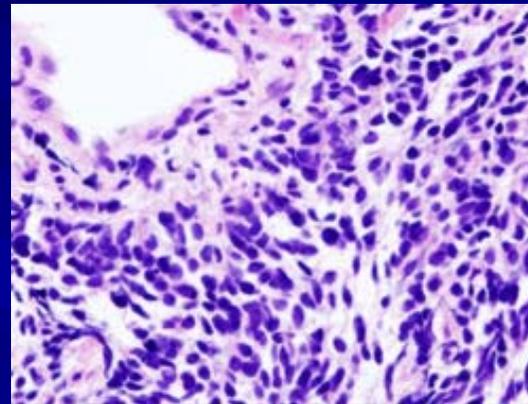






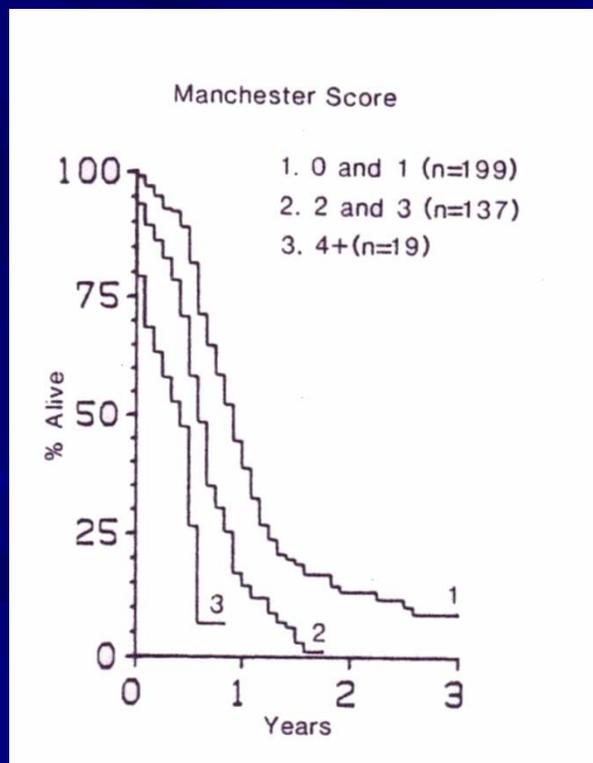
Prise en Charge du CPC localisé et étendu Chimiothérapie



Dr Amélie Harle BM MRCP
Specialist Registrar in Medical Oncology
Christie Hospital
Manchester

Les Critères de Manchester

- Stade
- Etat général du malade
- Paramètres biochimiques: LDH, phosphatases alcalines, natrémie (<132), bicarbonates (<24)



Critères de Manchester	Groupe Pronostic	Survie à 2 ans (%)
0-1	Bon	16.2
2-3	Moyen	2.5
4 ou plus	Défavorable	0

Cerny et al. Int J Cancer 1987

L'association sel de platine –
étoposide (CE) est le régime
standard pour le traitement du
CPC

L'importance du Cisplatine

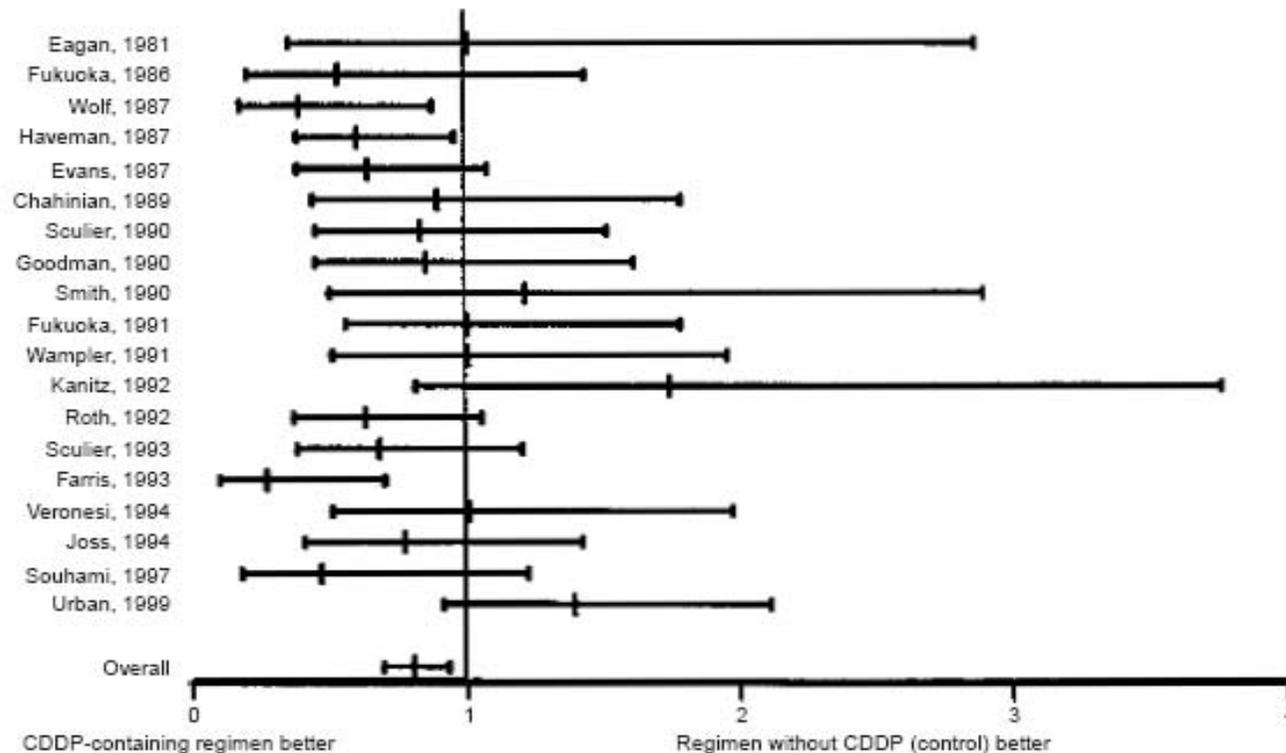
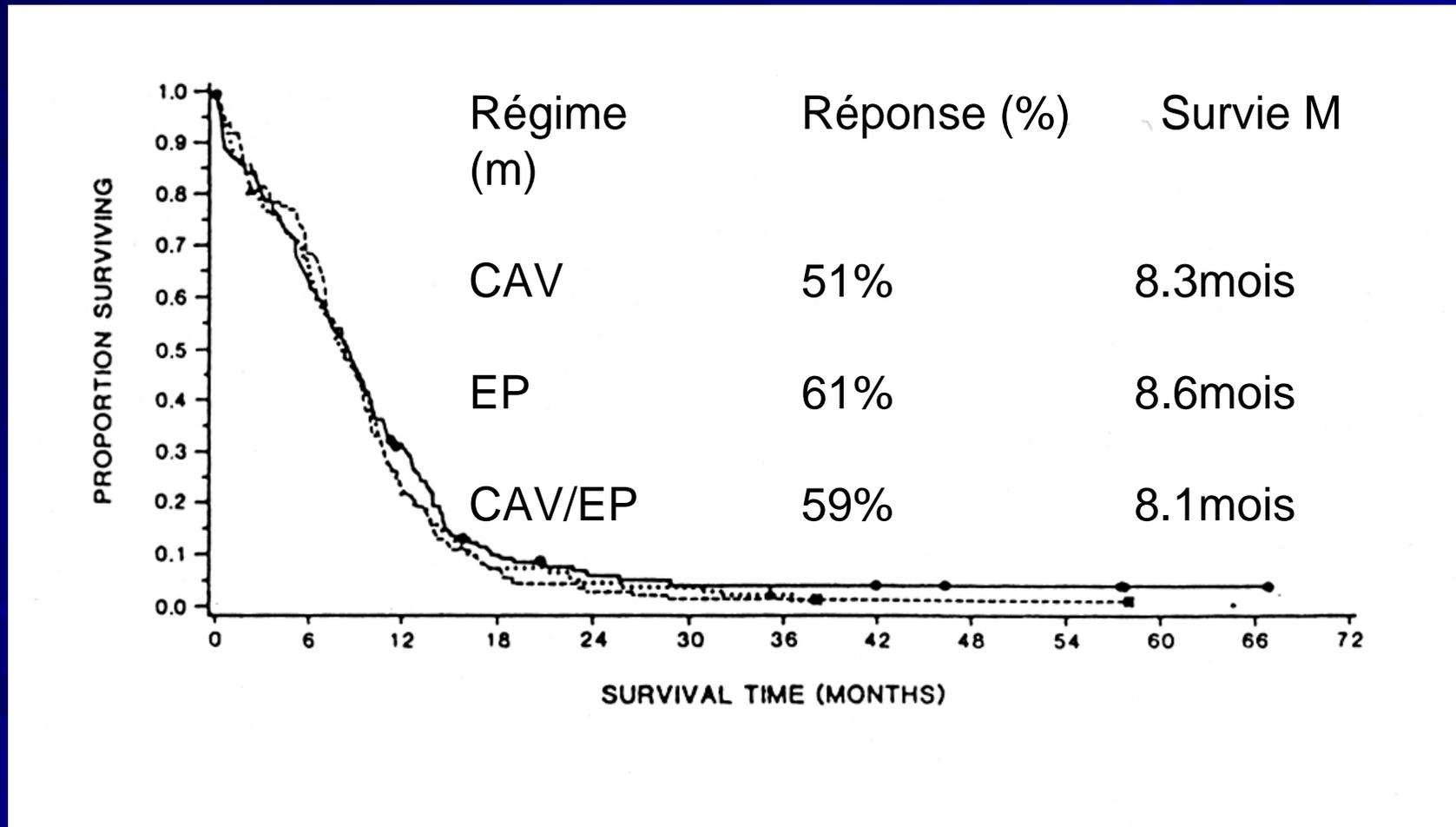


Figure 3 Odds ratio and 95% confidence interval of mortality at 1 year for patients treated with a CDDP-containing regimen (symbols as in Figure 1; $P = 0.002$). Test for heterogeneity: $Q = 26.47$; $df: 18$; $P = 0.10$

Le rôle des anthracyclines

436 patients de stade étendu



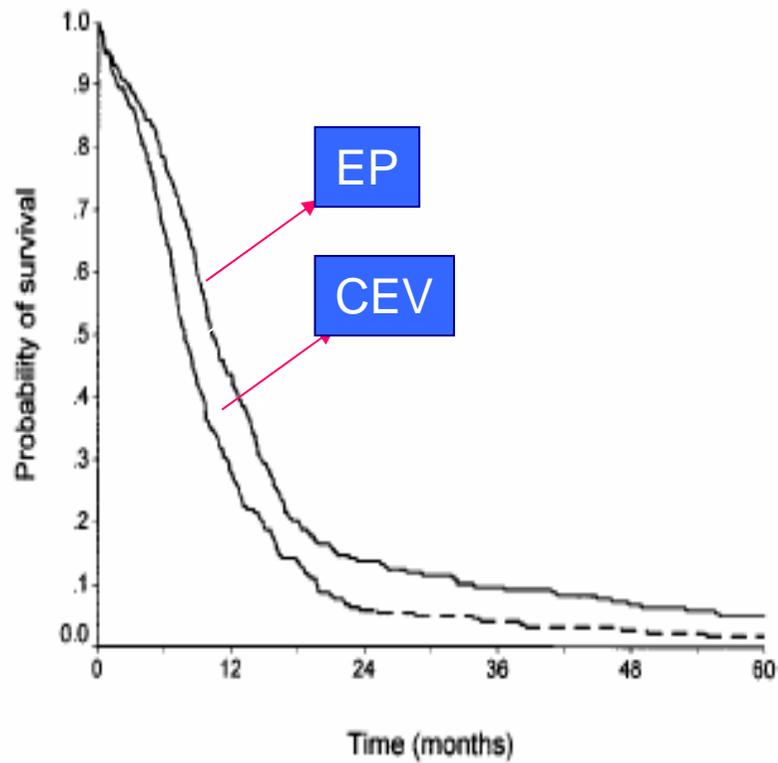


Fig 1. Overall survival of all SCLC patients (N = 436) according to treatment arm (P = .0004). CEV (dashed line), n = 218; EP (solid line), n = 218.

436 patients de stade limité et étendu

	EP	CEV	
Survie	10.2	7.8	p = 0.0004
Limité	14.5	9.7	p = 0.01
Étendu	8.4	6.5	p = ns

PCDE

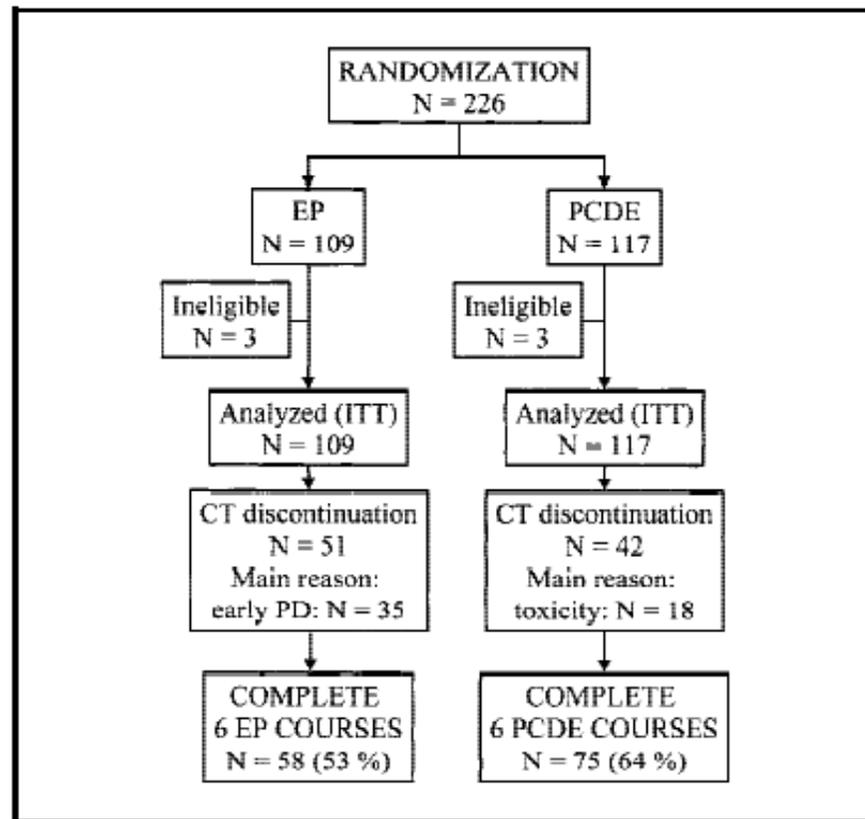
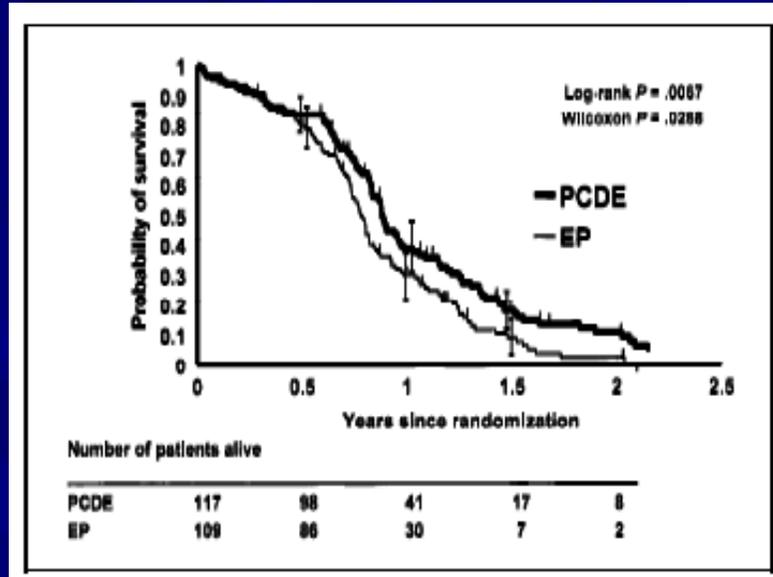
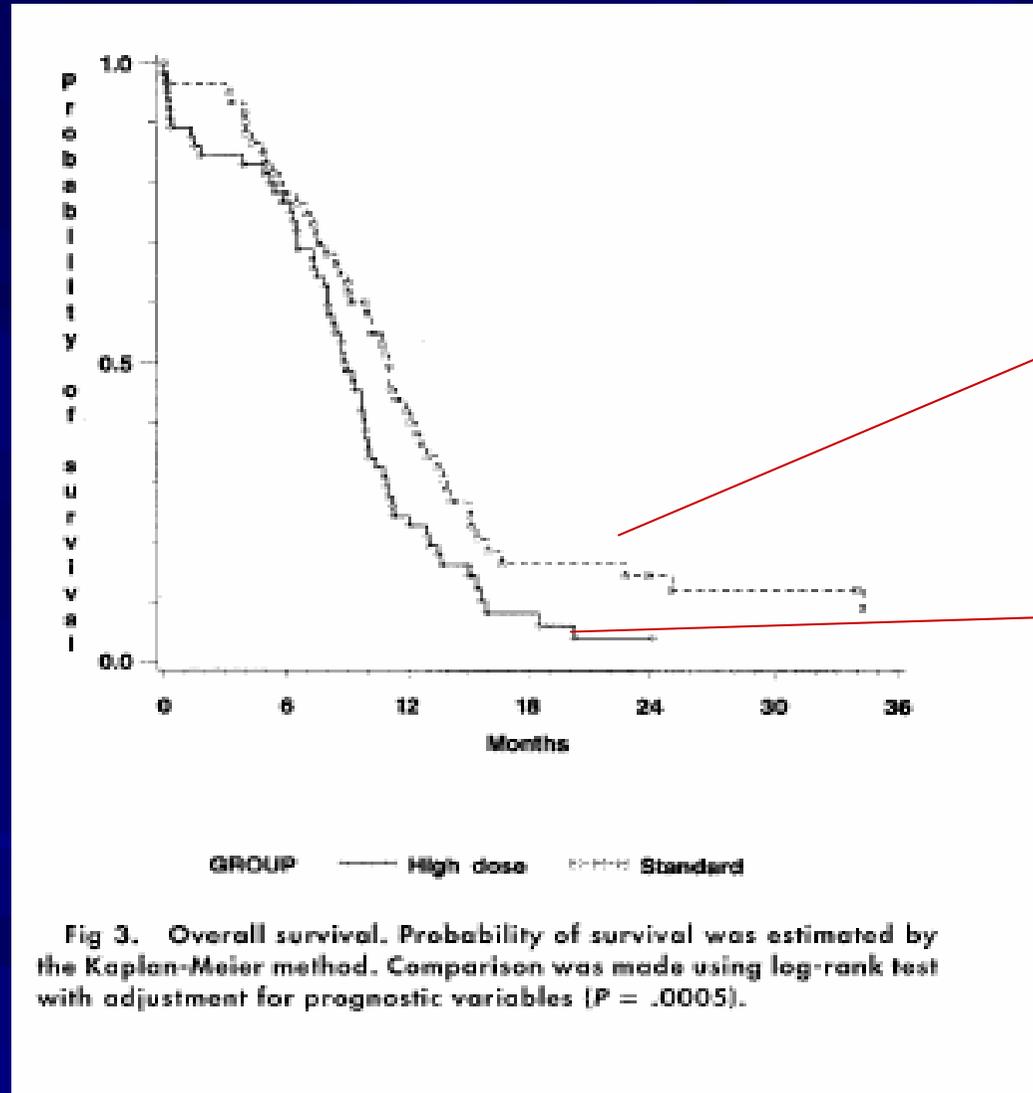


Fig. 1. Flow diagram of the clinical trial comparing two-drug and four-drug chemotherapy for extensive small-cell lung cancer. EP = etoposide-cisplatin; PCDE = etoposide-cisplatin-cyclophosphamide-4'-epidoxorubicin; ITT = intent-to-treat analysis; CT = chemotherapy; PD = progressive disease.



Tox	EP	PCDE	p
Fièvre	18%	70%	<0,001
Abx iv	26%	67%	<0,001
Neutropenie Grade 3-4	85%	99%	<0,001
Thrombocyto- penie 3-4	18%	78%	<0,001

L'intensité de dose...



125 patients de stade étendu

PCDE q28 6#
1200/100/40/225

Vs

PCDE q28 4# avec GCSF
1800/120/60/330

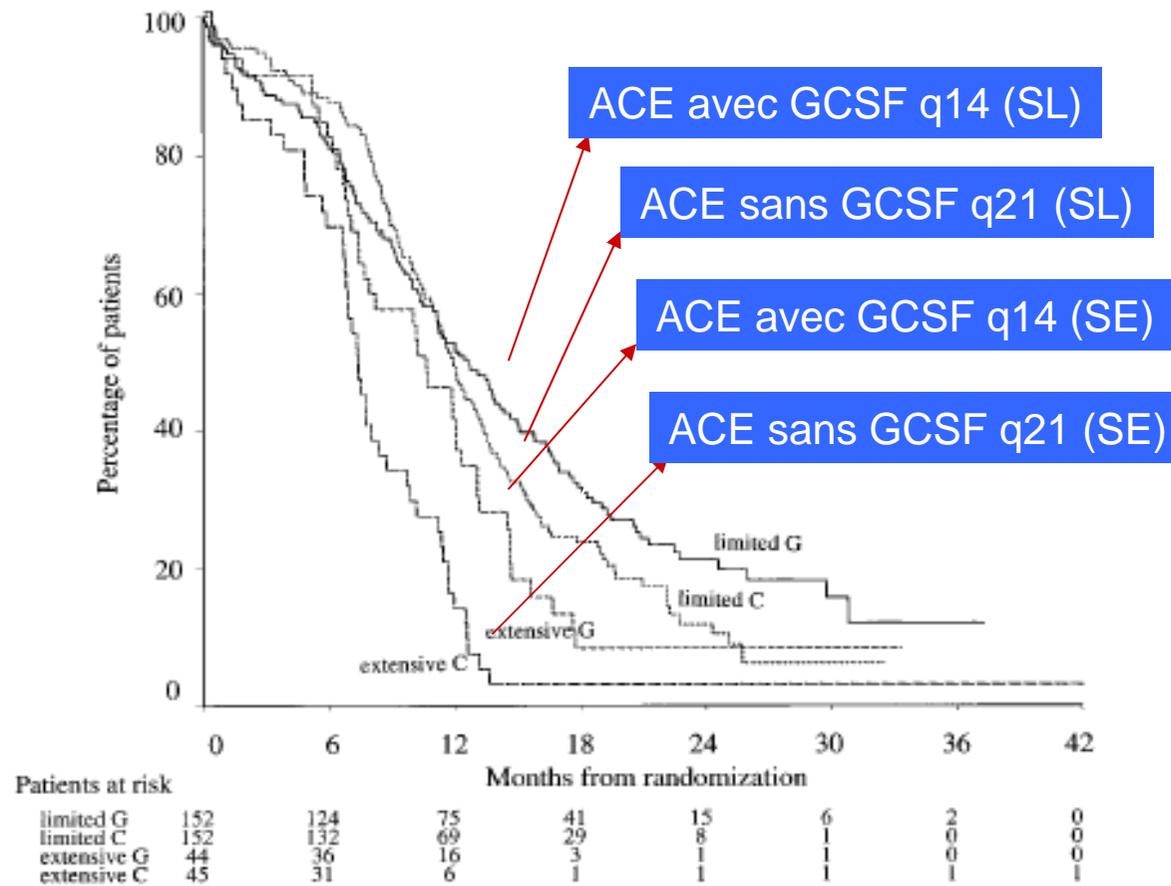
*Doses cumulatives dans chaque
bras équivalentes sauf cisplatine
augmenté de 80%*

ACE avec prophylaxie primaire

DOSE-INTENSITY IN SMALL-CELL LUNG CANCER

401

Fig 2. Percentage of patients surviving from date of randomization according to extent of disease at randomization.



Carboplatine

- Une alternative efficace pour ceux avec des critères pronostics défavorables
- Toxicité moins élevée que le cisplatine
- Survie médiane avec l'association CE est comparable à l'association carboplatine-étoposide pour les patients de stade étendu.

Le cisplatine augmente la radiosensibilité du CPC.

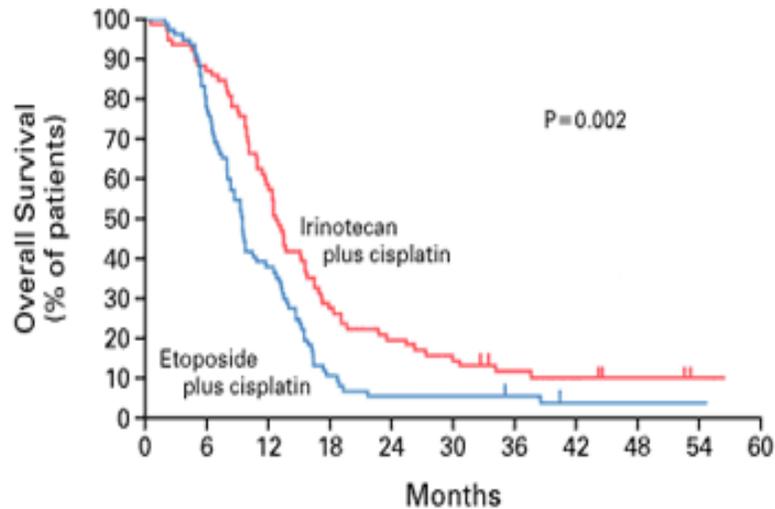
Le cisplatine joue un rôle majeur dans le traitement du CPC limité.

L'association EP peut être délivrée à pleine dose avec la radiothérapie thoracique, avec une tolérance acceptable

Nouveaux Traitements...

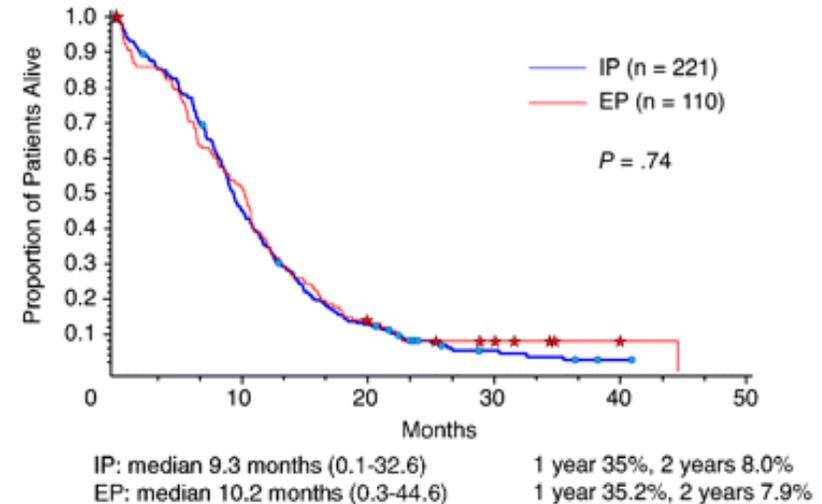
Phase II -2eme ligne Agent Seul	Taux de Réponse
Paclitaxel	34-41%
Gemcitabine	26%
Topotécan	47%
Irinotécan (CPT11)	39%
Pemetrexed	39%
Amrubicine	52%

L'Irinotécan – CPT 11



No. AT RISK

Irinotecan plus cisplatin	77	67	45	21	15	11	7
Etoposide plus cisplatin	77	60	29	8	4	4	3



Hanna JCO 2006

Noda NEJM 2002

**Survie Médiane 12.8 vs 9.4 mois
1 an 58.4% vs 37.7% (P=0.002)**

**Survie Médiane 9.3 vs 10.2 mois
1 an 35% vs 35.2% (P=0.074)**

UGT1A1*28



Amrubicine

- Deux essais de phase II ont démontré des taux de survie élevés en traitement de deuxième ligne.
- Plusieurs essais de phase III sont en cours pour évaluer ce traitement en première ligne et en deuxième ligne

Pemetrexed

- Essai phase III (GALES trial)
- 1822 patients (arrêté après 733 patients)
- Stade étendu
- Carbo- Étop vs Carbo-Pem
- Survie médiane 9,6 mois CE vs 7.3 mois

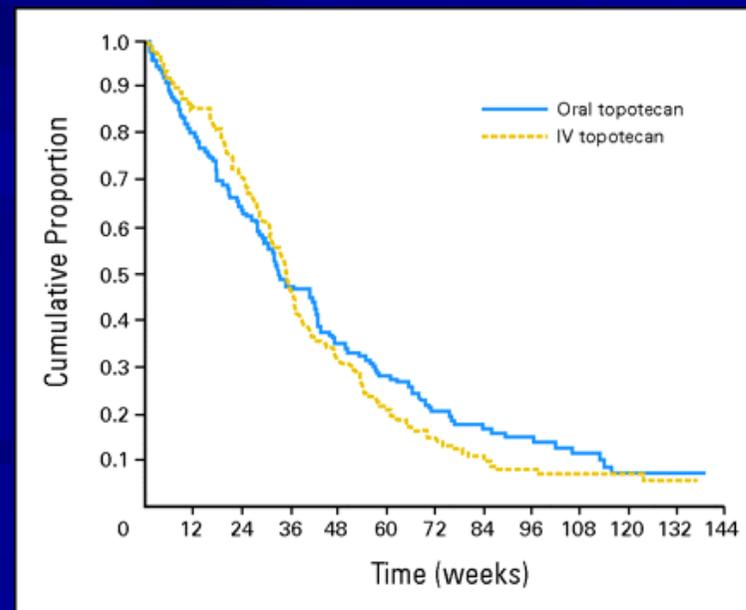
Topotécan – 2ème ligne

- **Von Pawel et al. JCO 1999 Ph III (CPC étendu)**
2ème ligne CAV vs T : Taux de reponse 18% vs 24%. Moins de neutropenie mais plus de thrombocytopenie.

Moins d'essoufflement / fatigue / perte d'appétit

- **O'Brien et al. JCO 2006**
2ème ligne T(o) vs BSC
Survie à 6 mois 49% vs 26%

- **Eckhart et al JCO 2007**
2ème ligne T (o) vs T (iv)
Equivalent

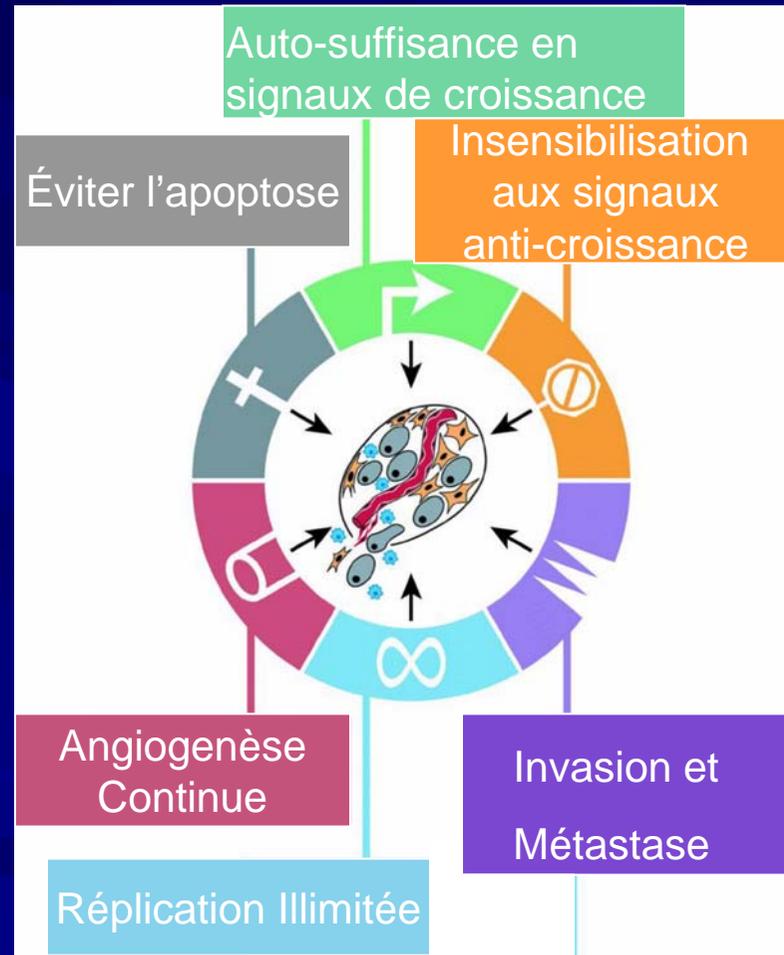


Thérapies Ciblées

PROMOTEURS
D'APOPTOSE

INHIBITEURS DE
CROISSANCE ET
DE PROLIFÉRATION

INHIBITEURS
D'ANGIOGÈNE



The Hallmarks of Cancer : Hanahan and Weinberg, Cell 2000

Anti-angiogéniques

Bevacizumab

Thalidomide

Sorafenib

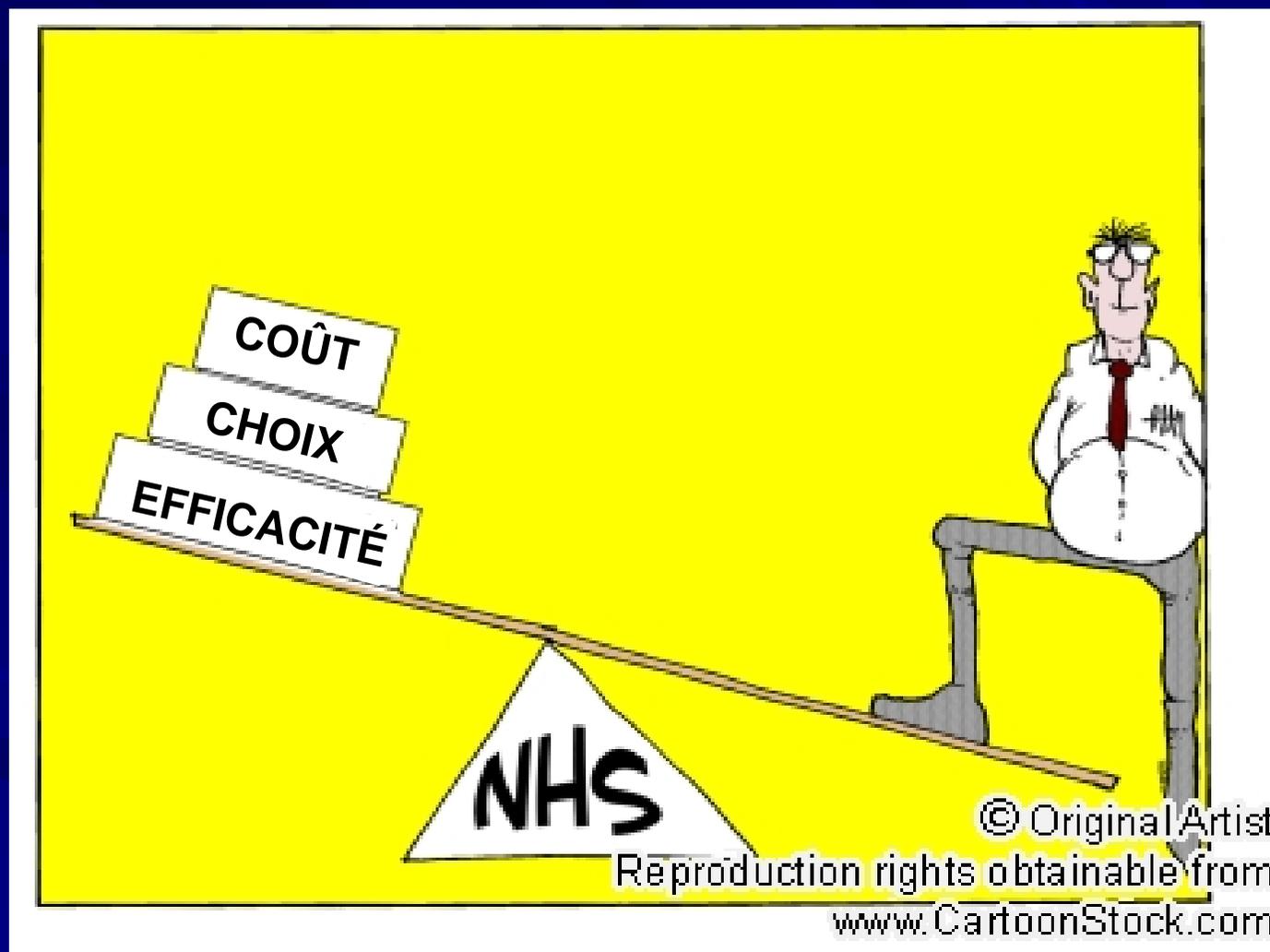
Vandatanib

AZD2171

ÉTUDES DE PHASE II DE BEVACIZUMAB

ESSAI	STADE	INTERVENTION	RÉSULTATS
Raefsky ASCO 2005	SL	Carbo/Irinotecan + RT → Bev	6 mth PFS 92%
SCRI	SL	Carbo/Irinotecan + RT → Bev	
Ready ASCO 2007	SE	Cis / Irinotecan / Bev	ORR 75% MS 11.7 mths
SCRI	SE	Irinotecan / Carbo /Bev	
Sandler ASCO 2007	SE	Cis / Etop / Bev	ORR 69% MS 11.1 mths
Hoosier Onc Group	SE	Paclitaxel / Bev	
Genentech SALUTE	SE	Platinum/Etoposide /Bev	Randomisé
ECOG E3501	SL	Cis/etop/bev + RT bd	
Spigel 2008	SL	Iri/Carbo/RT conc/BEV + Bev 6/12	Étude arrêtée Fistules T-B

Il faut un bon rapport “qualité-prix!”



Conclusions

- Taux de réponses élevés à la chimiothérapie
- Rechutes sont malheureusement fréquentes
- EP est le traitement standard pour le CPC
- Traitement concomitant est le meilleur traitement pour le CPC limité
- Jusqu'à présent les thérapies ciblées sont décevantes mais nous espérons augmenter les taux de survie avec une meilleure compréhension de la biologie du CPC et donc le développement de meilleurs traitements.

Merci!



Je remercie Dr Fiona Blackhall et Dr Faivre-Finn pour leur aide avec cette présentation