

# Concepts thérapeutiques du cancer du poumon

-  
quoi de neuf ?

Prof. Daniel Betticher, MHA  
HFR Hôpital Cantonal Fribourg

## Chirurgie



Evarts A. Graham  
1883-1957

<http://magazine.wustl.edu/Fall03/EvartsGraham.html>

## La 1ère pneumonectomie

- **Le 27 février 1933:**
  - Dr. James Lee Gilmore, un gynécologue de 49 ans de Pittsburg, est hospitalisé pour une pneumonie, puis pour un abcès du lobe supérieur gauche => pneumothorax
- **Bronchoscopie:**
  - Carcinome épidermoïde
- **Le 4 avril 1933:**
  - hospitalisé pour la résection du lobe supérieur gauche

<http://magazine.wustl.edu/Fall03/EvartsGraham.html>

## La 1ère pneumonectomie

- **Après la thoracotomie:**
  - atteinte de la bronche souche = lobectomie insuffisante
  - Graham propose une résection du poumon gauche.

A pneumonectomy has never been performed before in humans, but sucessfully in animals, in fact, he had even done it himself, and he knew of no case of a successfull one-stage removal of the lung in human being.

After a little discussion, Graham decided to perform the total pneumonectomy.

<http://magazine.wustl.edu/Fall03/EvartsGraham.html>

## Succès de la pneumonectomie gauche



Graham E., J. Am Med. Assoc, 101, 1371, 1933

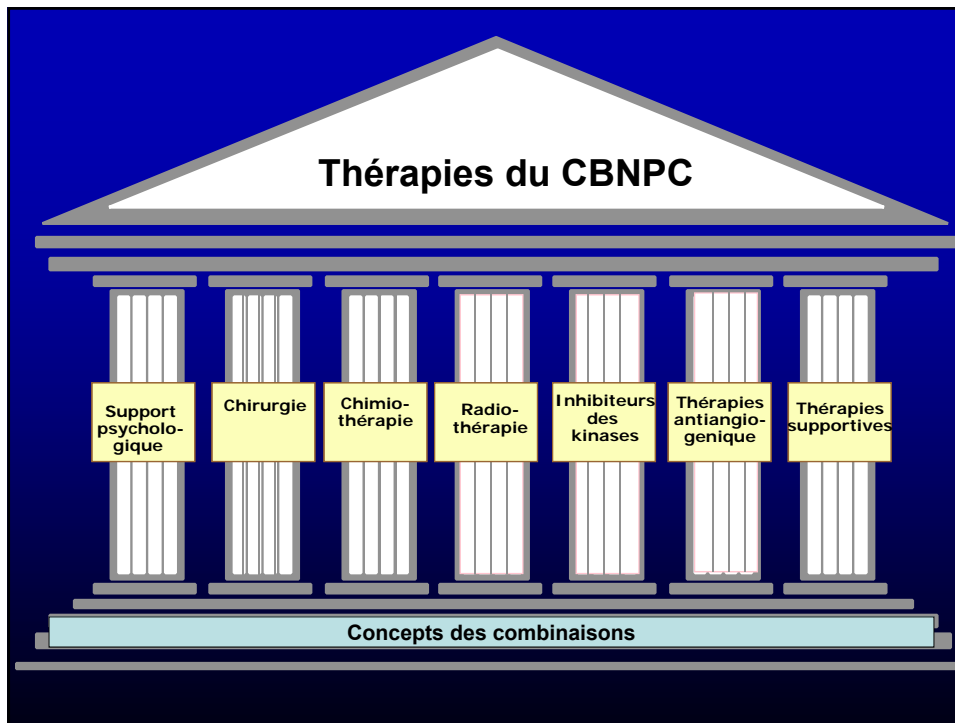
<http://magazine.wustl.edu/Fall03/EvartsGraham.html>

## Chirurgie aujourd'hui

- Thérapie curative principale
- Il faut "couper" pour
  - le diagnostic
  - la guérison (lobectomie, pneumonectomie, lymphadénectomie....)
  - dans les situations palliatives (pleurodèse, résection d'abcès.....)



**R 0 est le premier but**



## Concepts thérapeutiques du CBNPC

– Stade IA: chirurgie

– Stades IB-III A: chirurgie

– Stade IIIB: radiothérapie

– Stade IV: chimiothérapie

- 1ère ligne

- Si gène EGFR sauvage

- Si gène EGFR muté

- 2ème, 3ème, 4ème ... lignes: inhibiteurs des kinases ou chimiothérapie

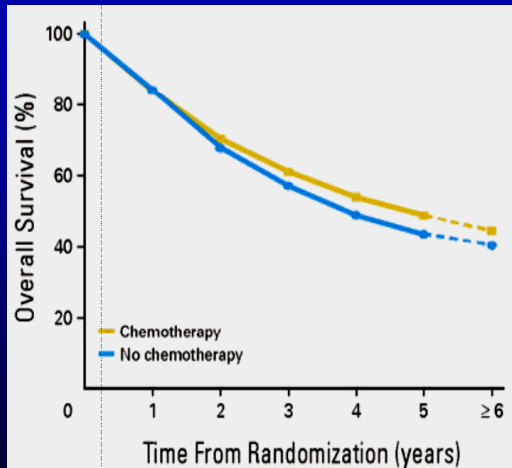
Chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante ?

Résection ?

Thérapies ciblées dans la situation localement avancée ?

Thérapies de maintenance ?

## Méta-analyse de la chimiothérapie adjuvante pour CBNPC réséqué



Data individuels de 4'584 patients de larges essais cliniques: BLT, ALPI, IALT, JBR.10 et ANITA

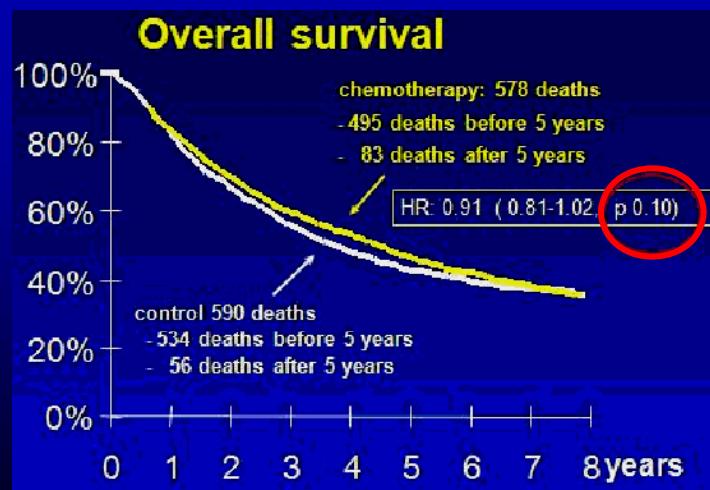
HR = 0.89; 95% CI, 0.82 to 0.96; p = 0.005

Réduction absolue de 11% du risque de décès

Bénéfice absolu de 3.9% et 5.4% à 3 et 5 ans

Pignon JP et al., J. Clin. Oncol. 2008, 26, 3552

## Mais perte du bénéfice: après 7.5 ans d'observation



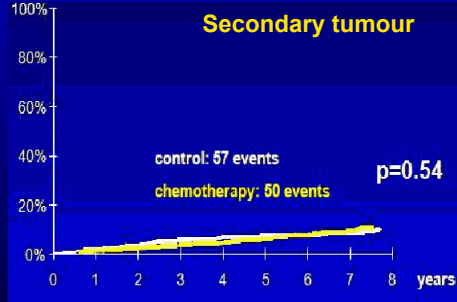
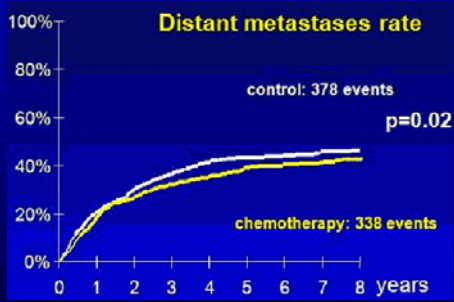
chemotherapy: 578 deaths  
- 495 deaths before 5 years  
- 83 deaths after 5 years

HR: 0.91 (0.81-1.02) p 0.10

control 590 deaths  
- 534 deaths before 5 years  
- 56 deaths after 5 years

Le Chevalier T. et al., JCO 26, PASC0 2008, A 7507

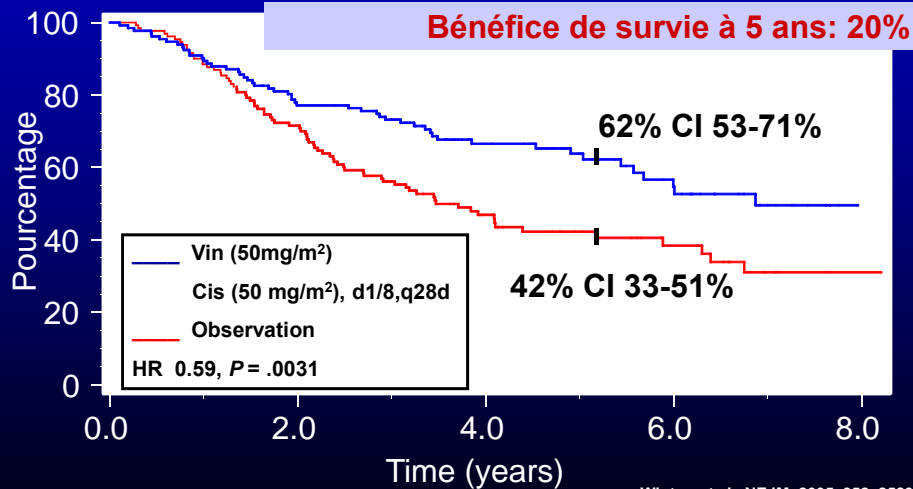
## Raisons = pas la tumeur



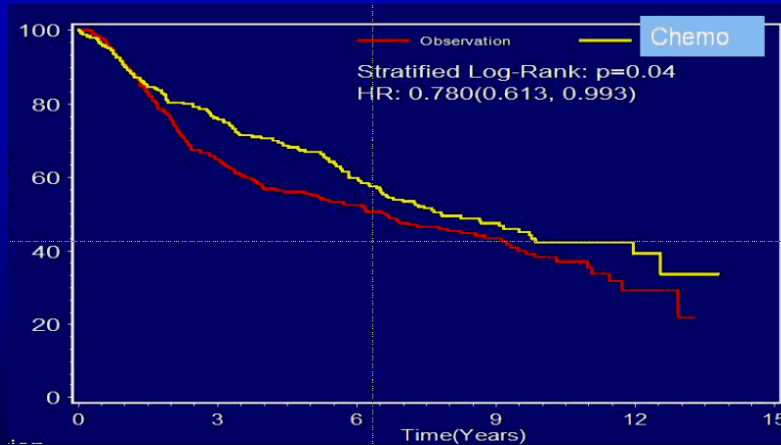
Le Chevalier T. et al., JCO 26, PASC0 2008, A 7507

## Etude canadienne, survie globale: Stade II : T1-2 N1

n = 482



## Follow-up: 9 ans



Bénéfice absolu à 5 ans de survie globale = 11%, en stade II

Vincent MD et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 382s

## Radiothérapie adjuvante ?

- Radiothérapie adjuvante diminue le risque de rechute locale
- Méta-analyse de COCHRANE:
  - 2232 pts de 10 essais
  - Temps d'observation médian: 4.25 ans
  - Survie globale: diminuée (!) : HR 1.18 (= 18% augmentation du risque de décès)
  - à 2 ans: diminution de la survie de 6% !! (58% à 52%)

Cochrane database Syst Rev. 2005 CD002142

## Radiothérapie adjuvante ?

- Analyse non-planifiée de l'essai ANITA:
  - Patients N2+ ayant bénéficié de radiothérapie=> amélioration de la survie indépendamment de la chimiothérapie (Douillard JY et al, Lancet Oncol., 2006, 7, 719)
- NCCN guidelines:
  - Stade II: R1-2 => chimioradiothérapie
  - Stade IIIA: R0-2 => radiothérapie médiastinale avec chimio.
- Situation aujourd'hui:
  - Pas d'essais cliniques démontrant l'avantage d'une radiothérapie adjuvante
  - Essai clinique: Lung ART (adj. RT) phase III, pN2 réséqué => RT ou observation

## Thérapie adjuvante après résection

- Chimiothérapie adjuvante pour les pts en stade II-III A
  - Cisplatine doublet (3-4 cycles)
  - Si le patient en bon état général (âge ?)
  - Bénéfice de la survie globale: >4% à 5 ans
- Chimio-radiothérapie après une opération incomplète
  - en stade IIIA avec "bulky disease" ???

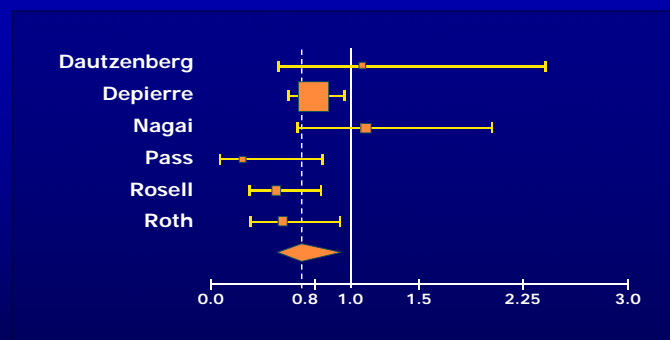


## Problèmes de la CT adjuvante

- Compliance mauvaise:  $\leq 70\%$ !
- Haut risque de rechute locale malgré une résection radicale
- Facteurs de croissance augmentés durant et après l'opération
- Risque probable de dissémination des cellules malignes lors de la chirurgie

Amélioration de la situation par CT néoadjuvante ?

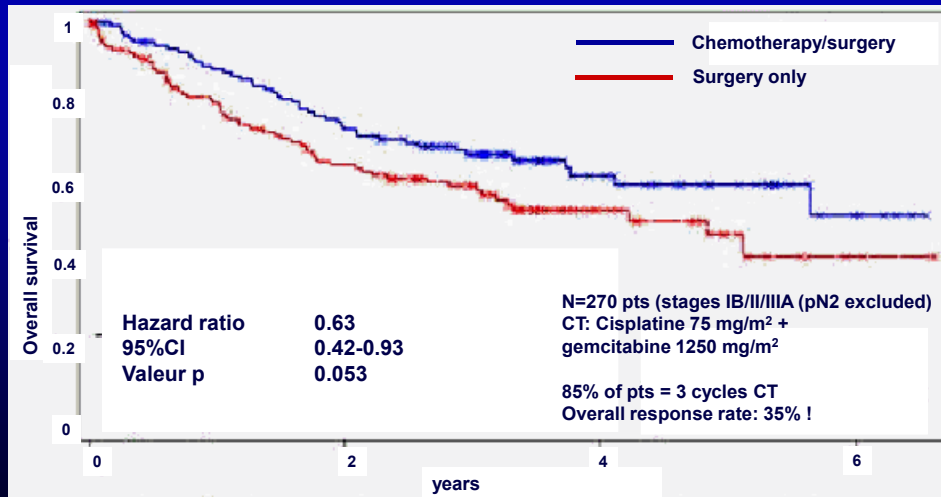
## Méta-analyse: CT néoadjuvante



HR 0.69 (95%CI 0.57-0.94)

Berghmans et al. Lung Cancer 2005;49:13-23.

## Chimiothérapie néoadjuvante „the CHEST study“



Scagliotti G. et al., JCO 26, ASCO 2008, A 7508

## Chimiothérapie: néoadjuvante „the CHEST trial“

Pas d'activité pour les stades précoces (stades IB-IIA):

	Chirurgie	Chirurgie et CT
PFS	3.6 ans	2.9 ans
SG à 3 ans	70%	65%

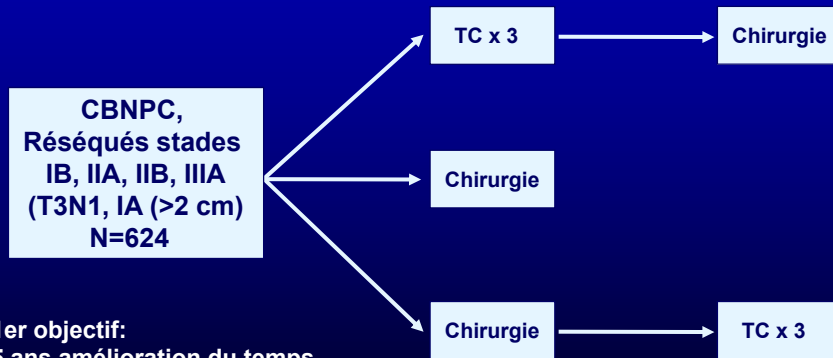
Activité pour CBNPC localement avancé (stades IIB-III A, N2 exclue):

	Chirurgie	CT + Chirurgie
PFS	1.1 ans	4.0 ans
SG	2.1 ans	5.7 ans
SG à 3 ans	47%*	70%*

\*HR: 0.63 (0.42-0.93)  
p=0.001

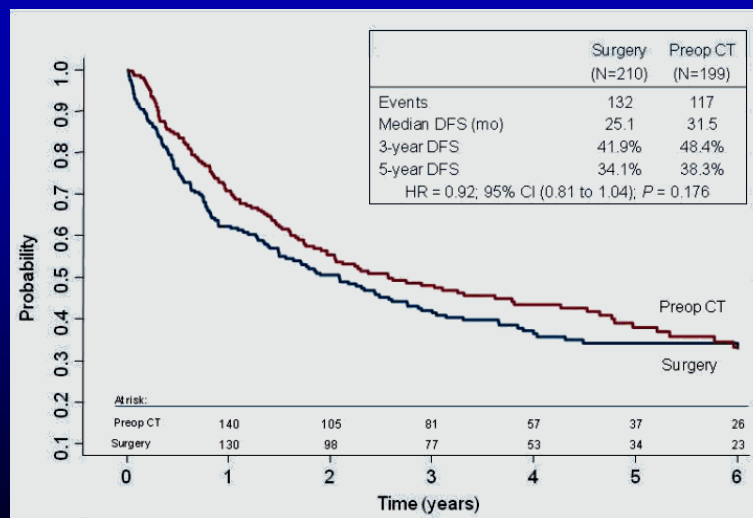
Scagliotti G. et al., JCO 26, ASCO 2008, A 7508

## L'essai NATCH: adjuvant ou néoadj.?



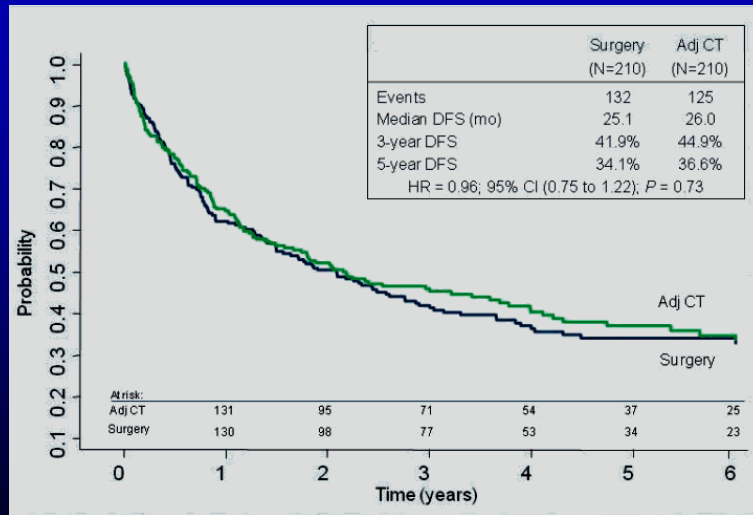
TC : Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>/3 h + carboplatine AUC 6 q3sem.

## Temps sans maladie: chirurgie vs CT néoadj.



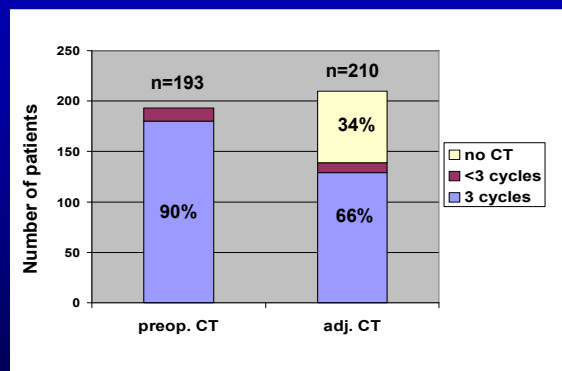
Felip E. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 382s

## Temps sans maladie: CT adjuvante vs chirurgie



Felip E. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 382s

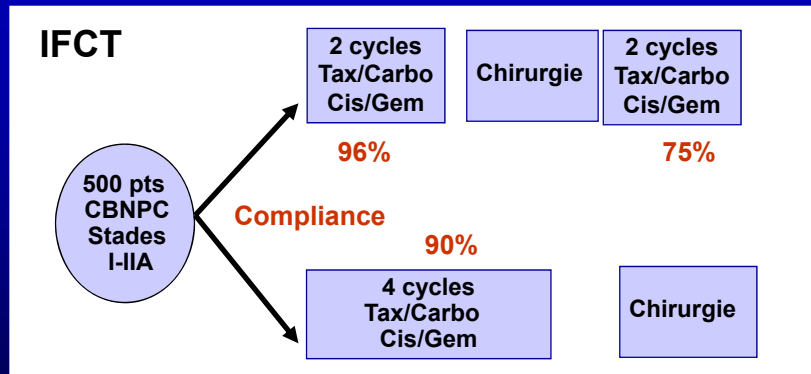
## Compliance: LA DIFFÉRENCE



Réduction de la dose:	9%	11%
Attente pour la CT:	11%	16%

Felip E. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 382s

## IFCT: meilleure compliance si CT néoadj.



Patients avec 4 cycles de chimiothérapie

- 4 cycles avant chirurgie: 90%
- 4 cycles, mais splittés: 75%

p=0.0011

Westeel V. et al, ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 389s

## Concepts thérapeutiques du CBNPC

– Stade IA: chirurgie

– Stades IB-IIIa: chirurgie

– Stade IIIB: radiothérapie

– Stade IV: chimiothérapie

• 1ère ligne

– Si gène EGFR sauvage

– Si gène EGFR muté

• 2ème, 3ème, 4ème ... chimiothérapie

Chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante ? dépend du stade CBNPC

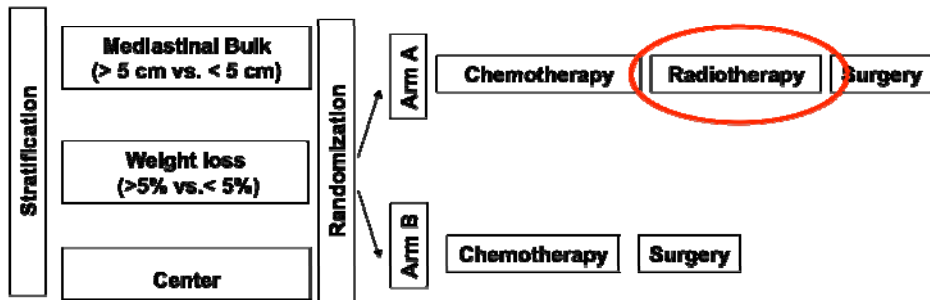
Thérapies ciblées dans la situation localement avancée?

Résection ?

Thérapies de maintenance ?

... des kinases ou

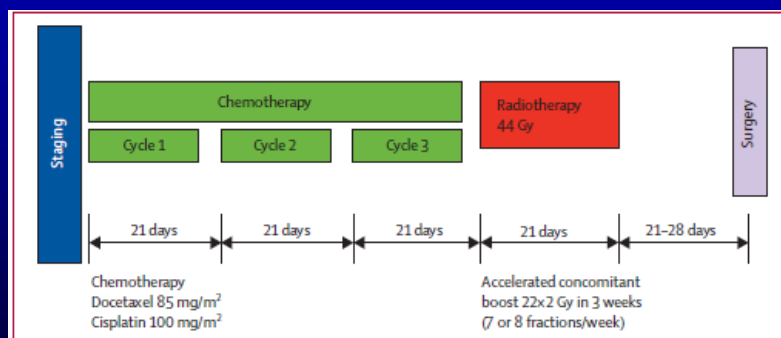
## CT adj.vs néoadj. : SAKK 16/00



Premier objectif: amélioration du temps sans incident de 12 à 18 mois

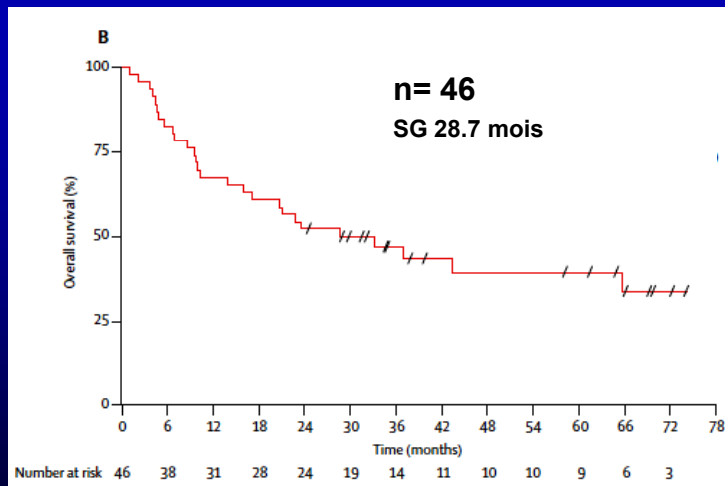
## SAKK 16/01

Patients stade T3-4, N1-3, M0: CT d'induction suivie de radiothérapie et chirurgie



Stupp et al Lancet Oncol 2009

## SAKK study 16/01

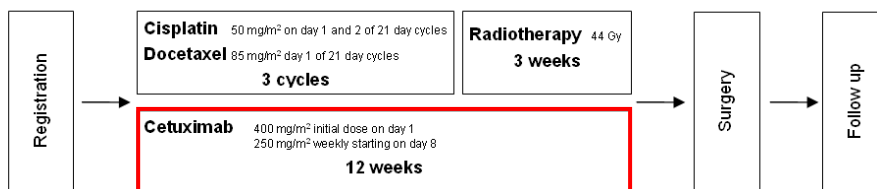


„Downstaging pathol.“ dans 50%; pCR 13%; 5 ans survie 40%

Stupp et al Lancet Oncol 2009

## SAKK 16/08

Même population de patients



## Concepts thérapeutiques du CBNPC

- Stade IA: chirurgie
  - Stades IB-III A: chirurgie
  - Stade IIIB: radiothérapie
  - Stade IV: chimiothérapie
    - 1ère ligne
      - Si gène EGFR sauvage
      - Si gène EGFR muté
    - 2ème, 3ème, 4ème ... lignes : des kinases ou chimiothérapie
- Chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante ? dépend du stade CBNPC
- Résection ? SAKK 16/08
- Thérapies ciblées Stades I-III?
- Thérapies de maintenance ?

## Thérapies ciblées ?



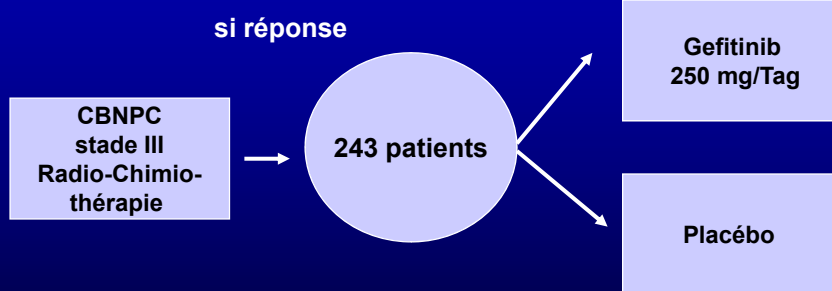
Gefitinib



Erlotinib

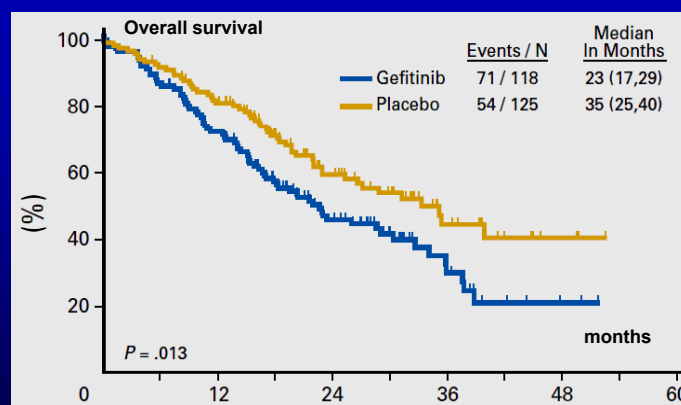


## Pour tumeurs localement avancées ?



Kelly K. et al., J. Clin. Oncol. 2008, 26, 2450

## Résultats

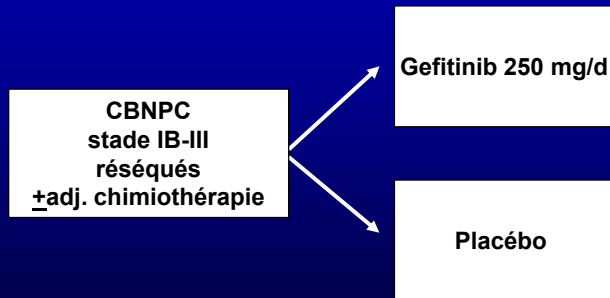


**Risque de décès augmenté suite à la progression tumorale!!**

Kelly K. et al., J. Clin. Oncol. 2008, 26, 2450

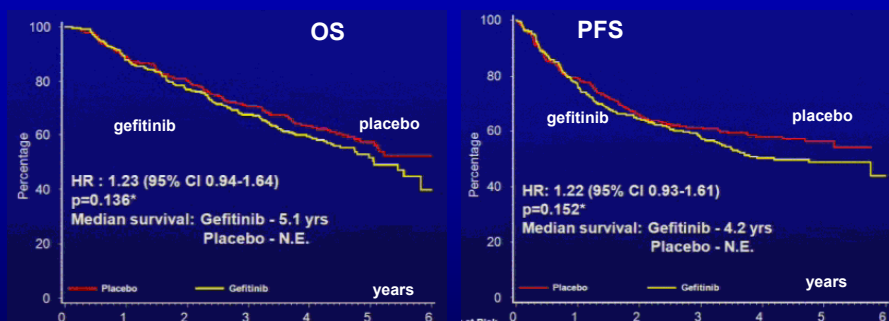
## Gefitinib après résection CBNPC

BR.19: 503 pts avec CBNPC réséqué, 60% adénocarcinomes, 88% tabagiques,  
Stades: IB = 50%, II = 35%, III = 14%



Goss GD et al., JCO 2010, LBA7005, 516s

## Géfitinib après CBNPC réséqué



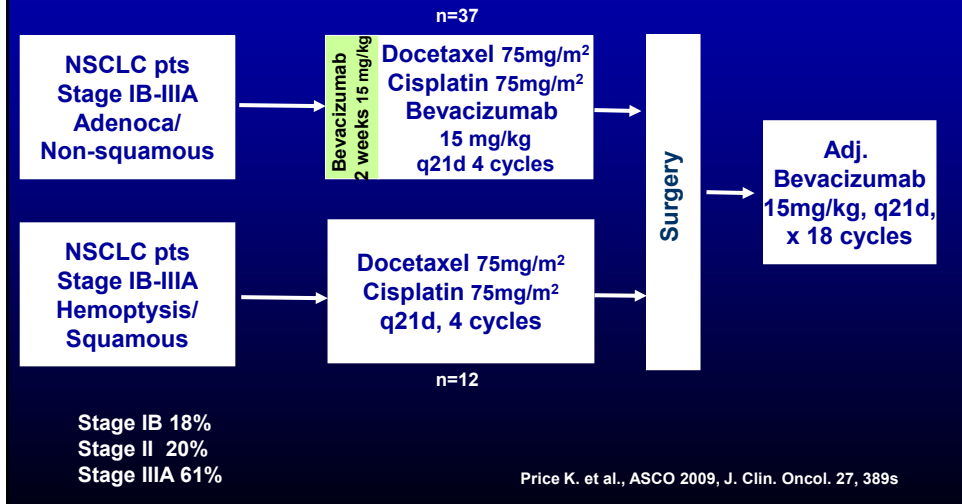
### Conclusion:

Effet négatif de la thérapie adjuvante par géfitinib.

Explication ?

Goss GD et al., JCO 2010, LBA7005, 516s

## BEACON: Phase II trial: Induction/adjuvant Bevacizumab

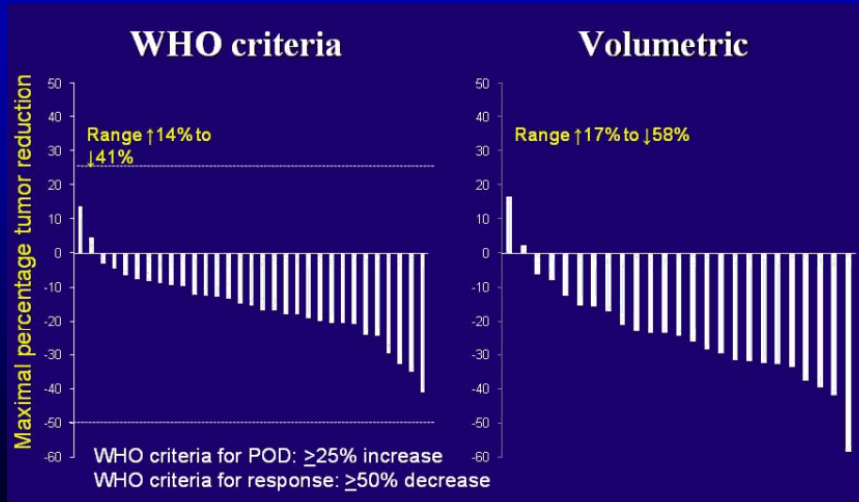


## BEACON: Phase II trial: Conclusions

- Induction docetaxel, cisplatin and bevacizumab is feasible
- Radiological response:
  - Cis/D/Bev: 58%
  - Cis/D: 40%
- Surgical resection rate, R0: 89%
- Pathological downstaging:
  - Cis/D/Bev: 45%
  - Cis/D: 27%
- Bevacizumab alone induces tumor regression in locally advanced disease

Price K. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 389s

## BEACON: Phase II trial: Response to bevacizumab



Price K. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. 27, 389s

## Essais phase III des thérapies ciblées en adjuvant

Essai	Stade	Thérapie	Cible	N pts 1er obj.
RADIANT	I-III A	Erlotinib 2 ans	EGFR-ICH+	945 DFS
MARGRIT	IB-III A	Vaccination x 27 mois	MAGE-A3	2270 DFS
E1505	IB (>4cm)- III A	CT ± Bévacicumab	?	1500 OS

Wakelee H. ASCO 2009, virtual meeting

## Concepts thérapeutiques du CBNPC

- Stade IA: chirurgie
- Stades IB-IIIa: chirurgie
- Stade IIIB: radiothérapie
- Stade IV: chimiothérapie
  - 1ère ligne
    - Si gène EGFR sauvage
    - Si gène EGFR muté
  - 2ème, 3ème, 4ème ... lignes de thérapie : des kinases ou chimiothérapie

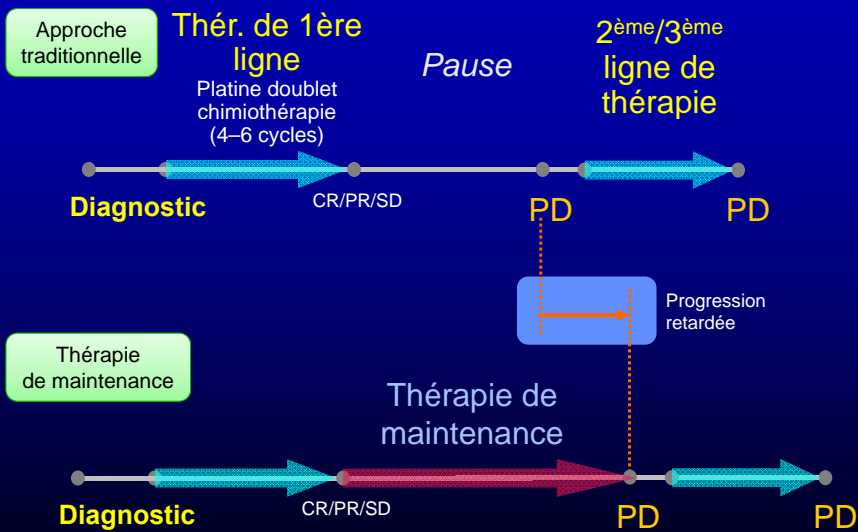
Chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante ?  
dépend du stade CBNPC

Thérapies ciblées dans la situation localement avancée?  
**NON !!**

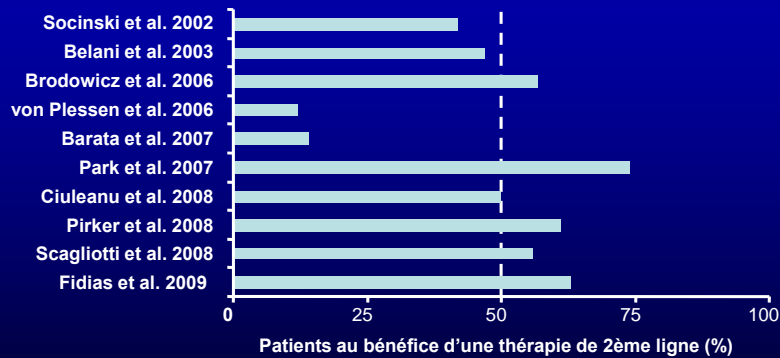
Résection ?  
**SAKK 16/08**

Thérapie de maintenance?

## Définitions

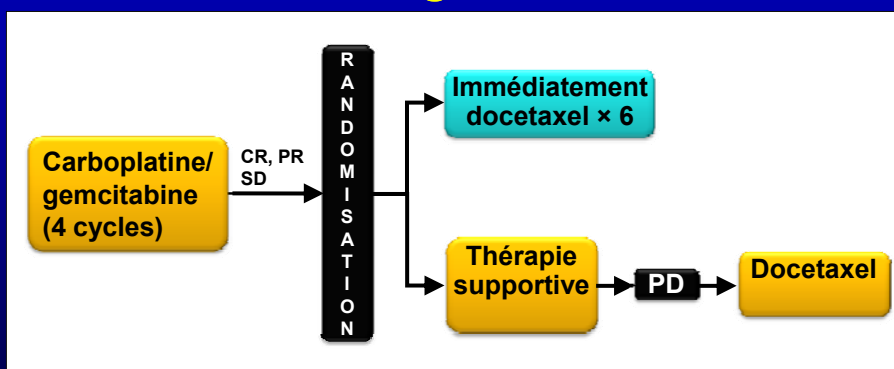


## Part de patients avec 2ème ligne de thérapie



Les essais récents: env. 50% des patients ne reçoivent pas de thérapie de 2ème ligne

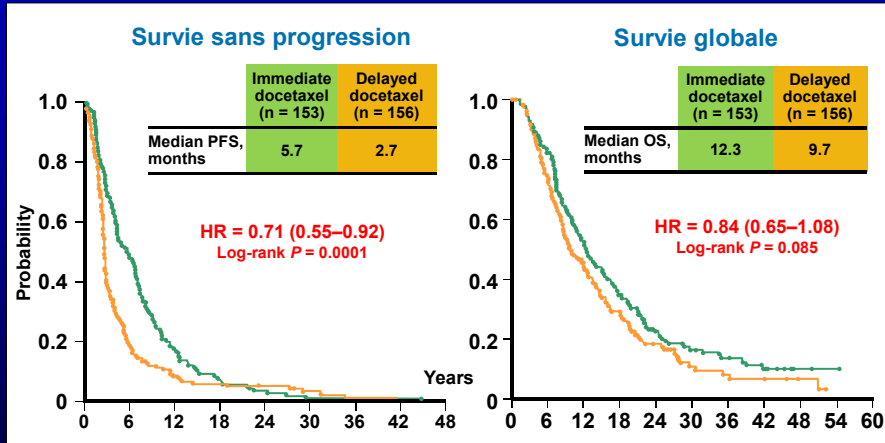
## Maintenance vs docetaxel en 2ème ligne



- Objectif primaire: Amélioration de la survie globale de 9 à 13 mois
- Patients: CBNPC stade IIIB/IV, chimionécessaires, ECOG PS 0-2

Fidias PM, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:591-598.

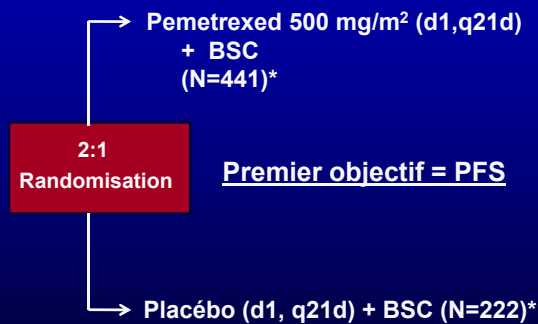
# Maintenance vs 2nd line Docetaxel



- Proportion de patients recevant docetaxel:
  - ❖ 63% dans le 'bras sans maintenance'
  - ❖ 95% dans le 'bras thérapie immédiate'

Fidias PM, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:591-598.

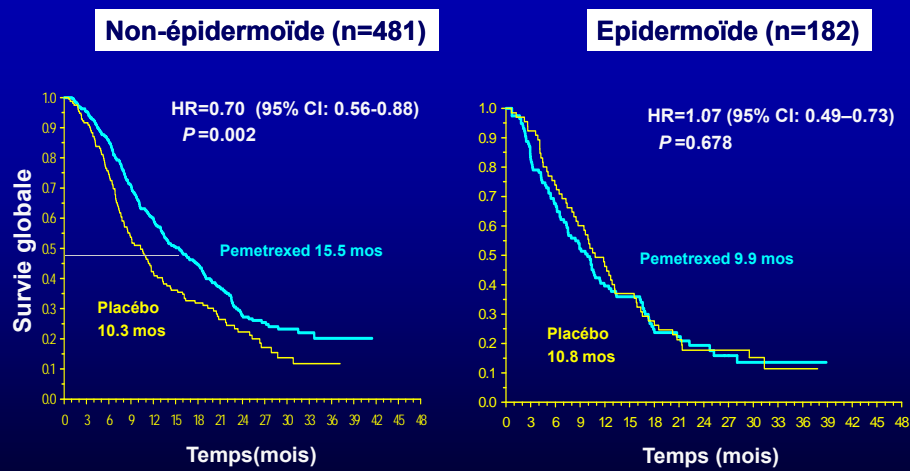
# Maintenance pemetrexed vs placebo:



- Stade IIIB/IV NSCLC, ECOG PS 0-1
- 4 cycles de gem, doc, ou tax + cis ou carb, => CR, PR, or SD (sans pemetrexed)

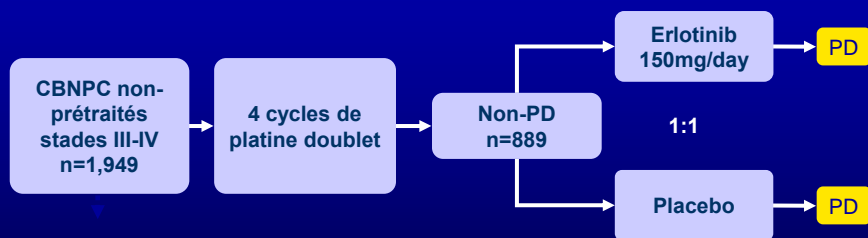
Belani, ASCO 2009, Ciuleanu Lancet 2009

## SG de pemetrexed/placébo



Belani, ASCO 2009, Ciuleanu Lancet 2009

## Thérapie ciblée ?

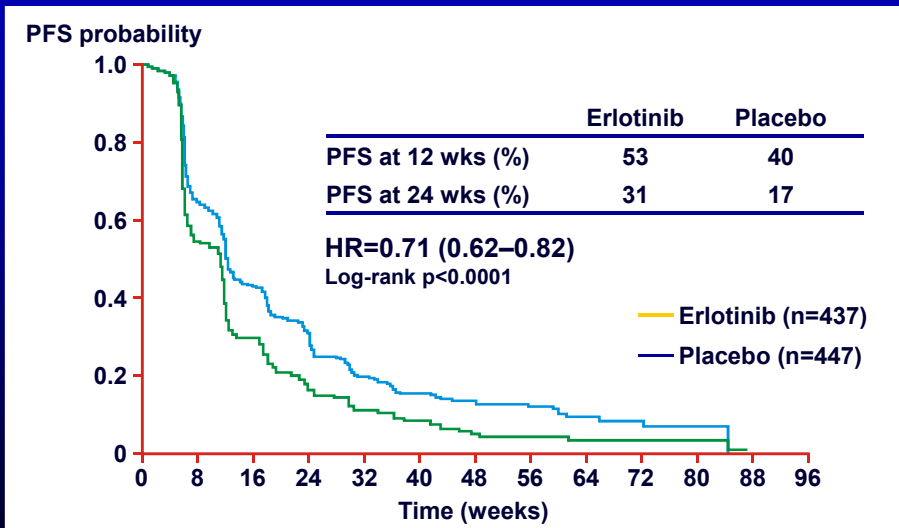


## SATURN trial

Cappuzzo F. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. Suppl. 2009, 27, 8001

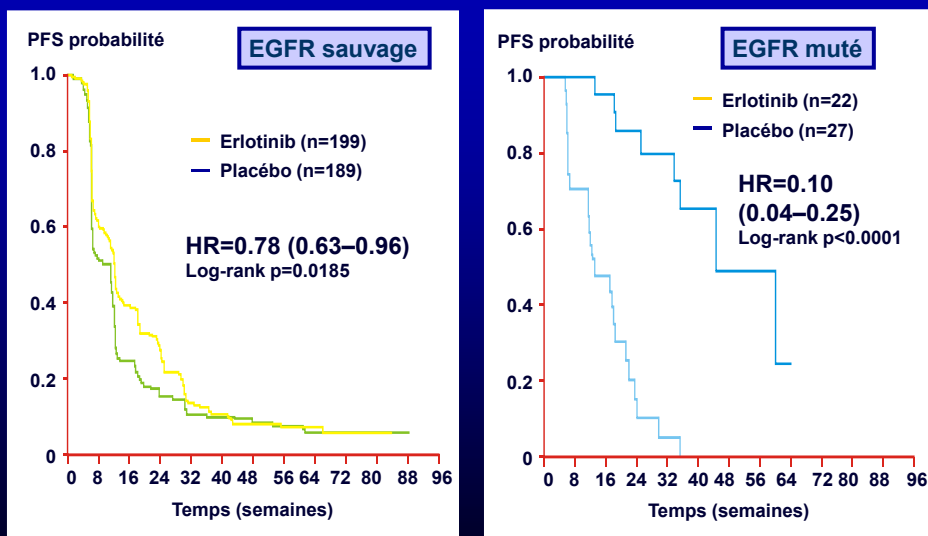


## Saturn: Temps sans rechute



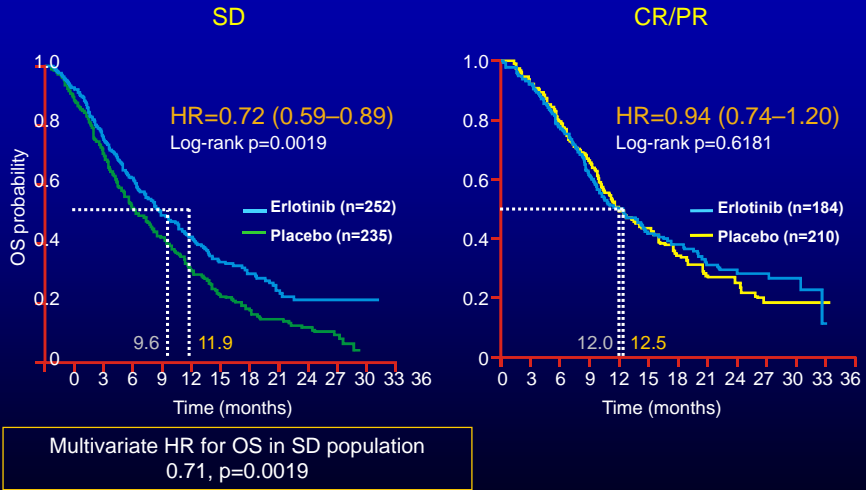
Cappuzzo F. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. Suppl. 2009, 27, 8001

## The Saturn trial: $\pm$ mutation EGFR

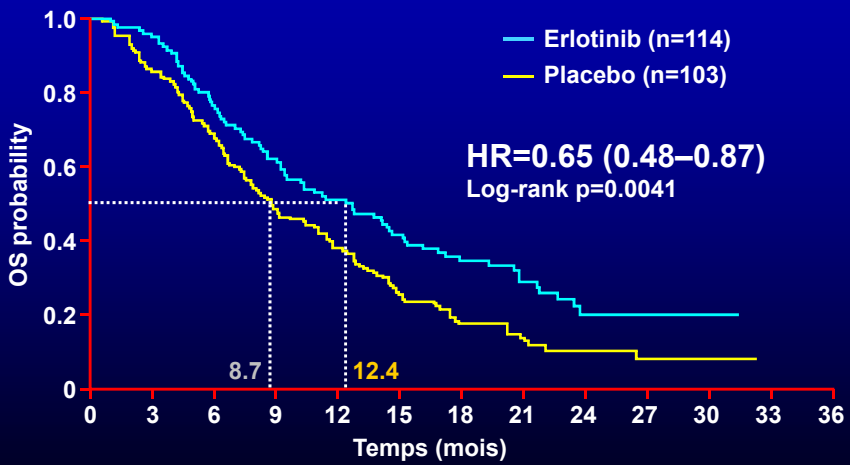


Cappuzzo F. et al., ASCO 2009, J. Clin. Oncol. Suppl. 2009, 27, 8001

# SATURN: SG



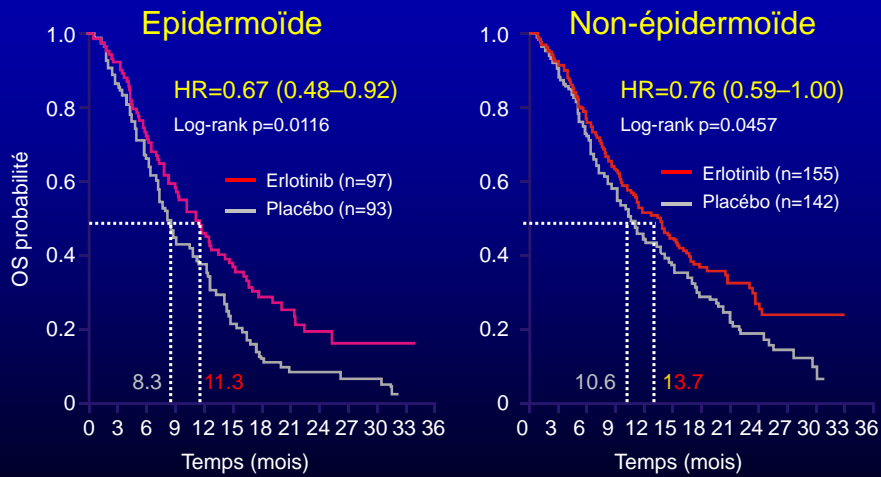
# SATURN: SG des pts avec EGFR sauvage et en SD



Measured from time of randomisation into the maintenance phase

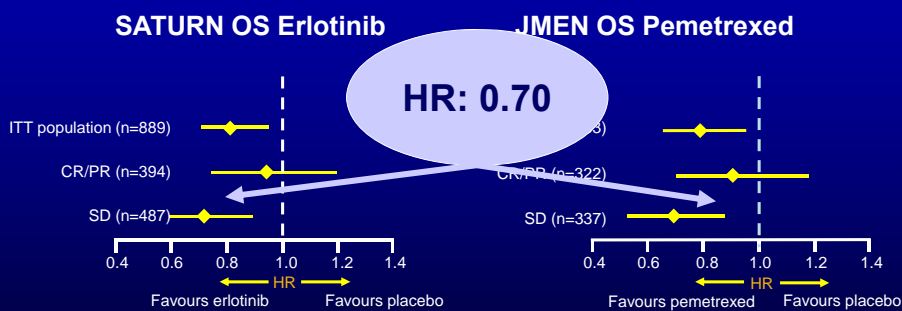
Coudert, ECLC 2010

## SATURN: SG de patients SD et histologie



Measured from time of randomisation into the maintenance phase

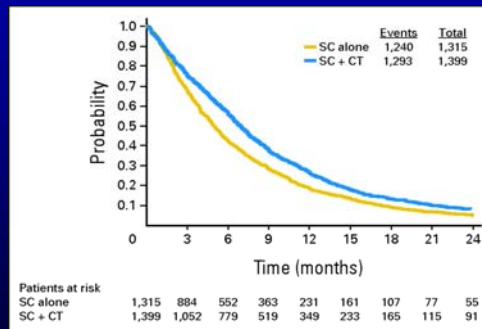
## Les 2 essais: bénéfique si SD vs PR/CR



Belani CP, et al. ASCO 2009 (Abs. CRA8000)

## To treat or not to treat? BSC or first line chemotherapy in NSCLC

- HR 0.77 (0.71-0.83)
- Absolute 9% survival improvement at 12 months
- Independent on age, sex, histology, or PS



NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, JCO 2008

## Thérapie de maintenance: Toxicité de Grade 3/4

Agent	Neutropénie	Fatigue	Rash	Diarrhée
Docétaxel	28%	10%	NR	1%
Pemetrexed	3%	5%	1%	<1%
Géfitinib	0%	2%	2%	0%
Erlotinib	0%	<1%	6%	2%

Toxicité est acceptable (> pour les chimiothérapies)

## Cost-effectiveness of first line maintenance

**TABLE 5.** Cost-Effectiveness of Maintenance Chemotherapy in Patients with Stage IV NSCLC for 3 yr

Cost-Effectiveness Analysis	Cost (\$)		
Nonsquamous cell NSCLC only <sup>a</sup>			
Observation	64,830	1.0802	
Erl	72,300	1.1784	Δ 7'470
Pem	96,774	1.3412	Δ 31'944
Bev	105,961	1.2933	

Qaly:

45'000.- – 110'000.-

Klein, JTO 2010

## Thérapie de maintenance ?

- Plus de 40% des patients traités dans le cadre d'essais cliniques n'ont pas reçu de thérapie de 2ème ligne
- Thérapie de maintenance:
  - Pemetrexed maintenance => améliore la survie des patients avec adénoca, en particulier si résultat SD de la chimiothérapie sans pem.
  - Erlotinib maintenance => améliore la survie pour les pts avec toutes les histologies, EGFR sauvage, si résultat SD sous chimiothérapie standard
  - Toxicité est acceptable pour les 2 thérapies.
- Le bénéfice de survie correspond au résultat CT de 2ème ligne vs "best supportive care" (HR 0.77)

## Concepts thérapeutiques du CBNPC

- Stade IA: chirurgie
- Stades IB-III A: chirurgie
- Stade IIIB: radiothérapie
- Stade IV: chimiothérapie
  - 1ère ligne
    - Si gène EGFR sauvage
    - Si gène EGFR muté
  - 2ème, 3ème, 4ème ... lignes de thérapie : inhibiteurs des kinases ou chimiothérapie

Chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante ?  
dépend du stade CBNPC

Thérapies ciblées dans la situation localement avancé?  
NON !!

Réséction ?  
SAKK 16/08

Thérapies de maintenance ?  
OUI !!

## The future ?

