

Quoi de neuf en onco pneumo

Dr Jean QUIEFFIN

GHH

06/12/2018

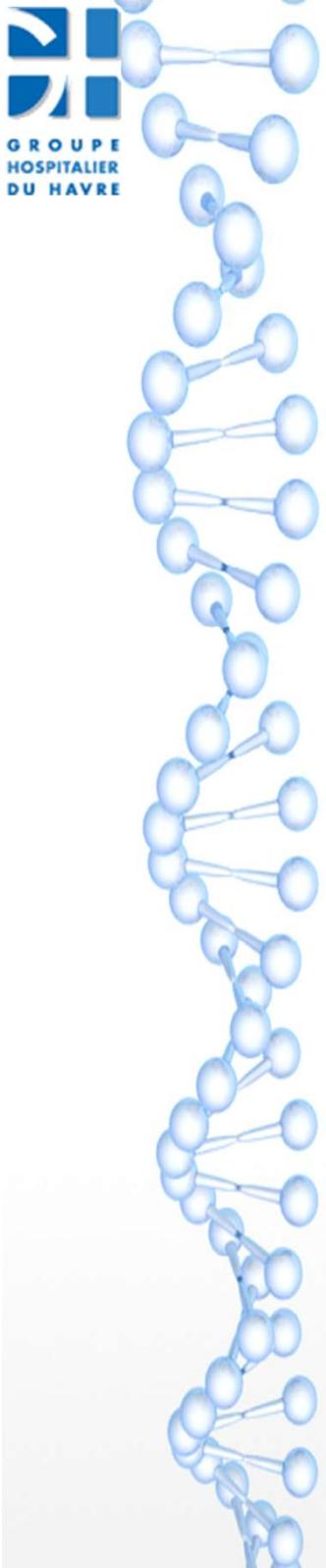
epidemiologie

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	164,690	19%			Breast	266,120	30%
Lung & bronchus	121,680	14%			Lung & bronchus	112,350	13%
Colon & rectum	75,610	9%			Colon & rectum	64,640	7%
Urinary bladder	62,380	7%			Uterine corpus	63,230	7%
Melanoma of the skin	55,150	6%			Thyroid	40,900	5%
Kidney & renal pelvis	42,680	5%			Melanoma of the skin	36,120	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,730	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,950	4%
Oral cavity & pharynx	37,160	4%			Pancreas	26,240	3%
Leukemia	35,030	4%			Leukemia	25,270	3%
Liver & intrahepatic bile duct	30,610	4%			Kidney & renal pelvis	22,660	3%
All Sites	856,370	100%			All Sites	878,980	100%

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	83,550	26%			Lung & bronchus	70,500	25%
Prostate	29,430	9%			Breast	40,920	14%
Colon & rectum	27,390	8%			Colon & rectum	23,240	8%
Pancreas	23,020	7%			Pancreas	21,310	7%
Liver & intrahepatic bile duct	20,540	6%			Ovary	14,070	5%
Leukemia	14,270	4%			Uterine corpus	11,350	4%
Esophagus	12,850	4%			Leukemia	10,100	4%
Urinary bladder	12,520	4%			Liver & intrahepatic bile duct	9,660	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,400	3%
Kidney & renal pelvis	10,010	3%			Brain & other nervous system	7,340	3%
All Sites	323,630	100%			All Sites	286,010	100%

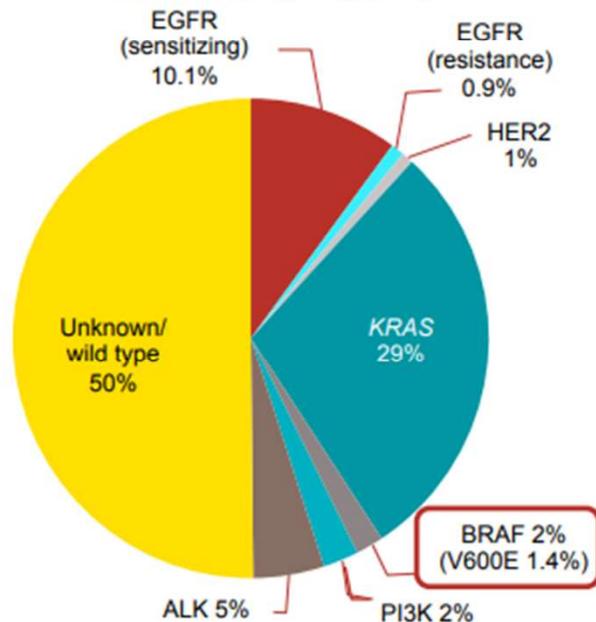


Années 2000 : recherche de mutations oncogéniques et développement de thérapies ciblées

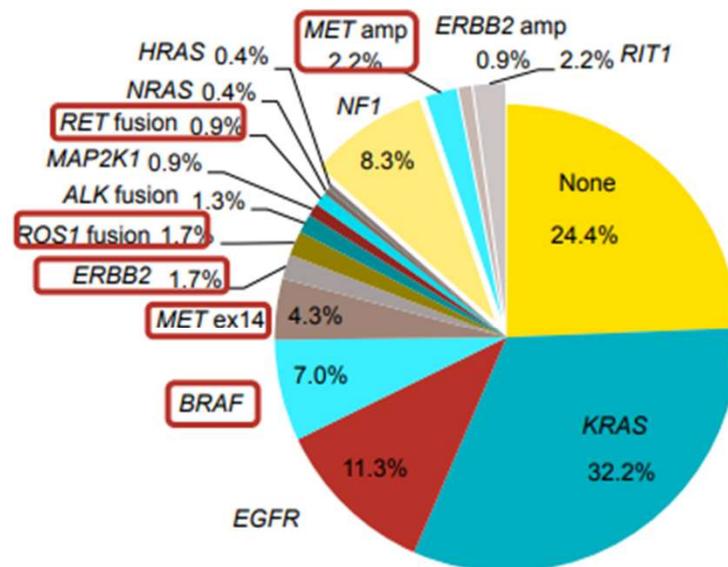
- .La tumeur cancéreuse résulte de mutations génétiques au sein des cellules, responsable de modifications de fonctionnement permettant une multiplication anarchique
- .La cellule cancéreuse devient dépendante des modifications induites (addiction oncogénique)
- .Les thérapies ciblées s'attaquent de manière spécifique à certaines de ces modifications

Out of EGFR and ALK there are many other potential driver mutations in lung adenocarcinoma

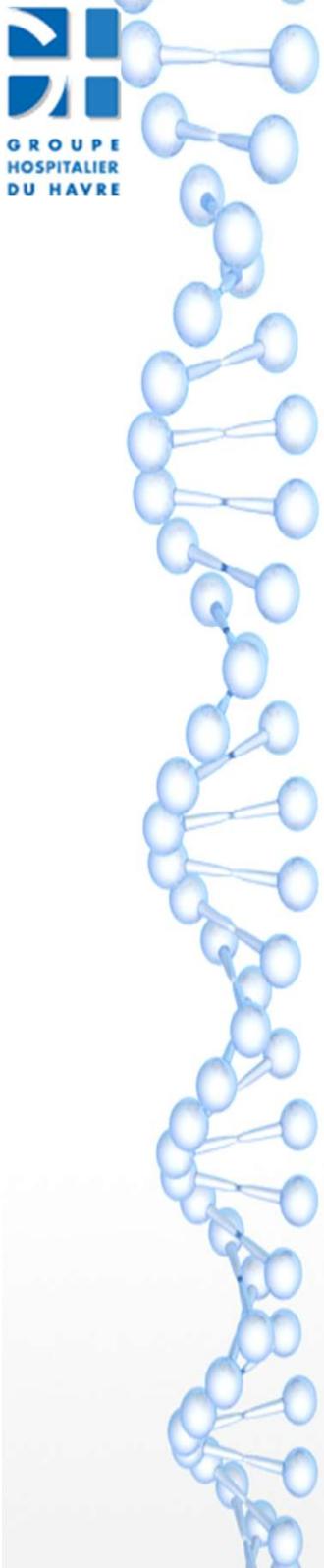
Biomarker France (IFCT)



Cancer Genome Atlas Research Network



By including amplification of MET and ERBB2, MET exon 14 splicing mutations, RIT1 mutations, and NF1 loss-of-function mutations, the driver-positive group increases to ~75% of cases



Recherche de mutations oncogéniques

- .Systématique pour tout adénocarcinome bronchique
- .En France : 28 plateformes hospitalières de génétiques moléculaires
- .Prélèvement envoyés à la plate-forme du CHU de Rouen
- .Délais d'obtention résultats : 2 à 4 semaines
- .Mutations systématiquement recherchées en première intention : EGFR, ALK, BRAF, ROS

LABORATOIRE DE GENETIQUE SOMATIQUE DES TUMEURS

Professeur Thierry FREBOURG
02.32.88.88.16

Professeur Jean-Christophe SABOURIN
secretariat.tumorotheque@chu-rouen.fr

Examen concernant

G. STAINCO Ginette

Nom JF :

Né(e) le 03/10/1931

Examen anatomopathologique

Numéro : GS 18.1552

Monsieur le Docteur QUIEFFIN

HOPITAL JACQUES MONOD
29 Av. P. Mendes France
Service de Pneumologie
76083 LE HAVRE CEDEX

Prescripteur :

Monsieur le Docteur QUIEFFIN

Duplicata(s) : Monsieur le Docteur EL HAITE Abdelaziz

Date du prélèvement : 31/08/2018

Examen reçu le 12/09/2018

GA

Recherche d'anomalies moléculaires somatiques par séquençage haut débit

- Réalisé à partir du prélèvement référencé : M18.8916, bloc n° 1.

RESULTATS :

Biologie moléculaire

- Détection d'un variant présentant un impact théranostique dans l'état actuel des connaissances :

Gène	Exon	Séquence de référence	Variation nucléotidique	Altération protéique	Ratio allélique
EGFR	21	NM_005228.3	c.2573T>G	p.(Leu858Arg)	41,08%

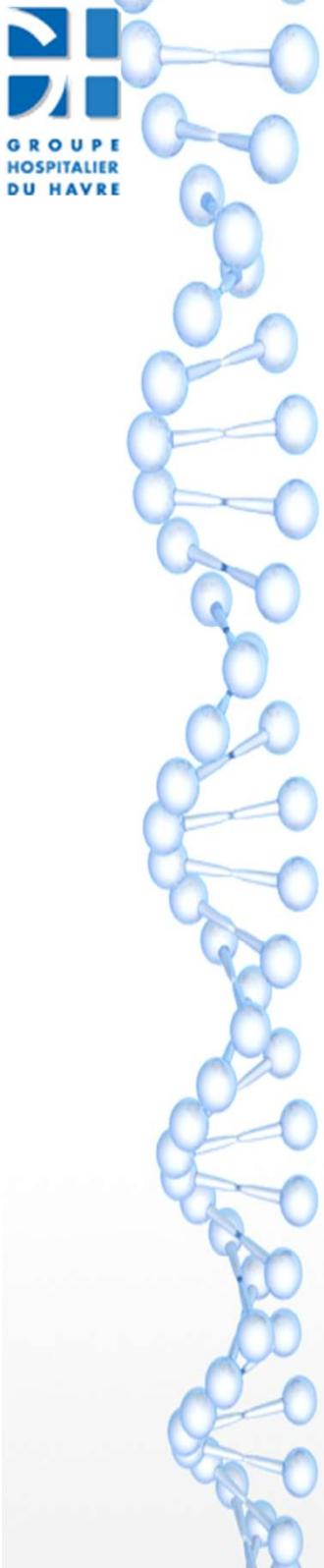
- Dans la limite de la technique utilisée, aucune mutation n'a été détectée sur les autres régions analysées.
- Résultat non interprétable pour les amplicons HIST1H3B_ex01_01 et CDKN2A_ex01a_03 en raison d'une profondeur de séquençage insuffisante

INTERPRETATION DANS L'ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES :

- Présence de la mutation L858R du gène EGFR conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR
- Dans la limite des techniques utilisées, aucune mutation n'a été détectée au niveau des gènes AKT1, ALK, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, ERBB2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, STK11.

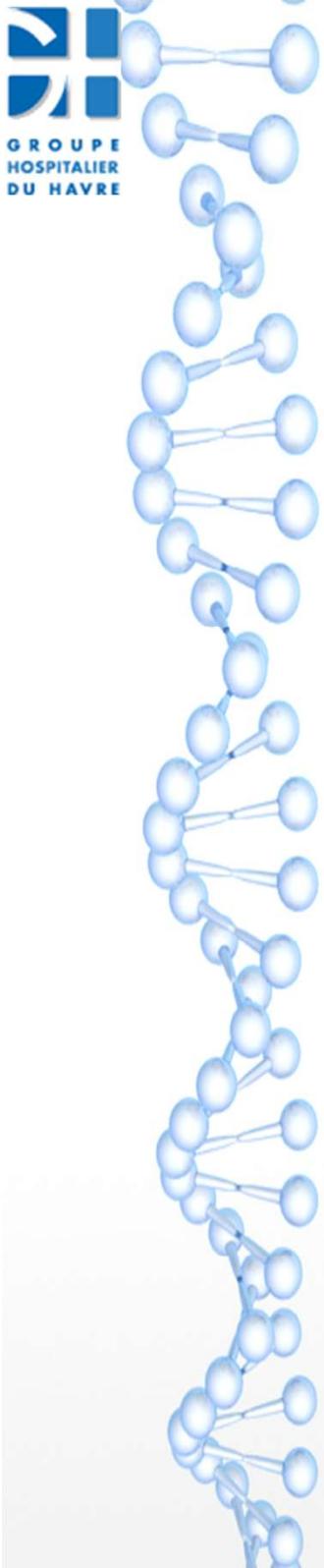
Le 04/10/2018

Pr Jean Christophe SABOURIN



Thérapie ciblées disponibles

- .EGFR : gefitinib (iressa), erlotinib (tarceva), afatinib (giotrif) osimertinib (tagrisso)
- .ALK : crizotinib (xalkori), ceretinib (zykadia), alectinib (alecenza)
- .BRAF : association dabrafenib (talinfar) et trametinib (mekinist)
- .ROS1 : crizotinib (xalkori)
- .Effets secondaires les plus fréquents : cutanés, digestifs



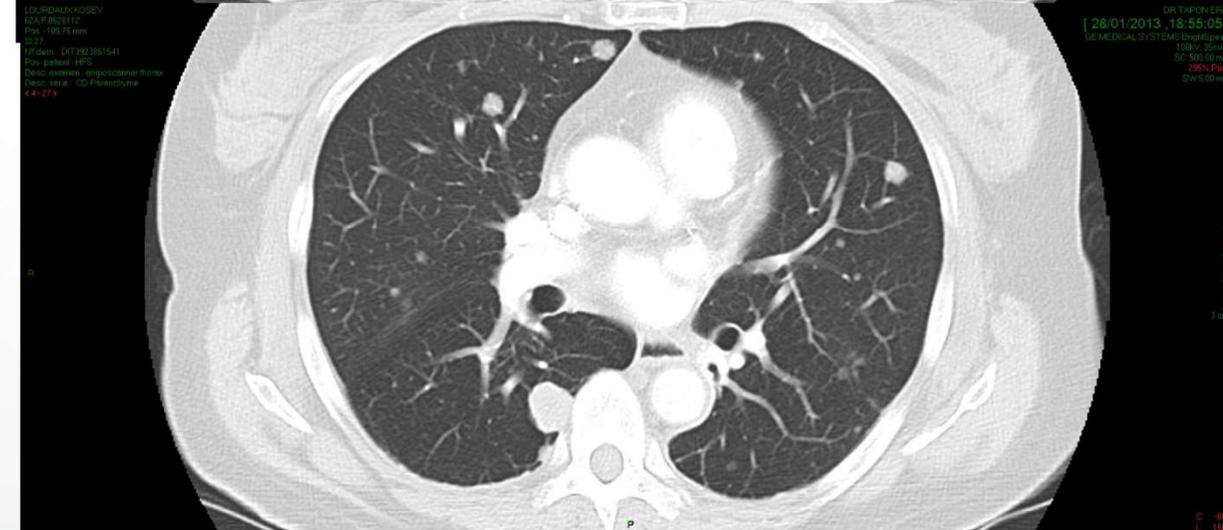
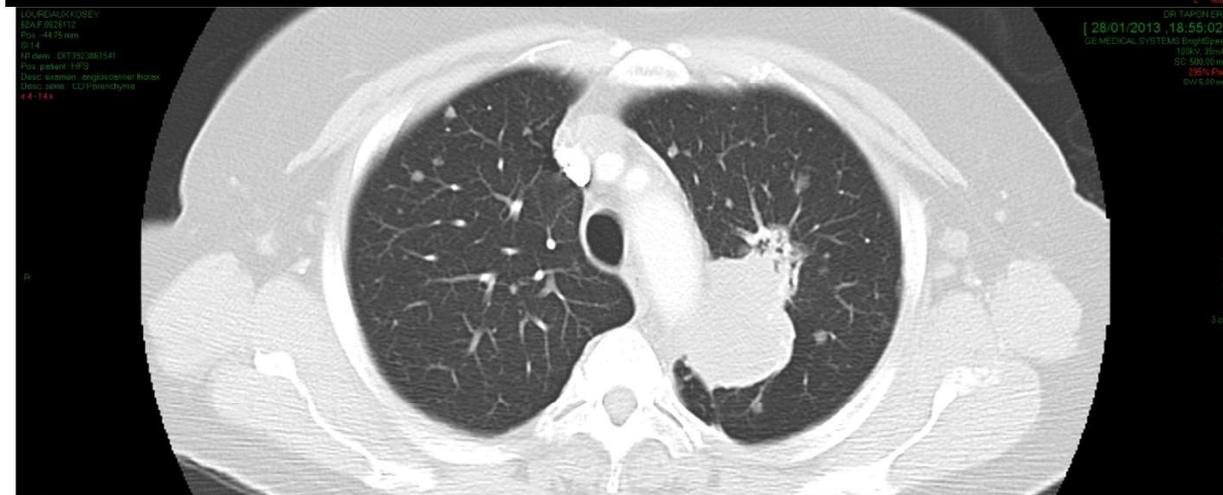
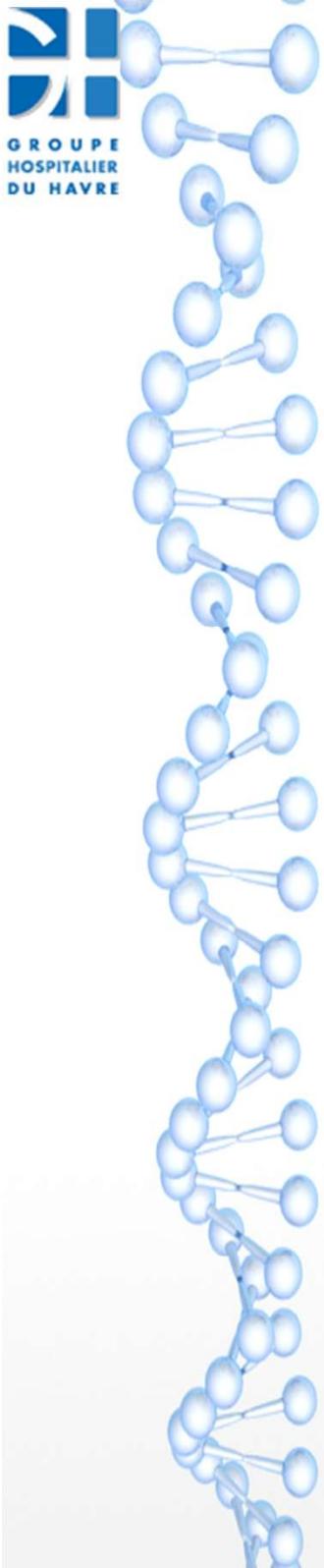
.Mme L. Kosey, 62 ans

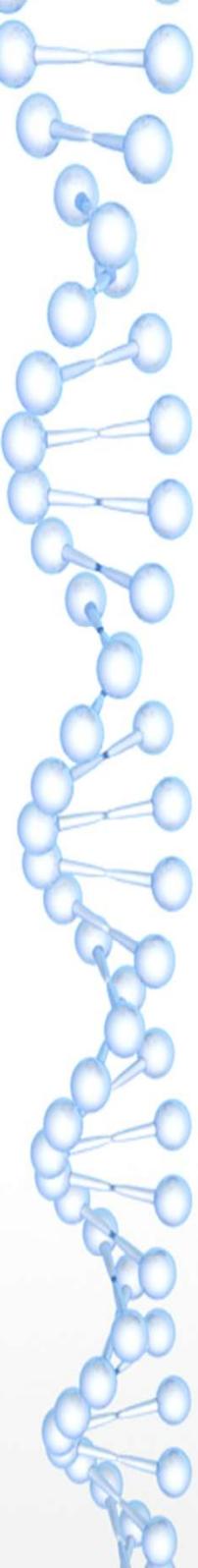
.Tabac 40 PA arrêté depuis 2 ans

.Pas d'exposition professionnelle

.Origine asiatique

.2013 : découverte fortuite opacité tumorale
LSD avec métastases pulmonaires et
osseuses



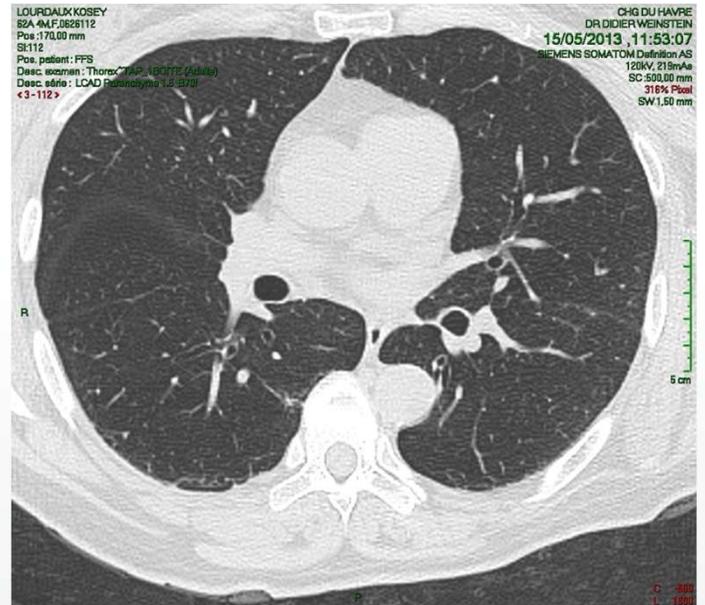
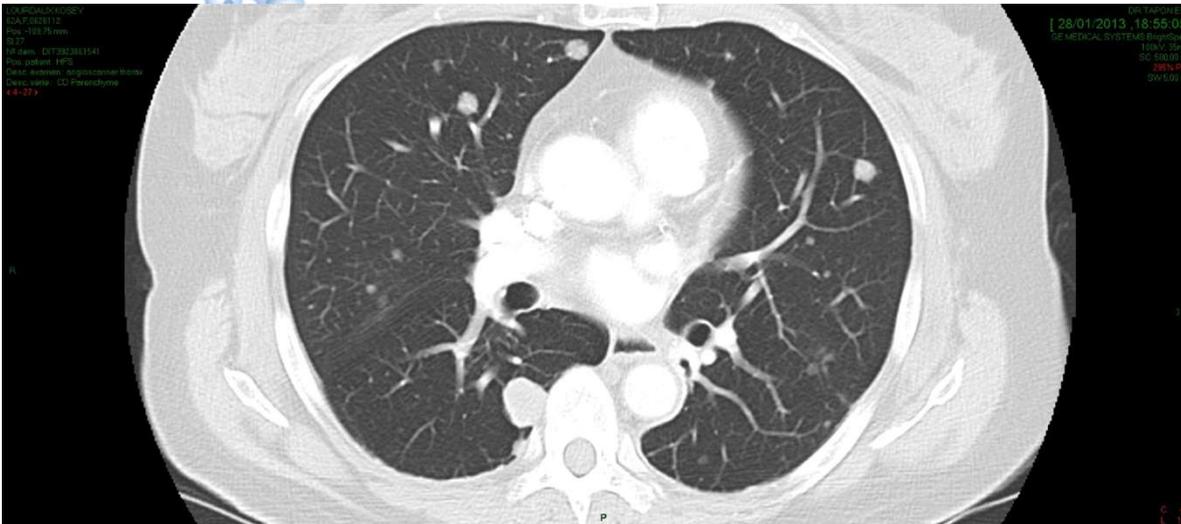
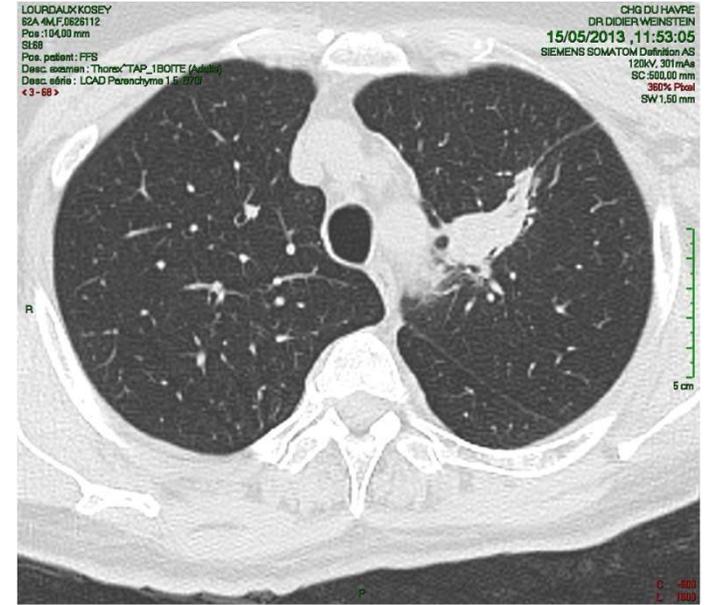
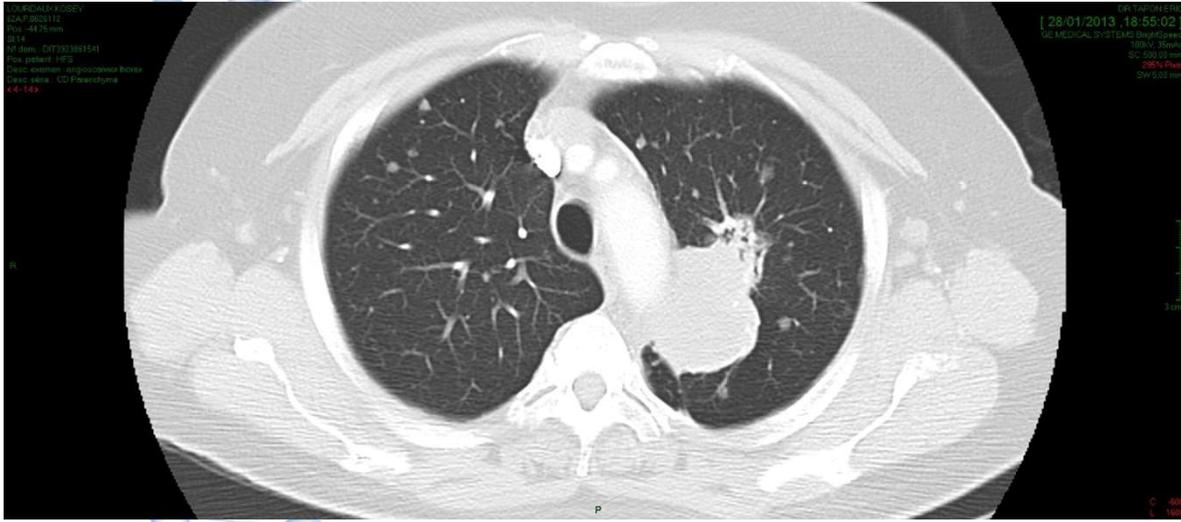
- 
- .Anapath : adenocarcinome bronchique
 - .Mutation au niveau de l'exon 21 du gène de l'EGFR
 - .03/2013 : début d'un traitement par géfitinib 250 mg/j
 - .Toxicité cutanée modérée traitée par éviction solaire et crèmes hydratantes

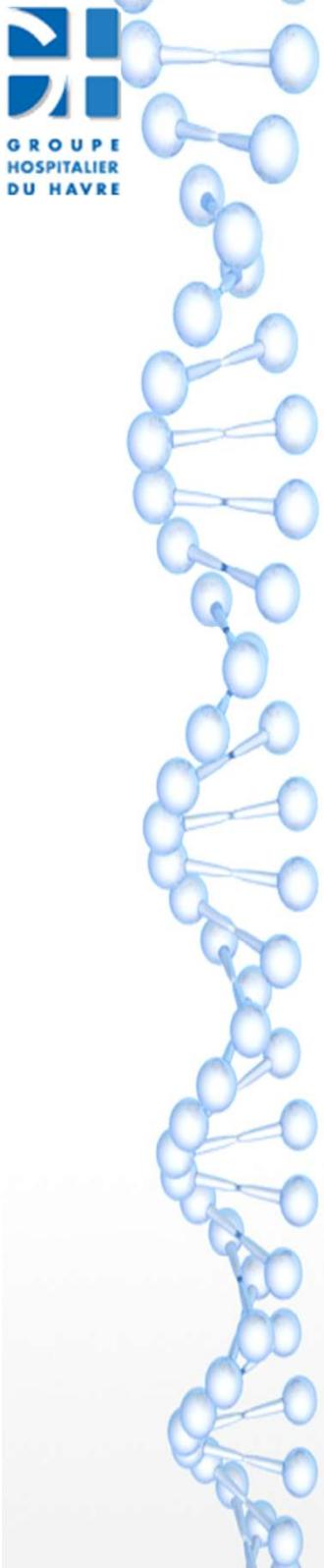


GRUPE
HOSPITALIER
DU HAVRE

.03/2013

.05/2013





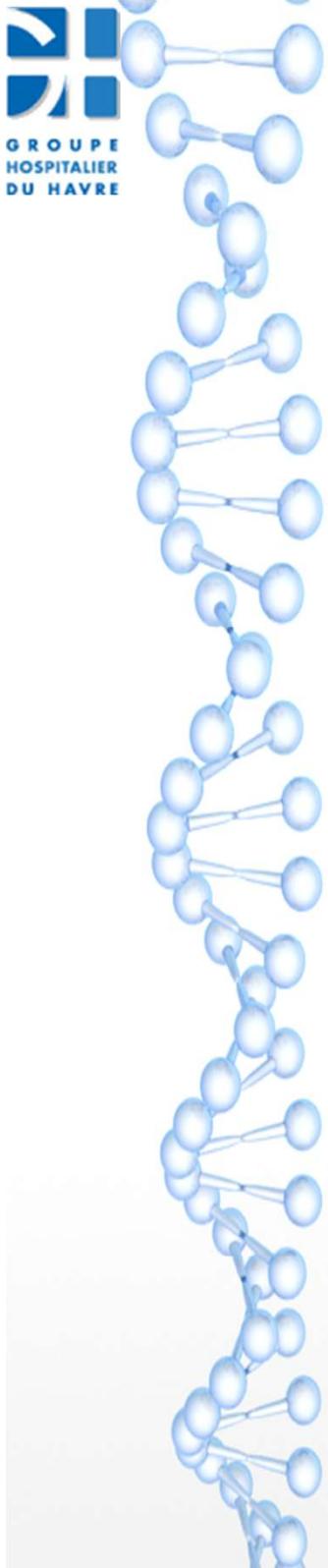
.04/2014 : évolutivité néoplasique lente au niveau pulmonaire

.Début chimiothérapie cysplatine-alimta, 4 cures, mal tolérée, réponse partielle

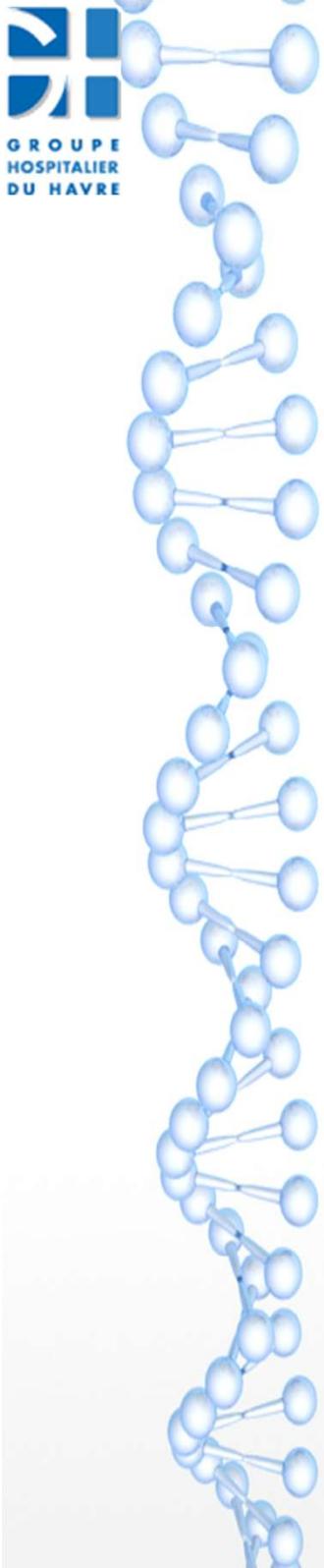
.Reprise du gefitinib

.06/2015 : nouvelle biopsie bronchique retrouvant une mutation de résistance T790M

.Début d'un traitement par osimertinib (tagrisso) permettant une nouvelle réponse



- .06/2016 : métastase cérébrale : reprise du traitement par osimertinib que la patiente avait arrêté
- .07/2018 : opérée d'un cancer du sein
- .Maladie restant à ce jour toujours contrôlée



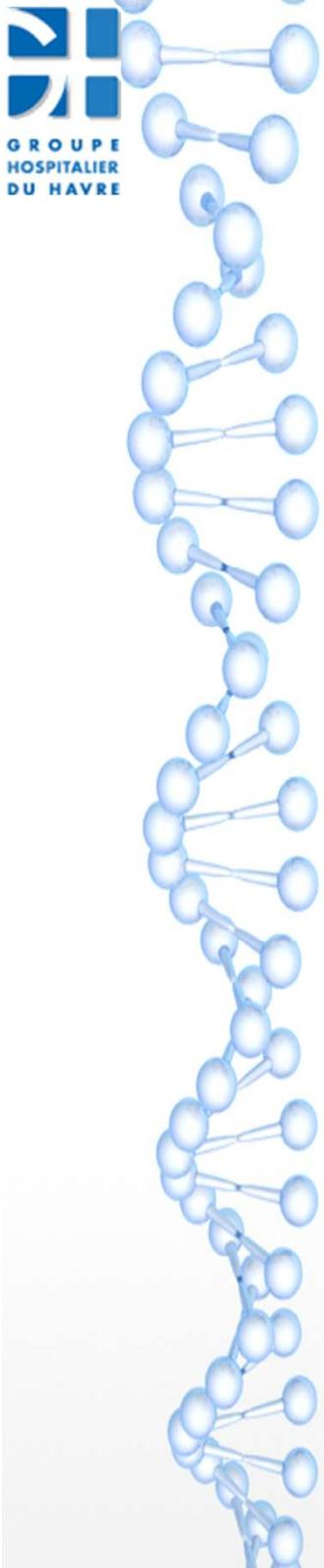
.Mme F. Yittho 58 ans

.Mars 2017 : lobectomie inf droite pour adenocarcinome + chimio adjuvante

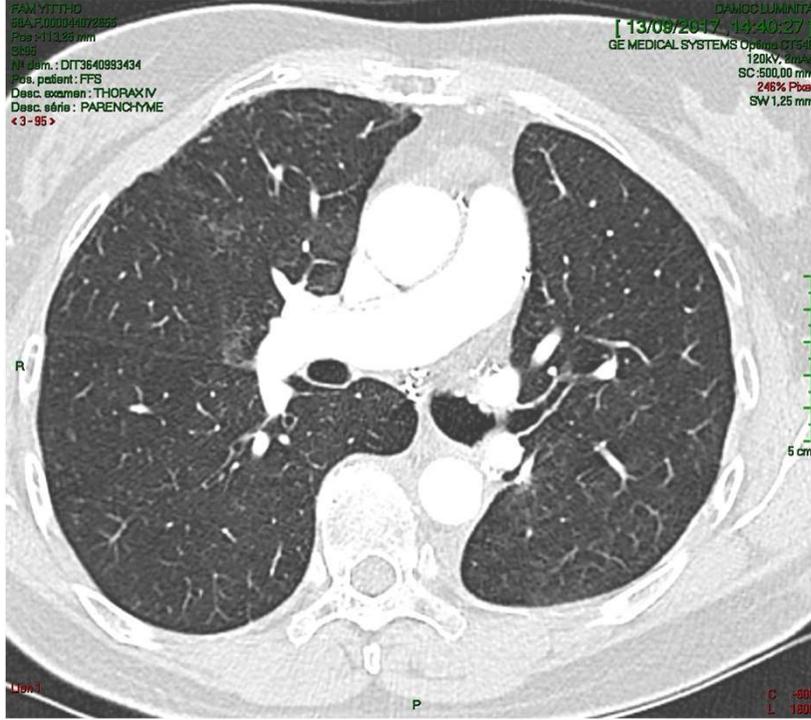
.Mars 2018 : récurrence pulmonaire bilatérale

.Anapath : réarrangement du gène ALK

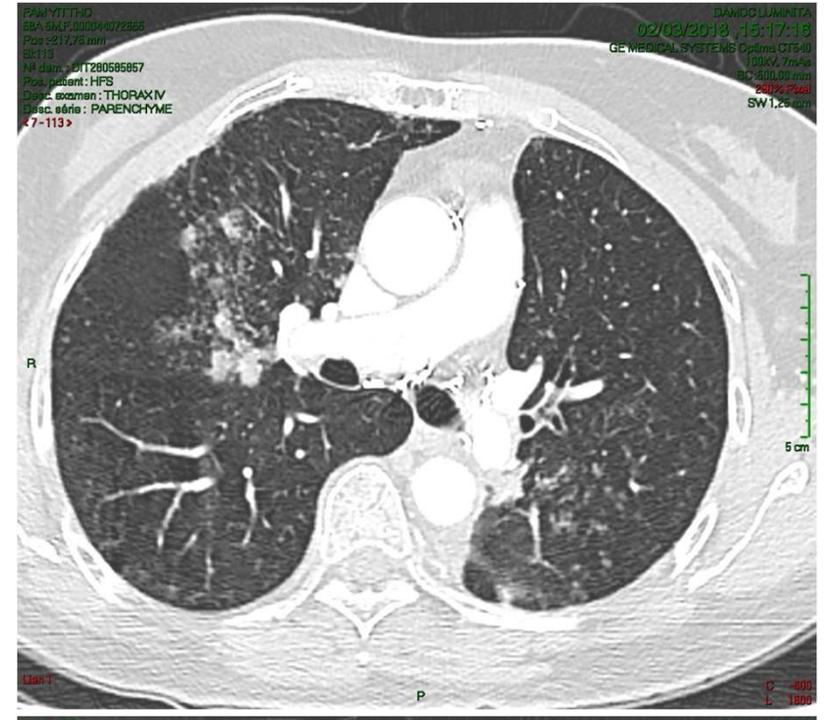
.Mise en route traitement par crizotinib

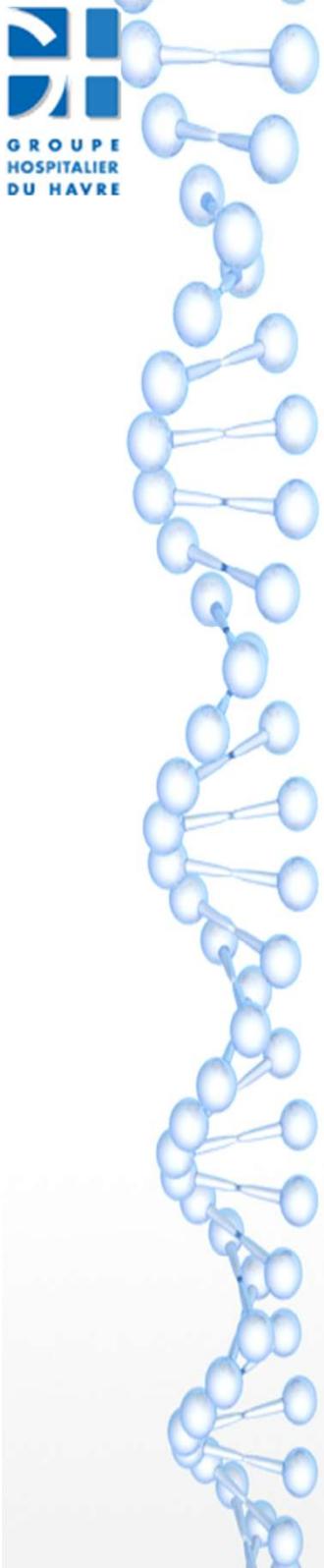


.03/2017



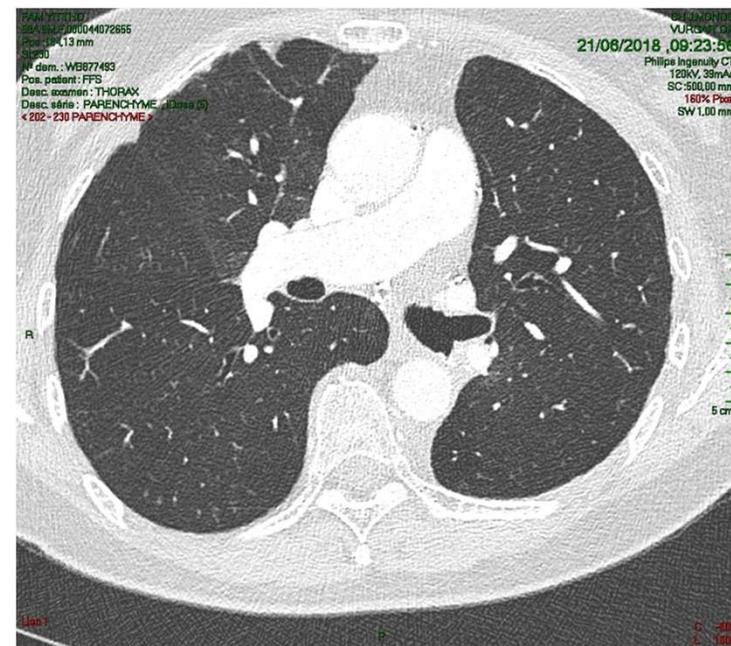
.03/2018

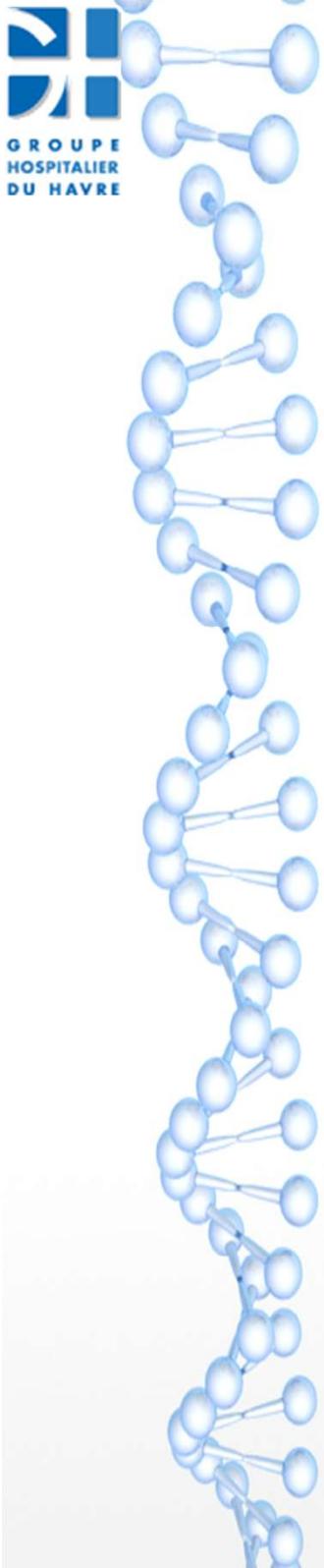




.03/2018

.06/2018

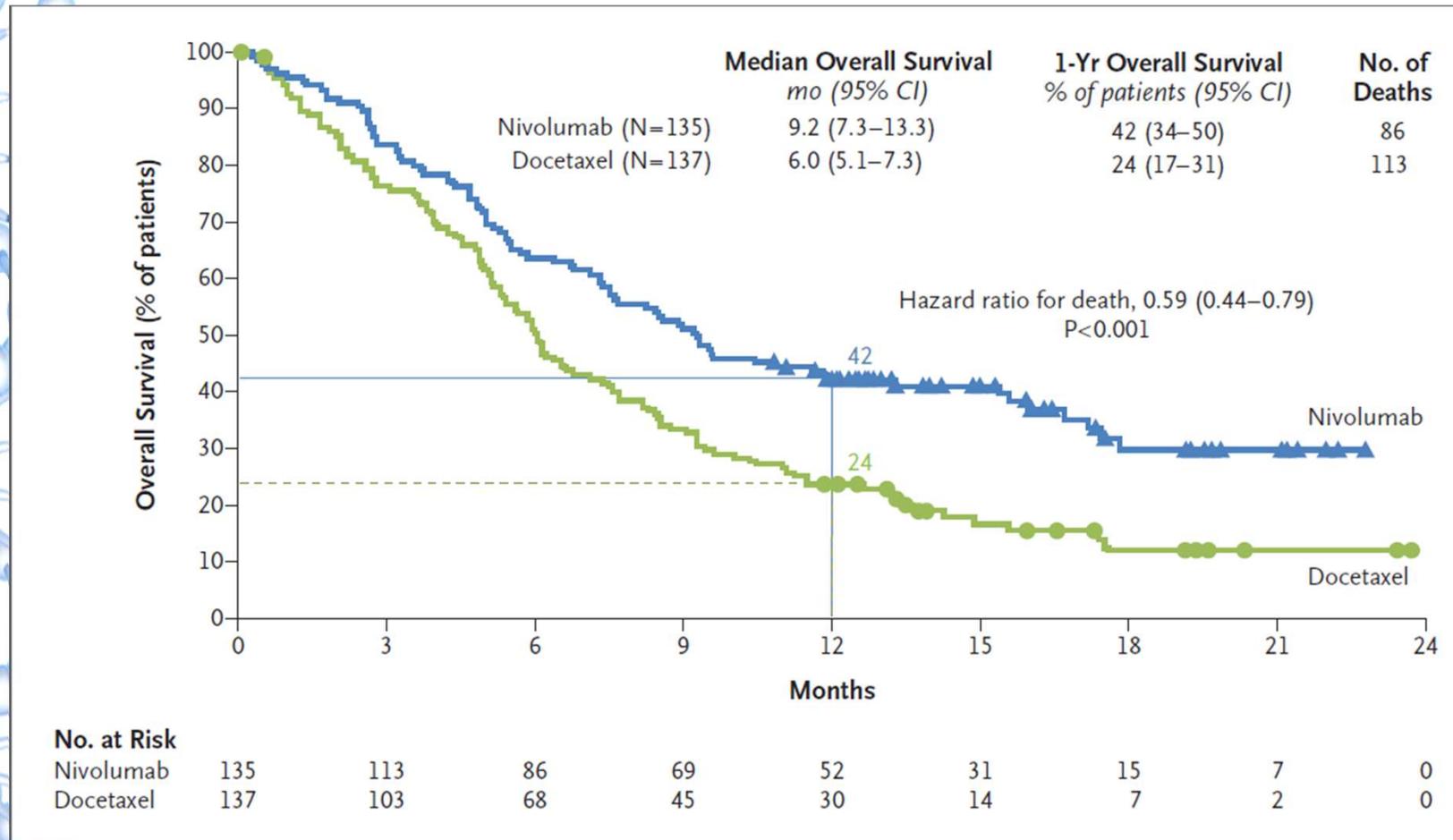




Années 2010 : immunothérapies

- .PD-1, CTLA4 : récepteurs lymphocytaires représentant les check point immunitaires essentiels dans la réponse anti tumorale
- .Limitent la durée et l'intensité de la réponse immunitaire
- .Les cellules tumorales utilisent cet fonction immunosuppressive pour éviter leur destruction
- .Immunothérapie = anticorps anti PD-1, PD-

2015 nivo vs docetaxel 2ème ligne épidermoïde



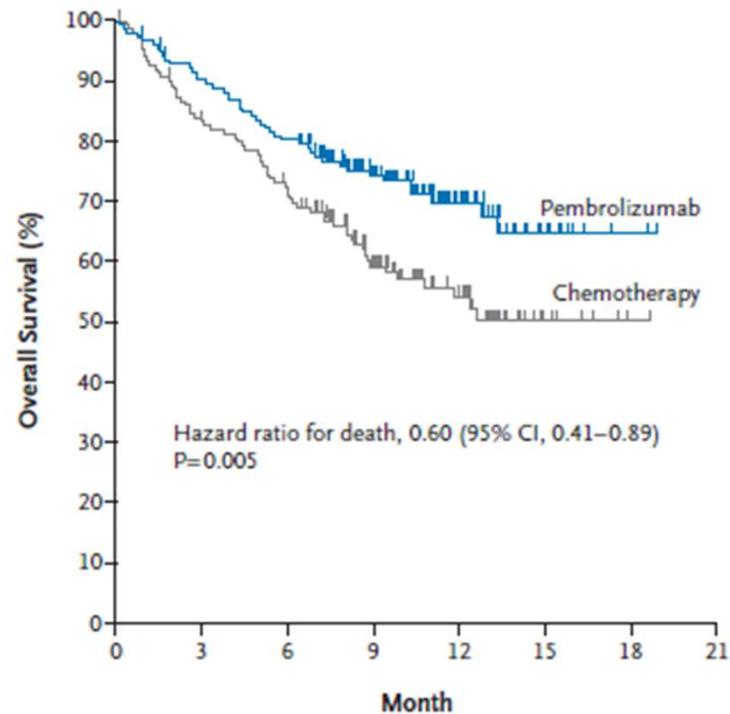
.AMM : juin 2015

2016 : 1 ère ligne CBNPC

pembrolizumab vs chimio

.CBNPC non traité

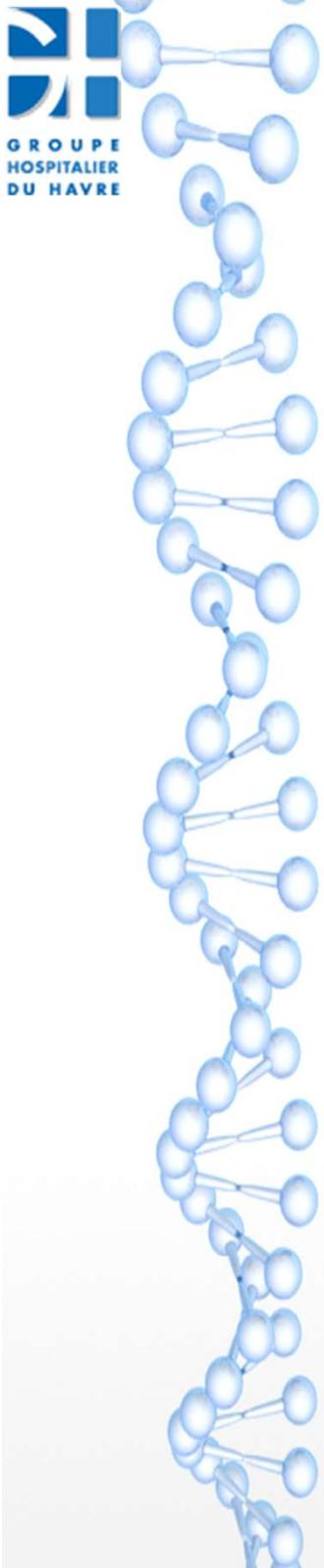
.PD-L1 sup à 50 % et pas de mutation EGFR ou translocation ALK



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy	151	123	106	64	34	7	1	0

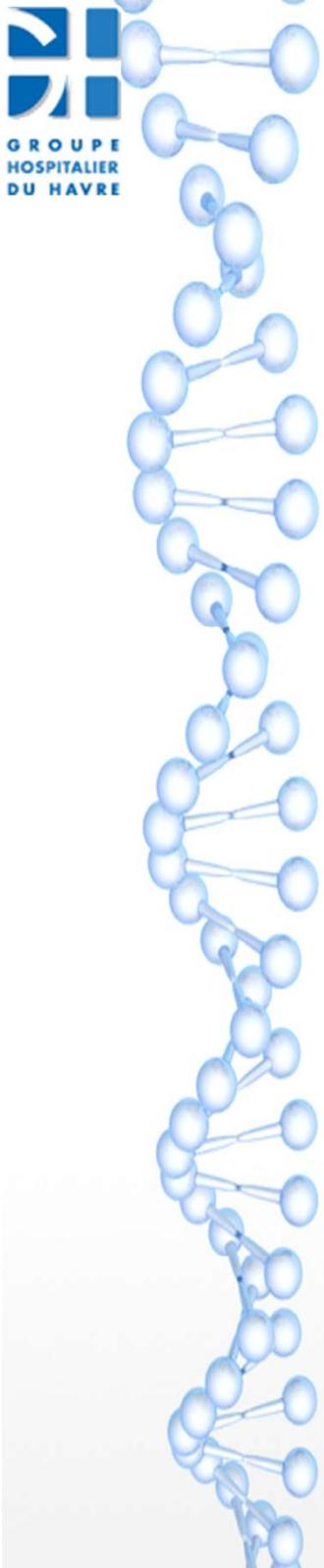
Figure 2. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

.AMM : 2017



immunothérapie

- .induit des réponses complètes durables associées à des survies prolongées
- .Généralement mieux toléré que les chimio
- .Effets secondaires = maladies auto immunes
- .Pb : 15 à 20 % de réponses et pas de facteur prédictif d'efficacité fiable



.Mr. R. 73 ans

.2013 : découverte CBNPC non muté st IV

.3 lignes de chimio

.Dec 2015 : début nivolumab

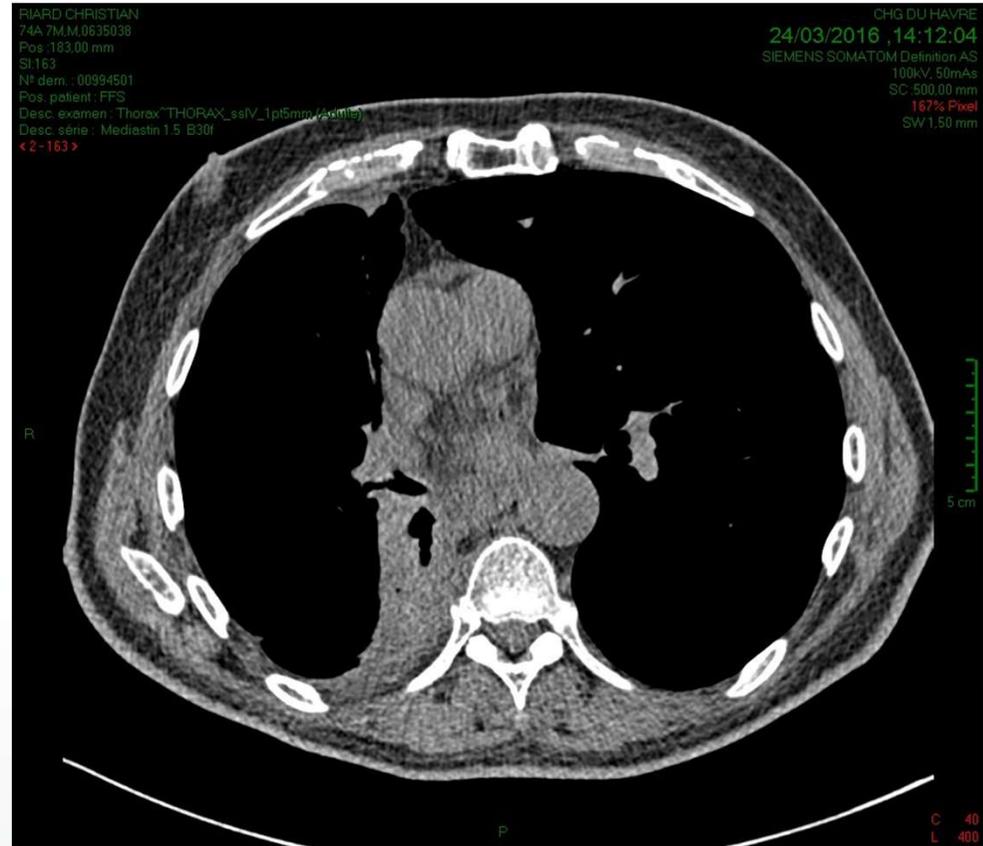
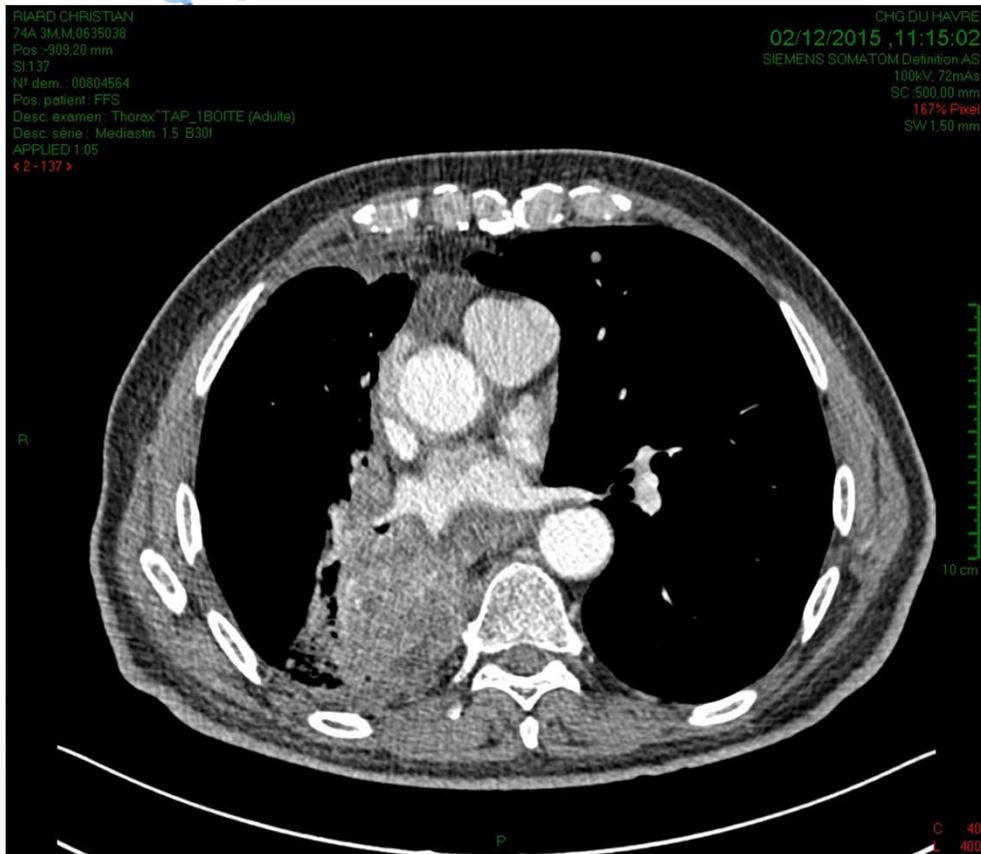
.Patient toujours en vie, maladie restant contrôlée

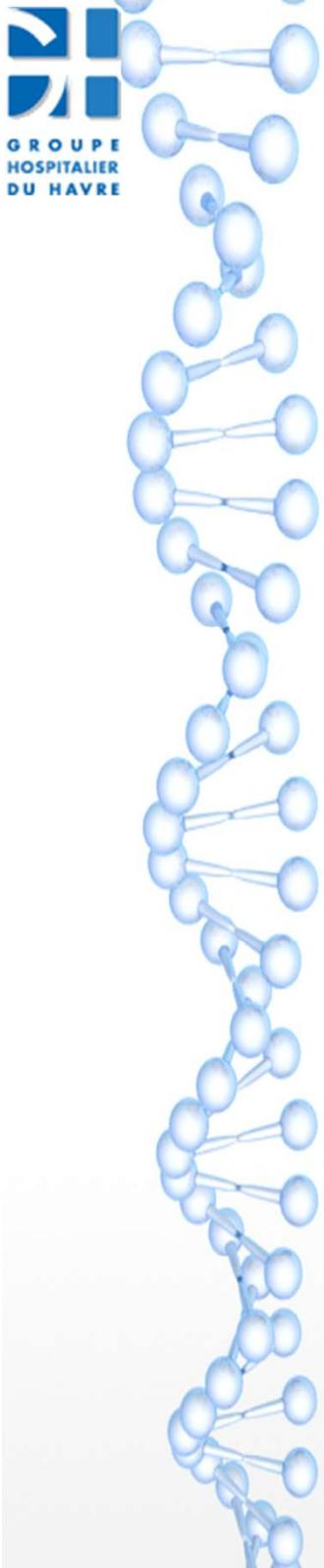


GRUPE
HOSPITALIER
DU HAVRE

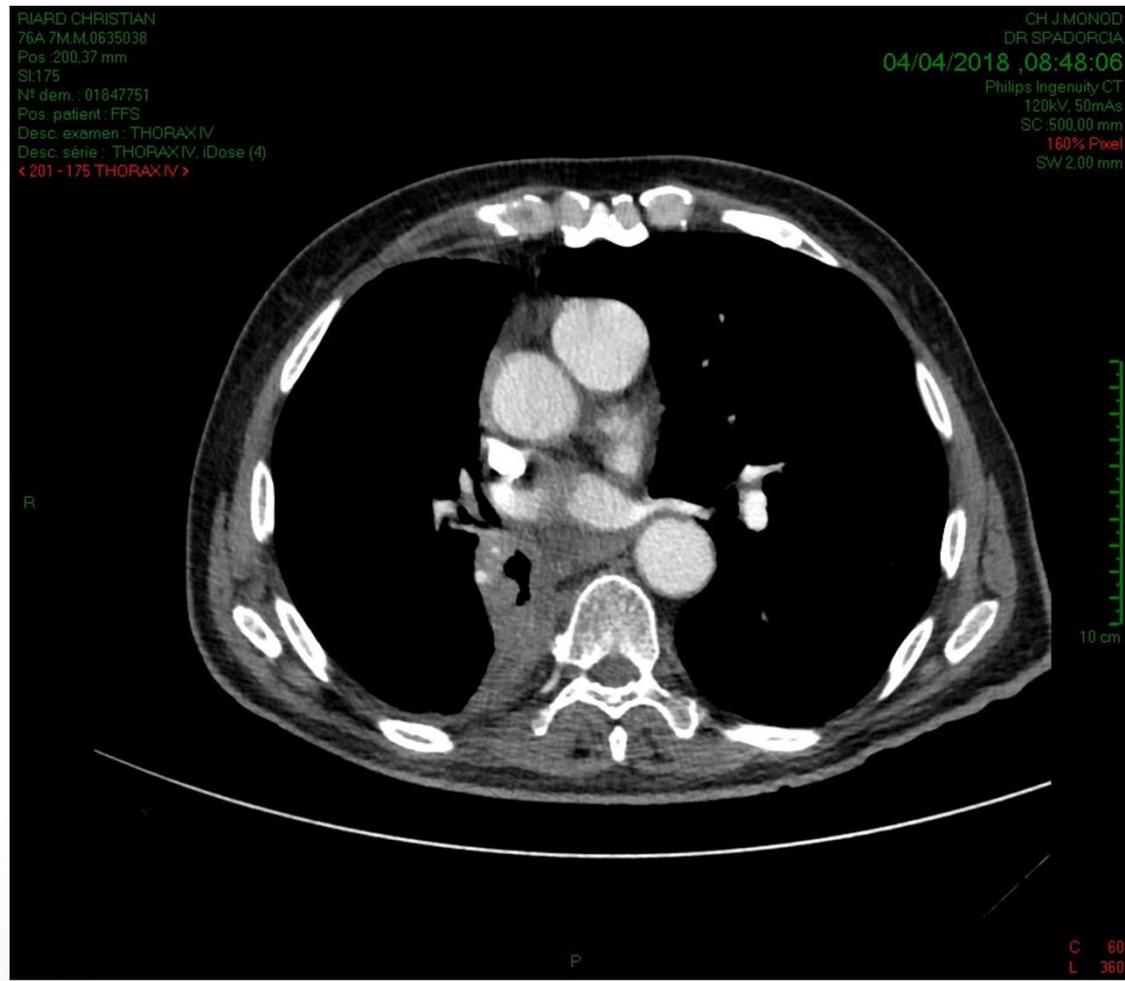
.Dec 2015

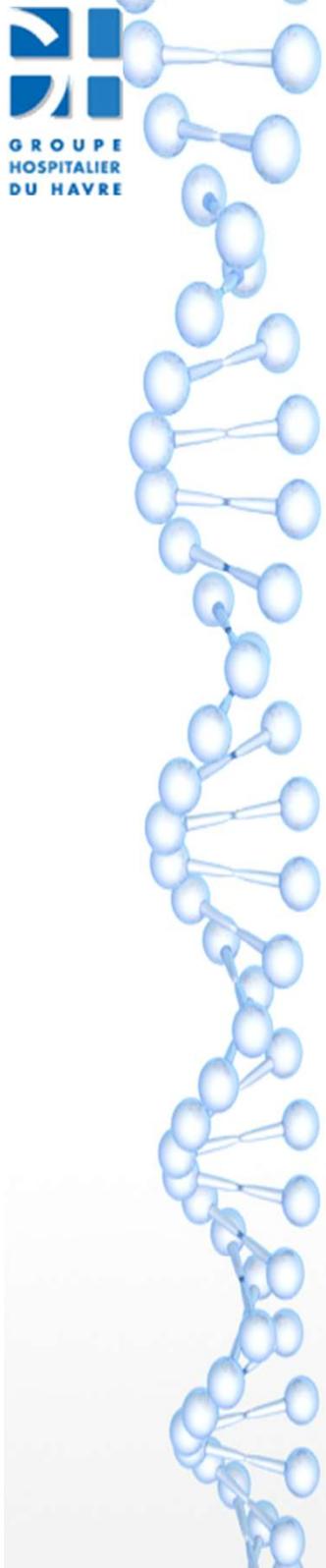
.Mars 2016





2018





Perspectives immunothérapies

.En adjuvant après radio-chimio ou chirurgie+chimio

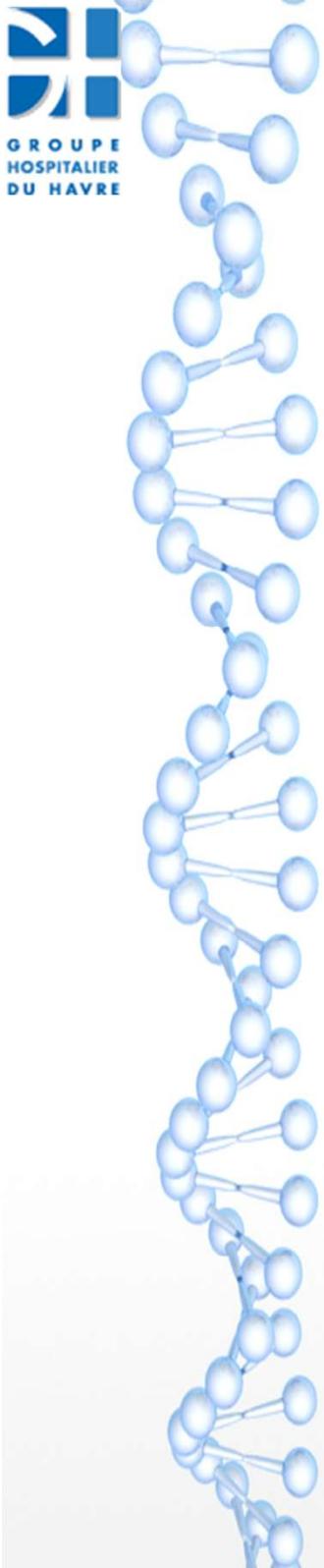
.En néo-adjuvant avant chirurgie

.En association avec chimiothérapies dans les cancers métastatiques

.Mésothéliome

.Petites cellules

.thymome



.Mme D. Micheline , 87 ans

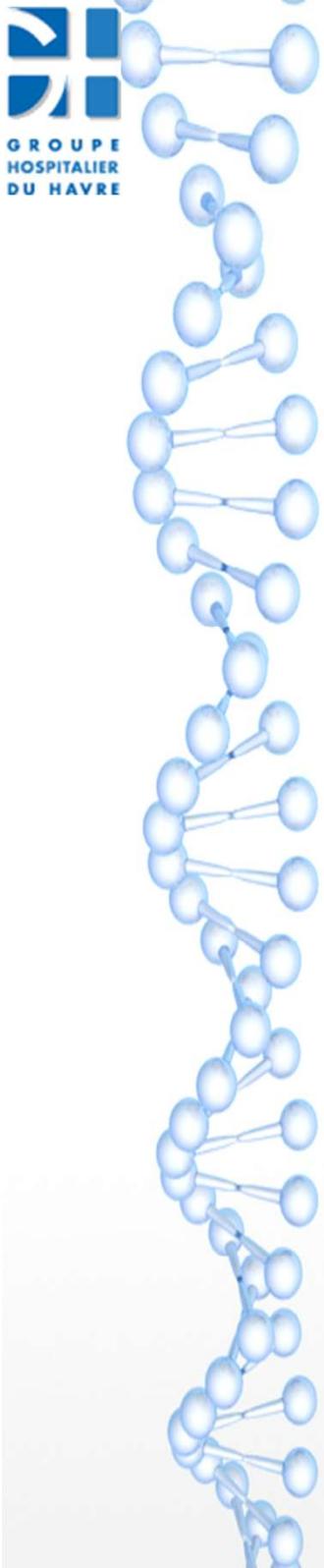
.HTA, DMLA

.A travaillé aux corderies de Seine puis au GHH

.Tabac = 0

.Hospitalisée en juin 2017 pour épisode infectieux bronchopulmonaire trainante

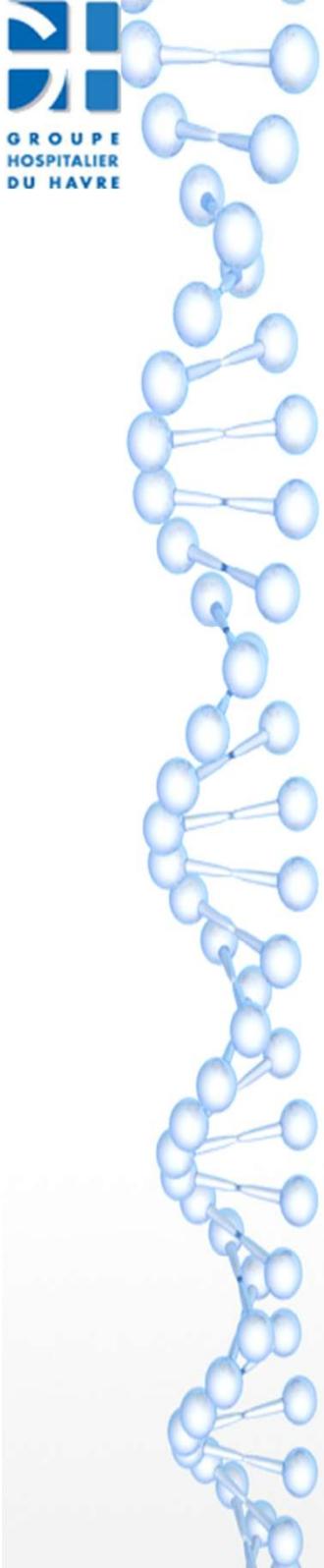
.Découverte d'une opacité d'allure tumorale



.Consultation onco gériatrique déconseillant les investigations complémentaires compte tenu de la probabilité du diagnostic de cancer bronchique et de l'absence de conséquence pratique

.Revue en décembre 2017 ; après explication du diagnostic présumé, exprime la volonté d'une prise en charge active

.Patiente peu symptomatique, bon état général



.Fibro bronchique : normale

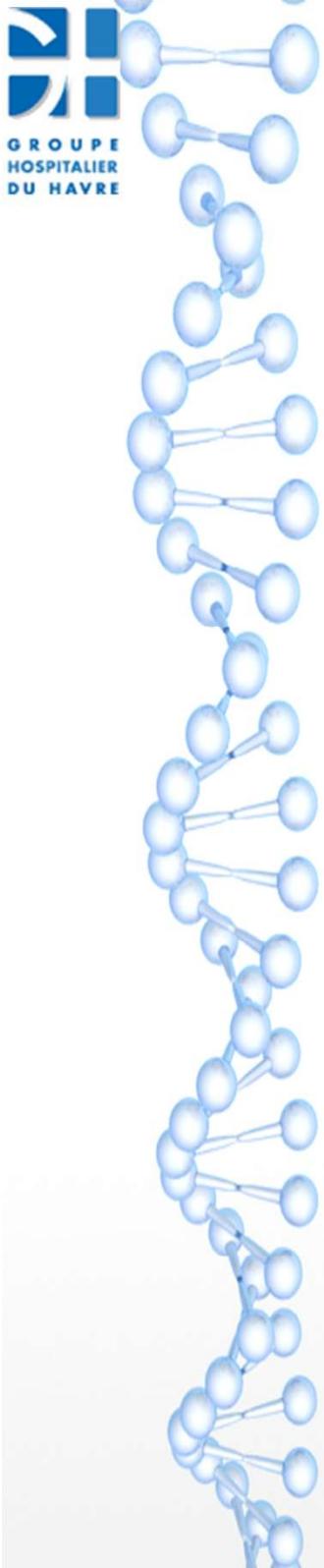
.TEP : T2N3M1 (pulmonaire)

.Ponction sous scanner : adénocarcinome bronchique primitif

.Présence d'une délétion de l'exon 19 du gène de l'EGFR

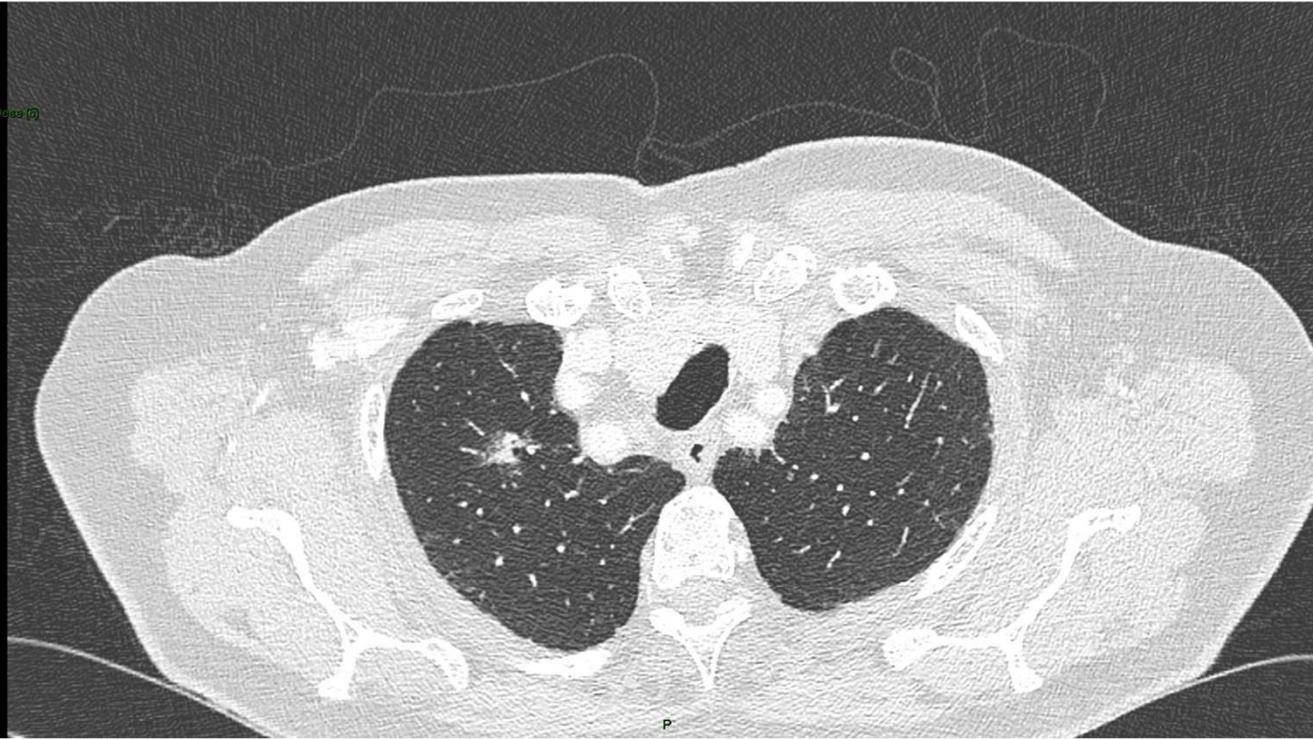
.Mise en route d'un traitement par Tarceva (erlotinib) en Mai 2018

.Revue en Octobre, tolère bien le traitement, va bien



DUFILS MICHELINE
88A.F.0108755
Pos. 50.21 mm
SI129
NF dem. 01859760
Pos. patient: FFS
Desc. examen: THORAX IV
Desc. série: PARENCHYME (Dose 6)
< 202 - 129 PARENCHYME >

R



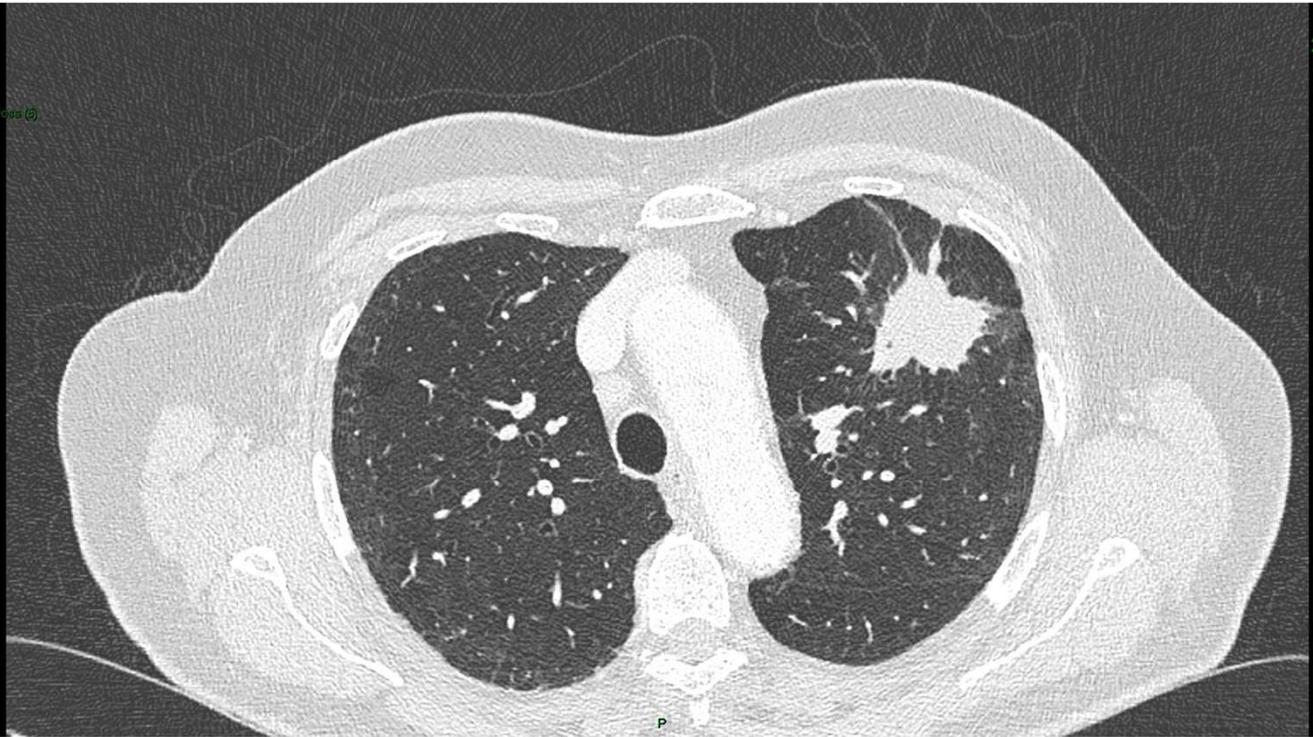
CH JMONOD
DR NGES
21/03/2018, 11:47:36
Philips Ingenuity CT
120kV, 55mAs
SC: 500.00 mm
192% Pixel
SW 1.00 mm



C -600
L 1600

DUFILS MICHELINE
88A.F.0108755
Pos. 99.21 mm
SI207
NF dem. 01859760
Pos. patient: FFS
Desc. examen: THORAX IV
Desc. série: PARENCHYME (Dose 6)
< 202 - 207 PARENCHYME >

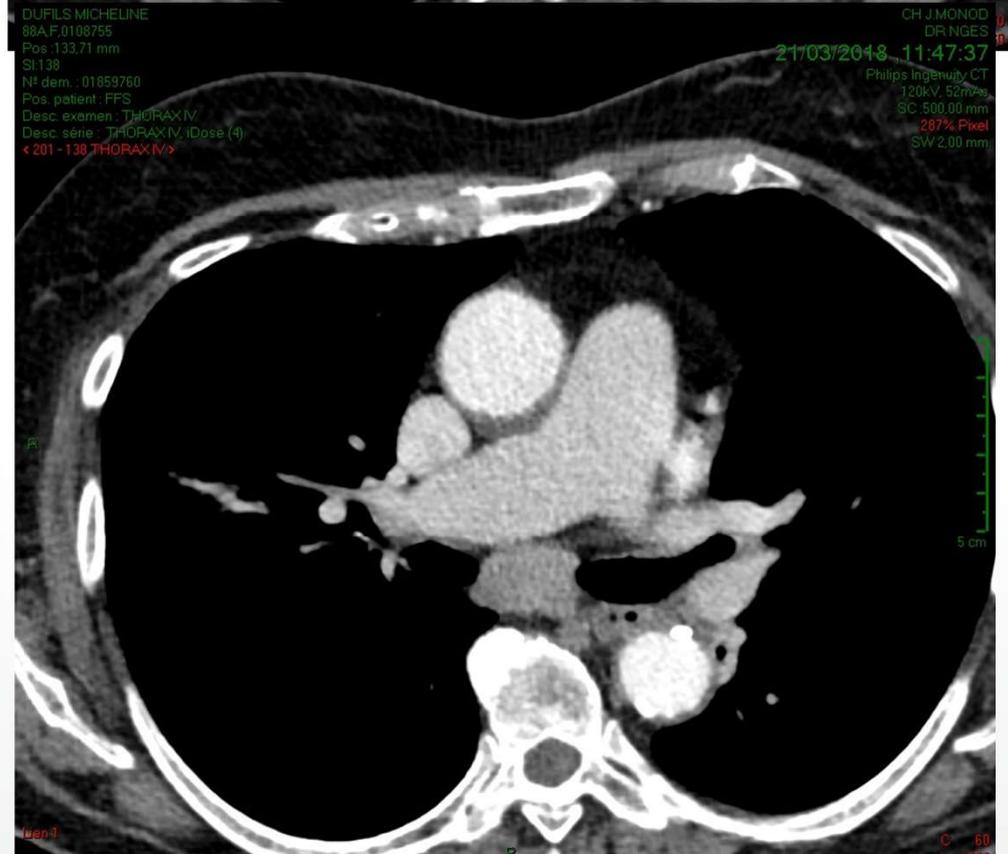
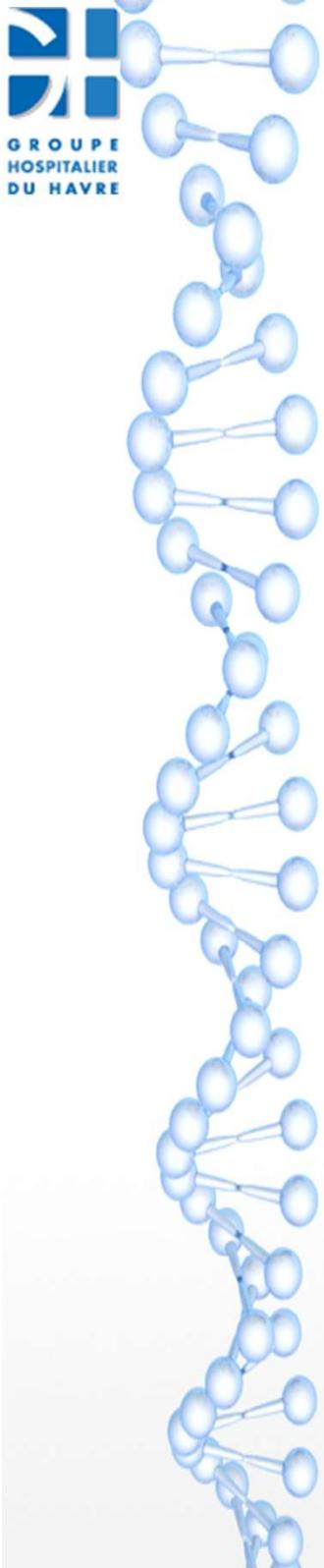
R



CH JMONOD
DR NGES
21/03/2018, 11:47:37
Philips Ingenuity CT
120kV, 55mAs
SC: 500.00 mm
192% Pixel
SW 1.00 mm

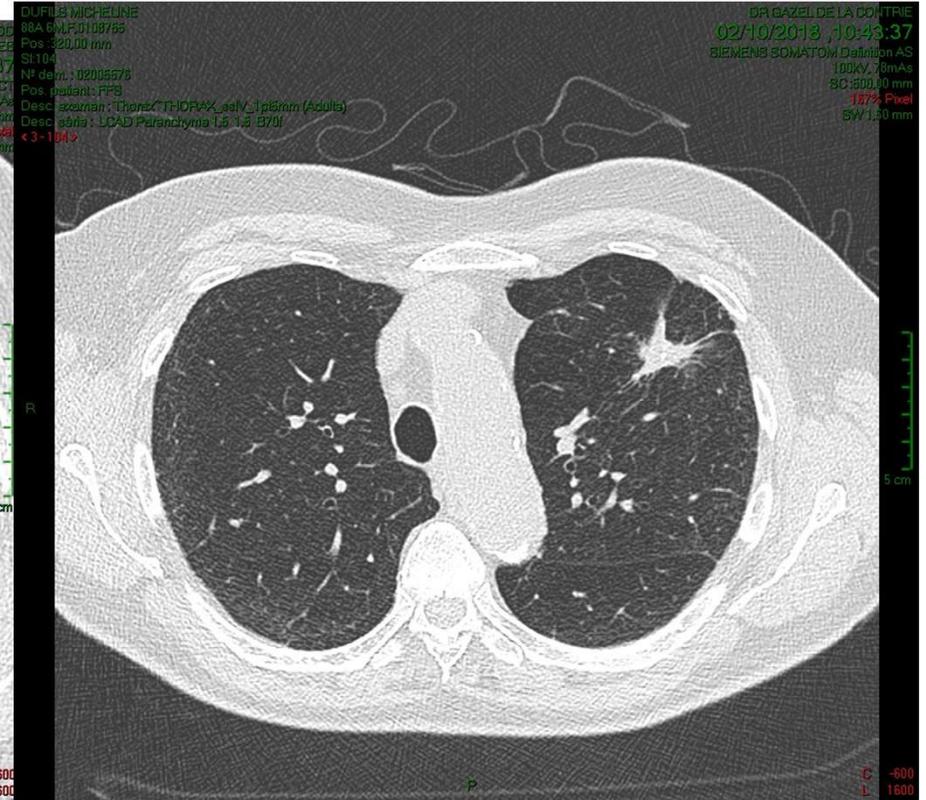
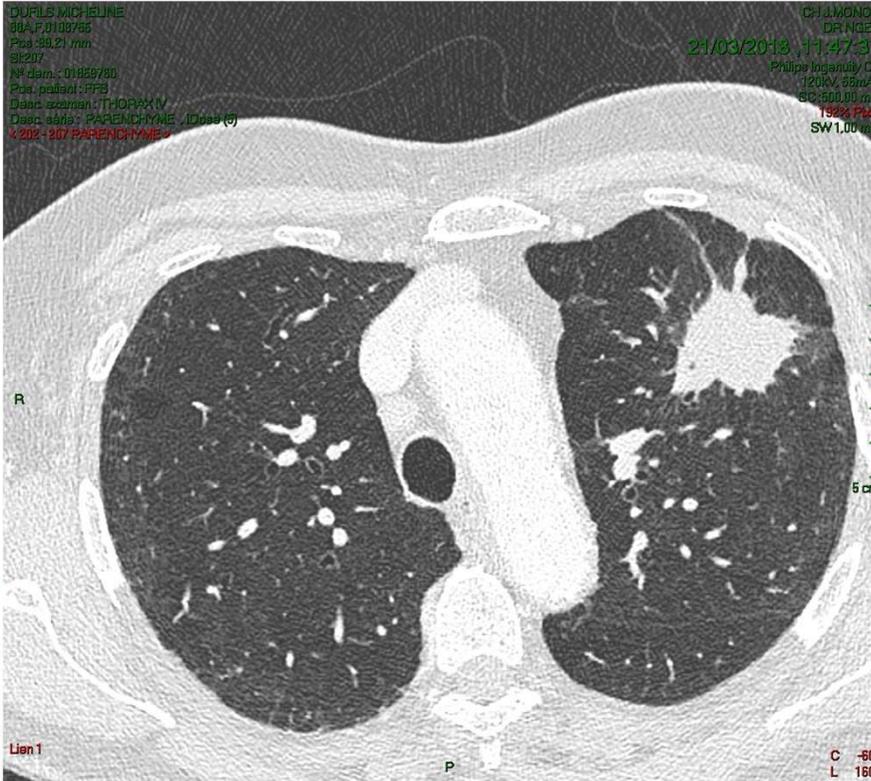


C -600
L 1600



.03/2018

.10/2018



.Mr D. Michel, 80 ans

.Tabac 50 PA arrêté il y a 30 ans

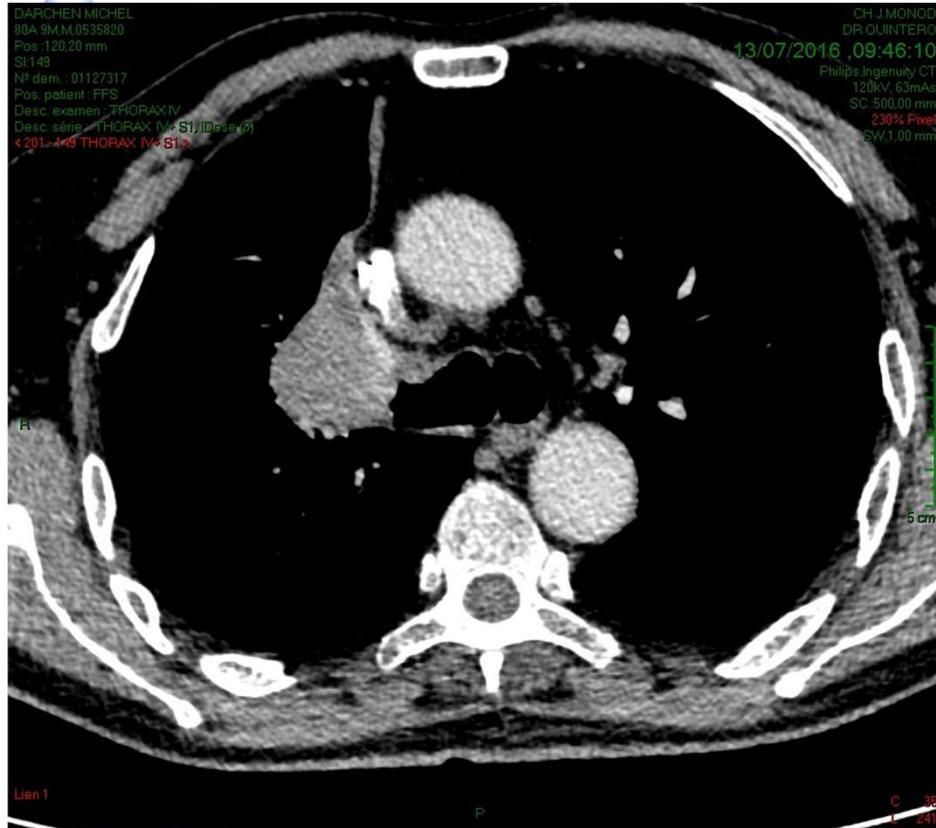
.Exposition asbestosique

.03/2016 : découverte adénocarcinome
bronchique non muté, métastatique au niveau
surrénales et os

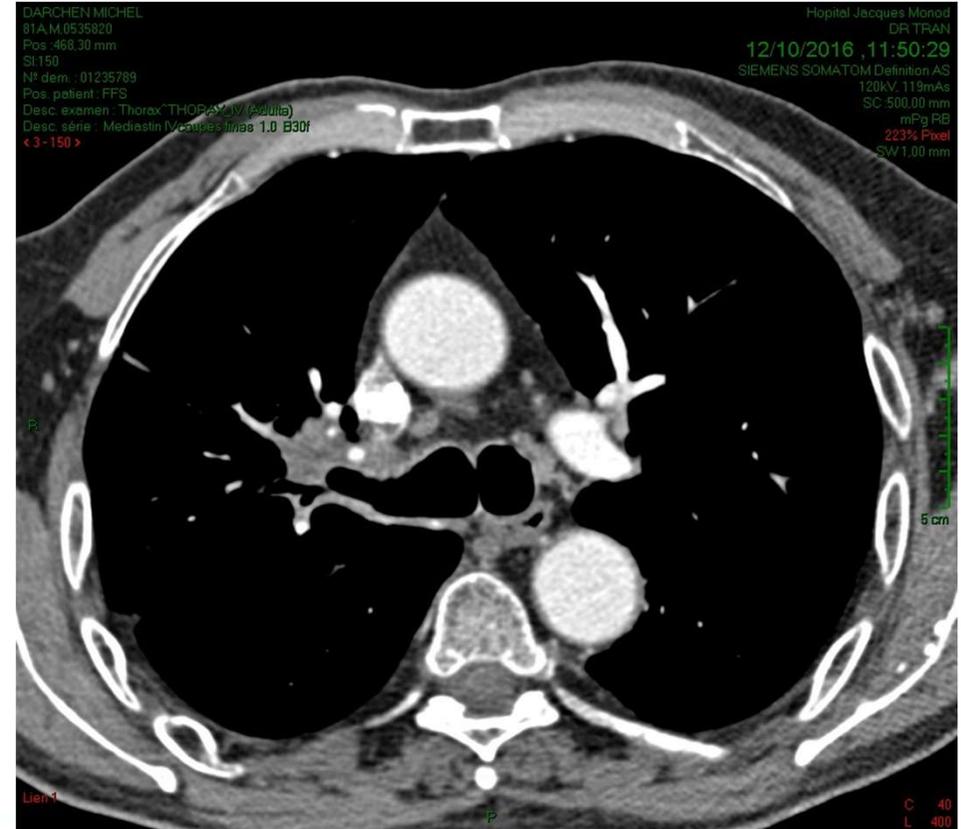
.Progression tumorale après 4 cures de
chimiothérapie ; profonde AEG

.Début Nivolumab 07/2016

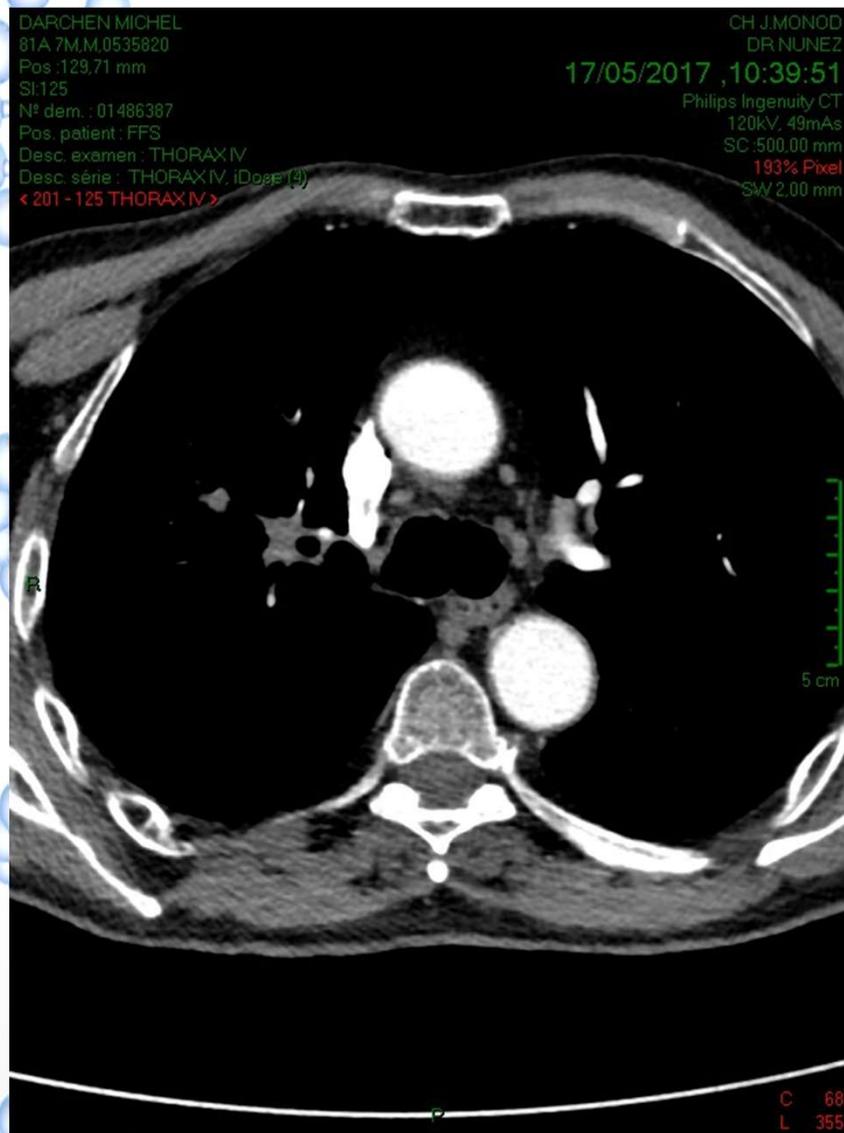
07/2016



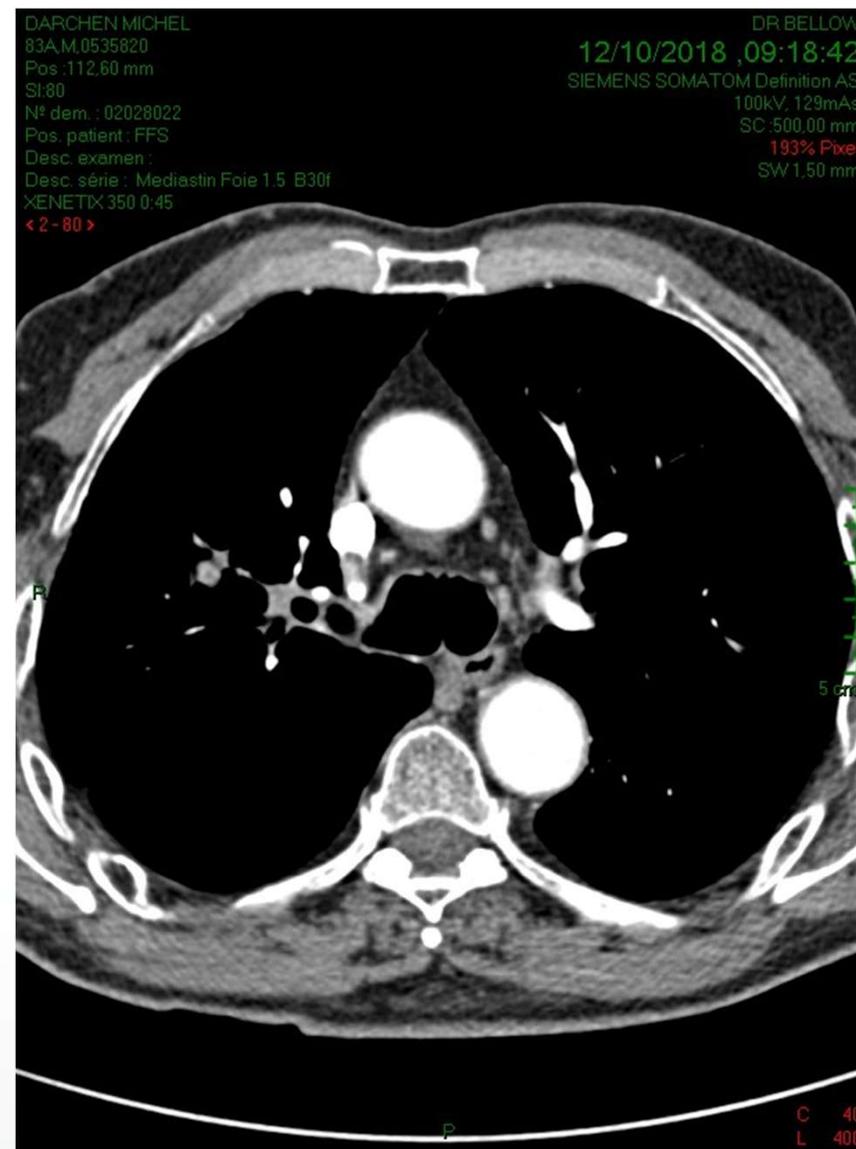
.10/2016

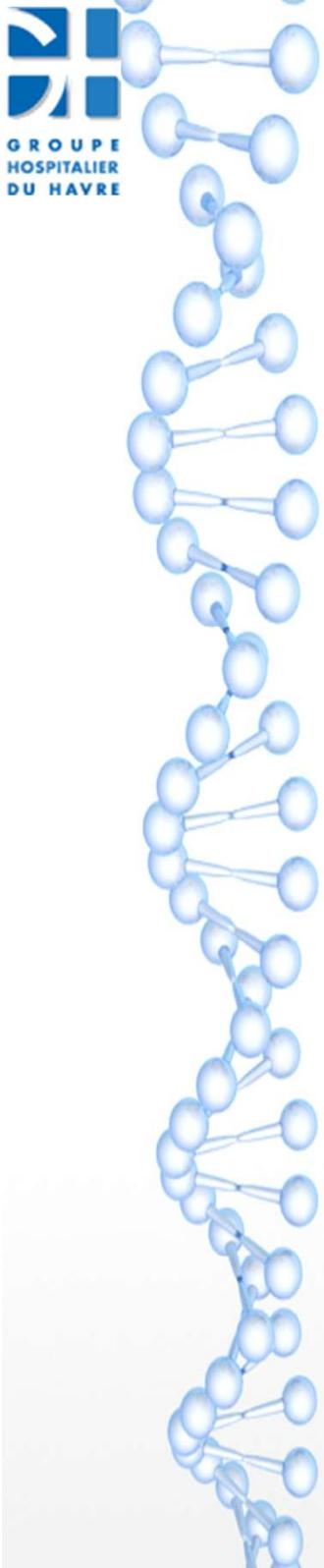


05/2017



.10/2018





conclusion

.Le cancer broncho pulmonaire reste une maladie grave

.Les formes localisées, permettant la chirurgie offrent les meilleures chances de guérison

.Dans les formes métastatiques, les nouveaux traitements, thérapies ciblées et immunothérapie peuvent offrir des survies prolongées