

Actualités en Oncologie Thoracique

DU Corrélations anatomo-physiopathologiques
en imagerie thoracique

Docteur C. Clément-Duchêne

Le 13 Mars 2013

Actualités en oncologie thoracique

- Epidémiologie
- Thérapeutique

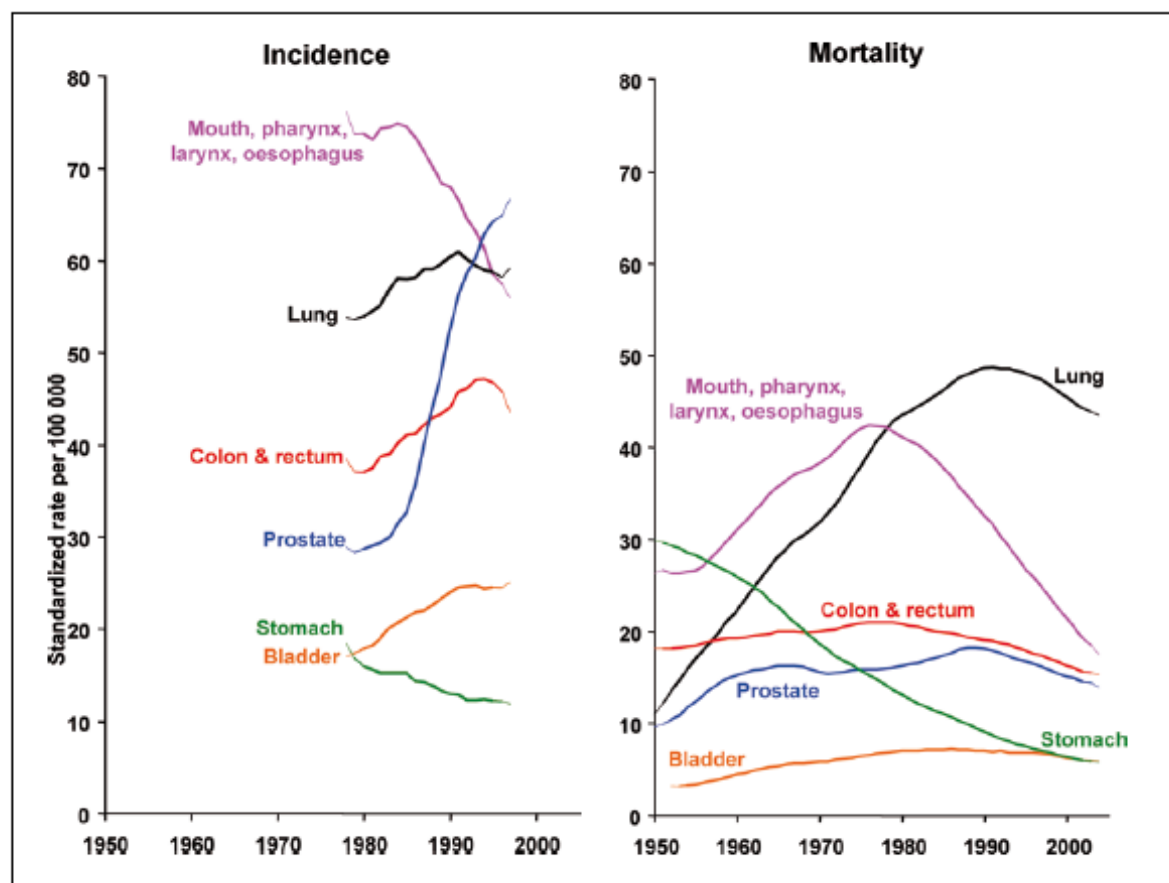
Epidémiologie (1)

- Augmentation du nombre de nouveaux cas en France : 30 000
 - Homme : 25 000 en 2009
 - Femme : 9 200 en 2009
- Fréquence :
 - Homme : 2ème rang
 - Femme : 4ème rang

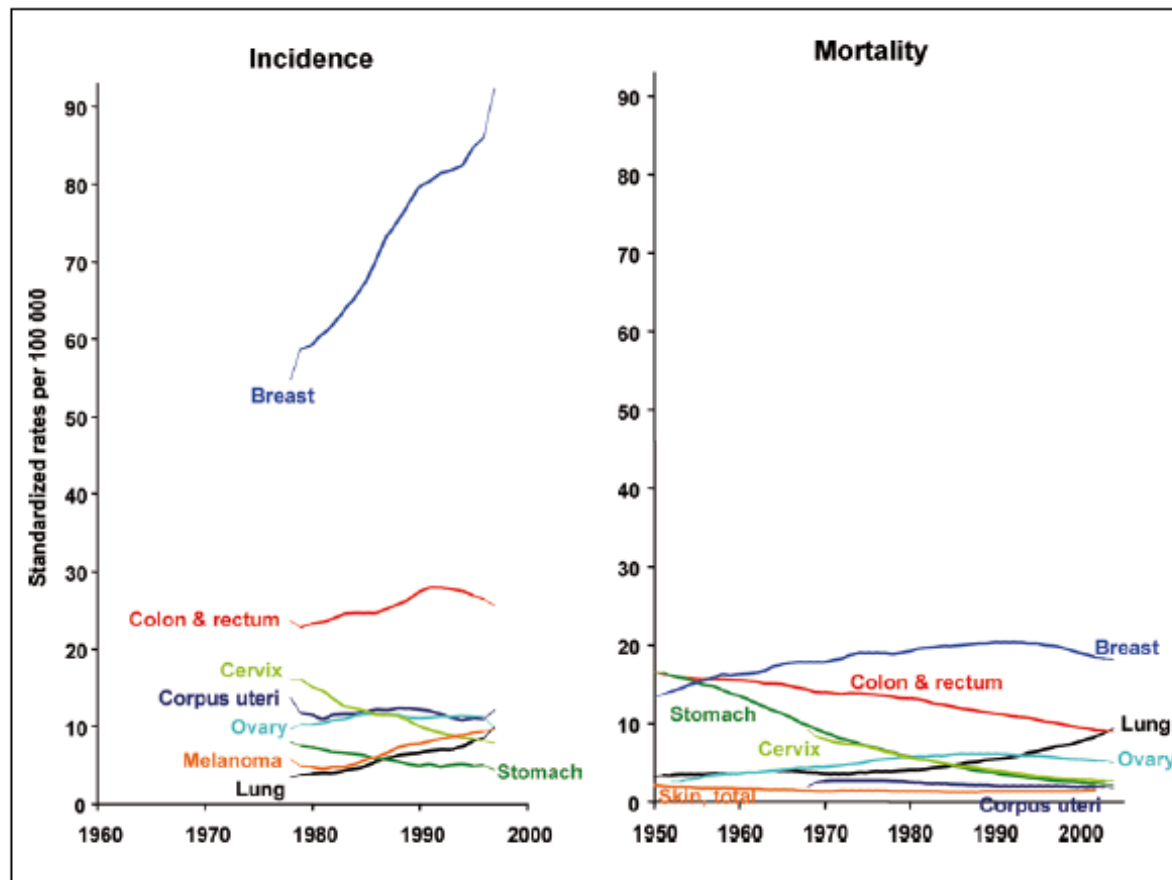
Epidémiologie (2)

- Age médian :
 - Homme : 67 ans
 - Femme : 68 ans
 - 25 % ont entre 55 et 64 ans
 - 55 % ont plus de 65 ans
- Mortalité :
 - Homme : 1^{ère} cause (21 000 décès en 2009)
 - Femme : 3^e derrière les cancers du sein et du colon, mais 1^{ère} cause aux États-Unis (7 300 décès en 2009)
- Survie :
 - 10-15 % à 5 ans tous stades confondus

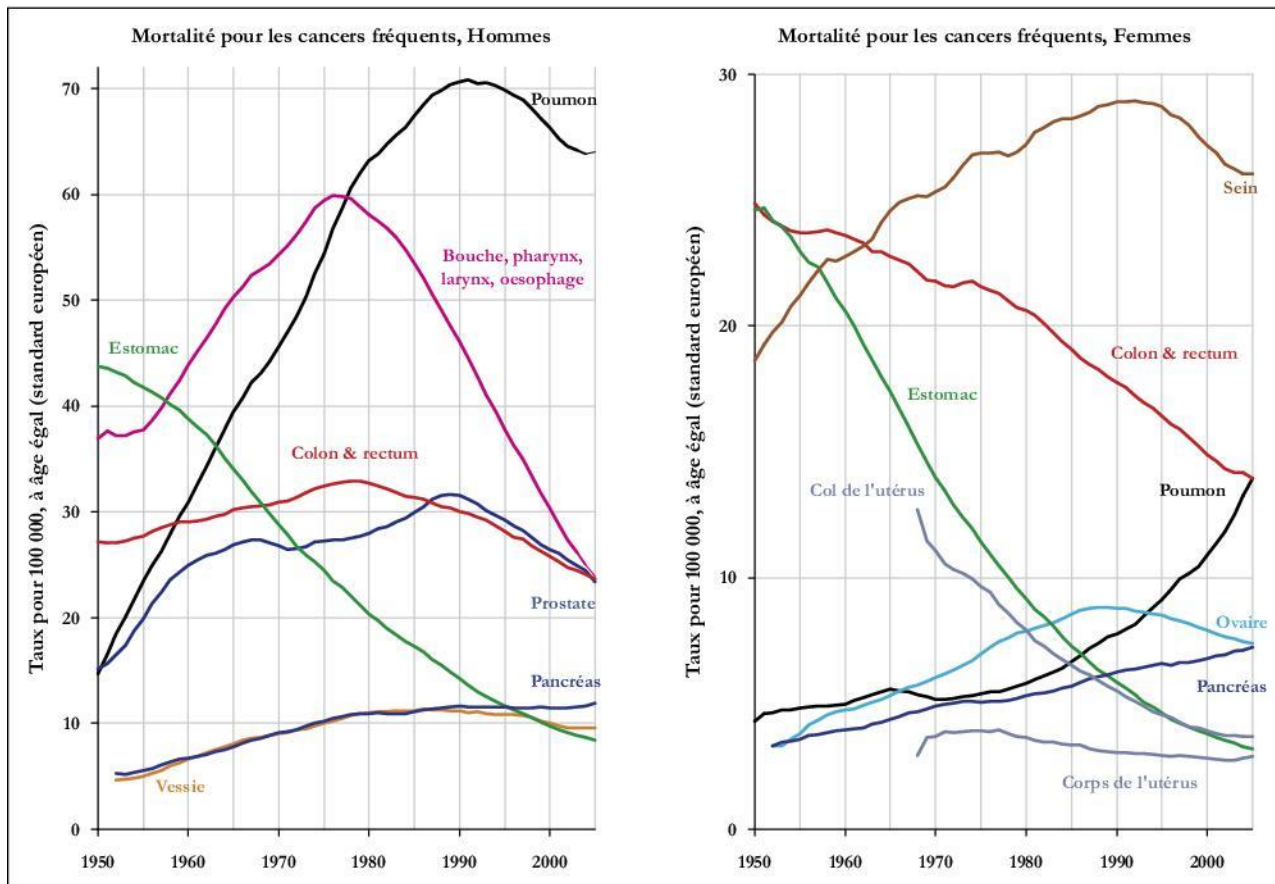
Incidence et mortalité chez les hommes (monde)



Incidence et mortalité chez les femmes (monde)

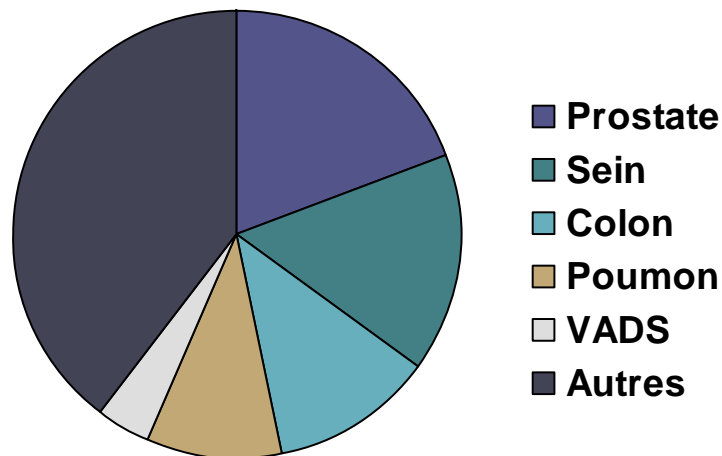


Mortalité dans le monde



Données chiffrées de l'incidence des cancers en France en 2005

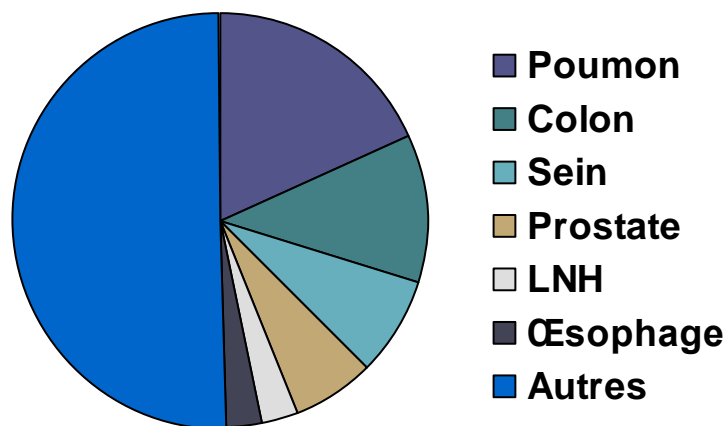
(rapport INVS, INCA, 02/2008)



- Prostate: 62 245 cas
- Sein: 49 814 cas
- Colon-rectum: 37 413 cas
- Poumon: 30 651 cas
- VADS: 12 270 cas
- Autres: 126 986 cas

Total : 319 380 cas

Nombre de décès par cancer en France, en 2005



- Poumon : 26 624
- Colon-rectum : 16 685
- Sein : 11 201
- Prostate : 9 202
- LNH : 4 203
- Œsophage : 3 850
- Autres : 73 817

Total : 145 762

Etiologies (1)

- **Tabac :**
 - 90 % des cancers bronchiques
 - Carcinogènes : benzopyrène, nitrosamines, arsenic, HAP...
 - Relation dose-effet
 - Age de début et durée +++++
 - RR=10 chez un fumeur actif/non-fumeur
 - Sevrage diminue le risque
- **Tabagisme passif :**
 - RR à 1.3 pour un non-fumeur exposé au tabac

Etiologies (2)

- **Carcinogènes Professionnels :**
 - 10-15 % des cancers bronchiques
 - Rayonnements ionisants (tableau 6)
 - Chrome (tableau 10 ter)
 - Goudrons de houille (tableau 16 bis)
 - Arsenic (tableau 20 bis)
 - Fer (tableau 44 bis)
 - Amiante (tableau 30 bis)
 - Nickel (tableau 37 ter)
 - Cobalt associé au carbure de tungstène avant frittage (tableau 70 ter)

Relation tabac/amiante

- Taux de mortalité :
 - Groupe contrôle : 1
 - Non-fumeur + exposition à l'amiante : 5
 - Fumeurs de cigarettes : 11
 - Fumeurs de cigarettes + exposition à l'amiante : 53

I.J. Selikoff et al., JAMA 1968;204:106-112

Etiologies (3)

- Autres étiologies :
 - Pollution atmosphérique
 - Radon
 - Hormones chez les femmes et non-fumeurs

Traitements adjuvants

- Chimiothérapie :
 - IALT : 1 867 patients randomisés en 2 bras (chimiothérapie à base de cisplatine ou aucun traitement), I, II et IIIA, bénéfique de 4,1 % à 5 ans
 - BR10 : cisplatine-navelbine, bénéfique
 - CALGB 9633 : carboplatine-paclitaxel, IB et II, bénéfique de 15 % à 5 ans
 - ANITA : cisplatine-vinorelbine, IB, II et IIIA, bénéfique de 8,6 % à 5 ans
 - Bénéfice pour les stades II et III
- Radiothérapie médiastinale :
 - Diminution de 20 % à 1 % le risque de récurrence

Traitements néo-adjuvants

- Pour les N2
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Augmentation de la survie
- Augmentation des complications post-opératoires (pneumonectomie)
- Etudes : Depierre, Scagliotti, Felip

Stades IIIA et IIIB

- Association radiothérapie-chimiothérapie concomittante

Etudes	Traitements	Médiane de survie
Vokes 2007 CALGB039801	Carboplatine-taxol X 2 puis carbo-taxol hebdo + RT à 66 Gy	12 mois
	Carboplatine-taxol hebdo+RT à 66 Gy	14 mois
Rosenman	Carboplatine-taxol X 2 puis carbo-taxol hebdo + RT à 60-74 Gy	24 mois
Gandara SWOG 9504	Cisplatine-VP16+RT à 45 Gy puis 3 Taxotère	27 mois
Hanna HOOG	Cisplatine-VP16+RT à 45 Gy	23 mois
	Cisplatine-VP16+RT à 45 Gy puis 3 Taxotère	21 mois

Stade IV (1^{ière} ligne) (1)

- Chimiothérapie associant un sel de platine avec une autre drogue
- Cisplatine ou carboplatine+vinorelbine, pemetrexed, docétaxel, paclitaxel, gemcitabine
- Attention aux toxicités hématologiques, digestives et générales

Stade IV (1^{ière} ligne) (2)

Etudes	Patients	Traitements	Médiane de survie
Schiller	1155	Cisplatine-docétaxel	7,4 mois
		Cisplatine-paclitaxel	7,8 mois
		Cisplatine-gemcitabine	8,1 mois
		Carboplatine-paclitaxel	8,1 mois
Kelly	408	Cisplatine-vinorelbine	8,1 mois
		Carboplatine-paclitaxel	8,6 mois
Scagliotti	607	Cisplatine-vinorelbine	9,5 mois
		Cisplatine-gemcitabine	9,8 mois
		Carboplatine-paclitaxel	9,9 mois
Fossella	1218	Carboplatine-paclitaxel	9,4 mois
		Cisplatine-vinorelbine	10,1 mois
		Cisplatine-docétaxel	11,3 mois
Gronberg	437	Carboplatine-gemcitabine	7,0 mois
		Carboplatine-pemetrexed	7,3 mois

Stade IV (1^{ière} ligne) (3)

Etudes	Patients	Traitements	Médiane de survie
Scagliotti	1725	Cisplatine-gemcitabine Cisplatine-pemetrexed	10,3 mois 10,3 mois
Georgoulis	389	Gemcitabine-docétaxel Cisplatine-vinorelbine	9,0 mois 9,7 mois
Pujol	311	Gemcitabine-docétaxel Cisplatine-vinorelbine	11,1 mois 9,6 mois
Treat	788	Carboplatine-gemcitabine Carboplatine-palitaxel Gemcitabine-paclitaxel	7,59 mois 7,88 mois 8,15 mois
Gridelli	501	Gemcitaibe-vinorelbine Cisplatine-gemcitabine ou vinorelbine	7,37 mois 8,75 mois

Stade IV (1^{ière} ligne) (4)

Etudes	Patients	Traitements	RR	PFS (médiane)	Médiane de survie
Sandler	433 417	Carbo-P Carbo-P-B	15 % 35 % p<0,001	4,5 mois 6,2 mois p<0,001	10,3 mois 12,3 mois p=0,003
Reck	347 345 351	Cis-G-placebo Cis-G-B7,5 Cis-G-B15	20 % 34 % p<0,0001 30 % p=0,002	6,1 mois 6,7 mois p=0,026 6,5 mois p=0,0301	NA
Lynch	338 338	Carbo-taxane Carbo-taxane- Cetuximab	17 % 26 % p=0,0066	4,24 mois 4,40 mois p=0,2358	NA

Stade IV (2^{ème} ligne et plus)

Etudes	RR	Médiane de survie	Survie à 1 an
TAX 317 (Shepherd)			
Docétaxel 75 mg/m ²	7 %	7,5 mois	37 %
Docétaxel 100 mg/m ²	7 %	5,9mois	19 %
BSC	–	4,6 mois	19 %
BR21 (Shepherd)			
Erlotinib	9 %	6,7 mois	31 %
Placebo	<1 %	4,7 mois	22 %
TAX320 (Fossella)			
Docétaxel 100 mg/m ²	11 %	5,5 mois	21 %
Docétaxel 75 mg/m ²	7 %	5,7 mois	32 %
Vinorelbine-Ifosfamide	1 %	5,6 mois	19 %
Hanna			
Docétaxel 75 mg/m ²	9 %	7,9 mois	30 %
Pemetrexed	9 %	8,3 mois	30 %
Belani			
Pemetrexed		13,4 mois	
Placebo		10,6 mois	

Biomarqueurs

- Mutations EGFR
- Mutations K-ras
- Mutations B-Raf
- Mutations MEK-1
- Mutations PI3-K
- Mutations c-met
- Fusions ALK

Inhibiteurs de tyrosine kinase

- Inhibiteur de tyrosine kinase contre l'EGFR :
 - **Shepherd** :
 - Phase III, Erlotinib ou Gefitinib en monothérapie versus BSC, en 2 ou 3^{ème} ligne, 723 patients
 - Survie médiane de 6,7 mois versus 4,7 mois en faveur d'erlotinib
 - Survie à 1 an de 31 % vs 21 %; $p > .01$
 - **Mok : IPASS**
 - Adénocarcinomes, NF, 609 géfitinib et 608 carboplatine+paclitaxel
 - Géfitinib > chimiothérapie, surtout si mutations EGFR

TKI en première ligne si EGFR+

Essais	Population	N	TKI vs CT	SSP (mois)	SG (mois)
Mok	Asie	261	G	9,5/6,3	20/20
Mitsudomi	Asie	172	G	9,2/6,3	36/39
Maemondo	Asie	228	G	10,4/5,5	27,6/26,6
Zhou	Asie	154	E	13,1/4,6	NA
Rosell	Europe	173	E	9,7/5,2	19,5/19,3
Yang	Asie Europe	345/308	A	11,1/6,9 13,6/6,9	NA

Thérapeutiques anti-angiogéniques

- Bévacizumab (Avastin) :
 - Sandler :
 - Carboplatine+paclitaxel±bévacizumab, 878 patients
 - Augmentation du taux de réponse avec le bévacizumab : 27,2 % versus 10 % ; $p < 0,0001$
 - Augmentation de la survie en faveur du bévacizumab : 12,5 mois versus 10,2 mois ; $p = 0,007$
 - 8 décès liés au traitement dans le bras bévacizumab et 2 décès dans le bras chimiothérapie seule
 - Reck :
 - Cisplatine+gemcitabine±bévacizumab
 - Pas de bénéfice sur la survie

Crizotinib (XALKORI®) (1)

- Le crizotinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinase spécifique de trois récepteurs : c-Met/*hepatocyte growth factor receptor* (HGFR), ALK et récepteur d'origine nantais (RON)
- Un réarrangement ALK est retrouvé chez environ 5 % des CBNPC (jusqu'à 7 % dans une population japonaise)
- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé, ALK positif, après une première ligne de traitement
- 250 mg 2 fois par jour, per os, jusqu'à progression

Crizotinib (XALKORI®) (2)

- Essai de phase I :
 - 82 (5,5 %) en étaient porteurs d'un réarrangement ALK
 - 35 % d'Asiatiques
 - 94 % de non ou petit fumeurs
 - 96 % d'adénocarcinomes
 - 94 % avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie
 - À 6,4 mois de traitement (durée médiane de traitement) : 57 % de réponse partielle ou complète et 33 % de stabilité
 - Survie globale 1 an = 74 %
 - Chez des patients en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne présentant un réarrangement de ALK, la survie globale à un an est de 70 % chez les patients traités par Crizotinib et de 44 % chez ceux sans ce traitement

Crizotinib (XALKORI®) (3)

- Essais de phase II :
 - 255 patients
 - Caractéristiques des patients comparables à celles de la phase I
 - Taux de réponse de 42 % en intention de traiter et de 52 % après relecture par un comité indépendant
 - Durée médiane de réponse de 33 à 58 semaines

Table 1. Patient Baseline Characteristics in Phase I (Expanded Cohort) and Phase II Studies of Crizotinib in Non-Small Cell Lung Cancer		
Characteristic	Phase I¹⁴ (N = 119)	Phase II¹⁵ (N = 136)
Age, median (range), y	51 (21–79)	52 (29–82)
Sex, n (%)		
Male	59 (50)	64 (47)
Female	60 (50)	72 (53)
Race, n (%)		
White	74 (62)	86 (53)
Asian	34 (29)	43 (32)
Other	11 (9)	7 (5)
Smoking status, n (%)		
Never-smoker	86 (72)	92 (68)
Former smoker	32 (27)	39 (29)
Current smoker	1 (1)	5 (4)
Histology, n (%)		
Adenocarcinoma	116 (97)	130 (96)
Other	3 (3)	6 (4)
ECOG PS, n (%)		
0	41 (34)	37 (27)
1	63 (53)	74 (54)
≥2	15 (13)	25 (18)
Prior systemic regimens, n (%)		
0	16 (13)	0
1	36 (30)	9 (7)
2	24 (20)	39 (29)
3	17 (14)	42 (31)
≥4	26 (22)	25 (18)

Abbreviation: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Table 2. Tumor Response Rates and Durability of Response in Phase I (Expanded Cohort) and Phase II Studies of Crizotinib in Non-Small Cell Lung Cancer

Response	Phase I^{14,16} (N = 116)	Phase II^{15,16} (N = 133)
Best overall response, n (%)		
Complete response	2 (2)	1 (<1)
Partial response	69 (59)	67 (50)
Objective response rate, (95% CI), %	61 (52–70)	51 (42–60)
Duration of response, median, wk	48	42
Duration of treatment, median, wk	32	22

Abbreviation: CI, confidence interval.

Maintenance (1)

- 3 types :
 - Avec poursuite de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne
 - Avec introduction d'une autre chimiothérapie
 - Avec introduction d'une thérapeutique ciblée
- Contre-versée

Maintenance (2)

Etudes	SSP	p	Survie	p
Fidias (Carbo-Gem) Surveillance Docétaxel	2,7 mois 5,7 mois	0,001	9,7 mois 12,3 mois	0,083
JMEN (platine+CT sauf Pem) Pemetrexed Placebo	4,3 mois 2,6 mois	<0,0001	13,4 mois 10,6 mois	0,012
SATURN (platine+CT) Erlotinib Placebo	2,83 mois 2,55 mois	<0,0001	12 mois 11 mois	0,0088
ATLAS (platine+CT+Bev) Bev+erlotinib Bev+placebo	4,76 mois 3,75 mois	0,012	15,9 mois 13,9 mois	0,26
IFCT 0502 (CDDP+Gem) Erlotinib Gemcitabine Observation	2,8 mois 3,7 mois 2,1 mois	0,002 <0,0001	NA	NA

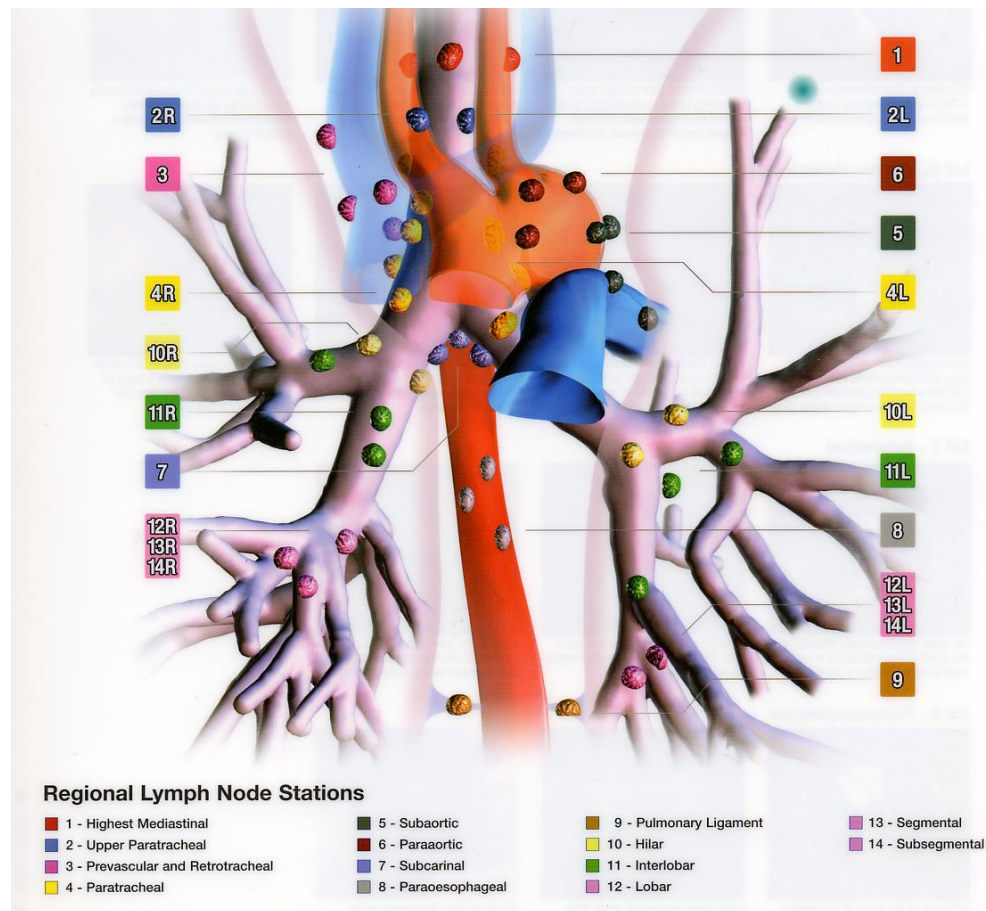
Adénocarcinome

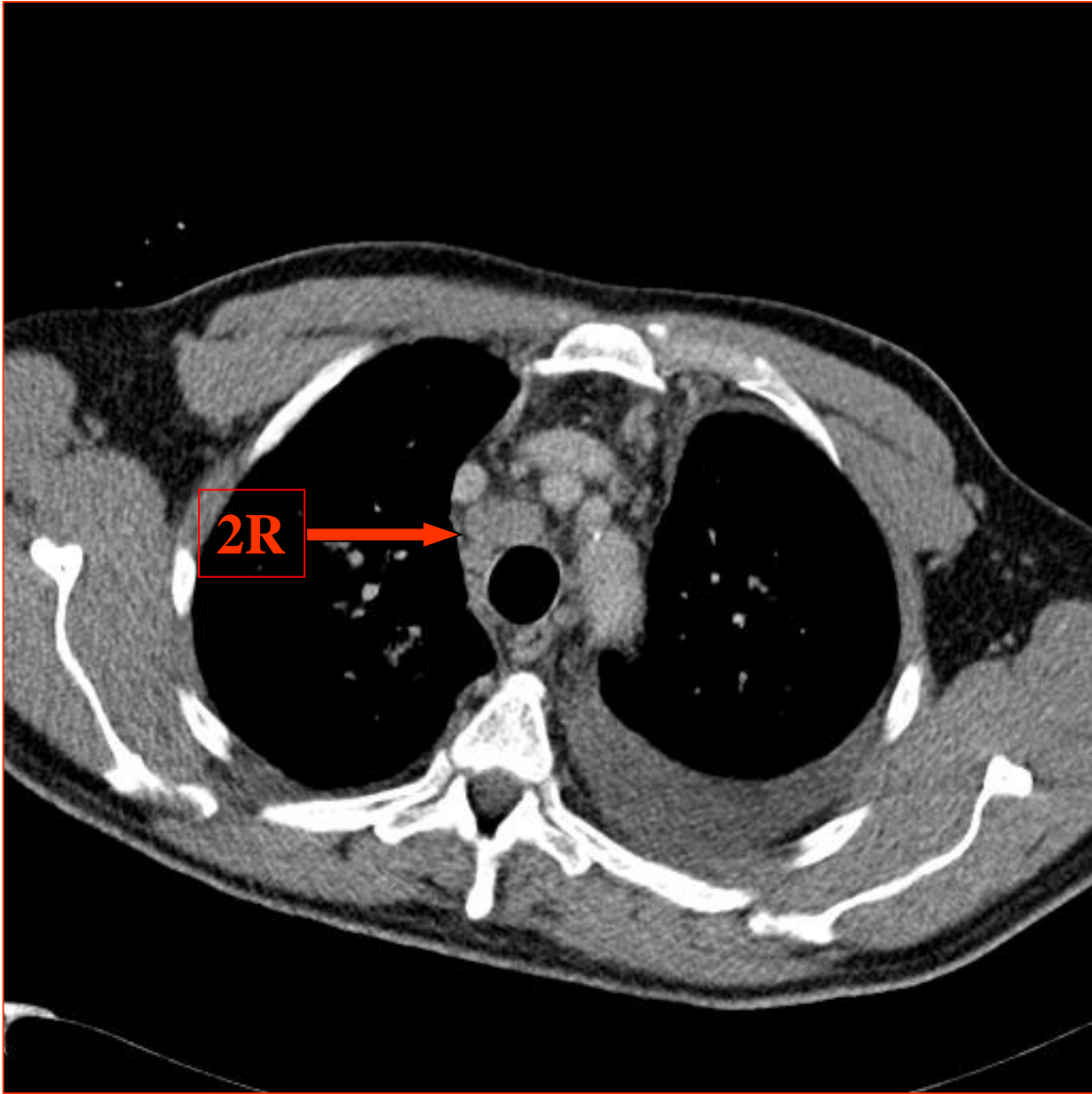
- Adénocarcinome :
 - Pémétrexed en 1^{ière} ligne
 - Essai Scagliotti (JCO 2009) : stades avancés, Cisplatine+pémétrexed versus cisplatine+gemcitabine avec meilleures réponse et survie

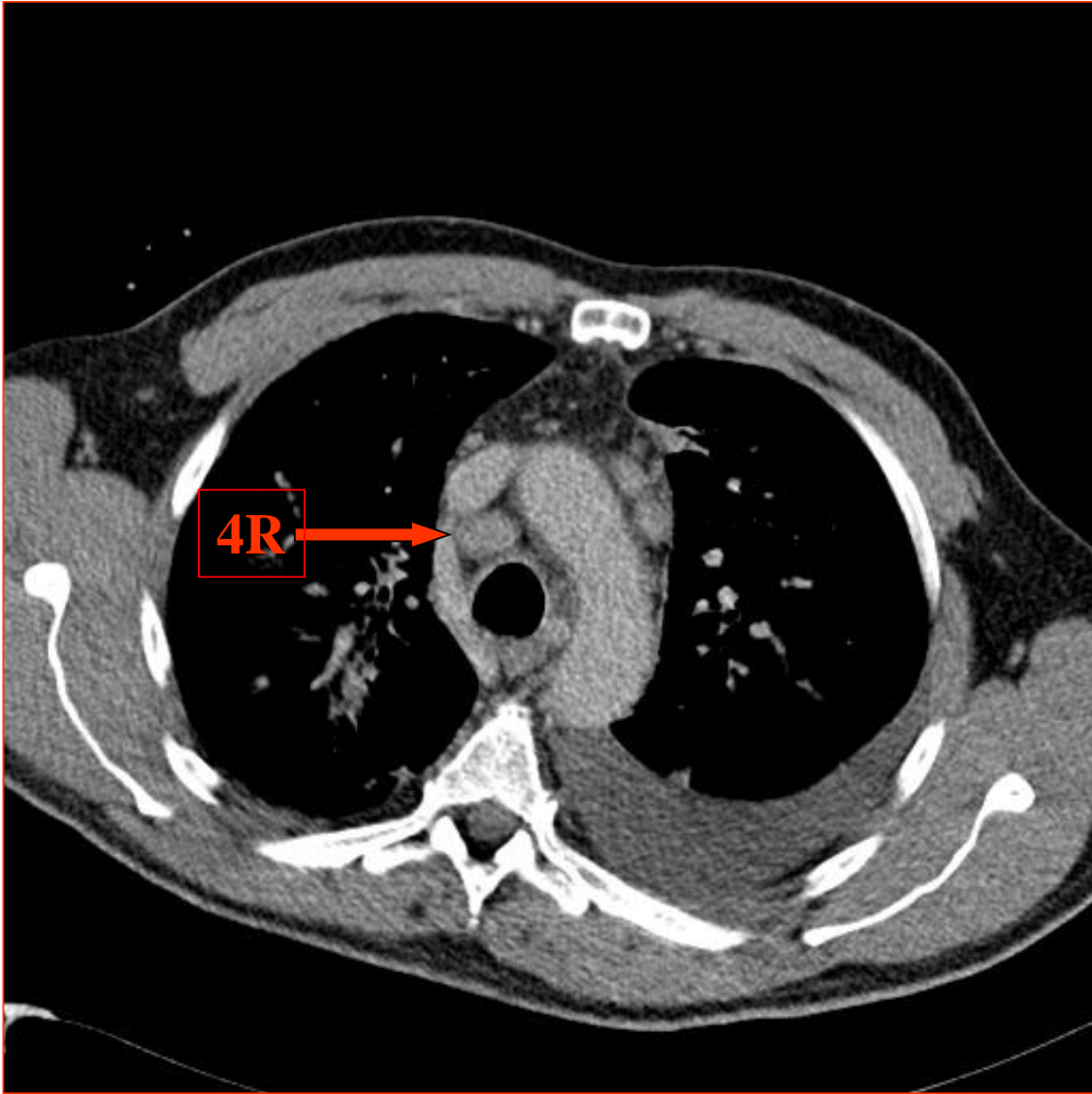
Essais de phase III pour les sujets âgés

Essais	N	Chimiothérapie	Survie (mois)
ELVIS	154	Vin vs soins de support	6,4/4,8
WTOG 9904	182	Doc vs Vin	14,3/9,9
MILES	698	Vin+Gem vs Vin vs Gem	6,9/8,3/6,4
Fraci	120	Vin+Gem vs Vin	6,7/4,1
IFCT 05-01	451	Carbo+Paclitaxel hebdo vs Vin ou Gem	10,3/6,2

EBUS







Zones accessibles en EBUS

- Médiastin Supérieur: 1R,1L,2R,2L
- Médiastin Moyen:4R,4L,7,10R,10L,11R,11L
- Médiastin Inférieur:12R,12L,13R,13L,14R,14L
- Tumeurs péribronchiques et péritrachéales
- Accès moins invasif aux zones classiques de la médiastino-biopsie
- Accès aux zones qui nécessiteraient une thoracoscopie ou une thoracotomie

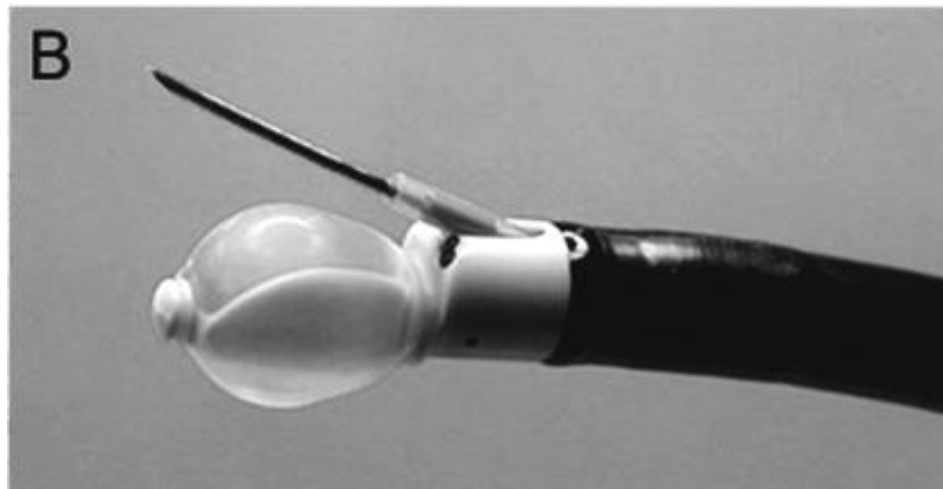
Zones inaccessibles en EBUS

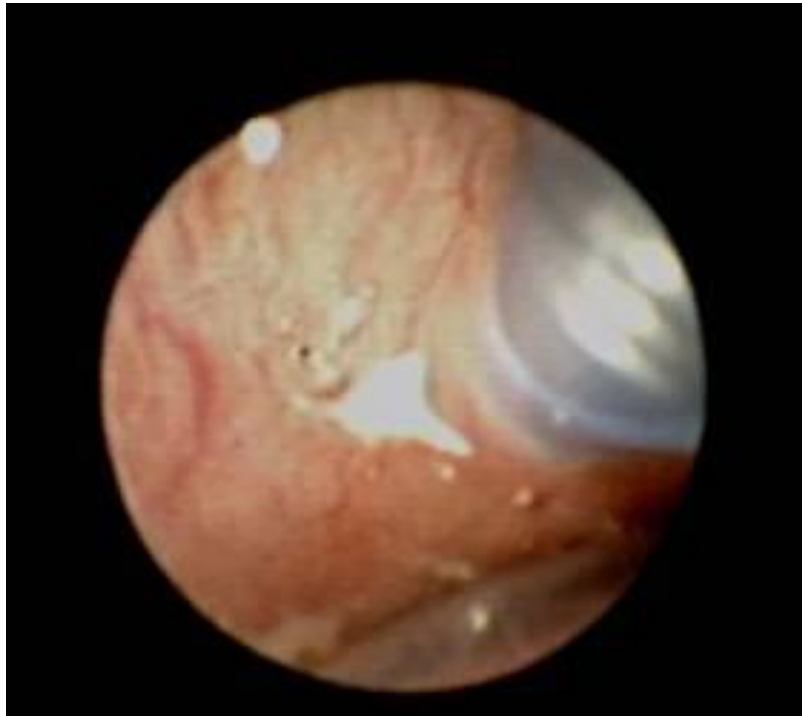
- Médiastin moyen: zones 3,5,6 (pré vasculaires et para aortiques)
- Médiastin inférieur: 8,9 (accessibles en échographie endoscopie endo-oesophagienne)
- Tumeurs périphériques (ponction sous scanner, navigation magnétique endobronchique)

Résultats EBUS

- Nombreuses études comparatives avec TDM, PET-Scan, Médiastino-biopsie et Chirurgie réglée avec curage ganglionnaire
- Performances remarquables: supérieure à l'imagerie (histologie), mini invasive
- Sensibilité 92%
- Spécificité 100%
- VPP 100%
- VPN 97%

Echoendoscope





Gaine en place



Aspect échographique
d'une adénopathie