

Cancérologie

*Dominique Levêque,
Pharmacie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg
Pharmacie, ICANS, Strasbourg*

dominique.leveque@chru-strasbourg.fr

Cancérologie

- Epidémiologie
- Démarche thérapeutique
- Médicaments du cancer
- Soins de support
- Impact de la maladie et des traitements à moyen et long terme
- Limites et besoins thérapeutiques
- La recherche thérapeutique
- Aspects économiques
- Aspects pharmaceutiques

Epidémiologie (source: INCA)

- Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2018 est de 382 000 (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme)
- L'âge médian au diagnostic était de 68 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme
- INCA: Institut National du Cancer

Epidémiologie (INCA)

- Décès par cancer (2018): 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme).
- L'âge médian au décès était de 73 ans chez l'homme et de 77 ans chez la femme

Epidémiologie (INCA)

- Chez l'homme, le cancer de la prostate reste de loin le plus fréquent (50 400 nouveaux cas en 2015), devant le cancer du poumon (31 200 cas en 2018) et le cancer colorectal (23 000 cas en 2018).

Epidémiologie (INCA)

- Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête (58 500 cas en 2018), devant le cancer colorectal (20 100 cas) et le cancer du poumon (15 100 cas).

Epidémiologie (INCA)

- Chez les enfants et les adolescents, le cancer touche chaque année, en moyenne, 2 200 nouvelles personnes (1 780 chez les moins de 15 ans et 406 chez les adolescents de 15 à 19 ans en 2015).

Epidémiologie (INCA)

- La survie à 5 ans des enfants et adolescents atteints de ces cancers s'est améliorée de manière très significative ces dernières décennies et dépasse aujourd'hui 80 %.

Epidémiologie (INCA)

- Chez les moins de 15 ans, les principales localisations cancéreuses sont les leucémies (29 % des cas, dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 25 %) et les lymphomes (10 %).

Epidémiologie (INCA)

- Chez les 15-19 ans, les principales localisations sont les lymphomes (27 % des cas, dont 85 % de maladies de Hodgkin), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 17 %) et les leucémies (14 % dont 53 % de leucémies aiguës lymphoblastiques).

Combattre le cancer

- Prévention (primaire) (éviter la surexposition aux facteurs de risque: tabac, alcool, alimentation, sédentarité, soleil)
- Dépistage précoce ou prévention secondaire (progrès de l'imagerie médicale)
- Traitements: démarche thérapeutique

Contexte: prise en charge

- Etablir le diagnostique (primitif, rechute)
 - Malin/bénin (clonalité)
 - Type cellulaire (+cytogénétique, biologie moléculaire)
 - Bilan d'extension (maladie localisée ou étendue/métastatique)

Contexte: prise en charge

- Traitement guidé par:
 - Histologie (déterminant MAJEUR)
 - Localisation (système nerveux central)
 - Caractéristiques moléculaires (« médecine de précision »)

Démarche thérapeutique

- **Adaptée**
 - au type de cancer et à son évolution
 - au patient

Démarche thérapeutique

- Décidée
 - par des professionnels habilités (spécialisation)
 - dans des établissements agrés (ayant un seuil suffisant d'activité; n: 937 selon l'INCA)
 - « Conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins de traitement du cancer »
 - Locaux, personnel avec qualifications, seuil d'activité (chirurgie)

Démarche thérapeutique

- Décidée de manière collégiale: réunion de concertation pluridisciplinaire ou RCP
 - Anatomico/hémato-pathologiste
 - Biologiste (cytologie, cytogénétique, moléculaire)
 - Radiologue
 - Chirurgien
 - Oncologue, hématologue (spécialisation)
 - Radiothérapeute
 - Pharmacien

Démarche thérapeutique

- RCP (n:15 à Strasbourg)
 - Locale, régionale ou nationale (si cancers rares)
 - Par type de cancer
 - Hématologie
 - Sein
 - Foie pancréas
 - Urologie
 - Thoracique
 - Sarcomes
 - Gynécologie
 - Pédiatrie
 - Moléculaire

Démarche thérapeutique

- RCP
 - Oriente une thérapeutique en fonction des caractéristiques du patient (*i.e.*, pas un cancer mais un patient avec un cancer)
 - Démarche personnalisée

Démarche thérapeutique

- RCP: Chimiothérapie
 - Guidée par l'histologie et la biologie (moins par la localisation)
 - Selon **référentiels régionaux, nationaux, européens de bonne pratique** et intégrant les caractéristiques (co-morbidités) et les souhaits du patient
 - Essai clinique, Accès compassionnel, précoce (ex-ATUs)
 - Abstinance thérapeutique, surveillance
 - Complément de bilan, confirmation diagnostique

Démarche thérapeutique

- BUTS du traitement
 - **Curatif:**
 - rémission prolongée, « guérison » (après 5 ans)
 - **Palliatif ou non curatif:**
 - prolonger la survie avec une bonne qualité de vie
 - réduire les symptômes
 - ralentir la progression de la maladie
 - pas de guérison

Modalités thérapeutiques

- Chirurgie: tumeur primitive et métastases isolées
- Radiothérapie: cancers radiosensibles
- Radiologie interventionnelle, ablation tumorale par voie percutanée (radiofréquence, cryothérapie)
- Médicaments

Modalités thérapeutiques

- Traitements **locaux**
 - Chirurgie (tumeur, métastases)
 - Radiothérapie, radiologie interventionnelle (radiofréquence, cryo-ablation)
 - Médicaments en injection locale
- Traitements **systemiques** (médicaments)
 - Chimiothérapie
 - Hormonothérapie
 - Immunothérapie

Les médicaments en 2022

- Classe imposante
- > 210 médicaments dont 130 *per os*
- Très peu de médicaments tombés en désuétude

Les médicaments en 2022

- Pas de classification officielle (hormis ATC: L : Antinéoplasique et immunomodulateur)
- Par mode d'action ou par source thérapeutique

- ATC: classification anatomique, thérapeutique et chimique

Les médicaments

- Agents cytotoxiques (conventionnels): « chimiothérapie »
- Agents « ciblés »:
 - anticorps monoclonaux,
 - inhibiteurs enzymatiques
- Immunothérapie
- Hormonothérapie (sein à 70%, prostate)

Thérapeutique « ciblée » : dès 1948



Sidney Farber

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

**TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY
FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)***

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

BOSTON

Les médicaments en 2022

- Chimiothérapie conventionnelle (1942)
- Agent ciblé sur un déterminant tumoral (1948)
- Hormonothérapie (1940, 1973)
- Immunothérapie (1987, 2001)
- Anticorps monoclonaux (1997)
- Inhibiteurs enzymatiques (2001)
- Traitements épigénétiques (2004)
- Vaccins (prévention) (1982, 2006)
- Vaccins (thérapeutique, USA) (2010)
- Thérapies cellulaires (*CAR T cells*) (2017)

Les médicaments

- En complément de stratégies locales
 - Sein: chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie + hormonothérapie
 - Colon: chirurgie + chimiothérapie
 - SNC: radiothérapie + chimiothérapie
- Seuls
 - Hématologie: leucémies, lymphomes, myélome

Les médicaments

- Interviennent à différents moments
- Avant une chirurgie: 'néoadjuvant'
 - Rendre un cancer inopérable opérable
 - Réduire le geste (limiter la mutilation: sein, ORL)
- Après une chirurgie: 'adjuvant' (1974)
 - Éliminer les cellules résiduelles; Prévenir le risque de rechute
- Avant un traitement intensif: 'induction'
 - Réduire la charge tumorale
- Après un traitement intensif: « maintenance »
 - Prolonger une réponse car risque de rechute

Les médicaments

- Rarement utilisés seuls (car peu actifs)
- Association (« protocole », 1965)
- Utilisation séquentielle; plusieurs phases (leucémies: induction, consolidation, maintenance)

Les médicaments

- Utilisation discontinue des chimiothérapies injectables (car toxiques): cycles ou cures
- Parfois intensive, associé à un support hématopoïétique, « greffe » de cellules souches périphériques (auto, allo), moelle osseuse, sang de cordon

Les médicaments

- Traitement adapté
 - À l'état du patient (âge, avancement de la maladie, autres pathologies): balance bénéfices/risques
 - Au souhait du patient (hôpital, per os: ambulatoire)
 - Au contexte professionnel (< 65 ans)
 - Au contexte familial (désir d'enfants)
 - Au contexte social
 - Au lieu de résidence
 - Au pronostic de la maladie
 - Curable: « agressif »
 - Palliatif: privilégier la qualité de vie

Les médicaments

- Rémission prolongée (**curative**)
 - cancers solides opérables: autour de la chirurgie
 - situation adjuvante/post opératoire,
 - situation néoadjuvante/préopératoire

Les médicaments

- Rémission prolongée (**curative**)
 - situation avancée: tumeurs germinales
 - cancers hématologiques (hodgkin, leucémie aiguë lymphoblastique, lymphomes agressifs)
 - chimiothérapie intensive avec support hématopoïétique, auto ou allogreffe de cellules souche périphériques ou CSP, moelle osseuse (hématologie: 1966 greffes en 2014 dont 2/3 CSP; 41 centres)
 - Très peu de cancers curables par la seule chimiothérapie (n:5)

Les médicaments

- Prolonger la survie (**palliative**)
 - situation avancée, métastatique
 - éliminer les masses tumorales menaçantes
 - atténuer les symptômes:
 - réponse complète, réponse partielle, durée de la réponse,
 - survie sans progression, survie globale, qualité de vie
 - effets indésirables < symptômes maladie
 - « *better and longer* »

Les médicaments

- Prolonger la survie (**palliative**)
 - situation avancée, métastatique
 - Si traitement inefficace ou mal toléré:
changement: plusieurs lignes possibles selon disponibilité de médicaments actifs et souhait du patient

Les médicaments

– Durées de traitement:

- 1-2 cycles: chimiothérapie intensive
- Nombre de cycles défini: traitements adjuvants cancers solides
 - Sein: 18 à 70 semaines (6 à 23 cycles)
 - Colon: 3 mois (6 cycles)
- Nombre de cycles défini: hématologie
- Durée indéfinie: cancer avancé: jusqu'à progression de la maladie ou intolérance ou souhait du patient
- Traitement oral: séquentiel ou continu, de durée indéfinie ou fixe

Les médicaments

- Facteurs de réussite: curatif
 - Diagnostique précis
 - Tumeur opérable, patient opérable, bon opérateur
 - Age
 - Taille, grade, envahissement ganglionnaire, stade
 - Caractéristiques moléculaires, cytogénétiques, histologiques
 - Délai et durée de la chimiothérapie adjuvante
 - Délai entre diagnostique et chimiothérapie
 - Réponse au traitement et bonne tolérance (sans réduction de doses; maintien de la dose intensité)

Les médicaments

- Facteurs de réussite: curatif
 - Observance si traitement oral (volonté du patient)
 - Tolérance au traitement; alternatives thérapeutiques
 - Prise en charge financière; couverture sociale

Les médicaments: en pratique

- Hospitalisation de jour: l'essentiel (90%) des chimiothérapies injectables
- Hospitalisation conventionnelle (traitements intensifs, surveillance, mauvais état général, 10%)
- Traitements injectables préparés sous contrôle pharmaceutique
- Traitement ambulatoire (chimiothérapie orale, hormonothérapie)

Les médicaments

- En pratique: population traitée (290 000/an dont 10 000 en essais)
 - Enfant (oncopédiatrie: 1700 cas / an)
 - Adulte
 - Greffés d'organe (lymphomes post transplantation)
 - Patient atteint d'un autre cancer
 - Patient avec insuffisance d'organe (rein, foie, cœur)
 - Patient en réanimation
 - Femme enceinte
 - Personne âgée (oncogériatrie)

Les médicaments

- En pratique: associations ou protocoles
 - Souvent empiriques (activité)
 - Concilier les toxicités
 - Mécanismes d'action complémentaires
 - Parfois associe des médicaments ayant le même mécanisme d'action

Les médicaments

- En pratique: modalités d'administration
 - Voie orale
 - Intraveineuse courte
 - Perfusion intraveineuse
 - Voie sous cutanée
 - Voie intra-thécale
 - Voie intra-artérielle hépatique
 - Voie intra-péritonéale
 - Voie intra-vésicale
 - Voie intra-oculaire

Les médicaments

- Modalités d'administration: rationnels
 - **iv**: pas de forme orale ou voie orale trop variable
 - **Perfusion iv**: demi-vie courte, médicament phase dépendant, tolérance
 - **Locale** (intra artérielle, intravésicale, intra péritonéale): augmenter l'activité, diminuer les effets indésirables systémiques
 - **Sous cutanée, orale**: aspects pratiques
 - **Intra thécale**: site difficile à atteindre en systémique

Traitement: suivi

- Mesure et évaluation de la réponse: régression de la tumeur
 - Imagerie (métabolique, radio, scanner, IRM)
 - Biologique
 - Réponse complète, partielle, stabilisation, progression
 - Mesures lors d'essais cliniques
 - Survie globale
 - Survie sans progression

Traitement: suivi

- Mesure et évaluation de la tolérance et de la qualité de vie
 - Biologique, physiologique, clinique
 - Par le patient

Traitement: modifications

- En cas de résistance primaire (réfractaire)
- En cas de rechute (après une réponse)
- En cas de refus
- En cas d'intolérance
 - Modification de la dose
 - Espacement des cures
 - Changement de protocole

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements
- Limiter la durée d'hospitalisation
- Prévenir les consultations, admissions aux urgences, hospitalisations pour raison de toxicité

Soins de support

- Rajoutent des lignes de traitements
 - Comorbidités
 - Traitement actif du cancer
 - Soins de support
- Complique la prise en charge (pour le patient)
 - Nombreux prescripteurs (ville/hôpital)
 - Pharmacies (ville et hôpital)

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements
 - Digestifs: antiémétiques, antispasmodiques, laxatifs, anti-diarrhéiques, anti-acides, protecteurs hépatiques
 - Antalgiques, anti-inflammatoires
 - Hydratation, vitamines, minéraux, nutrition artificielle
 - Topiques, crèmes, collyres
 - Antiallergiques (prémédication)

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements: anti-infectieux
 - Antiviraux (préventif et curatif), oral, IV
 - Aciclovir/valaciclovir (herpès virus)
 - Ganciclovir/valganciclovir; letermovir (cytomégalovirus)

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements: anti-infectieux
 - Antifongiques (préventif et curatif)
 - Locaux: amphotéricine B buvable
 - Systémiques: infections fongiques invasives
 - Sulfaméthoxazole/Triméthoprim
 - Azolés (fluconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, isavuconazole)
 - Caspofungine
 - amphotéricine B liposomale

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements: anti-infectieux
 - Antibactériens (surtout traitement curatif)
 - Aplasie, neutropénie fébrile
 - Infection du site d'injection

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements: facteurs de croissance hématopoiétiques et produits sanguins
 - Neutrophiles: filgrastim, lenagraestim
 - Plaquettes: romiplostim, eltrombopag
 - Globules rouges: érythropoïétine

 - Produits sanguins labiles; médicaments dérivés du sang (albumine, IgG, facteurs de coagulation)

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements:
 - Cardiovasculaire: antihypertenseurs, anticoagulants
 - Rein: protecteurs rénaux
 - Neurologique: anticonvulsivants
 - Os: calcium, antiostéolytiques
 - Endocriniens (thyroïde, antidiabétiques)
 - ORL: bains de bouche

Soins de support

- Prévenir, atténuer les symptômes liés à la maladie et aux traitements:
 - Post allogreffe:
 - Immunosupresseurs
 - Maladie du greffon contre l'hôte: corticoïdes, ruxolitinib
 - Vaccins

Impact de la maladie et des traitement à moyen et long terme

- Impact scolaire
- Impact professionnel
- Impact familial

Impact de la maladie et des traitement à moyen et long terme

- Effets indésirables
 - Troubles de la croissance
 - Troubles osseux, articulations
 - Troubles endocriniens (diabète, thyroïde)
 - Troubles cardiovasculaires
 - Fertilité (cryopréservation)
 - Troubles psychiques
 - Cancers secondaires (chimiothérapie, radiothérapie)