

# Cancer bronchique non à petites cellules



Première ligne, et après ? Combien de lignes ?

**Christos Chouaid (Créteil)**

# Liens d'intérêts



Au cours de ces 5 dernières années, j'ai perçu des honoraires ou des financements de la part AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Hoffman la Roche, GSK, Lilly, Pfizer et Amgen pour

participation à des congrès, communications, actions de formation, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts, rédaction d'articles ou documents, conseils et expertises.

# Algorithme de traitement

NSCLC Stage IIIb/IV patients

EGFR test

1<sup>st</sup> line

EGFR M+

Gefitinib  
Erlotinib

EGFR M-

Good PS (<2)  
Age < 70-75

Good PS (<2), Age : 70-75,  
+ comorbidities

PS 2, Age >75,  
co-morbidities

Squamous

Non squamous

Squamous

Non squamous

- Cisplatine + Gemzar®
- Cisplatine + Navelbine
- Cisplatine + Taxotere
- Carboplatine + Taxol

- Cisplatine + Alimta® (ou Navelbine ou Gemzar®) ou Taxotère
  - Carboplatine + Taxol
- ± Avastin

- Carboplatine + Taxol
- Carboplatine + Gemzar
- Carboplatine + Navelbine
- Carboplatine + Taxotère

- Carboplatine + Alimta
- Carboplatine + Taxol
- Carboplatine + Taxotère

- Navelbine
- Gemzar
- Carboplatine + Taxol
- Carboplatine + Gemzar
- Carboplatine Alimta

Maintenance

Progression

2<sup>nd</sup> line

Tarceva®

Non squamous :  
Alimta®

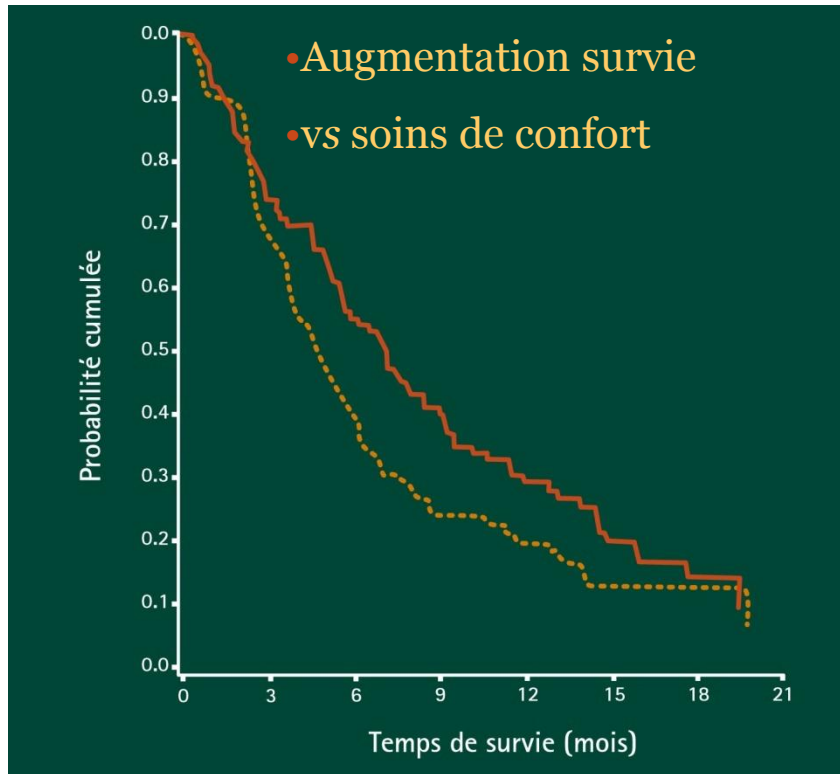
Squamous :  
Taxotere®

3<sup>rd</sup> line

Tarceva®

# Qu'elles sont les stratégies en seconde ligne

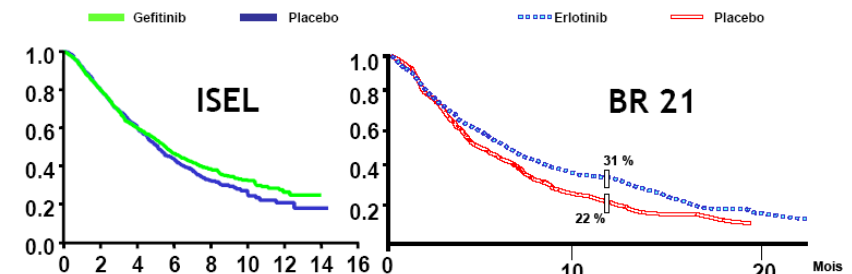
## Docetaxel



— Docetaxel (n=104)  
- - Soins de confort (n=100)  
p = 0,047

## Erlotinib

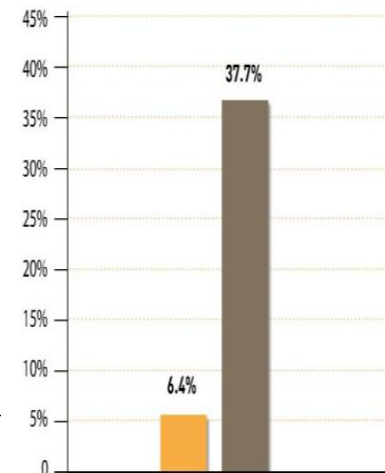
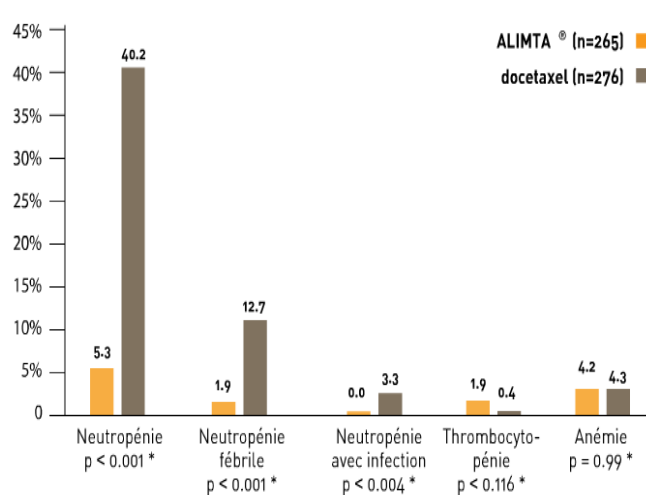
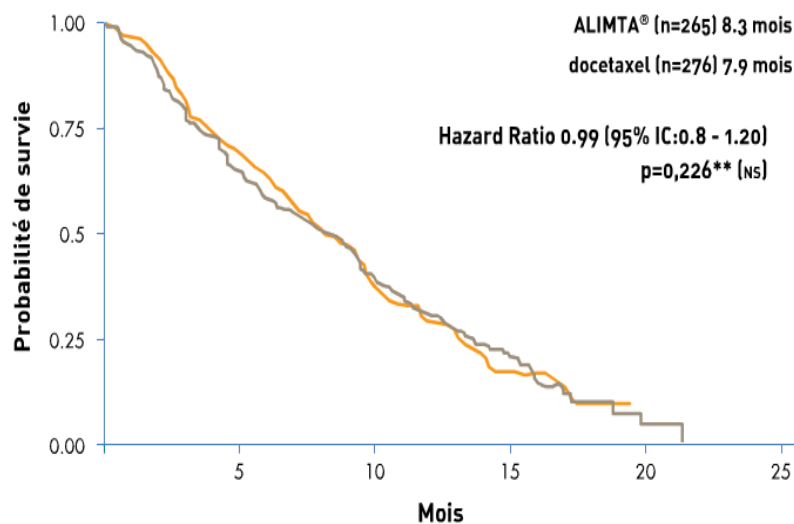
### Etudes de phase III : BR. 21 - ISEL Survie globale



	Gefitinib	Placebo		Erlotinib	Placebo
Méd. Surv.	6,3 mois	5,4 mois	Méd. Surv.	6,7 mois	4,7 mois
Surv. 1 an	30%	18%	Surv. 1 an	31%	22%
HR : 0,84 (0,68-1,03) ; p=0,089			HR : 0,70 (0,58-0,85) ; p<0,0001		

IFCT, 24.06.05

## Qu'elles sont les stratégies en seconde ligne

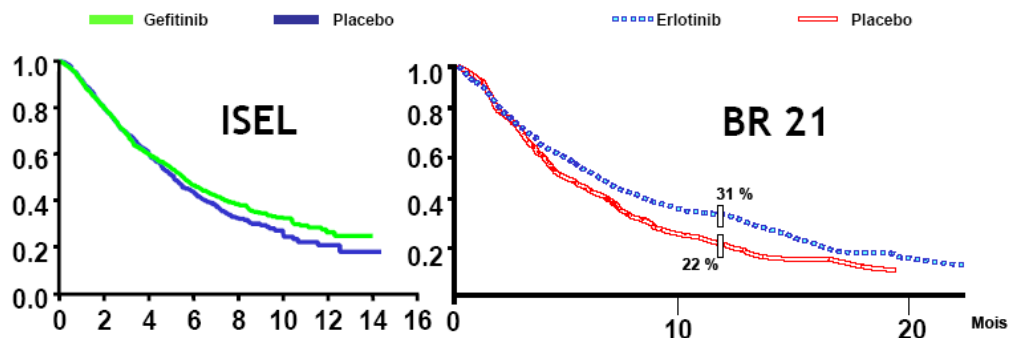


**Pemetrexed**  
*(non infériorité)*

# Qu'elles sont les stratégies en troisième ligne?

## Erlotinib

### Etudes de phase III : BR. 21 - ISEL Survie globale

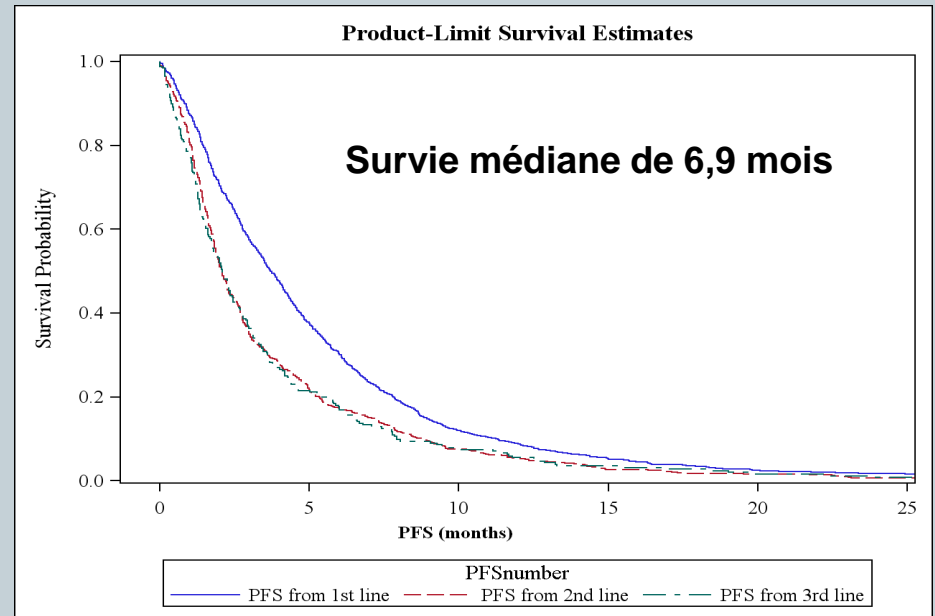


	Gefitinib	Placebo		Erlotinib	Placebo
Méd. Surv.	6,3 mois	5,4 mois	Méd. Surv.	6,7 mois	4,7 mois
Surv. 1 an	30%	18%	Surv. 1 an	31%	22%
HR : 0,84 (0,68-1,03) ; p=0,089			HR : 0,70 (0,58-0,85) ; p<0,0001		

IFCT, 24.06.05

# Quelle est la fréquence des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne ?

- Etude rétrospective, 40 centres,
- 8 pays
- 1490 patients pris en charge en 2010
- 1,7 lignes de traitement en moyenne
- 47.6%: 2<sup>ème</sup> ligne
- 19.5% : 3<sup>ème</sup> ligne
- Contrôle de la maladie dans respectivement 50.6%, 28.8% and 25.5% des cas



PFS de la 1er ligne : 3.7 mois  
PFS de la 2ème ligne : 2.1 mois  
PFS de la 3ème ligne : 2.1 mois.

# Qualité de vie

Health State	Utility values	
All patients	255	0.66 (0.29)
1st line treatment – progression-free (HS 1)	111	0.71 (0.24)
1st line treatment – progression (HS2)	26	0.67 (0.2)
2nd line treatment– progression-free (HS3)	44	0.74 (0.18)
2nd line treatment – progression (HS4)	17	0.59 (0.34)
3rd/4th line treatment – progression-free (HS5)	7	NE
3rd/4th line treatment – progression (HS6)	38	0.5 (0.35)
BSC (HS7)	6	NE
Progression-free	182	0.7 (0.25)
Progressive disease	64	0.58 (0.32)



# Quels patients bénéficient d'une 2<sup>ème</sup> ligne ?

- 9 études randomisées – 1197 patients

	HR (décès)	95 % CI	<i>p</i>
Age ≥ 70 vs < 70	0,94	0,79 – 1,11	0,400
Sexe : Homme vs <b>Femme</b>	1,23	1,04 – 1,45	0,013
Performance status			< 0,001
1 vs <b>0</b>	1,36	1,19 – 1,59	
2 vs <b>0</b>	3,01	2,41 – 3,76	
Stade IV vs <b>stade IIIB</b>			
	1,28	1,07 – 1,53	0.006
Histologie			
Epidermoïde vs <b>adénocarcinome</b>	1,18	1,01 – 1,38	
Autres vs <b>adénocarcinome</b>	1,49	1,26 – 1,77	
1 <sup>ère</sup> ligne CT : avec platine vs autre	1,49	1,14 – 1,93	0,003
<b>Réponse à la 1<sup>ère</sup> ligne</b> : non vs oui	1,25	1,10 – 1,44	0,001

# Quels patients bénéficient d'une 3<sup>ème</sup> ligne ?



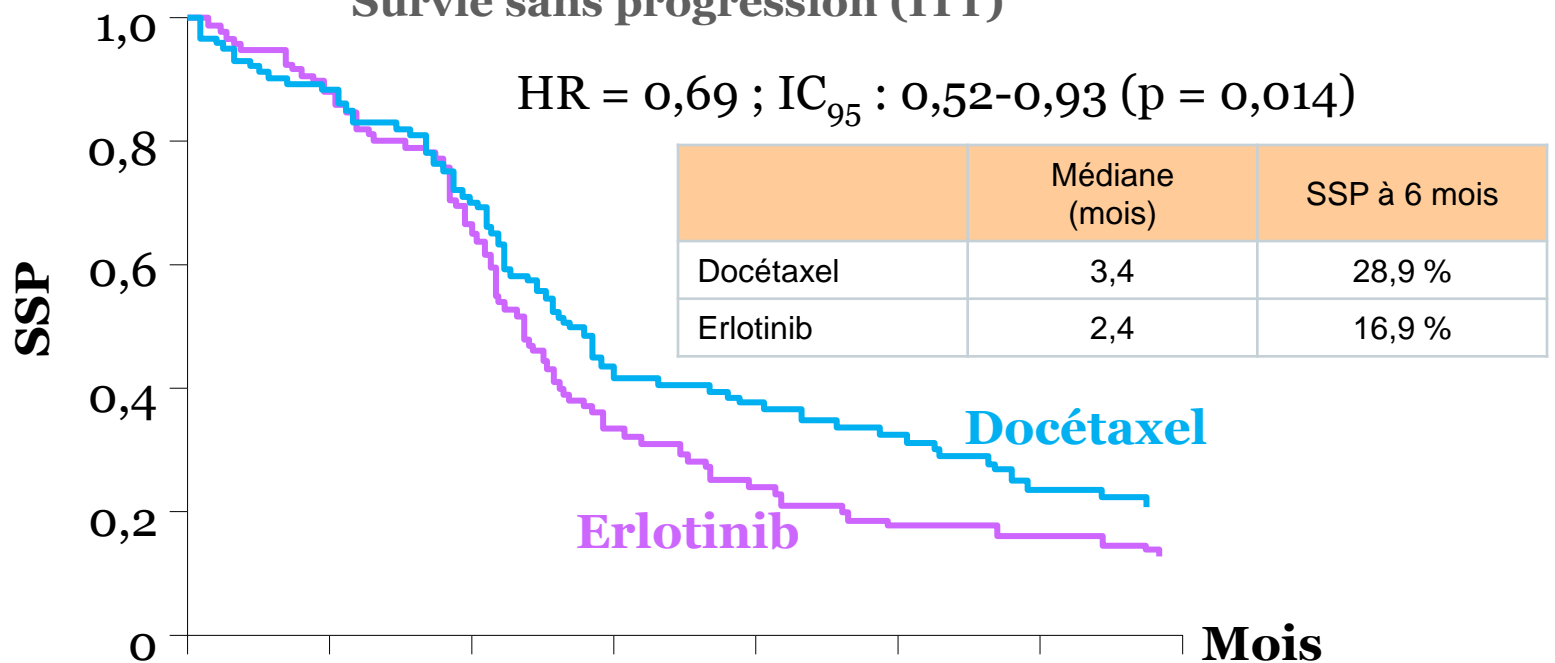
- **173 / 613 patients reçoivent une 3<sup>ème</sup> ligne**
- **(cytotoxic chemotherapy in 131 patients; epidermal growth factor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in 42 patients).**
- **13 (8%) reçoivent moins de 75% de la dose théorique**
- **Facteurs prédictifs de réponse**
  - < 70 ans : HR= 0.73, 0.53-0.99, p = 0.047
  - < 10 PA ans : HR = 0.82, 0.57-0.93, p = 0.036
  - Sans symptômes HR = 0.75, 95% CI: 0.61-0.92, p = 0.007
  - Perte de poids < 5 kgs depuis la 2<sup>ème</sup> ligne HR = 0.63, 0.52-0.75, p = 0.013
  - PS 0 to 1, HR = 0.81, 0.76-0.86, p = 0.008
  - Pas de nouvelle métastases , HR = 0.67, 0.47-0.94, p = 0.042
  
  - En multivarié réponse à la 1<sup>er</sup> et à a 2<sup>ème</sup> ligne HR = 0.47, CI: 0.33-0.67, p = 0.001

# Quel stratégie en seconde ligne ?

**TAILOR : étude de phase III comparant erlotinib à docétaxel en seconde ligne thérapeutique chez des patients avec EGFR sauvage**

## Survie sans progression (ITT)

HR = 0,69 ; IC<sub>95</sub> : 0,52-0,93 (p = 0,014)



Patients à risque (n)	0	1	2	3	4	5	6	7
<b>Docétaxel</b>	110	95	74	43	37	30	22	19
<b>Erlotinib</b>	109	90	67	33	24	18	16	11

	Docétaxel	Erlotinib	p
Taux de réponse (%)	13,9	2,2	0,004
Taux de contrôle de la maladie (%)	41,5	22,8	0,007

# Effacité du docetaxel

## Fonction de l'histologie

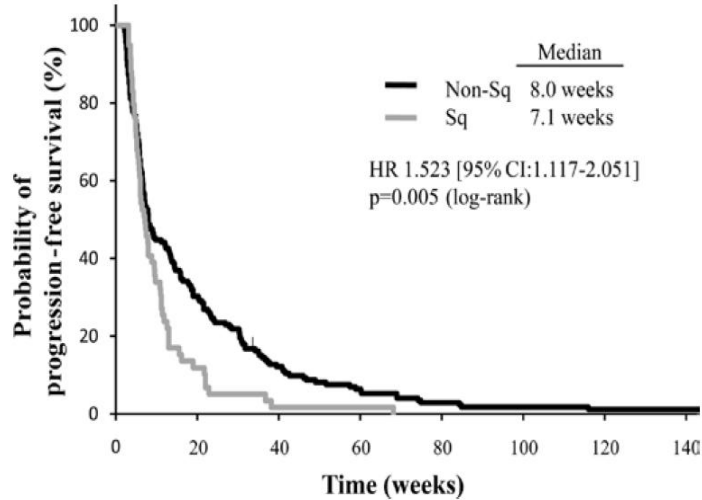


Figure 1. Kaplan-Meier curve comparing progression-free survival between squamous cell carcinoma patients and non-squamous cell carcinoma patients. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

## Fonction de la réponse à un TKI

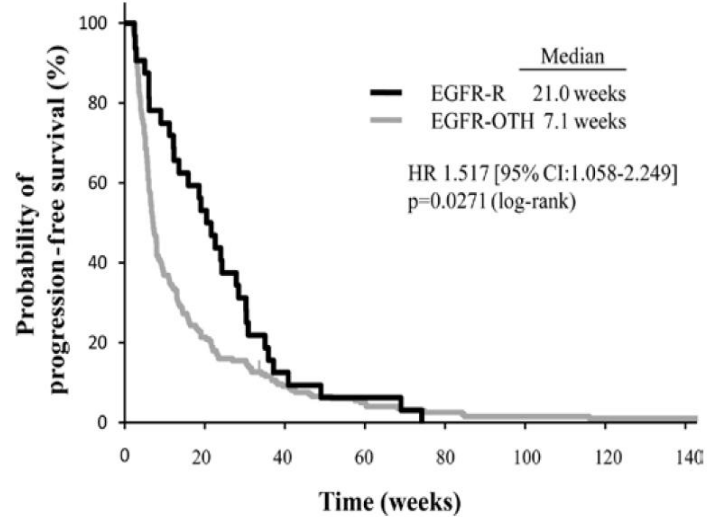
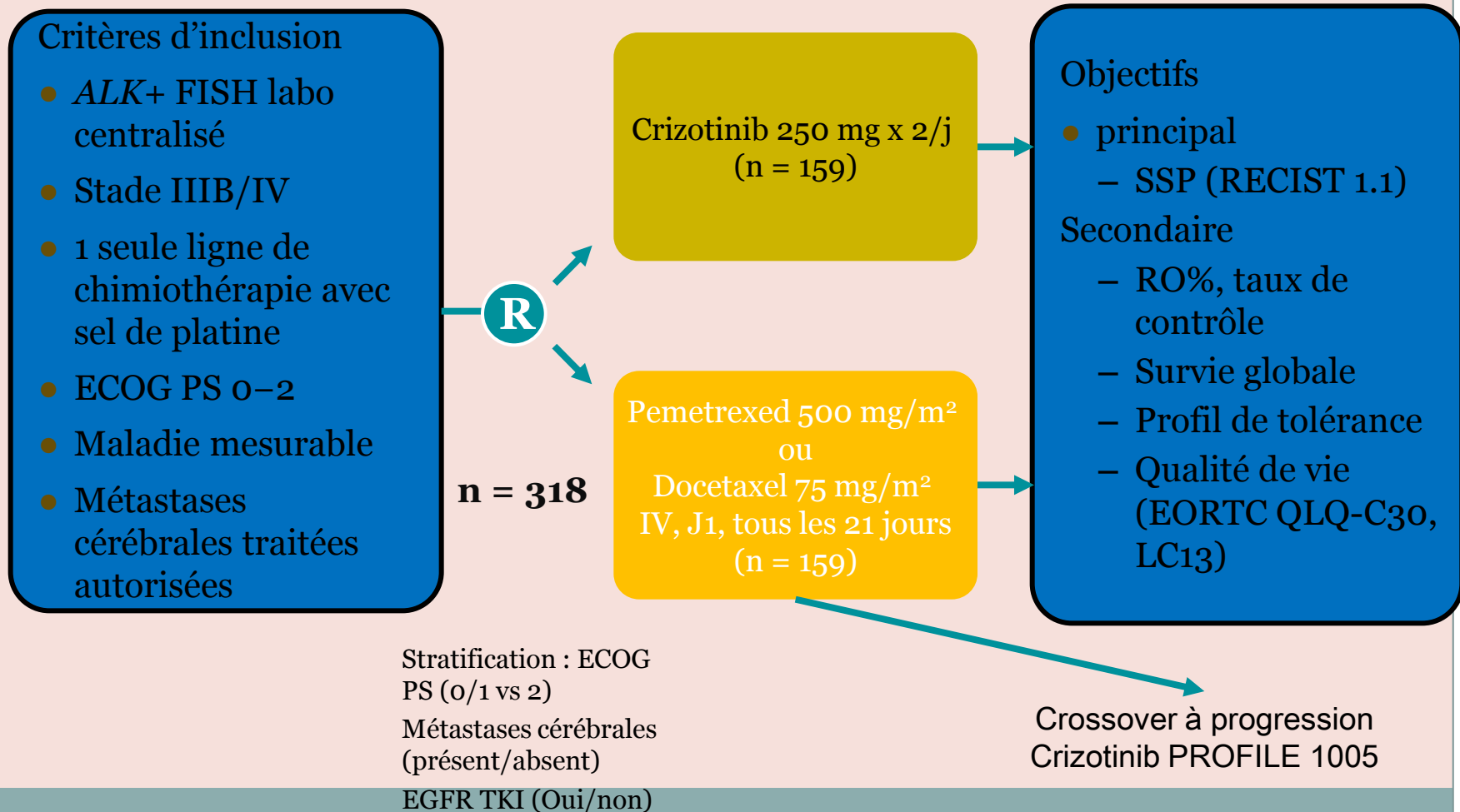


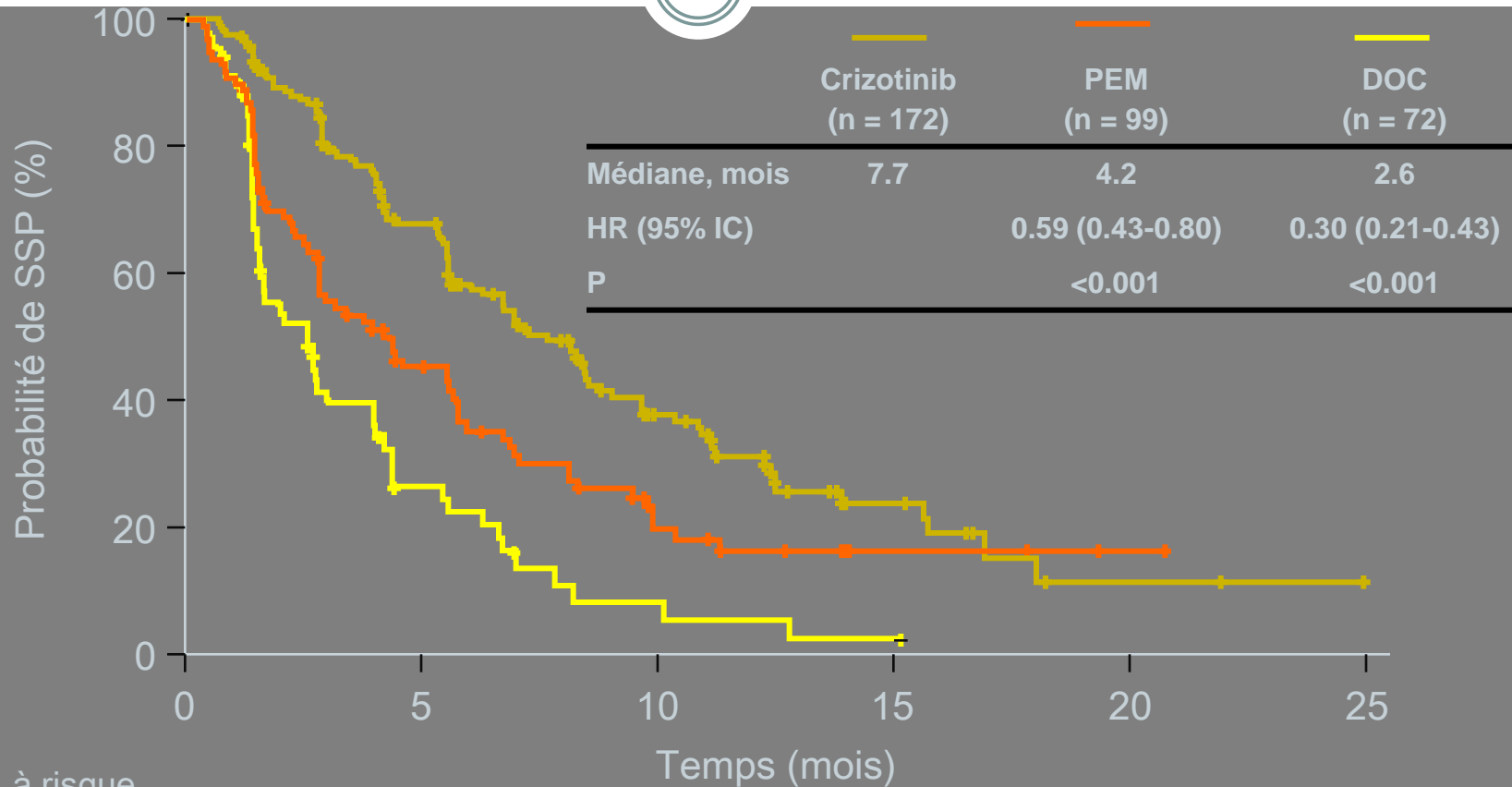
Figure 2. Kaplan-Meier curve comparing EGFR responder patients (EGFR-R) and other patients (EGFR-OTH). HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

# Intérêt des marqueurs : ALK

Etude de Phase III : crizotinib vs pemetrexed ou docetaxel chez des patients porteurs de CBNPC avancé ALK-Positif (PROFILE 1007)



# Objectif principal : survie sans progression



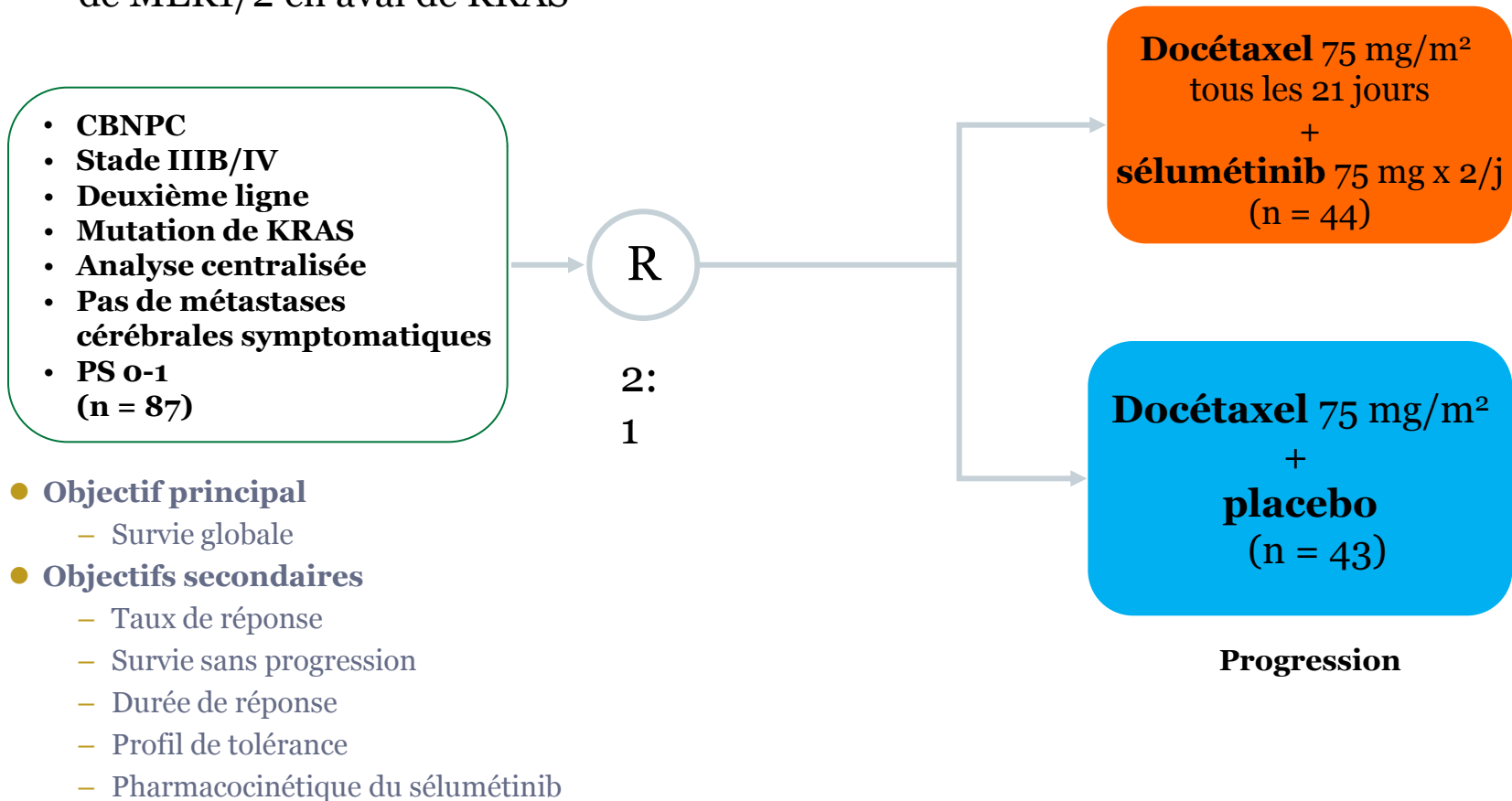
No. à risque

	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	172	93	38	11	2	0
PEM	99	36	12	3	1	0
DOC	72	13	3	1	0	0

## Intérêt des marqueurs : KRAS

Étude randomisée de phase II : sélumétinib - docétaxel vs docétaxel et placebo en seconde ligne de traitement pour des tumeurs KRAS *Mut*

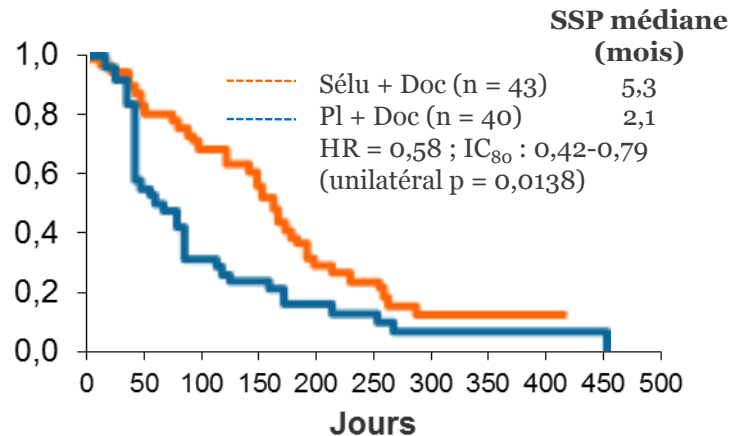
- Sélumétinib (AZD6244, ARRY-142866) inhibiteur de la signalisation de MEK1/2 en aval de KRAS



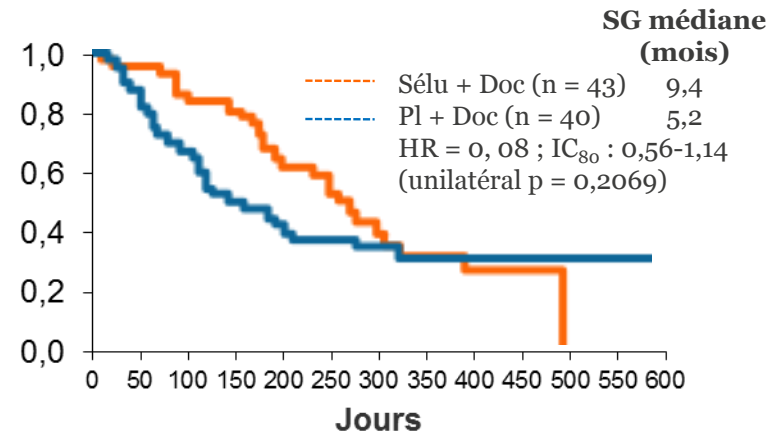
# Intérêt des marqueurs : KRAS

## :sélumétinib - docetaxel vs docetaxel et placebo en seconde ligne de traitement pour des tumeurs KRAS *Mut*

### Survie sans progression



### Survie globale



	Sélumétinib + docétaxel	Placebo + docétaxel
RC/RP (%)	0/37,2	0/0
Stable 6 semaines et plus (%)	44,2	50,0
Diarrhées tous grades (%)	72,7	16,7
Dermatite acnéiforme tous grades (%)	38,6	4,8
Stomatite tous grades (%)	36,4	19,0
Oedèmes tous grades (%)	40,9	16,7
Nausées tous grades (%)	43,2	28,6



# Quand ne plus traiter activement ?



- Analyse rétrospective patients décédés entre avril 2010 à septembre 2011
- 94 patients (75,5% d'hommes, 64,3±11 ans)
  - 7,5% ne reçoivent pas de chimiothérapie
  - 57,5% reçoivent une ligne , 24,5% 2 lignes,
  - 10,5% > 3 lignes;

Au moment du décès : 54,2% étaient considérés en soins palliatifs.

# Analyse des pratiques



- œ Lieu du décès : Pneumologie : 62,5%, Réanimation : 7,7%, SSR : 7,7%, Soins palliatifs : 15,6%, Domicile : 13,8%.
- œ Début dernière ligne - décès : 2,8 mois
- œ Dernier jour de traitement actif - décès : 0,9 mois

55% avait un traitement actif dans le mois précédant leur décès

22% dans les derniers 15 jours

14,6% un séjour en réanimation le dernier mois de leur vie.

Références	Chimiothérapie dernier mois	Chimiothérapie derniers 14 j	Facteurs explicatifs	Type de cancer
Andreis et al, Italie	16%	6%	Proximité centre SP	Tous confondus
Braga et al, Portugal	37%	21%	Jeune âge Cancer sein, ovaire, pancréas	
Kao et al, Australie	18%	8%	Jeune âge, sexe féminin Chimiosensibilité tumeur Type de cancer Oncologue traitant	
Goncalves et al, Portugal	13%	3%	Système de santé	
Haschimoto et al, Japon	12.6%	3.1%	Jeune âge, sexe masculin Oncologue traitant PS ECOG	
Martoni et al, Italie	22.7%	-	Chimiosensibilité tumeur	
Nappa et al, Suède	23%	-	-	
Yun et al, Corée	30.9%	22.5%	Jeune âge, sexe féminin Petits hôpitaux Présence d'un centre de SP	
Emmanuel et al, USA	9%	-	Jeune âge Régions	
Barbera et al, Canada	-	4.6%	-	
Saito et al, Canada et USA	-	8.5%	-	CNPC
Greer et al, Canada	37%	19%	-	
Warren et al, USA/Canada	14.8%/9%* 10.2%/6.4%**	-	USA > Canada	
Wong et al, Singapour	33.3%	25%	-	
Murillo et al, USA	43%	20%	Thérapeutiques ciblées	
Sese et al France	55%	22%	-	

# Conclusion



- **Choix d'une seconde ligne**
  - Cliniques : âge, PS, symptômes, femme
  - Tumeur : histologie, marqueurs
  - Réponse aux lignes précédentes
  - Tolérance
  - Avis du patient et de ses proches
- **Essai de stratégies en 3 lignes et plus**
- **Inclusion dans les essais cliniques**
- **Savoir arrêter les soins actifs**