

Les populations spéciales : PS 2

Dr Charlotte Leduc

Service de Pneumologie - CHU Strasbourg

Cours du GOLF 2015



Liens d'intérêts

Aucun

Définition

Qu'est-ce qu'un patient en PS 2 ?



Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même,
incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.

Définition

Qu'est-ce qu'un patient en PS 2 ?



Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.

30 à 40% CBNPC

Evaluation difficile, discordances importantes

Sous-représentation dans les essais cliniques

(peu d'essais dédiés, souvent regroupés avec les personnes âgées)

Définition

Population hétérogène



50%



50%

Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même,
incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.

Lié au cancer ?

Aggravé par l'âge ?

Lié aux traitements ?

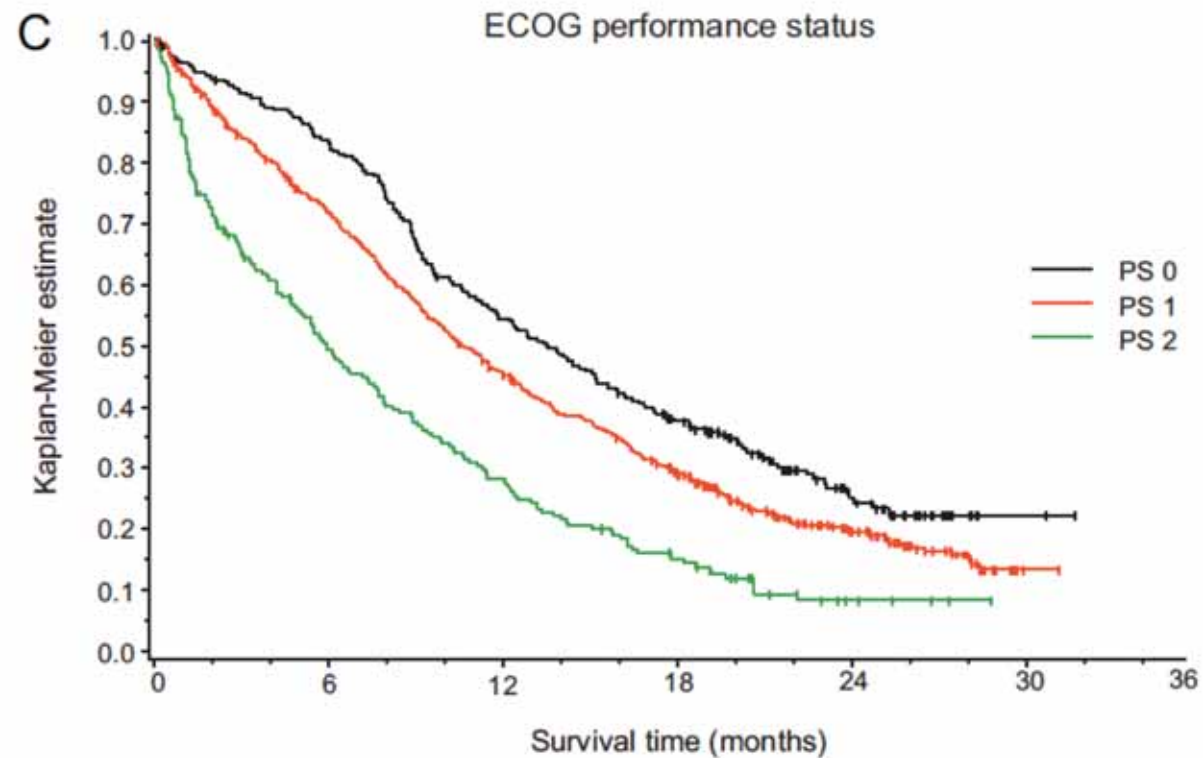
Lié aux comorbidités ?

Définition

Facteur de mauvais pronostic

SG médiane = 5,9 mois vs. 13,5 mois pour les PS 0

HR = 2,21 (1,79-2,73), $p < 0,001$



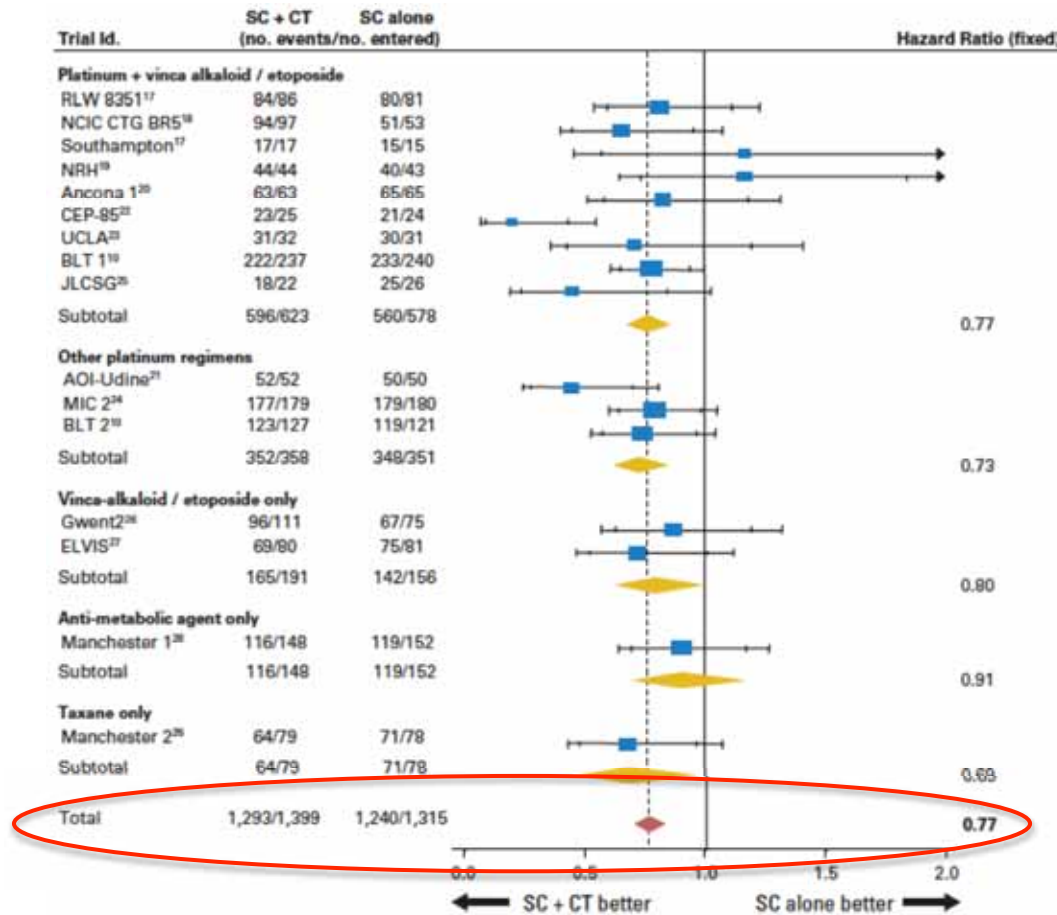
PS 2 :
CBNPC avancés et métastatiques

Faut-il faire de la chimiothérapie à un patient en PS 2 atteint d'un CBNPC métastatique ?

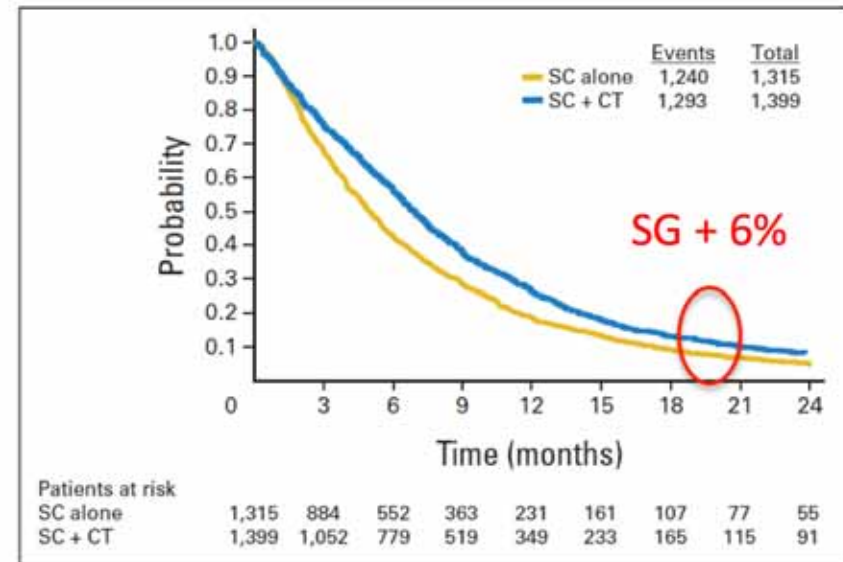
Chimiothérapie vs. BSC ?

NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group

Méta-analyse de 16 essais randomisés, 2714 patients en PS 2



RR = 0,77 (0,71 – 0,83 ; p<0,0001)



Faut-il faire de la chimiothérapie à un patient en PS 2 atteint d'un CBNPC métastatique ?







OUI, mais laquelle ?



Monothérapie ou doublet à base de platine ?

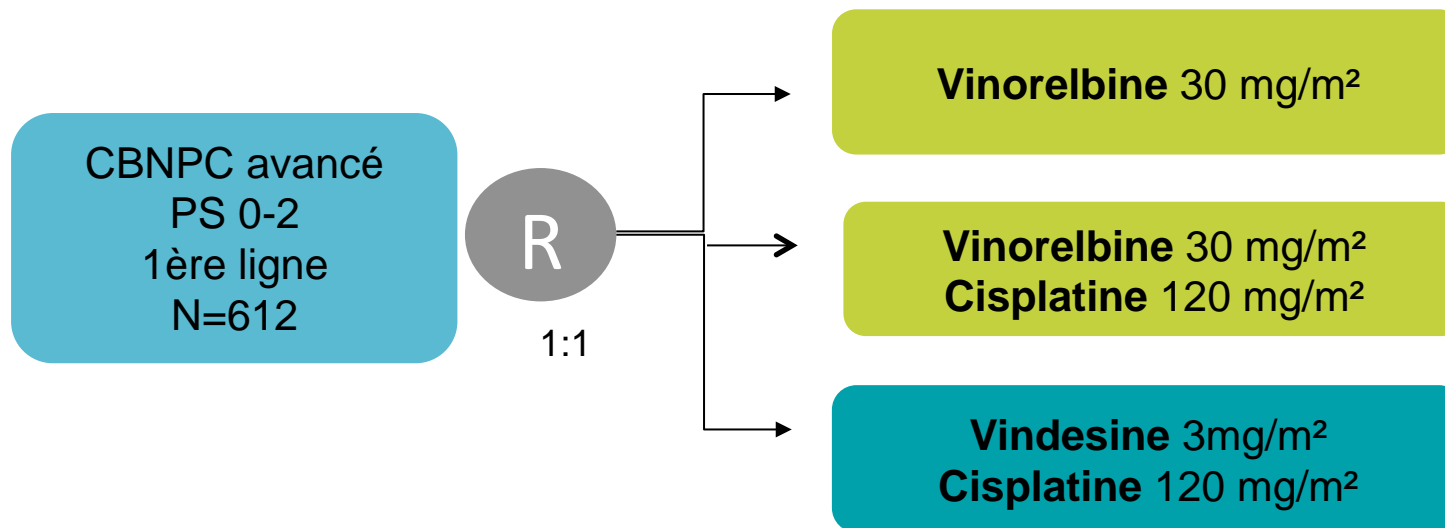
Chimiothérapie et PS 2 métastatiques

Recommandations

 <p>ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE European Society for Medical Oncology</p>	<p>Doublet à base de carboplatine [II, A] ou Monothérapie [I,B]</p>
 <p>ASCO®</p>	<p>Doublet de chimiothérapie [faible] ou Monothérapie [faible]</p>
 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	<p>Standard : Doublet à base de carboplatine Option : Monochimiothérapie</p>
 <p>NCCN National Comprehensive Cancer Network®</p>	<p>Doublet de chimiothérapie ou Monothérapie</p>

Un doublet de platine est-il faisable ?

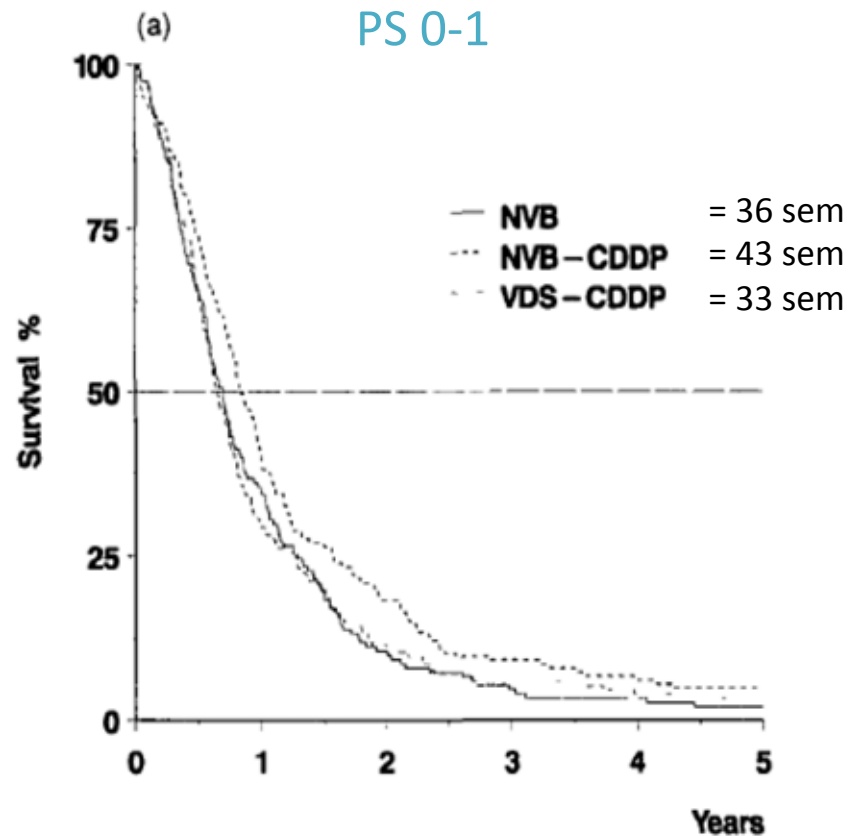
Essai Soria et al. (PS 0-2)



Étude de phase III
Obj principal : survie globale

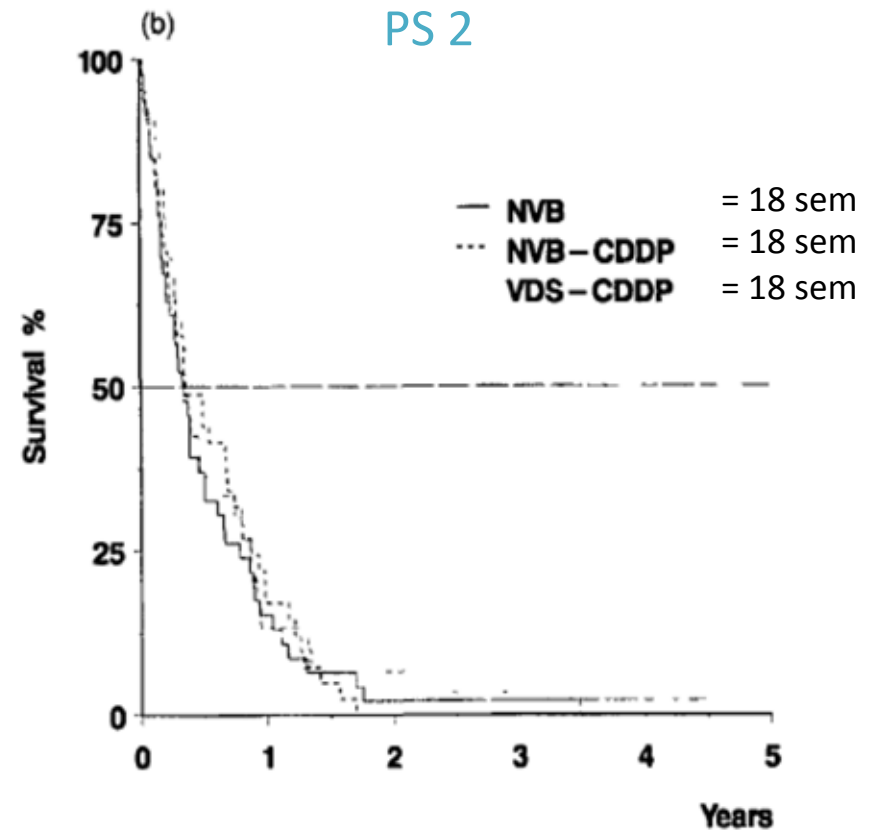
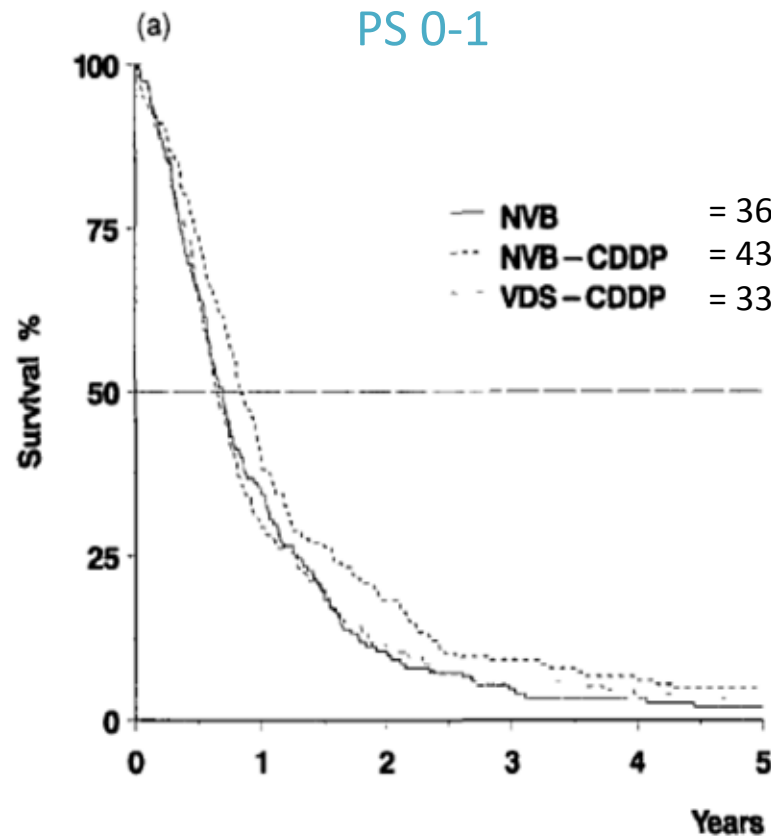
Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai Soria et al. : survie globale



Un doublet de platine est-il faisable ?

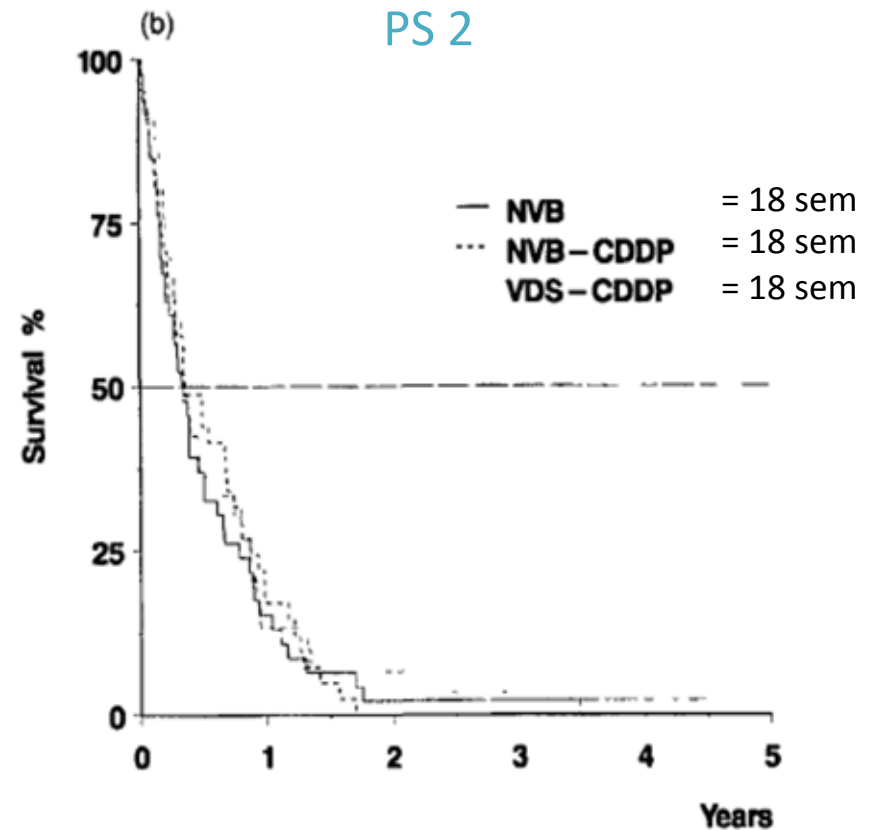
Essai Soria et al. : survie globale



Un doublet de platine est-il faisable ?

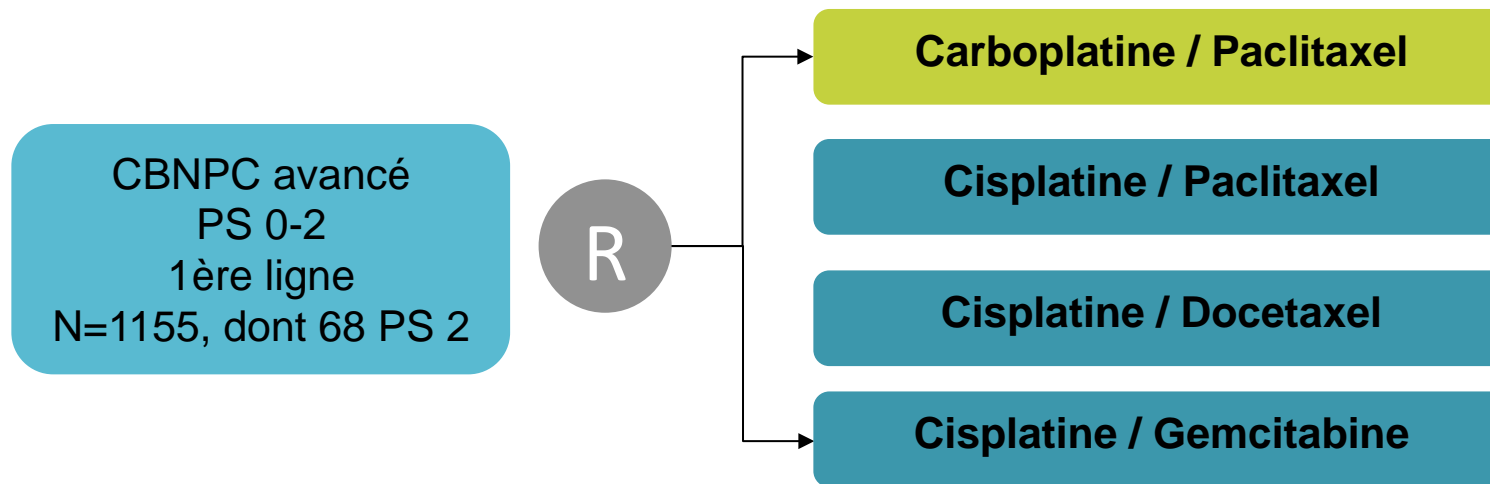
Essai Soria et al. : survie globale

Pas de bénéfice
à un doublet chez les PS 2



Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1594 (PS 0-2)



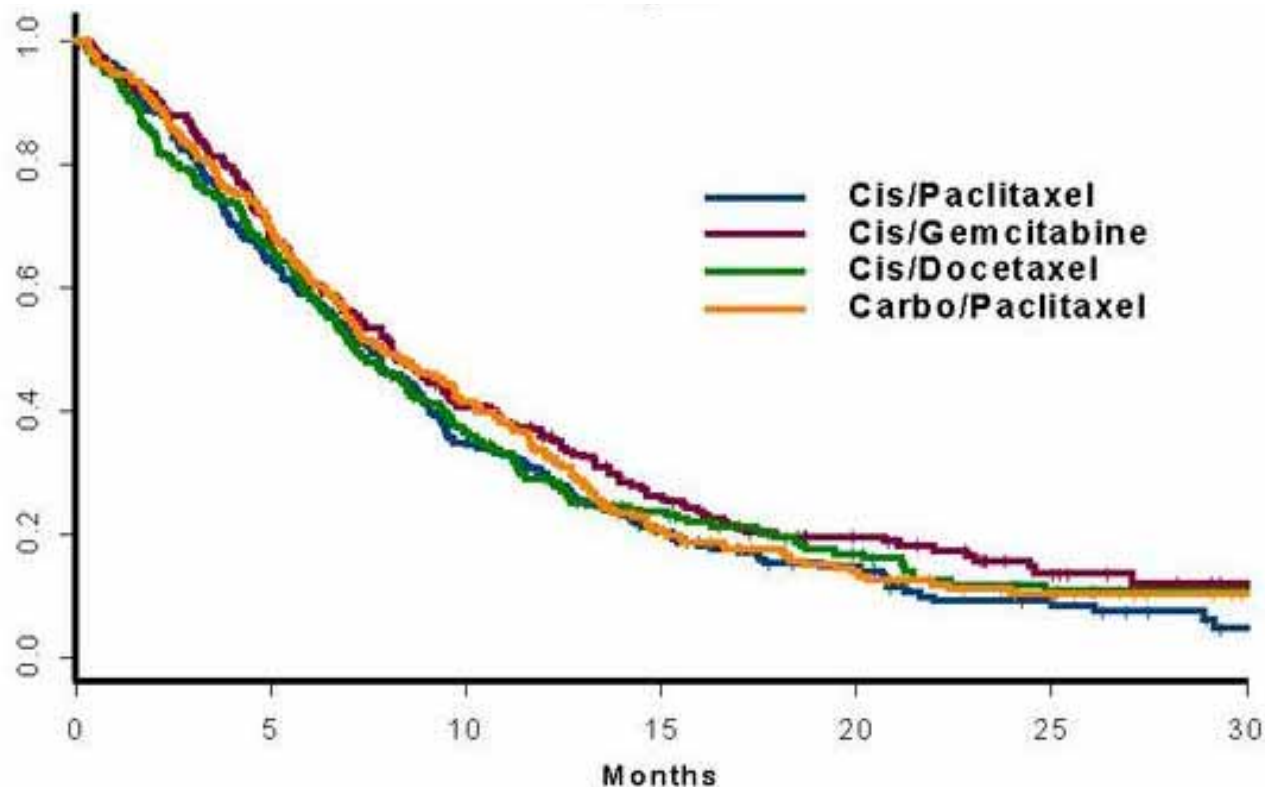
Étude de phase III randomisée
Stratification selon le PS
Obj principal : survie globale

Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1594 : survie

Pas de différence entre les 4 doublets

SG médiane : PS 0 : 10,8 m ; PS 1 : 7,1 m ; PS 2 : 3,9 m ($p < 0,001$)



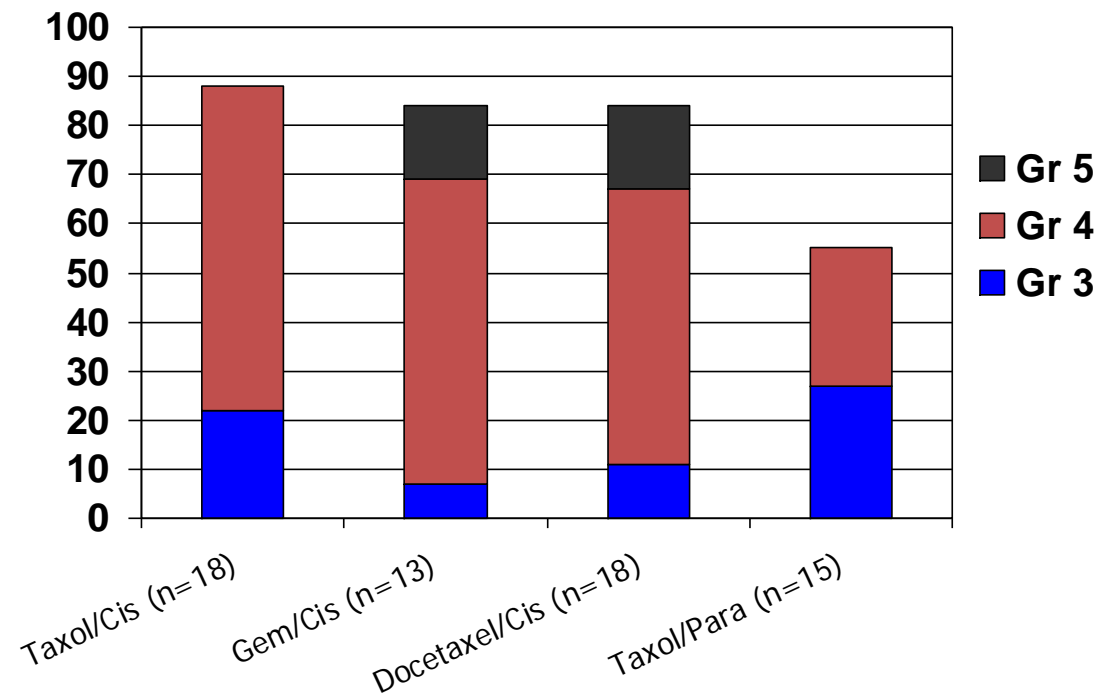
Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1594 : toxicité

Toxicité majeure du cisplatine dans le groupe PS 2

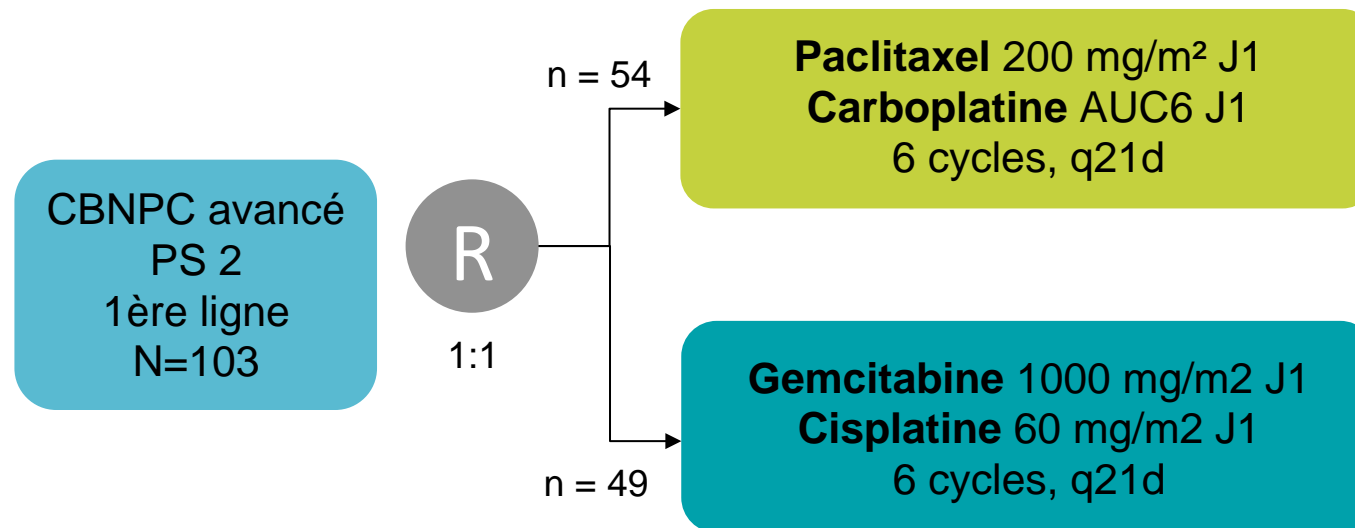
5 décès sur 68 patients

Pas de décès dans le bras carboplatine



Un doublet de platine est-il faisable ?

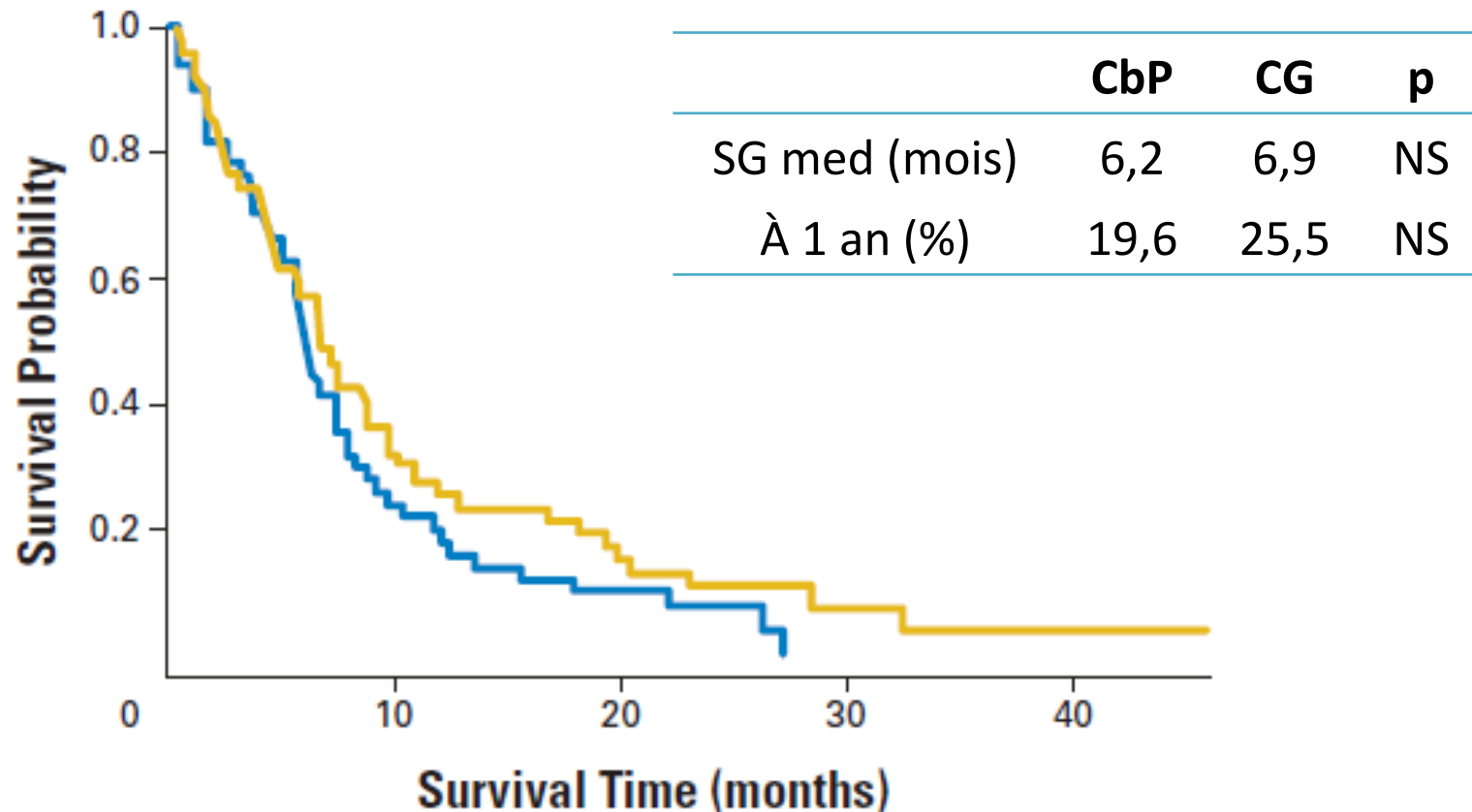
Essai ECOG 1599 (PS 2)



Étude de phase II randomisée
Obj principal : Survie globale

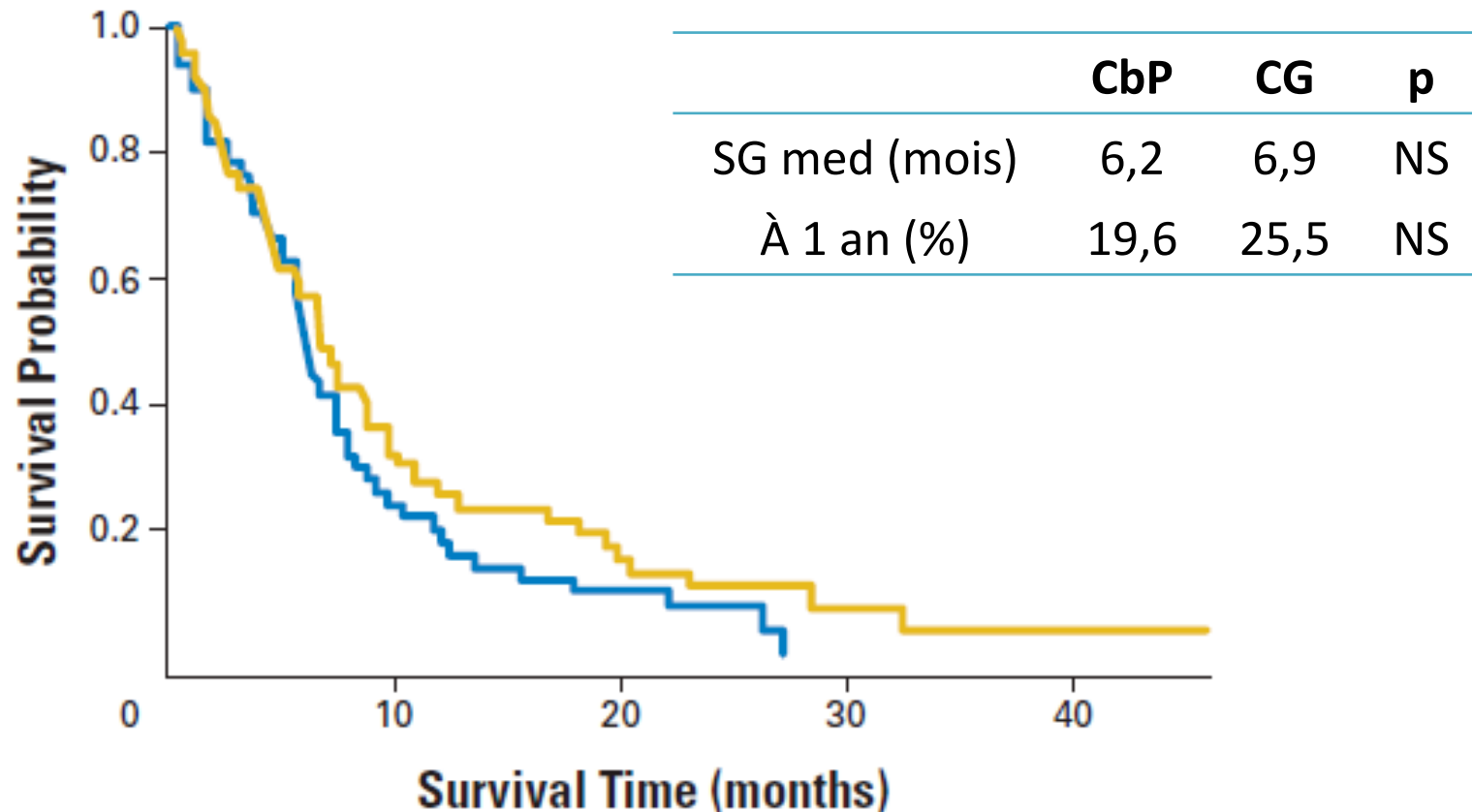
Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1599 : efficacité



Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1599 : efficacité



Pas de différence significative entre les deux groupes

Un doublet de platine est-il faisable ?

Essai ECOG 1599 : toxicité

	CbP		GC	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
neutropénies	25	34	23	10
thrombocytopénies	12	0	33	5
anémies	10		13	
nausées / vom	6		23	
asthénie	12		22	

Toxicité plus importante pour le bras GC
1 décès toxique dans le bras CbP (neutropénie)

Un doublet de platine est-il faisable ?

Conclusion

OUI

(phase II randomisée, niveau de preuve
intermédiaire – grade B)

Privilégier doublet à base de CARBOPLATINE

Un doublet de platine est-il faisable ?

Conclusion

OUI

(phase II randomisée, niveau de preuve
intermédiaire – grade B)

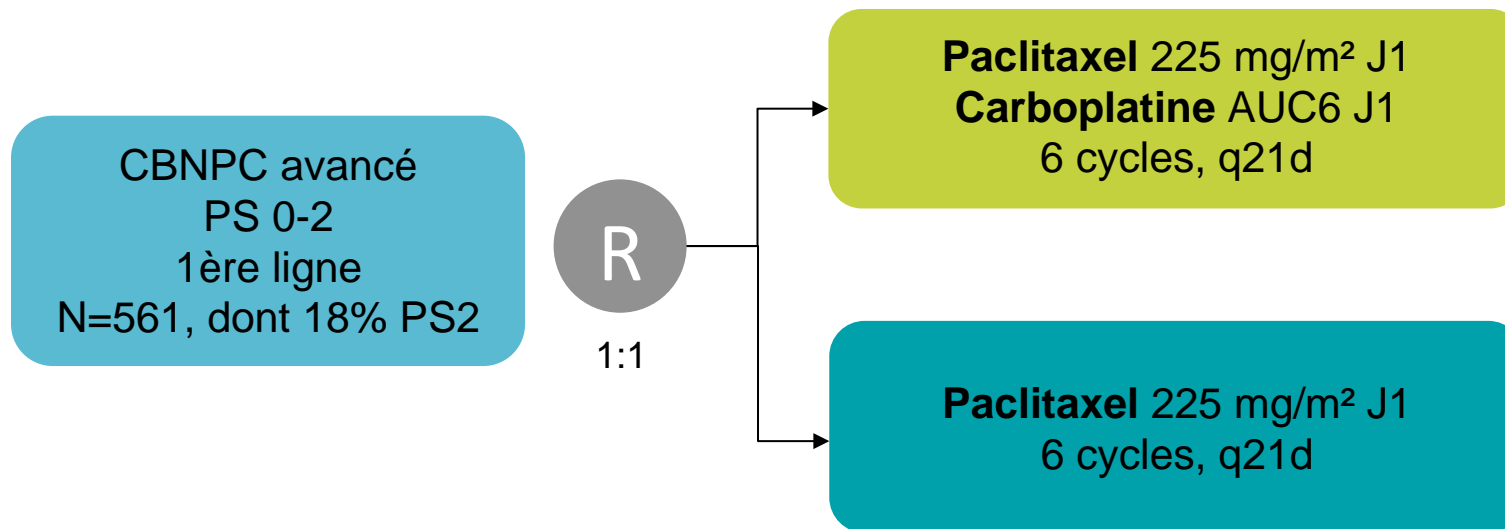
Privilégier doublet à base de CARBOPLATINE



Mais est-il supérieur à une monothérapie ?

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai CALGB 9730 (PS 0-2)



Étude de phase III
Obj principal : survie globale

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai CALGB 9730 : résultats

Analyse en intention de traiter

Résultats en faveur du doublet :

SG : 8,8 vs. 6,3 mois (p=0,025)

TR : 30 vs. 17 % (p<0,001)

Toxicité comparable

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai CALGB 9730 : résultats

Analyse en intention de traiter

Résultats en faveur du doublet :

SG : 8,8 vs. 6,3 mois (p=0,025)

TR : 30 vs. 17 % (p<0,001)

Toxicité comparable

Analyse en sous-groupe : PS 2

Résultats en faveur du doublet :

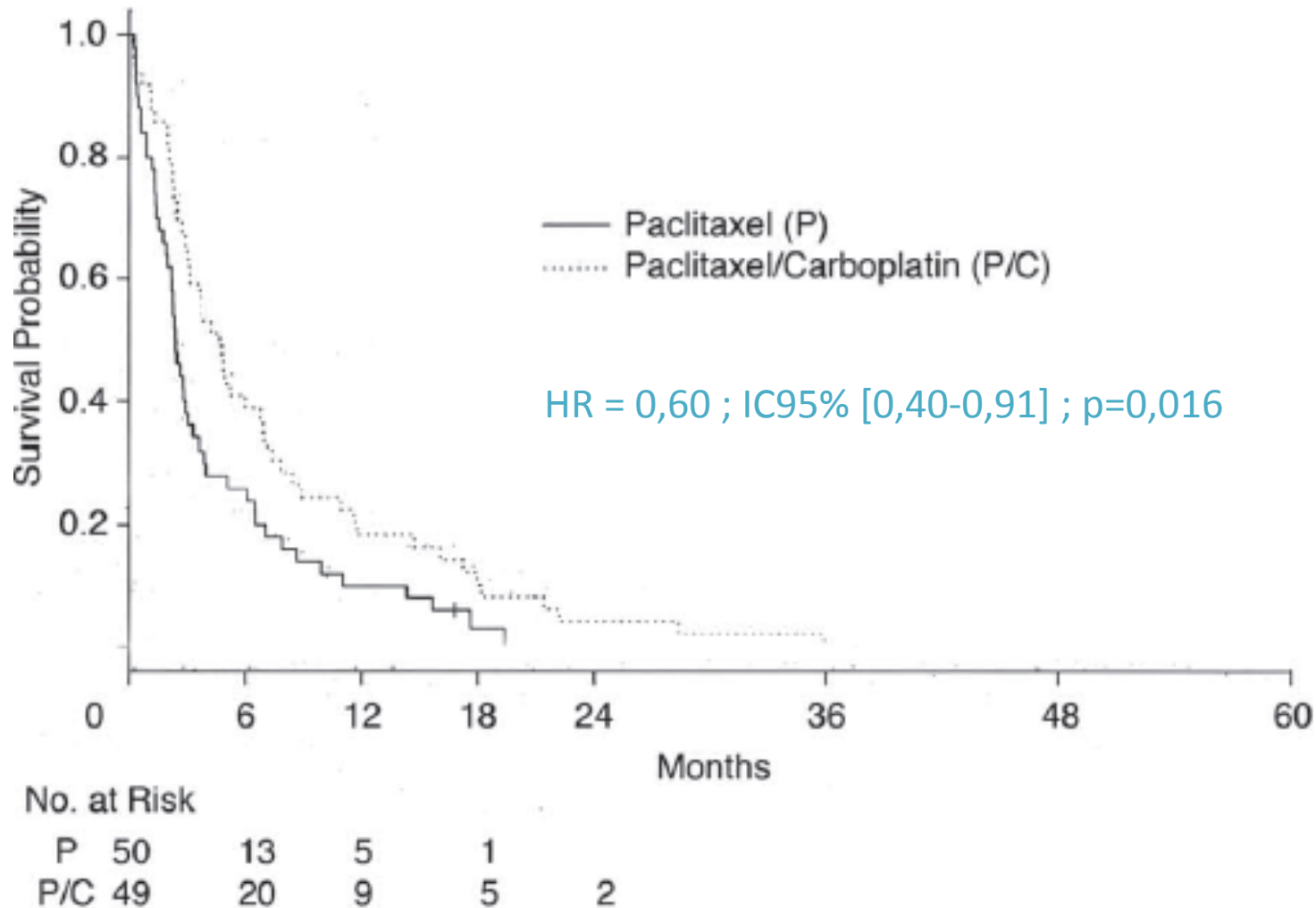
SG : 4,7 vs. 2,4 mois (p=0,0177)

TR : 24 vs. 10 % (p<0,001)

Toxicité comparable

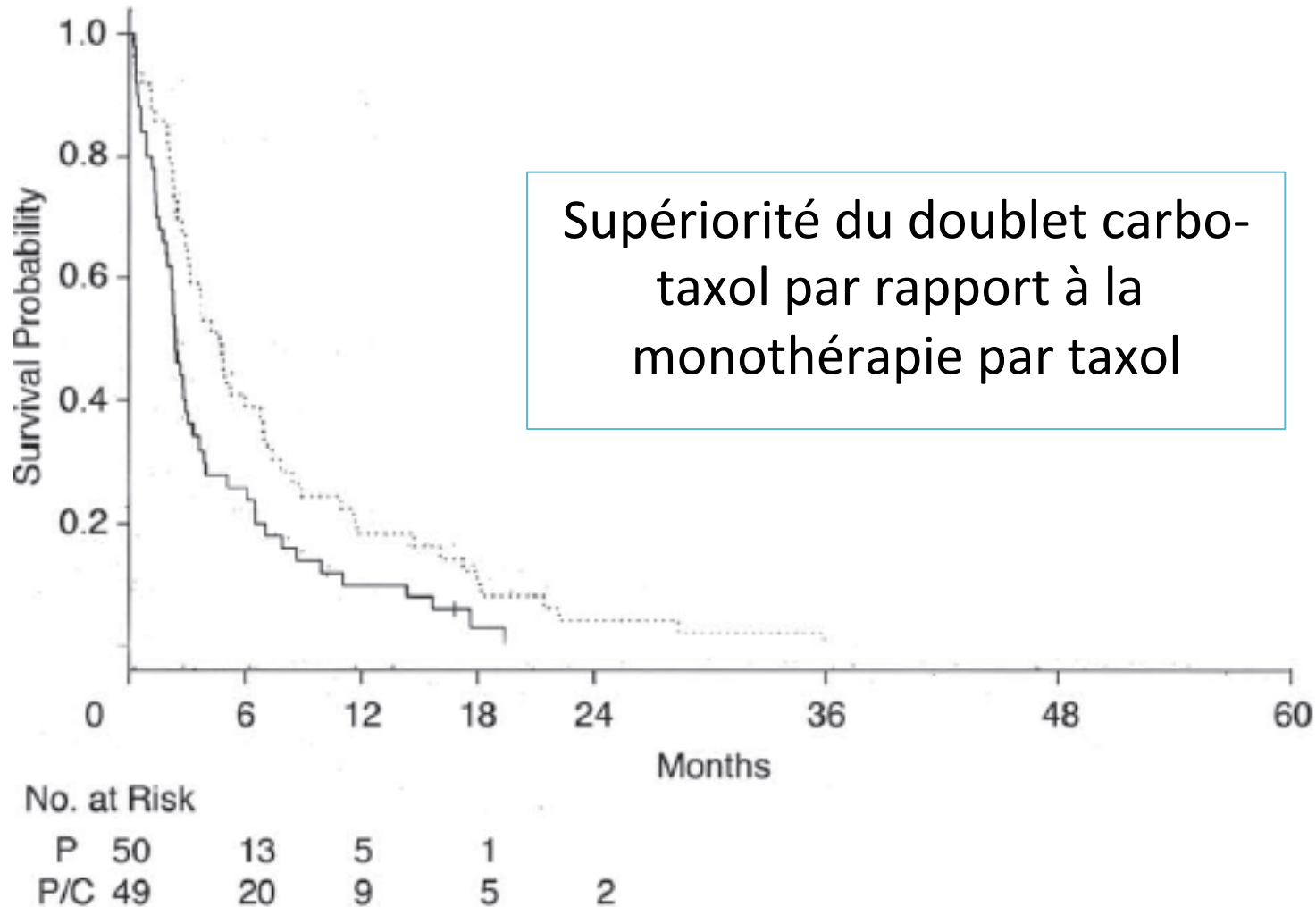
Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai CALGB 9730 : sous-groupe PS2



Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai CALGB 9730 : sous-groupe PS2



Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essais STELLAR 3 et 4 : design

Analyse poolée de 2 essais de phase III

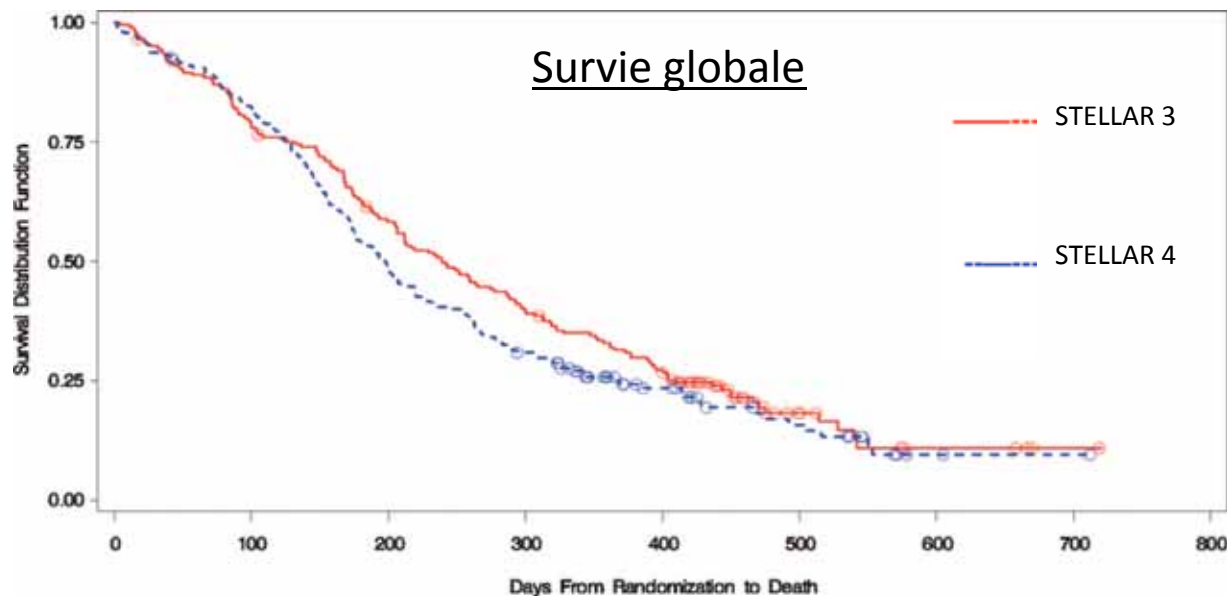
Obj principal :

Obj secondaires :

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

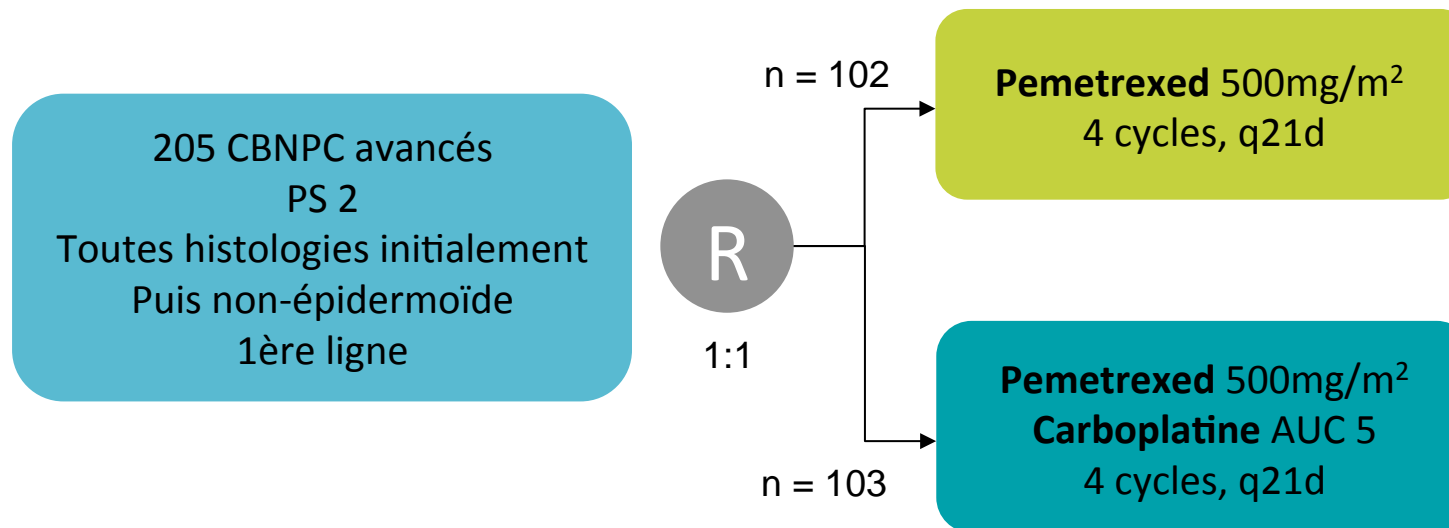
Essais STELLAR 3 et 4 : efficacité

	STELLAR 3 Combinaison Carbo-Paclitaxel	STELLAR 4 Monothérapie Gem ou Vino	p
Nb de patients	201	190	
Taux de réponse (%)	38	16	< 0,001
SSP médiane (mois)	4,6	3,6	< 0,001
SG médiane (mois)	8,0	6,6	NS



Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

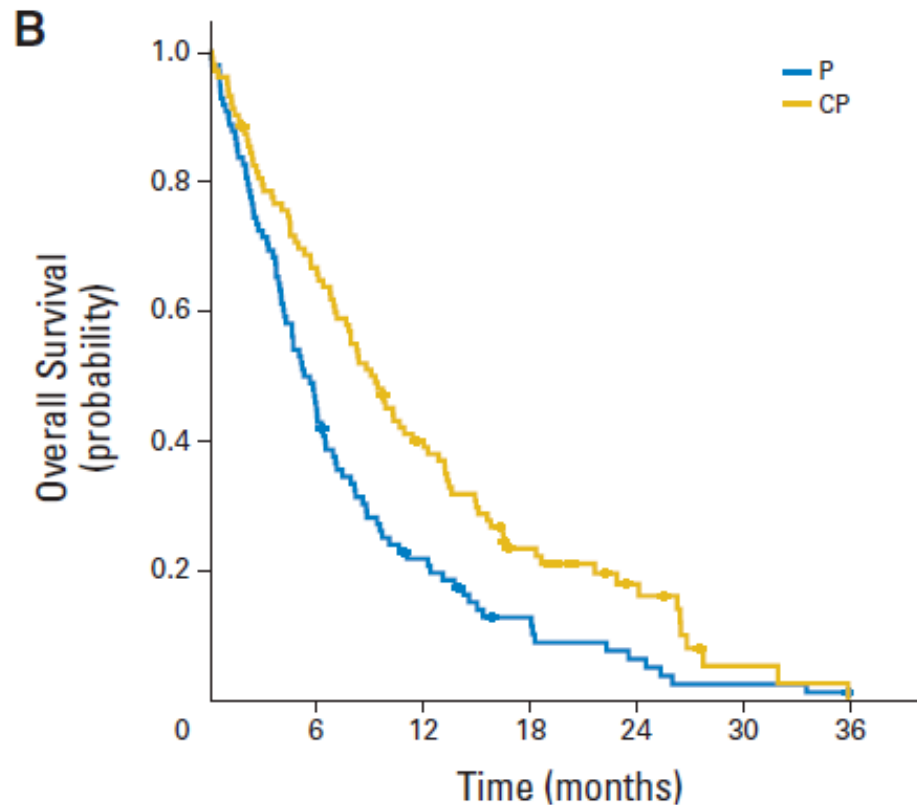
Essai brésilien (PS 2)



Étude de phase III multicentrique
Obj principal : survie globale

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai brésilien : efficacité



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
CP arm	103	68	39	20	10	2	0
P arm	98	45	20	10	5	2	0

	P (n=102)	CP (n=103)	p
SG med (mois)	5,3	9,3	0,001
Écart (mois)	4,1-6,5	7,2-11,2	
À 1 an (%)	21,9	40,1	

Bénéfice en SG en faveur du doublet
 HR = 0,62 ; IC 95% [0,46-0,83] ; p=0,001

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai brésilien : toxicité grade 3-4 (%)

	Pemetrexed (n=102)	Pem/Carboplatine (n=103)
Anémie	3.9	11.7
Thrombocytopénie	0	1.0
Neutropénie	1.0	5.8
Neutropénie fébrile	2.9	1.9
Nausées / Vomissements	0	2.9
Diarrhées	2	1
Dyspnée	10.8	5.8
Evènements de grade 5	0	3.9

Profil de toxicité acceptable chez les patients en PS 2

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Essai brésilien : toxicité grade 3-4 (%)

	Pemetrexed (n=102)	Pem/Carboplatine (n=103)
Anémie	3.9	11.7
Thrombocytopénie	0	1.0
Neutropénie		5.8
Neutropénie fébrile		1.9
Nausées / Vomissements		2.9
Diarrhées		1
Dyspnée	10.8	5.8
Evènements de grade 5	0	3.9

Supériorité du doublet carbo-
pem par rapport à la
monothérapie par pem

Profil de toxicité acceptable chez les patients en PS 2

Monothérapie vs. Doublet Carboplatine

Conclusion

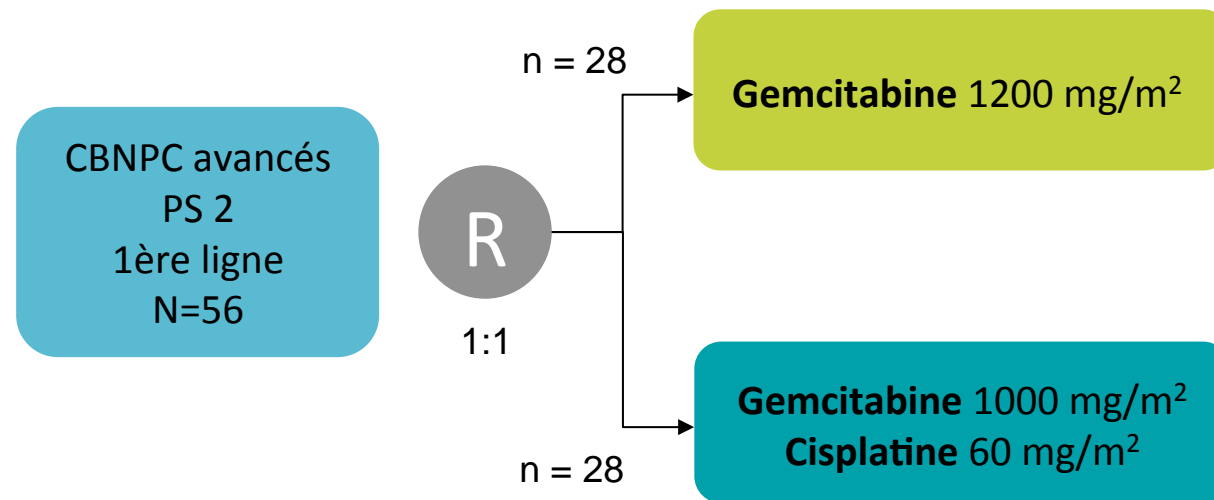
Allongement de la survie globale
Profil de toxicité acceptable



Un doublet à base de carboplatine est **PLUS EFFICACE**
qu'une monothérapie, même chez les PS 2 !

Monothérapie vs. Cisplatine dose réduite

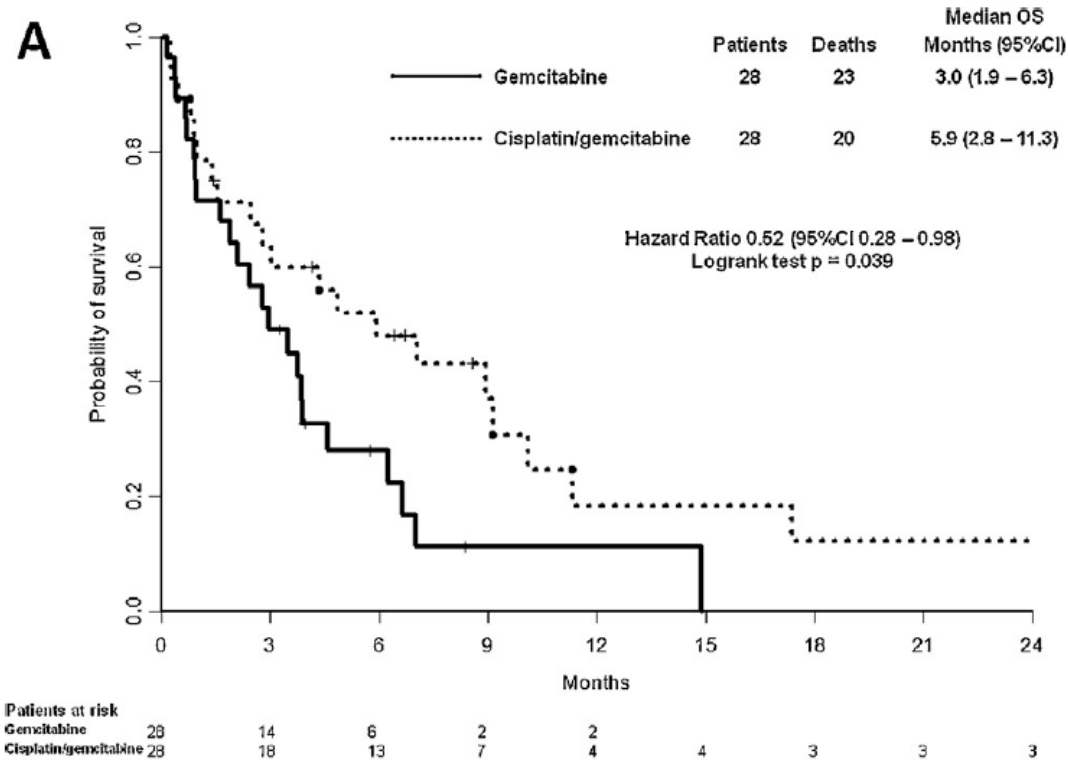
Essai CAPPA-2 (PS 2)



Étude de phase III randomisée multicentrique
Obj principal : survie globale

Monothérapie vs. Cisplatine dose réduite

Essai CAPPAs-2 : survie globale



Bénéfice en faveur du doublet

Monothérapie vs. Cisplatine dose réduite

Essai CAPPA-2 : toxicité

Type	Gemcitabine (n= 26)		Cisplatine + gemcitabine (n= 28)		p	
	Any grade	≥grade 3	Any grade	≥grade 3	Any grade	≥grade 3
Anemia	13 (50%)	0	10 (36%)	5 (18%)	0.41	0.052
Leukopenia	2 (8%)	1 (4%)	8 (29%)	4 (14%)	0.08	0.35
Neutropenia	3 (12%)	1 (4%)	6 (21%)	3 (11%)	0.47	0.61
Thrombocytopenia	6 (23%)	1 (4%)	14 (50%)	6 (21%)	0.052	0.10
Fatigue	10 (38%)	1 (4%)	15 (54%)	3 (11%)	0.29	0.61
Fever	1 (4%)	0	4 (14%)	1 (4%)	0.35	>0.99
Anorexia	4 (15%)	0	4 (14%)	1 (4%)	>0.99	>0.99
Constipation	5 (19%)	0	0	0	0.02	>0.99
Nausea	6 (23%)	0	6 (21%)	0	>0.99	>0.99
Vomiting	2 (8%)	0	5 (18%)	0	0.42	>0.99
Pain	4 (15%)	0	3 (11%)	2 (7%)	0.70	0.49
Pulmonary	2 (8%)	2 (8%)	3 (11%)	2 (7%)	>0.99	>0.99
Auditory	0	0	1 (4%)	0	>0.99	>0.99
Weight loss	2 (8%)	1 (4%)	2 (7%)	0	>0.99	0.48
Hair loss	0	n.a.	1 (4%)	n.a.	>0.99	n.a.
Skin	1 (4%)	0	1 (4%)	0	>0.99	>0.99
Diarrhea	0	0	3 (11%)	0	0.24	>0.99
Dysphagia	0	0	1 (4%)	0	>0.99	>0.99
Mucositis	2 (8%)	1 (4%)	2 (7%)	0	>0.99	0.48
Febrile neutropenia	n.a.	1 (4%)	n.a.	0	n.a.	0.48
Non neutropenic infection	0	0	1 (4%)	1 (4%)	>0.99	>0.99
ALT/AST	1 (4%)	0	0	0	0.48	>0.99
Neuropathy	0	0	1 (4%)	0	>0.99	>0.99

n.a., not applicable.

Toxicité hématologique plus importante avec le doublet
Pas de décès toxique

Chimiothérapie et PS2 métastatiques

Conclusion

Doublet de carboplatine > Monothérapie

Carboplatine-Paclitaxel (CALGB 9730, phase III, analyse en sous-groupe)

Carboplatine-Pemetrexed (Zukin, phase III)

Chimiothérapie et PS2 métastatiques

Conclusion

Doublet de carboplatine > Monothérapie

Carboplatine-Paclitaxel (CALGB 9730, phase III, analyse en sous-groupe)

Carboplatine-Pemetrexed (Zukin, phase III)

Monothérapie en 2ème intention

Contre-indication au carboplatine

Chimiothérapie et PS2 métastatiques

Conclusion

Doublet de carboplatine > Monothérapie

Carboplatine-Paclitaxel (CALGB 9730, phase III, analyse en sous-groupe)

Carboplatine-Pemetrexed (Zukin, phase III)

Monothérapie en 2ème intention

Contre-indication au carboplatine

Pas de doublet de Cisplatine pleine dose (toxicité+++)

Place du doublet de Cisplatine à dose réduite (60 mg/m²) ?

(ECOG1599 et CAPP-2)

PS 2 :
chimiothérapie adjuvante

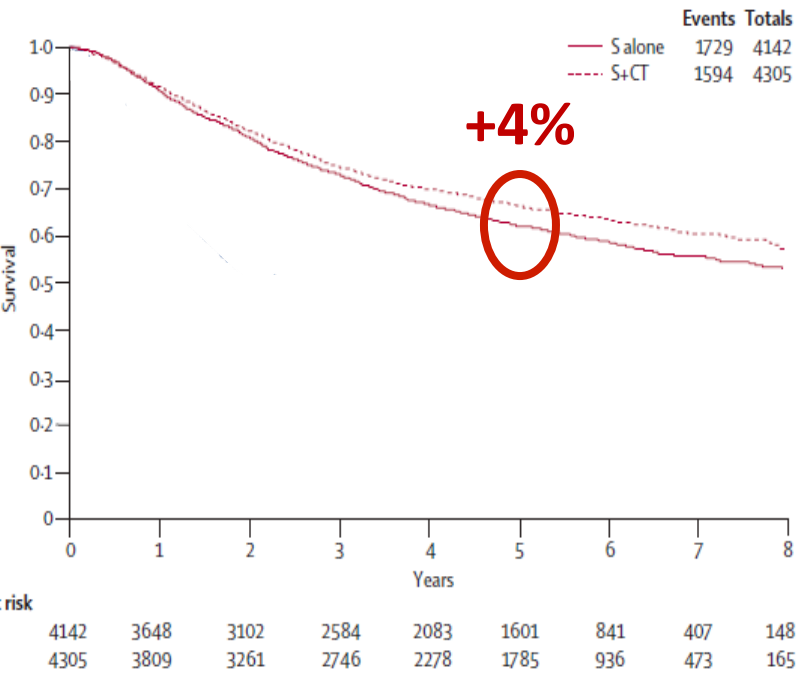
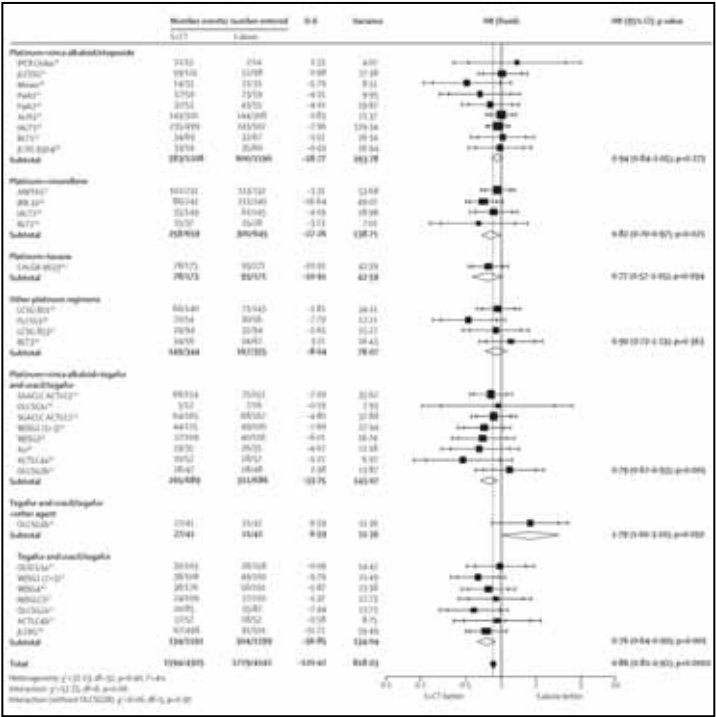
PS 2 : chimiothérapie adjuvante

Standard : Stades II et IIIa : doublet à base de cisplatine

Option : Stades Ib (recommandé si ≥ 4 cm)

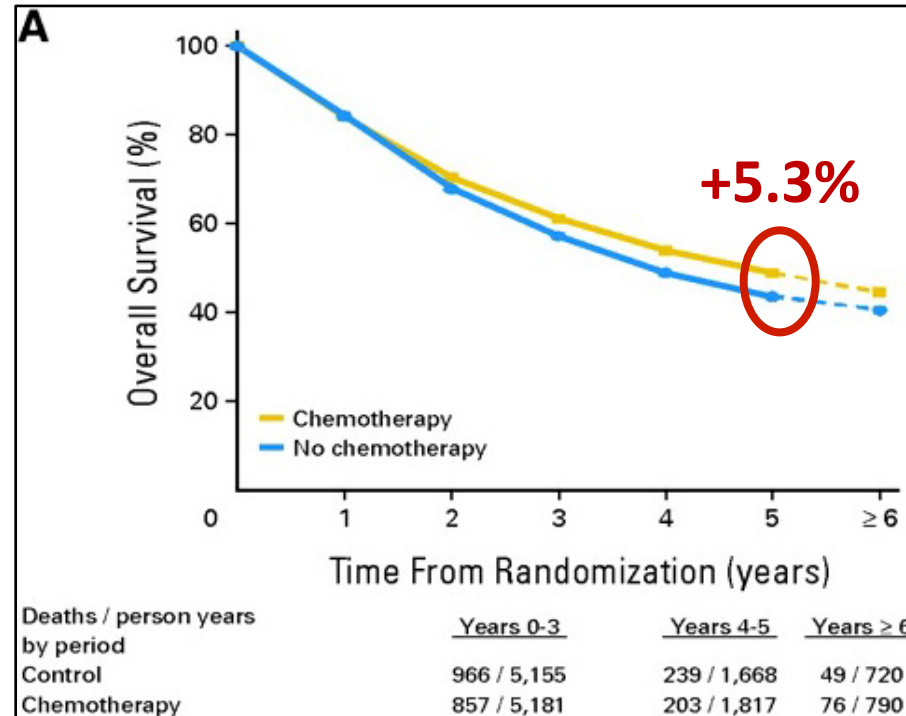
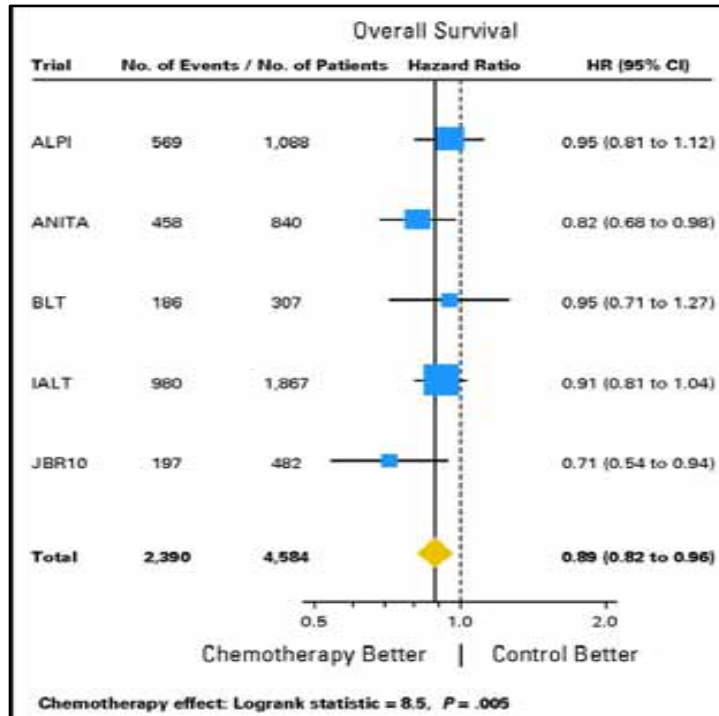
Dans les 2 mois suivant la chirurgie

NSCLC Meta-analyses Collaborative Group



N = 8447, HR = 0,87 (0,81-0,93) p<0,000001

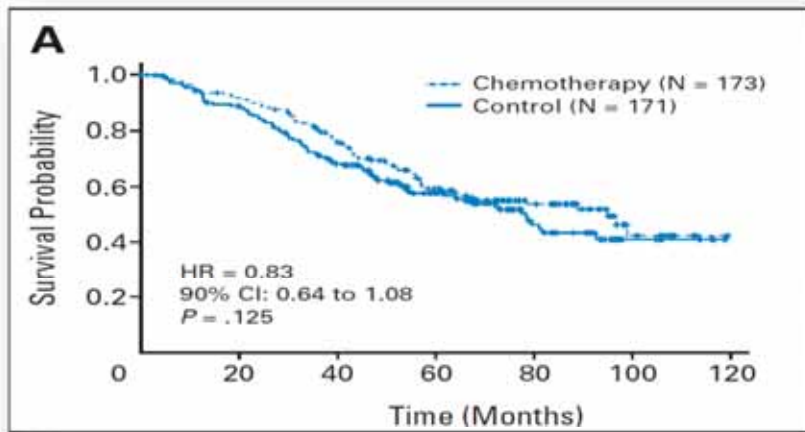
LACE : analyse poolée de 5 doublets



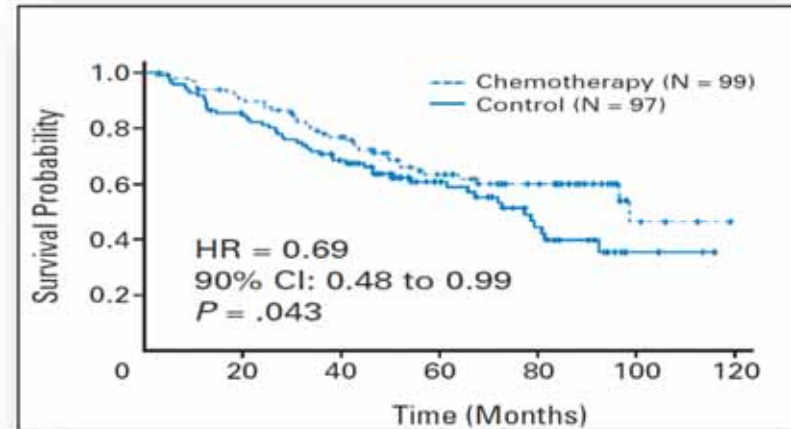
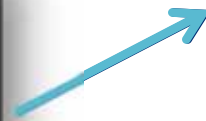
N = 4584, HR = 0,89 (0,82-0,96)

Décès toxiques : 0,8 à 2 %

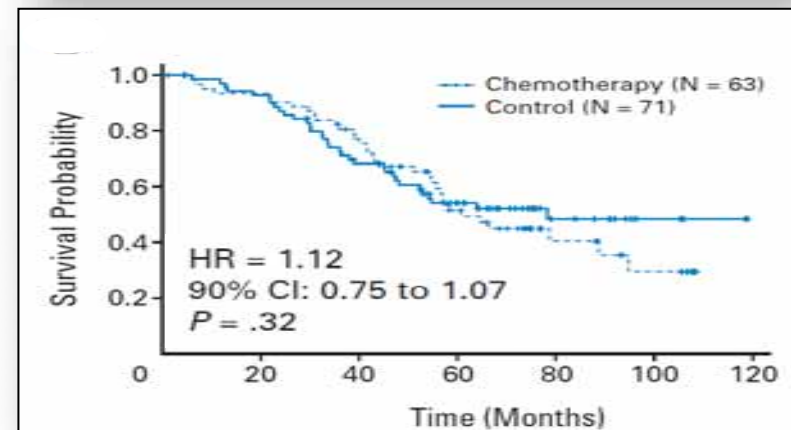
Stades Ib ?



≥ 4cm






< 4cm



Essai CALGB Stage Ib
Paclitaxel – carboplatin X4

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

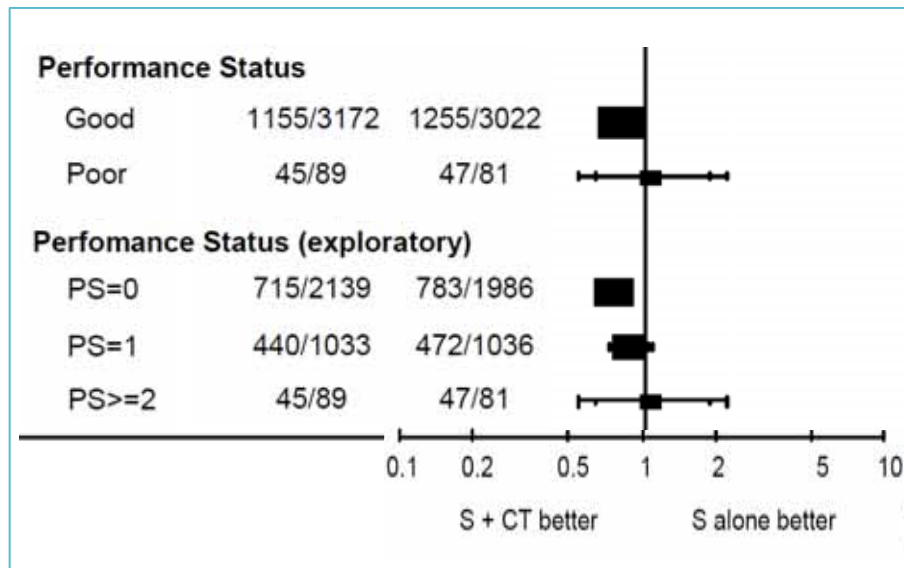
Recommandations

	<p>Pas de recommandation Bénéfice évident sur les PS 0-1, rarement PS 2 [I,A]</p>
	<p>Pas de recommandation</p>
	<p>Pas de recommandation</p>

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

Méta-analyses : sous-groupes

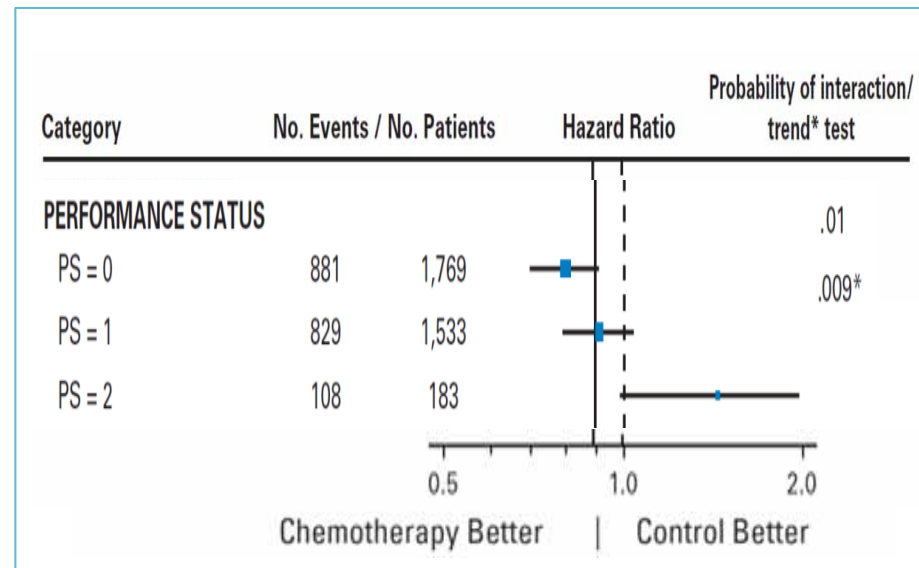
M-A Collaborative Group



PS ≥ 2 : 2 %

Effet > si bon PS (trend p=0,002)

LACE



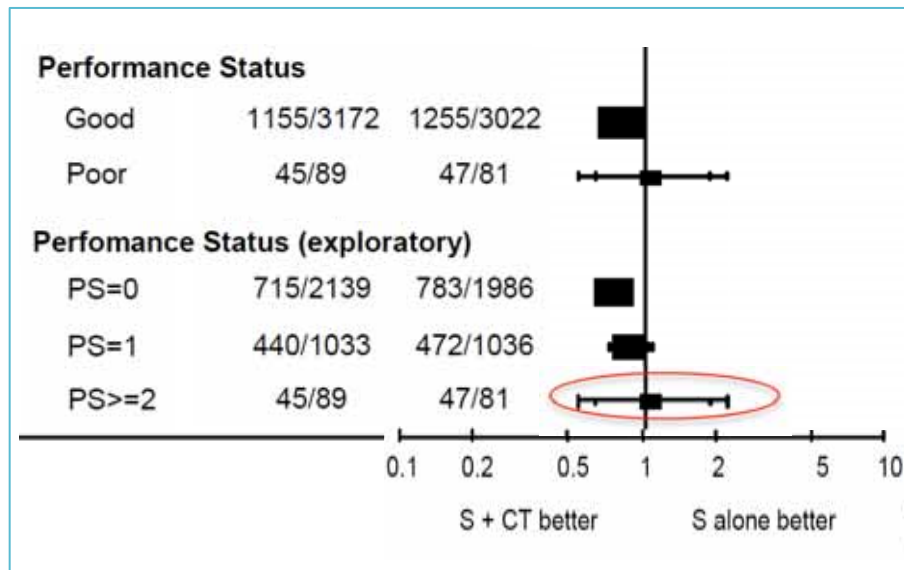
PS ≥ 2 : 3 %

Interaction CTA et PS (p=0,009)

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

Méta-analyses : sous-groupes

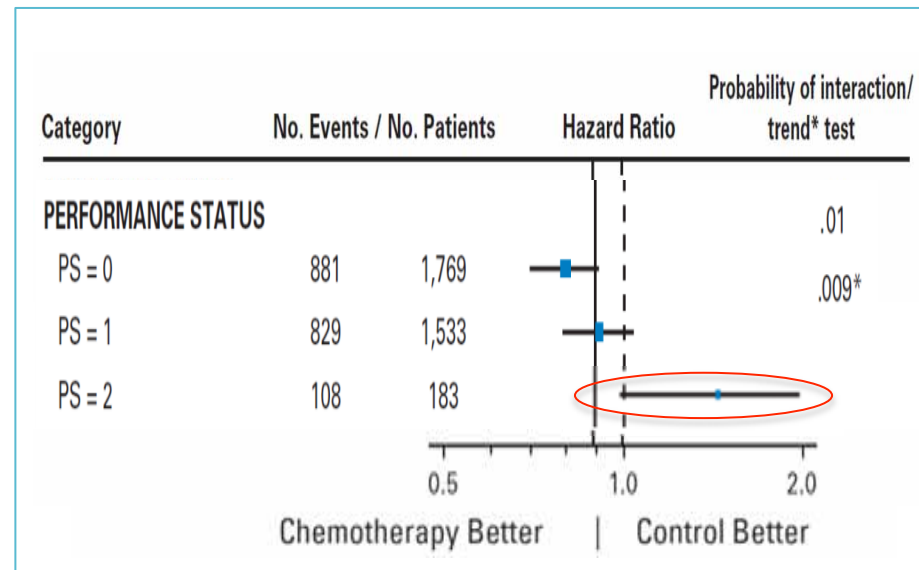
M-A Collaborative Group



PS ≥ 2 : 2 %

Effet > si bon PS (trend p=0,002)

LACE



PS ≥ 2 : 3 %

Interaction CTA et PS (p=0,009)

Chimioadjuvante adjuvante chez les PS ≥ 2 : délétère

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

Conclusion

Ne peut pas être recommandée

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

Et si le PS 2 est lié à la chirurgie ?

Chirurgie = déclin de la QdV et du PS (3 mois)

Surtout en cas de pneumonectomie

Chimiothérapie adjuvante et PS 2

Et si le PS 2 est lié à la chirurgie ?

Chirurgie = déclin de la QdV et du PS (3 mois)

Surtout en cas de pneumonectomie



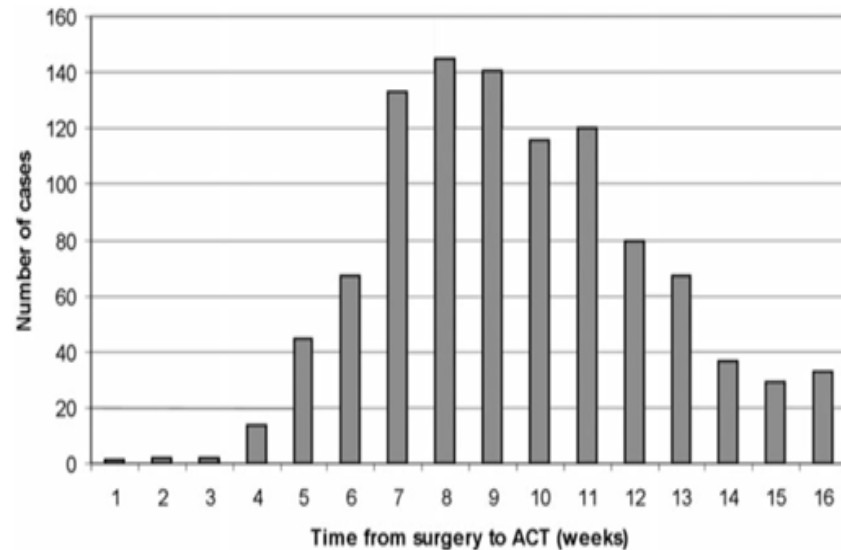
Peut-on attendre que les patients en PS 2 post-opératoire retrouvent un PS 1 ?

Et si le PS 2 est dû à la chirurgie ?

Peut-on retarder la CTA ?

N=1032

CTA > 10 sem dans 1/3 des cas



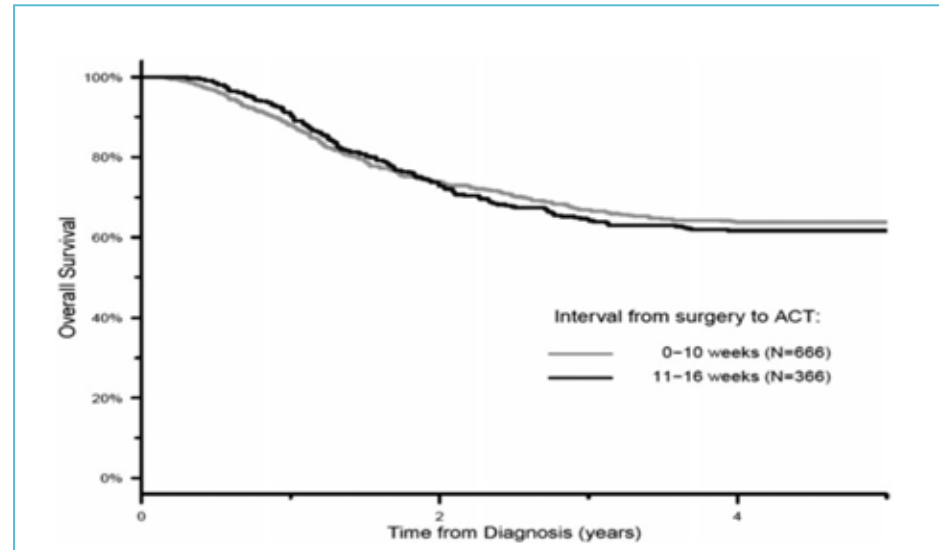
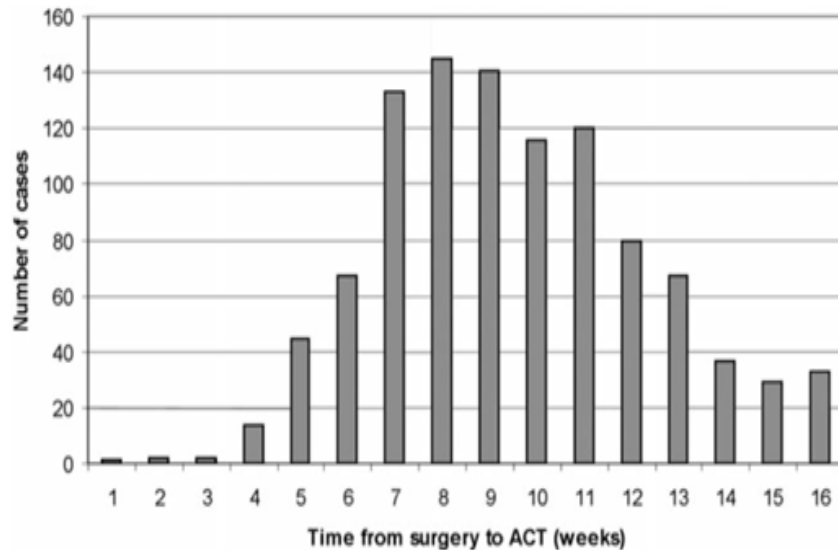
Et si le PS 2 est dû à la chirurgie ?

Peut-on retarder la CTA ?

N=1032

CTA > 10 sem dans 1/3 des cas

4y OS 64% vs. 61%, p=0.758



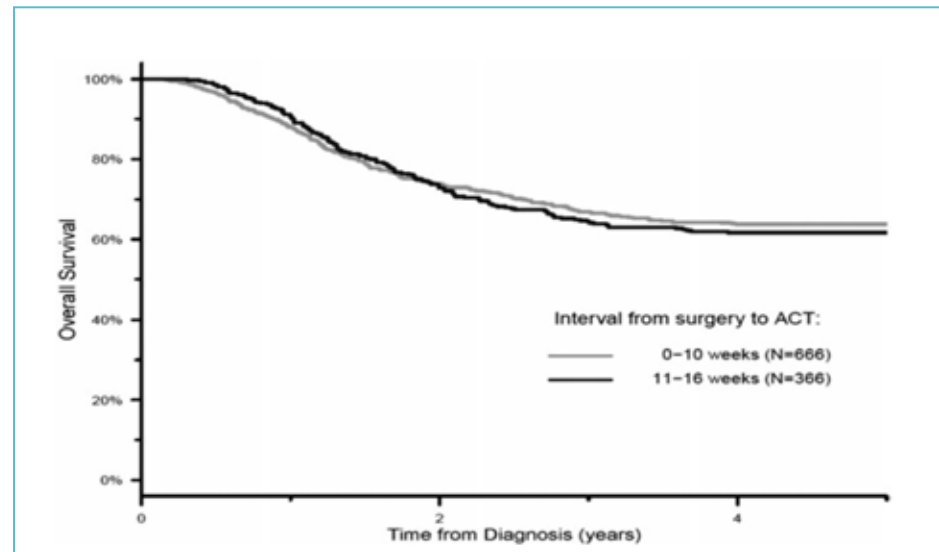
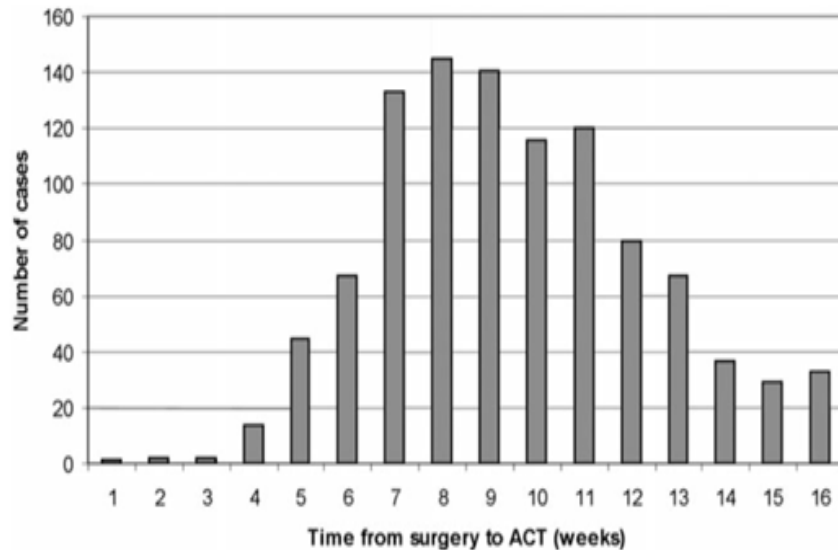
Et si le PS 2 est dû à la chirurgie ?

Peut-on retarder la CTA ?

N=1032

CTA > 10 sem dans 1/3 des cas

4y OS 64% vs. 61%, p=0.758



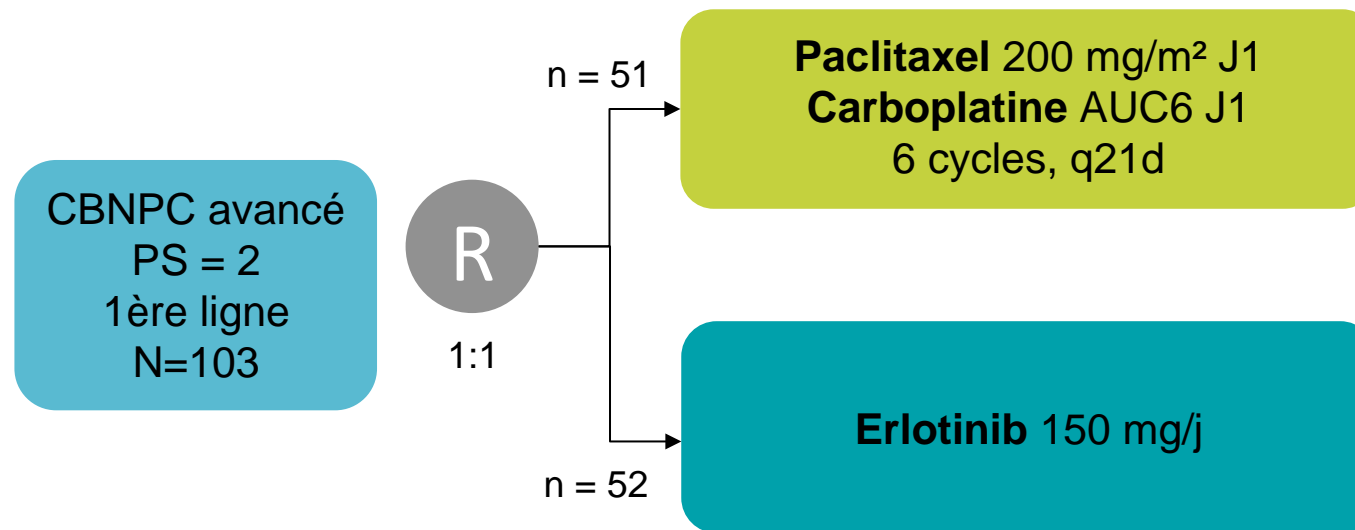
PS 2 lié à la chirurgie : intérêt d'un retard de CT adjuvante ?

Réévaluer à 2 mois

PS 2 :
inhibiteurs de tyrosines-kinases

En l'absence de mutation *EGFR*

Essai Lillenbaum et al. (PS 2)

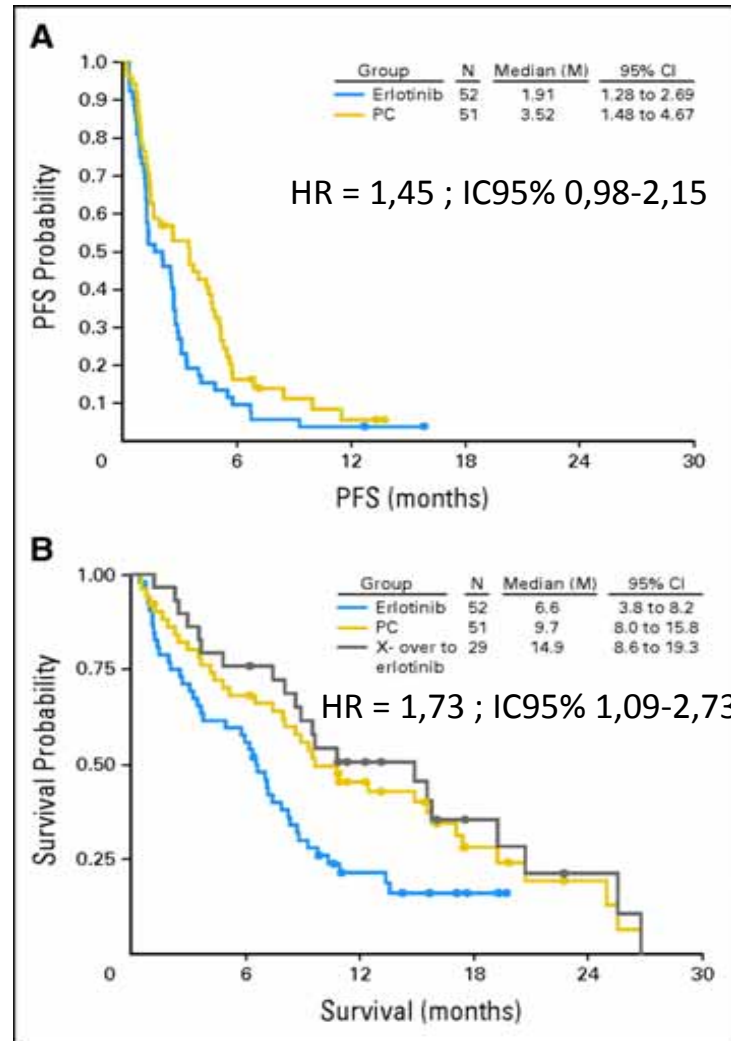


Étude ouvert randomisé de phase II
Obj principal : Survie sans progression

Statut EGFR inconnu,
20% de non fumeurs, 30% anciens fumeurs, >60% adénocarcinomes

En l'absence de mutation *EGFR*

Essai Lillenbaum et al. : résultats



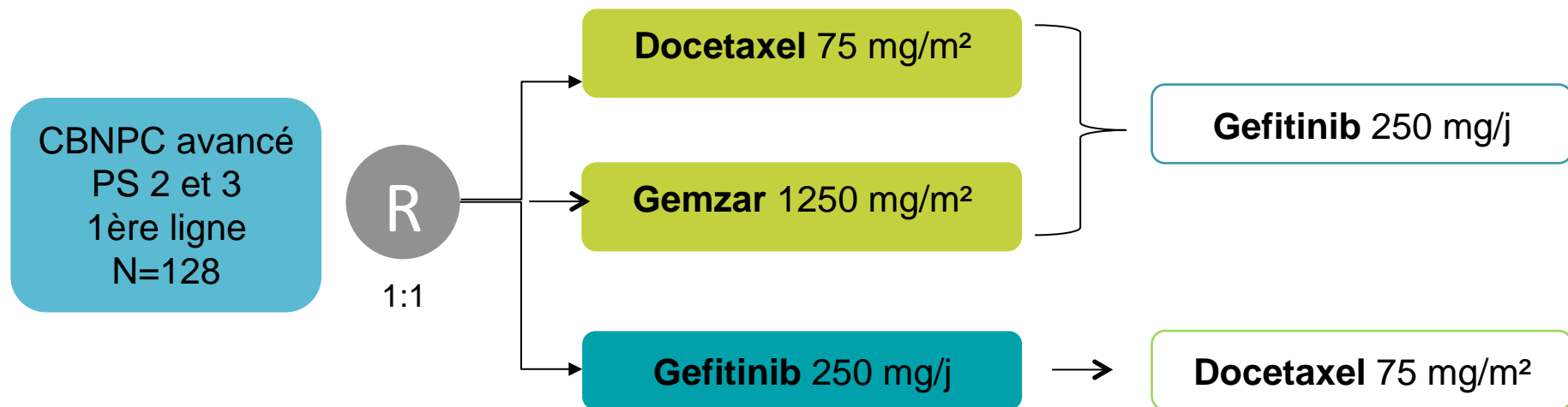
	Erlotinib	Carbo-taxol
PR	4 %	12 %
SD	37 %	43 %
PD	44 %	20 %
Tox G3	23 %	25 %
Tox G4	2 %	12 %

Réponse et survie
en faveur de la chimiothérapie

QoL identique pour les 2 groupes

En l'absence de mutation *EGFR*

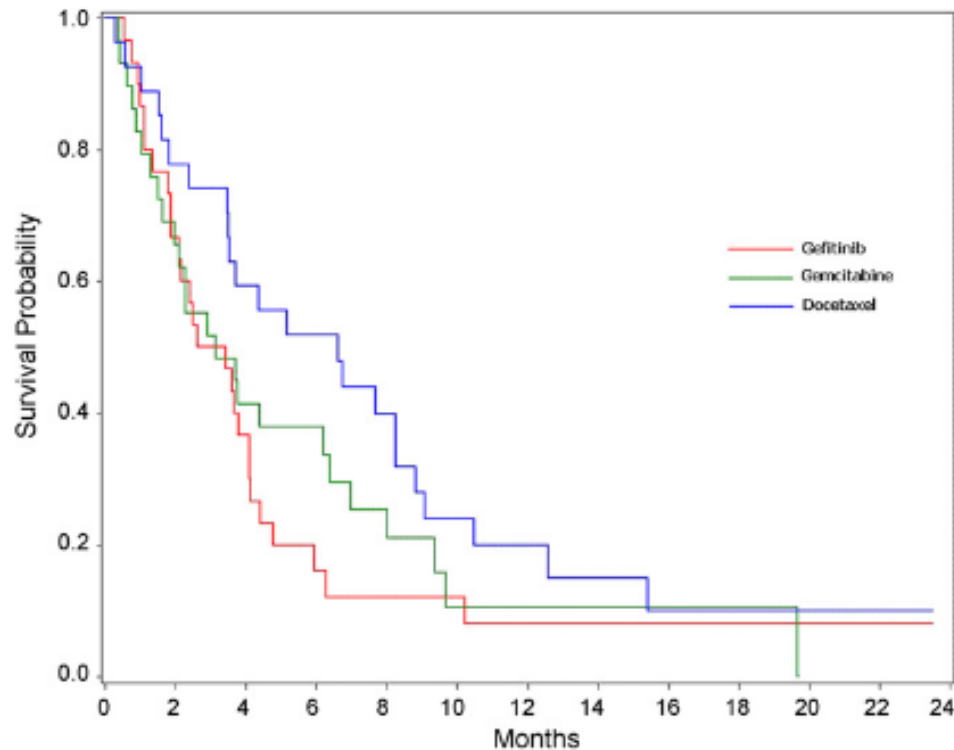
Essai IFCT0301 (PS 2-3)



Étude de phase II randomisée
Obj principal : survie sans progression
Population non sélectionnée

En l'absence de mutation *EGFR*

Essai IFCT0301 : résultats

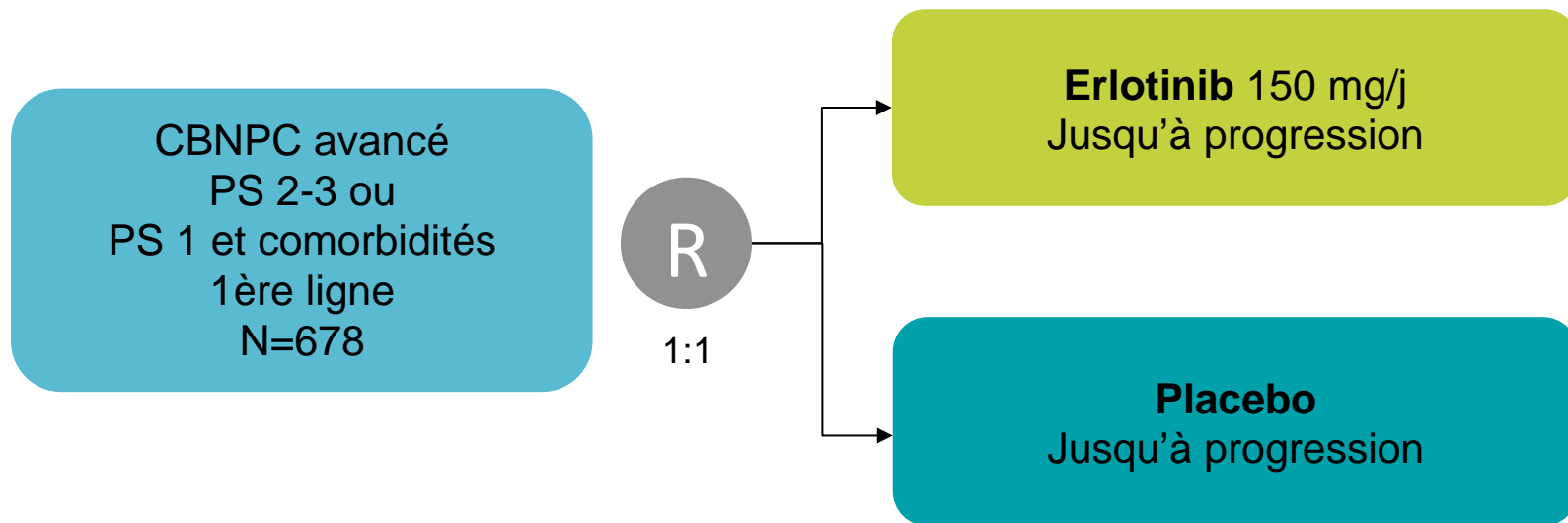


Médiane	Gef	Gem	Doc
SSP	2.1	2	2,2
SG	2.2	2.4	3.5
S PS 2	3	3.1	5.9
S PS3	1.9	1.8	1.1

Pas de différence significative entre les groupes

En l'absence de mutation *EGFR*

Essai TOPICAL (PS 1-3)

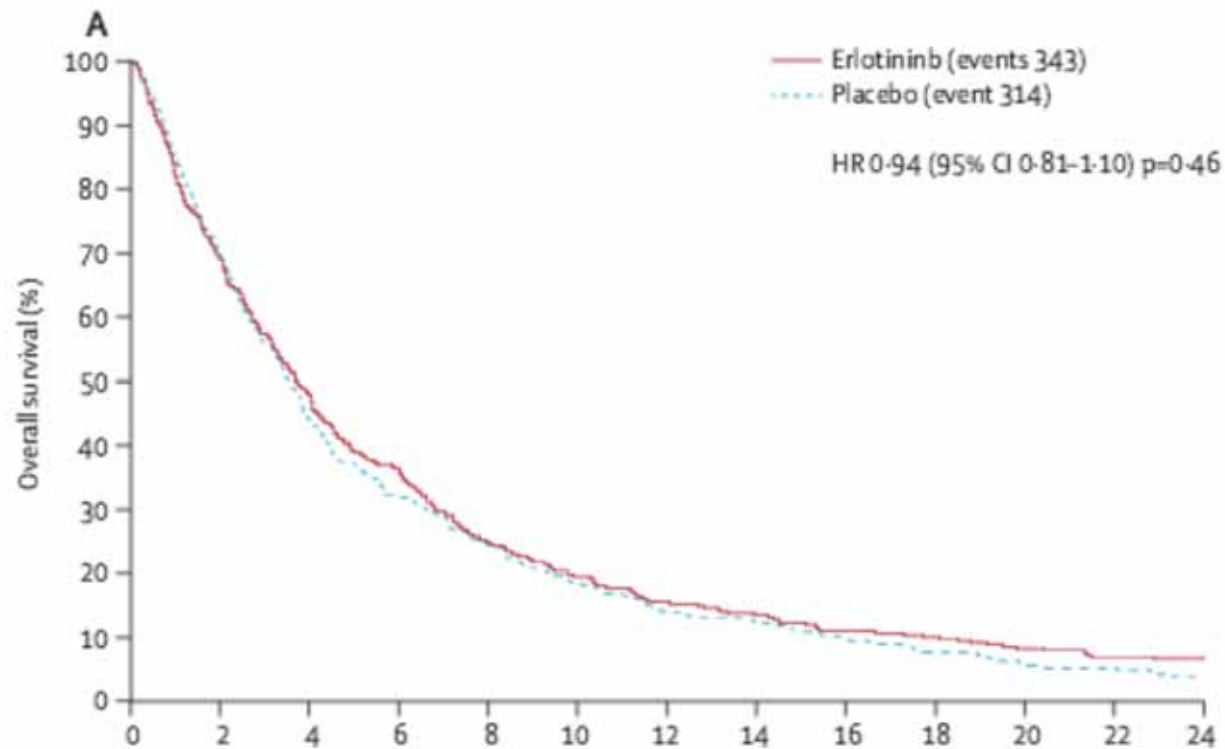


Phase III multicentrique
Obj principal : survie globale

ADK 38 %, épi 39 %, PS2 55 %, PS3 29 %

En l'absence de mutation *EGFR*

Essai TOPICAL : résultats



SG identique dans les 2 groupes

En l'absence de mutation *EGFR*

Conclusion

PAS de TKI

Les patients EGFR-wt doivent recevoir une chimiothérapie, même en PS 2

En cas de mutation activatrice de l'*EGFR*

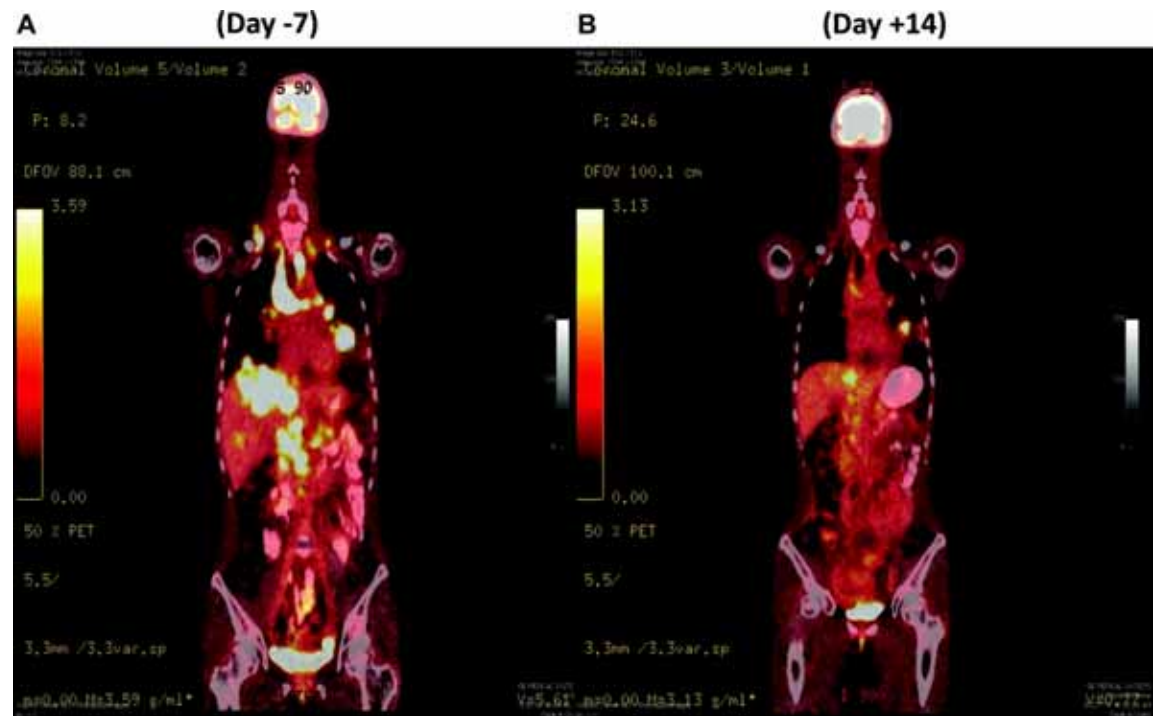
Essais

Etudes	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
IPASS (PS 0-2)	9,8	21,6
EURTAC (PS 0-2)	9,7	19,3
	PS 0 = 23,9	-
	PS 1 = 8,8	-
	PS 2 = 8,3	-
Inoue et al. (inéligibles CT)	6,6	17,8
Okuma et al. (PS 2-4)	6,6	19,6
	PS 2 = 12,2	PS 2 = 20,9
	PS 3 = 3,12	PS 3 = 13,1
	PS 4 = 4,32	PS 4 = 2,71

Syndrome de Lazare



Syndrôme de Lazare



En cas de mutation activatrice de l'*EGFR*

Conclusion

TKI en 1ère ligne
Comme les patients en PS 0-1

Take home message

PS 2 sans addiction oncogénique :
Doublet à base de CARBOPLATINE

PS 2 avec addiction oncogénique :
Thérapie ciblée

