

 27
septembre
2019

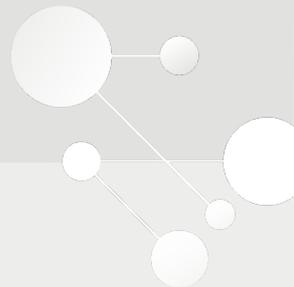
CENTRE INTÉGRÉ
DE SANTÉ ET DE
SERVICES SOCIAUX
DE LAVAL

Le traitement de la maladie métastatique: Un souffle nouveau!

Alain Bestavros, MD

Justine Couturier, MSc, BPharm

Divulgence des conflits d'intérêts potentiels



J'agis occasionnellement comme consultant pour:

- *Pfizer*
- *Celgene*
- *Merck*
- *Roche*
- *BMS*
- *Novartis*
- *Janssen*

Objectifs

- Expliquer l'importance et l'implication des **divers marqueurs** moléculaires en cancer pulmonaire (EGFR, ALK, PDL1);
- Résumer les principales **thérapies ciblées** : leurs bénéfices et risques;
- Résumer le rôle de **l'immunothérapie** et des perspectives d'avenir.

Cas clinique

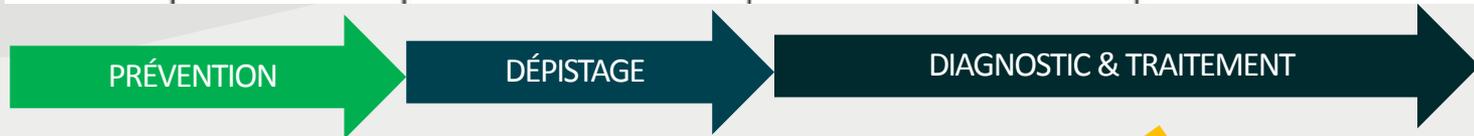
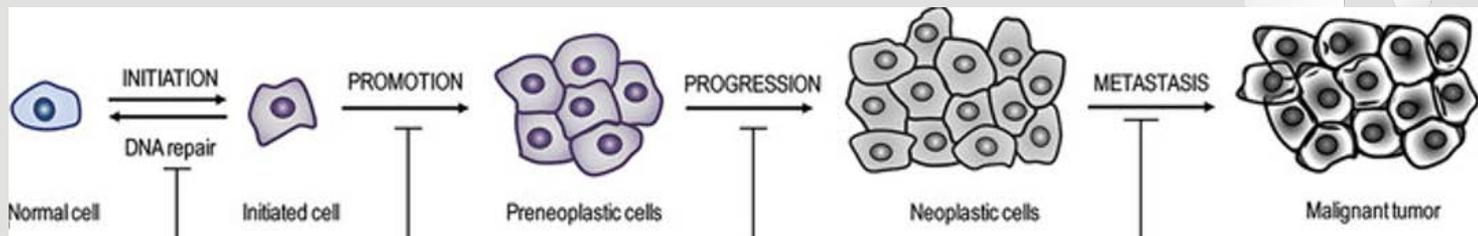
M. X se présente chez son md de famille :
Prob: diarrhée X4jrs, pire depuis 24h (ad 7-8/jr)
ATCD: Cancer du poumon traité par immunothérapie il y a 7 mois.
À l'histoire: Pt qui revient de voyage ds le Sud il y a 10 jours

Rx: Ciprofloxacin + culture bactéries
Résultat: Cultures: négatives. Antibio inefficace.

La suite?

- A) Changer l'antibiotique pour du métronidazole et demander une culture de parasites.
- B) Gastrolyte et repos, probablement viral
- C) Consultation en gastro pour éliminer colite autoimmune
- D) Consultation en gastro pour éliminer maladie céliaque

Carcinogénèse



Traitements
curatifs

Traitements
palliatifs

Cancer du poumon - présentation

	Au diagnostic	Récidive	Métastatique
Stade I et II (localisée)	20%	50%	10%
Stade III (locorégionale)	25%	75%	18%
Stade IV (métastatique)	55%	100%	55%
TOTAL MALADIE MÉTASTATIQUE			83%

6% de la population développe un cancer du poumon (1 personne sur 15)

5% de la population aura un cancer du poumon métastatique (1 personne sur 20)

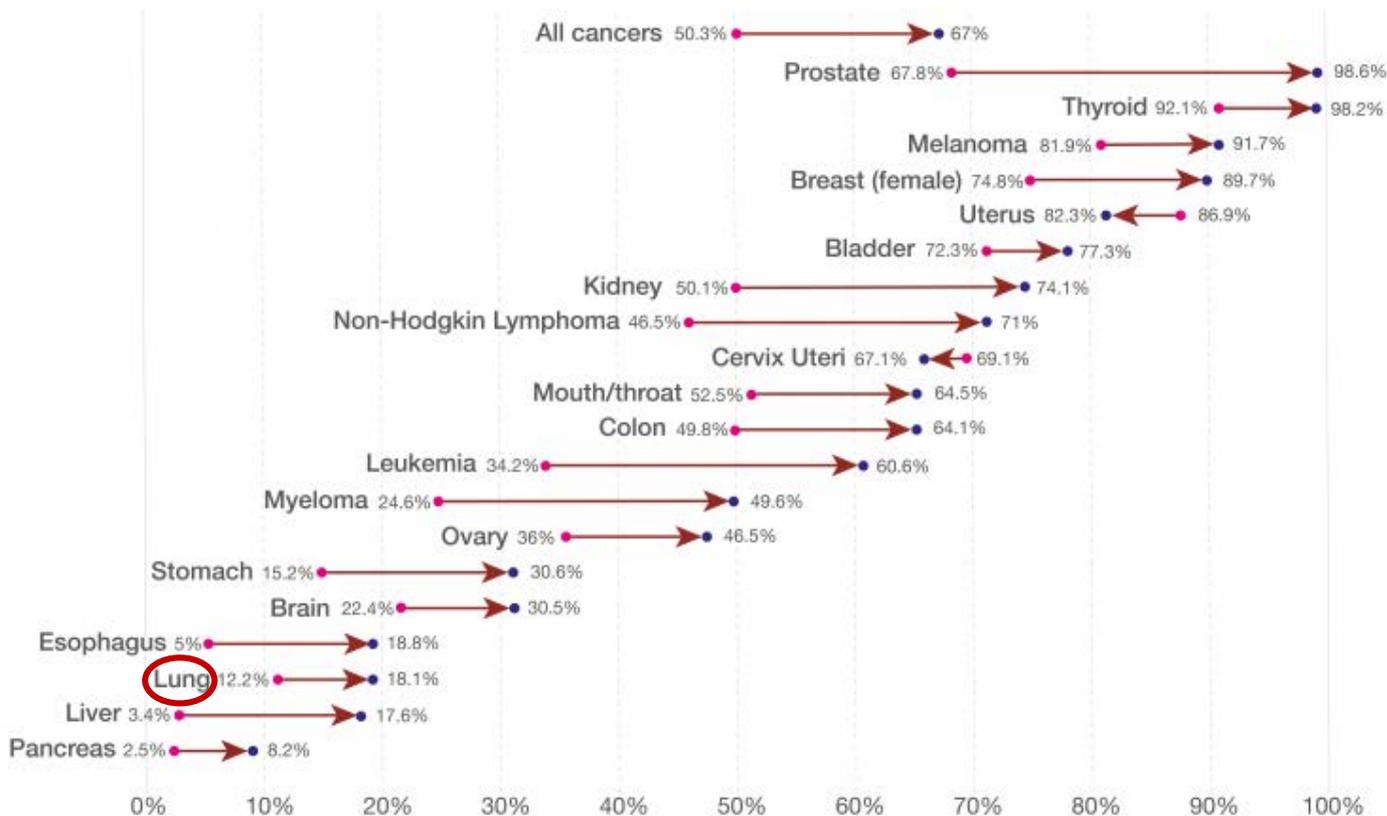
Maladie commune x maladie létale = **conséquences majeures...**

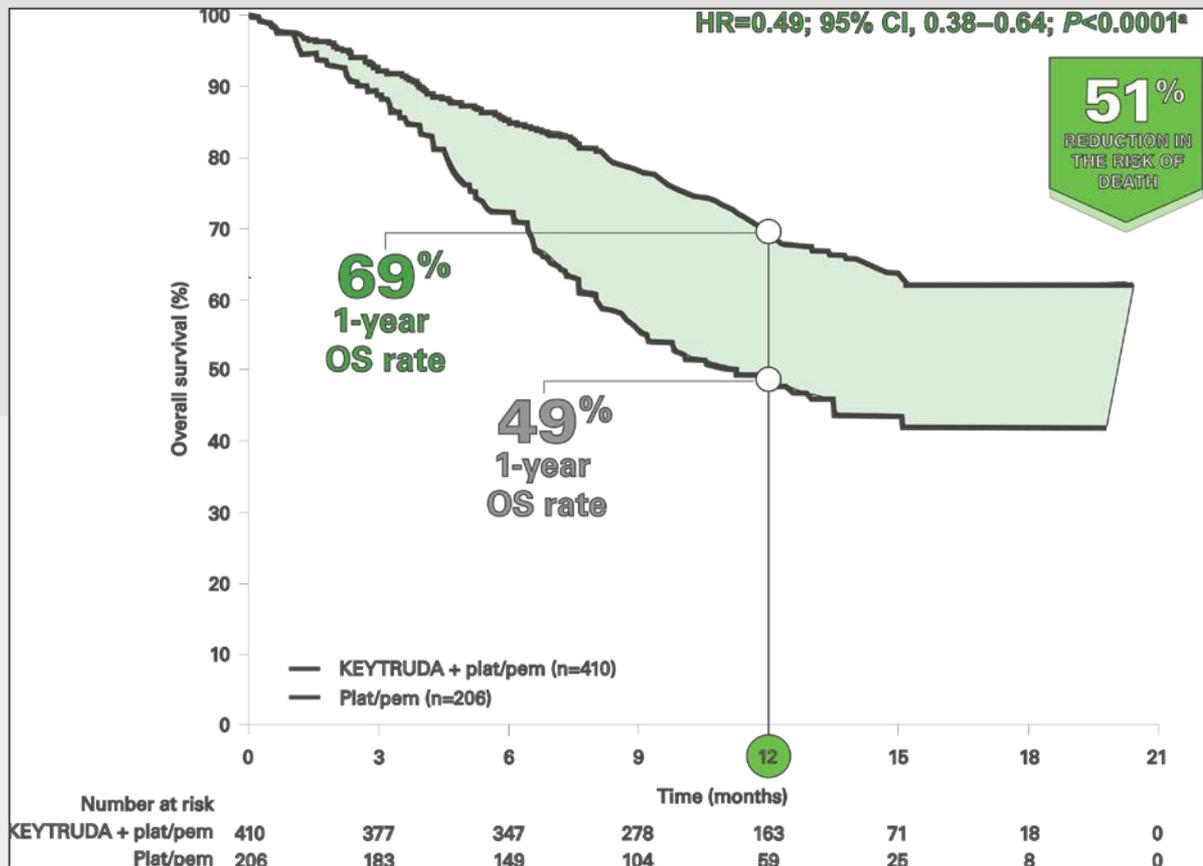
Five-year cancer survival rates in the USA

Average five-year survival rates from common cancer types in the United States,

shown as the rate over the period 1970-77 [●] and over the period 2007-2013 [●].

This five-year interval indicates the percentage of people who live longer than five years following diagnosis.







1940



1950



1960



1970



1980



1990



2000

2010

2020

Chimiothérapie

Rôle central des platines: cisplatine et carboplatine

Combinaisons pour réduire toxicités et augmenter efficacité

Optimisation des doses et du nombre de cycles

Meilleur contrôle des effets secondaires (ex: ondansetron)

Chimiothérapie d'entretien (ex: pemetrexed)





1940



1950



1960



1970



1980



1990

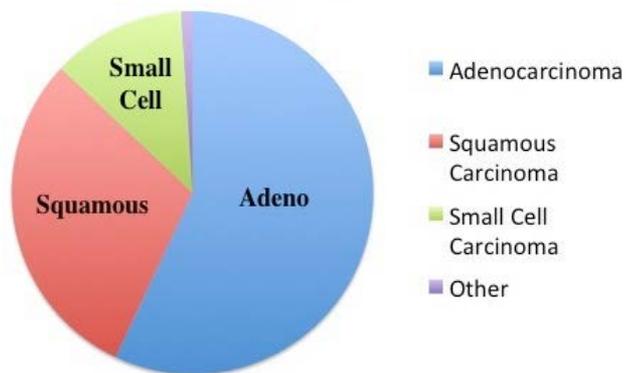


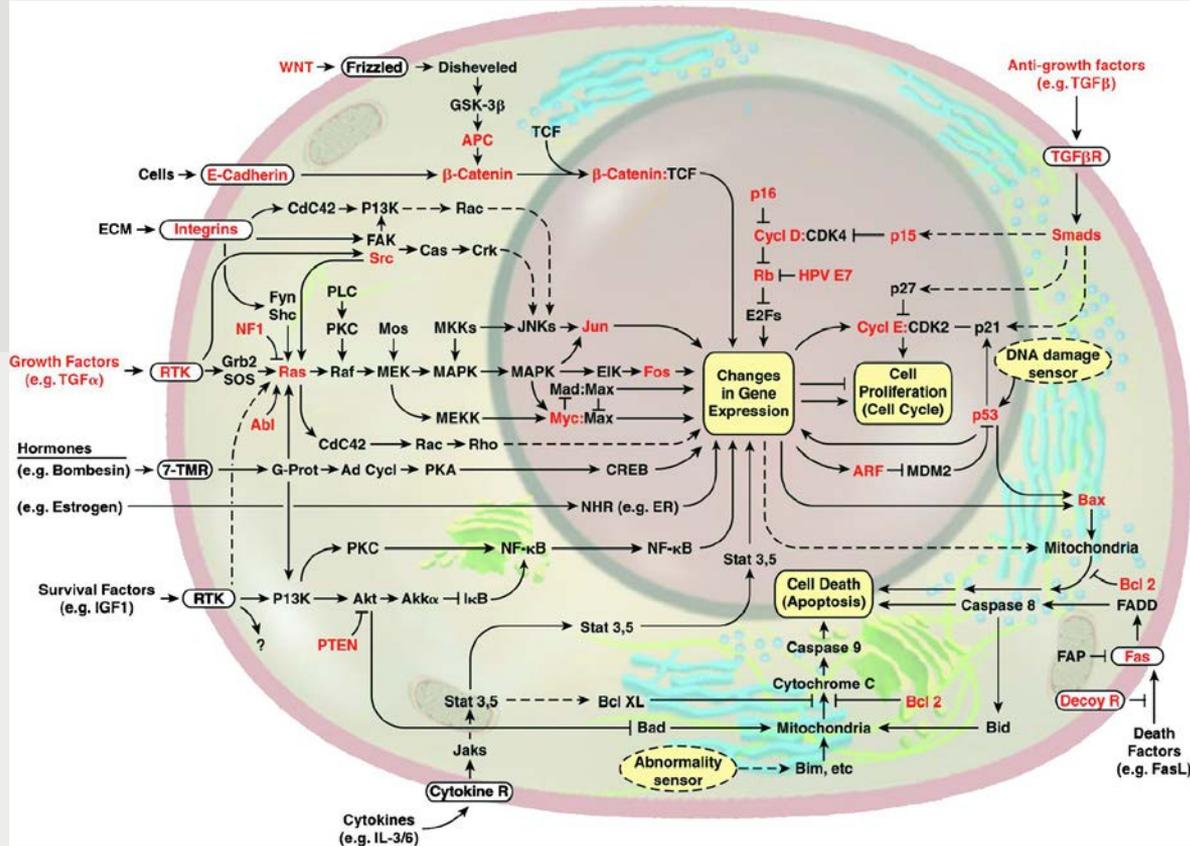
2000

2010

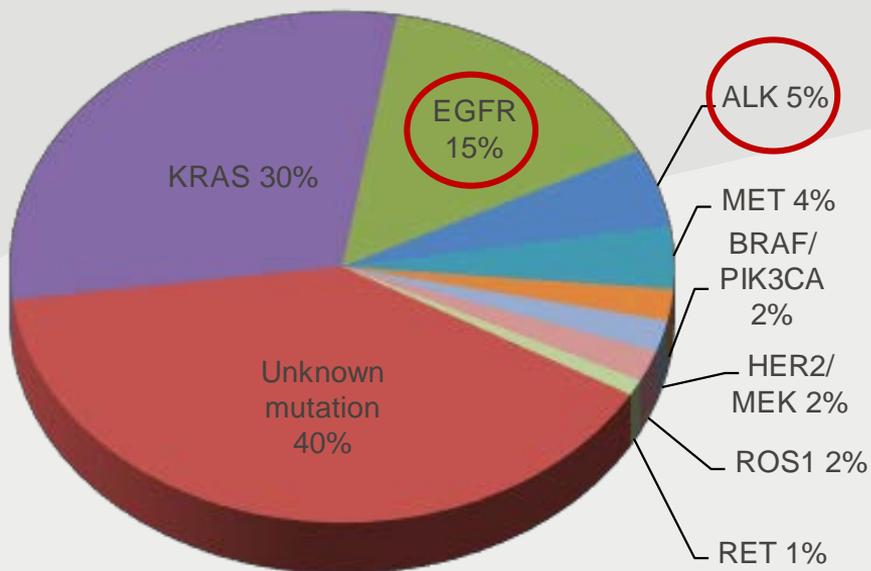
2020

Types of Lung Cancer

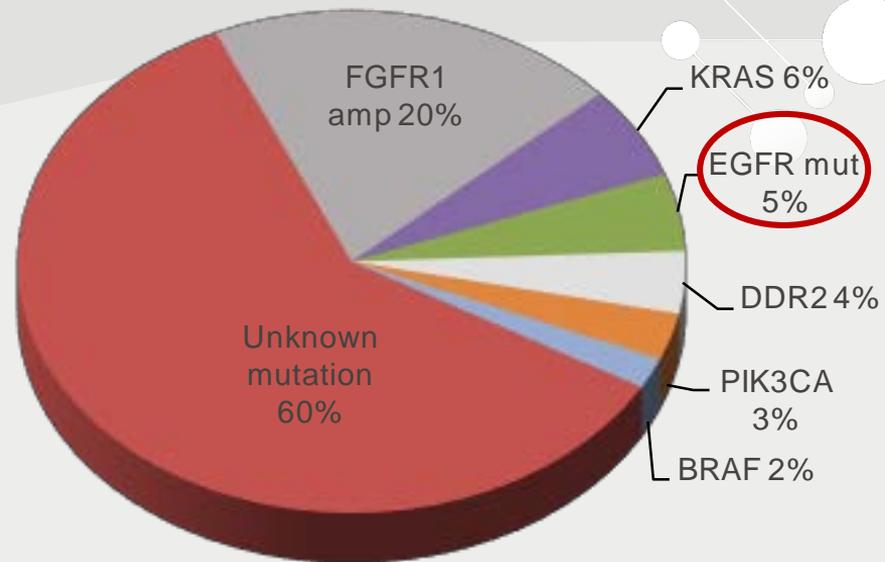




Adénocarcinomes



Épidermoïdes





1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

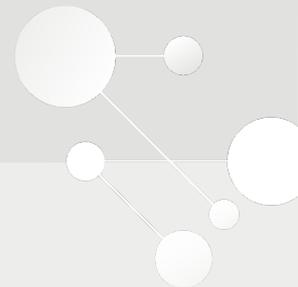
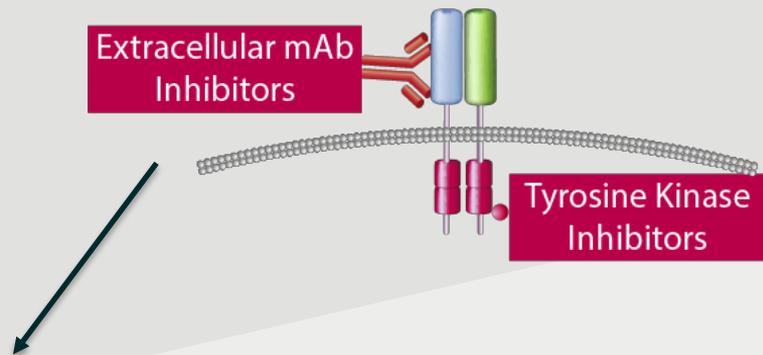
Thérapies ciblées

Médecine de précision, individualisée

Plus efficaces et moins toxiques

Anti-EGFR et anti-ALK principalement



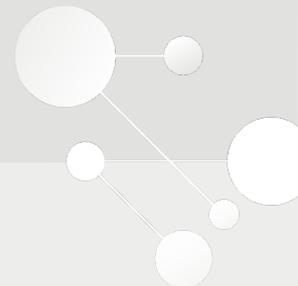
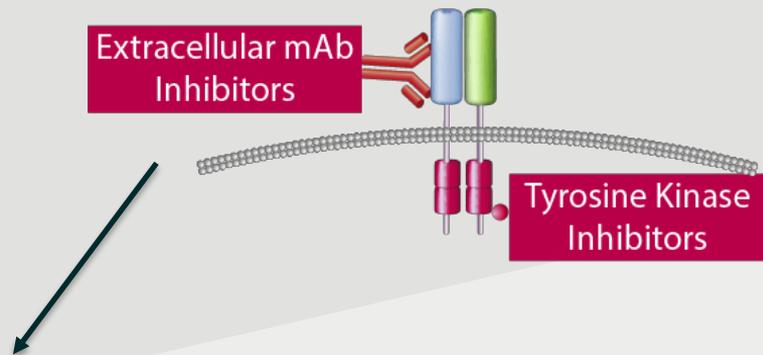


Anticorps monoclonaux (-mab)

- Spécifiques
- Administration parentérale
- Longue demi-vie
- Absence d'interactions médicamenteuses
- Pas ou peu d'interférence du métabolisme

Exemples

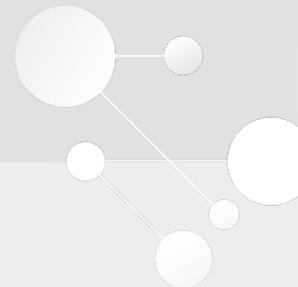
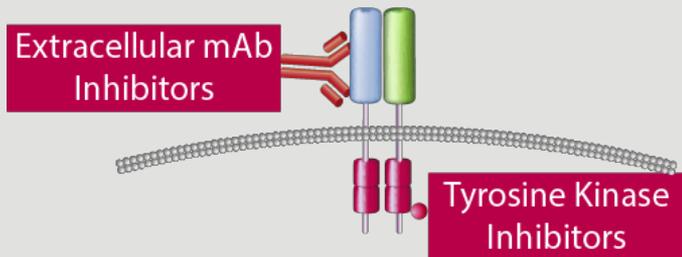
- Cetuximab (Erbix) contre l'EGFR
- Bevacizumab (Avastin) contre le VEGF



Anticorps monoclonaux (-mab)

- Spécifiques
- Administration parentérale
- Longue demi-vie
- Absence d'interactions médicamenteuses
- Pas ou peu d'interférence du métabolisme

mo-mab	mouse mab
xi-mab	chimeric mab
zu-mab	humanized mab
mu-mab	human mab
tu-xx-mab	tumor-directed mab
-li-xx-mab	immune-directed xx mab
ci-xx-mab	cardiovascular-directed xx mab



Inhibiteurs de la TK (-nib)

- Moins spécifiques que les -mab
- Administration orale
- Courte demi-vie
- Risques d'interactions médicamenteuses
- Impact sur le métabolisme

Anti-EGFR

- Erlotinib (Tarceva)
- Afatinib (Giotrif)

Anti-ALK

- Crizotinib (Xalkori)
- Alectinib (Alecensa)

Thérapie ciblée personnalisée

In summary, promising new drugs for old or new targets...

GUSTAVE
ROUSSY
CANCER CAMPUS
UNIVERSITÉ PARIS SACLAY

Diagnostic workup

1. Multidisciplinary discussion to determine optimal procedure for tissue procedure
2. Biopsy
3. Morphology
4. Review of patient and tumour data

Molecular profiling

Integrated NGS-based assay to detect mutations, amplifications, and translocations

Patient selection



Treatment

Gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib
Crizotinib, Alectinib, Certinib, Brigatinib, Lorlatinib

Crizotinib
Certinib, Lorlatinib, Cabozantinib, Entrectinib, Roprectinib, DS-6051b

Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib

Crizotinib, Cabozantinib, Capmatinib, Savolitinib, Tepotinib, Merestinib, Glesatinib

Cabozantinib, Vandetanib, Sunitinib, Lenvatinib, Alectinib, Ponatinib, BLU-667, LOXO-292

Entrectinib, Larotrectinib, Cabozantinib, DS-6051b, Roprectinib, ERBB3 inh

Trastuzumab, TDM-1, Neratinib+/- Temozolimus, Afatinib, Dacomatinib, Pozotinib, XMT-1522, TAK-788, DS-8201a

Chemotherapy Or / and immunotherapy
J.Maziere – ASCO Abst

Therapy switch/combination based on re-biopsies or liquid therapy

2018 ASCO



1940

1950

1960

1970

1980

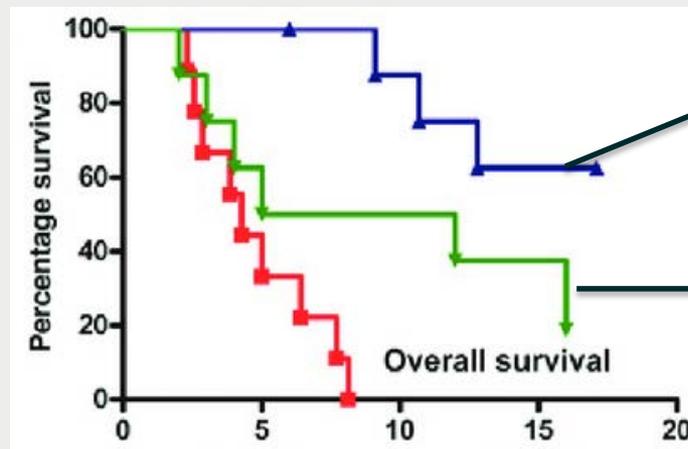
1990

2000

2010

2020

Thérapies ciblées



Anti-ALK

Chimiothérapie



1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

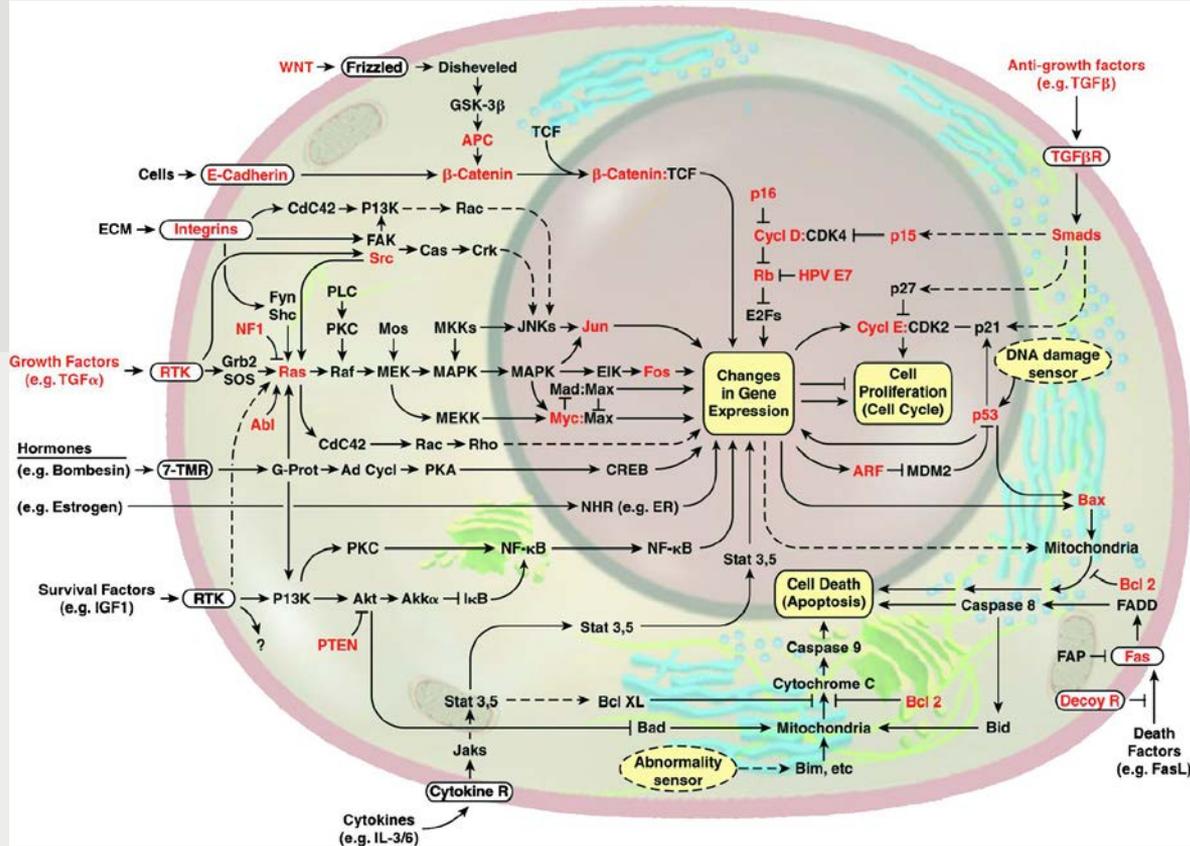
2010

2020

Thérapies ciblées

Optimisme tempéré...





Sélection naturelle



- Cancer = **instabilité génomique** x sélection naturelle = évolution en accéléré
- Thérapie = pression sélective sur le cancer = **apparition d'un clone résistant est inévitable**

REVIEWS

Cancer as an evolutionary and ecological process

Lauren M.F.
Abstract | Neocells compete to both why we biology and e control of car

Clone
A set of cells that share a common genotype owing to descent from a common ancestor. In some contexts a clone is more restrictively defined as a set of genetically identical cells.

Fitness
The average contribution of a genotype to future generations. Fitness is generally a function of both survival and reproduction.

*Cellular and Molecular Oncology Program, The Wistar Institute, 3601 Spruce Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA
†Department of Ecology and Evolutionary Biology, Biological Sciences West, University of Arizona, Tucson, Arizona 85721, USA
‡Human Biology Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, P.O. Box 19024, Seattle, Washington 98104, USA
§Department of Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington 98195, USA
Correspondence to L.M.F.
e-mail: omalley@wistar.edu
doi:10.1038/nr1013
Published online 16 November 2006

Cancer is a disease. This has profound implications for how we think about cancer. Although the idea is not new¹, histo on applications of and control neoplasia to change^{2,3}.

A neoplasm c perspective as a heterogeneous population of epigenetic alterations, enabling it to the host, ultimately the neoplasm. Rec differing, heritable mutant clones mig by natural selection the effects on the is shaped by its its microenvironm tions to prevent or select for increase lead to invasion, it Three decades

Nowell's descrip is a key system. I clonal expansion: within many diff many promising evolutionary biology to carcinogenesis and oncology remain unexplored. What are the rates of genetic and epigenetic changes in a neoplasm? How can we alter those rates? How do clones expand and what can we do to control such expansion? What are the relative fitnesses of various carcinogenic alterations? What are the selective

high-throughput, single-cell genomic assays will be important to all these endeavors.

Because neoplastic evolution tends to produce therapeutically resistant clones, one of the most powerful strategies is to prevent the initiation of a neoplasm in the first place, as might be achieved with the use of human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer¹³⁵. If initiation cannot be prevented, the early detection of a neoplasm, before it develops a high degree of genetic heterogeneity, will probably lead to increased cure rates⁷⁵.

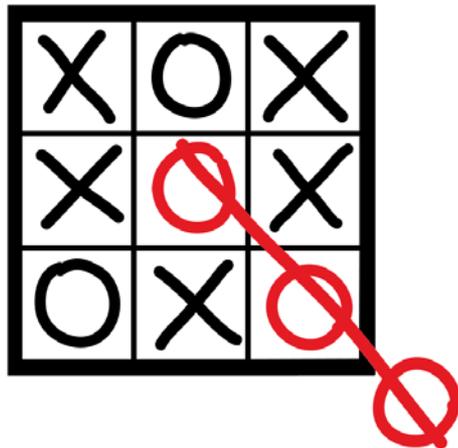
The presence of clonal competition is an unavoidable fact of cancer biology. No matter how we intervene in

cells) have a role in neoplastic progression. Studies of heterogeneity in tumours clearly show that there is extensive cytogenetic, genetic and epigenetic variability in neoplastic cell populations, and the degree of variability can predict progression to malignancy^{131,132}. For example, every genetically distinct clone detected in a Barrett's

Les tumeurs sont des populations hétérogènes de clones de cellules malignes

a neoplasm, some cells will grow back to fill that space. Whether those cells are normal or neoplastic will depend on the therapy and the mosaic of neoplastic cells that was present before therapy. We have highlighted that the fundamental problems of neoplastic progression and cancer therapy are also problems of evolutionary biology, and so it will be important to integrate evolutionary biologists into our cancer research teams. In addition, evolutionary biology should be a required part of the training of cancer biologists and oncologists. The application of evolutionary biology and ecology to cancer is already helping us to better understand, predict and control this disease.

**THINK
OUTSIDE
THE BOX**





1940



1950



1960



1970



1980



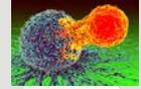
1990



2000

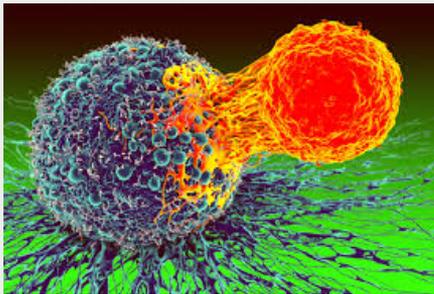


2010



2020

Immunothérapie...



Peut **s'adapter** à un nombre infini d'antigènes

Pourrait être très **spécifique** (donc peu toxique)

Offre une **surveillance constante**



1940



1950



1960



1970



1980



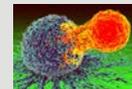
1990



2000

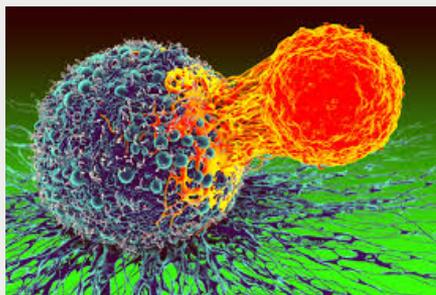


2010



2020

Immunothérapie...



Nivolumab (Opdivo)

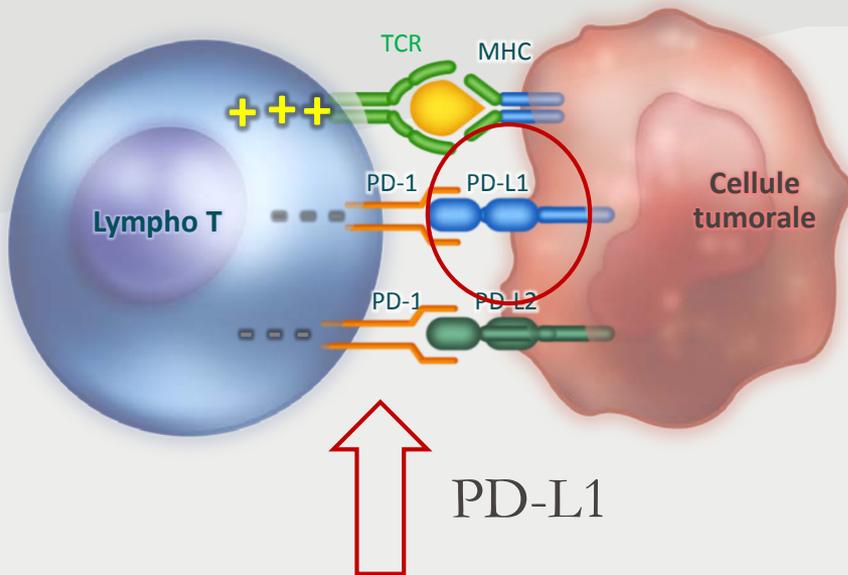
Pembrolizumab (Keytruda)

Atezolizumab (Tecentriq)

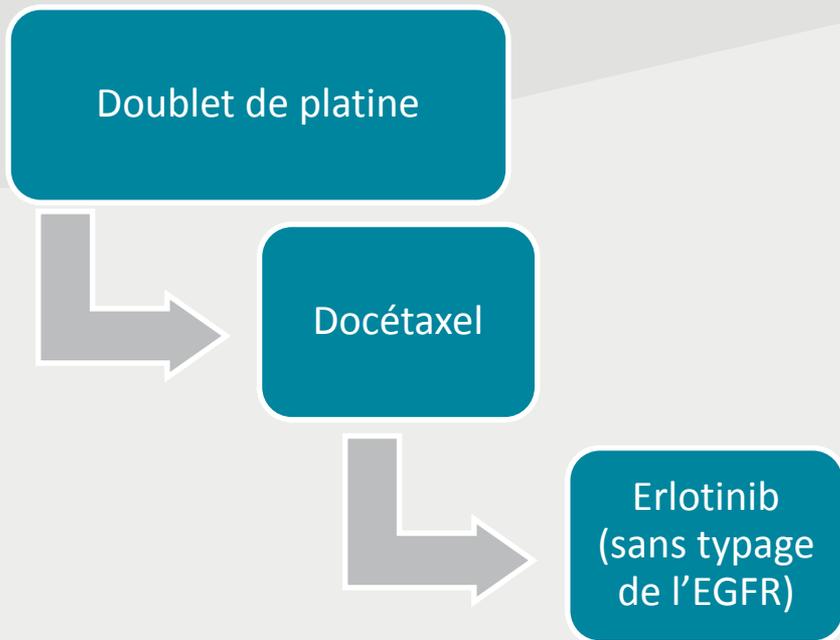
Durvalumab (Imfinzi)

Avelumab (Bavencio)

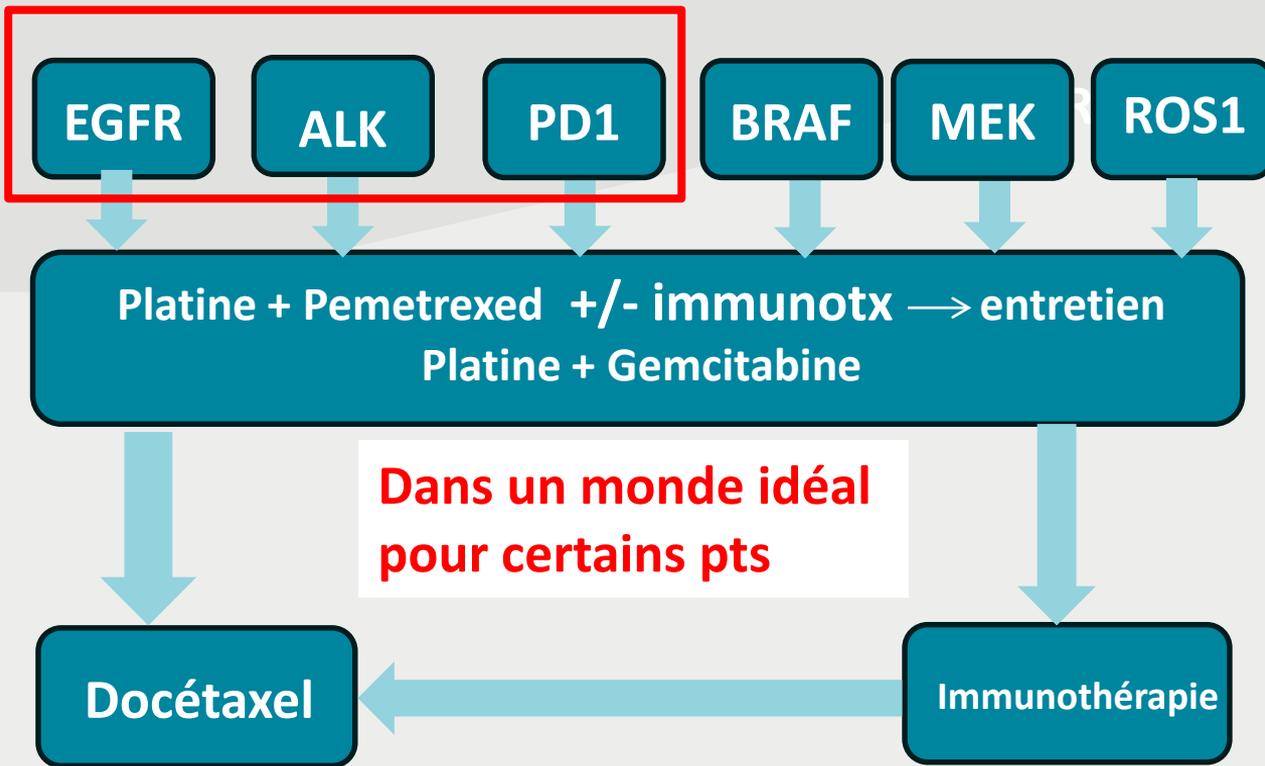
Voie PD-1 / PDL1



Il y a 5 ans à peine...



... et en 2019



/ 27
septembre
2019

CENTRE INTÉGRÉ
DE SANTÉ ET DE
SERVICES SOCIAUX
DE LAVAL

Le traitement de la maladie métastatique: Un souffle nouveau!

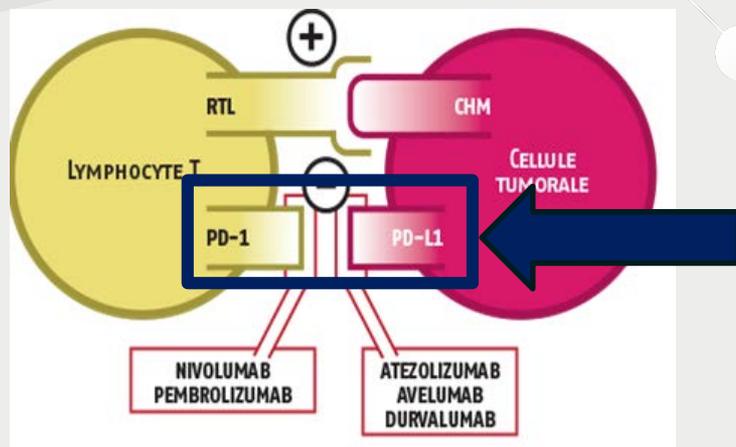
Alain Bestavros, MD
Justine Couturier, MSc, BPharm

Divulgence des conflits d'intérêts potentiels

- Conférences rémunérées pour Pendopharm et Pfizer
- Rédaction d'un document informatif sur le cancer pour le Groupe Familiprix (rémunéré)

Immunothérapie

- Nouvelle modalité thérapeutique qui prend de plus en plus d'ampleur.
 - Découverte en mélanome
 - Puis maintenant **poumon**, rein, lymphome, sein, colon....
- **PD-1**: Récepteur (program death) à la surface des lymphocytes T, inactivé par son ligand le PDL-1
- Théorie de la cape d'invisibilité



Pas de la chimiothérapie!

Donc c'est moins pire?

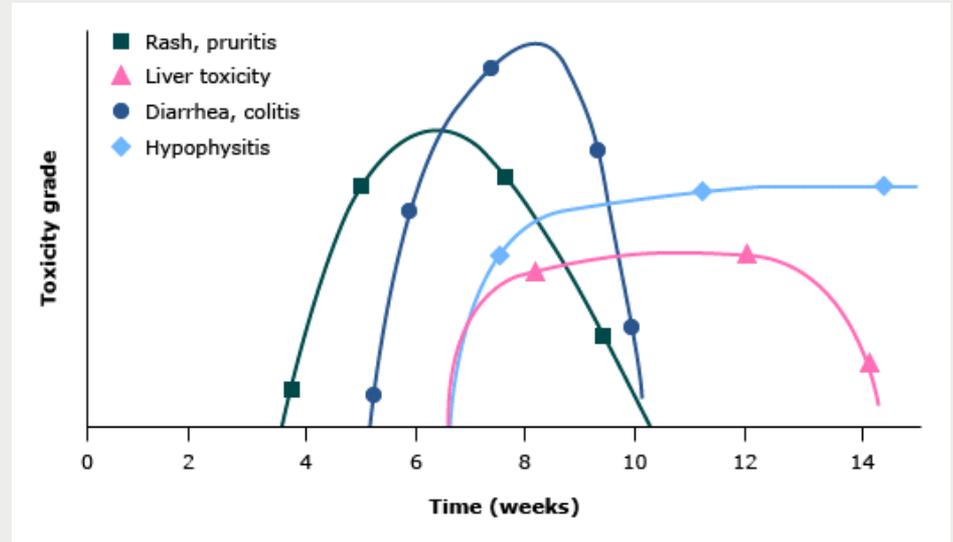
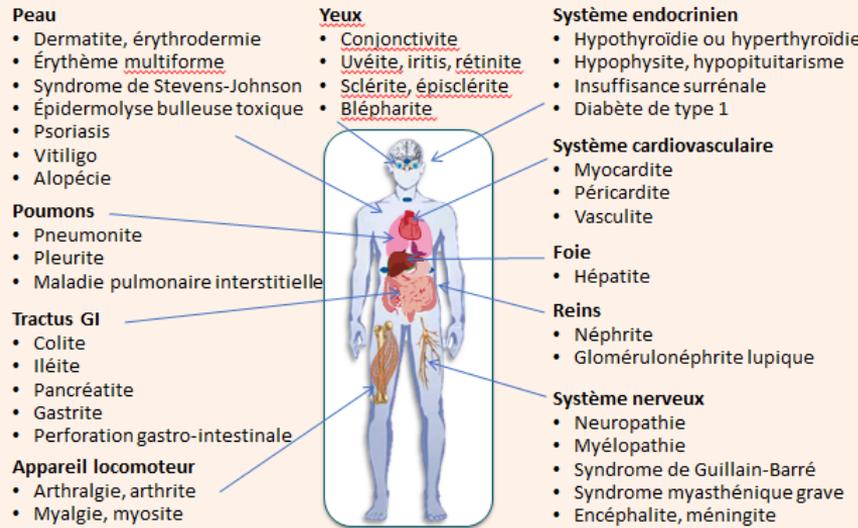
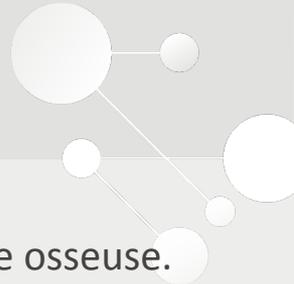
Oui, un peu



Mais pas sans risque

Les effets secondaires

- Secondaires à une trop grande activation du système immunitaire
- Imprévisibles
- Apparition subite et parfois très sévère
- Comparable à un GVHD (graft versus host disease) chez les patients greffés moelle osseuse.

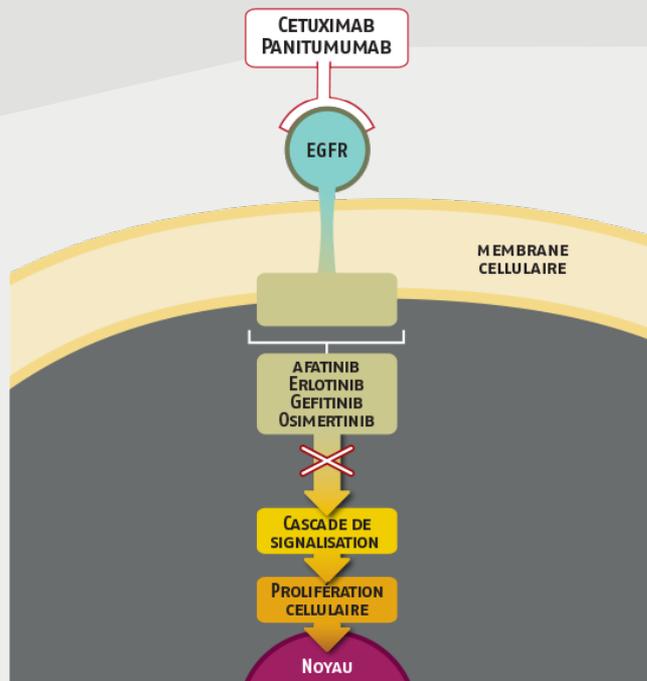


Les effets secondaires – le traitement

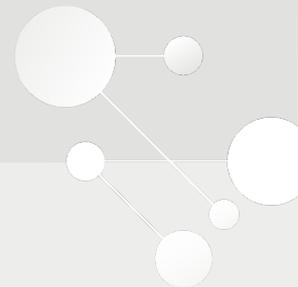
- Si patient sous immunothérapie: **TOUJOURS suspecter un effet secondaire immunitaire en premier lieu**
- Se rappeler que peuvent survenir des mois après la fin du tx (ad 6 mois voire 1 an)
- Peuvent être permanents (hypothyroïdie, diabète, IR ...)
- Traitement dépendra de l'intensité
 - Traitement symptomatique pour les cas légers
 - En réalité, le but est d'aller calmer le système immunitaire
 - Corticostéroïdes 1-2mg/kg/jr équivalent prednisone PO ou IV
 - Infliximab
 - Arrêt définitif du traitement

Mutation EGFR

- EGFR = Récepteur transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs de croissance épidermique (HER – ici HER1)
 - Présent dans la peau, les follicules pileux et le tractus gastro-intestinal.
 - Explique la majorité des effets secondaires.
- Surexpression du récepteur ou surproduction de ligand
 - Prolifération anarchique des cellules, résistance à la mort cellulaire (apoptose), activation de l'angiogenèse et migration des cellules cancéreuses augmentée.



Les médicaments



- Plusieurs médicaments disponibles, PO
- Mieux tolérés que la chimio IV. PFS ↑ (10-12m vs 5-6m selon le comparateur), mais sans impact significatif sur le OS.
 - 1^{re} génération: Erlotinib et Gefitinib
 - Indiqués en première ligne
 - Résistance attendue chez la majorité des pts entre 9-14 mois
 - 2^e génération: Afatinib
 - Peu d'efficacité post progression avec un agent de 1^{re} génération.
 - 3^e génération: Osimertinib (le petit dernier)
 - Cible les pts avec double mutation (T790m)
 - Indiqué slmt en 2^e ligne pour l'instant
 - Serait plus spécifique aux récepteurs EGFR mutés, donc moins d'effets secondaires

Les effets indésirables

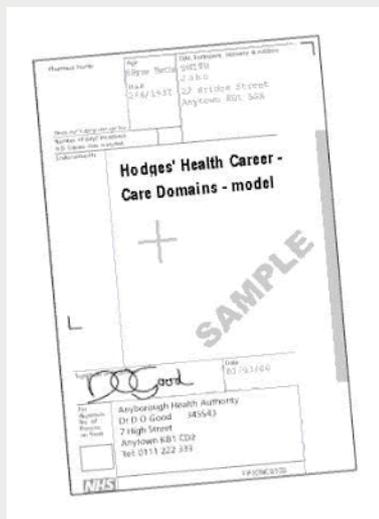


	Erlotinib	Géfitinib	Afatinib	Osimertinib
Rash acnéiforme	75%	52%	90%	41%
Diarrhée	54%	47%	96%	42%
Ongles Prurit/Xérose	12-14%		58% 31%	25% 31%
Oculaire	12%	7%	11%	18%
Pulmonaire	1%	1%	1%	3.3%
Particularités			FEVG (6%)	↓ FEVG (1.4%) ↑ QT (4%)

Le rash cutané



- Présent chez 50-100 % des patients = très fréquent
- Rash de type acné: éruptions papulopustuleuses au visage, tronc et cou.
 - Ne pas traiter avec les produits en MVL (peroxyde de benzoyl...)
 - S'atténue après 8 semaines de traitement, pic 4-6 sems
 - Recommander savons doux (cetaphil, spectrogel, Ducray©)

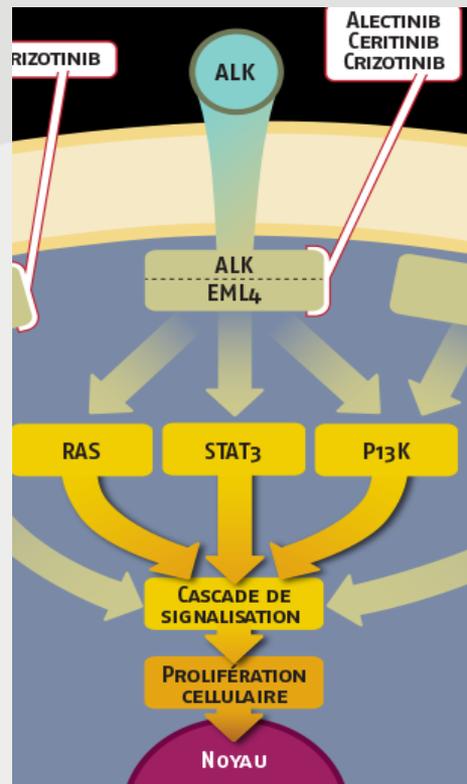


Prévention recommandée = ↓ la fréquence et la gravité de la réaction

- Minocycline 100mg die X 6 semaines (ou doxycycline 100mg bid)
- Hydrocortisone crème 1% die visage, cou et tronc X6 semaines
- Optimiser minocycline à 100mg bid si réaction objectivée +/- ajout clindamycine en crème

Mutation ALK

- ALK = Récepteur TK transmembranaire (5-7% des CPNPC)
 - Sans ATCD tabagisme
 - Jeunes patients
- Fusion avec le gène EML-4 = EML4-ALK
 - Provoque une activité constante du récepteur
 - Favorise la prolifération tumorale, la survie et la migration des cellules tumorales

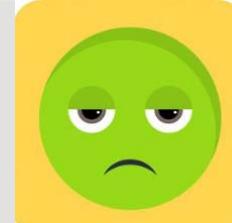


Les médicaments



- **4 médicaments disponibles ici**
 - 1^{re} génération: **crizotinib**
 - 2^e génération: **alectinib, céritinib et dacomatinib (petit dernier)**
 - Plus puissants que la 1^{re} génération
 - Agissent contre les récepteurs mutés, incluant la résistance au crizotinib
 - Peuvent pénétrer la barrière hémato-encéphalique: surtout alectinib. Choix intéressant lors de métastases cérébrales.
 - Le dacomatinib aurait peut-être démontré un avantage de survie (mais controversé)
 - 3^e génération : **Lorlatinib** (approuvé depuis le 20 février 2019 slmt)
 - Pts doivent avoir reçu minimalement du céritinib ou alectinib pour y avoir accès
 - Peut pénétrer la barrière hémato encéphalique
 - Profil d'effet indésirable très différent de ses prédécesseurs.

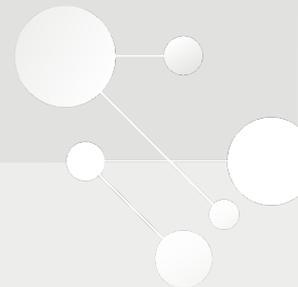
Les effets indésirables



	Crizotinib	Alectinib	Céritinib
Nausées	56%	20%	85%
Diarrhées	49%	16%	86%
Oedème	38%	30%	49%
Perturbation bilan hépatique	36%	16%	84%
Cardiaque (bradycardie et ↑ QT)	14%	3%	8%
	6%	20%	11%
Trouble visuel	71%	10%	13%
Pneumonite	1%	0.4%	4.7%

Le Lorlatinib

- Profil effet indésirable différent
- Plusieurs WARNINGS dans la monographie
- Faire très attention aux interactions médicamenteuses.



- Hypertriglycéridémie/Hypercholestérolémie
- SNC: Hallucinations, cognition, humeur, altération état mental, trouble du langage
- Cardiaque; Bloc AV/allongement PR et du QT possible
- Neuropathies
- Troubles musculosquelettiques
- Hépatotoxicité

La TVP et Embolie pulmonaire

- Risque augmenté chez tous nos patients cancéreux.
- 1 thrombose sur 5 est secondaire au cancer + 1 pt cancéreux sur 5 fera une thrombose

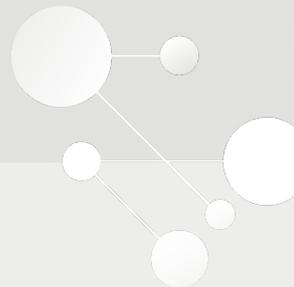
	Facteur de risque	95% IC
Cancer sans tx	4.1	1.9-8.5
Cancer ss tx	6.5	2.1-20.2



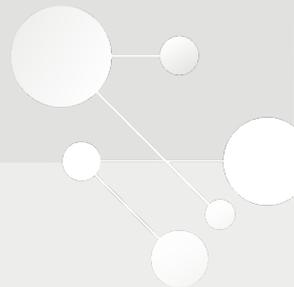
- Peut survenir à n'importe quel stade du parcours du pt. Généralement ds les 3 à 6 mois après le diagnostique.
- Risque variable selon le cancer (pancréas, cerveau, ovaire, estomac, **poumon**)
- Traitement: Fragmin ou NACO (de plus en plus de données, surtout pour Edoxaban pour l'instant, mais non couvert RAMQ.)
 - Fragmin 200 UI/Kg X1 mois puis diminuer à 150 UI/Kg (étude CLOT)
 - Doses ad 125% de 200 UI/Kg possibles sur récides
 - NACO doses usuelles! Respecter les recommandations des fabricants!

Le transfert en externe

- Problématique actuelle dans le transfert des patients recevant des thérapies orales.
- Pciens communautaires +/- à l'aise d'effectuer le suivi régulier de ces patients
 - Interactions médicamenteuses très nombreuses
 - Suivi particulier rigoureux nécessaire
- Certaines pharmacies spécialisées disponibles, mais = dirigisme...
- Comité à venir pour la gestion de la prise en charge de ces patients par le milieu externe (re: cliniques externes débordées et médication servie par le pcien communautaire...)
 - Actuellement, feuillet de transfert faxé, mais à Laval, enseignement fait par pcien hospitalier pour certains patients seulement...



Références utiles



- Groupe étude en oncologie du Québec (GEOQ): www.geoq.info
 - Description des divers protocoles de chimio par pathologie
 - Guide administration détaillé, interactions, effets secondaires principaux
 - Feuillet d'information pour les patients, ordonnances pré-formatées, feuillets de transfert
- OnTarget (OnCible): ontargetonco.com
 - Inscription requise. Site pour les professionnels seulement. Fait par des pharmaciens québécois.
 - Comprend tous les médicaments per os
 - Effets secondaires détaillés ainsi que leur prise en charge
- BC Cancer Agency: bccancer.bc.ca ou Cancer care Ontario: cancercareontario.ca
 - Sites Canadiens de Vancouver et de l'Ontario.
 - Monographies de médicaments, feuillets pour patients , guide de dilution et stabilité des préparations IV, protocole de chimiothérapie par pathologie

Diapo supplémentaire

N'oubliez pas : toute affection qui finit par « ite » peut se manifester

Peau

- Dermatite, érythrodermie
- Érythème multiforme
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Épidermolyse bulleuse toxique
- Psoriasis
- Vitiligo
- Alopecie

Poumons

- Pneumonite
- Pleurite
- Maladie pulmonaire interstitielle

Tractus GI

- Colite
- Iléite
- Pancréatite
- Gastrite
- Perforation gastro-intestinale

Appareil locomoteur

- Arthralgie, arthrite
- Myalgie, myosite

Yeux

- Conjonctivite
- Uvéite, iritis, rétinite
- Sclérite, épisclérite
- Blépharite

Système endocrinien

- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie
- Hypophysite, hypopituitarisme
- Insuffisance surrénale
- Diabète de type 1

Système cardiovasculaire

- Myocardite
- Péricardite
- Vasculite

Foie

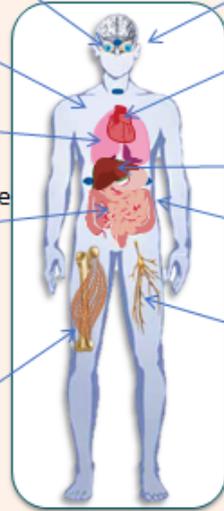
- Hépatite

Reins

- Néphrite
- Glomérulonéphrite lupique

Système nerveux

- Neuropathie
- Myélopathie
- Syndrome de Guillain-Barré
- Syndrome myasthénique grave
- Encéphalite, méningite

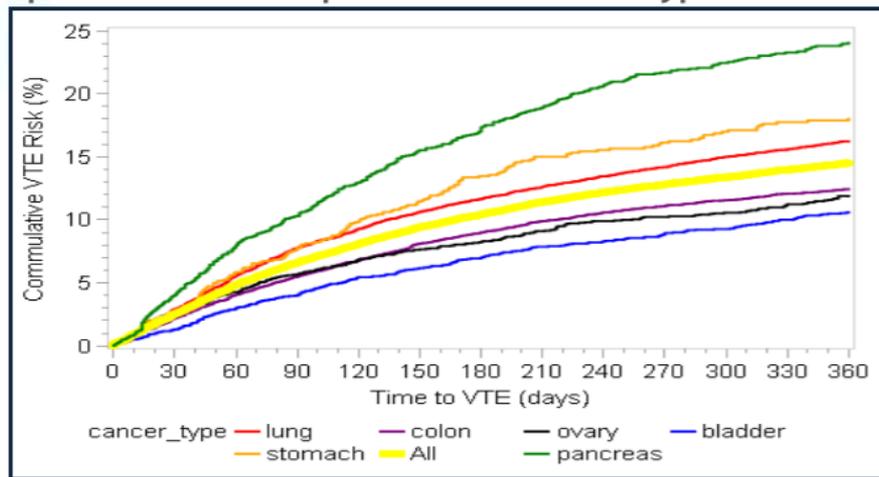


Non détectés, les EIOI peuvent s'aggraver; ils peuvent toucher divers organes

TEV associée au cancer: Taux d'incidence selon le type de cancer

Pancréas	14,6 (12,9-16,5)
Cerveau	12,1 (10,3-14,0)
Ovaire	11,9 (10,6-13,2)
Estomac	10,8 (9,5-12,3)
Poumon	10,1 (9,5-10,8)
Utérus	7,0 (5,9-8,3)
Côlon	6,7 (6,3-7,2)
Sang	4,5 (4,1-4,8)
Prostate	4,4 (4,0-4,7)
Sein	3,2 (2,9-3,4)
Vessie	2,7 (2,4-3,0)

Taux d'incidence (IC à 95 %) de première TEV pour 100 années-personnes selon le type de



Cohen AT et al, Thromb Haemost 2017 ; 117 : 57-65

12

Reproduction sur approbation, Denis Brouillette, pcien
ICM, Présentation TEV et cancer.

Cas clinique

M. X se présente chez son md de famille :
Prob: diarrhée X4jrs, pire depuis 24h (ad 7-8/jr)
ATCD: Cancer du poumon traité par immunothérapie il y a 7 mois.
À l'histoire: Pt qui revient de voyage ds le Sud il y a 10 jours

Rx: Ciprofloxacin + culture bactéries
Résultat: Cultures: négatives. Antibio inefficace.

La suite?

- A) Changer l'antibiotique pour du métronidazole et demander une culture de parasites.
- B) Gastrolyte et repos, probablement viral
- C) Consultation en gastro pour éliminer colite autoimmune
- D) Consultation en gastro pour éliminer maladie céliaque