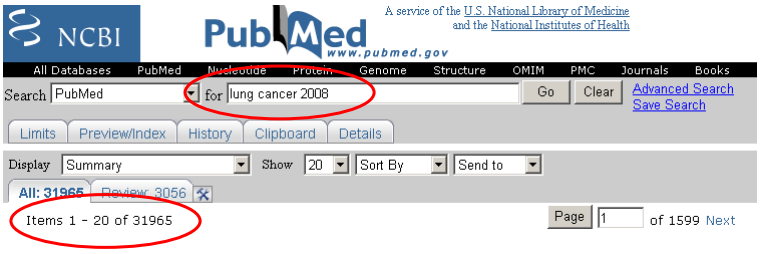
RENCONTRES GENEVOISES DE PNEUMOLOGIE

# Cancer du Poumon en 2008

D. Adler 18.02.2009

## Cancer du poumon en 2008



# Plan:

- Préliminaires
- Staging du médiastin
- Nouvelle classification TNM
- Chimiothérapies adjuvantes vs néo-adjuvantes
- Thérapies ciblées
- Conclusion

# NSCLC: préliminaires

- La première cause de décès par cancer
- 90 % des NSCLC surviennent sur un terrain de tabagisme
- 80 % =NSCLC

Spiro SG et al, AJRCCM 2002, 166, 1166

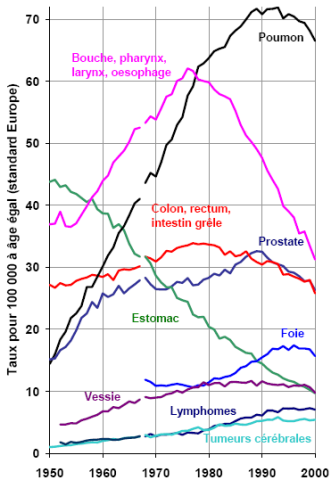
# NSCLC: préliminaires

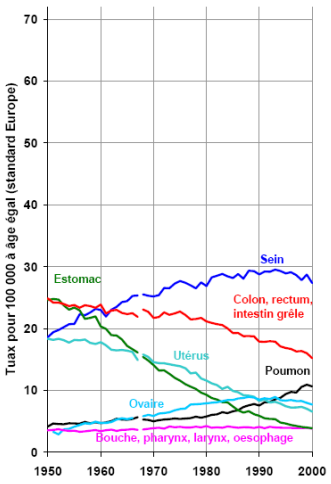
- USA
  - 215020 nx cas en 2008
  - 161840 décès en 2008

- 16% des cancers sont opérables entre 1996 et 2003.

Jemal A, Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96

# Taux de Mortalité



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'intérieur DFI
Office fédéral de la statistique OFS

Causes de décès : évolution entre 1970 et 2004

## Diminution des maladies cardiovasculaires, augmentation des cancers du poumon chez les femmes

Neuchâtel, 30.06.2008 (OFS) – **Entre 1970 et 2004**, pour la plupart des causes de décès, les taux de mortalité ont reculés en Suisse. Ces améliorations sont le résultat de changements dans les habitudes de vie et de progrès médicaux. Cette diminution est particulièrement visible dans le domaine des maladies cardiovasculaires, dont les taux de mortalité ont diminué pour toutes les générations de naissance. Par contre, les décès féminins par cancer du poumon se sont multipliés et ils croissent à chaque génération de naissance.

# Staging médiastinal en 2008

# Staging Médiastinal

- Ce que l'on sait:
  - CT
  - TEP

  } faux+ et faux -

ACCP propose un staging invasif du médiastin→ médiastinoscopie ou thoracoscopie.

- Ce qui est nouveau:
  - EBUS

# PET: staging médiastinal

| FP | FN |
|---|---|
| Infections | BAC |
| | Carcinoides |
| | <1cm |

| + | - |
|---|---|
| VPN | VPP |
| | Disponibilité |
| | Coût |

# MES: staging médiastinal

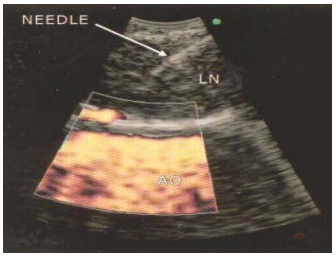
| + | - |
|---|---|
| Goldstandard | Invasif |
| | Pas accès à tout le médiastin |
| | Coût |

# MES

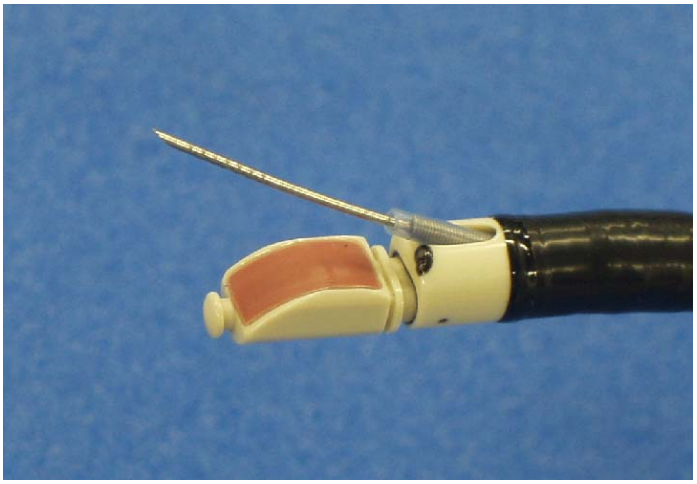
**Table 4—*Accuracy of Standard Cervical Mediastinoscopic Biopsies in Patients With Lung Cancer***

| Source | Year | No. of Patients | Sensitivity | Specificity | PPV | NPV | Prevalence | Notes |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ebner et al[29] | 1999 | 116 | 0.81 | 1.00 | 1.00 | 0.82 | 0.50 | NSCLC plus SCLC (11%) |
| Hammoud et al[30] | 1999 | 1,369 | 0.85 | 1.00 | 1.00 | 0.92 | 0.36 | NSCLC plus SCLC (?%) |
| Gdeedo et al[31] | 1997 | 100 | 0.78 | 1.00 | 1.00 | 0.91 | 0.32 | NSCLC only |
| De Leyn et al[32] | 1996 | 500 | 0.76 | 1.00 | 1.00 | 0.87 | 0.39 | NSCLC only |
| Aaby et al[33] | 1995 | 57 | 0.84 | 1.00 | 1.00 | 0.89 | 0.44 | NSCLC only |
| Dillemans et al[34] | 1994 | 331 | 0.72 | 1.00 | 1.00 | 0.84 | 0.41 | NSCLC only |
| Jolly et al[35] | 1991 | 136 | 0.92 | 1.00 | 1.00 | 0.91 | 0.54 | NSCLC plus SCLC (7%) |
| Riordain et al[36] | 1991 | 74 | 0.81 | 1.00 | 1.00 | 0.84 | 0.50 | NSCLC plus SCLC (3%) |
| Ratto et al[37] | 1990 | 123 | 0.88 | 1.00 | 1.00 | 0.94 | 0.33 | NSCLC only |
| Page et al[38] | 1987 | 345 | 0.73 | 1.00 | 1.00 | 0.80 | 0.48 | NSCLC plus SCLC (18%) |
| Luke et al[39] | 1986 | 1,000 | 0.85 | 1.00 | 1.00 | 0.91 | 0.39 | NSCLC plus SCLC (12%) |
| Brion et al[40] | 1985 | 153 | 0.67 | 1.00 | 1.00 | 0.85 | 0.35 | NSCLC plus SCLC (5%) |
| Coughlin et al[41] | 1985 | 1,259 | 0.92 | 1.00 | 1.00 | 0.97 | 0.29 | NSCLC plus SCLC (4%) |
| Deneffe et al[42] | 1983 | 124 | 0.63 | 1.00 | 1.00 | 0.83 | 0.31 | NSCLC only |
| Summary | | 5,687 | 0.81 | 1.00 | 1.00 | 0.91 | 0.37 | |

# EBUS




- **Examen <u>ambulatoire (AG ou AL et sédation ++)</u>**
- **Localisation des ADP par l'US**
- **Identification des vx par le doppler**
- **Biopsies**



# Inclusion: N+ (CT)

| | année | N | sensibilité |
|---|---|---|---|
| Krasnik et al. | 2003 | 35 | 92% |
| Yasufuku et al. | 2004 | 17 | 89% |
| Yasufuku et al. | 2004 | 67 | 91% |
| Rintoul et al. | 2005 | 39 | 90% |
| Yasufuku et al. | 2006 | 102 | 93% |
| Herth et al. | 2006 | 502 | 92% |

# Inclusion: N0 (CT)

| | année | | rendement |
|---|---|---|---|
| Wallace | 2004 | | 13% |
| LeBlanc | 2005 | | 19% |
| Herth | 2006 | | 16% |
| Herth | Chest 2008 | (PET-) | 9% |

JAMA®

Online article and related content current as of January 25, 2009.

**Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer**

Michael B. Wallace; Jorge M. S. Pascual; Massimo Raimondo; et al.

*JAMA*. 2008;299(5):540-546 (doi:10.1001/jama.299.5.540)

- But: évaluation de la performance diagnostique de trois techniques endoscopiques dans le staging du médiastin: TBNA, EBUS-FNA, EUS-FNA
- 138 patients consécutifs avec suspicion de cancer du poumon
- 3 trois procédures sont réalisées à la suite en 62 minutes. (Midazolam-Fentanyl)

JAMA®

Online article and related content current as of January 25, 2009.

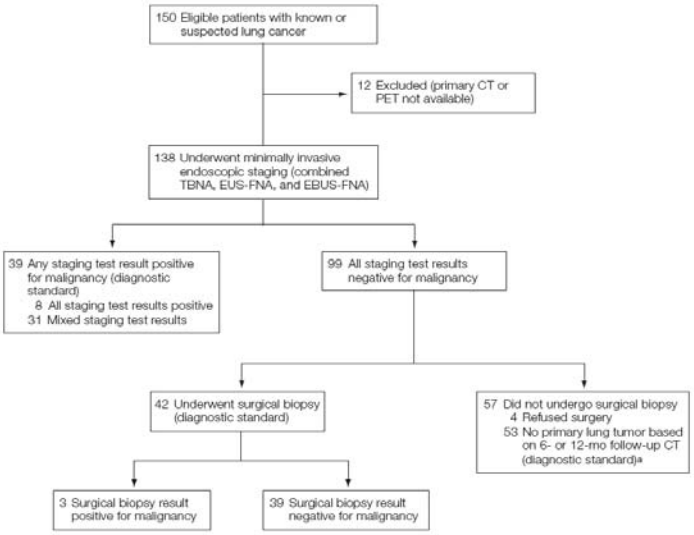
**Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer**

Michael B. Wallace; Jorge M. S. Pascual; Massimo Raimondo; et al.

*JAMA*. 2008;299(5):540-546 (doi:10.1001/jama.299.5.540)

- Diagnostic de cancer retenu sur la base d'une histologie positive ou suspecte pour une des trois techniques ou sur la pièce opératoire.
- Staging considéré comme négatif si absence d'évidence de cancer au moment du staging chirurgical ou après un suivi radiologique à 6 et 12 mois.

**Figure.** Flow of Patients Through the Study and Detection of Malignant Mediastinal Lymph Nodes




JAMA®
Online article and related content current as of January 25, 2009.

**Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer**

Michael B. Wallace; Jorge M. S. Pascual; Massimo Raimondo; et al.

*JAMA*. 2008;299(5):540-546 (doi:10.1001/jama.299.5.540)

- Résultats 1:

  TBNA, EBUS-FNA ou EUS-FNA permettent un diagnostic positif dans environ 30% des cas.

- Résultats 2:

| | Sensibilité | VPN |
|---|---|---|
| TBNA | 36% | 78% |
| EBUS-FNA | 69% | 88% |
| EUS-FNA | 69% | 88% |
| EBUS+EUS | 93% | 97% |

JAMA®
Online article and related content current as of January 25, 2009.

**Minimally Invasive Endoscopic Staging of Suspected Lung Cancer**

Michael B. Wallace; Jorge M. S. Pascual; Massimo Raimondo; et al.

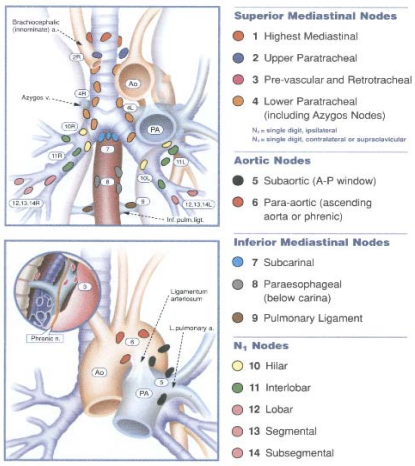
*JAMA*. 2008;299(5):540-546 (doi:10.1001/jama.299.5.540)

- Résultats 3:

**Table 5.** Locations of Malignant Lymph Nodes Detected by Each Procedure in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer (n = 68)[a]

| | No. of Lymph Nodes Detected, by Procedure[b] | | | |
|---|---|---|---|---|
| AJCC Station | TBNA | EUS | EBUS | Surgery |
| 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 2 | 1 | 3 | 0 |
| 3 | 2 | 0 | 10 | 0 |
| 4 | 1 | 0 | 3 | 0 |
| 5 | 0 | 9 | 2 | 1 |
| 6 | 0 | 4 | 1 | 2 |
| 7 | 6 | 13 | 11 | 1 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; EBUS, endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration; EUS, transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration; TBNA, transbronchial needle aspiration.
[a] Also includes patients with adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and bronchioalveolar cell carcinoma.
[b] Some patients had multiple malignant lymph nodes.




# EBUS vs. MES

- 66 patients
- 29 femmes
- age moyen 60 ans.
- EBUS-TBNA puis MES
- 120 ganglions analysés

**Ernst A et al., J Thorac Oncol, 2008**

# EBUS vs. MES

| | Lymph node size in mm: Mean ± SD | EBUS yield (%) | MES yield (%) | p value* |
|---|---|---|---|---|
| All LN | 15 ± 2.6 (10-21) | 109/120 (91) | 94/120 (78) | 0.007 |
| LN station | | | | |
| 2 all | 16 ± 3.1 (10-21) | 24/25 (96) | 22/25 (88) | 0.30 |
| 2 right | 18 ± 1.6 (14-20) | 12/13 (92) | 11/13 (85) | 0.99 |
| 2 left | 14 ± 3.6 (10-21) | 12/12(100) | 11/12 (92) | 0.99 |
| 4 all | 15 ± 2.6 (10-19) | 45/54 (83) | 40/54 (74) | 0.24 |
| 4 right | 15 ± 2.6 (10-19) | 29/34 (85) | 24/34 (71) | 0.14 |
| 4 left | 15 ± 2.6 (10-19) | 16/20 (80) | 16/20 (80) | 0.99 |
| 7 | 15 ± 2.4 (10-19) | 40/41 (98) | 32/41 (78) | 0.011 |

ELSEVIER

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 32 (2007) 1–8

EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY

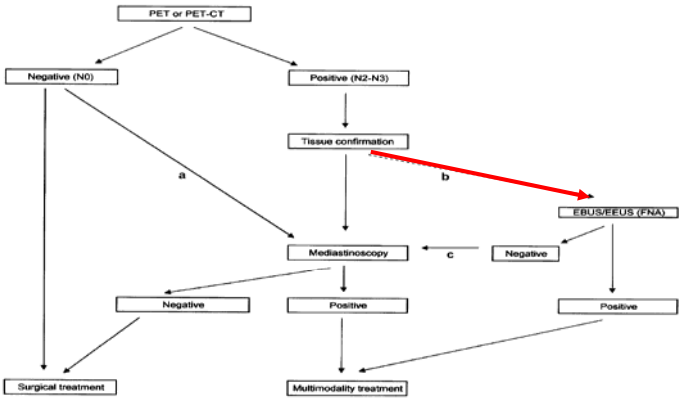
www.elsevier.com/locate/ejcts

ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer

Paul De Leyn [a,*], Didier Lardinois [b], Paul E. Van Schil [c], Ramon Rami-Porta [d], Bernward Passlick [e], Marcin Zielinski [f], David A. Waller [g], Tony Lerut [a], Walter Weder [b]

[a] Department of Thoracic Surgery, University Hospitals Leuven, Belgium
[b] Department of Thoracic Surgery, University Hospital of Zurich, Switzerland
[c] Department of Thoracic Surgery, University Hospital of Antwerp, Belgium
[d] Department of Thoracic Surgery, Hopital Mutua de Terassa, Spain
[e] Department of Thoracic Surgery, Albert-Ludwigs-University Freiburg, Germany
[f] Department of Thoracic Surgery, Pulmonary Hospital Zakopane, Poland
[g] Department of Thoracic Surgery, Glenfield Hospial Leicester, United Kingdom

Received 12 November 2006; received in revised form 28 January 2007; accepted 29 January 2007; Available online 19 April 2007




a : In central tumors, tumors with low FDG uptake, tumors with LNs ≥ 1,6 cm and/or PET N1 disease invasive staging remains indicated
b : Endoscopic techniques are minimally invasive and can be the first choice
c : Due to its higher NPV mediastinoscopy remains indicated

EUS : endoscopic esophageal ultrasound
EBUS : endobronchial ultrasound
NPV : negative predictive value
N0 : LN < 1 cm

# EBUS en 2008

- Peu de complications
- Peu invasif
- Amélioration du staging
- Impact sur l'attitude thérapeutique
- Diminution des MES

- Centre
- Patients sélectionnés
- Disponibilité de la technique
- Compétence de l'opérateur

# Nouvelle Classification TNM 2009

## TNM

- Pierre Denoix en 1946
- AJC ( American Joint Comitee ) en 1973
- 6ème édition actuellement en vigueur
- 7ème édition prévue en 2009

Nouvelle classification (pré-annonce): Sculier JP. Rev Mal Respir 2008, 25 (8), 3S40-3S47

# Pourquoi changer?

- Une série chirurgicale ancienne
- Unicentrique (Anderson, Houston, Texas)
- Ne prenant pas en compte la thérapeutique moderne ( traitements multimodaux)
- Ne prenant pas en compte l'imagerie moderne ( TDM, TEP)
- Absense de validation dans des séries internationales et indépendantes

# Pourquoi changer?

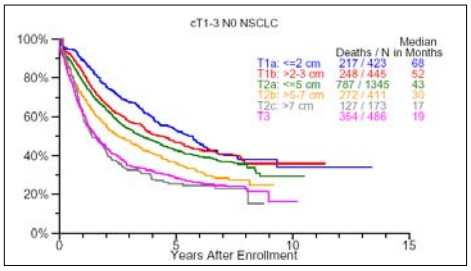
| | |
|---|---|
| I | T1N0M0 |
| | T2N0M0 |
| II | T1N1M0 |
| | T2N1M0 |
| | T3N0M0 |
| IIIA | T3N1M0<br>T1N2M0<br>T2N2M0<br>T3N2M0 |
| IIIB | T4N0M0<br>T4N1M0<br>T4N2M0<br>T1N3M0<br>T2N3M0 |

RXttt+chimio

# IASLC staging project

- International association for the study of lung cancer
- Différents groupes de travail:
  - Descripteur T
  - Descripteur N
  - Descripteur M
  - Facteurs pronostics
  - Validation et Méthodologie

# Descripteur T




- La taille de la tumeur change le pronostic
- T1→T1a ou T1b
- T2→T2a ou T2b
- T2 >7cm→ T3
- T4 par nodule satellite dans le même lobe→ T3
- M1 par nodule dans le même poumon→ T4
- Epanchement pleural ou péricardique→ M1

## Descripteur N

- Pas de changement!

## Descripteur M

- Epanchement pleural de plus mauvais pronostic que les autres T4→ M1a
- M :
  - M1
    - M1a: plèvre ou nodule sur l'autre poumon
    - M1b: métastases à distance

# Classification TNM 2009

| | |
|---|---|
| **T1**<br>. Jusqu'à 3 cm<br>. + de 2 cm carène | **T2**<br>. > 3 cm > 7 cm<br>. + de 2 cm carène<br>. Atteinte plèvre viscérale |
| **T3**<br>. – 2 cm de la carène<br>. Paroi, diaphragme | **T4** . 2 nodules, 2 lobes<br>. Vaisseaux, trachée<br>. Epanchement pleural **M1**<br>. 2 nodules dans le lobe |

# Classification TNM 2009

| Descriptor T/M (6th edition) | T/M proposed change | N0 | N1 | N2 | N3 |
|---|---|---|---|---|---|
| T1 (≤ 2cm) | T1a | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T1 (>2 - 3cm) | T1b | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (>3 - 5 cm) | T2a | IB | **IIA** | IIIA | IIIB |
| T2 (>5 – 7cm) | T2b | **IIA** | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 (≥ 7 cm) | T3 | **IIB** | **IIIA** | IIIA | IIIB |
| T3 by invasion | | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4 (nodule same lobe) | | **IIB** | **IIIA** | IIIA | IIIB |
| T4 by extension | T4 | **IIIA** | **IIIA** | IIIB | IIIB |
| M1 (ipsilateral pulmonary nodule) | | **IIIA** | **IIIA** | **IIIB** | **IIIB** |
| T4 (pleural involvement) | M1a | **IV** | **IV** | **IV** | **IV** |
| M1 (contralateral pulmonary nodule) | | IV | IV | IV | IV |
| M1 (distant metastasis) | M1b | IV | IV | IV | IV |

# Facteurs Pronostiques IASLC

| Variable | NSCLC | SCLC |
|---|---|---|
| *Clinical Extent of Disease* | + + + + | + + + + |
| *Performance status* | + + + ( ≥ IIB only) | + + + |
| *Age* | ++ ( ≥ IIIB only) | + + |
| *Male gender* | + | ++ |
| *Squamous cell type* | + (IIIA only) | N/A |
| *PET $SUV_{max}$* | + | N/A |
| *Calcium* | + * | - |
| *Albumin* | + * | + |
| *Sodium* | +§* | +§ |
| *White blood cells* | + * | - |
| *Haemoglobin* | +§ * | - |

# ECOG/WHO/Zubrod score

- The ECOG score (published by Oken *et al* in 1982), also called the WHO or Zubrod score (after C. Gordon Zubrod), runs from 0 to 5, with 0 denoting perfect health and 5 death:[2]

- 0 - Asymptomatic (Fully active, able to carry on all predisease activities without restriction)
- 1 - Symptomatic but completely ambulatory (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. For example, light housework, office work)
- 2 - Symptomatic, <50% in bed during the day (Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours)
- 3 - Symptomatic, >50% in bed, but not bedbound (Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours)
- 4 - Bedbound (Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair)
- 5 - Death

# Adjuvante vs néo-adjuvante en 2008

## Pourquoi la chimiothérapie adjuvante est un standard?

- Ib→IIIa
- Chimiothérapie adjuvante = « le standard »
  - 20 essais depuis 1986
  - 10000 patients
- En 1995, une première méta-analyse conclut à une diminution de 5% de la mortalité à 5ans (HR: 0.87, P=0.08).

VOLUME 26 · NUMBER 21 · JULY 20 2008

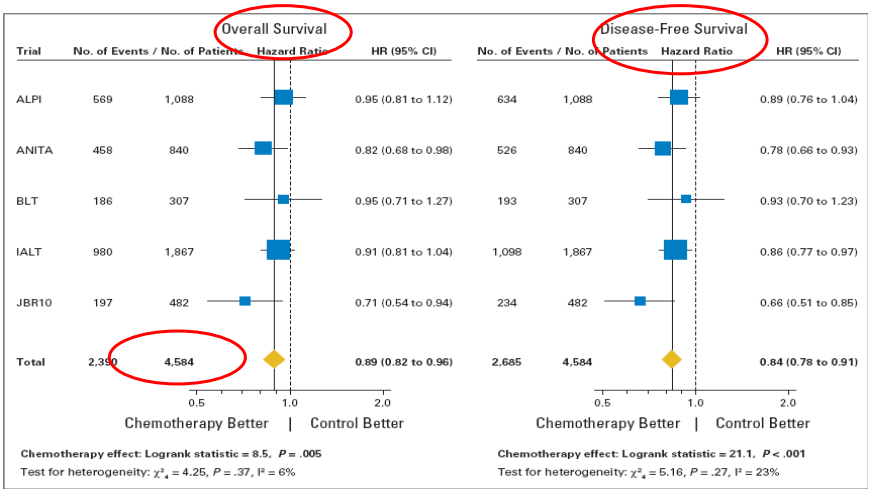
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

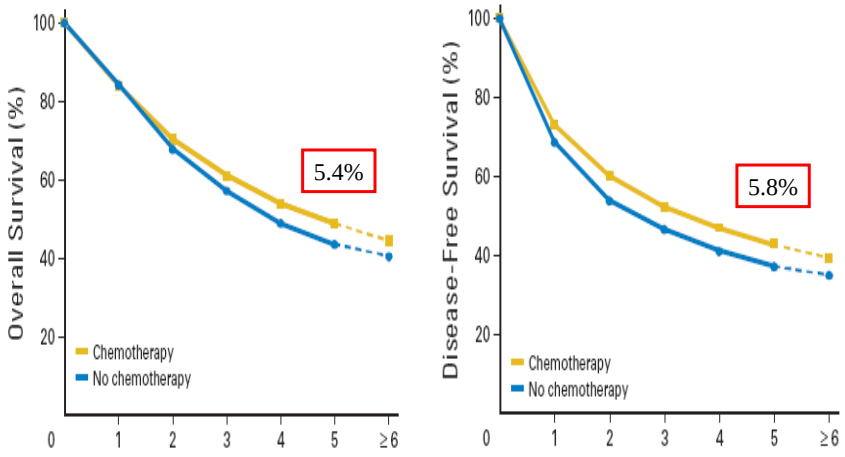
## Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group

*Jean-Pierre Pignon, Hélène Tribodet, Giorgio V. Scagliotti, Jean-Yves Douillard, Frances A. Shepherd, Richard J. Stephens, Ariane Dunant, Valter Torri, Rafael Rosell, Lesley Seymour, Stephen G. Spiro, Estelle Rolland, Roldano Fossati, Delphine Aubert, Keyue Ding, David. Waller, and Thierry Le Chevalier*

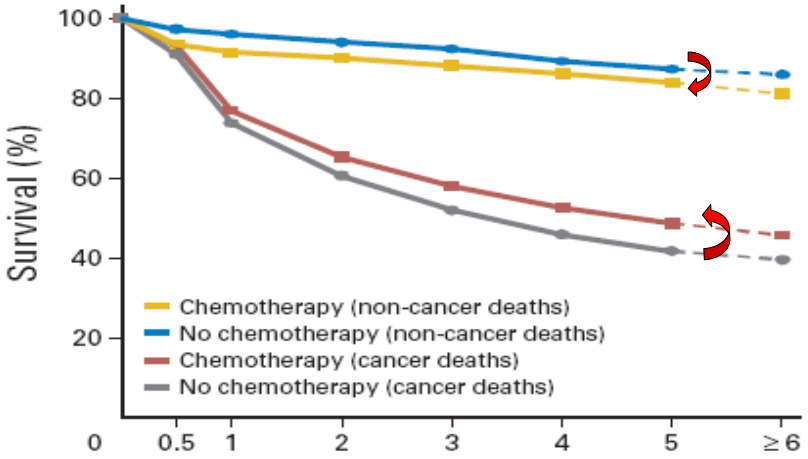
# Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE):



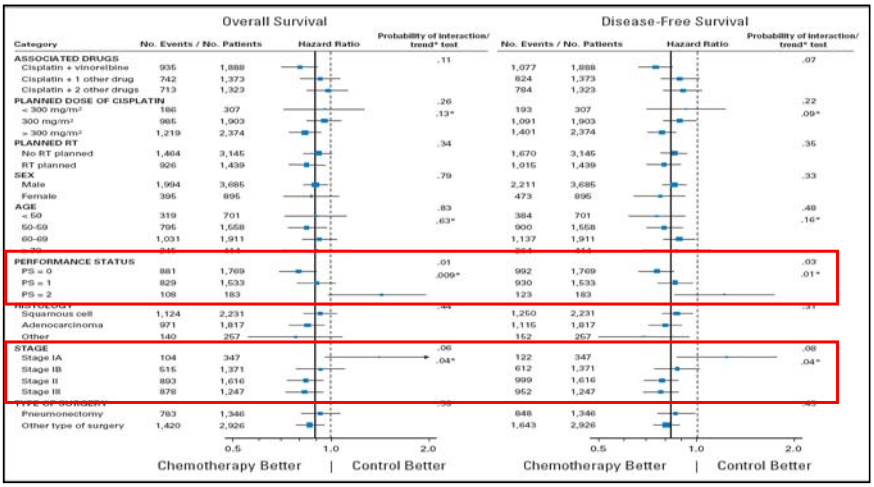
# LACE




# LACE: décès

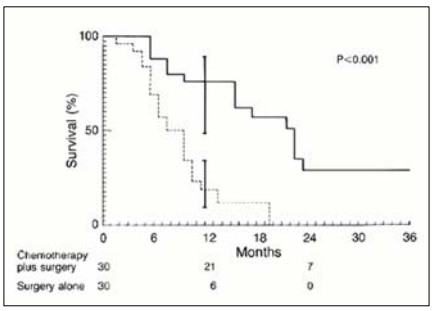


# LACE: sous-groupe




# Pourquoi la chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas le standard?

- 12 essais randomisés
- 1300 patients
- 8 essais stoppés prématurément
- 1 essai ( n=60, stade III, méthodologie)




**Rosell R et al. N Engl J Med 1994;330:153-158**

# Pourtant, la chimiothérapie néo-adjuvante…

- Permet le contrôle pré-op des micro-métastases.
- Permet l'évaluation de la chimio-sensibilité.
- D'un point de vue théorique: transformation de tumeurs non chirurgicales en tumeurs chirurgicales?

**Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review**

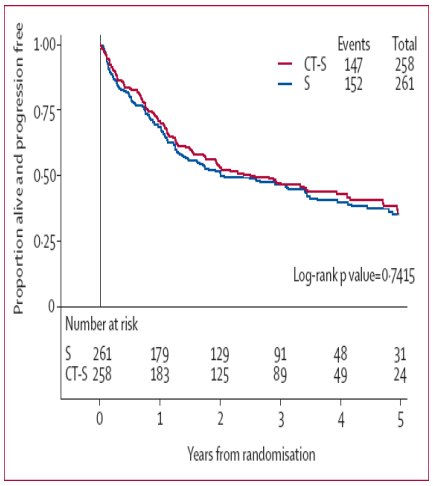
*David Gilligan, Marianne Nicolson, Ian Smith, Harry Groen, Otilia Dalesio, Peter Goldstraw, Matthew Hatton, Penelope Hopwood, Christian Manegold, Franz Schramel, Hans Smit, Jan van Meerbeeck, Matthew Nankivell, Mahesh Parmar, Cheryl Pugh, Richard Stephens, on behalf of the trial collaborators*

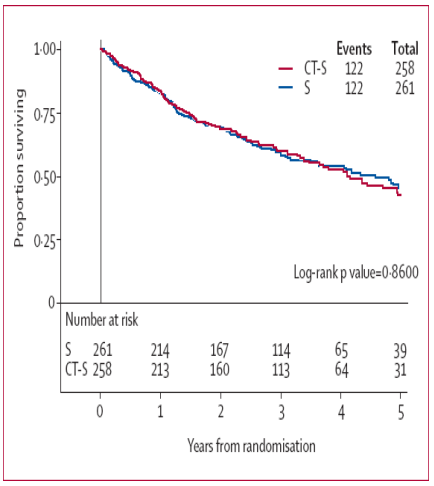
- International, RCT
- 519 patients avec NSCLC opérable
- 261→S
- 258→CT+S

Lancet, 2007;369:1929-1937

## Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review

David Gilligan, Marianne Nicolson, Ian Smith, Harry Groen, Otilia Dalesio, Peter Goldstraw, Matthew Hatton, Penelope Hopwood, Christian Manegold, Franz Schramel, Hans Smit, Jan van Meerbeeck, Matthew Nankivell, Mahesh Parmar, Cheryl Pugh, Richard Stephens, on behalf of the trial collaborators



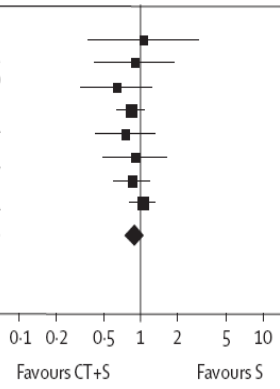




## Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review

David Gilligan, Marianne Nicolson, Ian Smith, Harry Groen, Otilia Dalesio, Peter Goldstraw, Matthew Hatton, Penelope Hopwood, Christian Manegold, Franz Schramel, Hans Smit, Jan van Meerbeeck, Matthew Nankivell, Mahesh Parmar, Cheryl Pugh, Richard Stephens, on behalf of the trial collaborators

| Trial | Number of patients CT+S | Number of patients S | HR (95% CI) |
|---|---|---|---|
| Dautzenburg 1990[13] | 13 | 13 | 1·03 (0·37–2·93) |
| Roth 1994[14] | 28 | 32 | 0·89 (0·42–1·88) |
| Rosell 1994[15] | 30 | 30 | 0·63 (0·32–1·24) |
| Depierre 2002[16] | 179 | 176 | 0·83 (0·64–1·07) |
| JCOG9209 2003[17] | 31 | 31 | 0·75 (0·43–1·30) |
| Sorensen 2005[18] | 44 | 46 | 0·89 (0·49–1·63) |
| SWOG9900 2005[19] | 168 | 167 | 0·84 (0·60–1·18) |
| Current trial — MRC LU22 | 258 | 261 | 1·02 (0·80–1·31) |
| **Total** | **751** | **756** | **0·88 (0·76–1·01)** |

Test for heterogeneity $\chi^2$=3·04, df=7 (P=0·88), $I^2$=0%
Test for overall effect Z=1·78 (P=0·07)



## Chimiothérapie pour NSCLC en 2008

- Une chimiothérapie avec sel de platine permet d'améliorer la survie des patients avec NSCLC opérables.
- L'évidence est plus marquée pour la chimiothérapie adjuvante que néo-adjuvante. La chimiothérapie néo-adjuvante semble toutefois prometteuse.
- Les stades II et III en bénéficient le plus.
- L'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante devrait se faire dans le cadre d'un essai clinique si possible.

## Le traitement biologique du cancer du poumon en 2008

- Deux grandes avancées
  - Inhibiteurs de la voie du « epidermal growth factor » (EGF): Erbitux et Tarceva
  - Inhibiteurs de la voie du « vascular endothelial growth factor » (VEGF): Avastin

# EGF

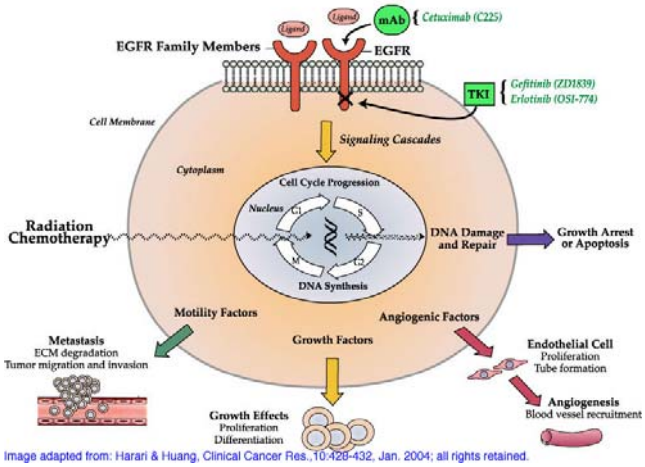


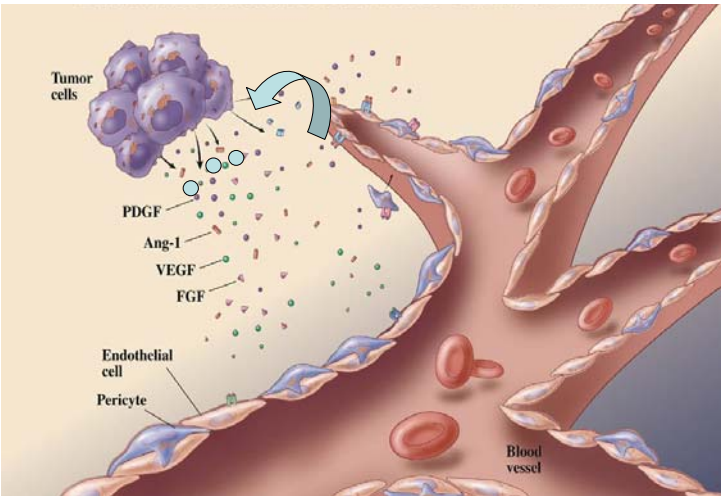

Image adapted from: Harari & Huang, Clinical Cancer Res., 10:428-432, Jan. 2004; all rights retained.

# VEGF- J. Faulkman

« Tumors are unable to grow beyond a certain size unless they have a dedicated blood supply. Successful tumors secrete an unknown substance that encourages new blood vessel growth ».

nejm 1971

# Principes de l'angiogénèse




# Avastin® en 1ère ligne

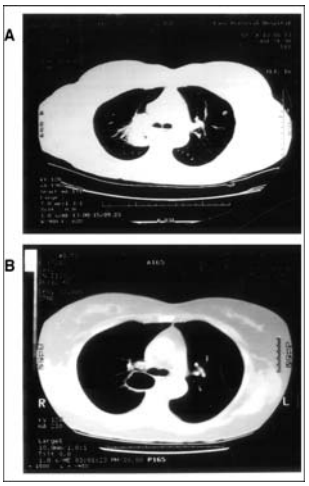
VOLUME 22 · NUMBER 11 · JUNE 1 2004
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ORIGINAL REPORT

Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

*David H. Johnson, Louis Fehrenbacher, William F. Novotny, Roy S. Herbst, John J. Nemunaitis, David M. Jablons, Corey J. Langer, Russell F. DeVore III, Jacques Gaudreault, Lisa A. Damico, Eric Holmgren, and Fairooz Kabbinavar*

# Avastin en 1ère ligne

6 patients / 99: hémorragie grade 4-5
4 décès d'hémoptysie abondante




# Avastin® en 1ère ligne: étude E 4599

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

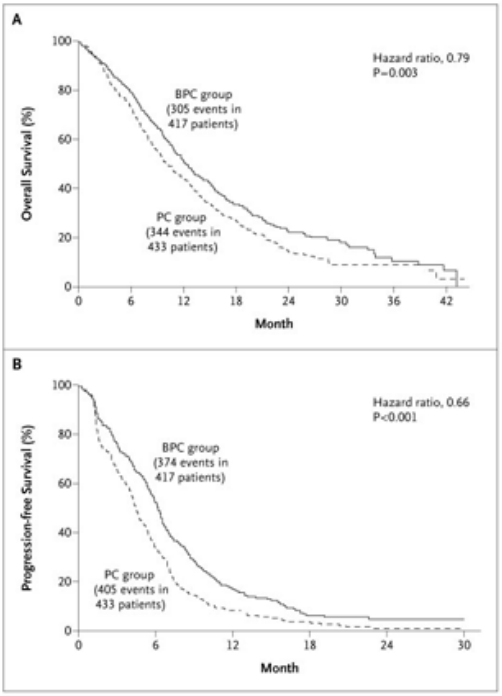
Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer

Alan Sandler, M.D., Robert Gray, Ph.D., Michael C. Perry, M.D., Julie Brahmer, M.D., Joan H. Schiller, M.D., Afshin Dowlati, M.D., Rogerio Lilenbaum, M.D., and David H. Johnson, M.D.

N ENGL J MED 355;24 WWW.NEJM.ORG DECEMBER 14, 2006

# Avastin® en 1ère ligne: étude E 4599

- Phase 3, randomisée, entre 2001 et 2004
- 878 CBNPC stade IIIB ou IV
- Bras de référence:
- Carboplatine AUC 6
- Taxol 200 mg / m²
- Exclusion: carcinomes épidermoïdes, antécédent d'hémoptysie




**Survie globale :**
**Chimio + Avastin: 12,3 mois**
**Chimio: 10,3 mois**
**p = 0,003**

**Taux de réponse :**
**Chimio + Avastin: 35%**
**Chimio: 15%**
**P < 0,001**

**Temps jusqu'à progression :**
**Chimio + Avastin: 6,2 mois**
**Chimio: 4,5 mois**
**p < 0,001**

# Avastin effets secondaires

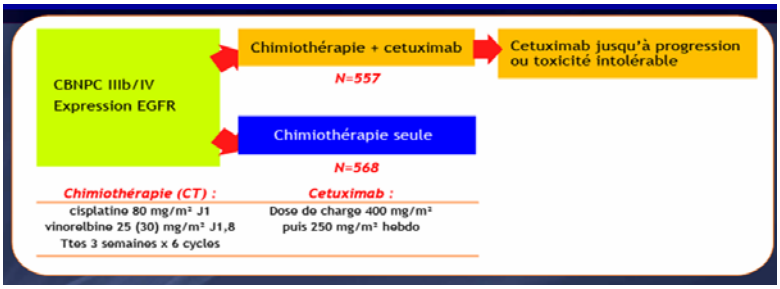
| E 4599 : toxicité | PCB (N= 427) | PC (N= 440) |
|---|---|---|
| Neutropénie G 4 (%) | 25.5%* | 16,8% |
| Neutropénie fébrile | 5.2% | 2% |
| Thrombose/embolie G 3-4 (%) | 3,8% | 3% |
| Hypertension G 3-4(%) | 7%* | 0,7% |
| Hémorragie G 3-5 (%) | 4,4%* | 0,7% |
| Décès liés au traitement ** | 15 (3,5%)* | 2 (0,5%) |

*p<0,05

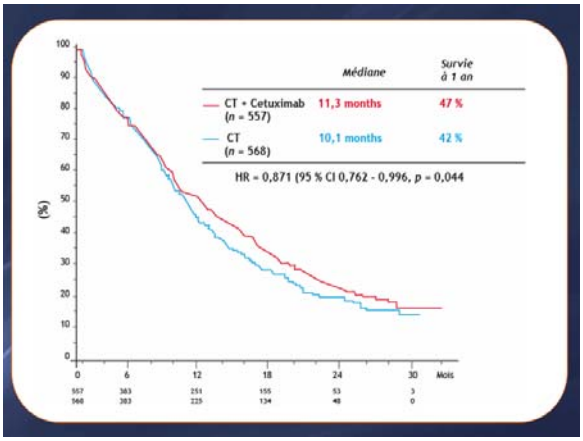
** dont 7 décès par hémorragie (5 hémoptysies, 2 hémorragies digestives) dans le bras PCB

# Carcinomes épidermoïdes : étude FLEX

**Phase III**
**1125 patients, randomisés**
**Objectif principal: survie globale**



# Etude FLEX




# Erbitux: effets secondaires

| Grade 3/4 | CT + Erbitux (n=548) % | CT (n=562) % |
|---|---|---|
| Any event | 91 | 86 |
| Neutropenia | 53 | 51 |
| Febrile neutropenia | 22 | 15 |
| Anemia | 14 | 17 |
| Acne-like rash (only grade 3)* | 10 | 0.2 |
| Diarrhea | 5 | 2 |
| Infusion-related reactions | 4 | <1 |
| Treatment-related deaths | 3 | 2 |

# Toxicité cutanée

**Rash**
Any grade (1-3)
N=290 (56%)

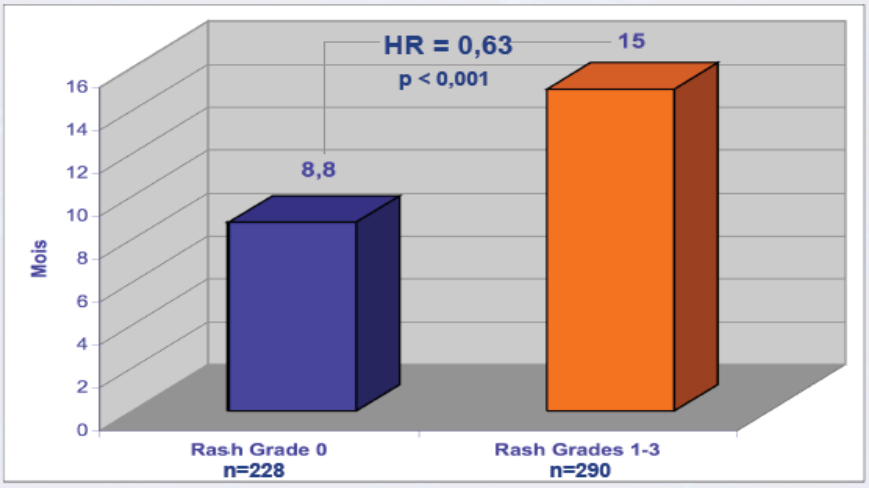
**VS**

**No rash**
Grade 0
N=228 (44%)

**518 (out of 557) patients were included in analysis**

| Early acne-like rash | Patients | |
|---|---|---|
| Grade 0 | 228 | 44% |
| Grade 1-2 | 262 | 50% |
| Grade 3 | 28 | 6% |
| Grade 4 | 0 | - |

## Médiane de survie globale en fonction du rash cutané



# Ce que nous savons …en 2008

- Staging « médical » du médiastin aussi bon que staging par MES et première intention pour certains centres
- TNM 2009: il faudra s'y habituer et la respecter
- Chimiothérapie adjuvante est le standard
- Chimiothérapie néoadjuvante n'est pas le standard (inclure dans un essai clinique).
- Arrivée en clinique des thérapies « ciblées »