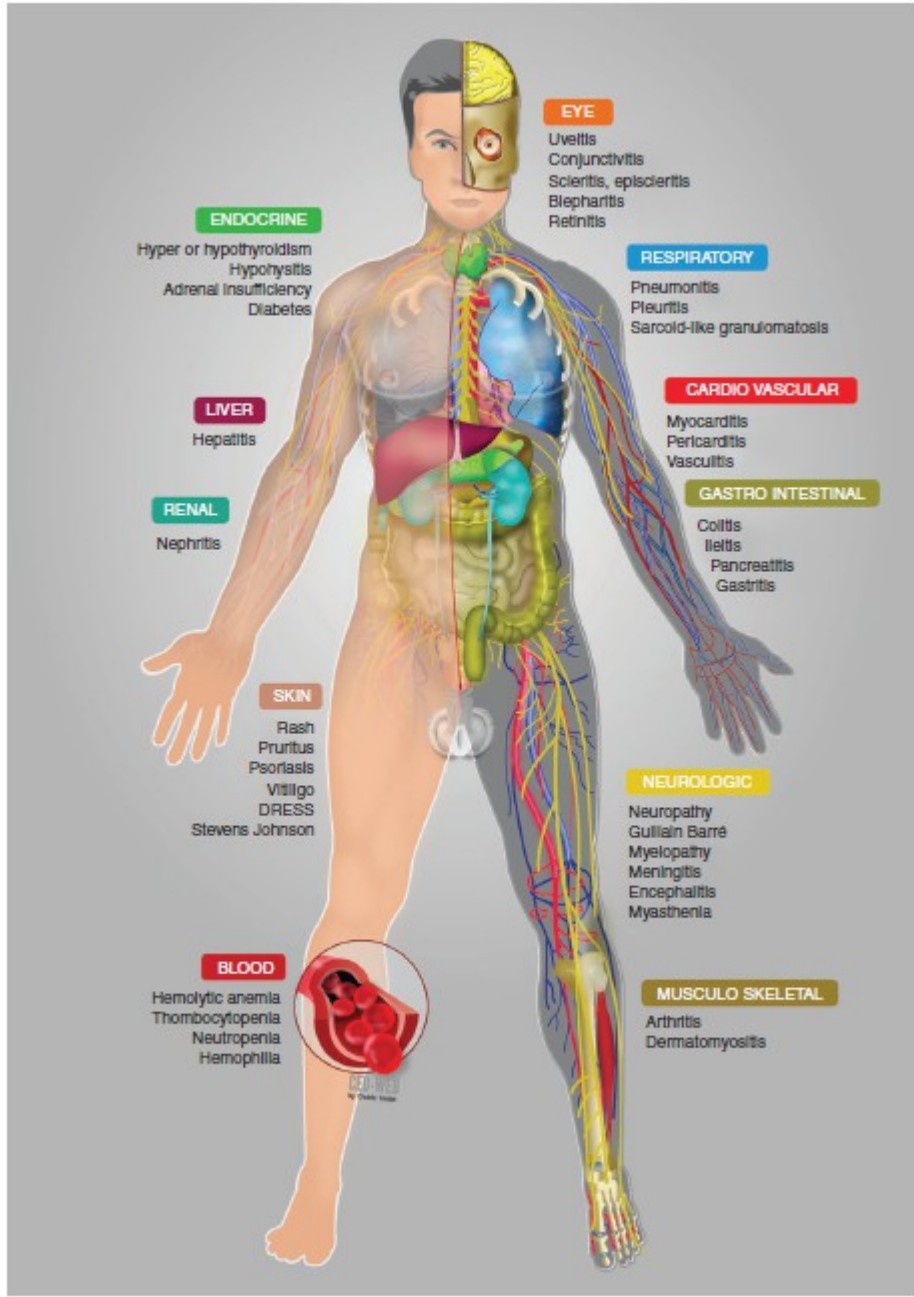
• SSP (Objectif primaire en intention de traitement)



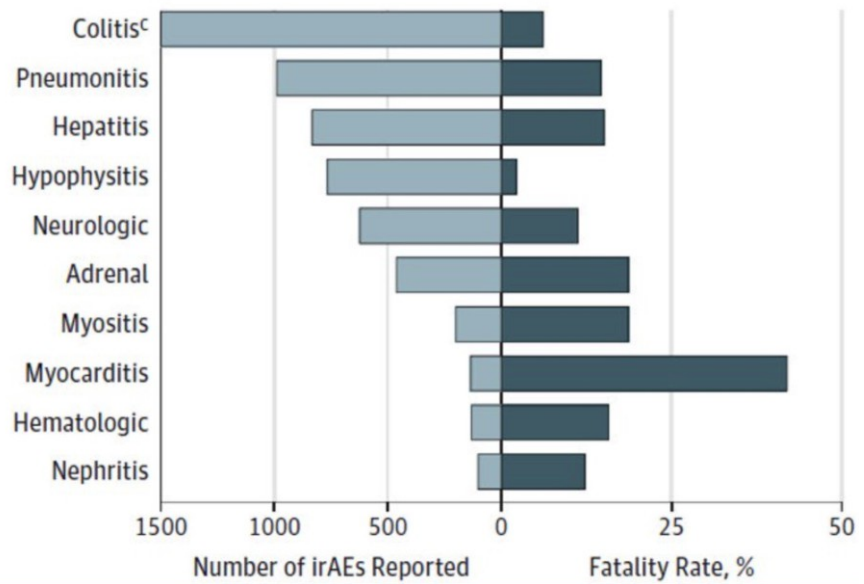
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0



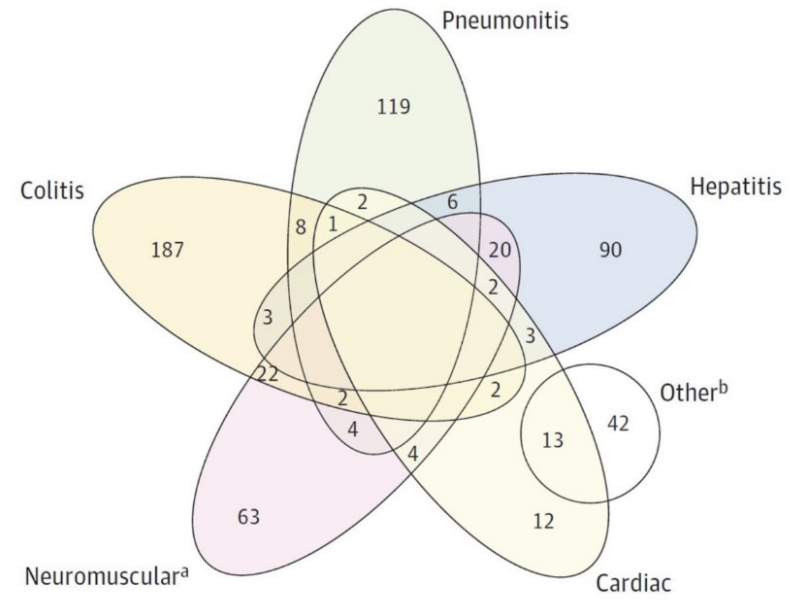


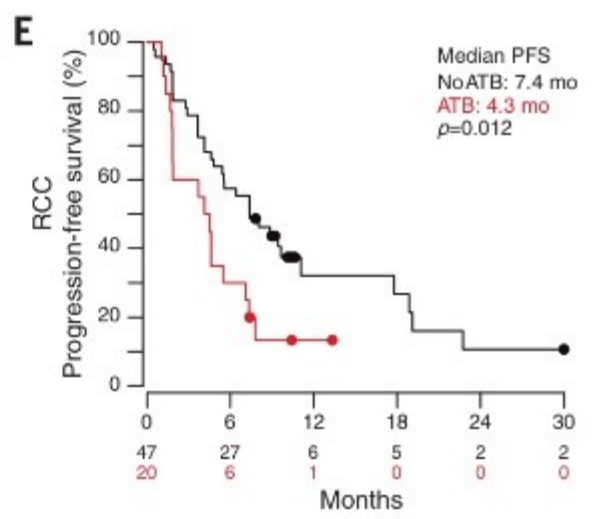
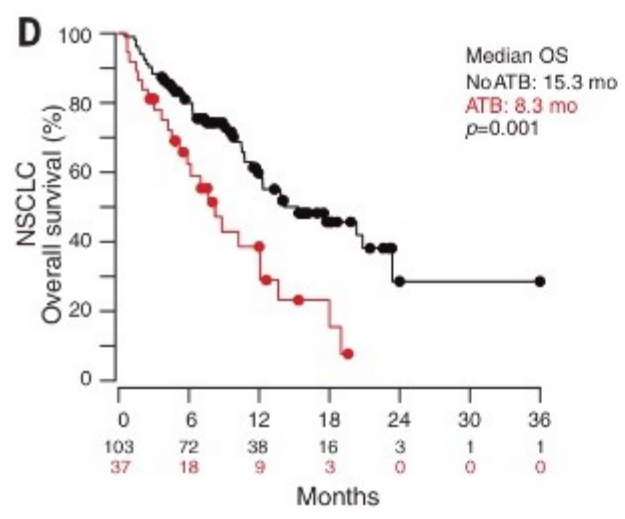
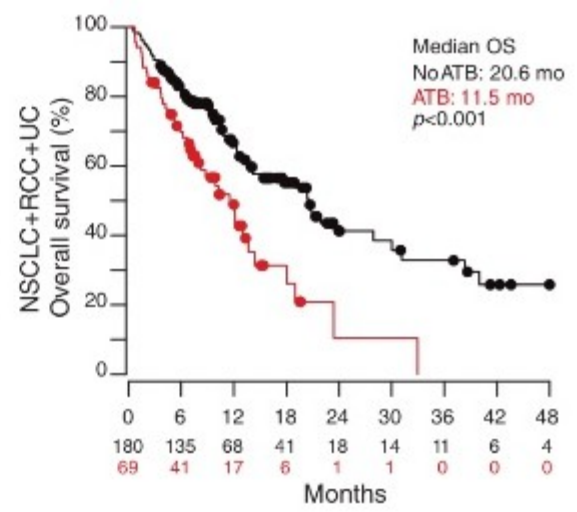
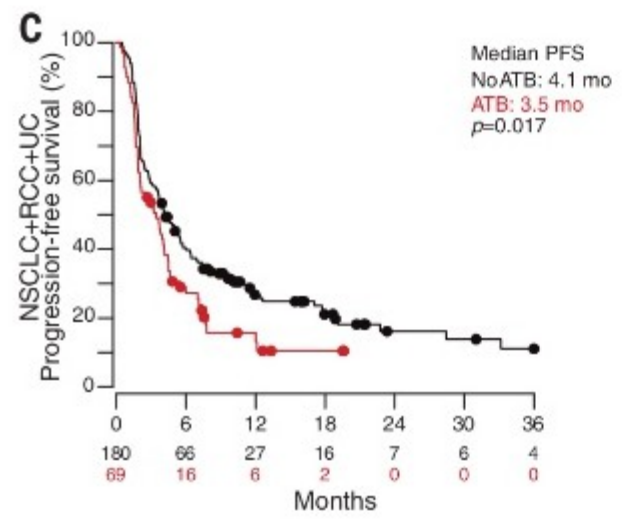


C Cases and fatality rates



A Co-occurring fatal irAEs





Mr D..., 64 ans, ADK métastatique poumons, crane

Début prise en charge, octobre 2013

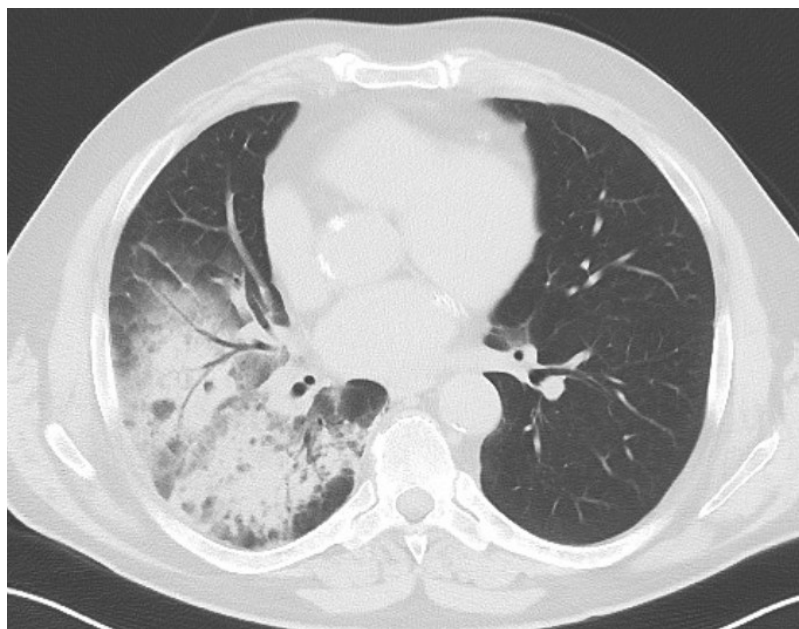
NIVOLUMAB L4 décembre 2015

Septembre 2018 ...

Mr B..., 64 ans, ADK métastatique osseux

Octobre 2017

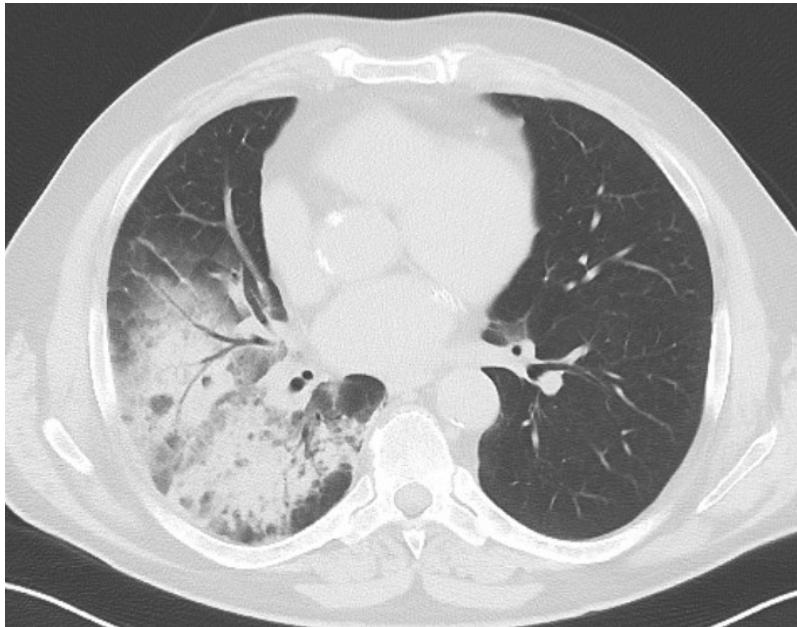
Après 7 injections nivolumab



Mr B..., 64 ans, ADK métastatique osseux

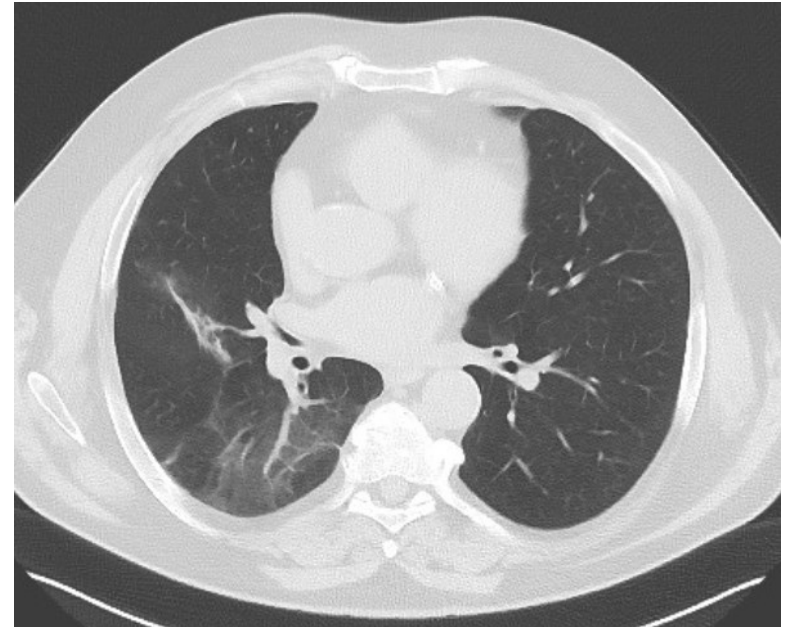
Octobre 2017

Après 7 injections nivolumab



Janvier 2018

Après 3 mois de corticoïdes



Mr B..., 64 ans, ADK métastatique osseux

Février 2018

Après 1 mois arrêt corticoïdes



Mr B..., 64 ans, ADK métastatique osseux

Février 2018

Après 1 mois arrêt corticoïdes



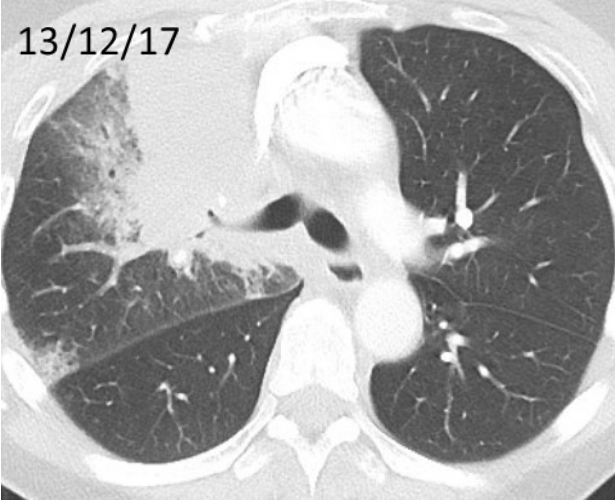
Février 2018

Après 4 jours CS 2 mg/Kg

**Réponse complète au PET**

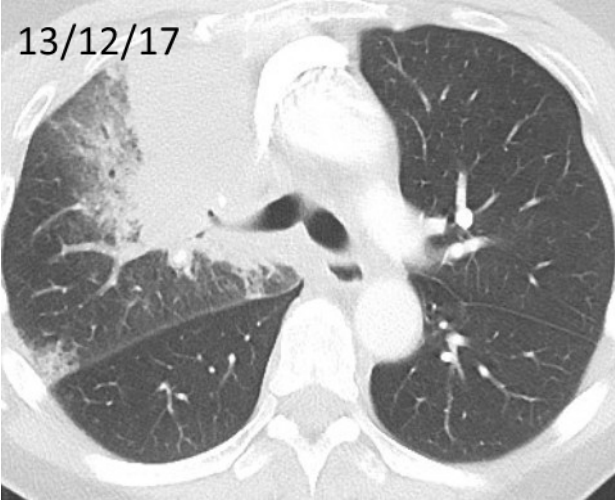
Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18



Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

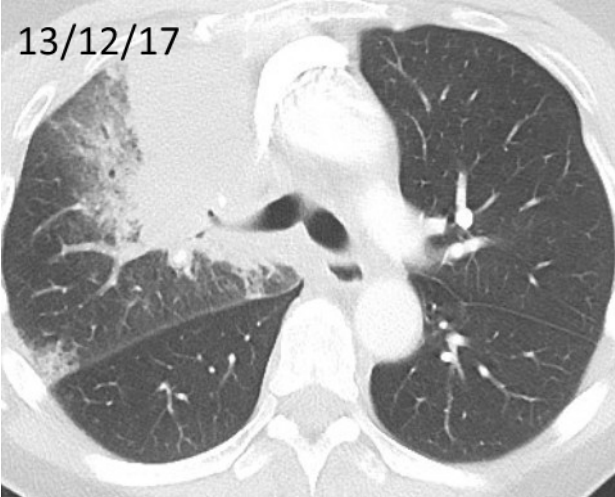
PEMBRO C1 08/01/18



Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18

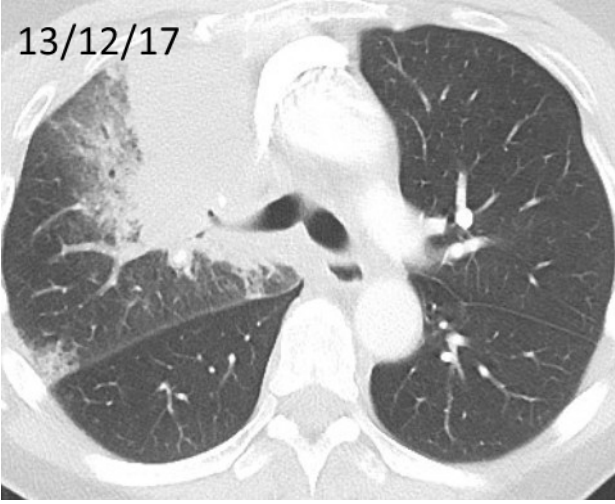
C2 29/01/18



Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18

C2 29/01/18

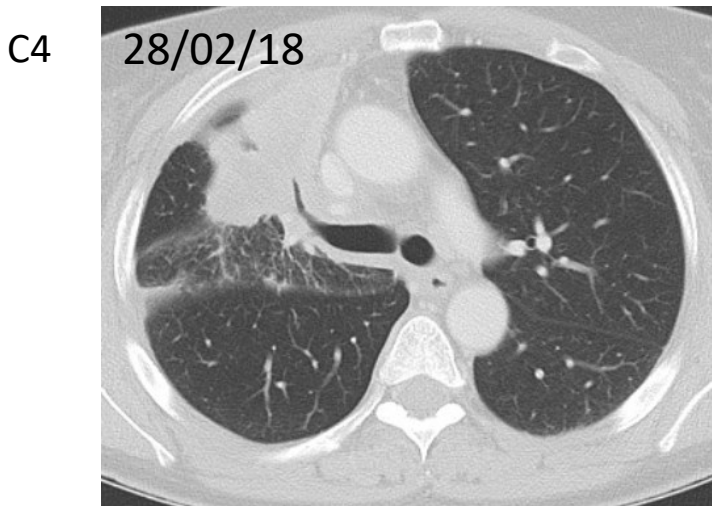
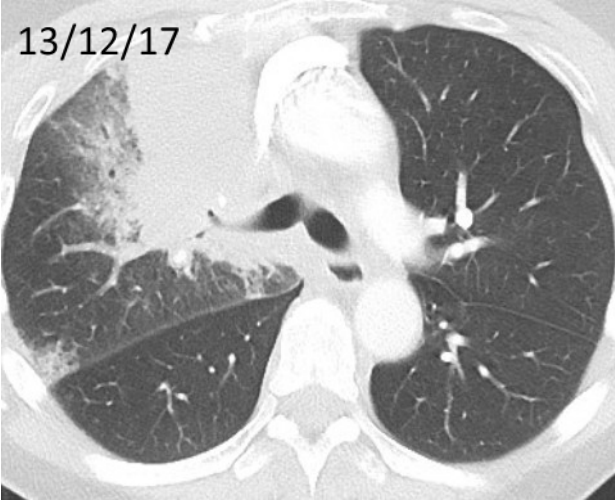


C4

Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18

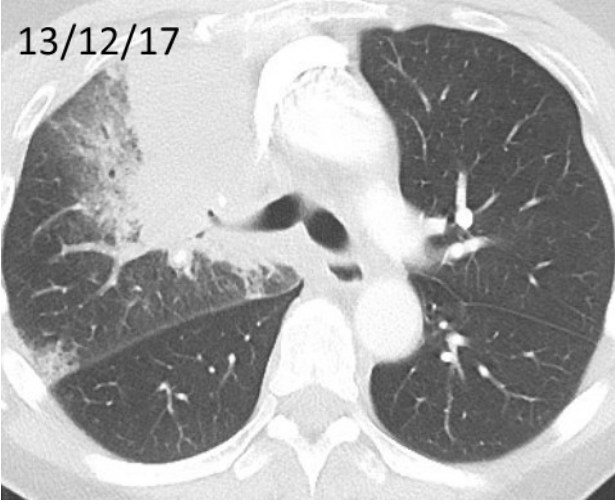
C2 29/01/18



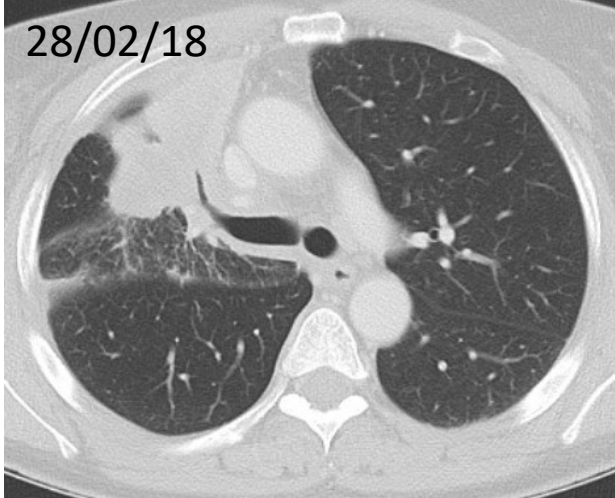
Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18

C2 29/01/18



C4

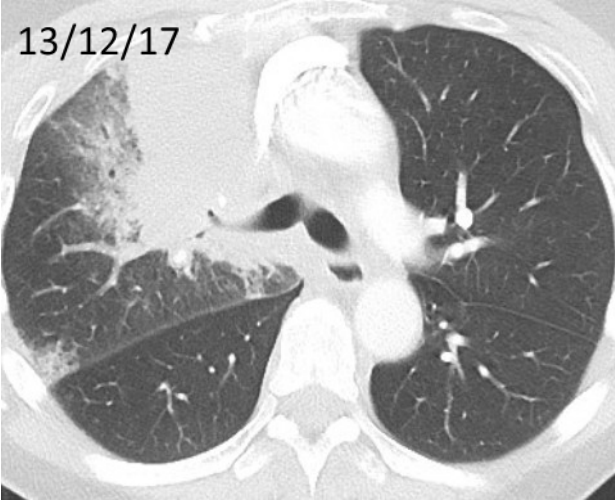


C8

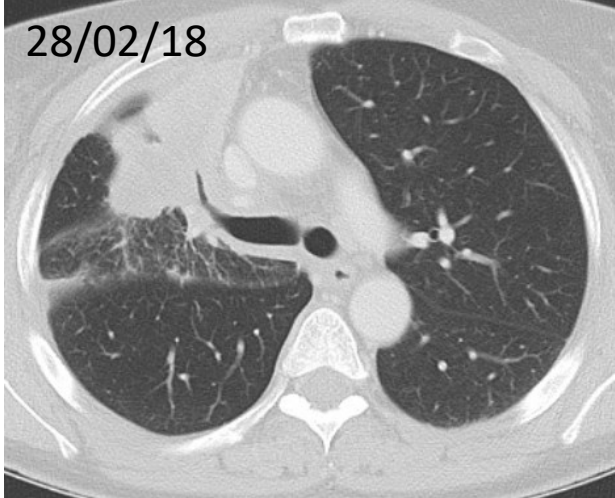
Mme D., 57 ans, ADK métastatique osseux, surrénales PDL1 60%

PEMBRO C1 08/01/18

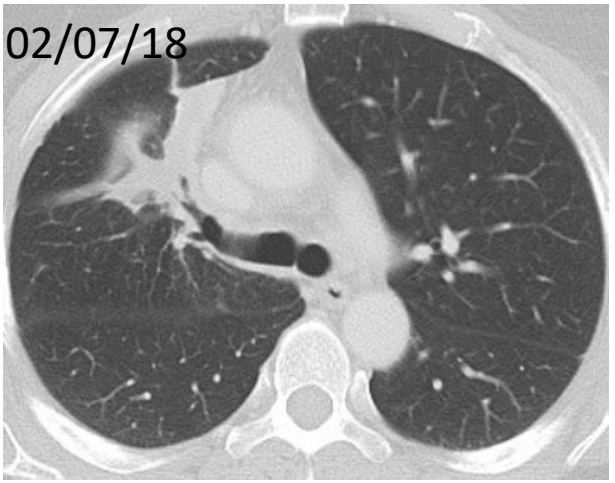
C2 29/01/18



C4



C8



CONCLUSION

1. Progrès indiscutables & nouveaux paradigmes

- Traitements « à la carte »
- Immunothérapie
- Meilleure réponse / plus longtemps
- Meilleure survie / longs survivants
- Meilleure tolérance
- Progrès constants

CONCLUSION

2. Nouveaux effets secondaires

—> prise en charge pluridisciplinaire

3. Interactions médicamenteuses ...

(QT, IPP, CS, ATB.....) conciliation médicamenteuse +++

CONCLUSION

2. Nouveaux effets secondaires

—> prise en charge pluridisciplinaire

3. Interactions médicamenteuses ...

(QT, IPP, CS, ATB.....) conciliation médicamenteuse +++

aldo.renault@ch-pau.fr

06 30 97 77 73

Merci