

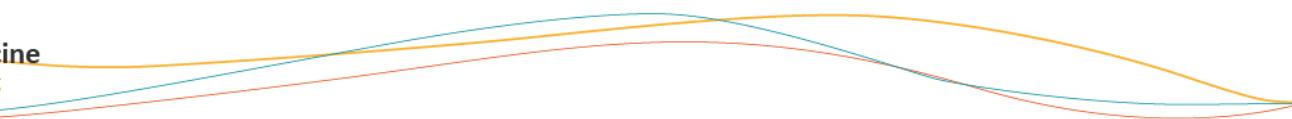
UE Cancérologie - DFGSM3



Pierre Saintigny / Vincent Grégoire / Aurélien Dupré
Université Claude Bernard Lyon 1
Centre Léon Bérard



Item 294 – Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.

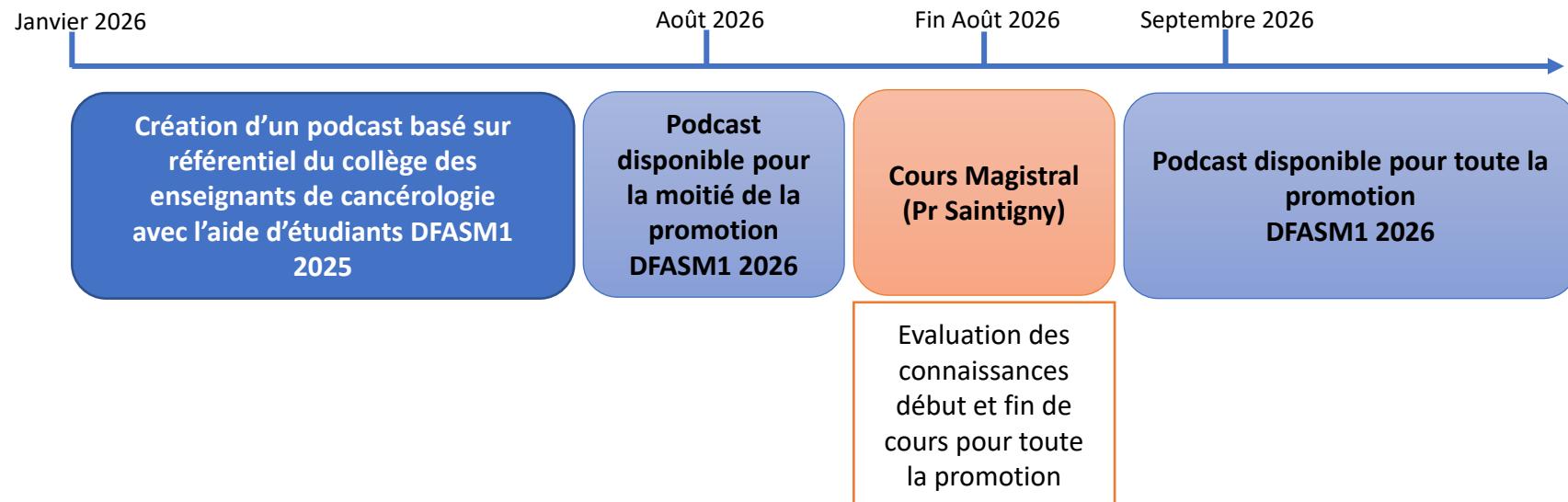


Projet pédagogique: Pilote - Podcast

Question pédagogique:

Est-ce que l'accès à un podcast améliore la compréhension et la mémorisation d'un cours magistral?

Projet: **ITEM 291: Cancérogenèse, oncogénétique, cancers professionnels**



Vous êtes motivés? clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr//pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

Dans le cadre des « *Initiatives Pédagogiques Etudiantes et Enseignantes* »

Liens d'intérêt

❖ Financements de projets de recherche

- Astra-Zeneca
- Roche
- Fondation Bristol-Myers-Squibb
- Novartis
- Illumina
- Omicure/ArianaPharma
- Owkin

❖ Membre du Conseil scientifique

- HTG molecular diagnostics



UE CANCEROLOGIE**Responsables d'UE : P. SAINTIGNY, A. DUPRE**

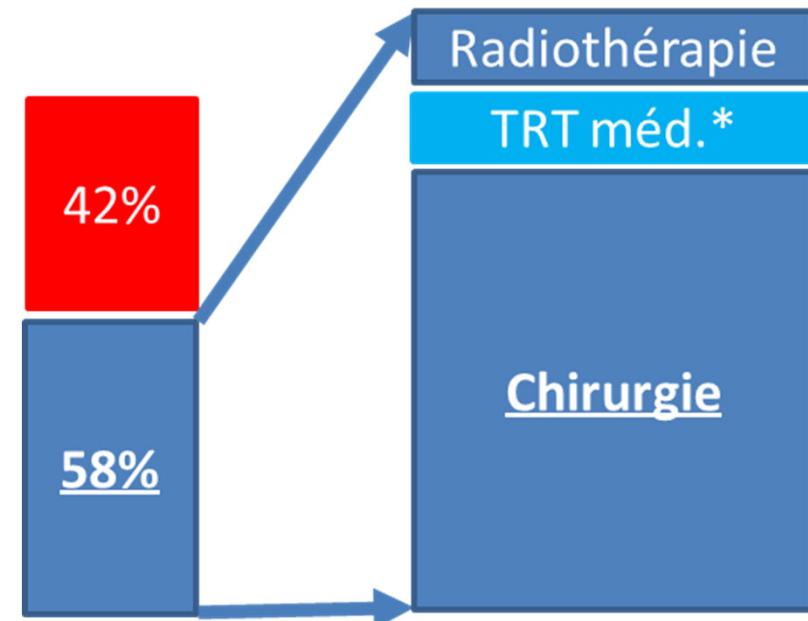
DATES ET HORAIRES	COURS	ITEM	ENSEIGNANTS	SALLE
COURS INTRODUCTIF : HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS				
Vendredi 29/08 15h - 17h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 1/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
EPIDEMIOLOGIE				
Mercredi 03/09 16h - 18h	Epidémiologie, facteurs de risque,	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
Lundi 08/09 15h - 17h	Prévention et dépistage des cancers	Item 290	Aurélien Dupré	Amphi A
MODALITES DIAGNOSTIQUES				
Mardi 09/09 13h - 15h	Diagnostic des cancers, signes d'appel incluant les syndromes paranéoplasiques, investigations paracliniques incluant les marqueurs tumoraux sériques, caractérisation du stade, pronostic [illustrer imagerie dans quelques situations]	Item 292	Isabelle Ray-Coquard	Amphi A
Vendredi 12/09 15h - 16h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 2/2]	Item 291	Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 12/09 16h - 18h	Le médecin préleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques	Item 293	Pierre Saintigny	Amphi A
MODALITES THERAPEUTIQUES				
Mercredi 08/10 13h - 15h	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie).	Item 294	13h Vincent Grégoire 14h Pierre Saintigny	Amphi A
Vendredi 10/10 13h - 15h	La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade – Exemples pratiques	Item 294	Lucas de Crignis	Amphi A
PARCOURS : PRISE EN CHARGE GLOBALE				
Mercredi 05/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	13h Pierre Saintigny 13h30 Gisèle Chvetzoff	Amphi A
Mercredi 19/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	Guilhem Paillard Brunet Astrid Morel	Amphi A



Traitements médicaux: une part modeste dans la guérison des tumeurs solides

On guérit en France ~60% des cancers (source: InVS, INCa, HCL)

- Traitement locorégional
 - Chirurgie
 - Radiothérapie
- Traitement systémique
 - Traitement médicaux



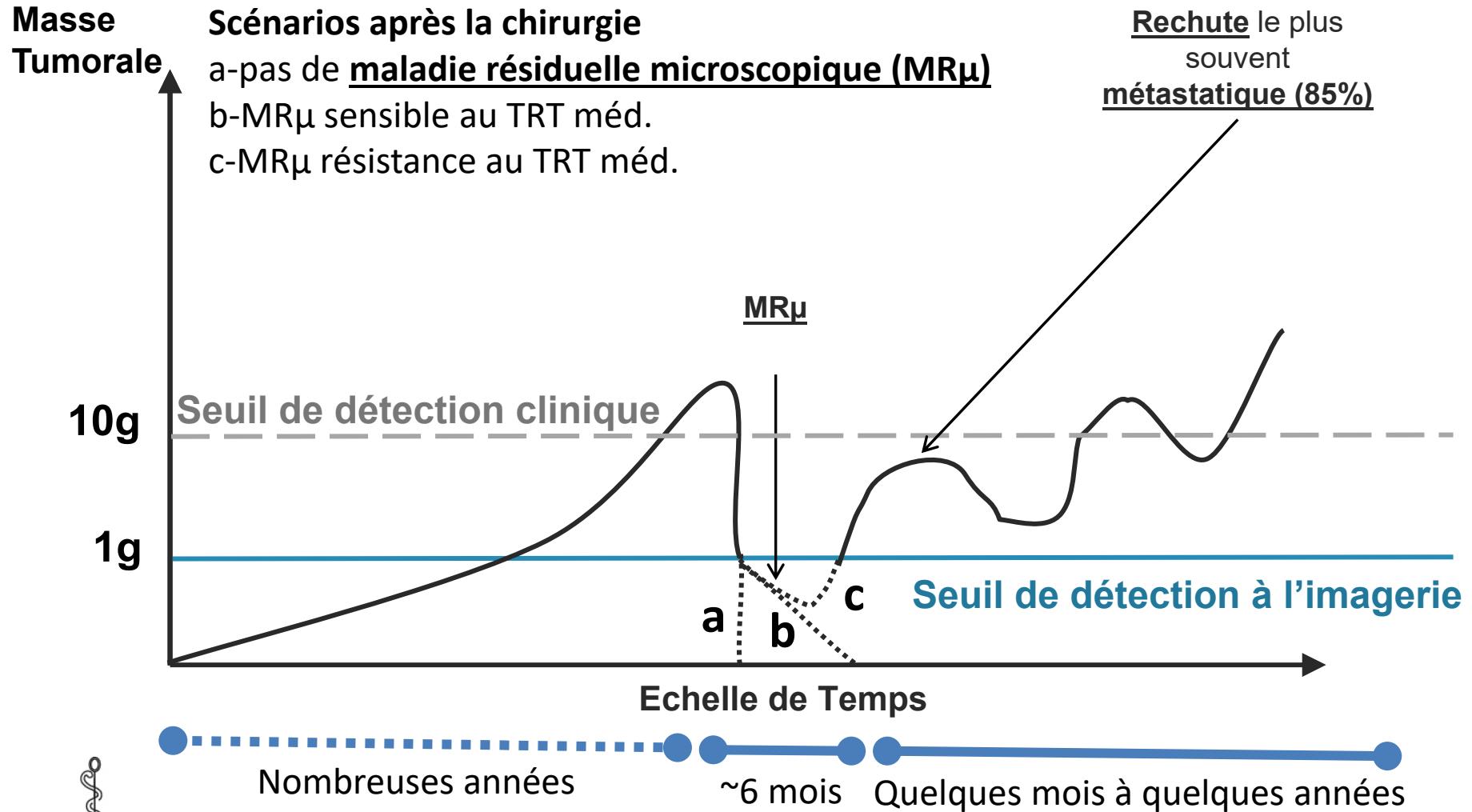
*TRT méd.: traitements médicaux

Objectifs pédagogiques

- Comprendre et connaître le rôle des traitements médicaux du cancer selon leurs indications et vis-à-vis des autres modalités de prise en charge thérapeutique
- Comprendre les principaux modes d'action des différentes catégories de traitements et pouvoir justifier aussi les indications d'un certain nombre d'entre eux
- Connaître les principaux effets secondaires des chimiothérapies notamment les plus à risque

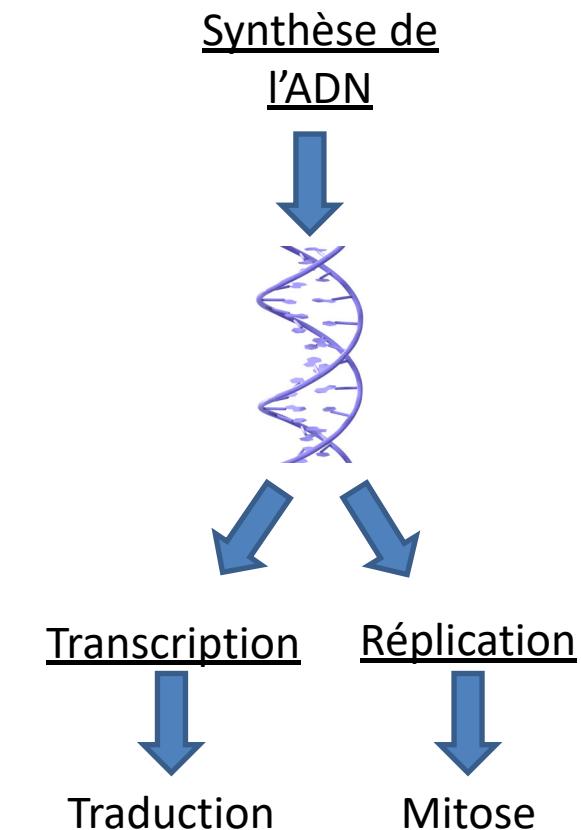


1. Histoire de la maladie cancéreuse

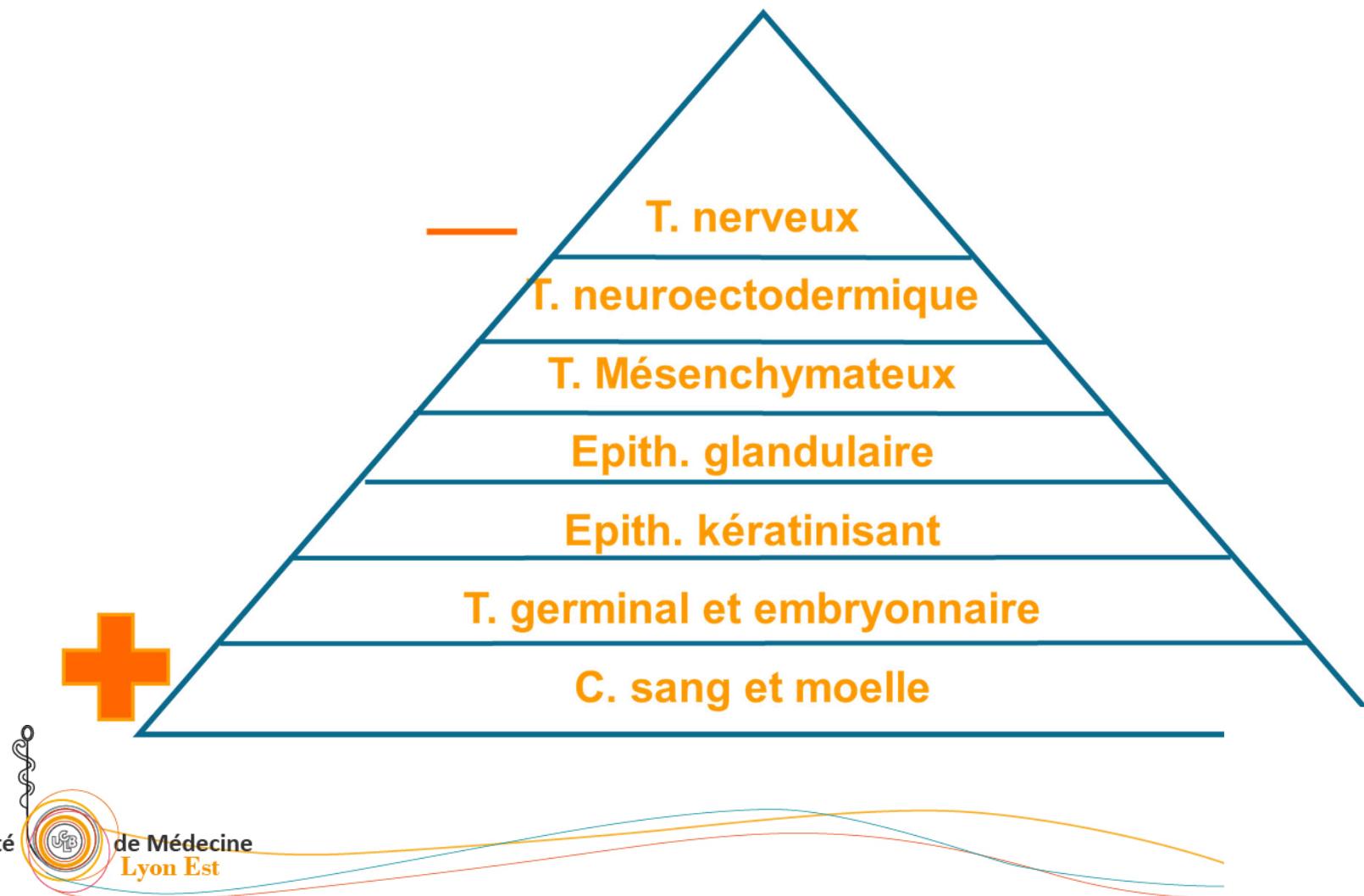


2. Catégories de traitements médicaux

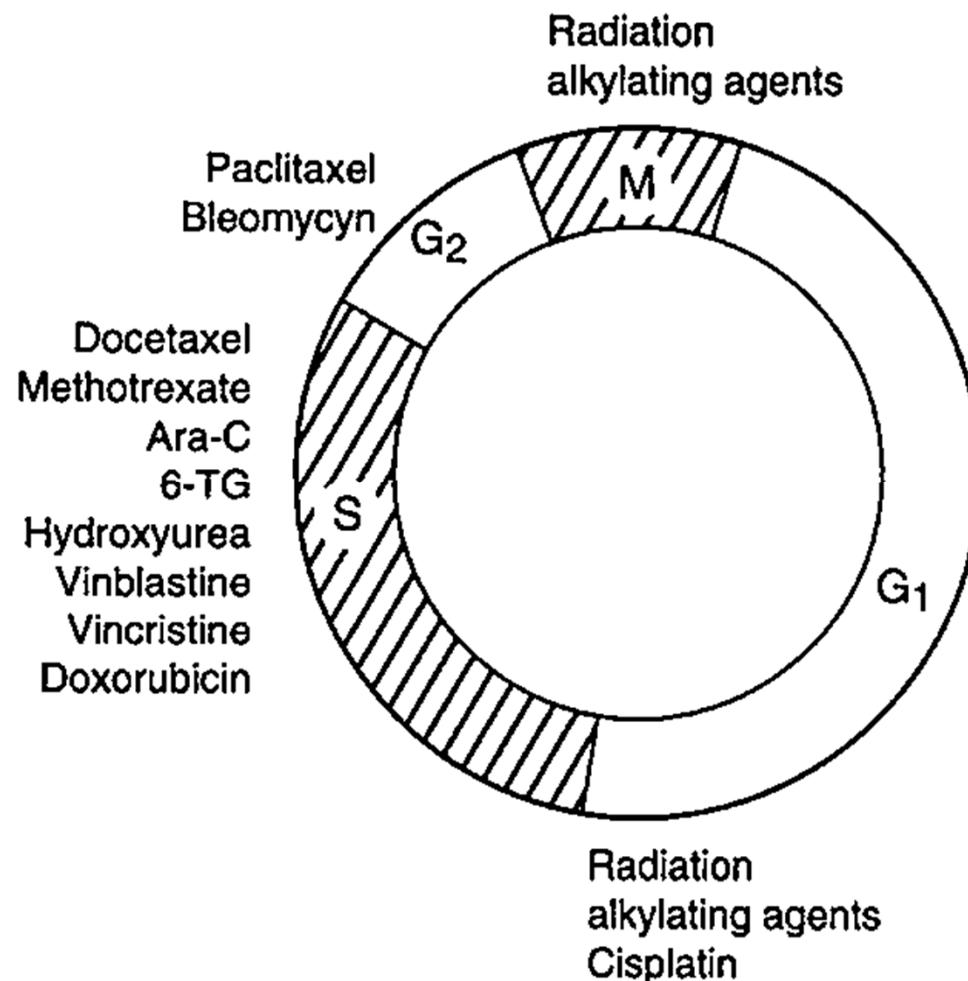
- **Chimiothérapie-cytotoxique**
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



Sensibilité aux agents cytotoxiques en fonction de l'origine de la tumeur

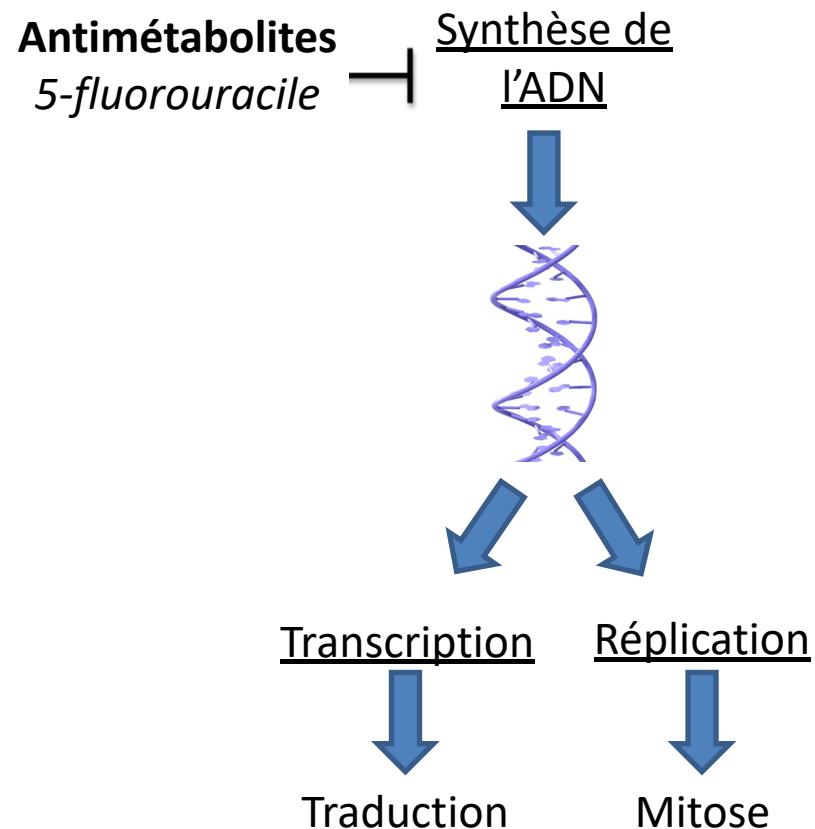


Cytotoxiques spécifiquement liés à une phase du cycle cellulaire



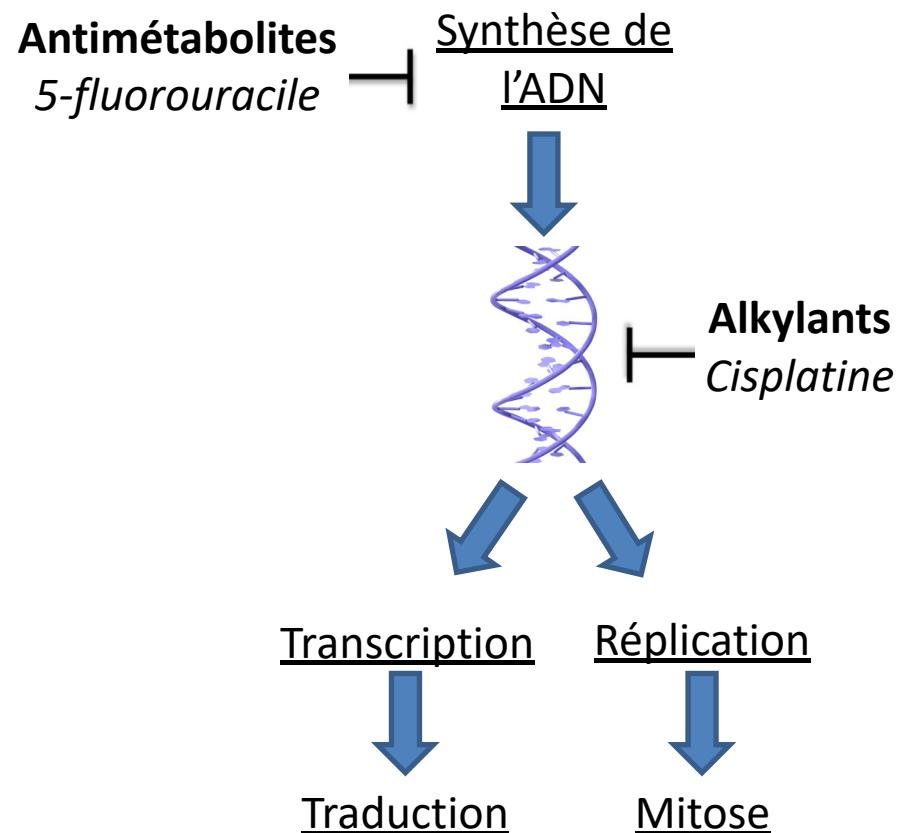
2. Catégories de traitements médicaux

- **Chimiothérapie-cytotoxique**
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



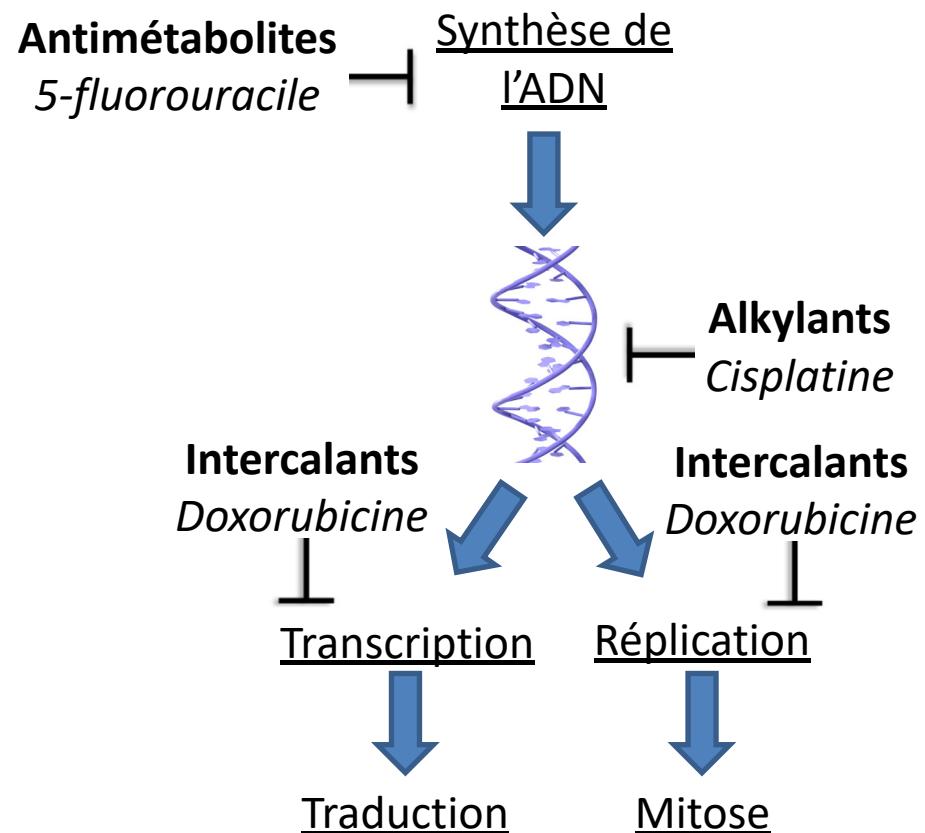
2. Catégories de traitements médicaux

- **Chimiothérapie-cytotoxique**
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



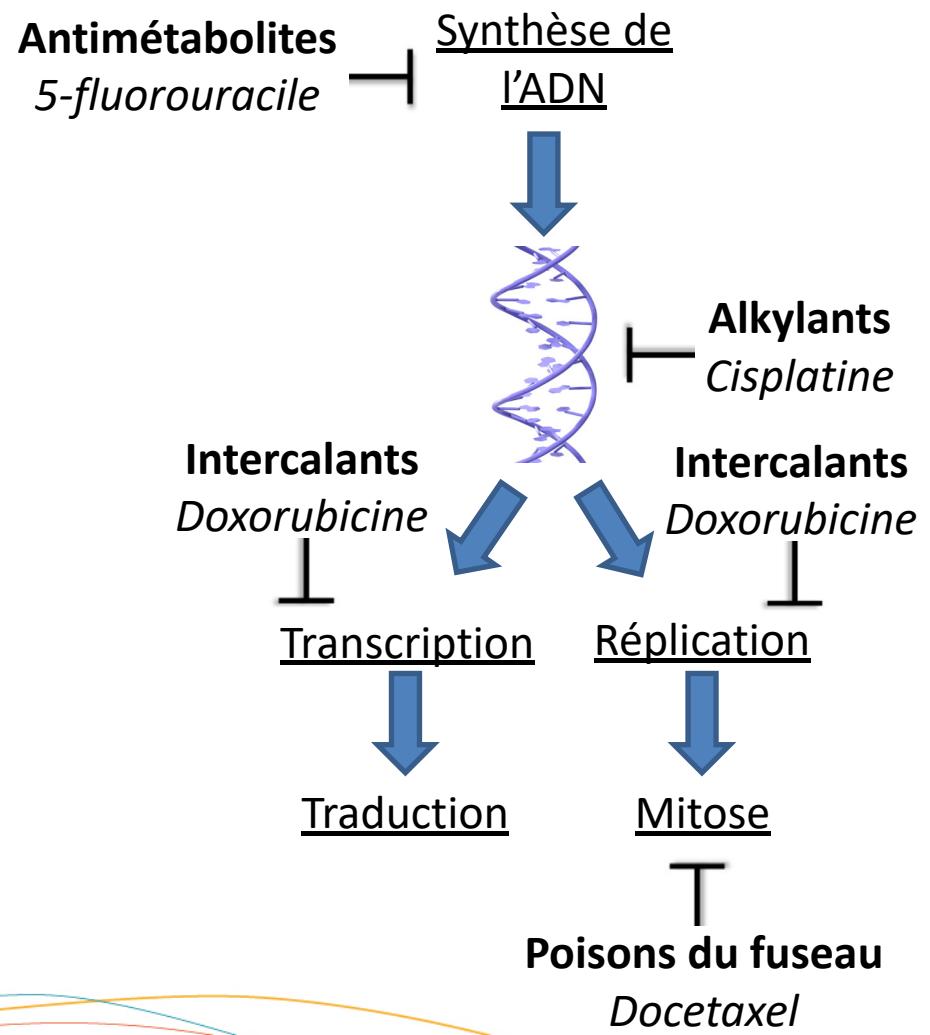
2. Catégories de traitements médicaux

- **Chimiothérapie-cytotoxique**
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



2. Catégories de traitements médicaux

- **Chimiothérapie-cytotoxique**
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



Toxicité de la chimiothérapie

- Tous les médicaments de chimiothérapie sont toxiques
- Il y a peu de différences de sensibilité entre les cellules cancéreuses et les cellules saines, d'où la difficulté de trouver un traitement actif sans toxicité

Toxicité de la chimiothérapie

- Presque toutes les drogues agissent préférentiellement sur les cellules en division, d'où la plupart des effets toxiques généralement rencontrés
 - Vomissements, diarrhée ou constipation
 - Neutropénie et risque d'infection
 - Stomatite
 - Alopécie
- En agissant directement au niveau cérébral, ils peuvent causer
 - Nausées et vomissements
 - Amélioration des traitements antiémétiques

Cytotoxiques à toxicité particulière

- Dose cumulative limite
 - Adriamycine = COEUR (DCL = 450 mg / m²)
 - Cisplatine = REIN (pas de DCL)
 - Bléomycine = POUMON (DCL = 300 mg)

Toxicité hématologique : définitions

- Leucopénie / Neutropénie
- Aplasie : Neutrophiles < 500 / mm³
- Thrombopénie grade IV < 20.000 / mm³
- **Neutropénie fébrile ou aplasie fébrile**

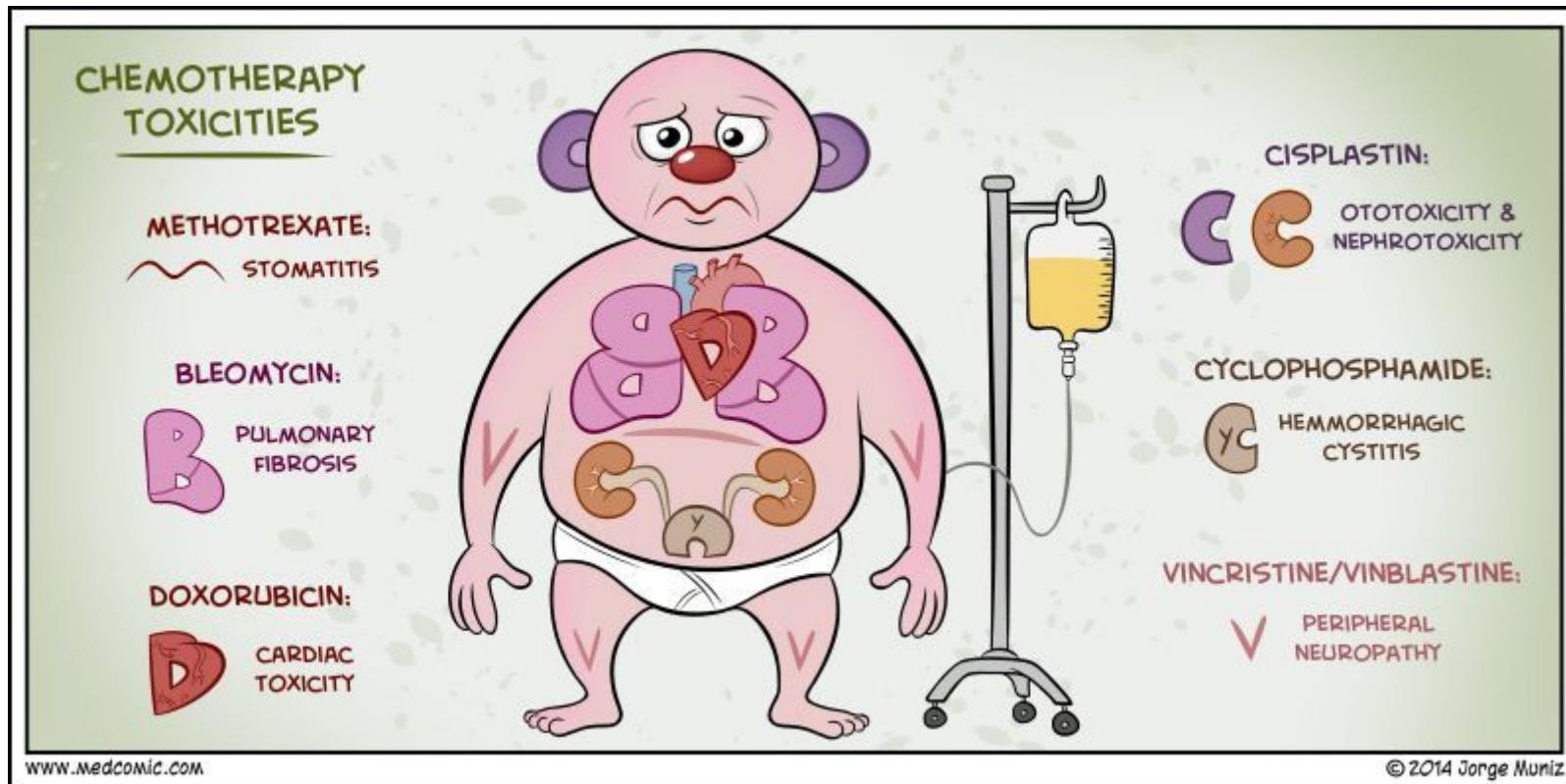
Les risques de l'aplasie fébrile

- Infection non collectée : ex: colonisation digestive - foyers pulmonaires diffus
- Colonisation d'un cathéter veineux central
- **Septicémie**
- **Risque de choc septique +++ pouvant être fatal**

Conduite à tenir en cas de neutropénie

- **PNN < 500/mm³**
- Surveillance Température ++
- Si pas de fièvre, contrôle NFP (pas d'hospitalisation)
- Si Fièvre :
 - Venue à l'hôpital pour prélèvements bactériologiques, dépistage de signes de gravité, mise en place antibiothérapie à large spectre
 - Adaptation antibiotiques si besoin, arrêt si apyrexie et PNN > 1000 mm³

Challenges - Toxicities

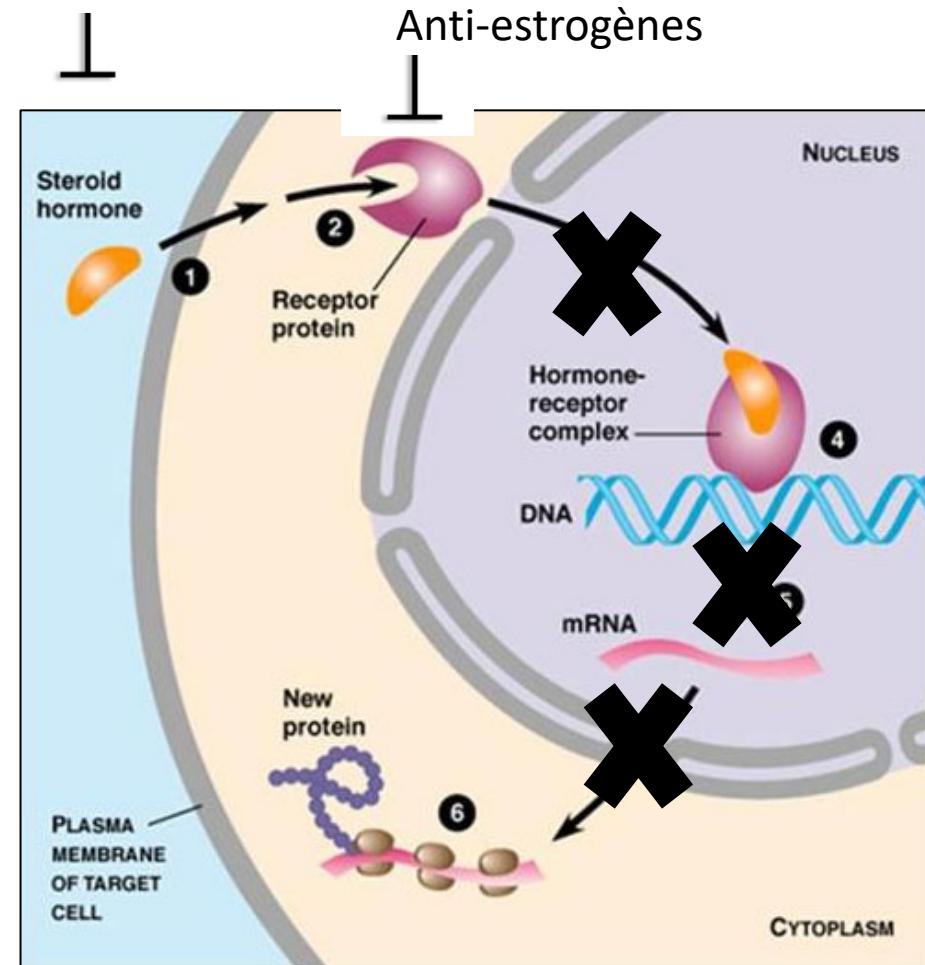


2. Catégories de traitements médicaux

- Chimiothérapie
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



Agonistes de la LH-RH/castration chimique
Anti-aromatases



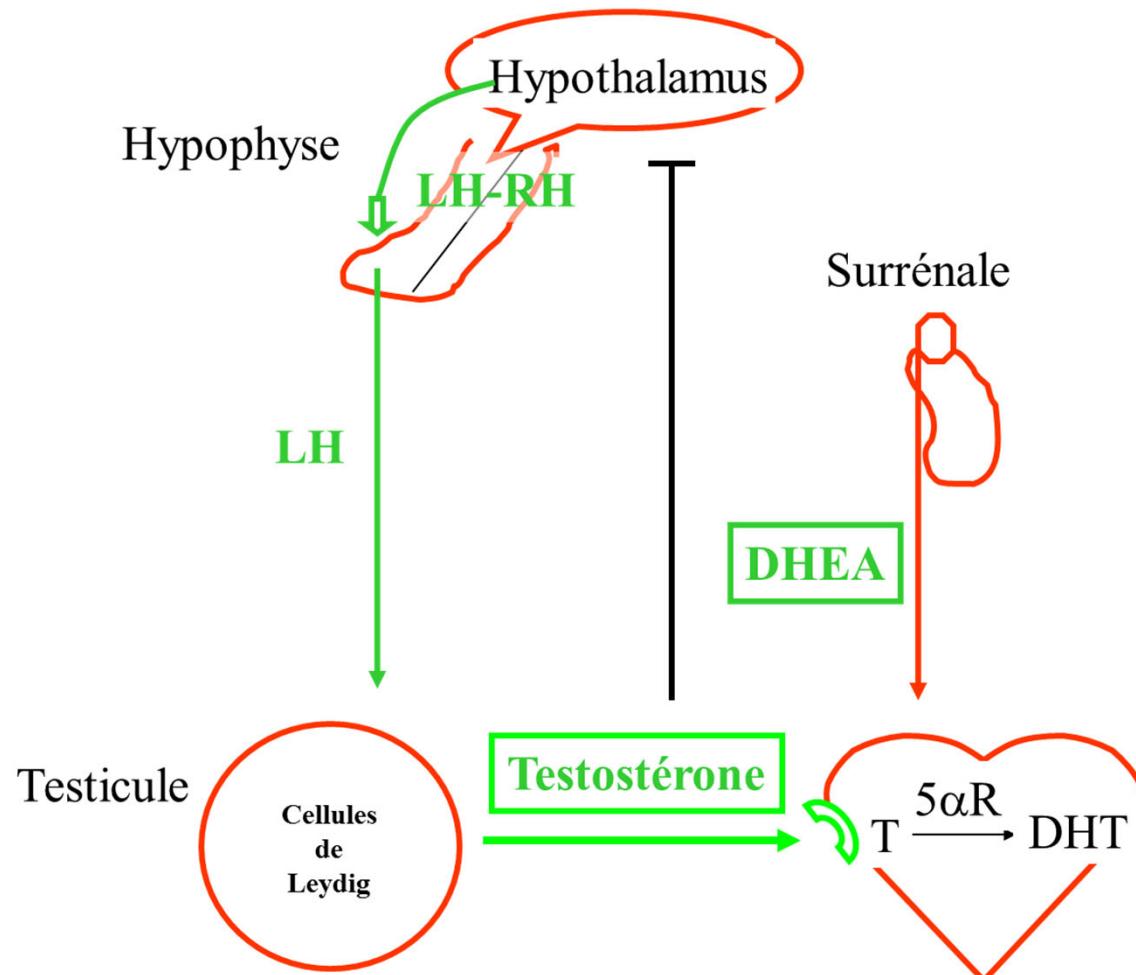
Cancer du sein et Cancer de la prostate

- Dans le cancer du sein, la croissance cellulaire est généralement stimulée par les œstrogènes (comme dans le sein normal)
 - Les inhibiteurs de cette stimulation permettent une réduction de la tumeur dans ~50% des cas
- Dans le cancer de la prostate, la croissance cellulaire est généralement stimulée par les androgènes (comme dans la prostate normale)
 - L'inhibition de la stimulation androgénique permettent de réduire la tumeur dans ~80% des cas

Cancer du sein, récepteurs hormonaux et réponse à l'hormonothérapie

Statut des récepteurs hormonaux	Probabilité de réponse
ER+ PR+	~70%
ER+PR- /ER- PR+	~30%
ER- PR-	~5%

Cancer de la prostate et hormonothérapie

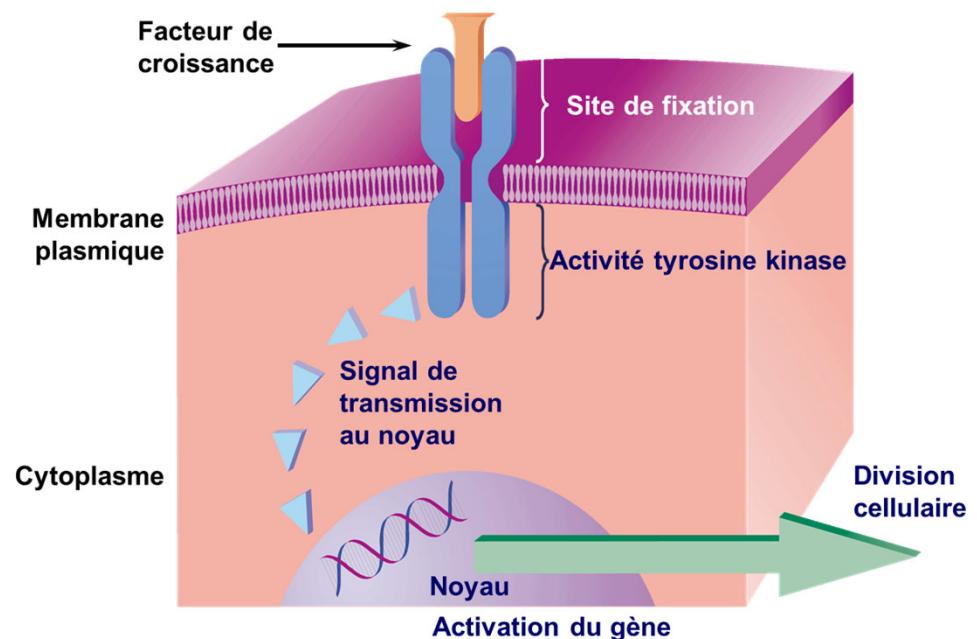


Mécanismes de la déprivation androgénique

- Expression de récepteurs aux androgènes et réponse à la déprivation androgénique: > 90%
- Mécanismes de la déprivation androgénique
 - Suppression des androgènes testiculaires
 - Suppression des androgènes non testiculaires
 - Blocage androgénique périphérique

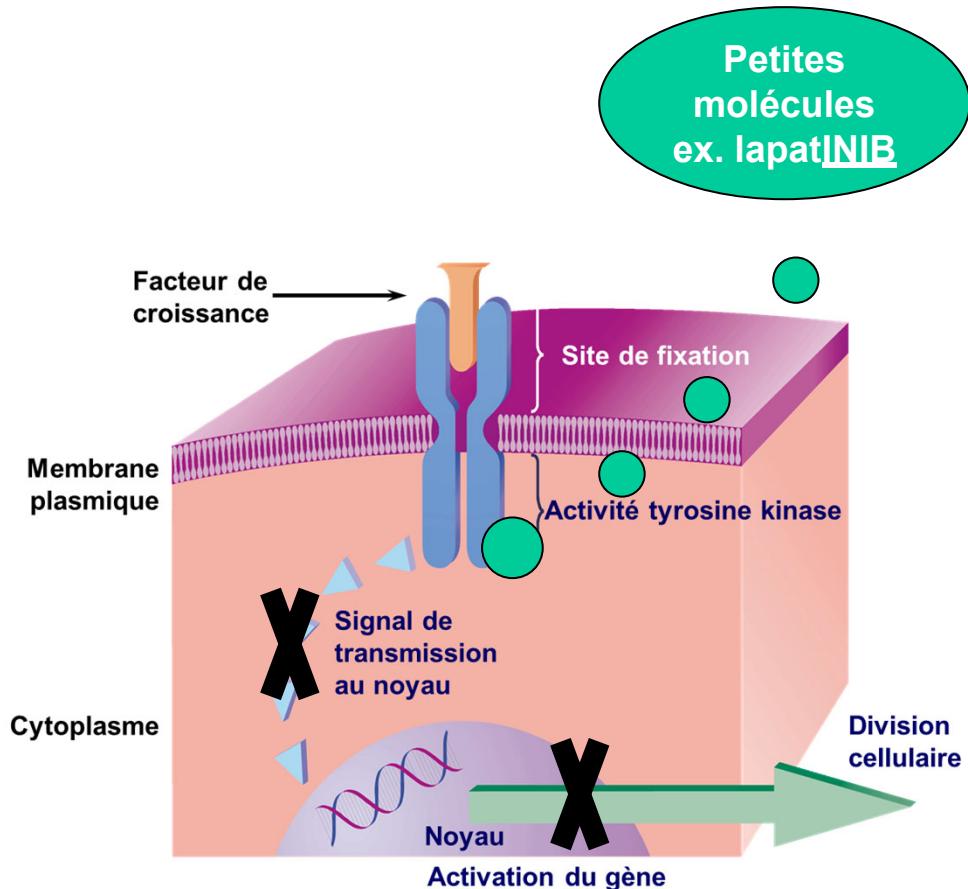
2. Catégories de traitements médicaux

- Chimiothérapie
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



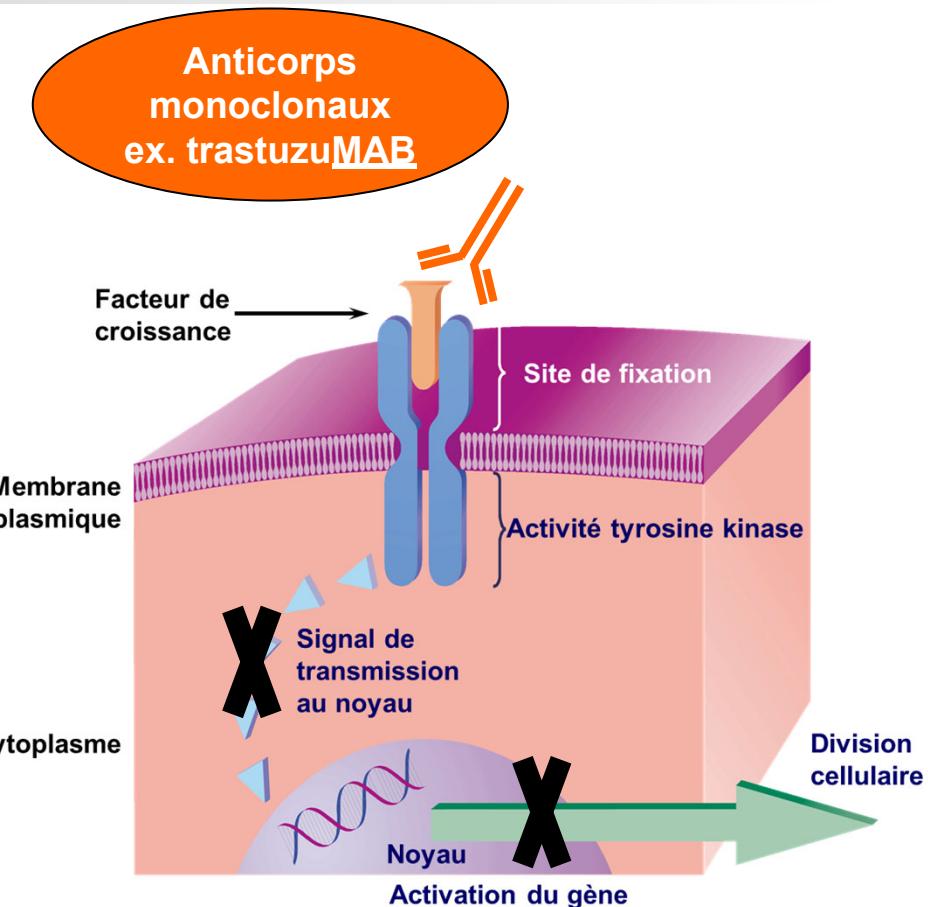
2. Catégories de traitements médicaux

- Chimiothérapie
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



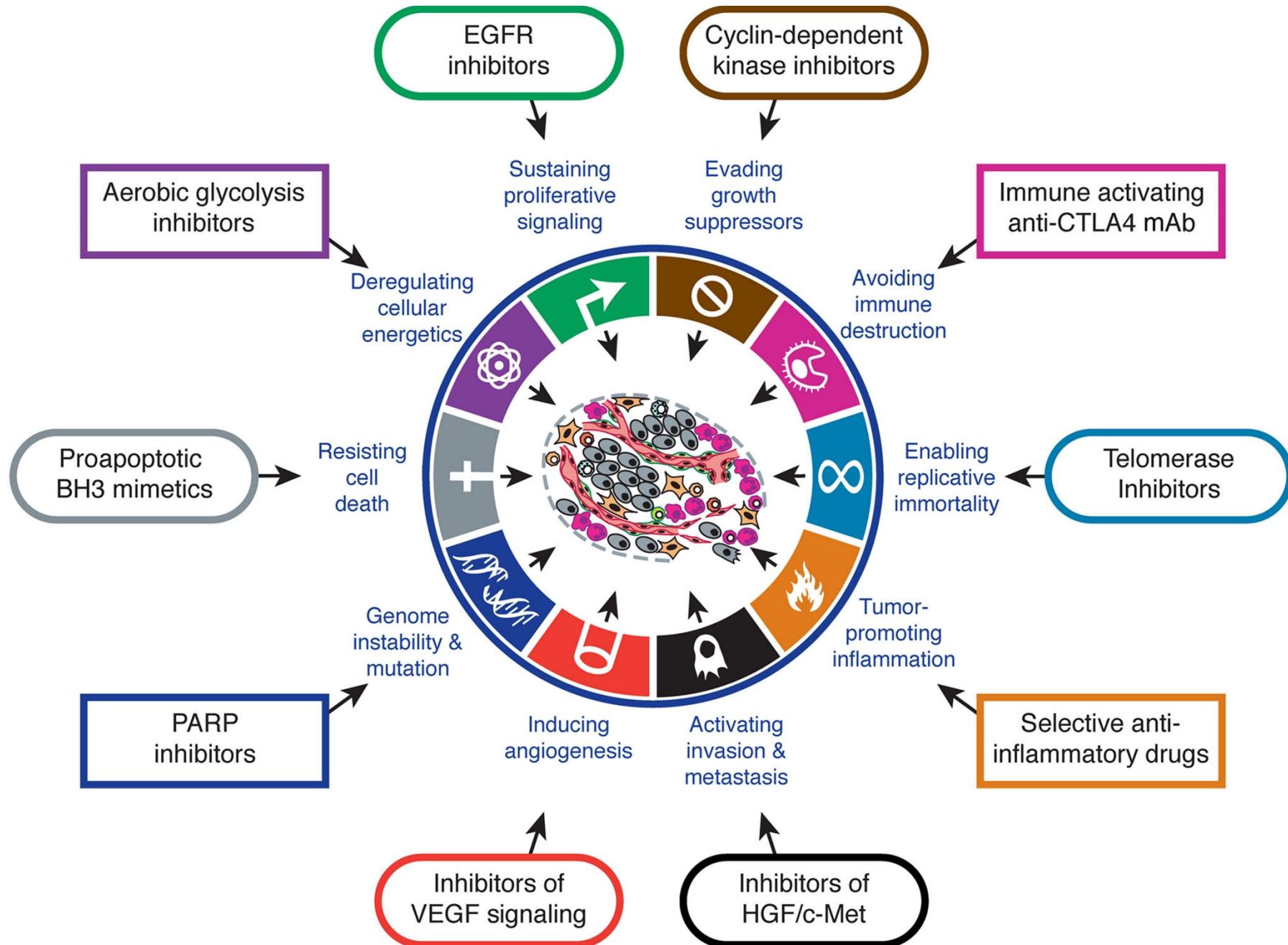
2. Catégories de traitements médicaux

- Chimiothérapie
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



Faculté





Thérapies ciblées

- Actif sur une cible biologique identifiée & impliquée dans le processus tumoral:
 - Régulation de la croissance cellulaire : facteurs de croissance et leurs récepteurs
 - Néo-angiogenèse (vascularisation)
 - Capacité d'invasion tissulaire et métastatique
 - Réparation & réPLICATION de l'ADN
- Effet spécifique épargnant les cellules normales (- de toxicité)
- Monothérapie ou en association (chimiothérapie, radiothérapie)

Facteurs de croissances tumoraux

- La cellule tumorale utilise des « *facteurs de croissance* » physiologiques en détournant leur fonction physiologique leur fonctionnement pour leur donner un avantage
 - Prolifération
 - Survie cellulaire plus longue
- Ces facteurs de croissance tumorale agissent via 2 mécanismes majeurs
 - Action proliférante
 - Blocage de la voie de l'apoptose

Mécanismes d'action des thérapeutiques ciblées

- Les thérapeutiques ciblées visent à inhiber l'effet des facteurs de croissance par 2 voies principales
 - Blocage du récepteur cellulaire
 - Blocage du facteur de croissance
 - Blocage de la transduction du signal

Exemples de thérapies ciblées

- Blocage du récepteur Her2/Neu par un anticorps spécifique (trastuzumab)
- Blocage du récepteur Her1/EGFR par un anticorps spécifique (cetuximab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (erlotinib)
- Blocage de l'activité du récepteur au VEGF (VEGFR) par un anticorps spécifique (bevacizumab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (sunitinib); la cible est exprimé par la cellule tumorale et la cellule endothéliale

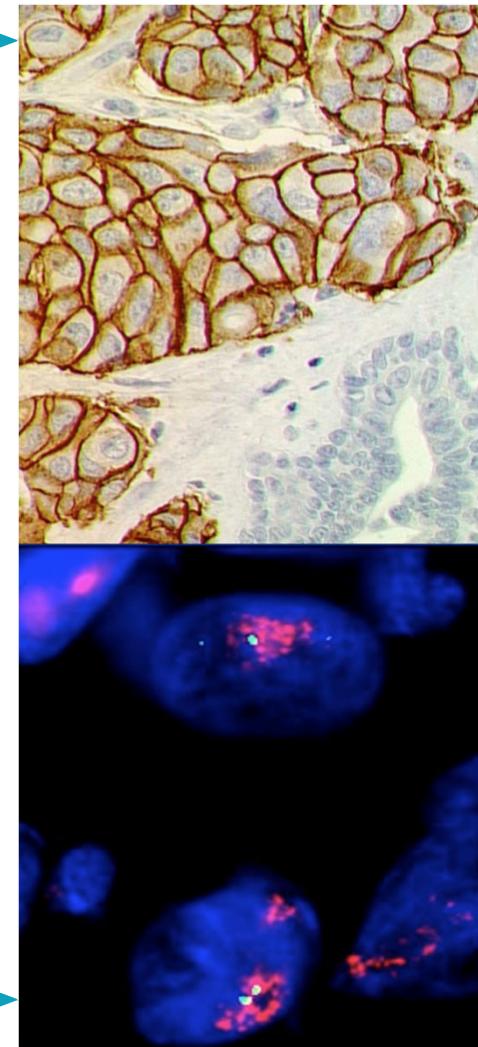
Exemples de thérapies ciblées

- Blocage du récepteur Her2/Neu par un anticorps spécifique (trastuzumab)
- Blocage du récepteur Her1/EGFR par un anticorps spécifique (cetuximab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (erlotinib)
- Blocage de l'activité du récepteur au VEGF (VEGFR) par un anticorps spécifique (bevacizumab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (sunitinib); la cible est exprimé par la cellule tumorale et la cellule endothéliale

Cancer du Sein HER2+

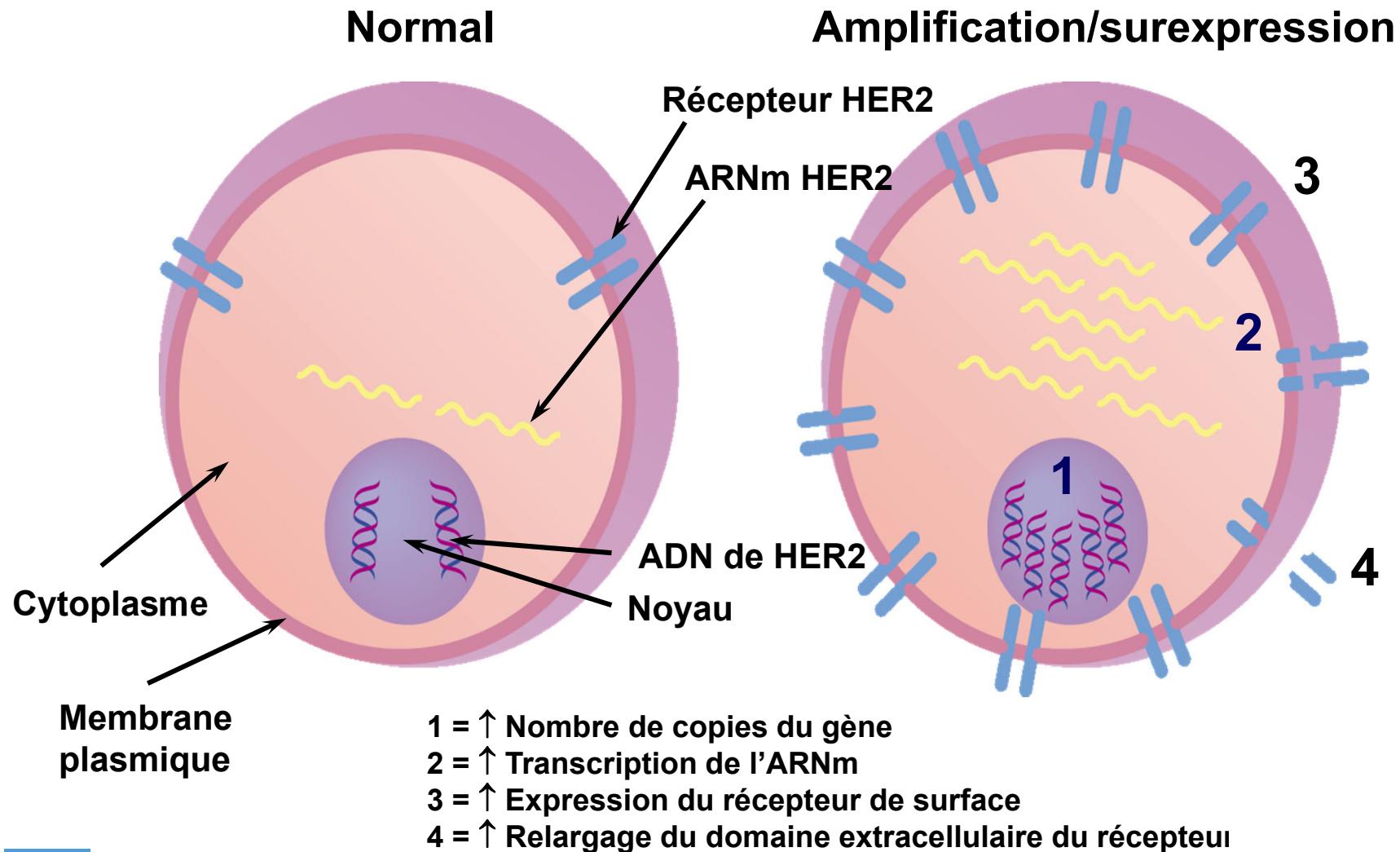
- 15 % des cancers du sein
- Jeunes femmes
- Haut grade, souvent RH négatif
- Risque élevé de rechute métastatique
- Risque élevé de mortalité

Surexpression 3+



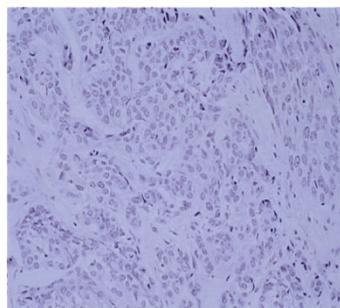
Amplification FISH

Indicateurs d'une surproduction de HER2

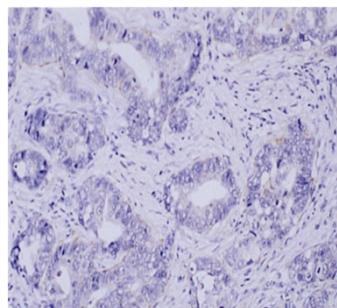


Positivité ou négativité de HER2

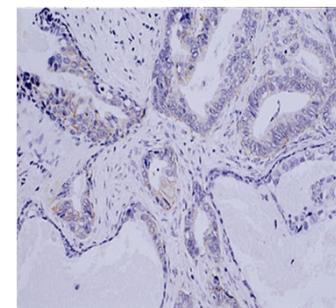
Immunohistochimie



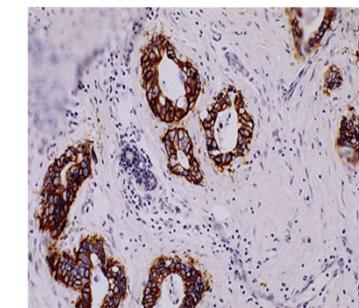
Normal 0



Normal 1+

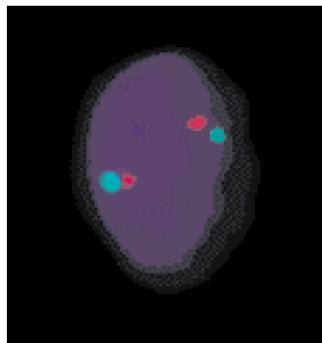


Anormal 2+

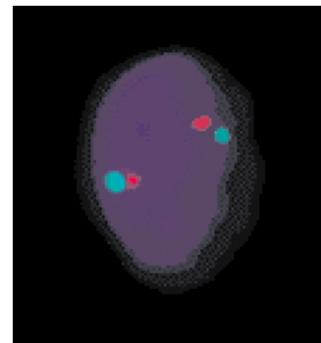


Anormal 3+

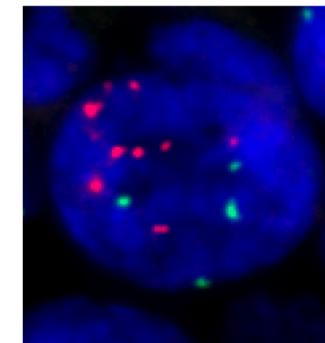
Hybridation *in situ*



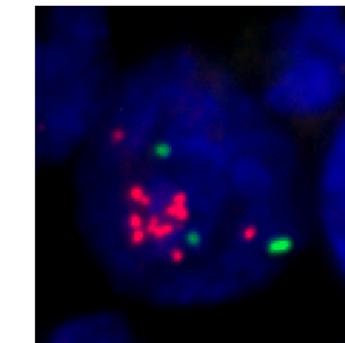
Normal



Normal



Amplification
faible



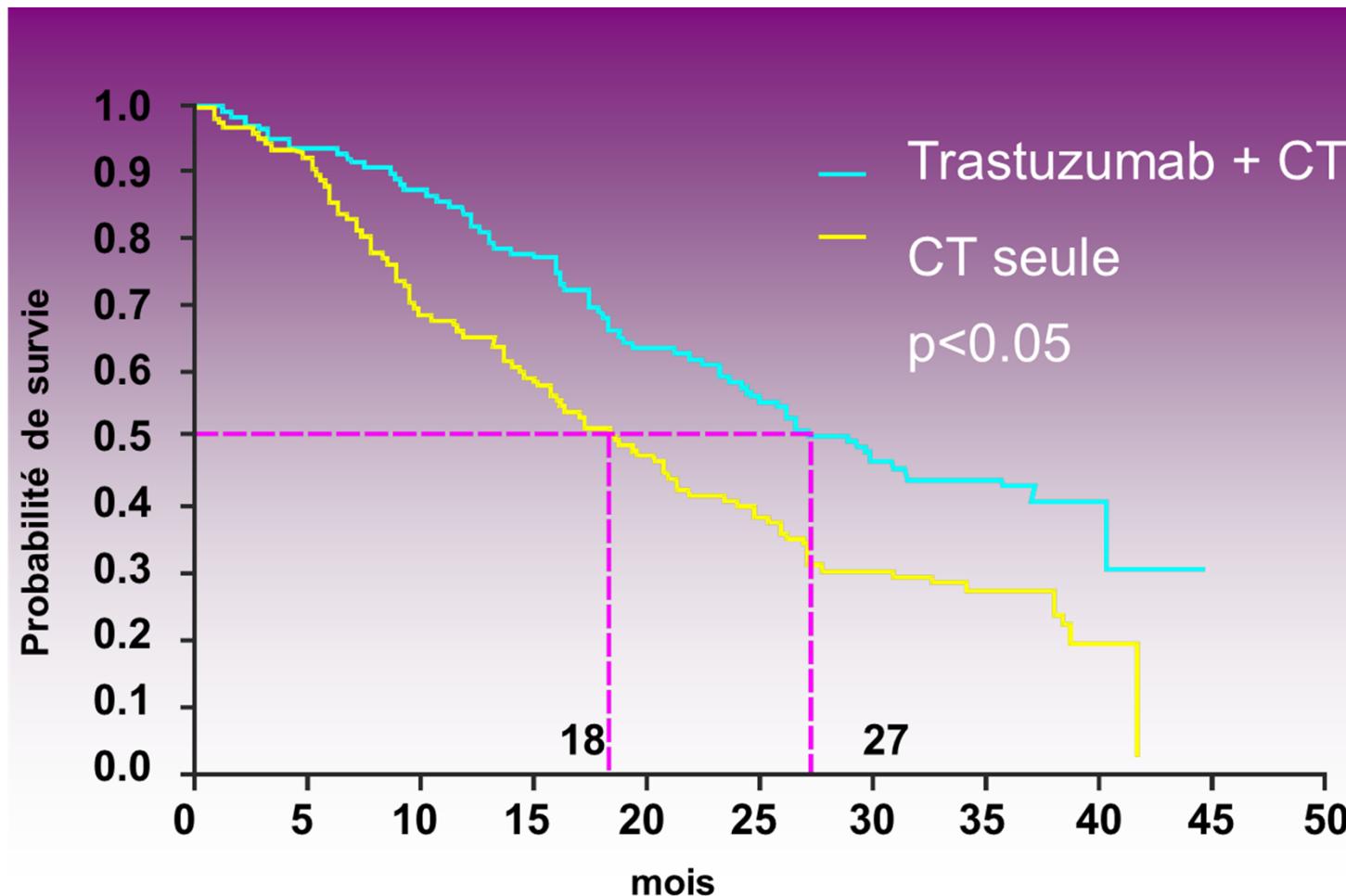
Amplification
élevée

IHC images courtesy of MJ Kornstein, MD, Medical College of Virginia

Critères d'éligibilité à un traitement inhibant HER2 – Score en immunohistochimie (IHS)

Score IHC	Éligibilité anti-HER2
0	non éligible
1+	non éligible
2+	éligible si FISH +
3+	éligible

Trastuzumab, chimiothérapie et survie globale chez les patientes FISH +



Exemples de thérapies ciblées

- Blocage du récepteur Her2/Neu par un anticorps spécifique (trastuzumab)
- Blocage du récepteur Her1/EGFR par un anticorps spécifique (cetuximab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (erlotinib)
- Blocage de l'activité du récepteur au VEGF (VEGFR) par un anticorps spécifique (bevacizumab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase; l'expression de la cible n'est pas uniquement la cellule tumorale, mais également la cellule endothéliale

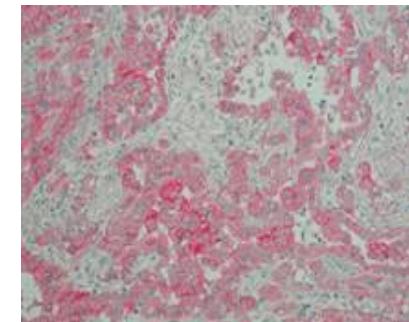
Expression de l'EGFR dans les tumeurs solides

Le récepteur à l'EGF est exprimé dans de nombreuses tumeurs solides

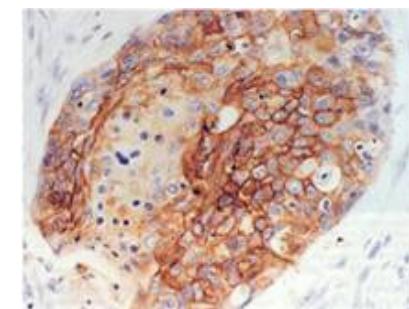
Cancer colorectal	60–80%
Cancer de la tête et du cou	95–100%
Cancer du poumon (CPNPC)	40–80%
Cancer du sein	14–91%
Cancer de l'ovaire	35–70%
Cancer du rein	50–90%

Cunningham et al. *N Engl J Med* 2004;351:337-345; Grandis et al. *Cancer* 1996;78:1284-1292; Salomon et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232; Walker, Dearing. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:167-176

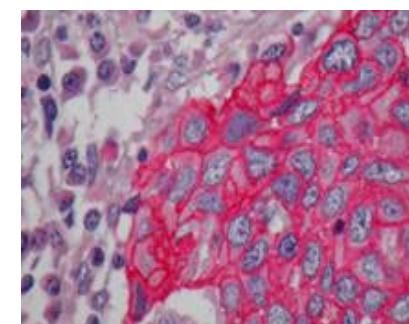
Colorectal



Poumon
(CPNPC)



Tête et cou
(carcinome des cellules squameuses)



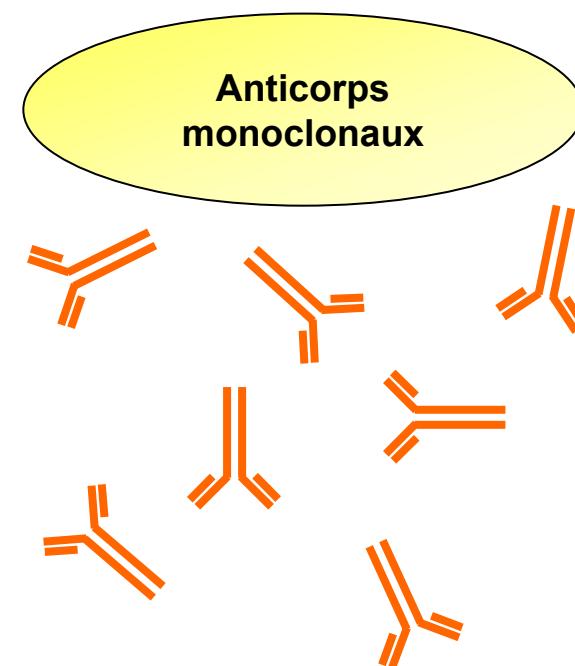
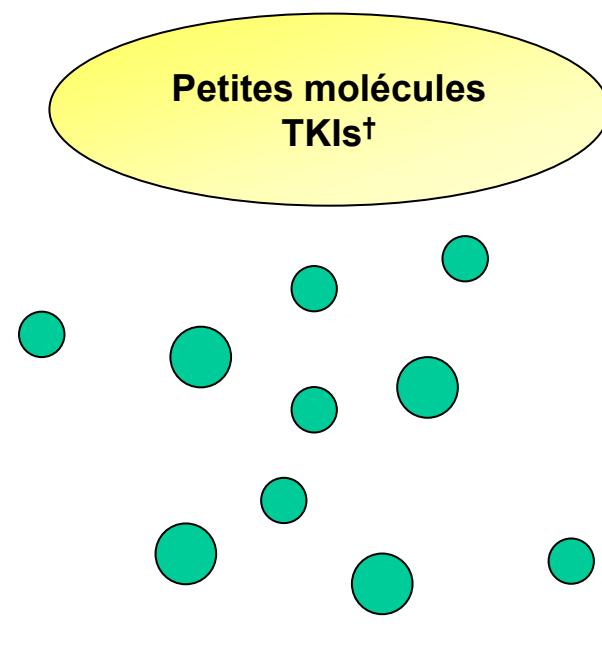
Impact clinique de l'expression de l'EGFR

■ Association à un mauvais pronostic

Type de tumeur	Pronostic	Survie	Risque métastatique	Références
Colorectal	mauvais	-	accru	Hemming (1992)
Poumon (CPNPC)	mauvais	Survie globale réduite	-	Ohsaki (2000) Pavelic (1993)
Tête et cou	mauvais	Survie sans événement réduite Survie globale réduite	-	Grandis (1998) Maurizi (1996)

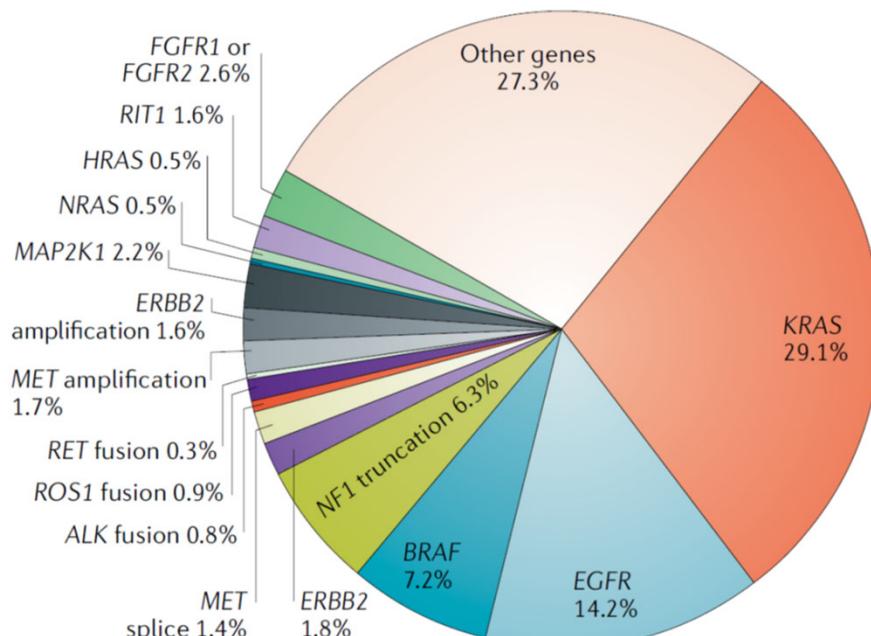
Inhibiteurs de l'EGFR

Il existe actuellement deux classes d'inhibiteurs de l'EGFR



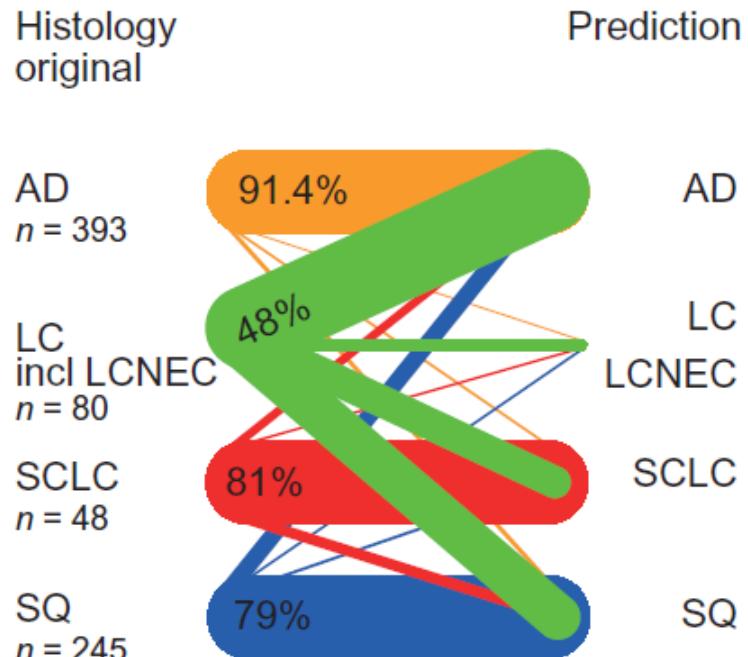
Single oncogenic driver paradigm of lung adenocarcinoma molecular classification

Known oncogenic drivers



Data from TCGA (Sanchez-Vega et al.¹⁷⁸, Ellrott et al.¹⁷⁹ and Hoadley et al.¹⁸⁰), Imielinski et al.⁶² and Kadara et al.¹³³ ($n = 741$)

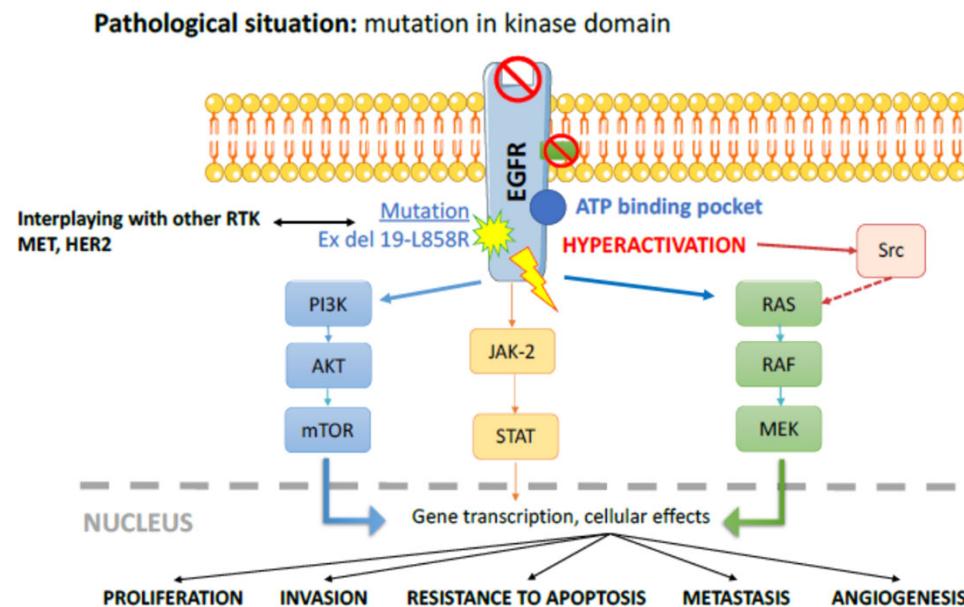
Genomic testing* and histopathological diagnosis



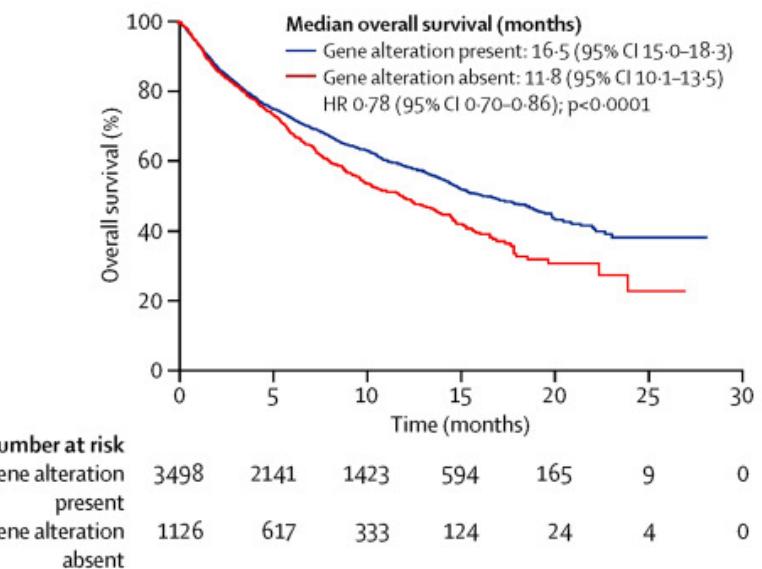
*18 genomic alterations

Oncogenic addiction, pathway activation and clinical outcome

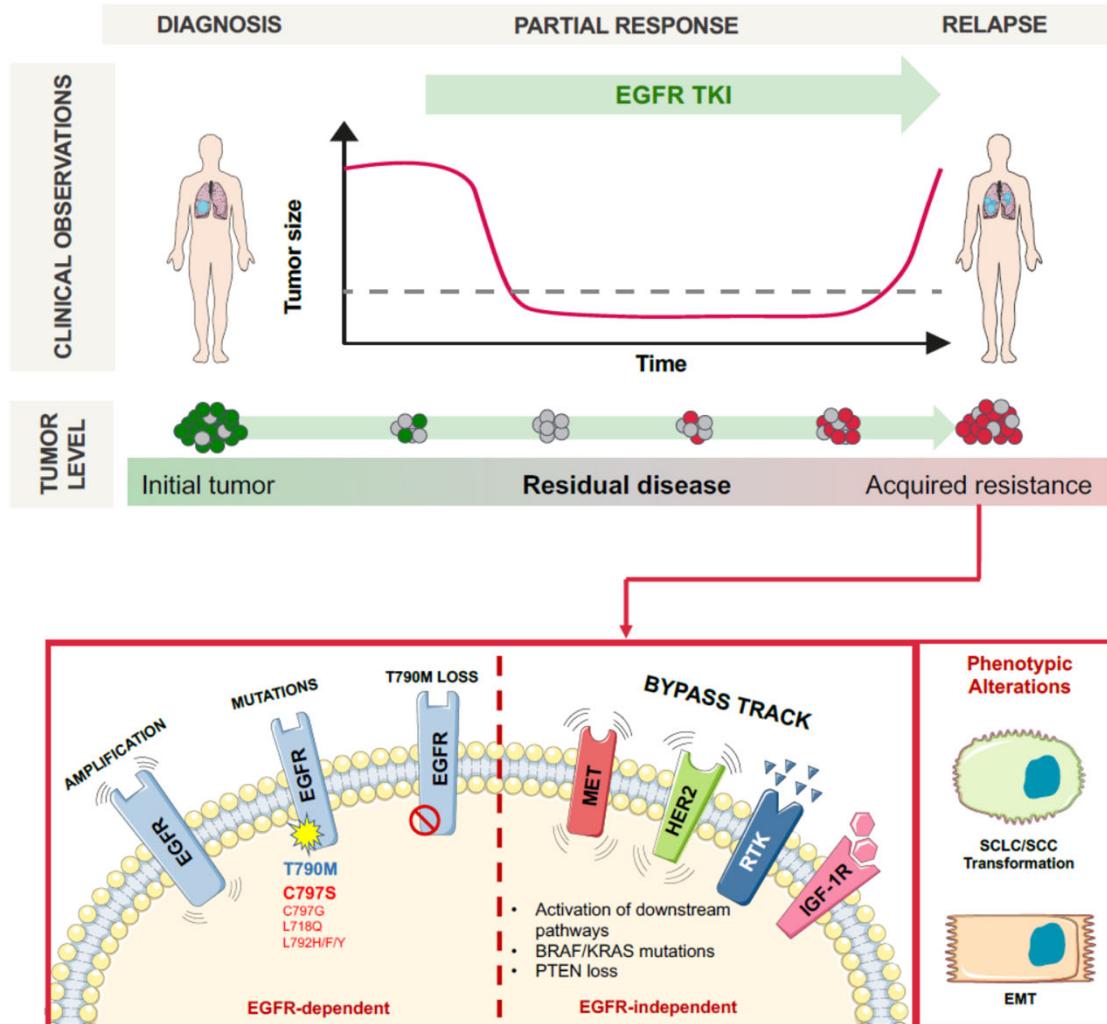
EGFR mutation and downstream pathway activation



All oncogenic-driven lung adenocarcinoma



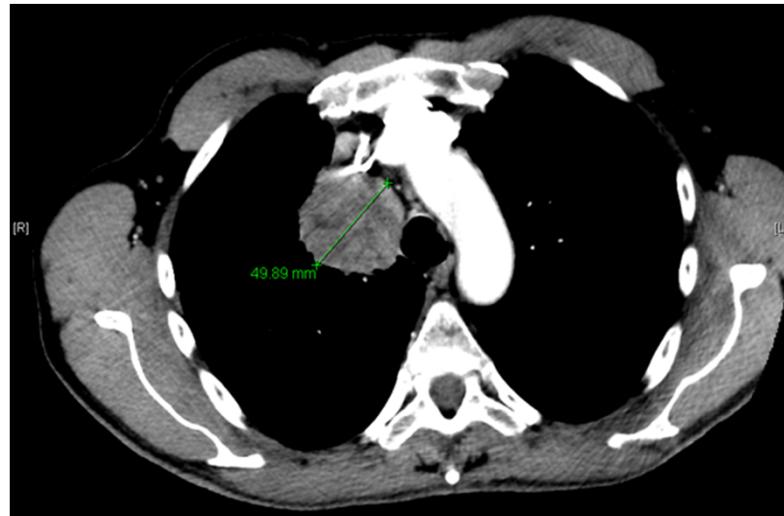
Acquired resistance in patients treated with EGFR TKI



Cas clinique: réponse partielle à l'erlotinib d'un adénocarcinome pulmonaire muté EGFR

- Un éleveur de 60 ans, n'ayant jamais fumé, est suivi pour un cancer pulmonaire. Dans cette population, on retrouve fréquemment des mutations activatrice du gène *EGFR* (mutations découvertes en 2004) que l'on peut cibler avec des inhibiteurs de l'*EGFR* (par exemple erlotinib) administré *per os* (par voie orale).

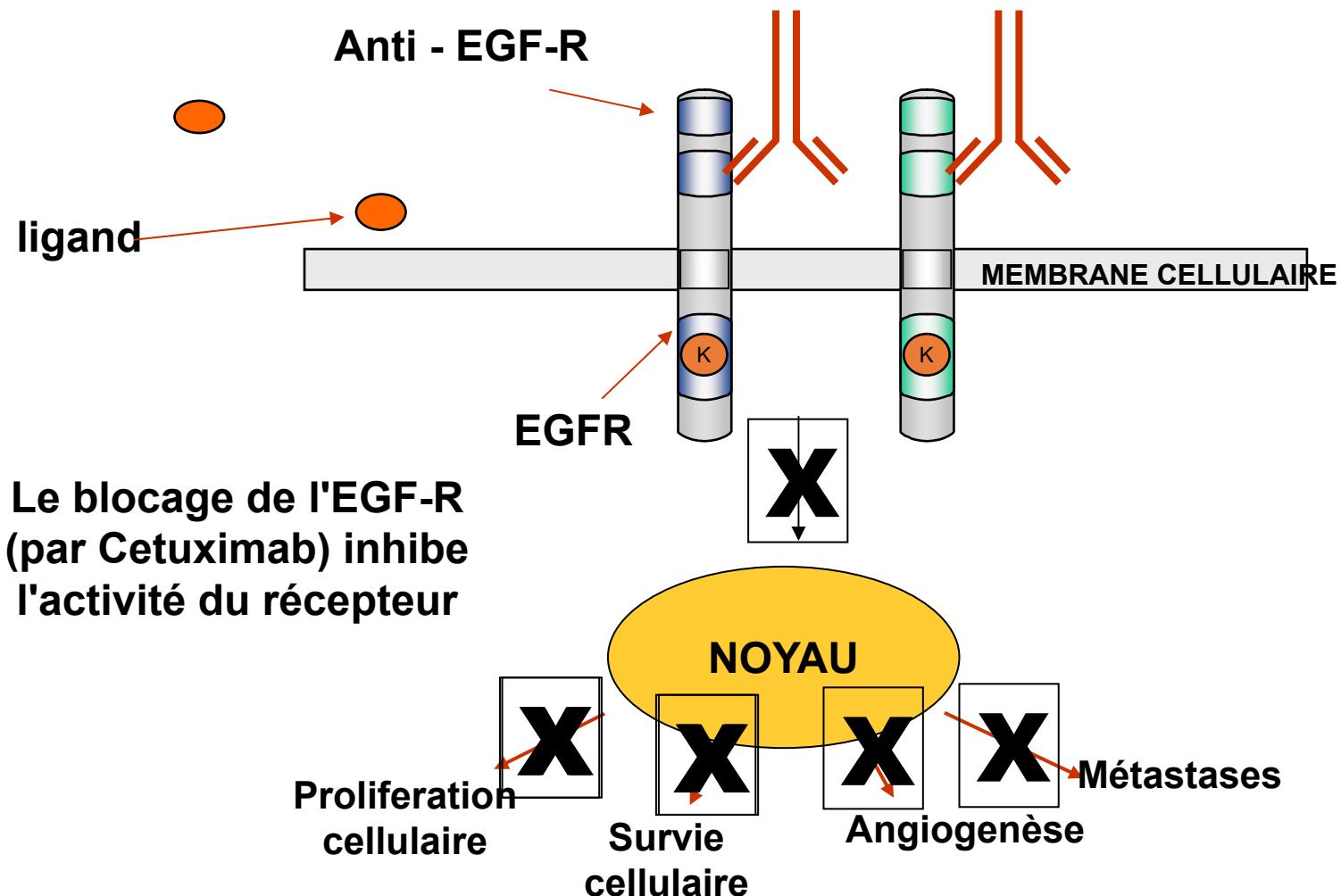
Au diagnostic juin 2016



Après 4 mois d'erlotinib

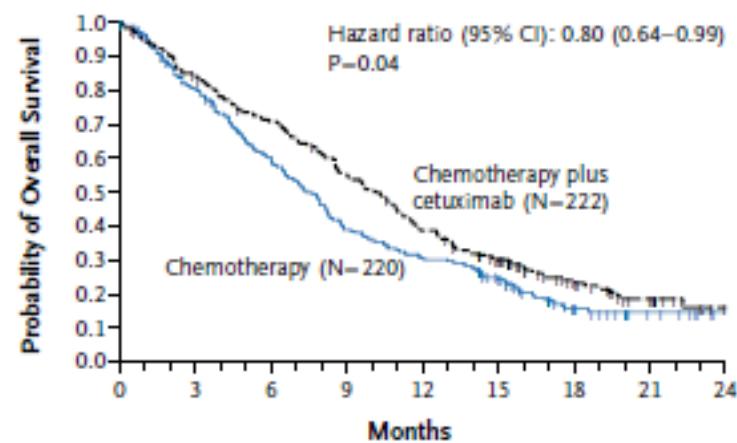


Anticorps monoclonal pour le ciblage de l'EGFR

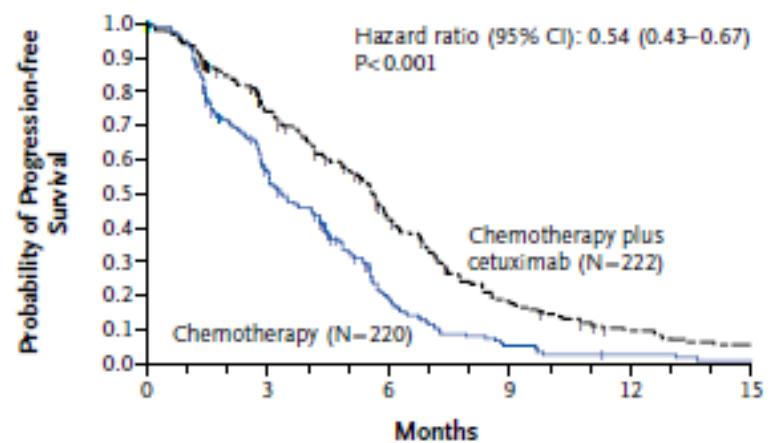


Cetuximab et chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures

A



B



No. at Risk

Chemotherapy	220	173	127	83	65	47	30	19	8	1
Chemotherapy plus cetuximab	222	184	153	118	82	57	30	15	3	

No. at Risk

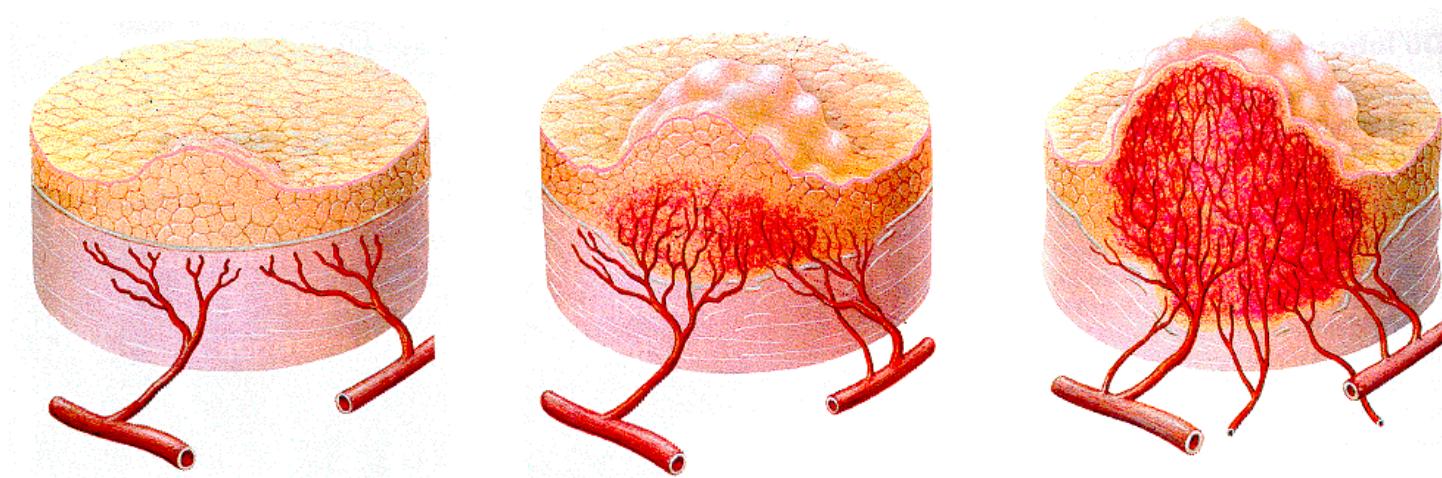
Chemotherapy	220	103	29	8	3	1
Chemotherapy plus cetuximab	222	138	72	29	12	7

Exemples de thérapies ciblées

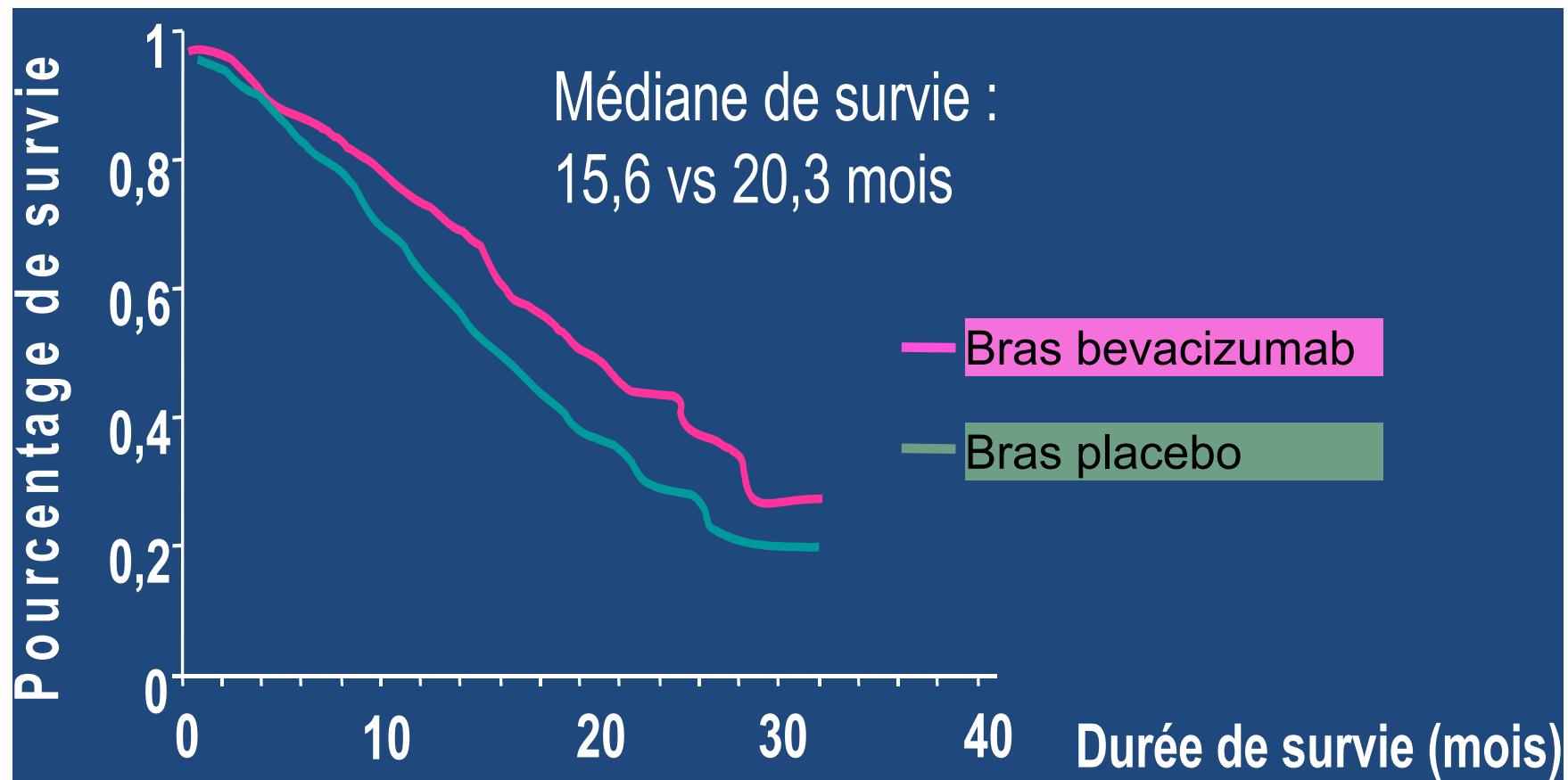
- Blocage du récepteur Her2/Neu par un anticorps spécifique (trastuzumab)
- Blocage du récepteur Her1/EGFR par un anticorps spécifique (cetuximab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (erlotinib)
- Blocage de l'activité du récepteur au VEGF (VEGFR) par un anticorps spécifique (bevacizumab) ou un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase (sunitinib); la cible est exprimée par la cellule tumorale et la cellule endothéliale

Angiogenèse tumorale

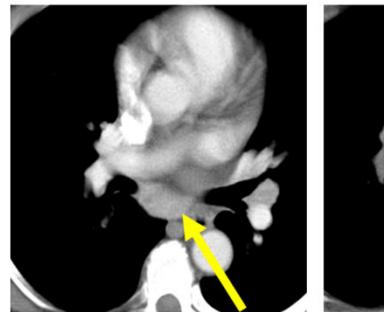
La tumeur produit un signal qui stimule
la prolifération des vaisseaux sanguins avoisinants



Bevacizumab + LV5-FU2/irinotécan vs. LV5-FU2/irinotécan dans la cancer colorectal



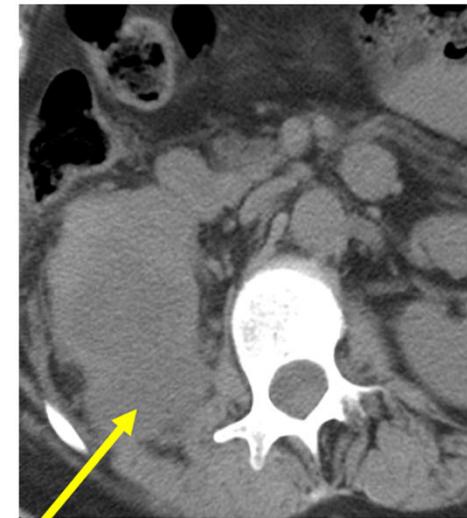
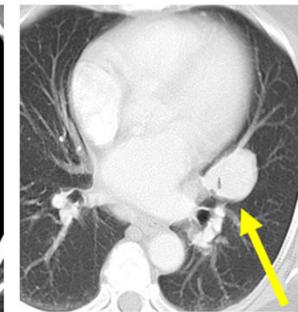
Cancer du rein métastatique traité par sunitinib



Ganglion sous carinaire



Nodule pulmonaire



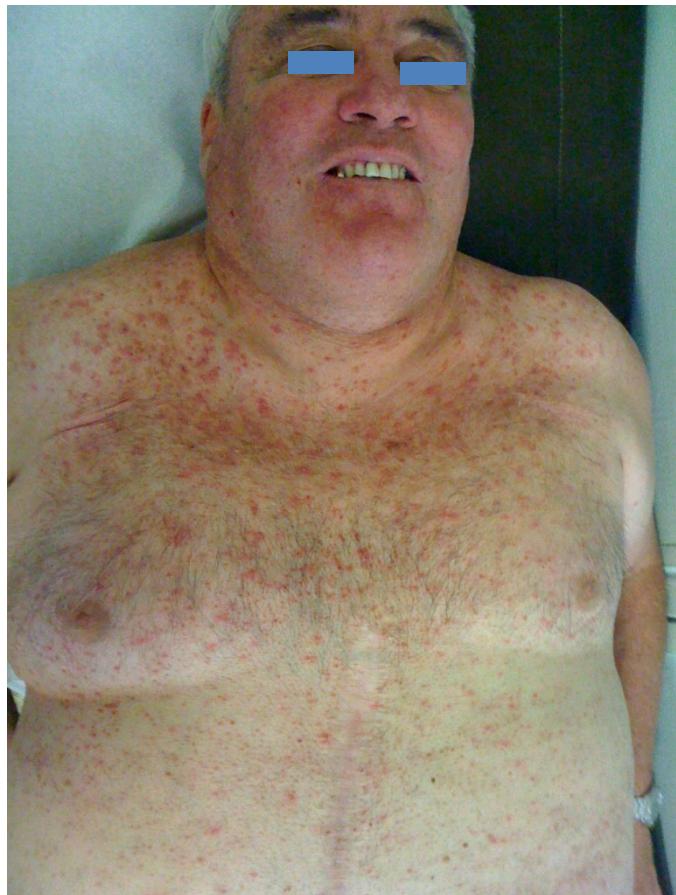
Masse rénale

Effets secondaires des thérapeutiques ciblées



- Fréquents mais rarement aigus
- En général moins sévères mais gênants
- Souvent cutanés
- Traitements sont parfois longs (pendant une année voire plus) et les effets secondaires durables...
- Peuvent altérer la qualité de vie

Toxicité cutanée des anti-EGFR



Thérapies ciblées : conclusions 1

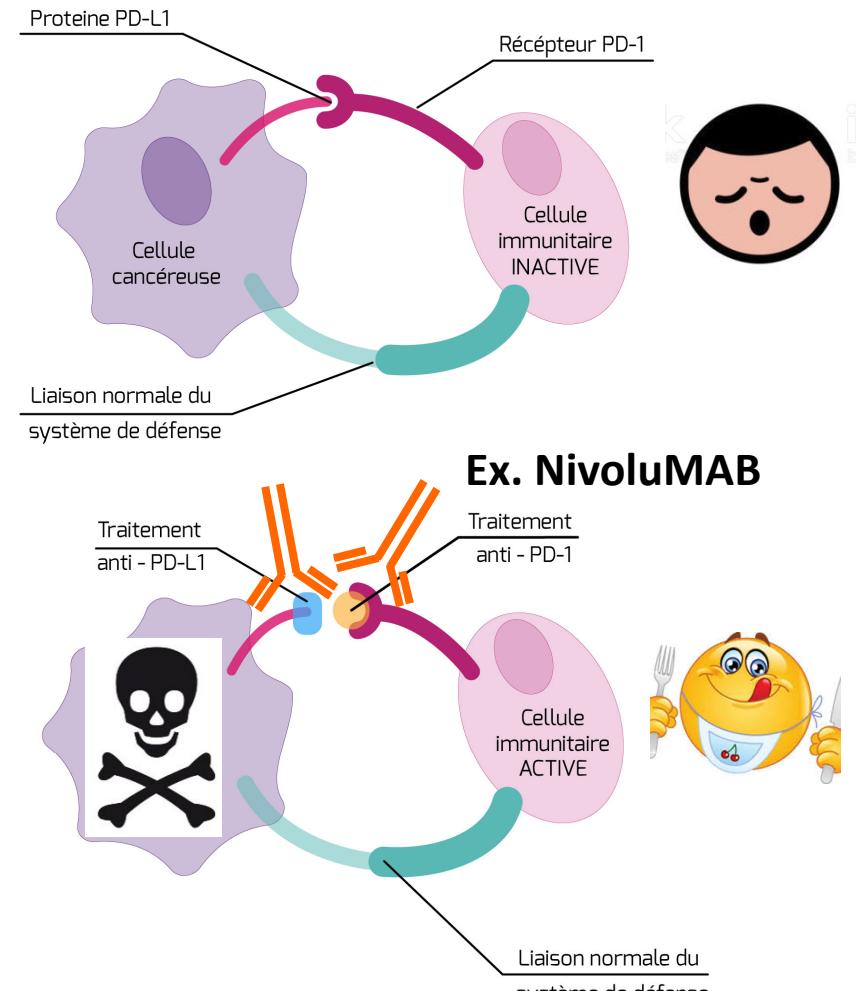
- Souvent **en complément** des traitements existants
- Apportent des gains importants de **survie en phase avancée**
- **Leur impact sur la mortalité par cancer n'est pas encore démontré**
- Exception : les anti-HER2 dans les cancers du sein en complément de la chirurgie)
- Aujourd'hui 20 à 25 % des patients atteints de cancer en phase métastatique peuvent bénéficier d'une thérapeutique ciblée

Thérapies ciblées : conclusions 2

- Certaines thérapies ciblées nécessitent **l'analyse de la présence d'un récepteur spécifique** à la surface des cellules tumorales et parfois même **son séquençage**
- Exemples :
 - Mutation du gène BRAF au niveau de l'exon V600 indique un traitement spécifique par vemurafenib, inhibiteur de BRAF, dans le mélanome métastatique
 - A l'inverse, la présence d'une mutation sur les gènes KRAS dans les cancers colorectaux est associée à une résistance au cetuximab, anticorps monoclonal inhibant l'EGFR

2. Catégories de traitements médicaux

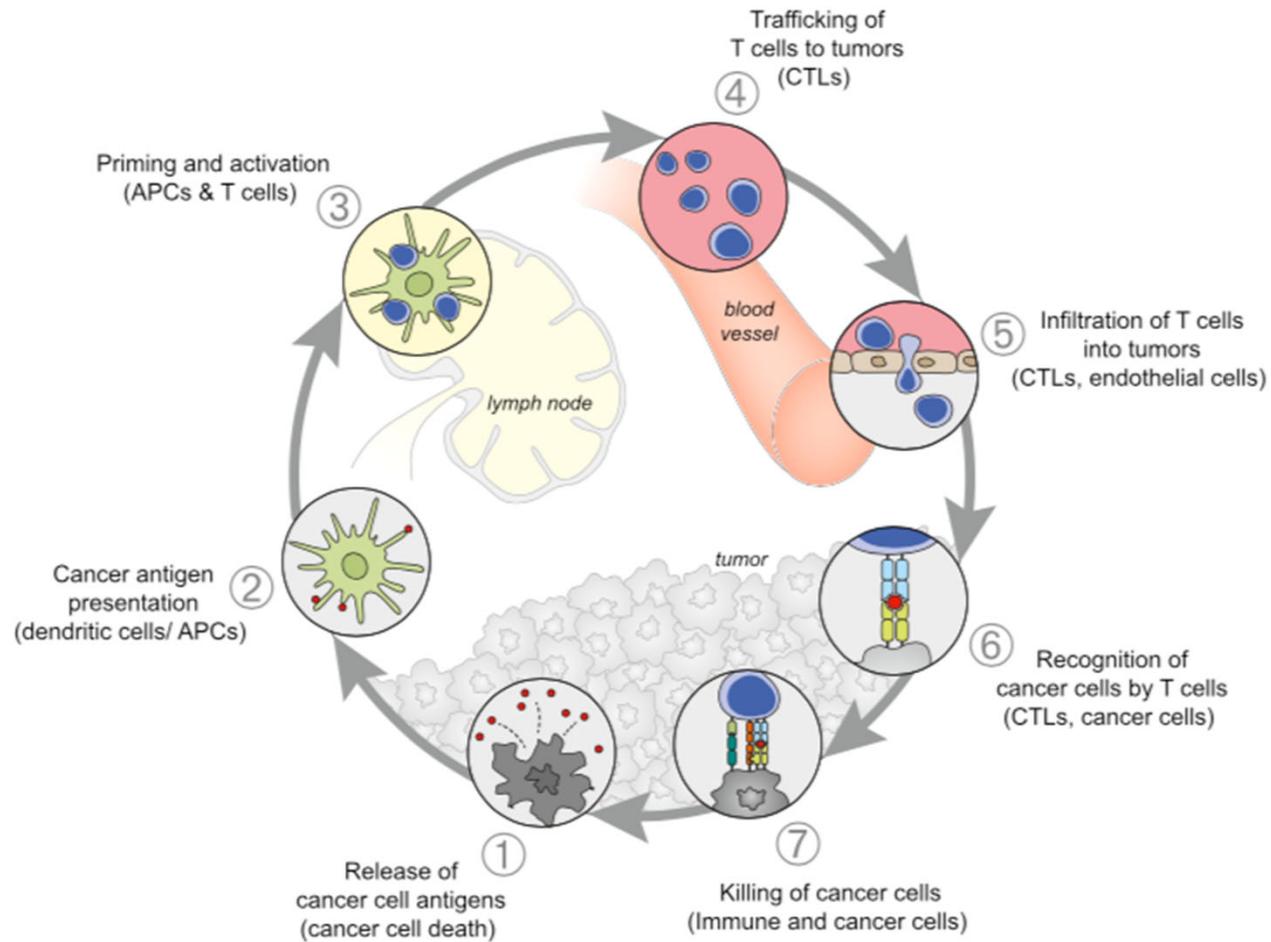
- Chimiothérapie
 - Vise les cellules en division en limitant leur prolifération
- Hormonothérapies
 - Inhibe l'action des hormones sur des cancers hormono-dépendantes (sein, prostate, thyroïde)
- Thérapies ciblées
 - Bloque un récepteur de la cellule tumorale préalablement identifié
- Immunothérapie
 - Restaure l'efficacité de l'immunité antitumorelle



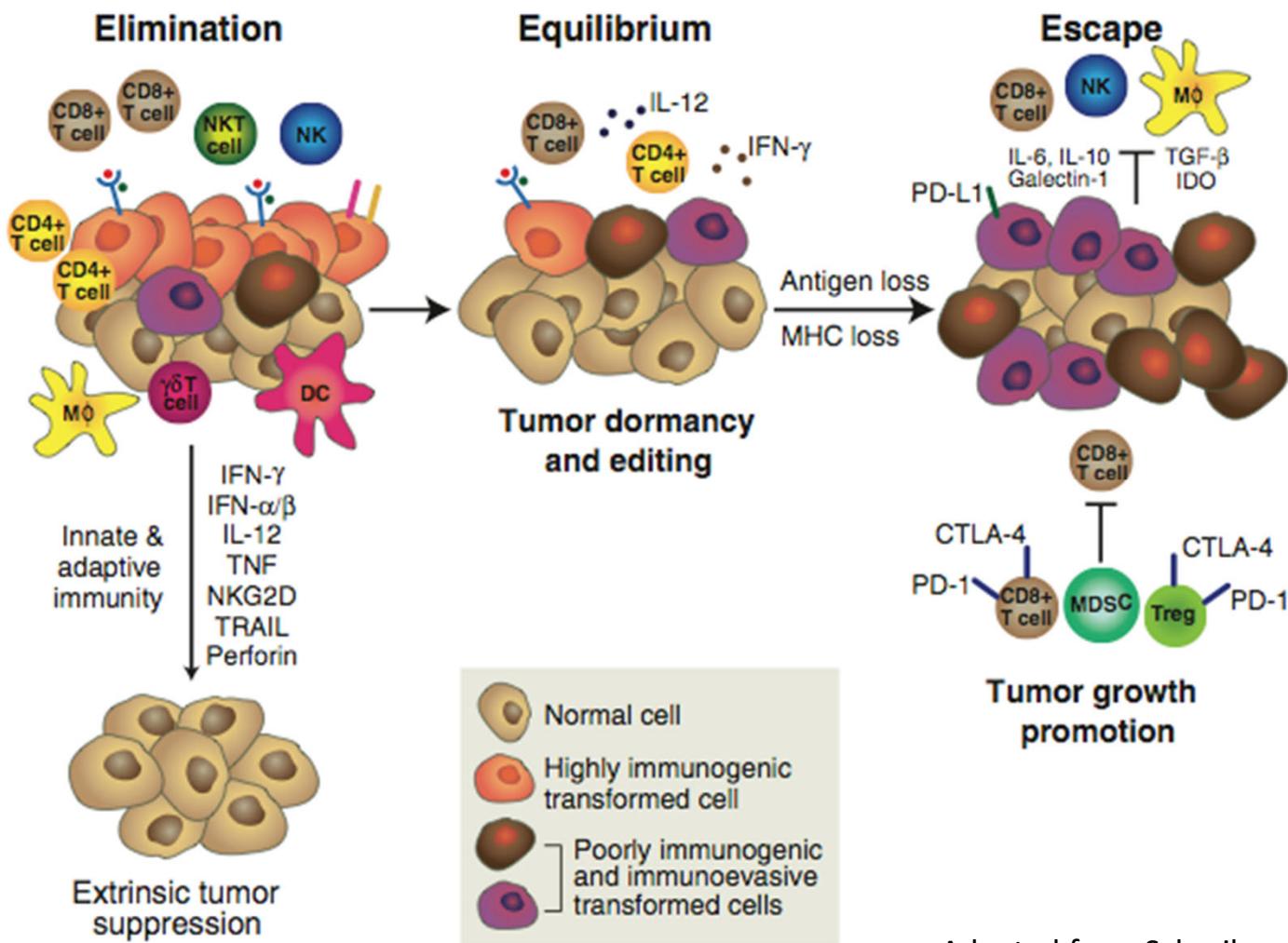
Immunothérapie - Généralités

- Dernière génération de traitement médical (*systémique*) dans l'arsenal thérapeutique
- Développement très rapide avec de nombreuses molécules qui arrivent sur le marché
- Impact majeur sur les modalités du traitement systémique des cancers dans de nombreuses indications

The cancer immunity cycle

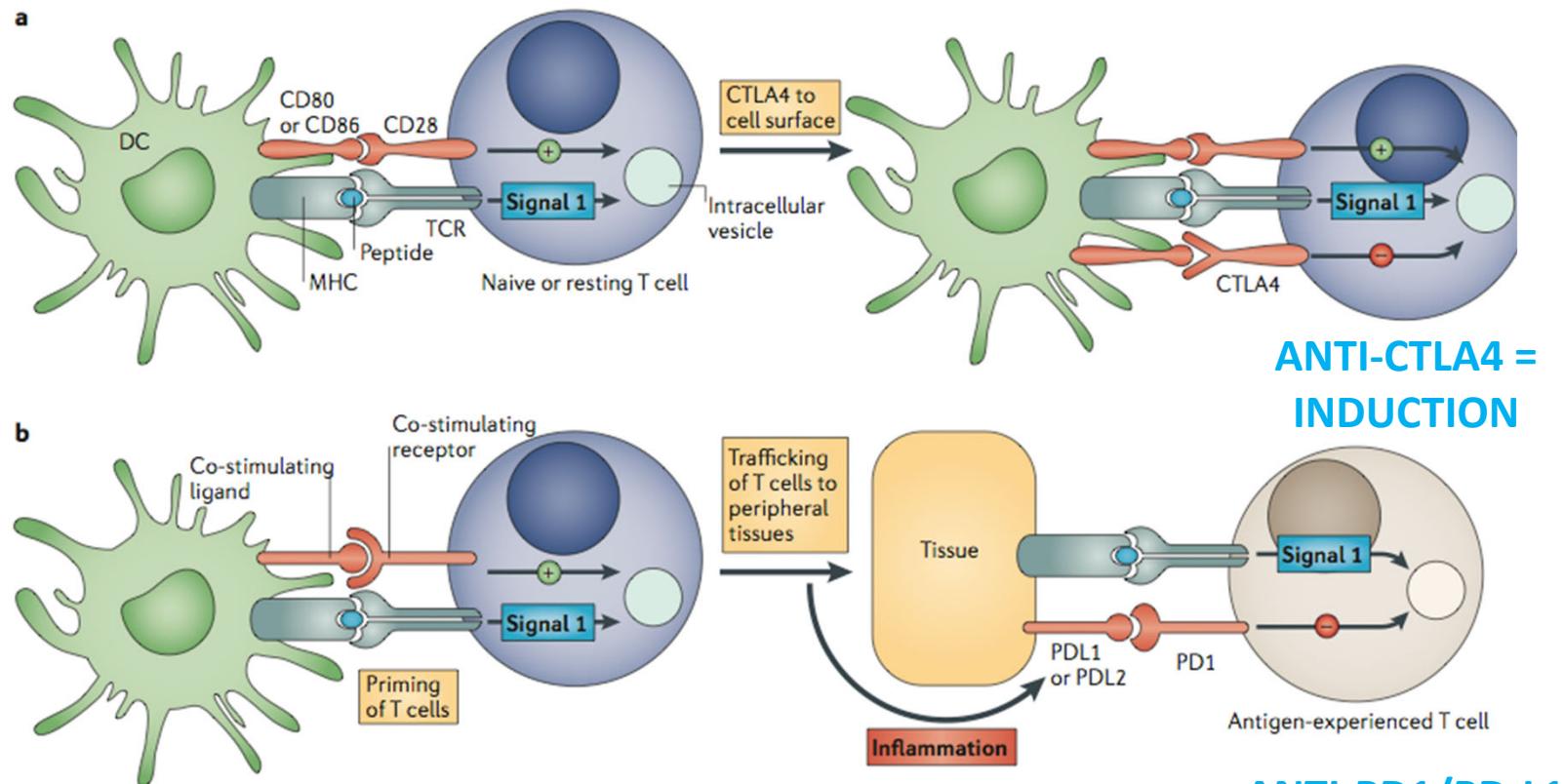


Concept of cancer immunoediting



Adapted from Schreiber, Science 2011

Anti-CTLA4 and anti-PD1/PDL-1

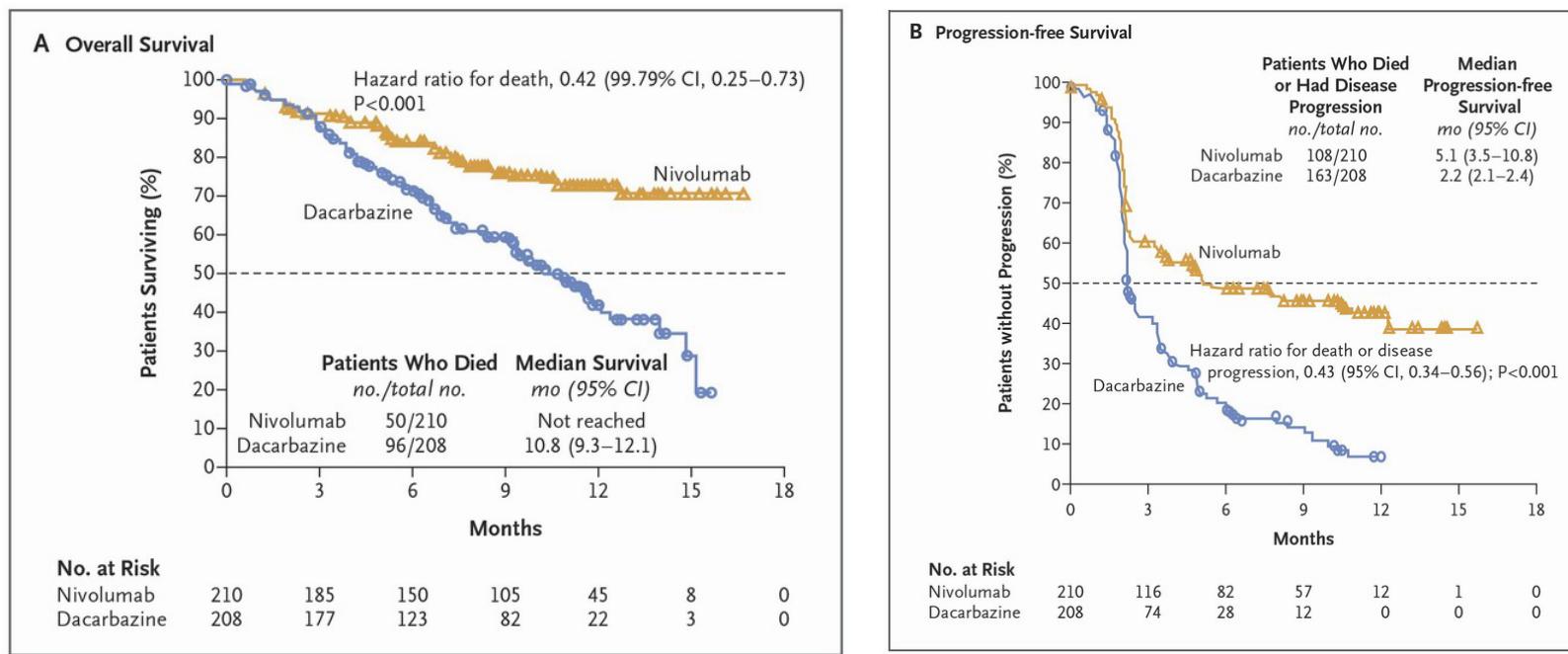


3 types of signals by APC/DC to Naïve T

- Antigenic peptide presented by TCR
- Costimulation peptide
- Cytokinic signal

Pardoll D. Nat Rev Cancer 2012

Immunothérapie par nivolumab (anti-PD1) dans le mélanome métastatique



Spectrum of PD-1 /PD-L1 antagonist activity

Active

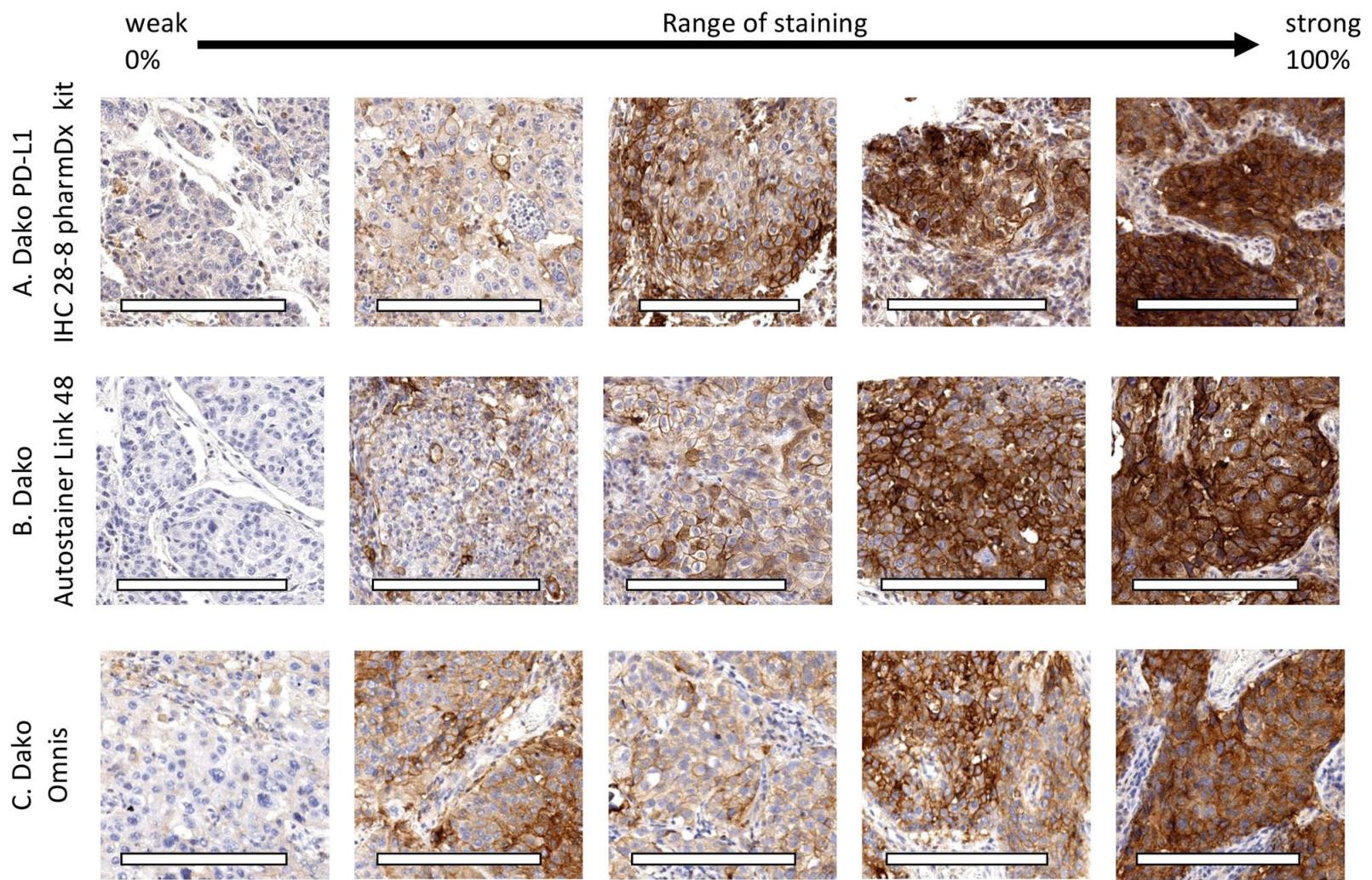
- Melanoma
- NSCLC
- Small Cell Lung Carcinoma
- Renal cell carcinoma
- Head & Neck
- Gastric cancer
- Bladder cancer
- Triple Negative Breast Cancer
- Ovarian cancer
- Mesothelioma
- Merkel cell carcinoma
- Mismatch Repair deficient tumors
(colon...)
- Hepatocellular carcinoma
- Glioblastoma
- Hodgkin Lymphoma
- Non Hodgkin Lymphoma

Minimal to no activity

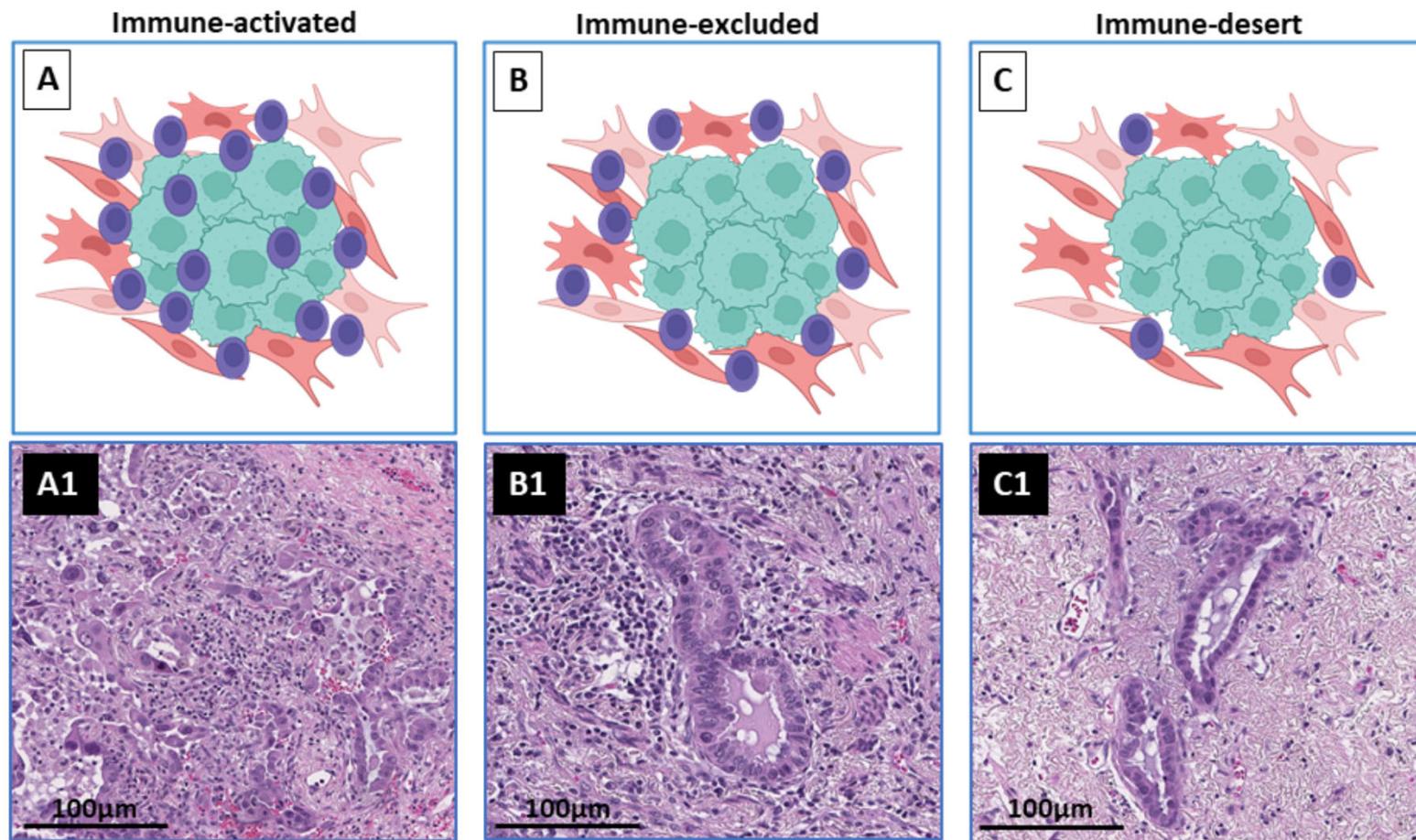
- Prostate cancer (?)
- Non mismatch repair deficient colon cancer
- Pancreatic cancer

Response rate ≈10-40% => biomarkers

Évaluation de l'expression de PD-L1



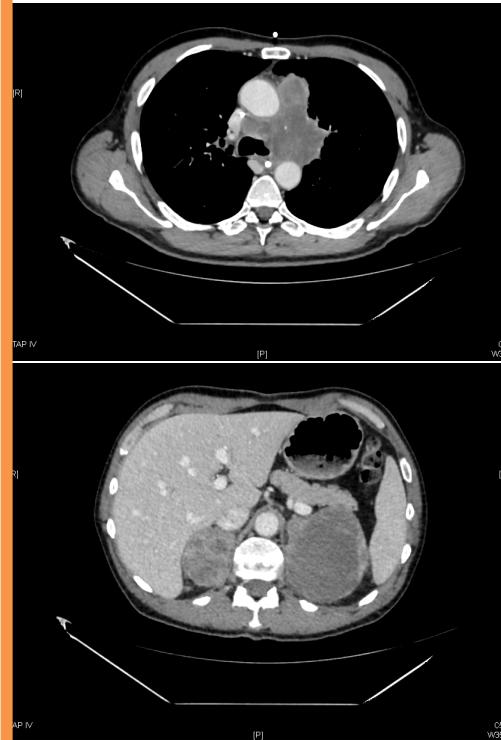
Tumor-immune responsiveness profile



Un patient de 64 ans traité par immunothérapie pour un cancer pulmonaire non à petites cellules métastatiques à visée non curative

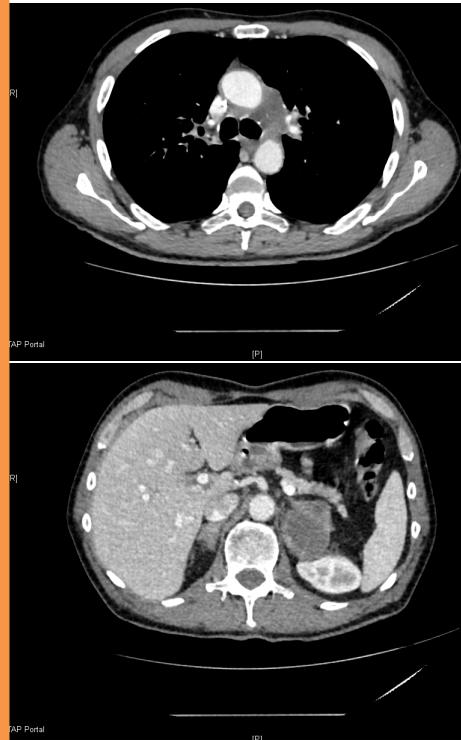
Avant nivolumab
Mab anti-PD1
en 2ème ligne

04/2016



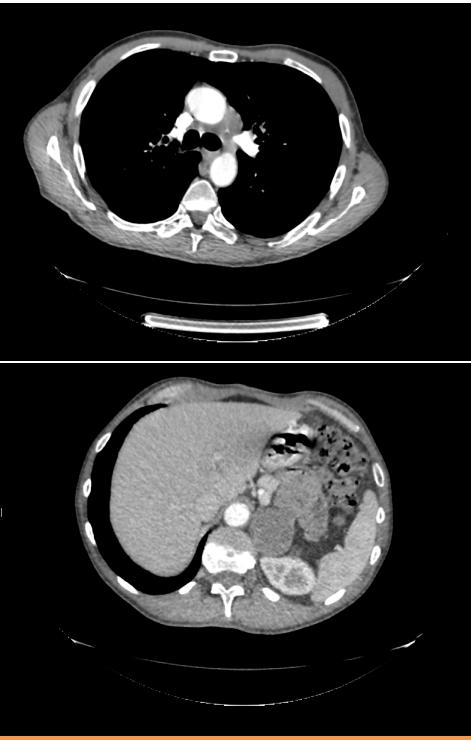
Après 4 mois de
nivolumab **arrêté**
pour toxicité

09/2016

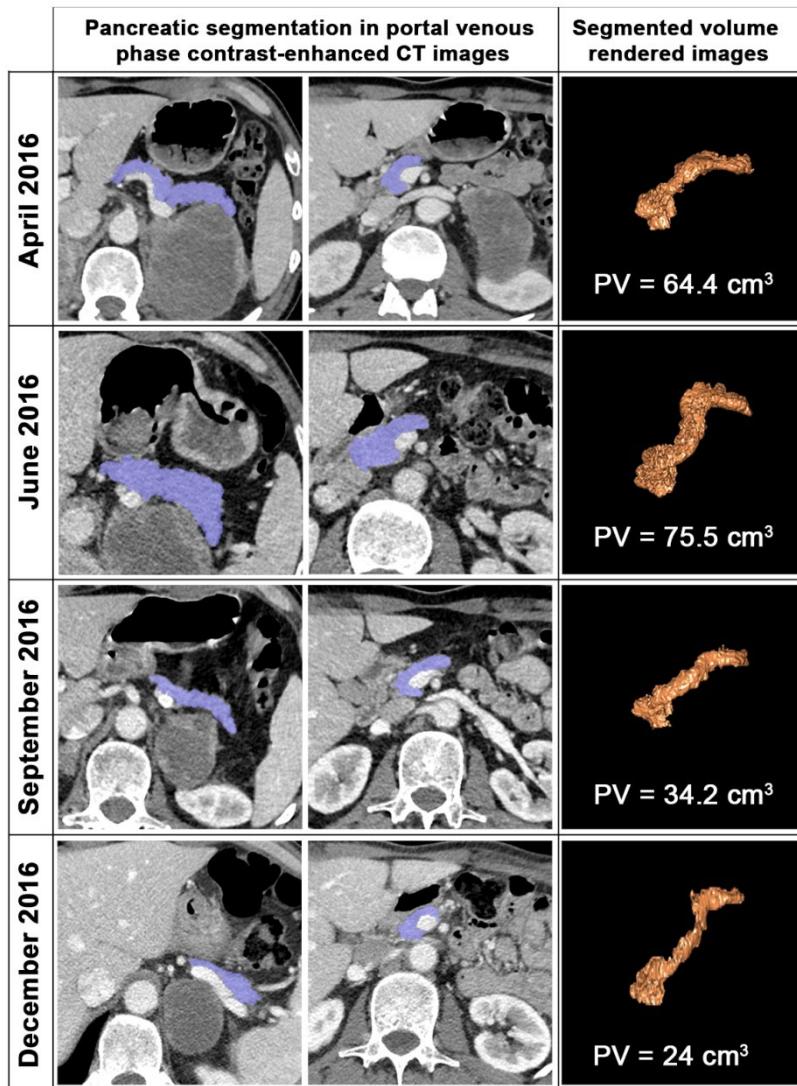


Après > 12 mois sans
TRT méd., **maladie**
stable

01/2018



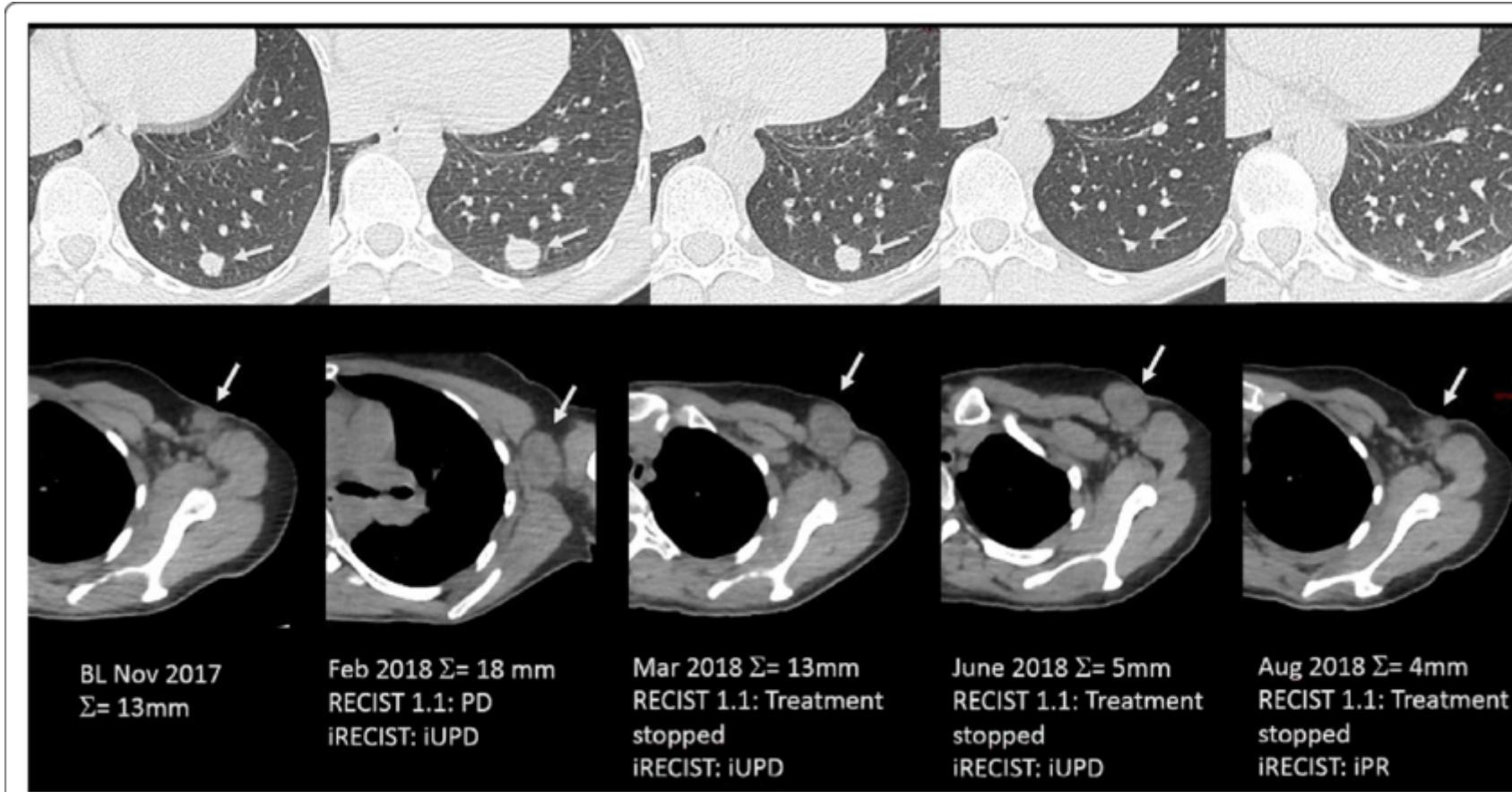
Atrophie pancréatique au cours du traitement par nivolumab



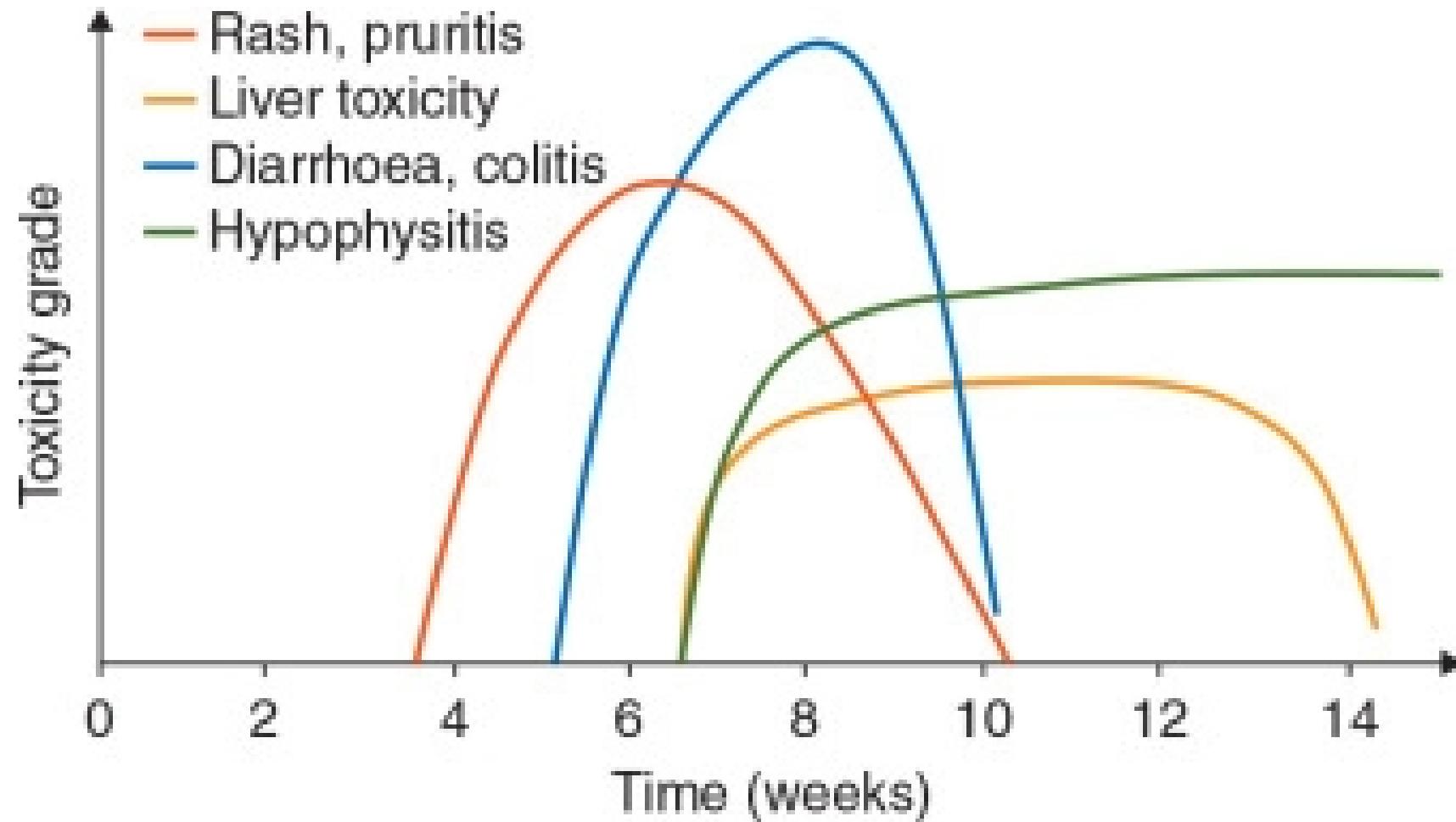
Atrophie pancréatique responsable d'une **insuffisance pancréatique endocrine (diabète)** et exocrine

Submitted

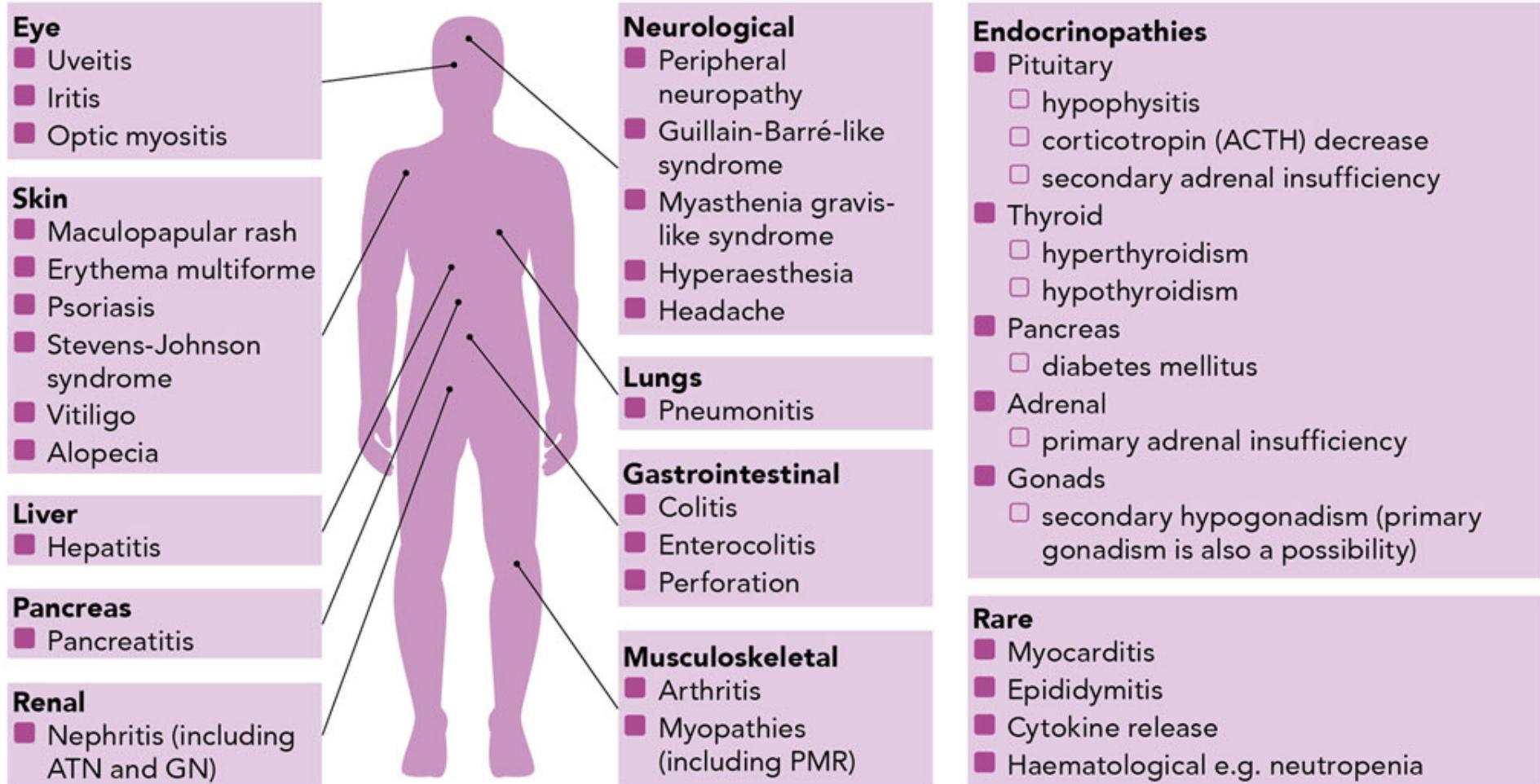
Challenges - Response evaluation



Challenges - Toxicities



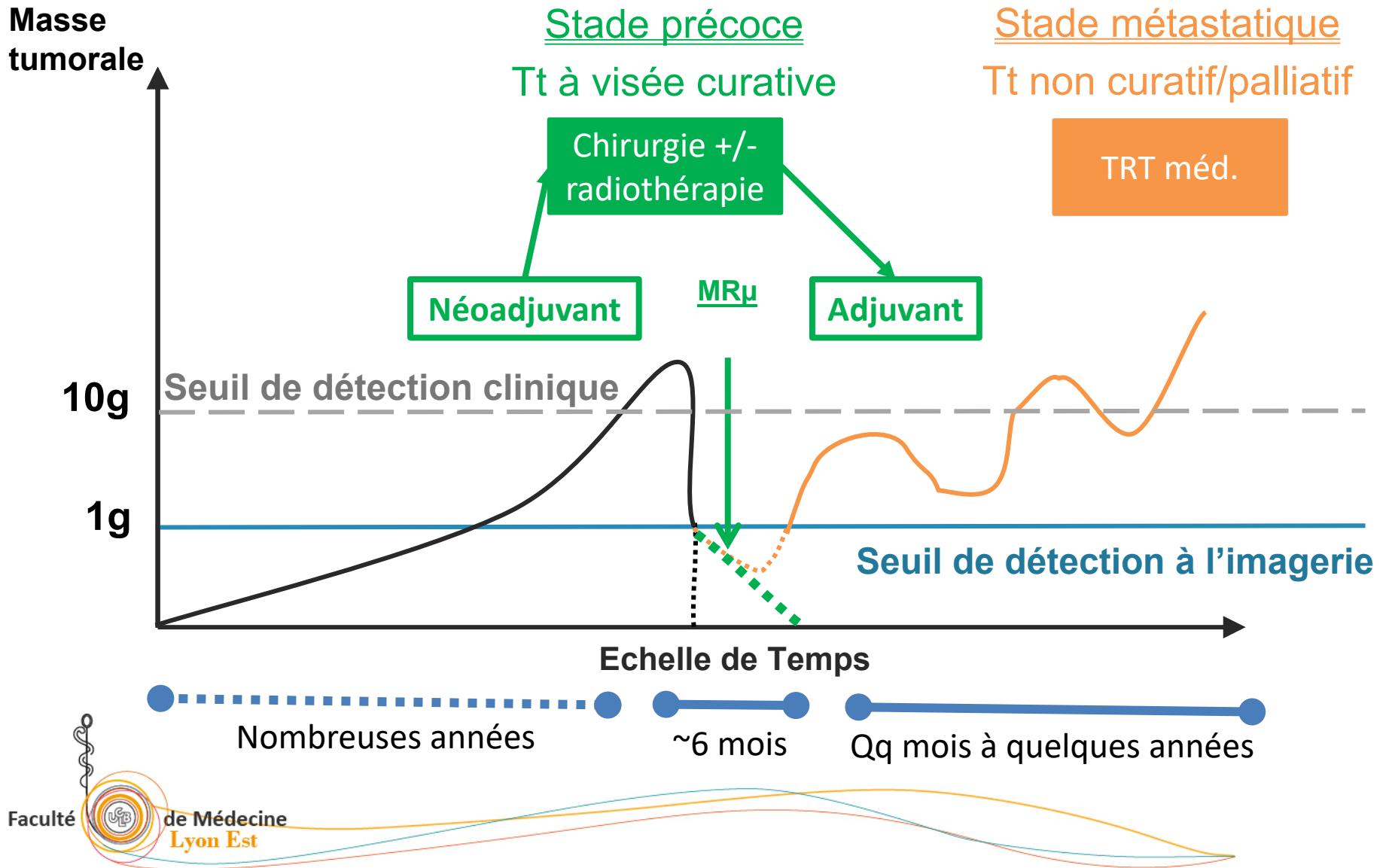
Challenges - Toxicities



Immunothérapie - Synthèse

- Des résultats établis dans de nombreux cancers
- Cancers MSI+ > Mélanome > Cancers urothéliaux > Cancer pulmonaire > Cancer
- Nécessité de définir les meilleures stratégies
- Importance d'identifier les patients qui en bénéficieront le plus (biomarqueurs) (coût élevé+++)
- **Apprendre à gérer les effets secondaires**

3. Indications des traitements médicaux



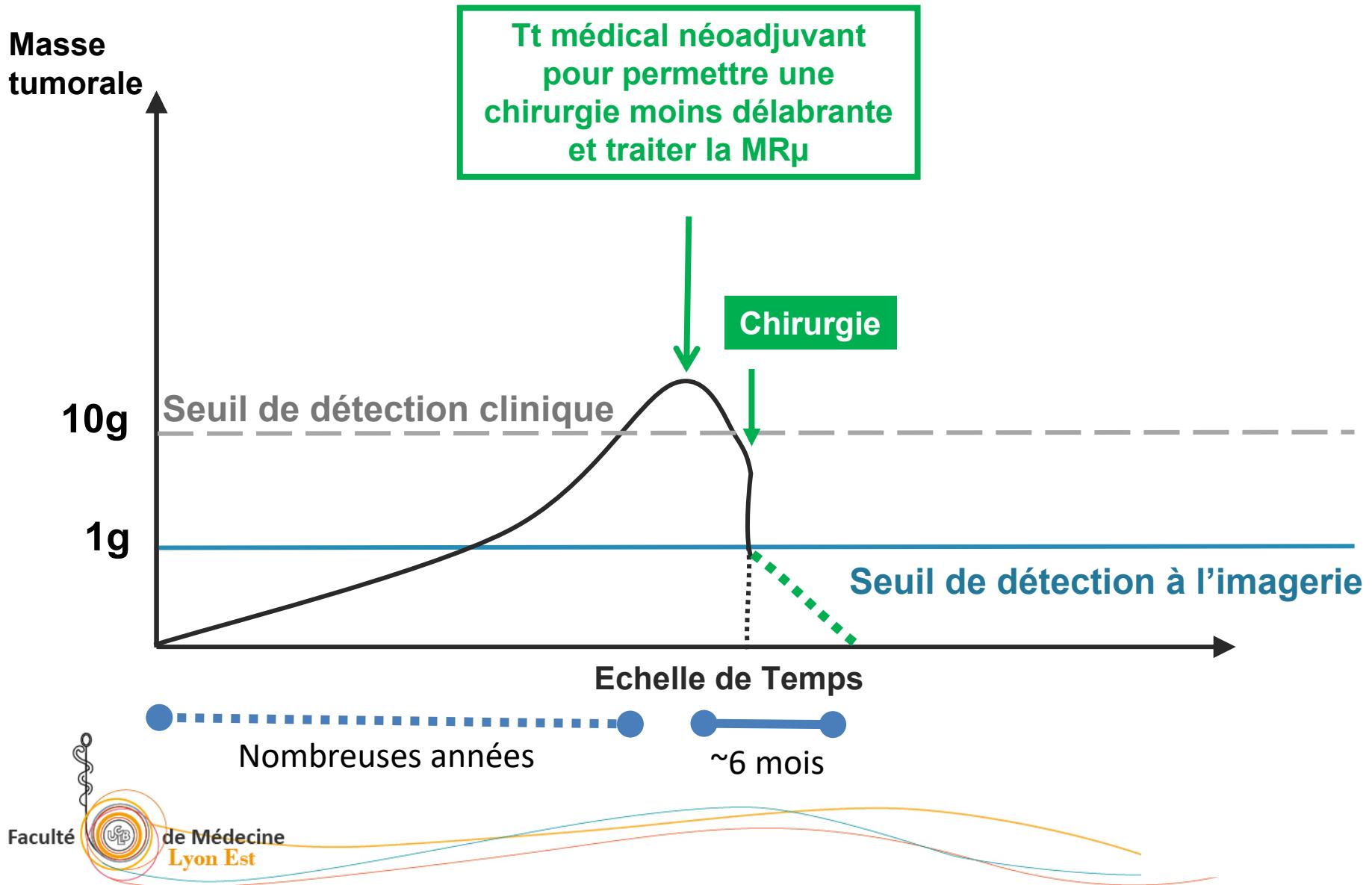
Indication des traitements à visée curative

Traitements néo-adjuvant

- Objectif: permettre une chirurgie moins délabrante et augmenter les chances de guérison
- Réalisé avant l'exérèse chirurgicale complète du cancer
- Réalisé pendant une durée préterminée
- Évaluation de la réponse par l'imagerie et la pathologie



Traitements curatifs - néoadjuvant



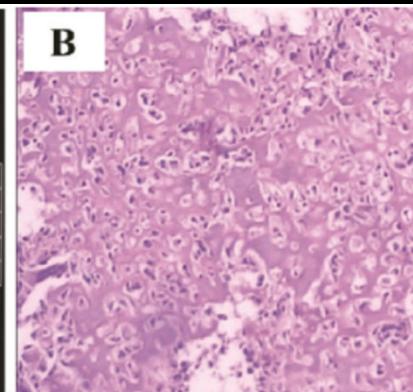
Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Ostéosarcome (T primitive de l'os)

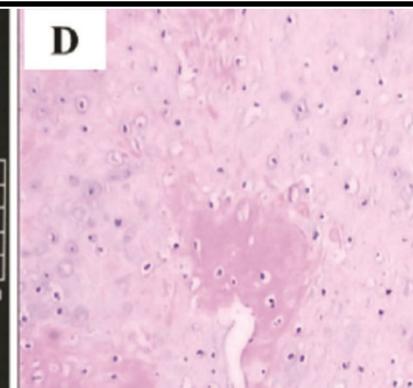
Examen
anapath

Imagerie

IRM et biopsie
avant
chimiothérapie
néoadjuvante



IRM et pièce
opératoire après
chimiothérapie
néoadjuvante



Curr Oncol. 2014;21:e678-84

Faculté



de Médecine
Lyon Est

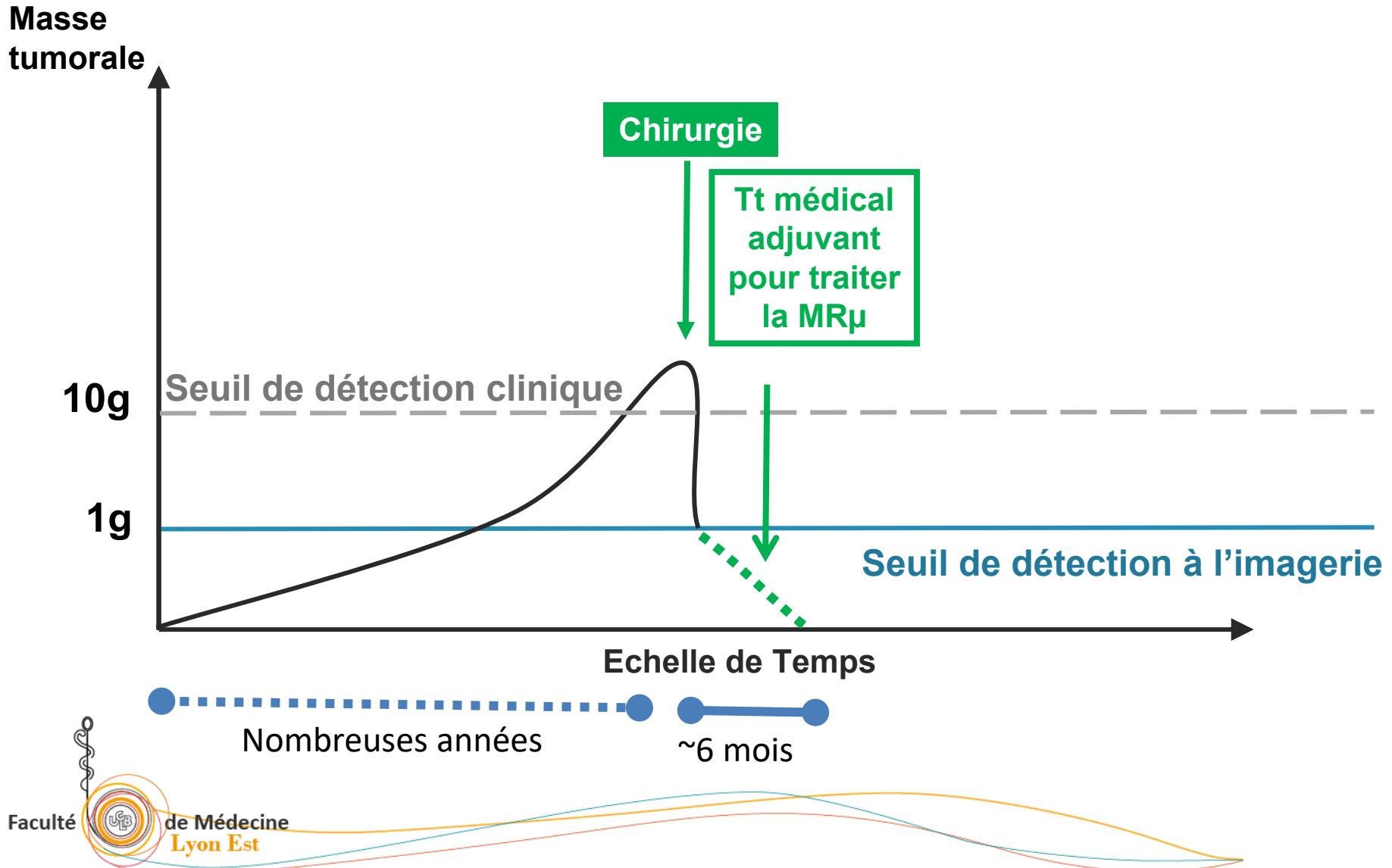
Indication des traitements à visée curative

Traitements adjuvants

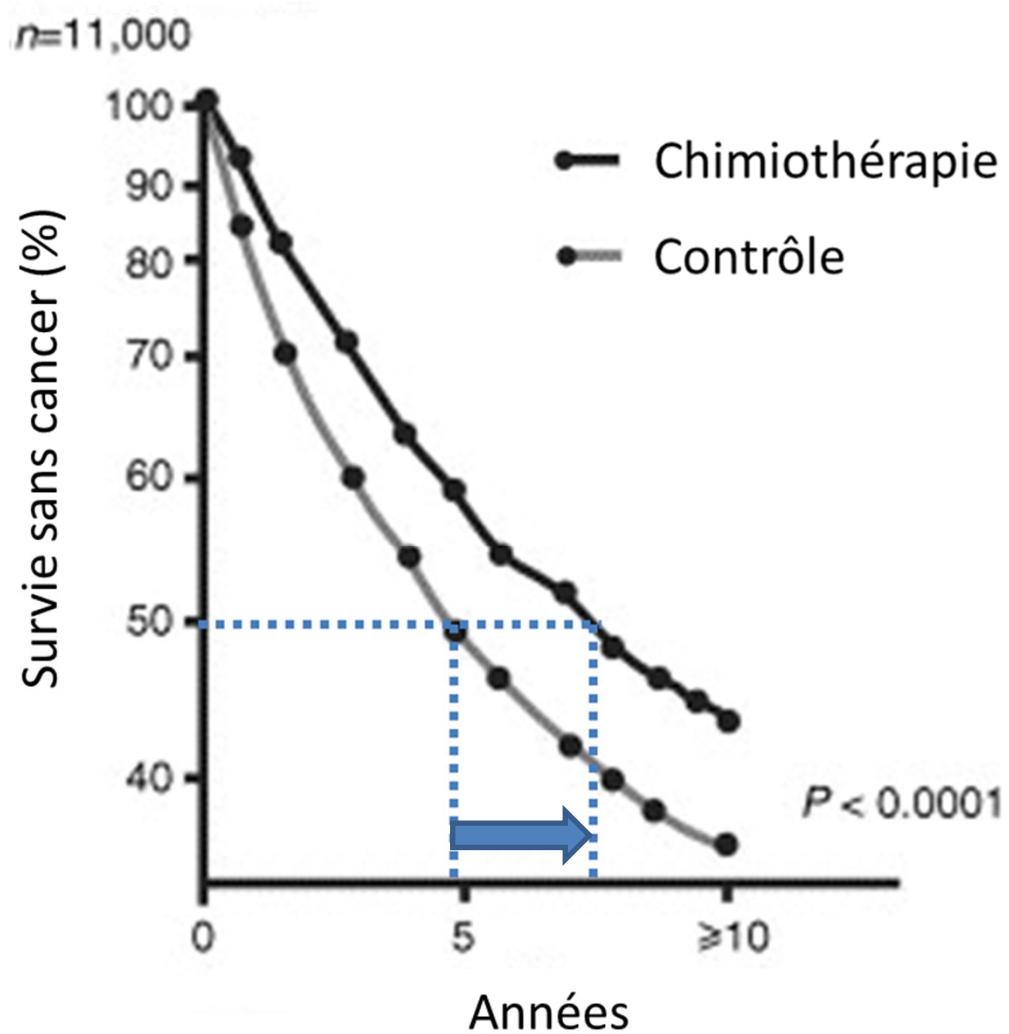
- Objectif: augmenter les chances de guérison, en traitant la maladie résiduelle microscopique
- Réalisé après exérèse chirurgicale complète du cancer
- Réalisé pendant une durée préterminée, avant l'administration d'une radiothérapie adjuvante
- Pas d'évaluation de la réponse par l'imagerie



Traitements curatifs – adjuvant



La chimiothérapie adjuvante améliore la survie du cancer du sein



Cas concret 1: comprendre le bénéfice attendu d'un traitement systémique adjuvant (poumon)

Name: _____ (Lung Cancer)

Age: 68 Sex: Female

Pathologic T Stage T2

Pathologic N Stage: N1

Stage: 2B

Decision: No Additional Therapy



■ 32 out of 100 persons are alive in 5 years.

■ 64 out of 100 persons die because of cancer.

■ 4 out of 100 persons die of other causes.

Decision: Chemotherapy



■ 32 out of 100 persons are alive in 5 years. Plus...

■ 8 out of 100 persons are alive because of therapy.

■ 56 out of 100 persons die because of cancer.

■ 4 out of 100 persons die of other causes.

Cas concret 2: comprendre le bénéfice attendu d'un traitement systémique adjuvant (sein)

Age at diagnosis: 43

Mode of detection: Screen-detected Symptomatic

Tumour size in mm: 4

Tumour Grade: 1 2 3

Number of positive nodes: 4

ER status: Positive Negative

HER2 status: Positive Negative

KI67 status: Positive Negative

Gen chemo regimen: No chemo Second



PREDICT Tool Version 2.0: Breast Cancer Overall Survival; Results

Five year survival

68 out of 100 women are alive at 5 years with no adjuvant therapy after surgery

An extra 6 out of 100 women treated are alive because of chemotherapy

An extra 13 out of 100 women treated are alive because of chemotherapy & Trastuzumab

Ten year survival

58 out of 100 women are alive at 10 years with no adjuvant therapy after surgery

An extra 7 out of 100 women treated are alive because of chemotherapy

An extra 15 out of 100 women treated are alive because of chemotherapy & Trastuzumab

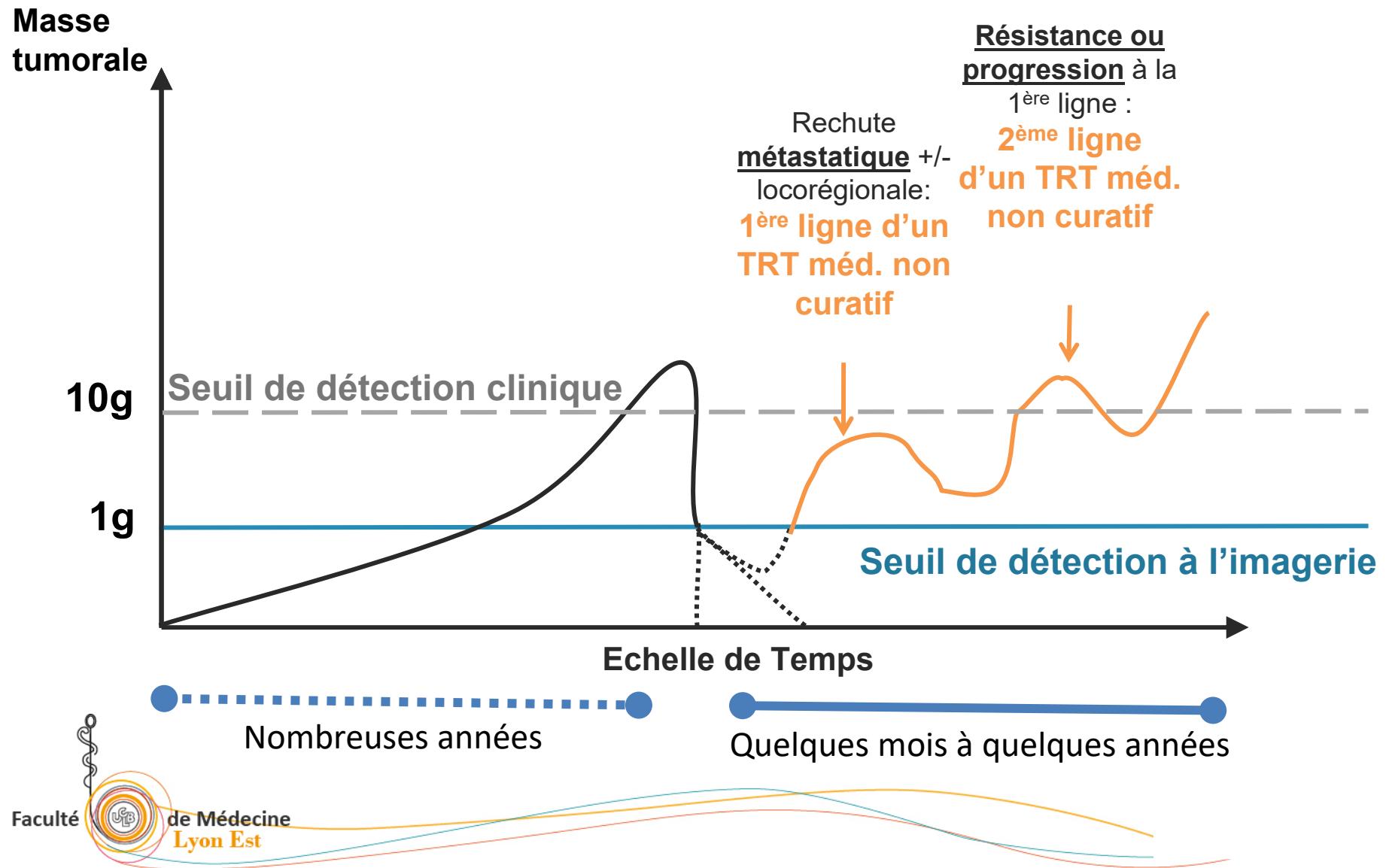
- Survival with no Adjuvant treatment
- Benefit of Adjuvant Hormone therapy
- Additional benefit of Adjuvant Chemotherapy
- Additional benefit of Trastuzumab

Indications des traitements médicaux à visée (le plus souvent) non curative ou palliative

Tous les cancers en situation métastatique

- Objectifs
 - Augmenter la survie
 - Diminuer les symptômes et améliorer la qualité de vie
 - Prévenir les complications liés à la maladie
- Durée variable
 - Apparition d'une résistance
 - Apparition d'une toxicité limitante
 - Réponse complète (rare)
- Évaluation clinique et par l'imagerie à intervalle régulier

Traitements palliatifs – phase métastatique



Traitements des formes disséminées

- Après dissémination métastatique, la plupart des tumeurs solides sont incurables par un traitement systémique
 - **Objectif:** allonger la survie sans progression et la survie globale, amélioration de la qualité de vie
- La résistance aux traitements systémiques de 1^{ère} ligne est presque inéluctable, elle peut être primaire ou secondaire
- La réponse aux traitements de 2^{ème} ligne ou plus est possible mais avec généralement des taux de réponse plus faible

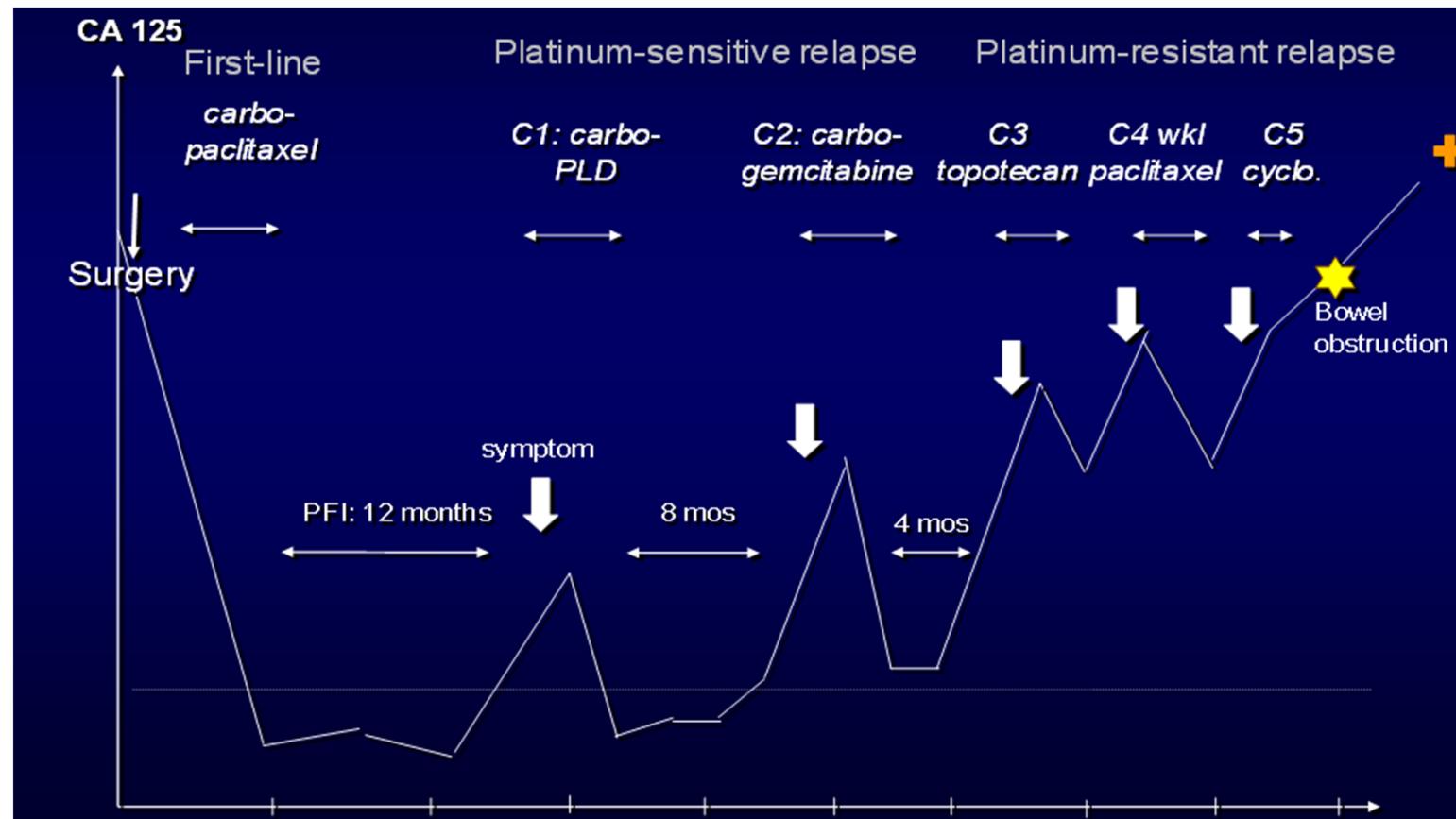
Traitements des formes disséminées

- La chimiothérapie seule peut permettre **la guérison** des tumeurs métastatiques dans certains types de cancers :
 - Leucémie aiguë de l'enfant (~80% de guérisons)
 - Autres tumeurs pédiatriques (~70% de guérisons)
 - Maladie de Hodgkin (~70% de guérisons) et autres lymphomes
 - Tumeurs germinales (~90% de guérisons - le cisplatine est le médicament de choix)

La résistance secondaire (acquise), un challenge majeur des traitements systémiques

- Cette chimiorésistance (ou hormono-résistance ou résistance aux thérapeutiques ciblées) peut être due à plusieurs facteurs
 - Concentration insuffisante du médicament au niveau des cellules cancéreuses
 - Régions hypoxiques
 - Pression intratumorale
 - Processus de sélection de clones résistants après éradication des clones sensibles

Exemple du cancer de l'ovaire au stade avancé



PFI: intervalle libre sans platine = durée de contrôle de la maladie sans chimiothérapie

Carbo: carboplatine

PLD: doxorubicine pégylée liposomale

wk paclitaxel: paclitaxel hebdomadaire

Cyclo: cyclophosphamide

Traitement des formes disséminées (palliatif)

- Dans le cadre d'un traitement palliatif, il est important de trouver l'équilibre entre
 - l'effet bénéfique des médicaments : réduction de la tumeur et soulagement des symptômes
 - l'effet négatif des médicaments : toxicités
- On peut donc diminuer les doses pour favoriser la qualité de vie et diminuer le risque de complications sévères

Situations de départ associées à l'item 294

Cliniques, en lien avec les complications des traitements

- 1. Constipation
- 12. Diarrhée
- 12. Nausées
- 13. Vomissements
- 18. Découverte d'anomalie à l'auscultation cardiaque
- 20. Découverte d'anomalies à l'auscultation pulmonaire
- 21. Asthénie
- 60. Hémorragie aigue
- 80. Alopécie et chute de cheveux
- 81. Anomalie des ongles
- 91. Anomalie des muqueuses
- 119. Confusion mentale/désorientation
- 160. Détresse respiratoire aigue
- 161. Douleur thoracique
- 162. Dyspnée
- 167. Toux

Les complications des traitements du cancer sont nombreuses:

- Radiothérapie: alopécie et/ou troubles cognitifs (RT cérébrale), diarrhées et de nausées (RT pelvienne ou abdominale), troubles respiratoires, dyspnée, toux (RT thoracique)
- Chimiothérapies: toxicités aigues ou chroniques, communes et spécifiques
- Thérapies ciblées : toxicité cardiaque pour les anti-Her2, toxicités rénales avec HTA et protéinurie pour les antiangiogéniques, diarrhée pour la plupart des ITK
- Immunothérapie : grande majorité des cas bien tolérée mais peut entraîner des toxicités graves liées à la stimulation du système immunitaire : dysthyroïdie, colite, pneumopathie immuno-allergique, myocardite, rash cutané...

Situations de départ associées à l'item 294

Paracliniques, en lien avec les complications des traitements

- 194. Analyse du bilan thyroïdien
- 195. Analyse du bilan lipidique
- 206. Elévation des transaminases sans cholestase
- 208. Hyperglycémie
- 206. Interprétation de l'hémogramme

- **Radiothérapie:** hypothyroïdie, hyposialie (radiothérapie ORL) ou d'une lymphopénie (radiothérapie pelvienne)
- **Chimiothérapie :** leucocytopenie, anémie arégénérative, thrombopénie
- **Thérapies ciblées :** toxicités hépatiques, thyroïdiennes et pour certaines des dyslipidémies/hyperglycémie (par exemple les inhibiteurs de mTOR)
- **Immunothérapie:** toxicités hépatiques, dysthyroïdies, rénales...

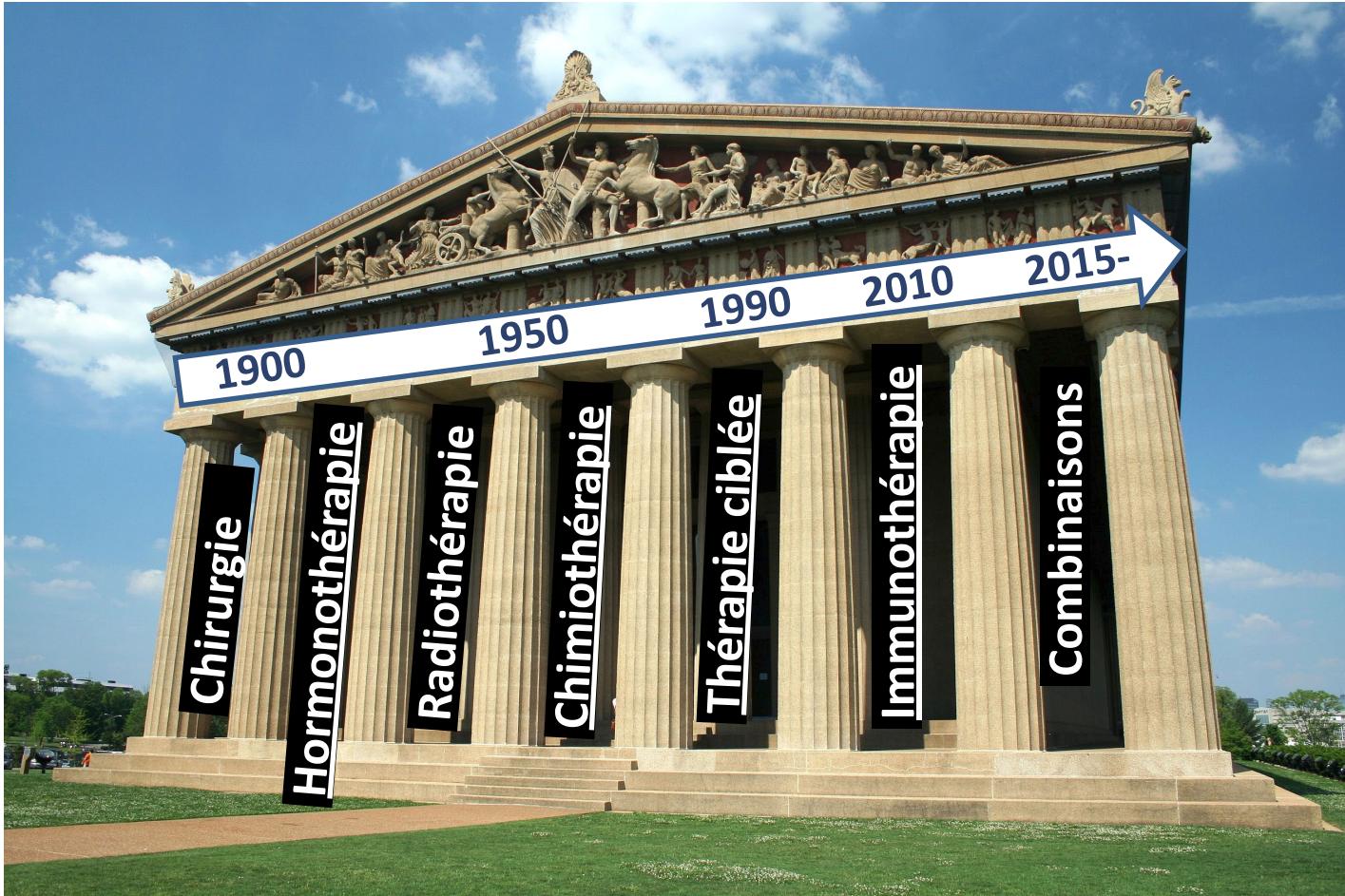
En lien avec le suivi

- 297. Consultation du suivi en cancérologie

Le suivi en cancérologie doit inclure l'évaluation de la tolérance du traitement et de son efficacité. Il implique donc un examen clinique, des examens d'imagerie et des examens biologiques adaptés au traitement prescrit

L'histoire se poursuit...

Parthenon in Centennial Park, Nashville, Tennessee



Lexique de mots anglais pour aller plus loin

- chemotherapy
- cytotoxic
- hormone therapy
- targeted therapy
- tyrosine kinase inhibitor (“-TKI”)
- monoclonal antibody (“-MAB”)
- immune therapy
- immune check point

Traitement des cancers : principales modalités, classes thérapeutiques et leurs complications majeures

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaitre les différents types de radiothérapie	Radiothérapie externe, Curiethérapie, Radio-immunothérapie
A	Définition	Connaitre les principales thérapeutiques médicamenteuses spécifiques du traitement des cancers : chimiothérapie antitumorale, thérapie ciblée, hormonothérapie, immunothérapie	None
A	Définition	Enumérer les complications des thérapeutiques médicamenteuses spécifiques du traitement des cancers	None
A	Prise en charge	Connaitre le processus de décision de la mise place du traitement incluant la réunion de concertation multidisciplinaire (RCP)	Décrire le processus de décision et de mise en œuvre des traitements, incluant la réunion de concertation pluridisciplinaire (critères HAS), les principales étapes du dispositif d'annonce, le plan personnalisé de soins

Traitement des cancers : principales modalités, classes thérapeutiques et leurs complications majeures			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prise en charge	Diagnostic et bilan d'extension	Décrire les situations diagnostiques et les bilans d'extension
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre les facteurs influençant l'effet des rayons X	Décrire les différents facteurs influençant l'effet des radiations
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre les doses d'efficacité et de tolérance des rayons X	Connaitre les doses de tolérance générales des tissus sains et celles permettant les contrôles tumoraux
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principes généraux de la radiothérapie interne vectorisée	None
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre les effets secondaires radio-induits	Décrire les différents types d'effets secondaires radio-induits
B	Définition	Considérations générales sur la chimiothérapie antitumorale et les traitements systémiques anticancéreux	Définition (action sur les cellules en cycle), notion d'effet dose, nécessité d'une preuve histologique
B	Définition	Connaitre les définitions des différents types de traitement	Définir adjuvant, néo-adjuvant, concomitant ou séquentiel
B	Définition	Connaitre les mesures d'initiation d'un traitement anticancéreux systémique	Mesures sociales, voie veineuse centrale, bilan des grandes fonctions vitales

Traitement des cancers : principales modalités, classes thérapeutiques et leurs complications majeures			
Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Définition	Connaitre les mécanismes d'action des différentes familles de chimiothérapie	Enumérer les grandes familles de chimiothérapie (alkylants, inhibiteurs de topo-isomérase, antimétabolites, poisons du fuseau)
B	Éléments physiopathologiques	Décrire les effets secondaires des chimiothérapies	Décrire les toxicités spécifiques des chimiothérapies (cardiaques, rénales, vésicales, neurologiques, pulmonaires, gonadiques)
B	Diagnostic positif	Connaitre le risque de syndrome de lyse tumorale	Savoir évoquer le diagnostic de syndrome de lyse tumorale et en apprécier le risque en fonction du type et de la masse tumorale, du terrain et de la chimiothérapie
B	Définition	Enoncer les principales classes et principes d'action des thérapies ciblées	anticorps monoclonaux et peptidomimétiques
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre les principes généraux d'action de l'hormonothérapie	Enoncer les grands principes d'action de l'hormonothérapie
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre les principes généraux d'action de l'immunothérapie	Enoncer les grands principes d'action de l'immunothérapie

Des questions?

Pierre Saintigny

Pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

