

# Traiter ou ne pas traiter?

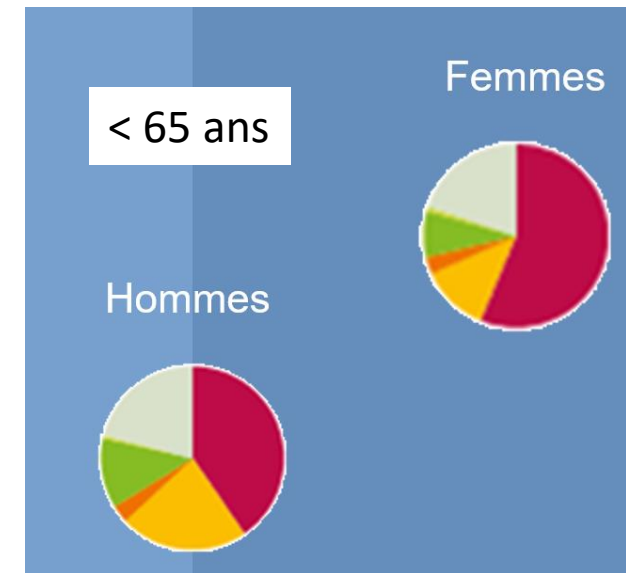
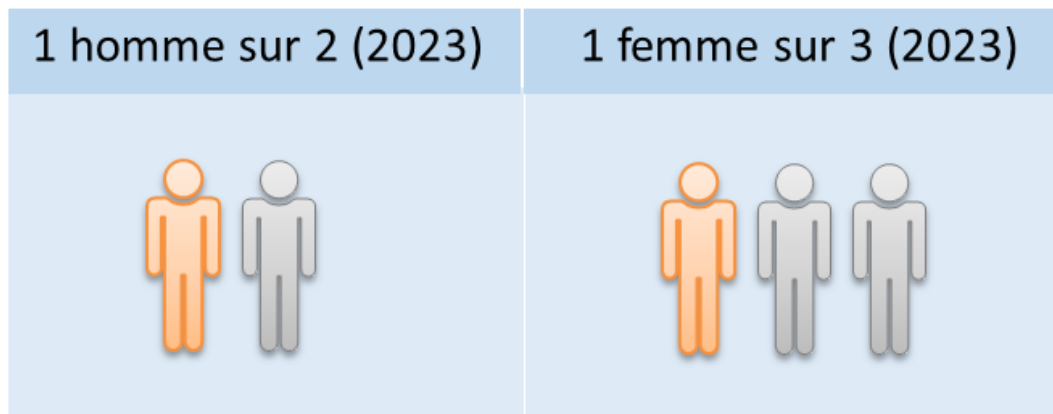
question facile, réponse délicate



Prof Pierre-Yves Dietrich

# Cancers : problème majeur de santé publique dans le monde

- > 20 millions de cas / an dans le monde
- > 10 millions de décès / an dans le monde
- 45.000 cas / an en Suisse
- 3.000 cas / an à Genève



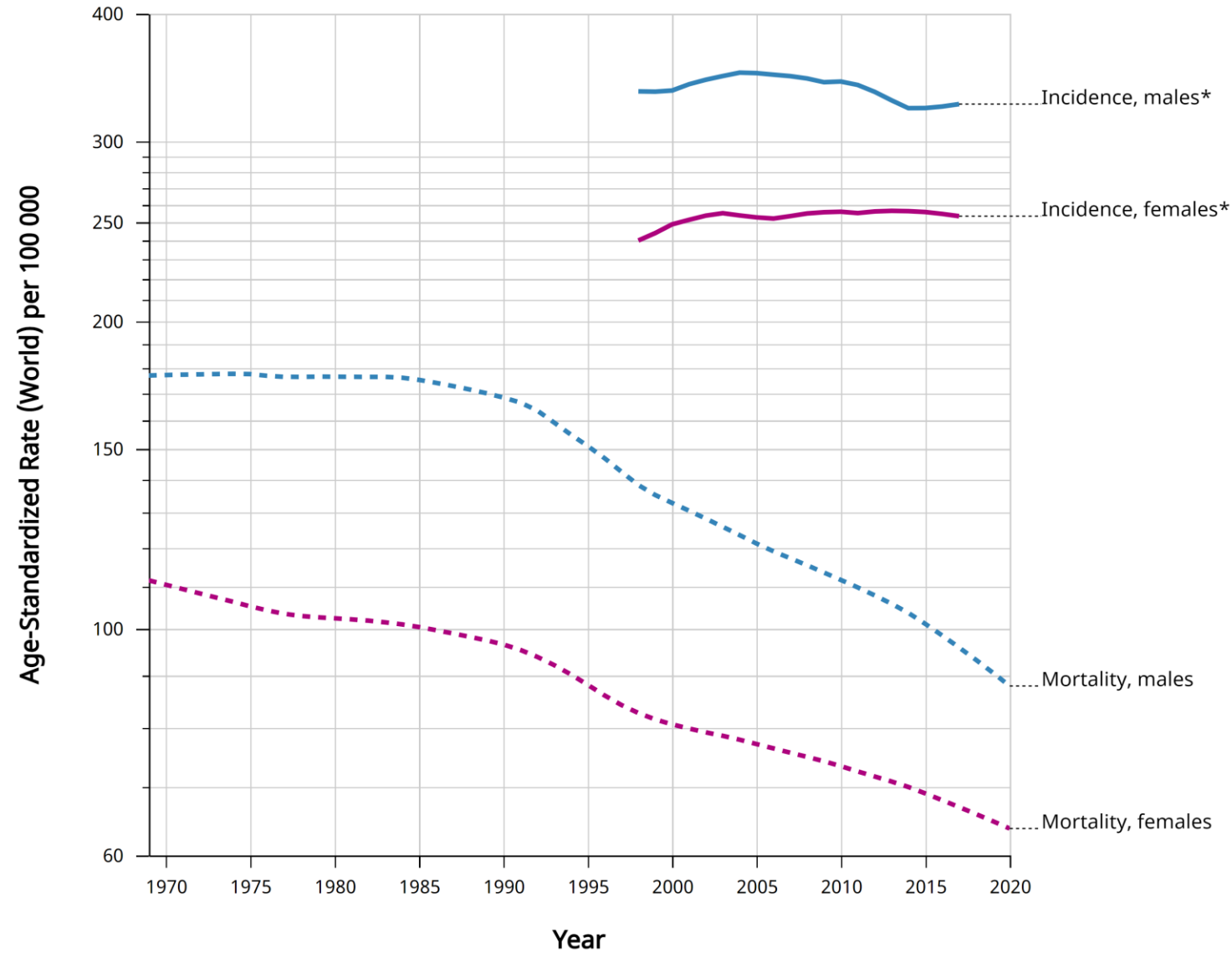
<sup>1</sup>OFS. Le cancer en Suisse. NICER, Rapport 2021

# Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence and mortality, males and females

All sites excl. non-melanoma skin cancer

Switzerland\*

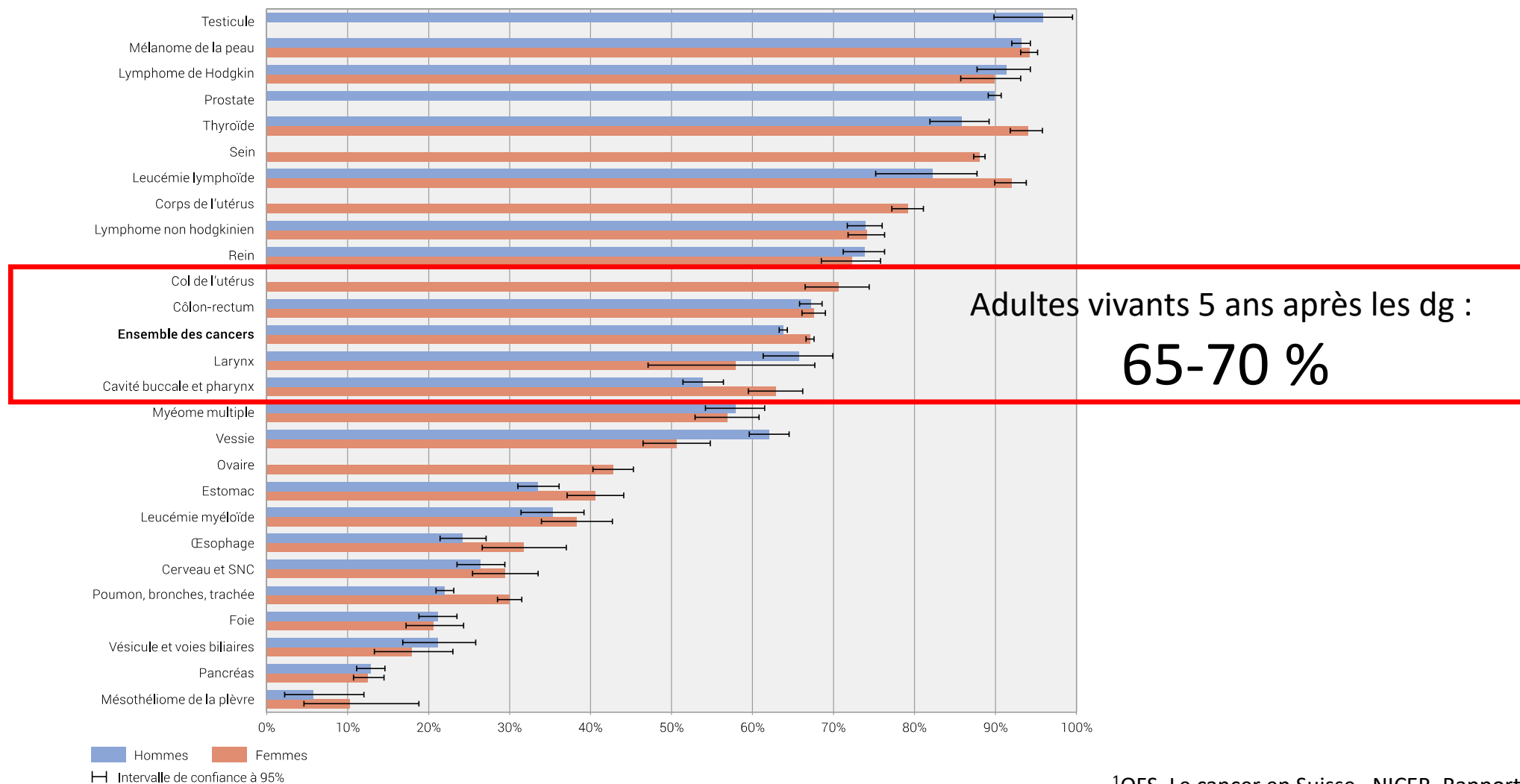
— Incidence    - - - - - Mortality



# Espérance de vie prolongée Suisse

Survie relative à 5 ans, selon la localisation cancéreuse, de 2013 à 2017

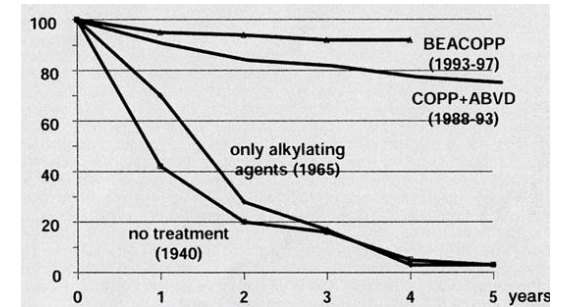
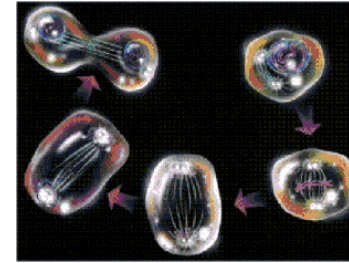
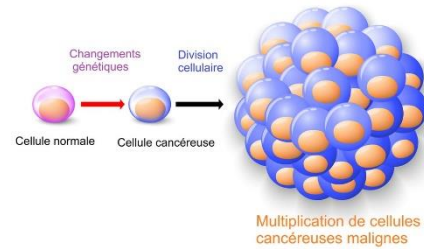
G3.9



# Traitements



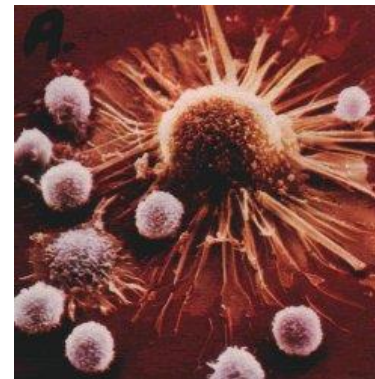
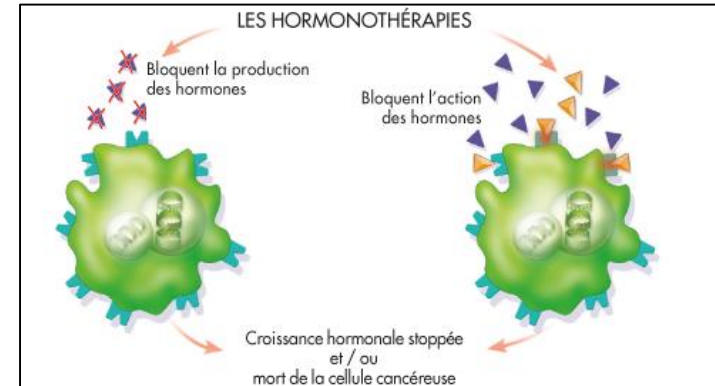
➤ Chimiothérapie



➤ Hormonothérapie

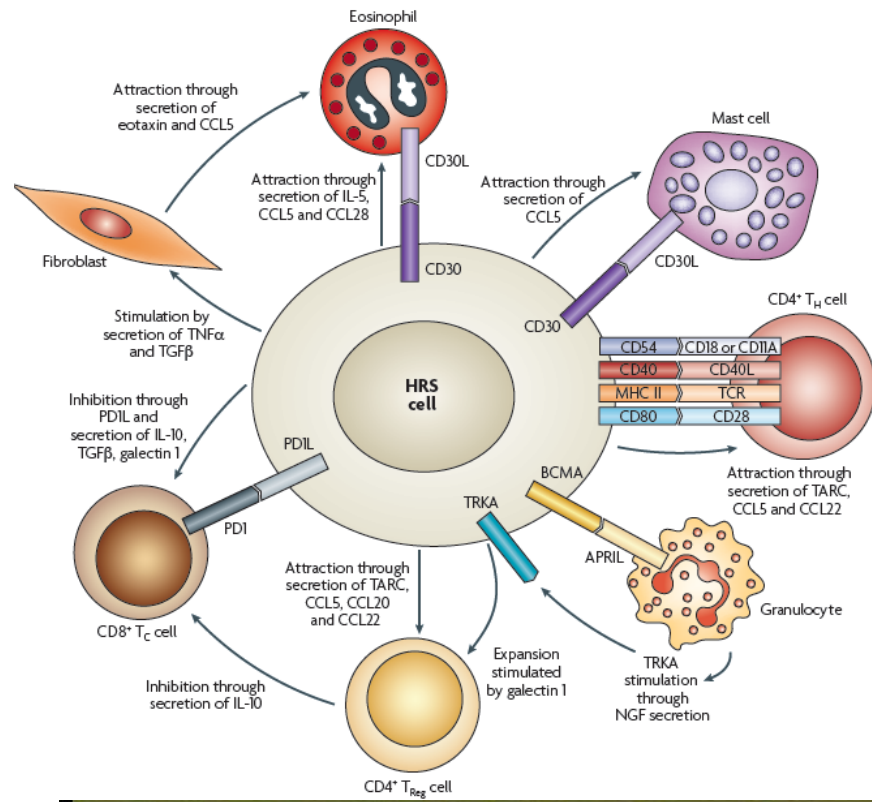
➤ Traitements ciblés

➤ Immunothérapie

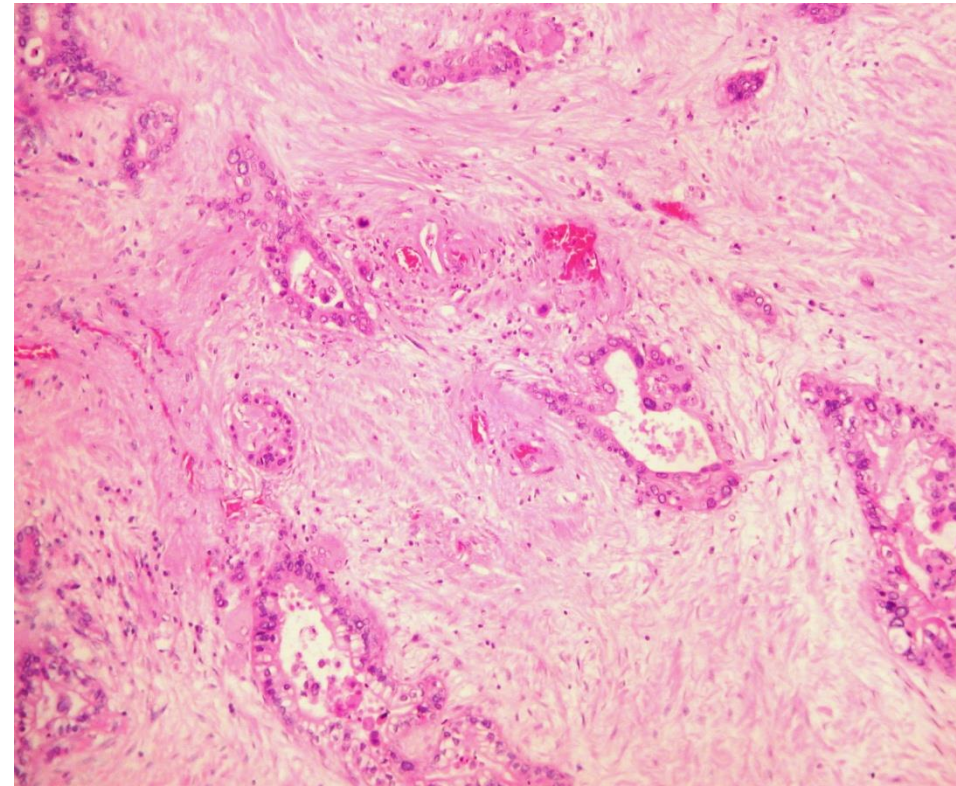


# Micro-environnement tumoral

## Hodgkin's lymphoma



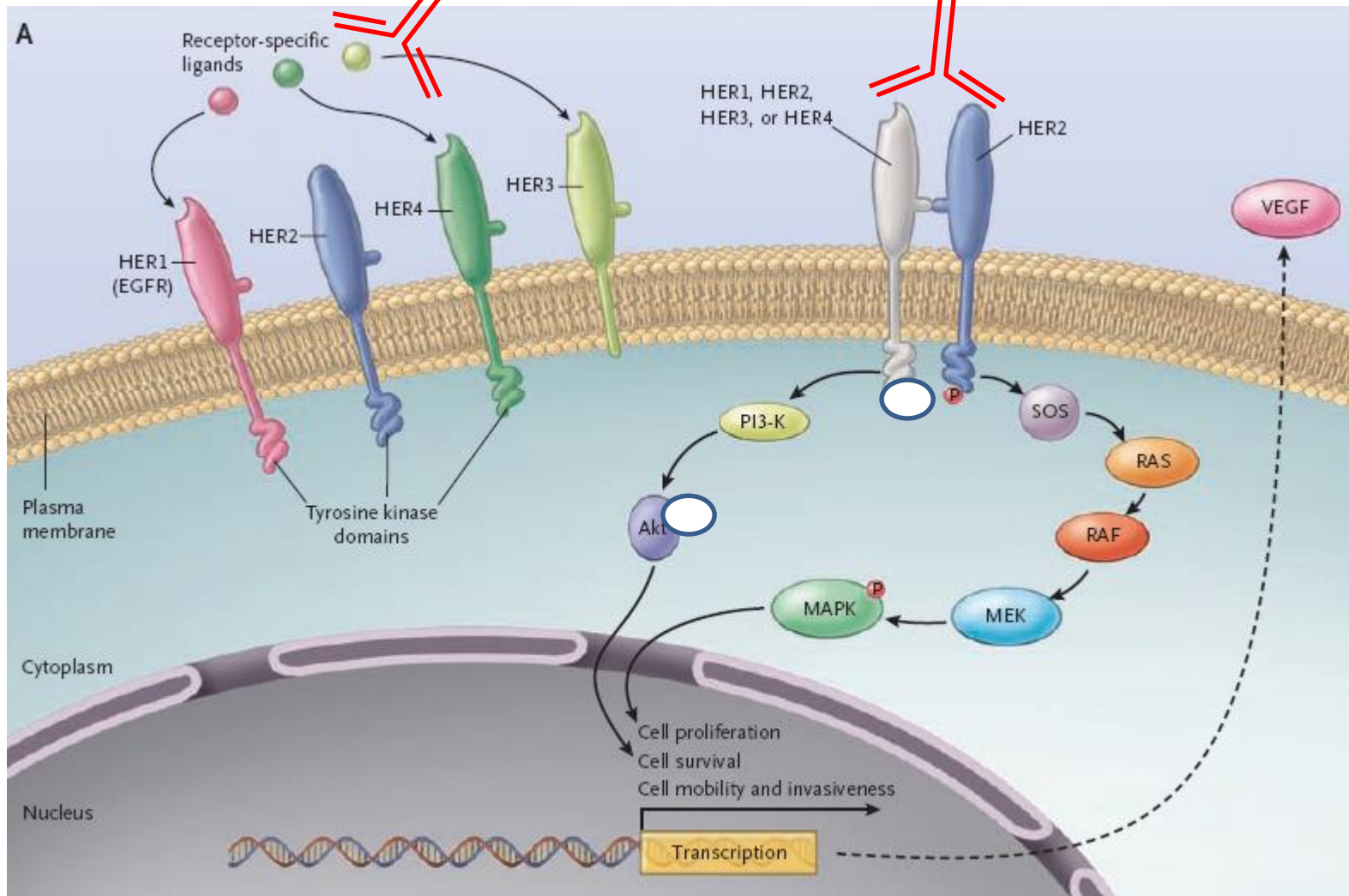
## Pancreatic cancer



Courtesy Dr T Mckee and M Genevay

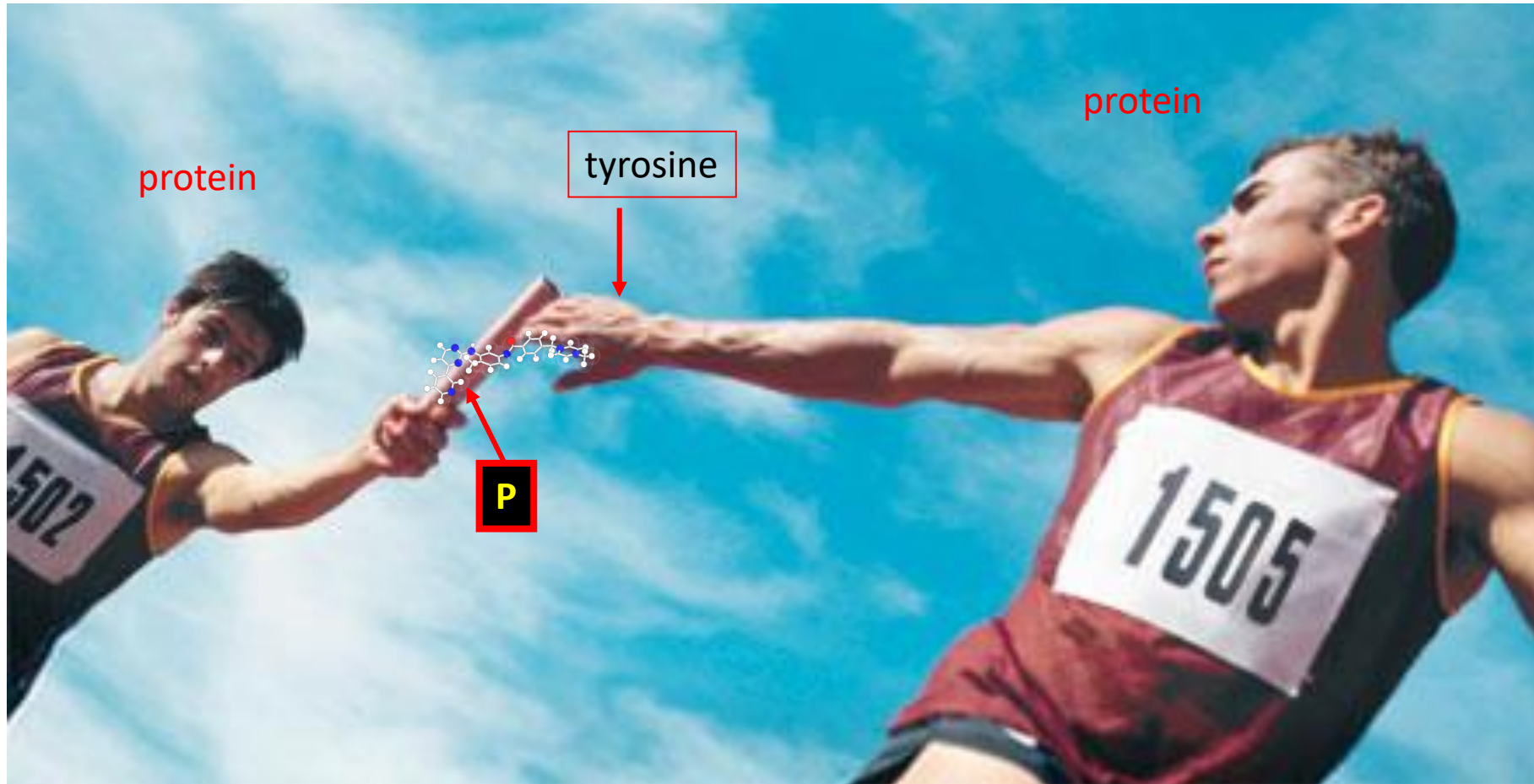


# Extérieur de la cellule : anticorps



**Intérieur : Tyrosine kinase inhibitors (TKI)**

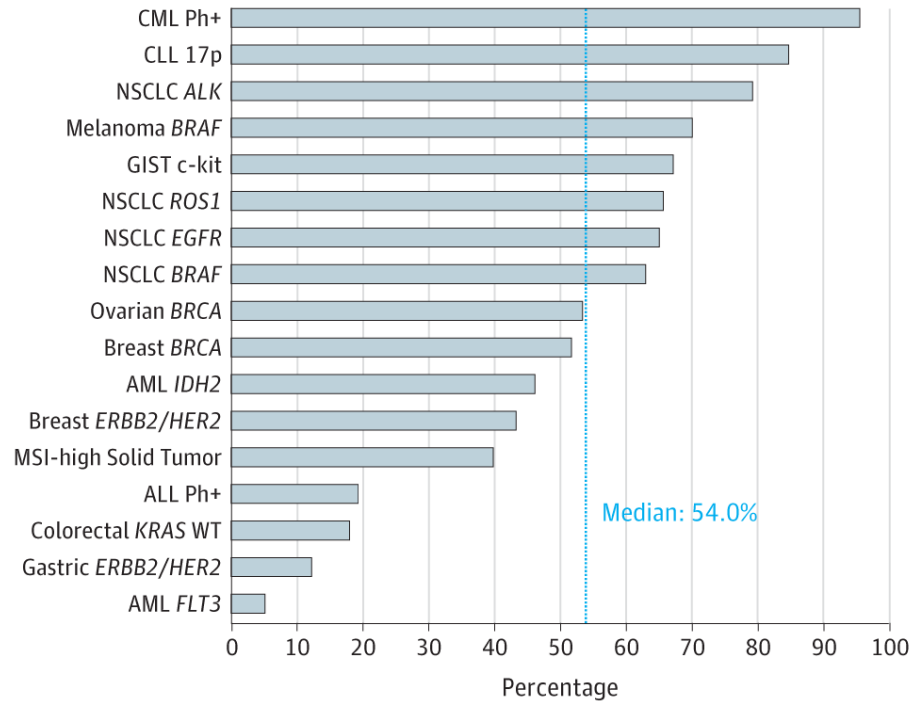
# Tyrosine and serine/threonine kinase inhibitors (TKI)



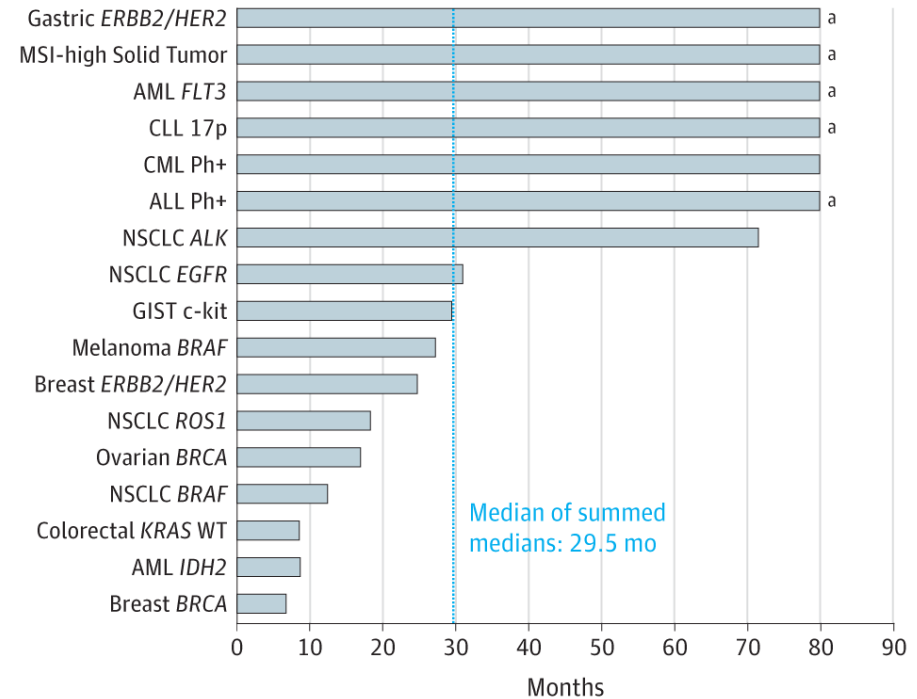


# TRAITEMENT CIBLÉS

**A** Best overall response rate, %



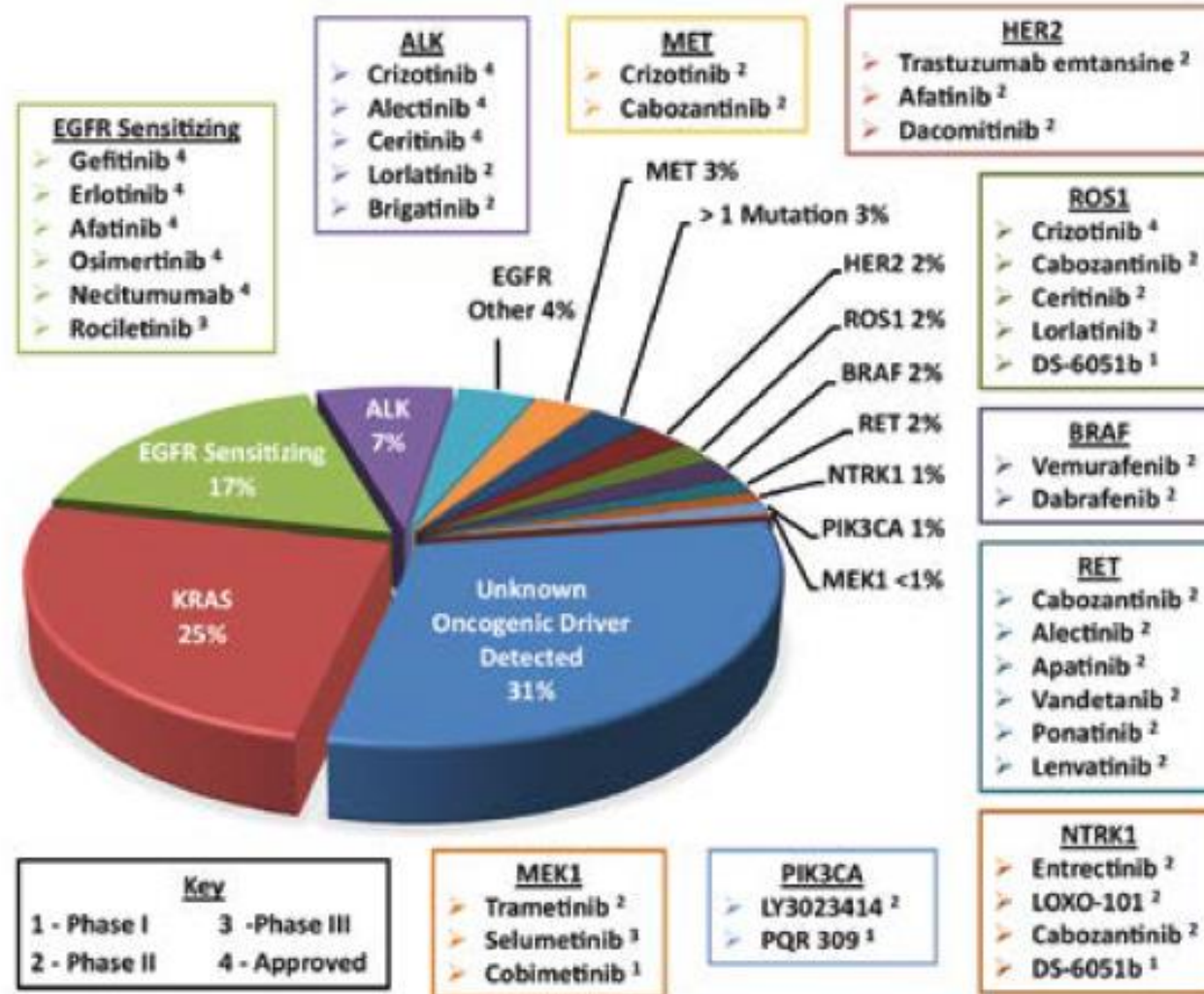
**B** Total duration of response, mo



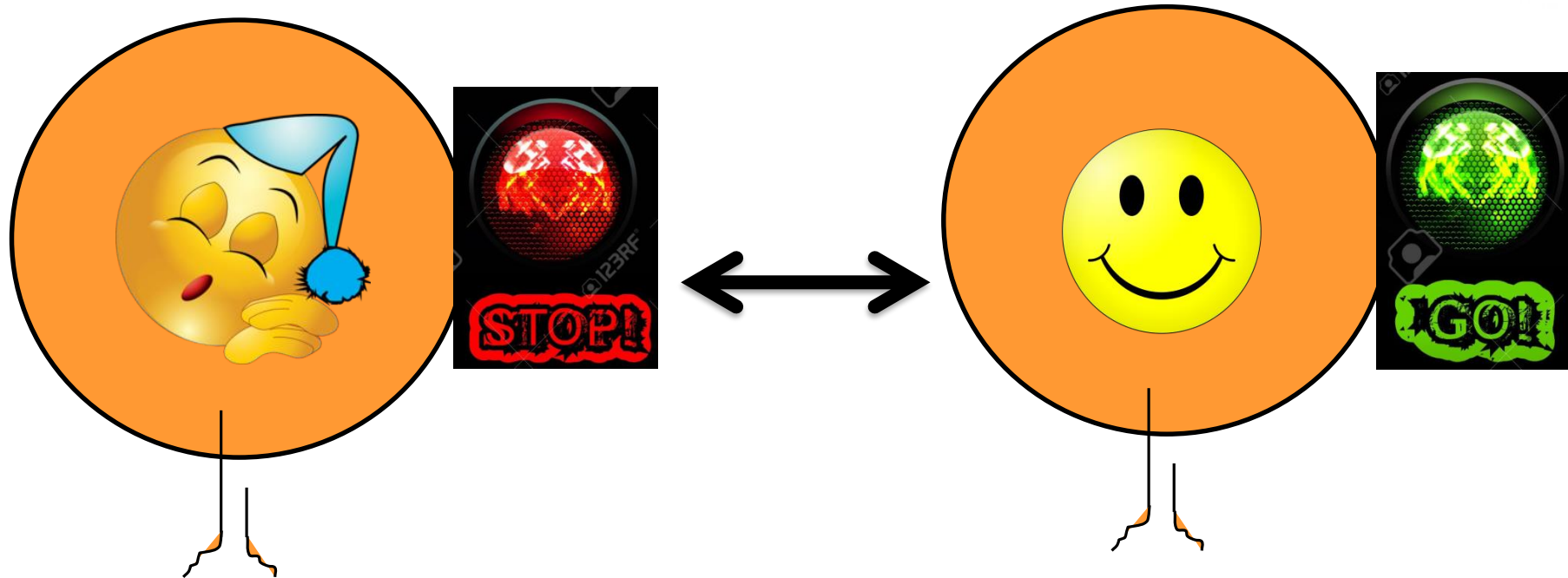
**Apparition de résistances : les INHIBITEURS prolongent la survie, mais ne guérissent pas définitivement (sauf exceptions).**

# Complexité diagnostique et thérapeutique

## Cancer du poumon (adenocarcinoma) - TKIs



# Yin et Yang du système immunitaire

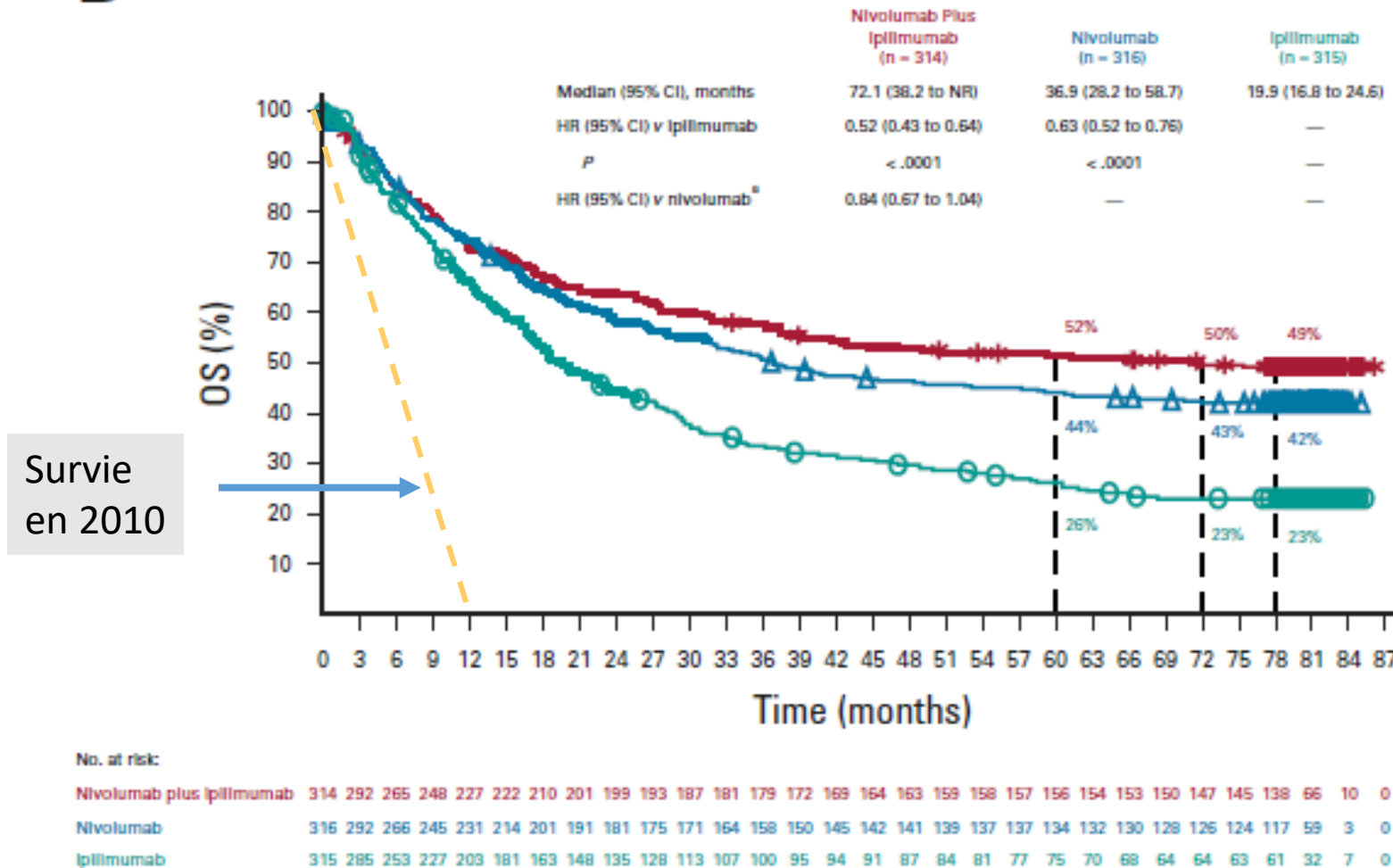


# Metastatic melanoma

## Long term outcomes with checkpoint inhibitors

### Phase III Checkmate 067

**B**

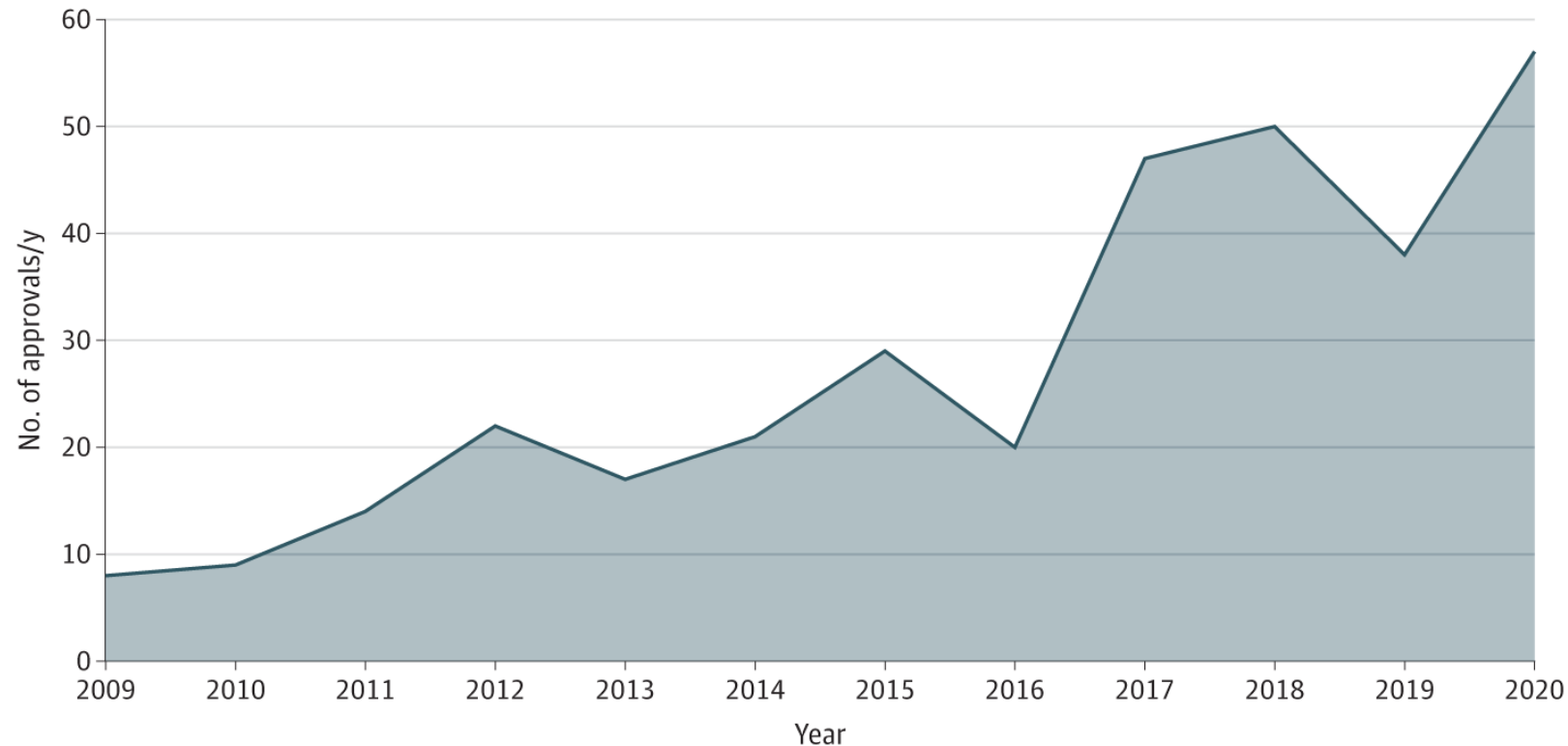


# L'EXPLOSION DES MÉDICAMENTS ANTI-CANCER



From: **Anticancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration From 2009 to 2020 According to Their Mechanism of Action**

Nombre total de médicaments anticancer approuvés par la FDA  
de 2009 à 2020.





# Etapes de la recherche clinique

- Phase I : toxicité, pharmacodynamie
- Phase II : recherche d'indication
- Phase III : étude comparative (randomisée contre bras contrôle)
- Phase IV : la vraie vie

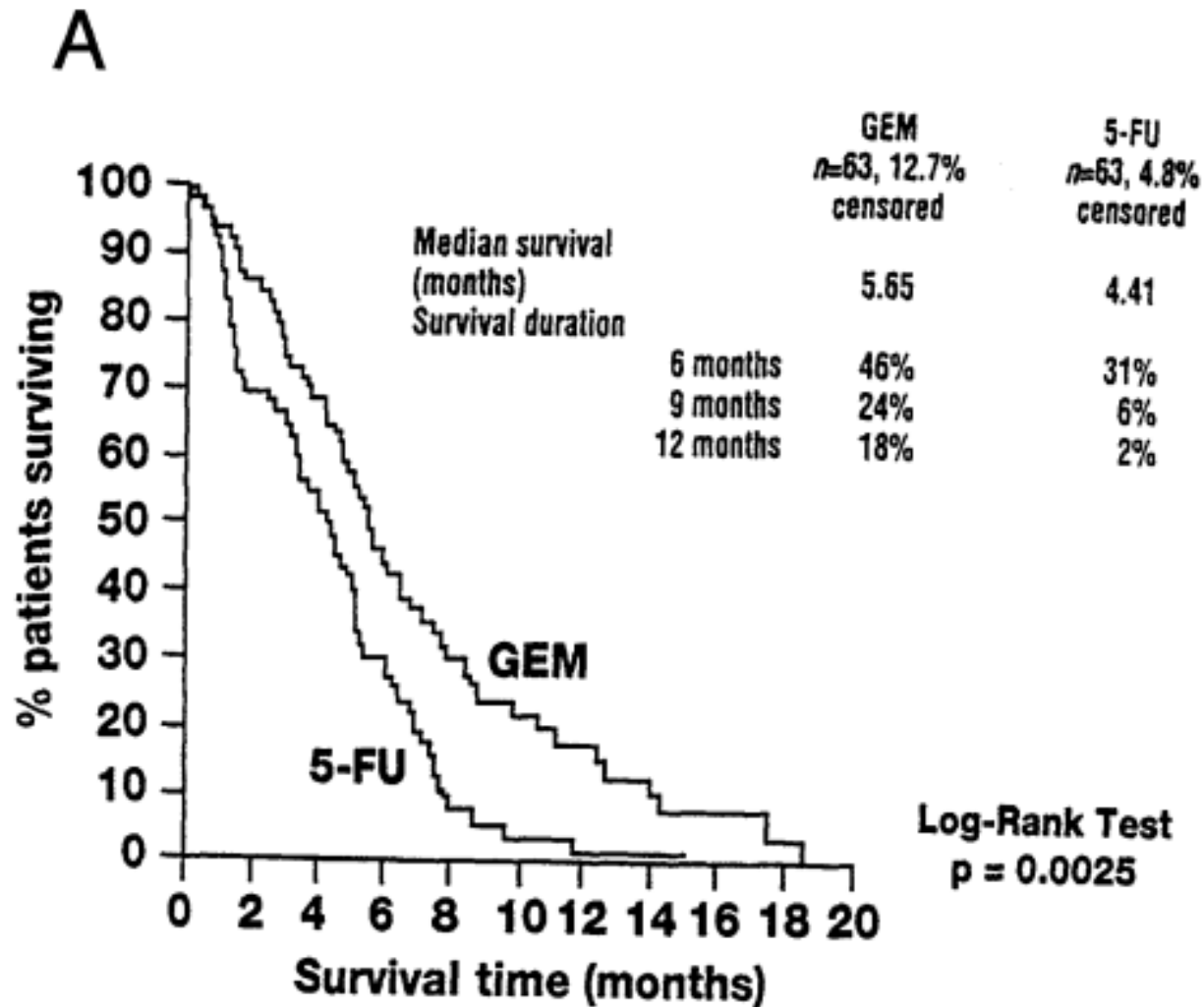
# Quels critères d'efficacité dans les études cliniques

- Taux de réponses ?
- PFS ? Survie sans progression
- RFS ? Survie sans rechute
- Disease specific OS ?
- OS ? Survie globale
- Quality of life ?
- NNT (number needed to treat) ?

# Quel contexte ?

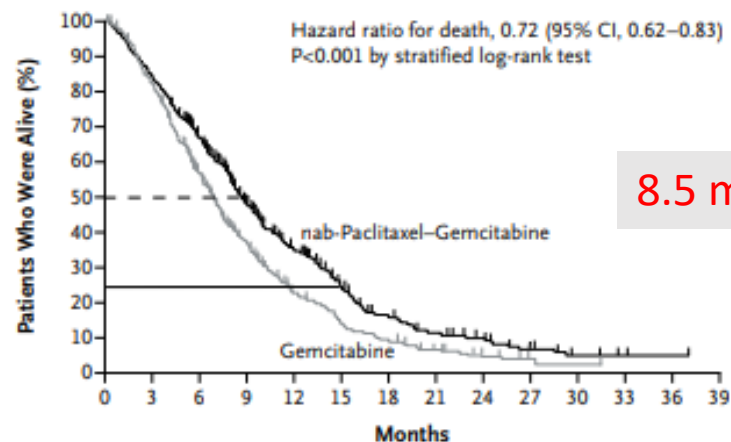
- Métastatique **Guérir ou soigner**
  - Palliatif le plus souvent
  - Curatif : testis , leucémies, lymphomes , mélanomes (?) immuno?
- Adjuvant et néoadjuvant **Guérir**
  - Curatif
  - Oui mais
    - Quelle valeur ajoutée ?
    - Quelle tox aigue et à long terme ?

## Exemple cancer du pancréas métastatique



Survie médiane  
5.6 mois versus 4.4 mois

### A Overall Survival

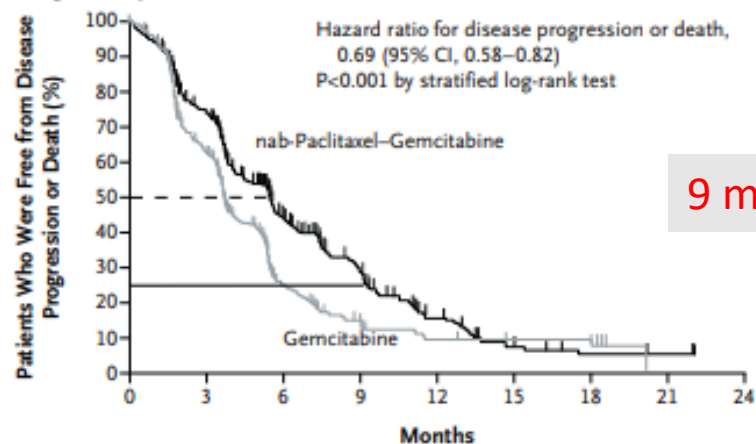


8.5 mois versus 6.7 mois

#### No. at Risk

nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	357	269	169	108	67	40	27	16	9	4	1	1	0
Gemcitabine	430	340	220	124	69	40	26	15	7	3	1	0	0	0

### B Progression-free Survival, According to Independent Review



9 mois versus 6 mois

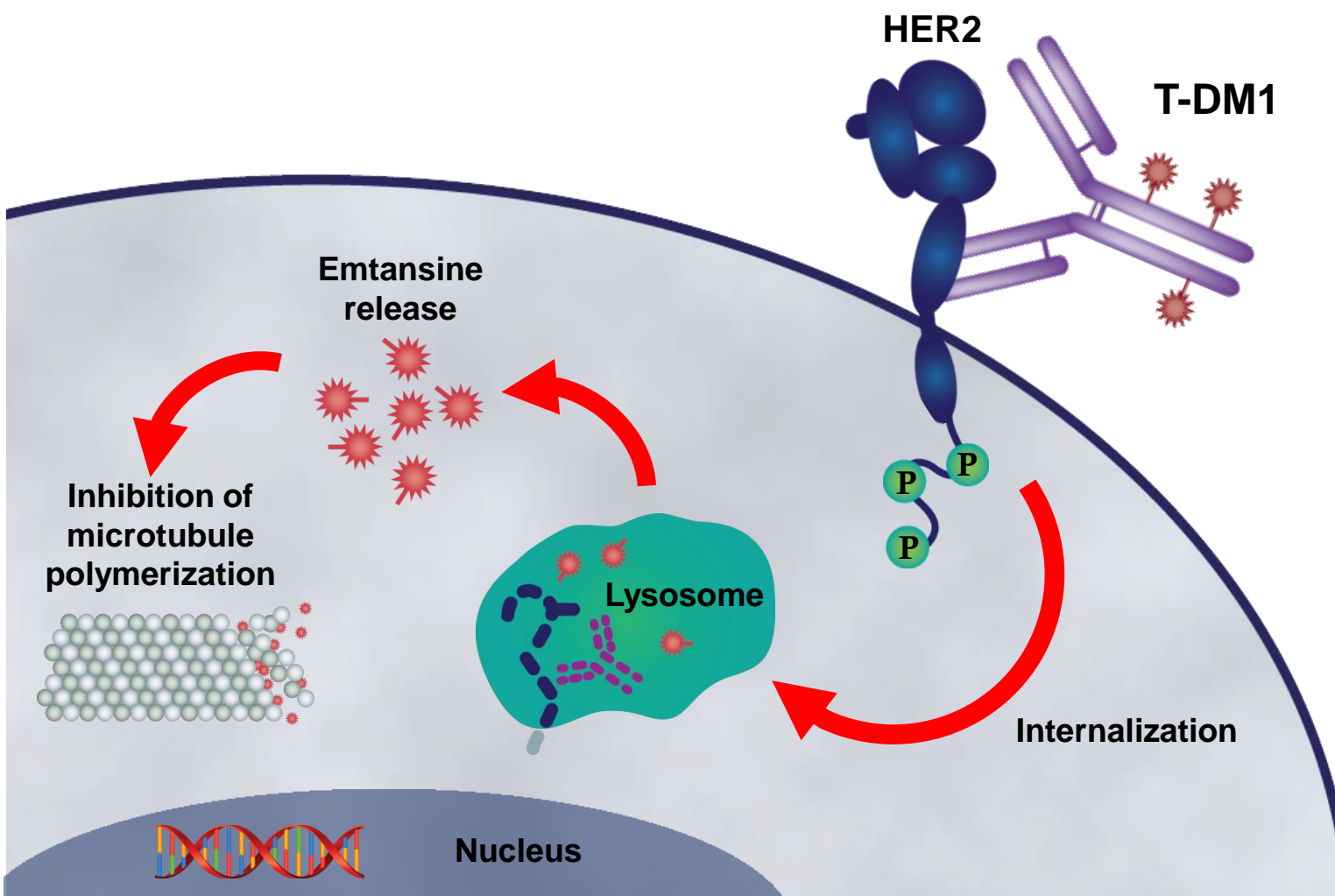
#### No. at Risk

nab-Paclitaxel-Gemcitabine	431	281	122	62	24	8	4	2	0
Gemcitabine	430	209	51	23	10	6	4	0	0

Risque augmenté  
myelotoxicité et neuropathie



## Autre exemple avec un traitement ciblé les « immuno-conjugués »



- mAb : Trastuzumab
- Stable binding with a linker: thioether
- Cytotoxic drug : emtansine

**T-DM1 : trastuzumab-emtansine**

Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

Junttila et al. *Br Cancer Res* 2011

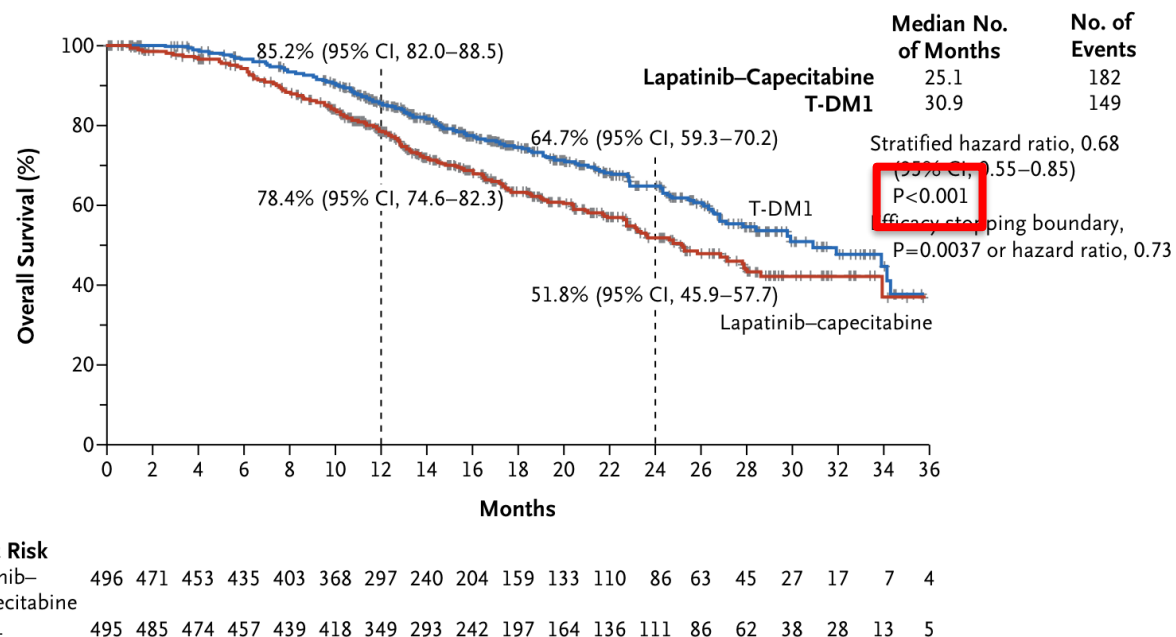
# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 8, 2012

VOL. 367 NO. 19

## Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

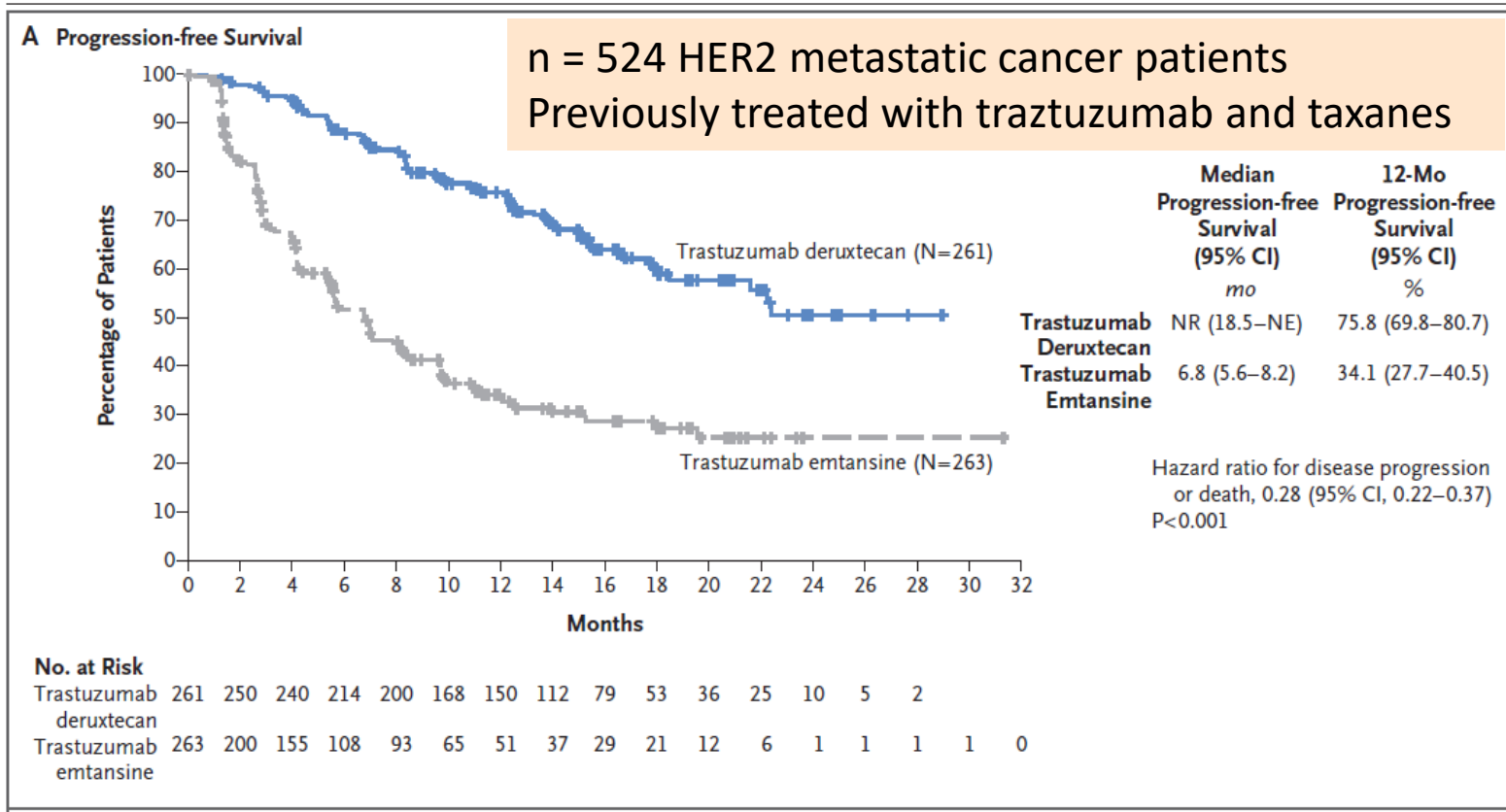


**Figure 2. Second Interim Analysis of Overall Survival.**

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population, stratified according to world region, number of prior chemotherapy regimens (0 or 1 vs. >1), and site of disease involvement (visceral vs. nonvisceral). The second interim analysis was conducted on the basis of 331 deaths and met the predefined O’Brien–Fleming stopping boundary. The data-cutoff date was July 31, 2012. Median follow-up was 18.6 months (range, 0 to 41) in the lapatinib–capecitabine group and 19.1 months (range, 0 to 40) in the T-DM1 group.

## ORIGINAL ARTICLE

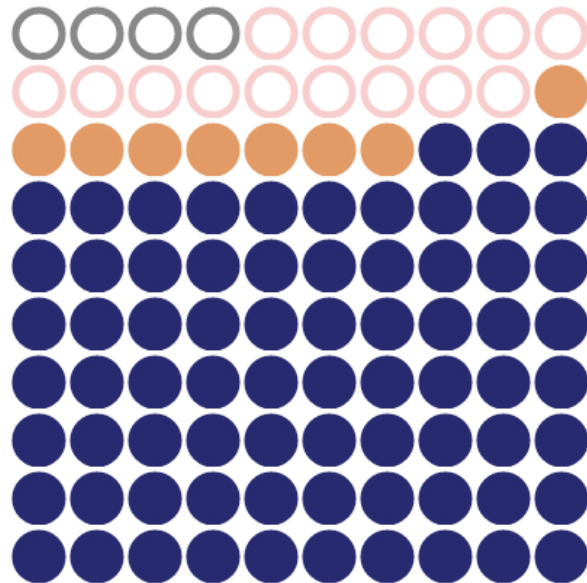
# Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer



## Traitement adjuvant

Exemple : femme de **50 ans**,  
cancer du sein triple négatif, grade 3, 25 mm, 0 ganglion.

Ce tableau montre le nombre de femmes qui survivent au moins 10 ans  
après la chirurgie.



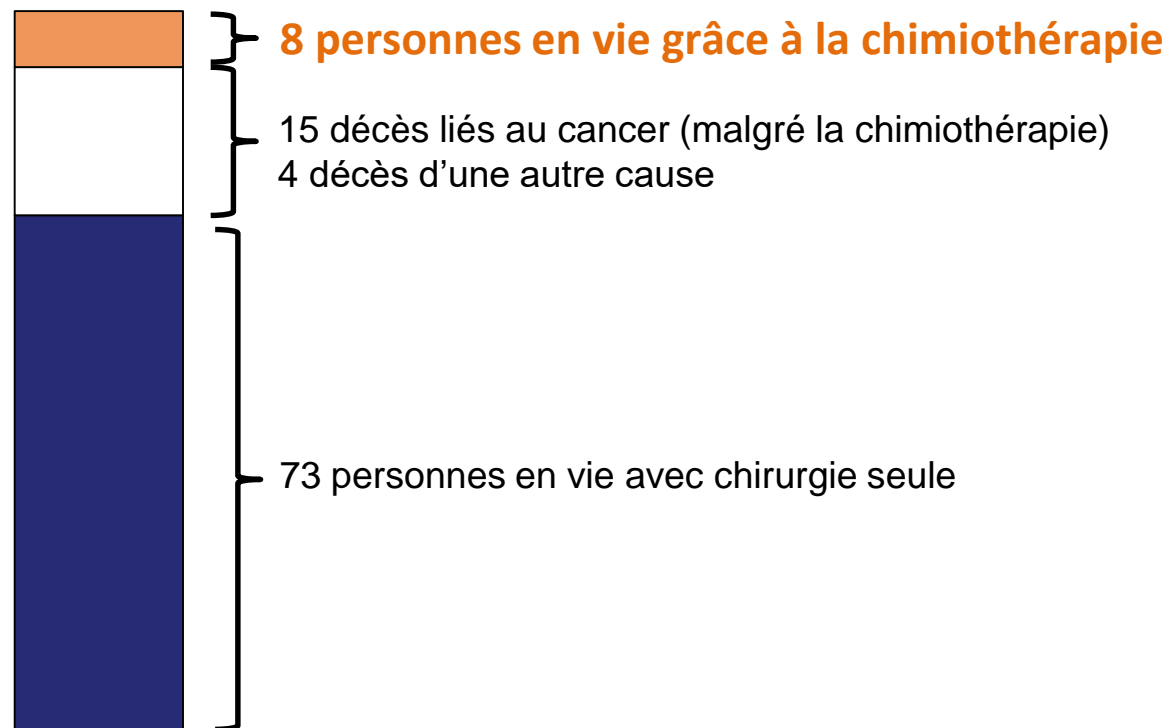
○ 4 morts dû à une autre cause

○ 15 morts reliés au cancer

● 8 gain(s) en personnes  
 survivantes dus à la  
 chimiothérapie

● 73 personnes survivantes  
 avec chirurgie seule

Exemple : femme de **50 ans**,  
cancer du sein triple négatif, grade 3, 25 mm, 0 ganglion.



Sur 100 femmes traitées, après 10 ans, 8 ont eu leur vie « sauvée » par la chimiothérapie,  
**92 patients n'ont pas bénéficié de la chimiothérapie (en terme de survie).**

NNT (number needed to treat) pour sauver une vie = 13

100 femmes ont été exposées aux effets secondaires de la chimiothérapie



## Traitement adjuvant

efficacité



Toxicité  
Court  
Moyen  
Long terme

Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

# ESSAIS CLINIQUES : QQ EXEMPLES DE BIAIS

## Sélection des patients

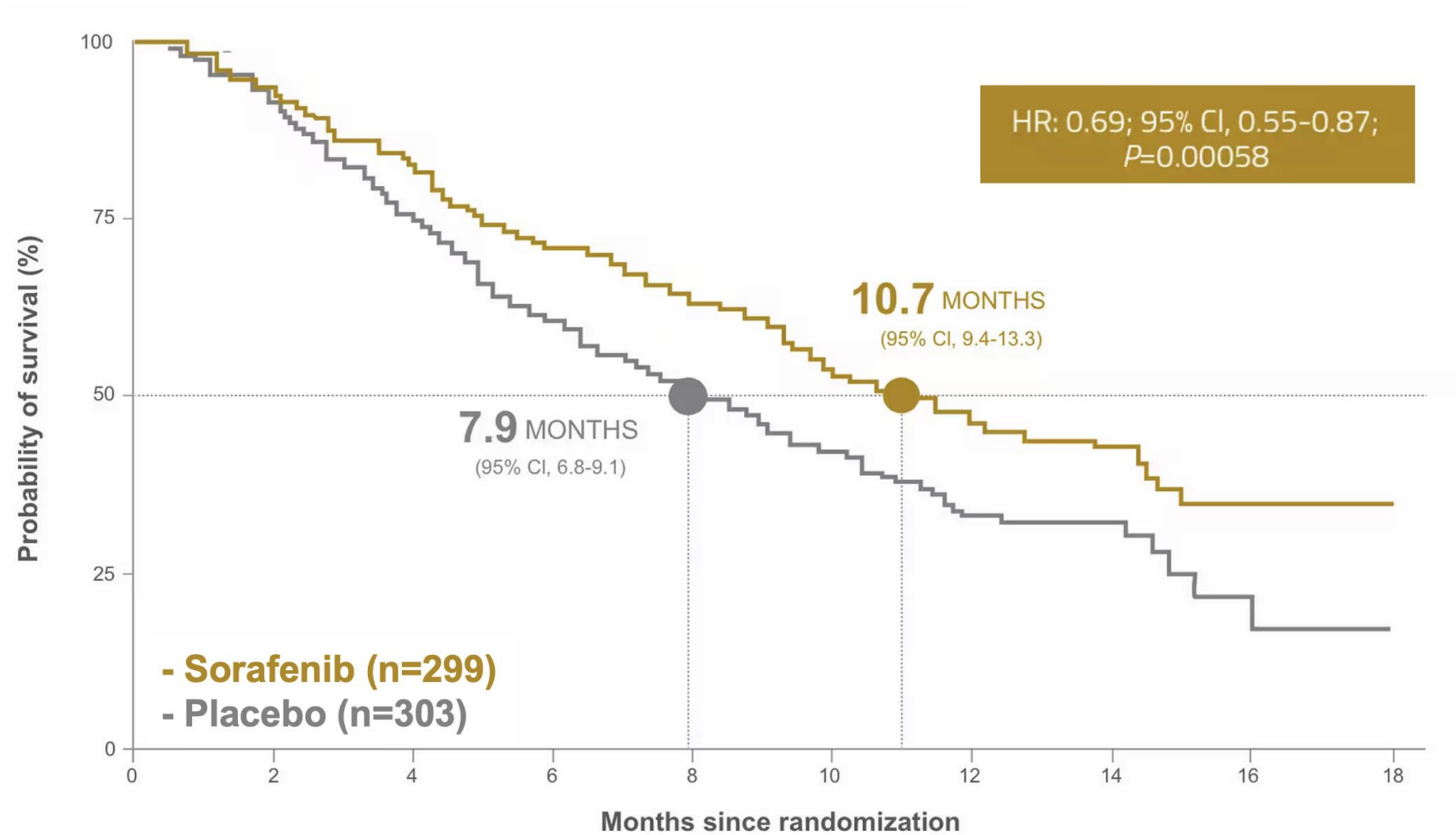
**Table 2**

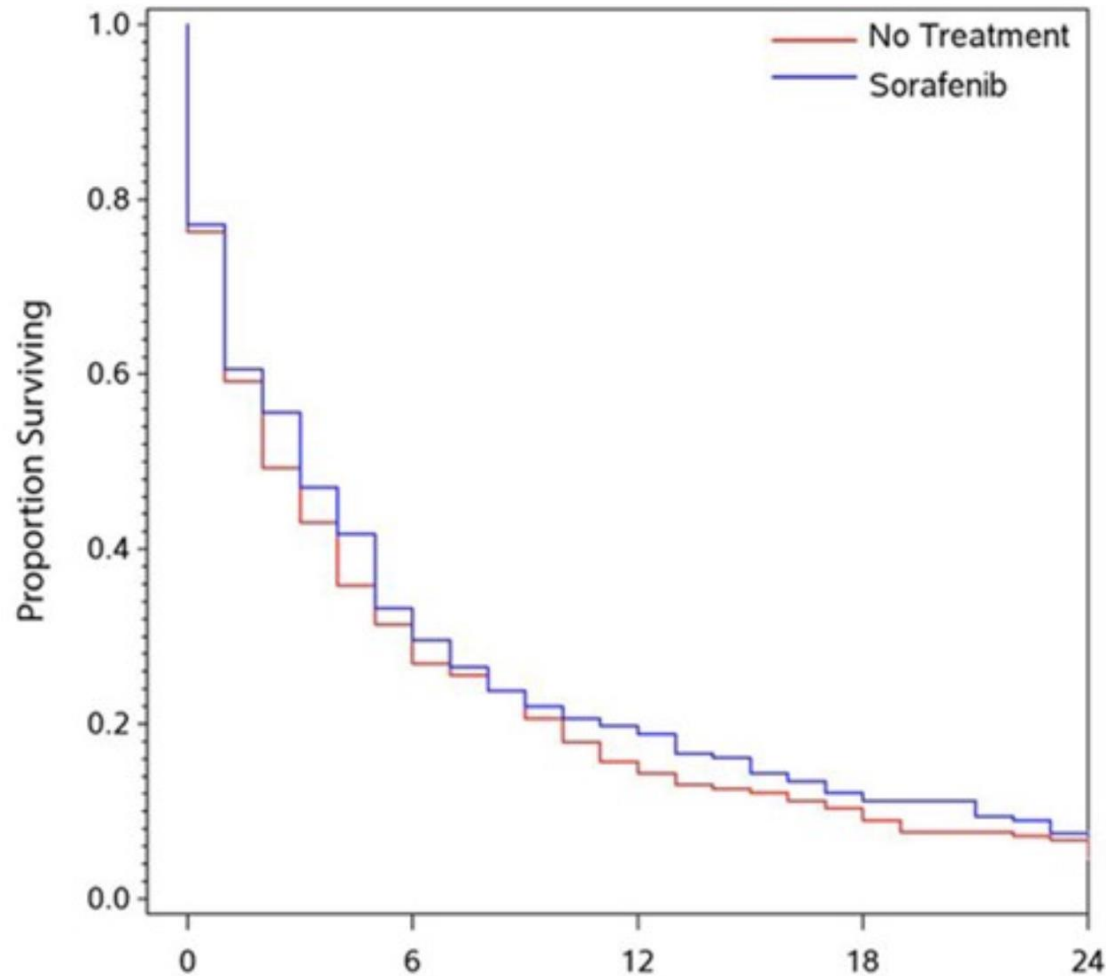
Reasons for clinical trial ineligibility among patients in Alberta between 2004 and 2015 ( $n = 125\,316$ )

Criteria for ineligibility	Number of patients (%)
Age > 75 years	30,661 (25%)
Presence of heart disease	10,996 (16%)
Kidney disease	6840 (5%)
Uncontrolled diabetes	5984 (5%)
Liver disease	4778 (4%)
Abnormal bloodwork	2339 (2%)
Prior malignancy	1872 (1%)
Any immunosuppression	1642 (1%)

**= 38 % non éligibles**

## Essai SHARP: 1<sup>ère</sup> ligne carcinome hépato-cellulaire



**A**

No. at Risk

No Treatment	223	60	32	20	<11
Sorafenib	223	66	42	25	14

**Médiane dans la vraie vie  
= moitié de médiane du  
placebo dans essai clinique**



# ESSAIS CLINIQUES : QQ EXEMPLES DE BIAIS

qualité du BRAS CONTRÔLE

**ESSAIS  
RANDOMISÉS**



**17%** des approbations de la FDA entre 2013 and 2018  
étaient basés sur un **BRAS CONTRÔLE SOUS-OPTIMAL**

# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

## Notre incapacité à prédire de façon individuelle

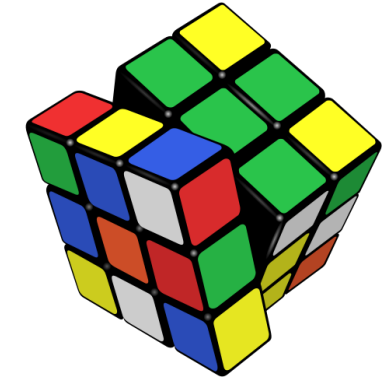
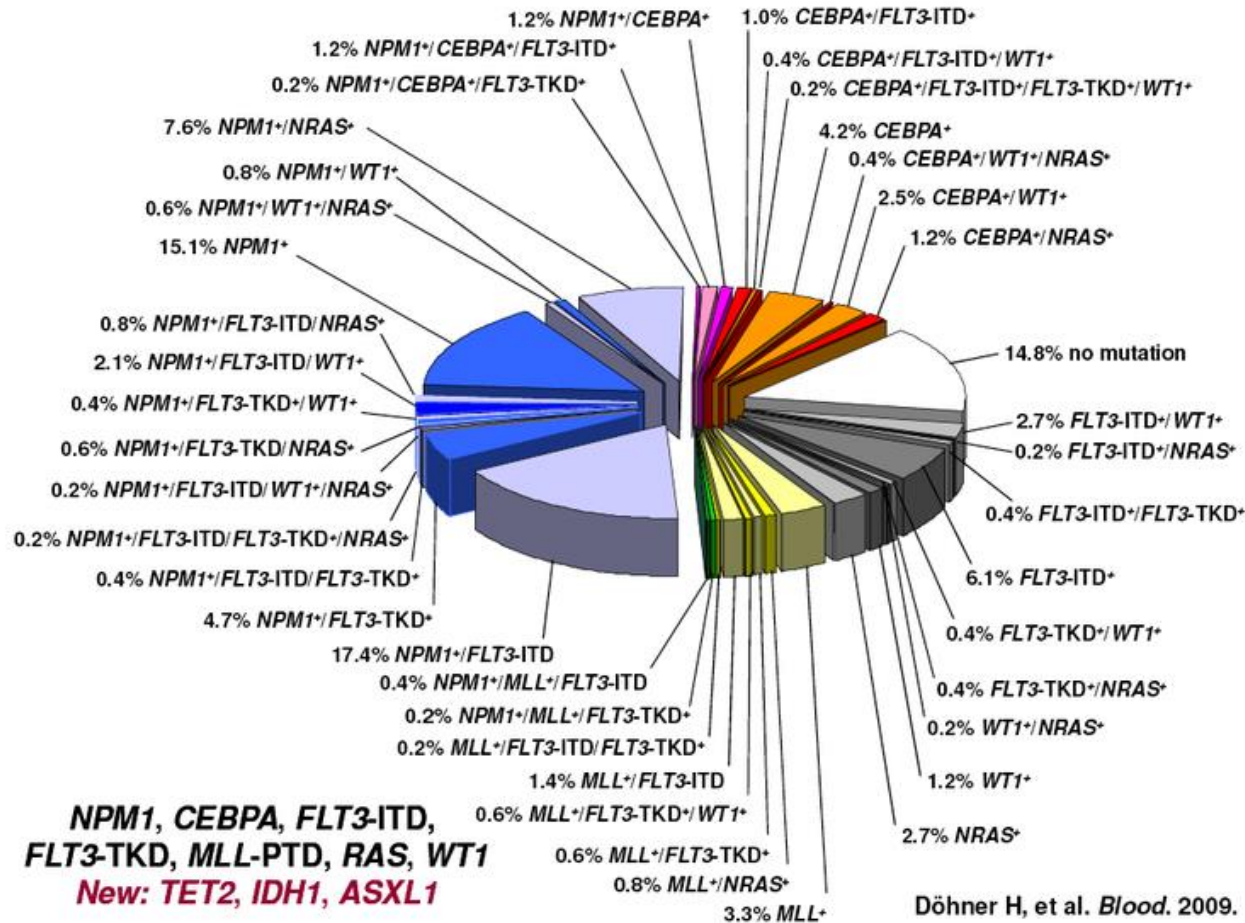
- Âge ? Oui mais non
- Statut de performance ?

### Indice de performance status (O.M.S.)

- |   |   |
|---|---|
| 0 | Capable d'avoir une activité normale sans restriction   |
| 1 | Activité physique discrètement réduite, mais ambulateur moins de 25% du temps de jour au lit      |
| 2 | Ambulateur, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour |
| 3 | Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour |
| 4 | Invalides, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée                  |

# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

## Les limites de l'evidence based medicine face à la complexité



# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

## Illusion de l'immortalité



# Illusion de l'immortalité

Entretenu par

## Biden's 'Cancer Moonshot' initiative: Hope is ending cancer can be 'national purpose'

It's the White House's goal of "ending cancer as we know it," administration says



Photo by: Evan Vucci/AP

THE UNIVERSITY OF TEXAS  
MD ANDERSON  
CANCER CENTER  
*Making Cancer History®*

THE UNIVERSITY OF TEXAS  
MD Anderson  
~~Cancer Center~~  
*Making Cancer History®*



President Richard Nixon signing the National Cancer Act of 1971.

Credit: National Cancer Institute





# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

Les anglicismes culpabilisants



# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?



**DailyHealthPost**

**24**

**CANCER FIGHTING**

**foods** *everyone should eat*



1. Green Tea
2. Blackberries
3. Raspberries
4. Blueberries
5. Lemon
6. Onion
7. Leafy Green Vegetables
8. Kale
9. Turmeric
10. Artichokes
11. Garlic
12. Tomato
13. Olive Oil
14. Dark Chocolate
15. Oregano
16. Ginger
17. Cauliflower
18. Brussels Sprouts
19. Avocado
20. Nuts and Seeds
21. Broccoli
22. Mushrooms
23. Ginseng
24. Broccoli Sprouts

© 2017 DailyHealthPost.com | <https://dailyhealthpost.com/cancer-fighting-foods>



# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

## Pour le patient

- Illusion de l'immortalité et du potentiel des progrès
- Équilibre entre espoir (pour vivre ce qui reste à vivre) et réalité
- Culpabilité
- Ne pas décevoir les proches , le grand frère, la religion
- Multiples conseils des proches, fake news

➔ Question : devons nous souvent argumenter pour poursuivre ou stopper ?

# Traiter ou ne pas traiter : pourquoi c'est si complexe ?

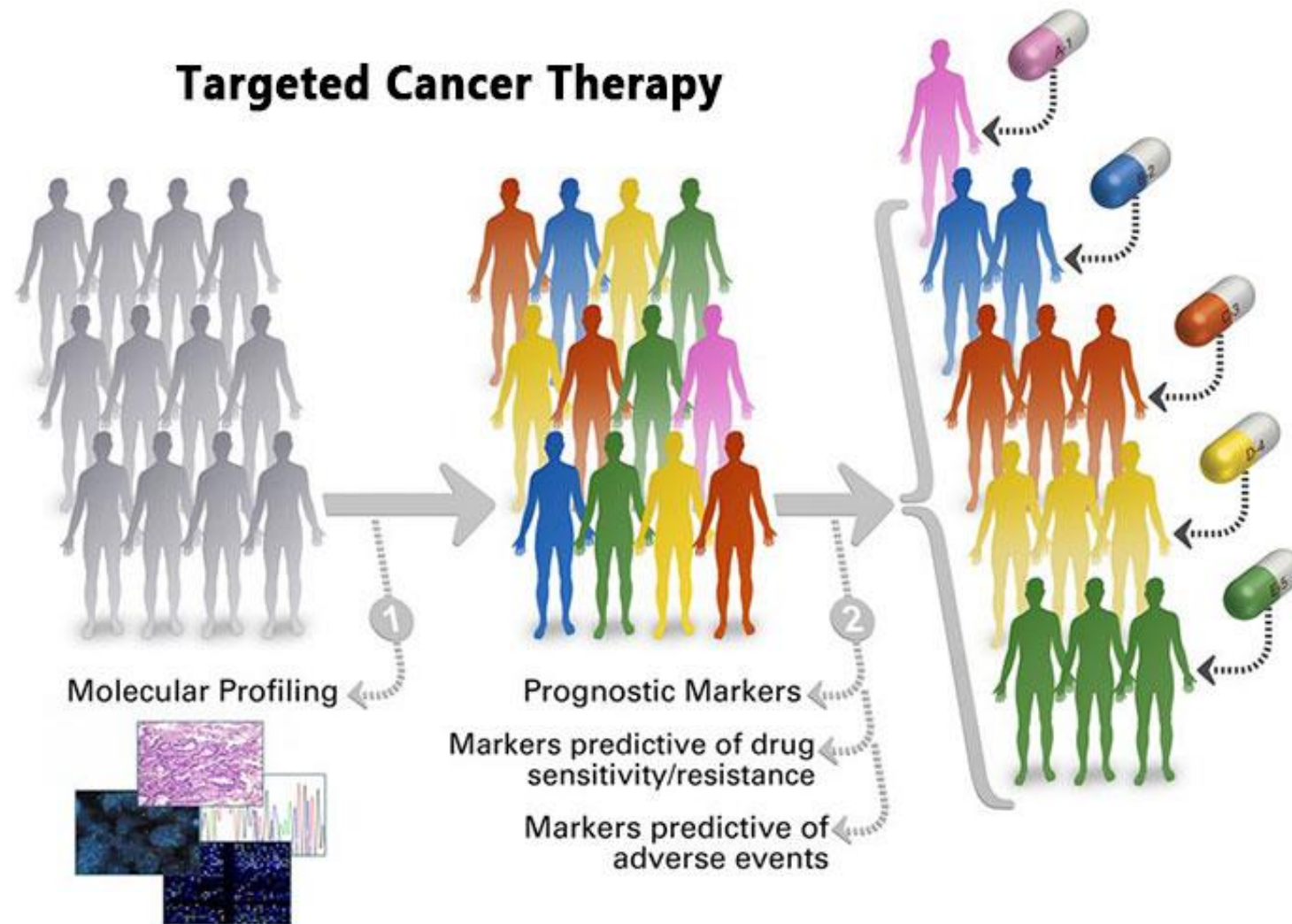
## Pour le médecin

- Pression du patient et/ou des familles (médecin otage ?)
- Culture et religion
- Crainte de ne pas offrir au patient une chance
- Société en rupture de confiance (2<sup>ème</sup> , 3<sup>ème</sup> 4<sup>ème</sup> avis),  
dans un domaine où il y a 500 médicaments et une incapacité à prédire individuellement
- Temps disponible
- Pressions financières
- Peur du pénal

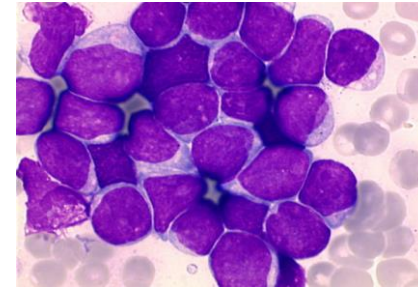
# conclusions

- Ne pas oublier le potentiel palliatif des traitements oncologiques (respecter la juste balance efficace versus effets secondaires)
- enjeu largement le cadre des traitements de l'oncologie médicale
  - Dépistage, chirurgie, soins intensifs, dialyse etc etc etc
- Problématique individuelle et collective différentes
- comment faire face à cette situation ?

# Oncologie de précision



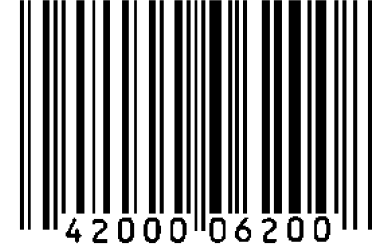
# Precision oncology



Code-barres pour dg



Code-barres pour traitement



<b>Efficacité</b>	<b>++++</b>
<b>Toxicité</b>	<b>--</b>
<b>Coût</b>	<b>- ?</b>



