

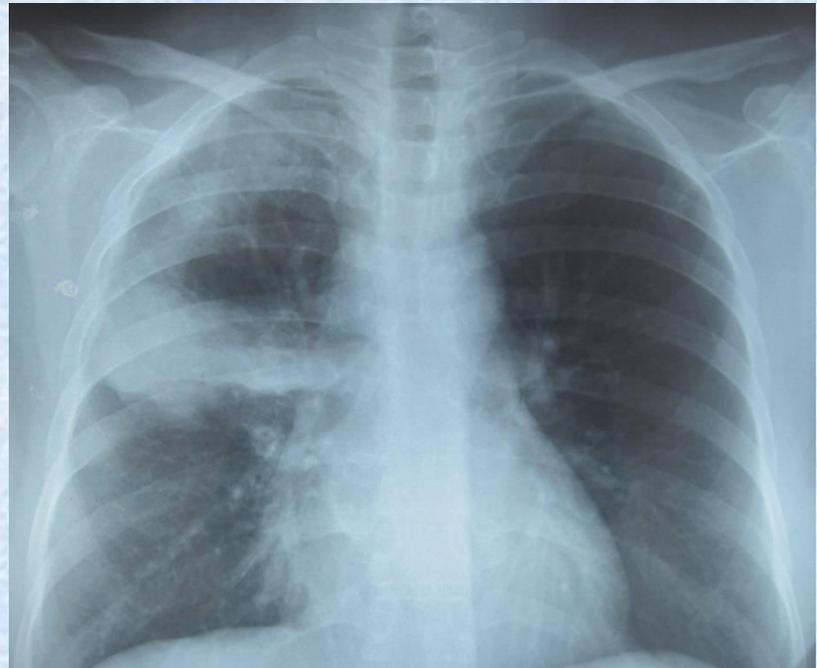
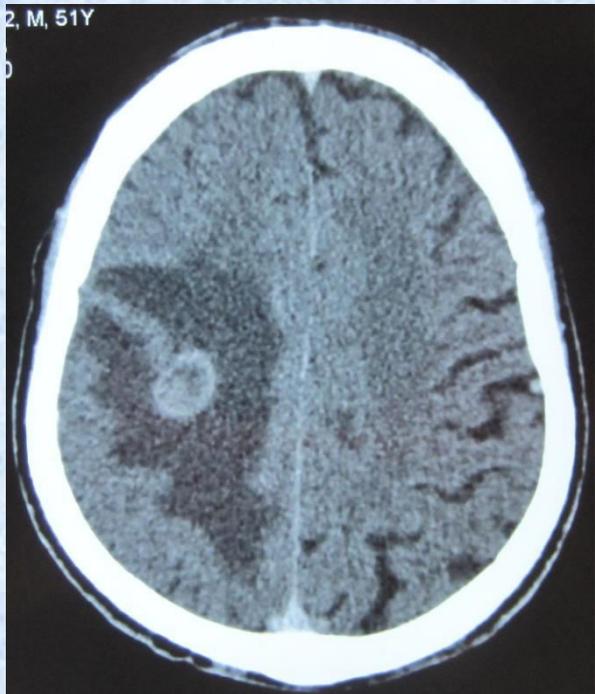
Chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules

Dr Aloulou Samir

Médenine le 13 Juin 2015

Cas clinique

- Mr A.S agé de 55 ans grand tabagique consulte aux urgences pour céphalées évoluant depuis 2 semaines associées à des vomissements
- Diagnostic: cancer bronchique avec métastases cérébrales



Chimiothérapie des CBNPC métastatiques

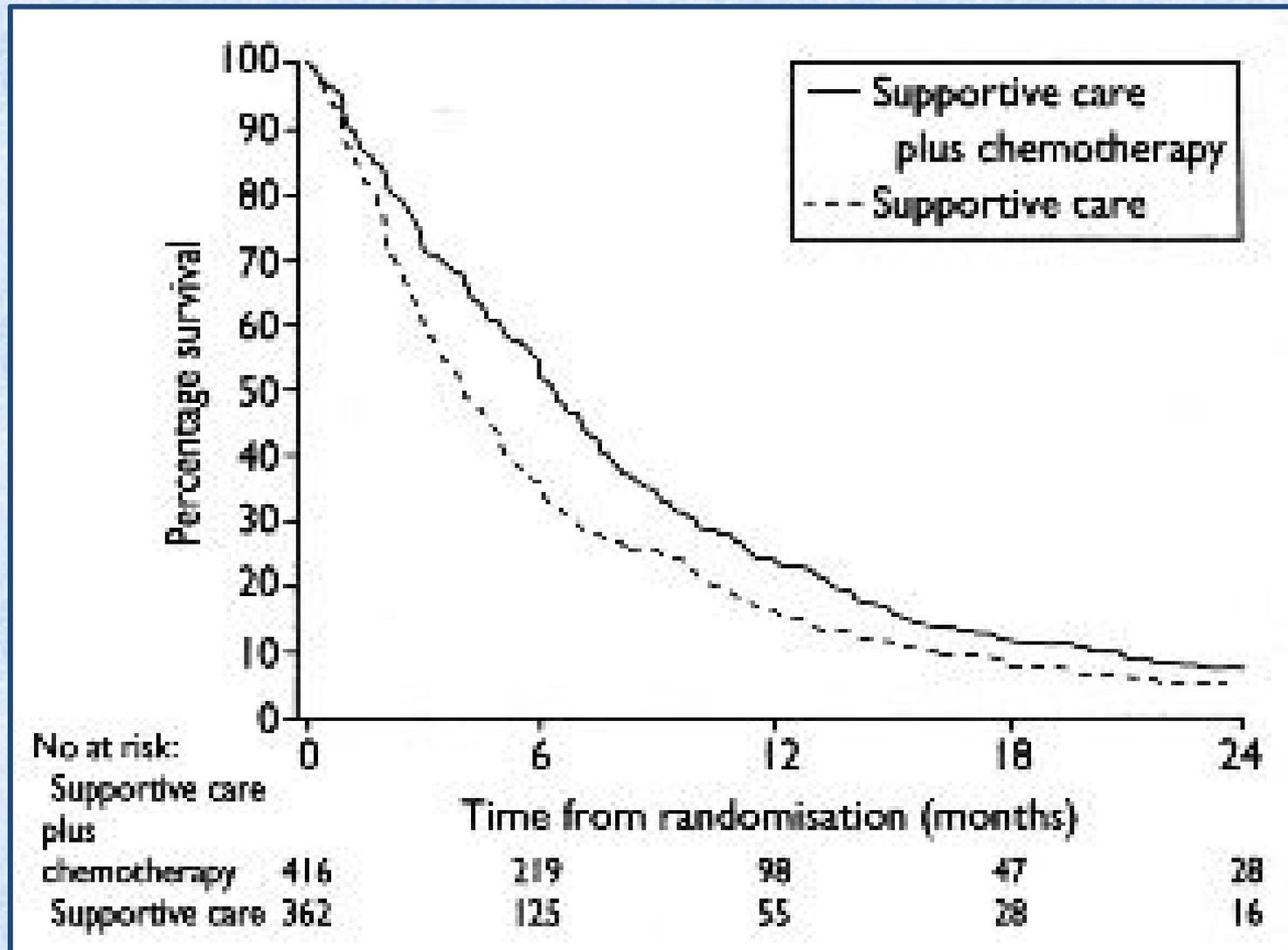
CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

Chimiothérapie versus Soins palliatifs

- Résultats de la méta analyse du Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group dans les stades avancés et métastatiques.

Chimiothérapie/ BSC	HR	p	Bénéfice (médiane de survie)	Bénéfice de survie à 1 an
Alkylants	1,26	0,095	- 1 mois	-6%
Vinca alcaloïdes ou VP16	0,87	0,40	+0,5 mois	+4%
Cisplatine	0,73	<0,0001	+1,5 mois	+10%

Bénéfice chimiothérapie / BSC



CHIMIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE

Rôle du Cisplatine

- Anti mitotique majeur de la CT des CBNPC.
- Activité en mono thérapie faible:11 à 19%
- Action synergique avec de nombreux anti mitotiques spécifiques d'une phase du cycle cellulaire (vinca alcaloïdes, taxanes) ou stabilisateurs de lésions induites par le CDDP.
- Dose: 60-120 mg/m² (80 mg/3 sem-100 mg/4 sem)
- Toxicité limitante +++.

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Chimiothérapie/ Soins palliatifs

- Confirmation de la supériorité de la chimiothérapie par rapport aux soins palliatifs dans le CBNPC de stade III - IV dans les études randomisées

Traitement	Nbre patients	Réponse	Médiane survie	Survie à 1 an	p
MIC	175	31%	6,7 mois	25%	0,03
Soins palliatifs	176	-	4,8 mois	17%	
Chimio CDDP	364	4-42%	7,7 mois	28%	0,0016
Soins palliatifs	365	-	5,7 mois	19%	

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- **Activité des nouvelles drogues en mono thérapie.**

Cytotoxiques 3 ème génération: études randomisées vs soins palliatifs.

	Nbre patients	Taux réponse	Médiane survie	Survie 1an
Paclitaxel	157	16%	6,8 mois*	31%
BSC		-	4,8 mois	28%
Docetaxel	207	13%	6 mois*	25%
BSC		-	5,7 mois	16%
Vinorelbine	191	20%	28 sem*	32%
BSC		-	21 sem	14%
Gemcitabine	300	19%	5,7 mois	25%
BSC		-	5,9 mois	22%

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- Synergie avec le cisplatine

Comparaison CDDP+ cytotoxique de 3 ème génération vs CDDP

Étude	Taux réponse	Survie 1an
CDDP-NAV	26%*	36%*
CDDP	12%	20%
CDDP-GEM	30%*	39%*
CDDP	11%	28%
CDDP-TXT	27,5%*	33%*
CDDP	13,7%	22%
CDDP-PXT	26%*	30%*
CDDP	17%	36%

CHIMIOOTHERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- Synergie avec le cisplatine

Comparaison CDDP+ cytotoxique de 3 ème génération vs cytotoxique de 3ème génération

Traitement	Taux réponse	Médiane survie
NAV	16%	32 sem
NAV- CDDP	43%*	33 sem
DOX	20%	8 mois
DOX-CDDP	36%*	10 mois
PAX	17%	6,7 mois
PAX-CABDP	29%*	8,8 mois*
GEM	11,5%	9 mois
GEM-CABDP	29,6%*	10 mois*
Irinotécan	20,5 %	47,1 sem
Irinotécan-CDDP	43,3%*	51,7 sem

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- Comparaison des bi thérapies modernes aux anciens schémas thérapeutiques de référence

Traitements	Taux réponse	Survie 1 an	Référence
CDDP-NAV	30%*	35%*	Le Chevalier
CDDP-VDN	19%	30%	1994
CDDP-GEM	38%*	33%	Crino
CDDP-M-I	26%	34%	1999
CDDP-GEM	41%*	32%	Cardenal
CDDP-VP16	22%	26%	1999
CABDP-GEM	41%	38%*	Rudd
CDDP-M-I	41%	28%	2002
CDDP-PAX	25%*	39%*	Bonomi
CDDP-VP16	12%	32%	2000

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- Comparaison des bi thérapies modernes entre elles.

	CDDP-PAX	CDDP-GEM	CDDP-DOX	CABDP-PAX
Nbre patients	288	288	289	290
%stade IV	89%	86%	86%	86%
% patients PS=2	6%	5%	6%	5%
Taux réponse	21%	22%	17%	17%
SSP	3,4 mois	4,2 mois*	3,7 mois	3,1 mois
Médiane survie	7,8 mois	8,1 mois	7,4 mois	8,1 mois
Survie 1 an	31%	36%	31%	34%
Survie 2ans	10%	13%	11%	11%
Neutropénie	75%	63%	69%	63%
Neutropénie fébrile	16%	4%*	11%	4%*
Thrombopénie	6%	50%*	3%	10%
Vomissements	24%	35%	21%	8%*
Toxicité rénale	3%	9%*	3%	1%

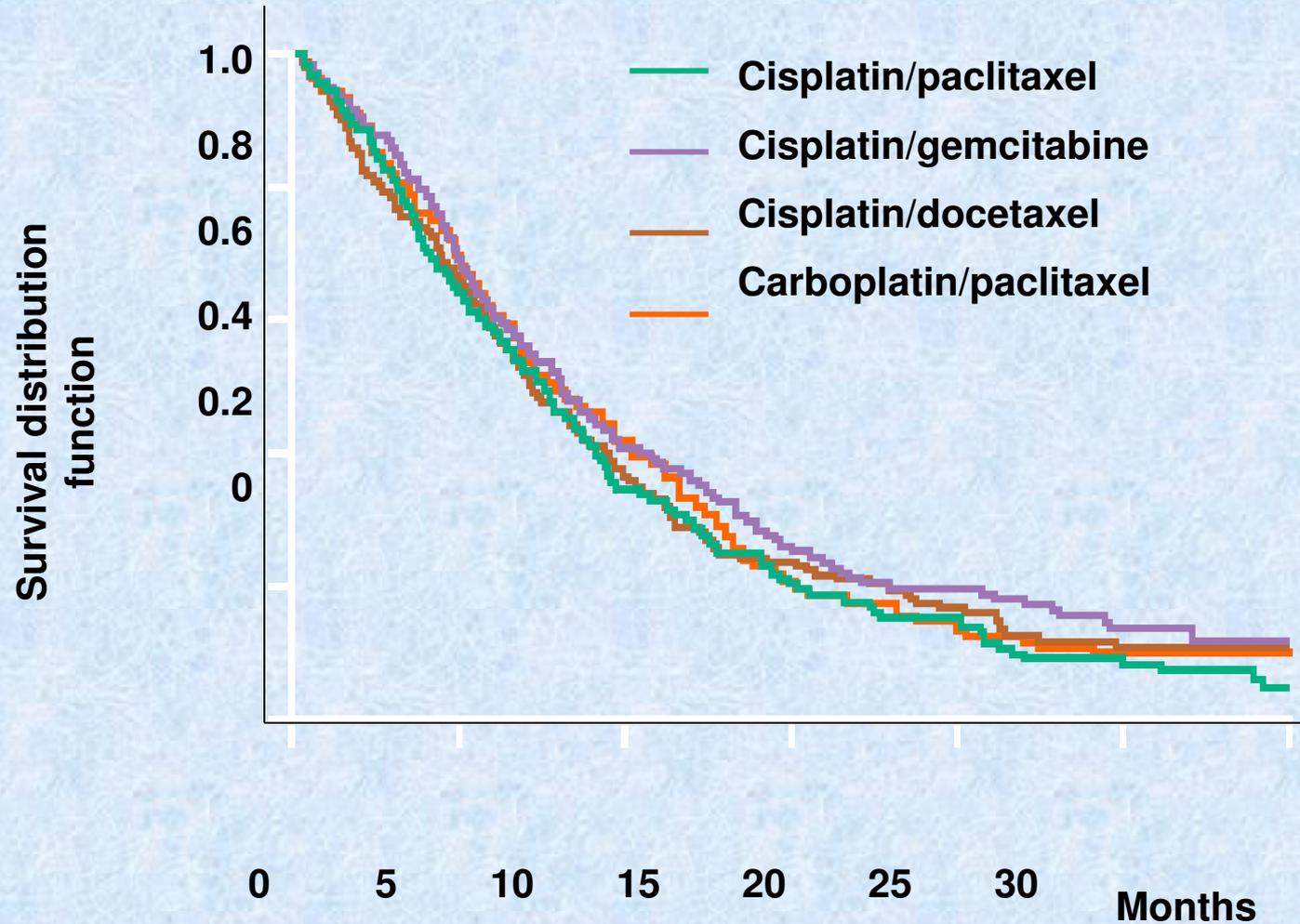
CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

- Comparaison des bi thérapies modernes entre elles.

	Scagliotti 2001		
	CDDP-GEM	CDDP-NAV	CABDP-PAX
Nbre patients	205	201	201
%stade IV	81%	78%	76%
% patients PS=2	5%	8%	9%
Taux réponse	30%	30%	32%
Médiane survie	9,8 mois	9,5 mois	9,9 mois
Survie 1 an	37%	37%	43%
Neutropénie3-4	16%	44%	34%*
Neutropénie fébrile	0,5%	3%	1%*
Thrombopénie	16%	0%	3%
Neuropathie>1	4%	7%	30%*

Comparaison des bithérapies



CHIMIOOTHERAPIE CONVENTIONNELLE

Choix du sel de platine

Avantages CABDP/CDDP:

- Moins de toxicité: auditives, neurologiques, rénale
- Plus de toxicité hématologique
- Pas de nécessité de réhydratation
- CABDP: survie <10% à celle obtenue avec CDDP

Traitement	Taux réponse	Médiane survie	Référence
CDDP-VP16	27%	NS	Klastersky
CABDP-VP16	16%		1990
CDDP-PAX	21%	31% (1 an)	Schiller
CABDP-PAX	17%	34% (1 an)	2002
CDDP-DOX	32%	46% (1 an)	Rodriguez
CABDP-DOX	25%	41%	2001
CDDP-GEM	48%	8,1 mois	Novakova
CABDP-GEM	47%	8,1 mois	2002

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

Cytotoxiques de 3 ème génération

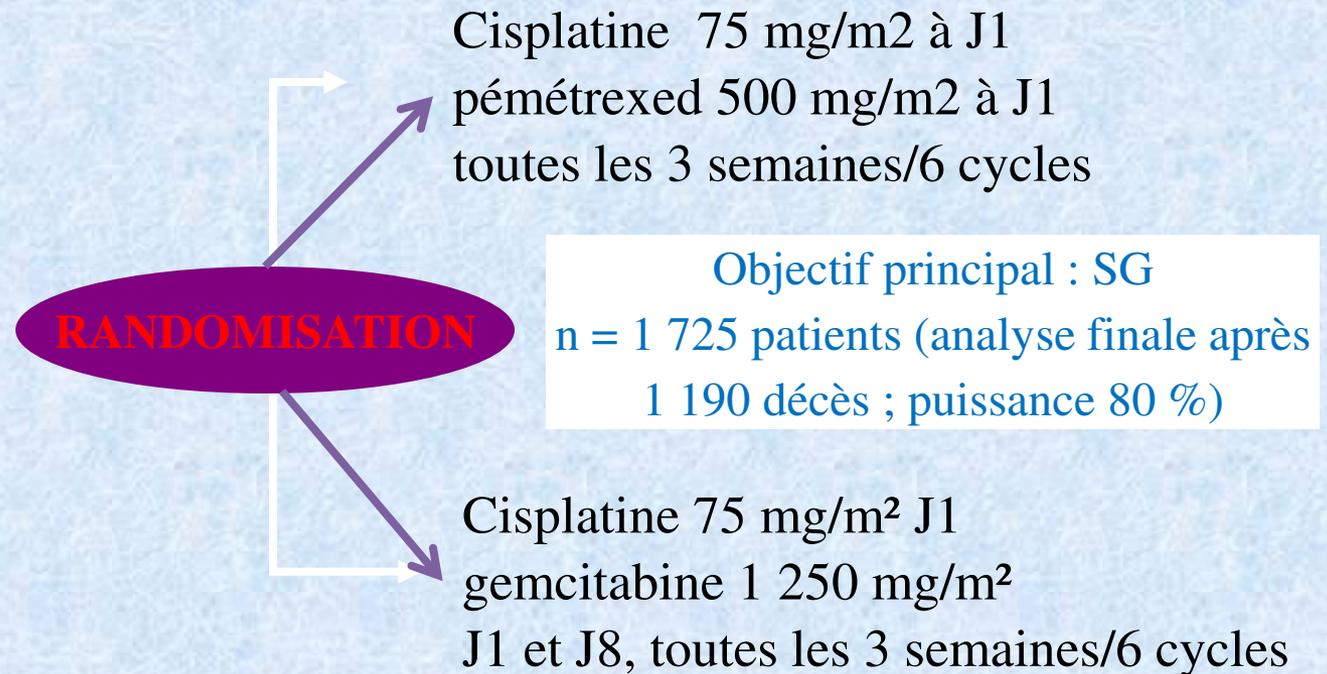
Place des associations triples:

- Association à un sel de platine de 2 autres cytostatiques actifs : taxanes+ gemcitabine
vinorelbine+ gemcitabine

Pas de bénéfices . /. aux doublets

Augmentation nette des toxicités

Étude de phase III : cisplatine-pémétréxed versus cisplatine-gemcitabine dans les CBNPC avancés

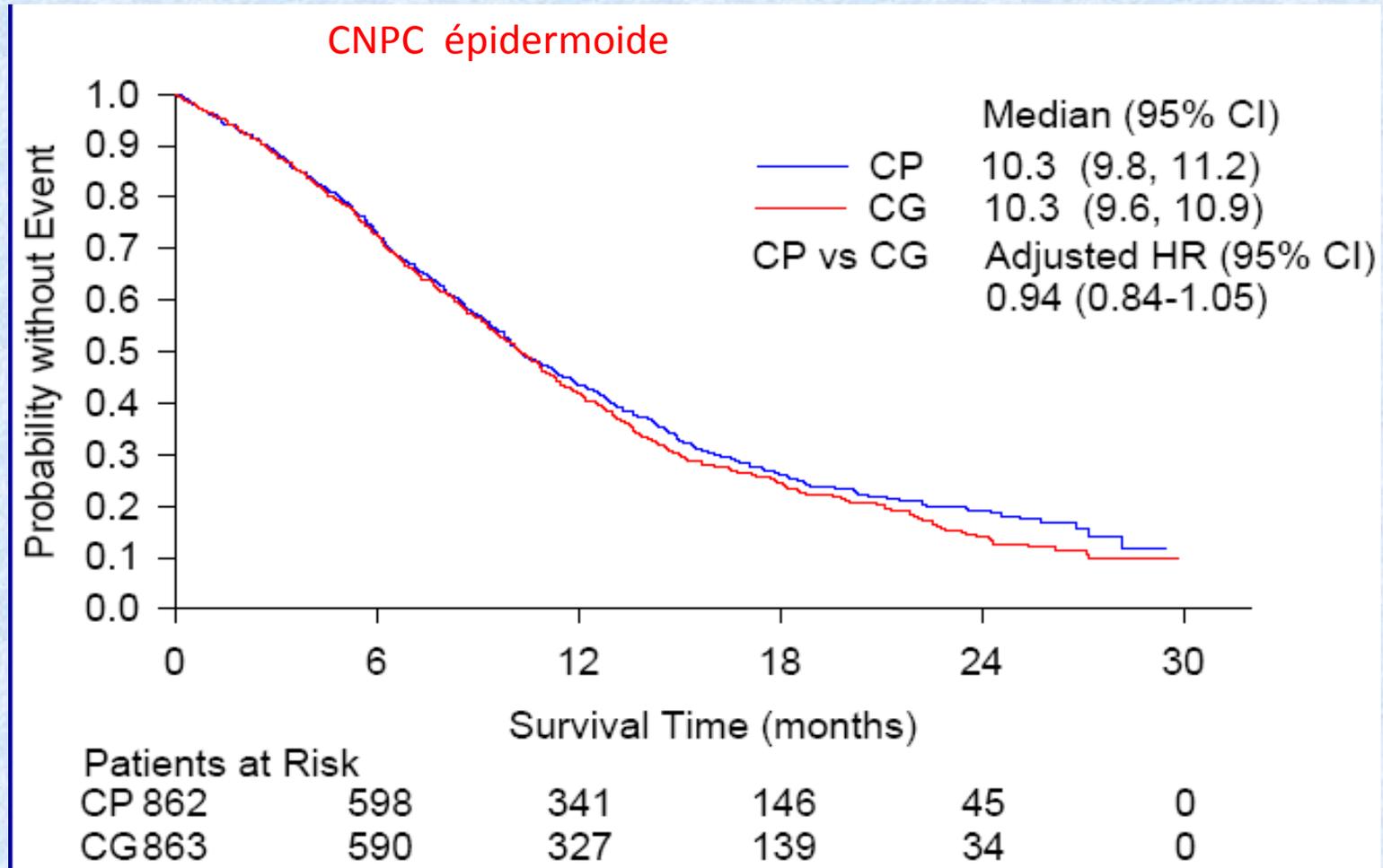


Vitamine B12, acide folique, dexaméthasone administrés dans les deux groupes
Étude de non-infériorité avec critère principal : la survie globale

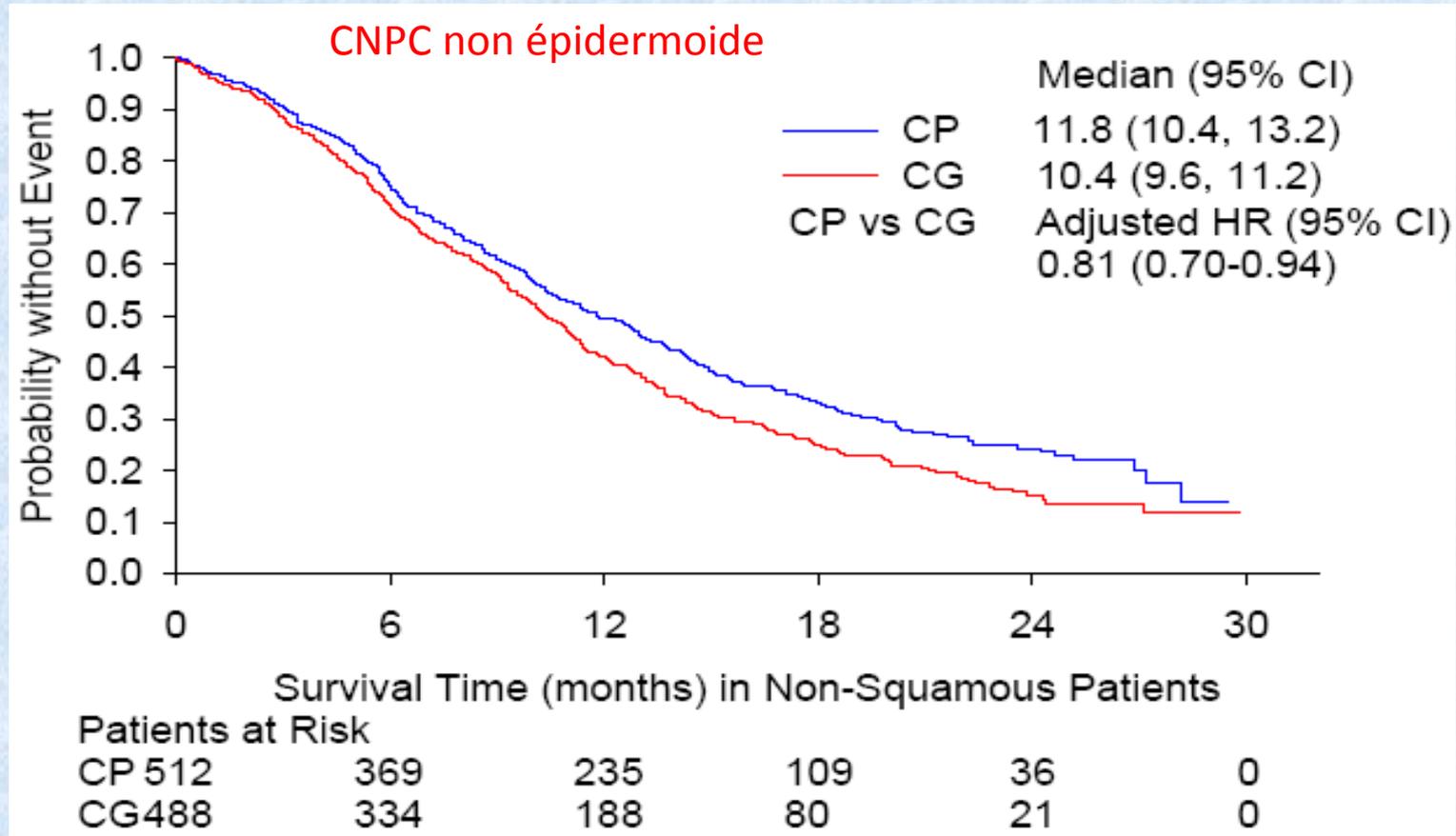
Chimiothérapie histoguidée

Toxicities	Cis/Pem N=839	Cis/Gem N=830	P-value
Neutropenia	127 (15.1%)	222 (26.7%)	< 0.001
Anemia	47 (5.6%)	82 (9.9%)	0.001
Thrombocytopenia	34 (4.1%)	105 (12.7%)	< 0.001
Leukocytes	40 (4.8%)	63 (7.6%)	0.019
Febrile neutropenia	11 (1.3%)	31 (3.7%)	0.002
Alopecia (any grade)	100 (11.9%)	178 (21.4%)	< 0.001
Nausea	60 (7.2%)	32 (3.9%)	0.004
Vomiting	51 (6.1%)	51 (6.1%)	1.000
Fatigue	56 (6.7%)	41 (4.9%)	0.143
Dehydration (any grade)	30 (3.6%)	17 (2.0%)	0.075

Chimiothérapie histoguidée



Chimiothérapie histoguidée



Scagliotti GV et al, J Clin Oncol 2008

Étude de phase III : cisplatine-pémétréxed versus cisplatine-gemcitabine dans les CBNPC avancés

- Chimiothérapie individualisée sur l'histologie
 - Doublet cisplatine-gemcitabine meilleur dans les tumeurs épidermoïdes (médiane de survie de 10,8 mois versus 9,4 mois, pourcentage de RO de 36,7 % versus 26,9 %)
 - Avantage en termes de survie de Pemetrexed cisplatine dans le groupe adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules
- Profil de tolérance très favorable de pemetrexed-cisplatine

CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE

DUREE DE LA CHIMIOThERAPIE

- Résultats des principaux essais randomisés sur la durée de la chimiothérapie:

Essai	Chimiothérapie	Cycles	Résultats
Socinski (2004)	CABDP-PAX	3 vs 6	négatif
Andersen (2003)	CABDP-NAV	4 vs 6	négatif
Park (2005)	CDDP-PAX +DOX-GEM	4 vs 6	négatif
Barata (2005)	CABDP-GEM	4 vs 6	négatif

ASSOCIATIONS SANS PLATINE

- Nouvelles drogues (NAV, DOX, GEM) :> BSC
- Nouvelles drogues (NAV, DOX, GEM) :20% taux de réponse
- Survie à 1 an **moins bonne qu'avec sels de platine**
- Toxicité plus importante avec sels de platine
- Navelbine-Gemzar
- Paclitaxel-Gemzar
- Doxorubicine-Gemzar

TRAITEMENT DES SUJETS AGES

Chimiothérapie à base de platine du sujet âgé:

- Quel sujet âgé? EG+++.
- Possible (tenir compte des comorbidités)
- Même résultats que chez le sujet plus jeune
- Arrêt pour toxicité plus fréquent

- Monothérapie :Vinorelbine (per os); Gem; Taxanes

- Bithérapies: CABDP-PAX++
GEM-NAV: Pas de DS

Prise en charge du CBNPC du sujet âgé

Stades métastatiques

Recommandations EORTC/ SIOG

- Monothérapie par une molécule de 3 ème génération: **Nav /Gem /Dox** en 1^{ère} ligne
- Carbo Paclitaxel hebdomadaire+++
- Pour les sujets > 80 ans: peu de données disponibles

Le contexte + RCP

Prise en charge du CBNPC du sujet âgé

Stades métastatiques

Chimiothérapie de 2 ème ligne

Recommandations EORTC/ SIOG

- Sur la base d'études rétrospectives, l'âge seul ne doit pas être une contre indication à une 2 ème ligne
- Pemetrexed / Erlotinib: meilleur profil de toxicités
- Tenir compte de la survie attendue, bénéfice, comorbidités, choix du patient

APPROCHE DECISIONNELLE

Critères de choix du traitement de 1 ère ligne

- Préservation de la qualité de vie directement reliée à la toxicité des schémas thérapeutiques .
- Contrôle optimal de symptômes liés à la maladie grâce à l'efficacité du traitement
- **Type histologique**
- **Compliance** satisfaisante au traitement
- Coût acceptable

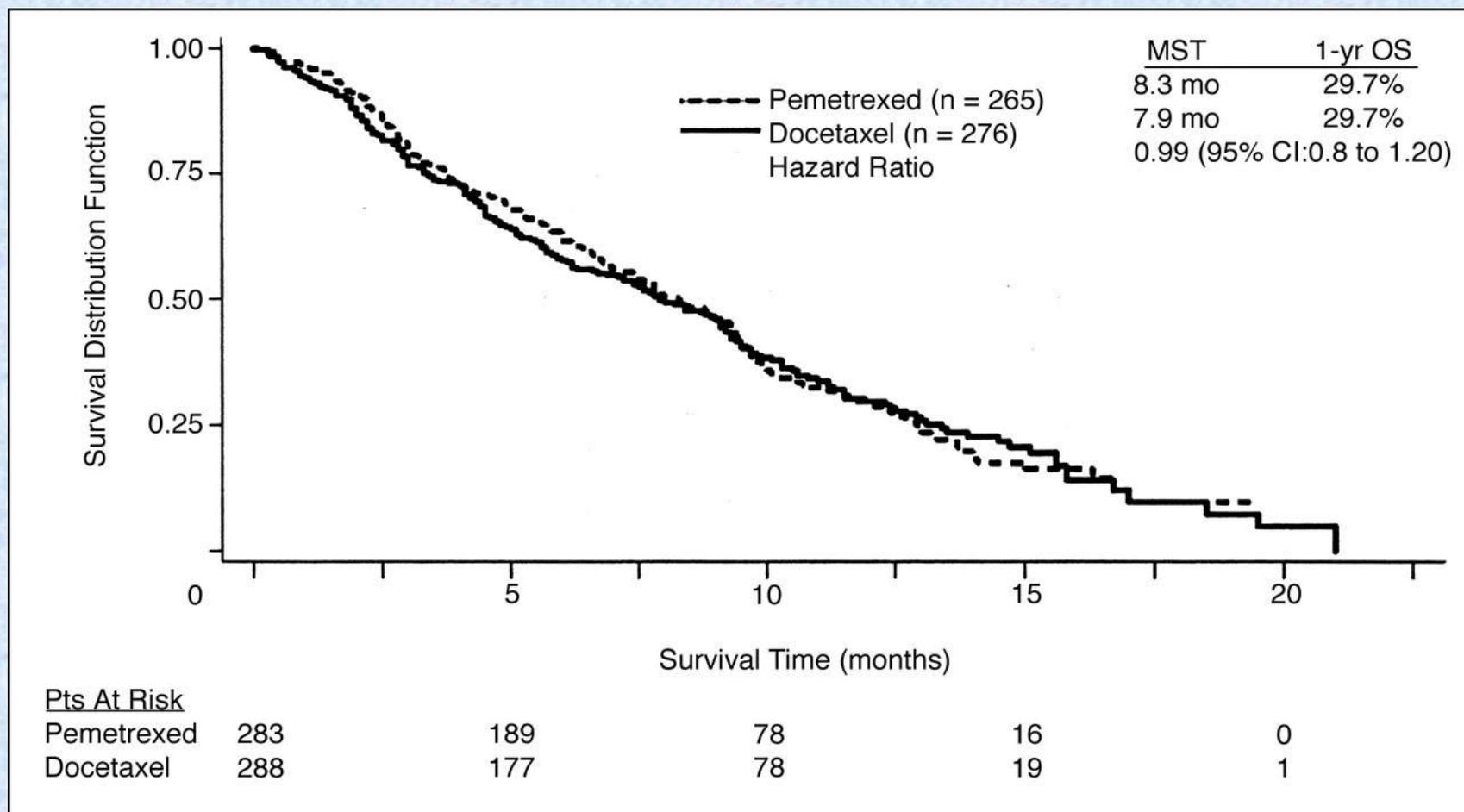
Profil de tolérance prévisible

Modalité d'administration

Perspective d'un traitement de 2 ème ligne

CHIMIOOTHERAPIE DE 2 EME LIGNE

Pemetrexed vs docétaxel en 2^{ème} ligne



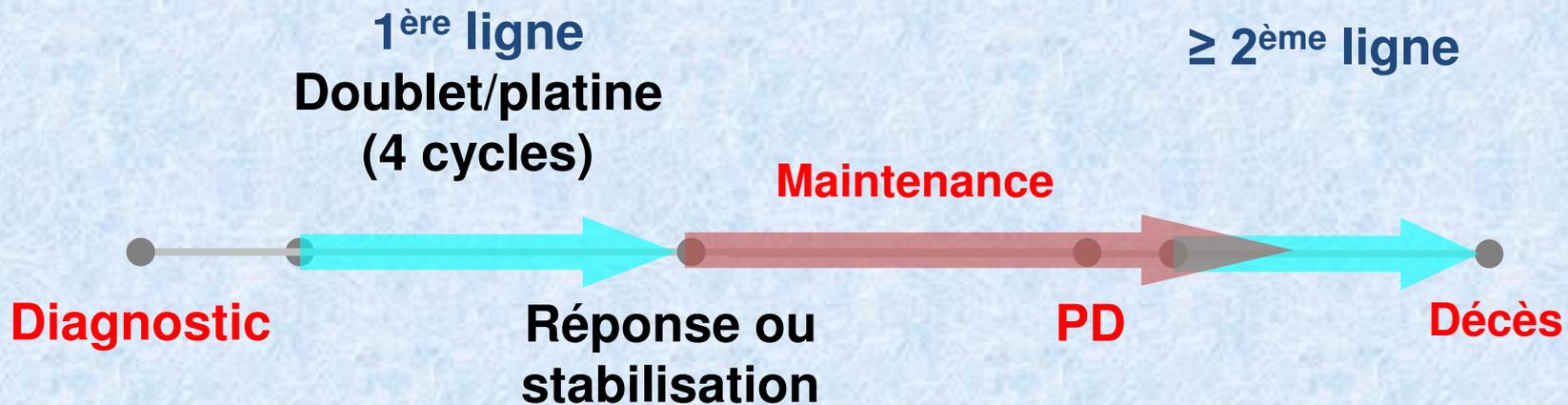
CHIMIOOTHERAPIE DE 2 EME LIGNE

AUTRES:

- Paclitaxel
- Irinotécan
- Gemcitabine
- *Thérapies ciblées (inhibiteurs des tyrosine-kinase)*

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES:

Maintenance



Maintenance = poursuite d'un traitement en l'absence de progression de la maladie après obtention de la réponse maximale

Stratégie de maintenance en 2010

- 50% des patients progressent dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement
- de 20 à 30% des patients n'accèdent pas à la seconde ligne
- La stratégie de maintenance a démontré un bénéfice sur la durée de contrôle de la maladie et en survie, sans toxicité rédhibitoire, ni altération de la qualité de vie
- Deux molécules ont reçu une AMM en maintenance (EMEA) :
 - **pemetrexed** pour les carcinomes non-épidermoïdes si la CT d'induction ne comporte pas le pemetrexed et la vinorelbine
 - **erlotinib** pour les patients stabilisés par le traitement d'induction
- Patients bénéficiant le plus de cette stratégie ?

D'après Pérol M 2010

Chimiothérapie adjuvante des CBNPC

CBNPC localisés

- * chirurgie: traitement de référence
- * résultats décevants : rechutes fréquentes locales et métastatiques
- * survies globales (SG) à 5 ans faibles et fonction du stade
 - stade IA: 70-80%
 - stade IB: 45-65%
 - stade IIA: 40-55%
 - stade IIB: 30-45%
 - stade IIIA: 5-25%

Interet de la chimiothérapie adjuvante

Adjuvant Therapy in Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer

Giorgio V. Scagliotti, MD and Silvia Novello, MD

Address

Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, S. Luigi Hospital, Thoracic Oncology Unit, Regione Gonzole, 10, 10043 Orbassano (Torino), Italy.
E-mail: giorgio.scagliotti@unito.it

Current Oncology Reports 2003, 5:318-325
Current Science Inc. ISSN 1523-3790
Copyright © 2003 by Current Science Inc.

Less than 20% to 25% of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) present with stage I or II disease and are best treated by surgical resection. Long-term survival in early NSCLC remains poor. The 5-year survival rate of patients who undergo complete surgical resection is only 40% to 50%. The majority of relapses after surgery are distant metastases; the risk of a local recurrence after complete resection is less than 10%. Postoperative treatments, including chemotherapy, radiotherapy, or both modalities together, have been evaluated widely, but unfortunately none of these treatments have demonstrated any significant impact on survival. Data regarding large-scale adjuvant chemotherapy trials that were closed for accrual almost 4 to 5 years ago will be fully available before the end of the year. It is hoped that a specific meta-analysis will be performed on the basis of these data.

pulmonary resection, usually in combination with other treatment modalities.

The use of systemic therapy in completely resected NSCLC is reasonably justified by follow-up studies showing the predominance of distant failure over local recurrence after radical resection and based on evidence of early microdissemination of the disease at the time of surgery. Long-term survival in NSCLC after surgical resection is related to disease stage, but even in stage IA, one third of patients will relapse and die of their disease within 5 years [4]. The majority of these relapses are distant metastases; the risk of a local recurrence after complete resection is less than 10%. The brain is the most common site of metastatic recurrence, followed closely by bone, ipsilateral and contralateral lung, liver, and adrenals. More than 80% of recurrence occurs within 2 years after radical surgery.

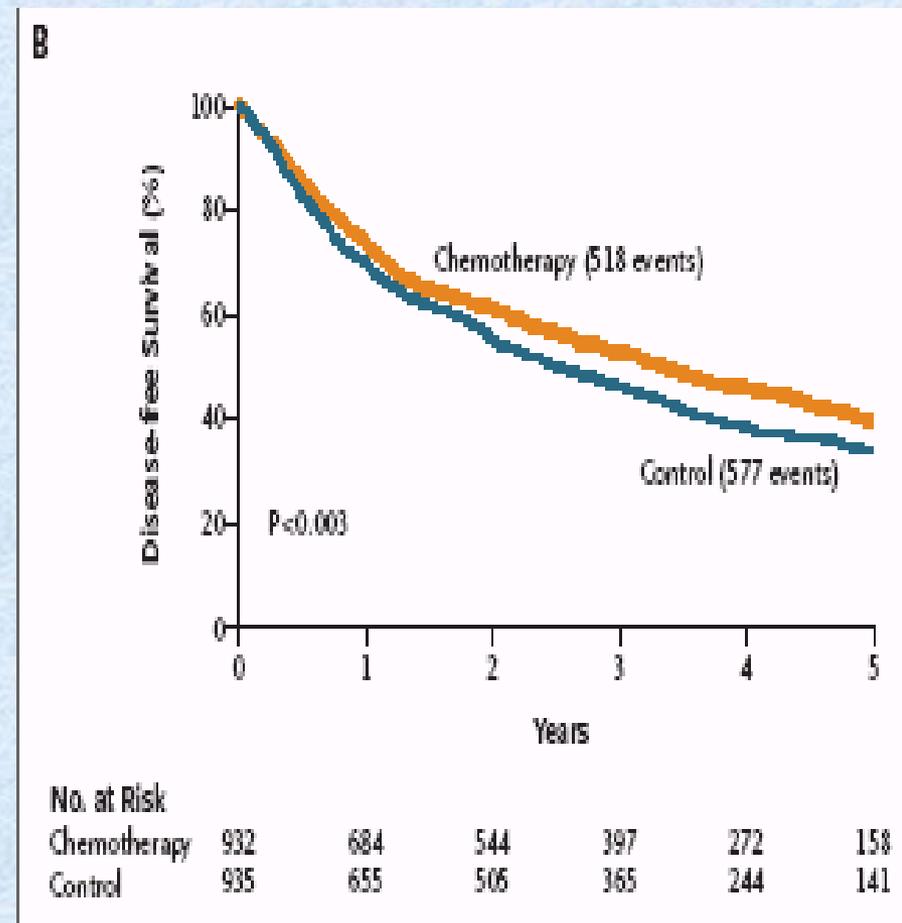
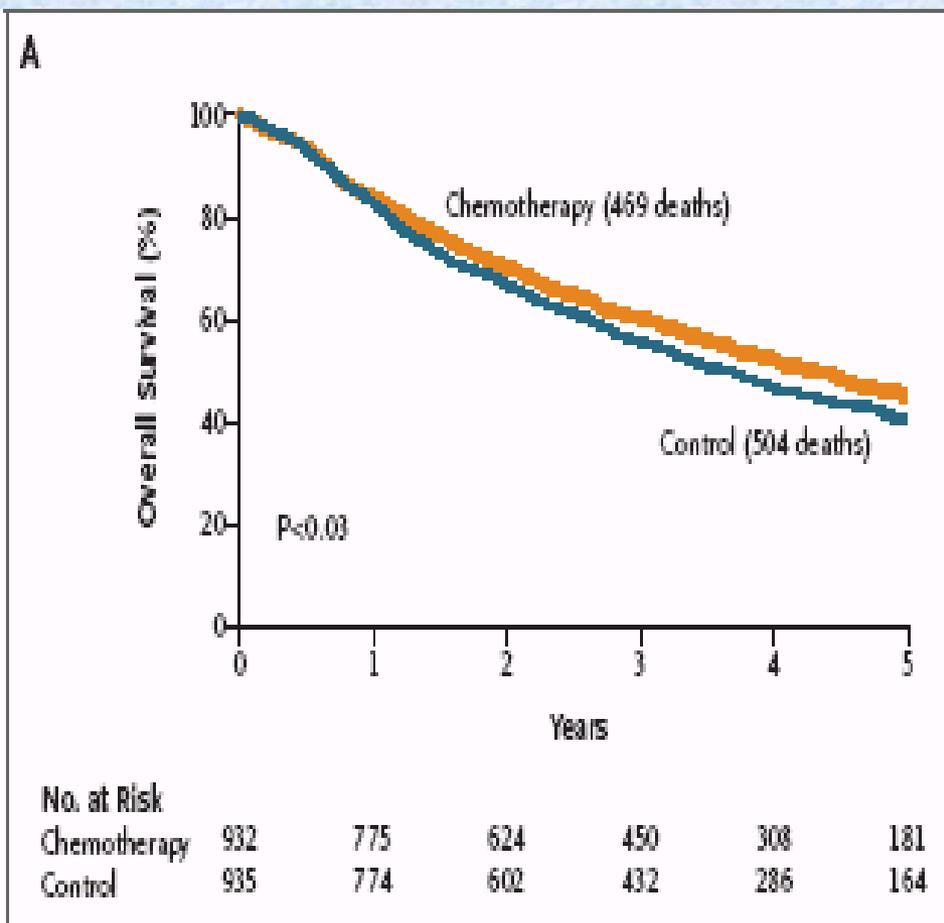
The rate of recurrence for patients with stage II disease is higher than in stage I; more than 50% of resected stage II patients can be expected to relapse and, again, most recurrences are distant. The pattern of recurrence may differ by histology with more local recurrences seen for patients with squamous cell carcinoma and more distant metastases in patients with adenocarcinoma (Table 1) [5-8].

Positron emission tomography (PET) has been proposed as a part of the pretreatment diagnostic workup for

Métaanalyse du NSCLC CG 1995: Bénéfice de la chimiothérapie à base de cisplatine: ↓ 13% du risque de décès

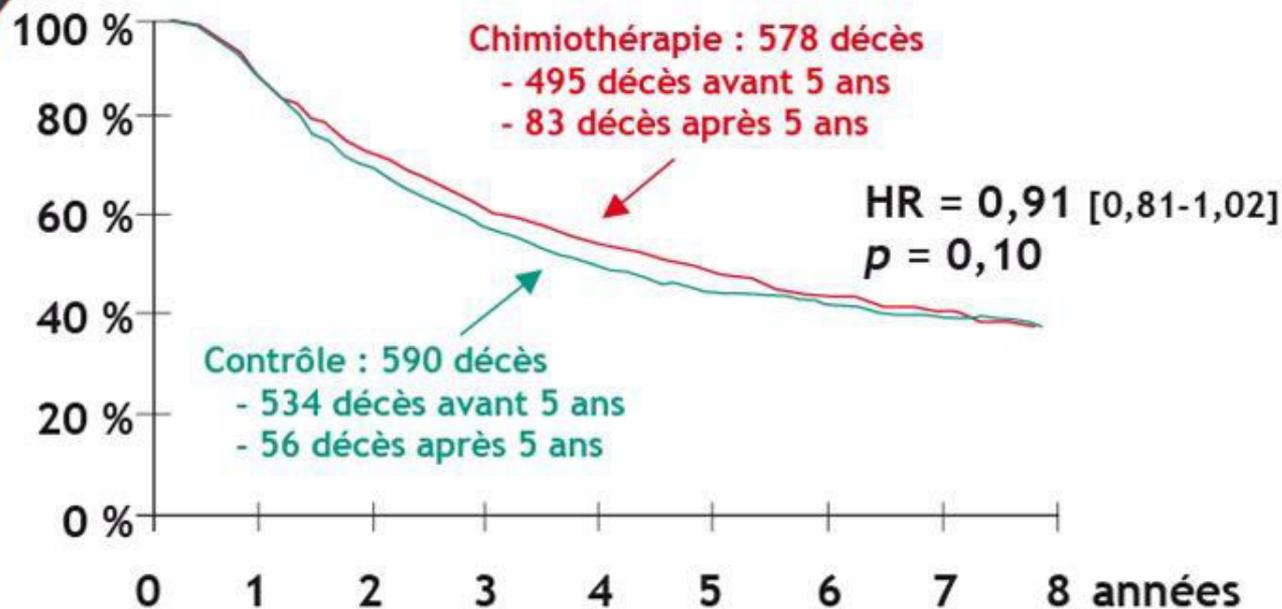
Bénéfice de survie de 5% à 5 ans. P= 0,08

Étude IALT (Le Chevallier et al, ASCO 2003)



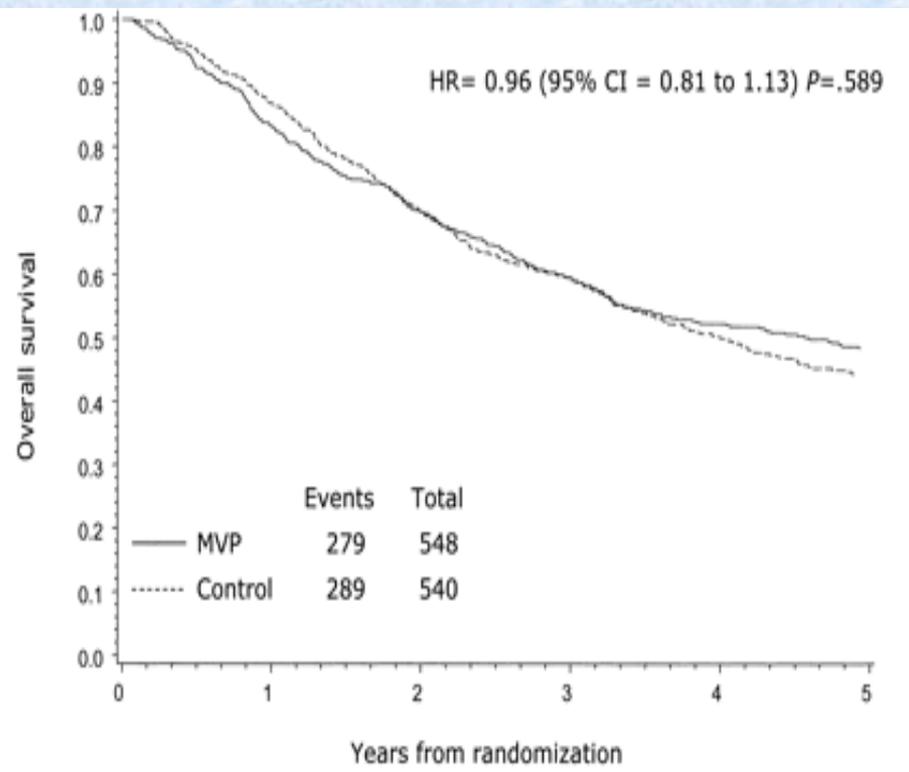
Résultats à long terme : essai IALT

Survie globale



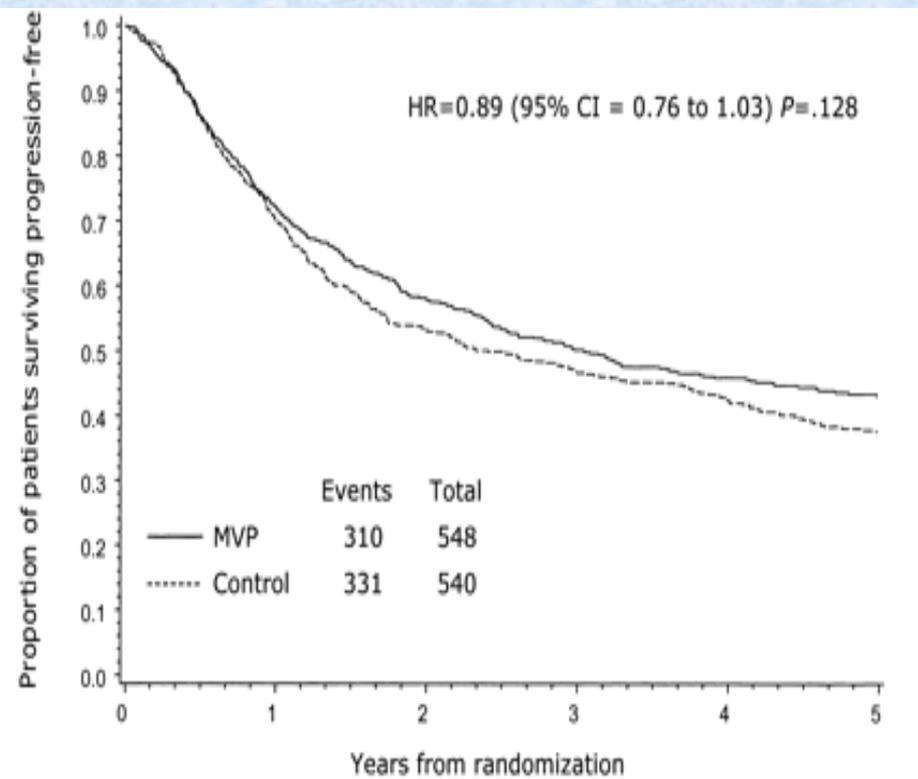
—	935	775	619	520	447	372	282	208	125
—	932	780	650	550	487	399	300	208	133

Étude ALPI (Scagliotti et al; *J Nat C Inst* 2003)



Patients at risk (Events)

	0	1	2	3	4	5
MVP	548 (90)	442 (70)	362 (53)	299 (35)	231 (15)	154 (16)
Control	540 (69)	454 (88)	358 (54)	294 (44)	222 (24)	152 (10)



Patients at risk (Events)

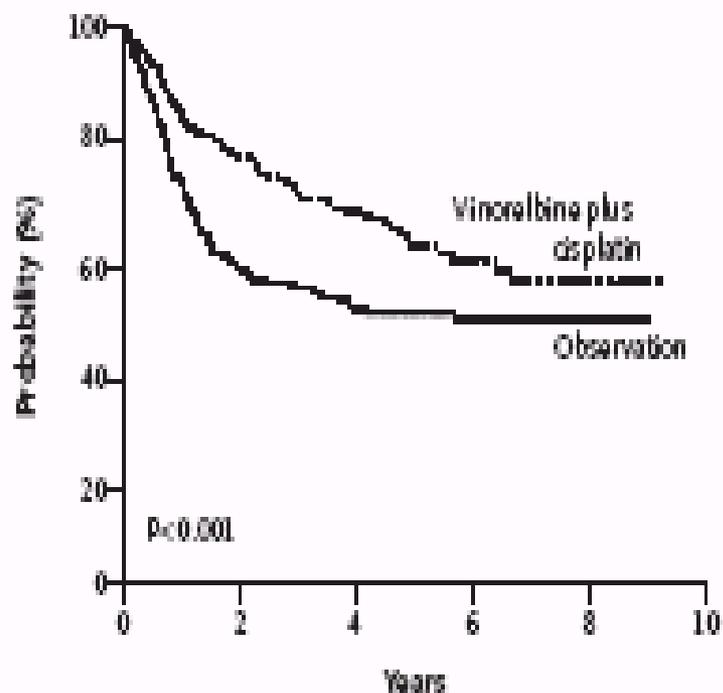
	0	1	2	3	4	5
MVP	548 (150)	385 (75)	302 (40)	255 (21)	207 (11)	139 (13)
Control	540 (160)	368 (87)	276 (34)	236 (20)	190 (20)	135 (10)

CT adjuvante des CBNPC

Auteurs	Nombre de patients	Traitement	SG à 5 ans	P
Winton ; <i>N Eng J Med 2005 (étude NCIC JBR10)</i>	482 Stade IB-II	Chirurgie Chirurgie+4 NVB-CDDP	54% 69%	0,03
Douillard ; <i>Lancet Oncol 2006 (étude ANITA)</i>	840 Stade IB-III	Chirurgie Chirurgie+4 NVB-CDDP	45% 53,6%	0,017
Pignon; <i>ASCO 2006 (méta-analyse LACE)</i>	4584 Stade IB-III	Chirurgie Chirurgie+CT (CDDP)	43,5% 48,8%	0,004
Strauss et al; <i>ASCO 2004 (étude CALGB 9633)</i>	344 Stade IB	Chirurgie Chirurgie+ 4 Taxol-CBDA	59% 71% à 4 ans	0,01
Strauss et al; <i>ASCO 2006 (étude CALGB 9633)</i>	344 Stade IB	Chirurgie Chirurgie+ 4 Taxol-CBDA	57% 60%	0,1

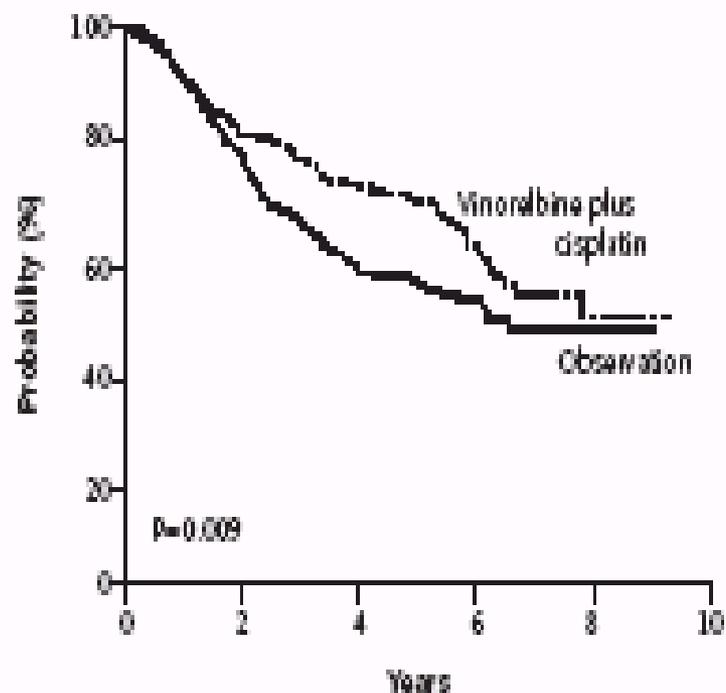
Winton et al; *N Eng J Med* 2005 (étude NCIC JBR10)

A Recurrence-free Survival, All Patients



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Observation	240	131	78	37	10	0
Vinorelbine plus cisplatin	242	174	101	41	9	0

B Overall Survival, All Patients



No. at Risk	0	2	4	6	8	10
Observation	240	182	94	47	13	0
Vinorelbine plus cisplatin	242	193	121	51	10	0

Etudes randomisées et métaanalyses de chimiothérapie adjuvante CBNPC

Essai	Nb	CT	RR	p	Bénéfice à 5ans %
Méta 95	1394	CIS/	0,87(0,74-1,02)	0,08	5
ALPI	1209	MVP	0,96(0,81-1,13)	0,58	NP
BLT	381	CIS/	1,02(0,77-1,35)	0,90	NP
IALT	1867	CIS/ ...VNR	0,86(0,76-0,98)	0,03	4,1
JBR10	482	CIS/VNR	0,69(0,52-0,91)	0,04	15
CALGB 06	344	CBDAC/TXL	0,80(0,60-1,07)	0,1	NP
ANITA	840	CIS/VNR	0,79(0,66-0,95)	0,01	8,6
Méta 06	4584	CIS	0,89(0,82-0,96)	0,004	4,2

Associations
Radiochimiothérapie

Pourquoi l'association RT-CT

30 % des patients sont des « **localement avancés** ».
60 à 70% décèdent de métastases.

Groupe très hétérogène selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire et le type histologique .

S'assurer que la chirurgie n'est pas possible.

Le traitement a pour but:

- de contrôler la maladie locale
- de contrôler la maladie micrométastatique

La Radiothérapie

a un « impact local »

S'adresse à la tumeur et aux ganglions atteints

Nécessite des **doses importantes** pour être « tumoricide »

Oblige à un « **ciblage** » **précis** car organes à risque de voisinage

Avec une toxicité « modérée » et contrôlable

La Chimiothérapie

À un impact **local et surtout général**.
S'adresse aux **micro-métastases**.

Tout en augmentant l'efficacité locale de la radiothérapie par effet additif des 2 techniques utilisées de façon concomitante.

Peut engendrer des toxicités plus importantes.

principes :

-place du **CISPLATYL > carboplatine)**

-Place de la bithérapie : (**taxane/navelbine/gemzar/alimta)**

Radiochimiothérapie concomitante

On recherche un **effet supra-additif** en utilisant au maximum la synergie des 2 traitements, et la CT doit être employée à dose cytotoxique.

(à l'opposé des cas où la CT est utilisée à des doses non cytotoxiques et à des fins **radio-potentialisatrices** seules)

Risque: toxicité aiguë +++

Radiochimie concomitante vs séquentielle

Risque d'oesophagite aigue augmenté quand ARC
Toxicité pulmonaire idem

Résultats :

-15.1% à 5 ans si ARC

-10.6% si RT +CT séquentielle

***La RT-CT concomitante est le standard de
traitement des CBNPC avancés***

Quel protocole de chimiothérapie

CDDP -VP16

- CDDP 80mg/m²-VP16 50mg/m² J1-J5
- Chimiothérapie pleine dose

CDDP -NAVELBINE

- CDDP 80mg/m² +NAV 15mg/m² J1 , J8
- Oesophagite grade 3-4 élevé

CARBOPLATINE-TAXOL

- CARBO AUC 2+TAXOL 50mg/m² hebdo

Chimiothérapie d'induction

Avantages

Réduction
volume tumoral
avant ARC

CT à pleine dose

Inconvénients

Retard à la mise en place
de l'ARC

Risque d'apparition de
résistances à la RTE
induites par la CT

Risque de diminution des
doses de CT pendant la
RTE

Wishing you a

Peaceful and Blessed Ramadan

©GoodLightscraps.com

رمضان كريم

