

Tabagir
Pour votre santé

Palais des congrès de Dijon

www.csft2022.fr



CSFT 2022

24 > 25 novembre

La tabacologie en première ligne

16^e Congrès

de la Société Francophone de Tabacologie



Interactions du tabac avec les thérapeutiques du Cancer

Dr Dominique Triviaux





Liens d'intérêt

- Missions de conseil et de formation pour Pierre Fabre et Pfizer
- Aucun lien d'intérêt avec l'industrie du tabac, de l'alcool et des jeux, ainsi que l'industrie de la cigarette électronique.

Chirurgie

80% sein¹
95% côlon¹



Radiothérapie



Traitements Systémiques



1 - « Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008 »
Collection État des lieux & des connaissances, ouvrage édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2012

Tabac et Chirurgie



Induction enzymatique du CP450¹

- ⇒ CYP2E1 : Accélération de la biotransformation hépatique des agents anesthésiques responsables des nausées post-opératoires
- ⇒ CYP1A2 : Dégradation plus rapide des composés morphiniques

Le tabagisme actif
diminue les nausées post-opératoires
augmente les besoins en analgésiques

<https://sfar.org/recommandations-sur-la-prise-en-charge-du-tabagisme-en-periode-perioperatoire>
Actualisation 2016

1 - Sweeny BP et al. BJA 2002

Chirurgie

80% sein¹
95% côlon¹



Radiothérapie



Traitements Systémiques



1 - « Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008 »
Collection État des lieux & des connaissances, ouvrage édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2012



Tabac et Radiothérapie



Systematic Review

Effect of Smoking on Treatment Efficacy and Toxicity in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Marie Bergman ^{1,†}, Georgios Fountoukidis ^{2,†}, Daniel Smith ³, Johan Ahlgren ⁴, Mats Lambe ^{4,5}
and Antonios Valachis ^{2,*}

Review : 97 études éligibles
Méta-analyse : 78 études



Review

Impact of Tobacco Smoking on Outcomes of Radiotherapy: A Narrative Review

Adrian Perdyan ¹  and Jacek Jassem ^{2,*} 

Review : 57 études

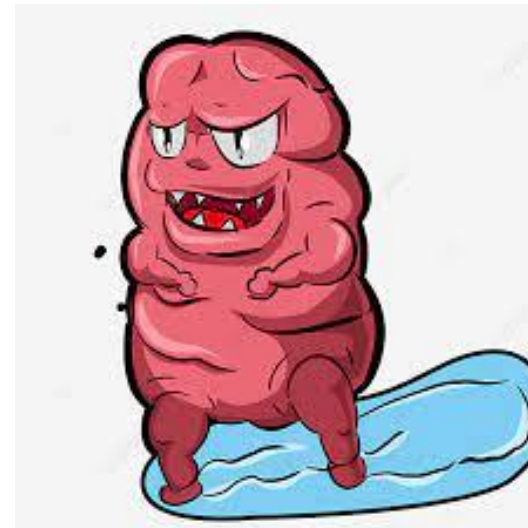
- 18 Cancers du poumon (14 NSCLC – 4 SCLC)
- 19 Cancers tête et cou
- 5 Cancers du sein
- 7 Cancers de la prostate
- 3 Cancers du col
- 1 Oesophage
- 1 Anal
- 1 LMH
- 2 Mixtes

Bergman M et al. *Cancers* **2022**, *14*; 4117
Perdyan A et al. *Curr. Oncol.* **2022**, *29*, 2284–2300



Tabac et Radiothérapie

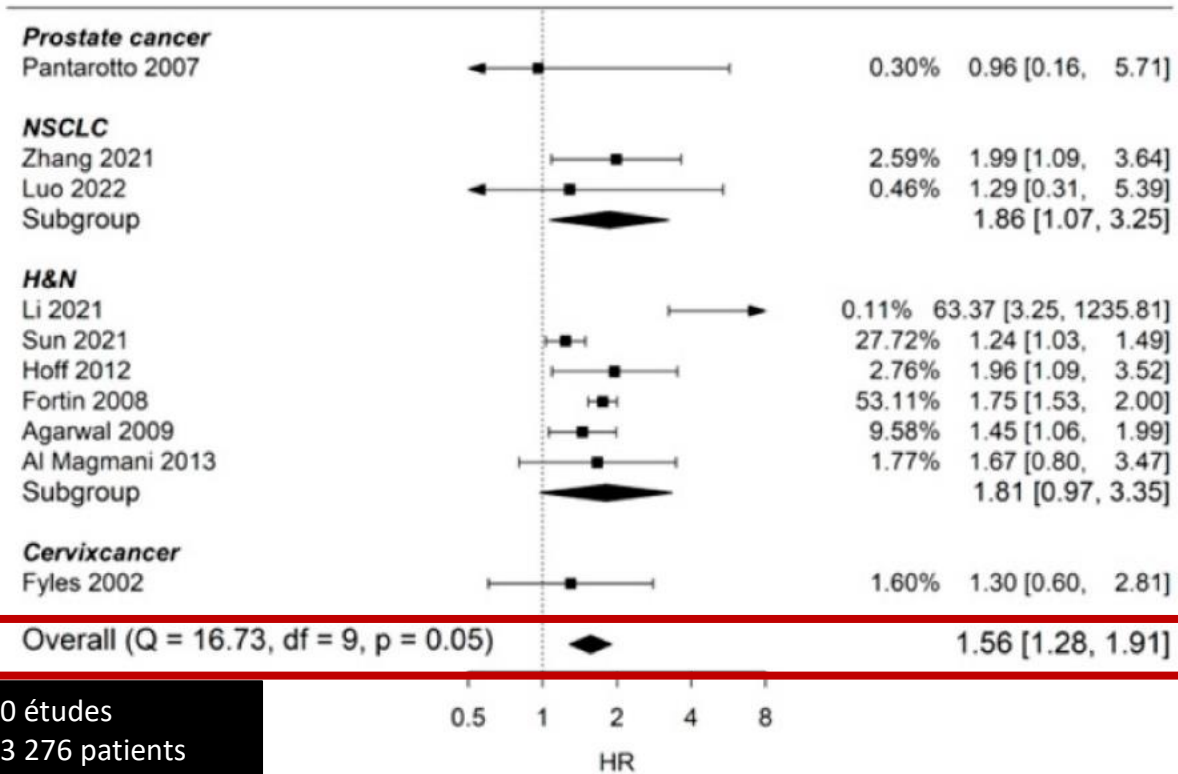
Quel impact sur l'efficacité ?





Tabac et Radiothérapie

Survie sans récurrence locale



10 études
13 276 patients

Augmentation du risque de récurrence locale chez les fumeurs

Survie sans récurrence moins bonne chez les fumeurs

Figure 2. Forest plots on pooled Hazard Ratios (HRs) on smoking during radiotherapy and efficacy.
(a) Smoking during radiotherapy and locoregional recurrence free survival; (b) smoking during radiotherapy and disease-free survival
HR > 1 indicates worse outcome for smokers during radiation whereas HR < 1 indicates better outcome.
Comparison group is non-smoker (former or never). Abbreviations: NSCLC, non-small-cell lung cancer; H&N, head and neck cancer.



Tabac et Radiothérapie



Contrôle tumoral loco-régional (Cancer du poumon)

First Author, Year (Ref)	Malignancy	Outcome
Nguyen 2010 [9]	NSCLC	HR for LRC in smokers vs. non-smokers 3.6 ($p = 0.0006$)
Miller 2019 [12]	NSCLC	HR for distant failure in current vs. never-smokers 0.76 (0.24–2.36) and for former vs. never-smokers 0.87 (0.31–2.46)
Sheikh ^d 2021 [14]	NSCLC	HR for LRC in current vs. former-smokers 1.74 ($p = 0.029$)
Rades 2008 [15]	NSCLC	RR for LRC in smokers vs. non-smokers 1.74 ($p = 0.029$)

Moins bon contrôle tumoral loco-régional à court terme chez les fumeurs



Tabac et Radiothérapie



**Plus de récurrence
locale chez les
fumeurs**

First Author, Year (Ref)	Malignancy	Outcome
Nguyen 2010 [9]	NSCLC	HR for LRC in smokers vs. non-smokers 3.6 ($p = 0.0006$)
Miller 2019 [12]	NSCLC	HR for distant failure in current vs. never-smokers 0.76 (0.24–2.36) and for former vs. never-smokers 0.87 (0.31–2.46)
Sheikh ^d 2021 [14]	NSCLC	HR for LRC in current vs. former-smokers 1.74 ($p = 0.029$)
Rades 2008 [15]	NSCLC	RR for LRC in smokers vs. non-smokers 1.74 ($p = 0.029$)
Kawakita 2011 [28]	HNC	No significant association between relapse and smoking status was observed ($p = 0.370$)
Hoff 2012 [29]	HNC	HR for LRC in smokers vs. non-smokers 1.96 ($p = 0.02$)
Fortin 2009 [30]	HNC	HR for LCR in current vs. former-smokers 1.5 ($p = 0.0001$)
Gillison 2012 [31]	HNC	HR for PFS in smokers during treatment vs. non-smokers 2.04 ($p = 0.001$)
Lassen 2019 [32]	HNC	HR for PFS and DFS in smokers vs. non-smokers 1.73 (1.18–2.53) and 1.79 (1.35–2.36), respectively
Smith 2019 [33]	HNC	RR for LRC in current vs. ceased smokers 2.24 ($p = 0.0005$)
Chen 2019 [34]	HNC	Three-year PFS in current and former-smokers 34% and 61%, respectively ($p = 0.05$)
Guo 2014 [38]	HNC	HR for LRFFS in ever-smokers vs. never-smokers 2.2 ($p = 0.002$)
Sun ^c 2021 [39]	HNC	Higher locoregional recurrence risk in current vs. never-smokers ($p = 0.027$); higher metastasis risk in former and current vs. never-smokers ($p = 0.031$ and 0.019 , respectively)
Al-Mamagani 2013 [40]	HNC	OR for LC in current vs. ceased smokers 3.8 ($p = 0.001$)
Khuri 2006 [44]	HNC	HR for DFS in current or former vs. never-smokers 1.68 and 1.26, respectively ($p = 0.011$)

LRC : Local Regional Control
PFS : Survie Sans Progression



Tabac et Radiothérapie

Contrôle tumoral loco-régional

Cancer de la prostate

Pantarotto 2006 [52]	PC	HR for distant control in current vs. never-smokers 5.24 ($p = 0.003$)
Foerster 2018 [56]	PC	HR for biochemical recurrence in current or former vs. never smokers 1.50 (1.20–1.88) and 1.10 (0.94–1.28), respectively

Cancer du col de l'utérus

Mayadev 2018 [57]	CC	Impaired two-year pelvic control and DFS in heavy smokers (>21 PY) vs. non-smokers ($p = 0.004$ and 0.011 , respectively)
Fyles 2002 [59]	CC	Smoking status not associated with PFS and LC

DFS : Survie Sans Récidive

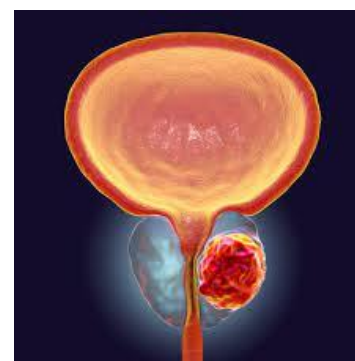
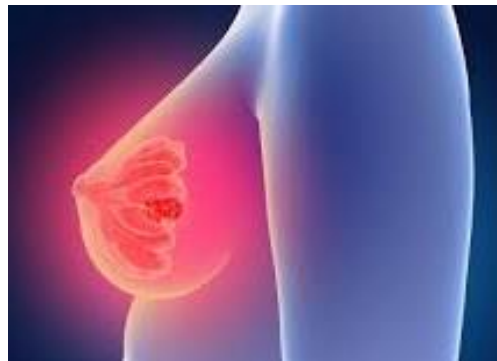
Moins bon contrôle tumoral chez les fumeurs



Tabac et Radiothérapie

Moins bon **contrôle tumoral**
pour **tout type de cancer**

(poumon à petites cellules et non à petites cellules, tête et cou, sein, prostate, col de l'utérus...)





Tabac et Radiothérapie



**Diminution de l'oxygénation tumorale,
facteur critique pour l'efficacité de la RT**

?



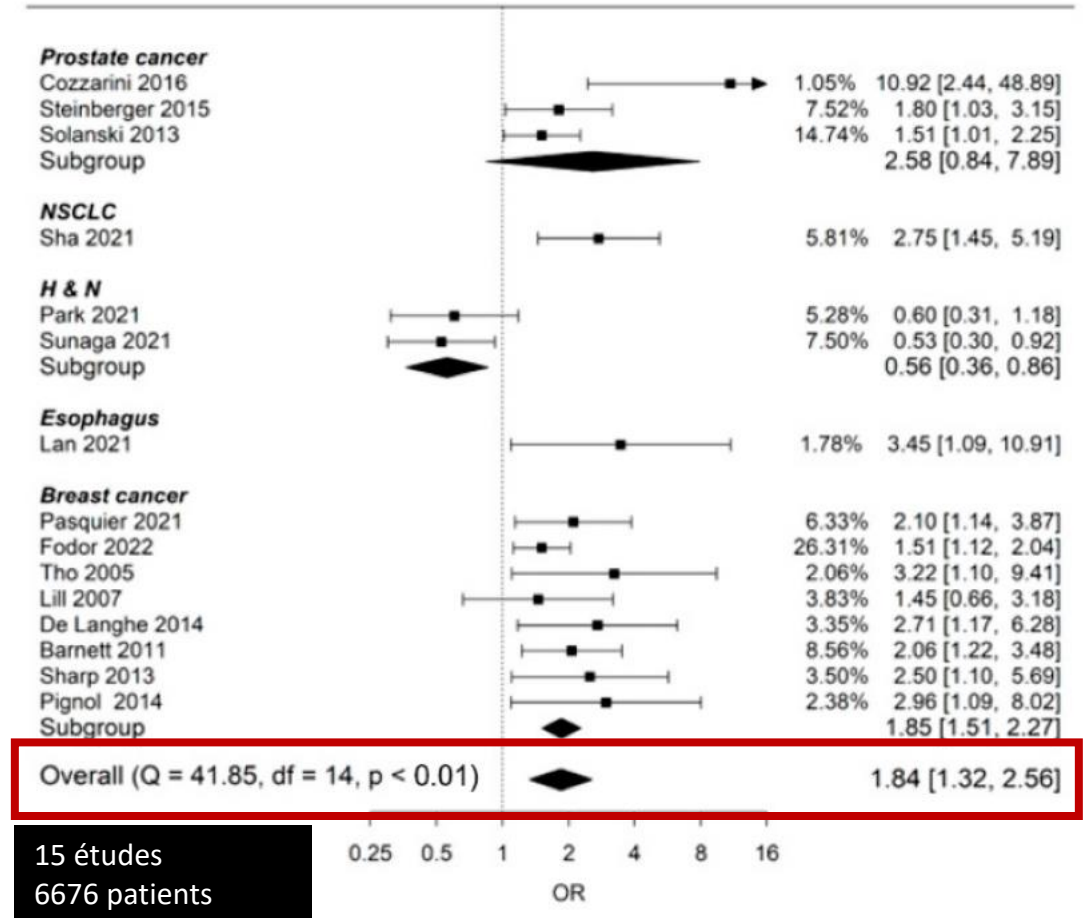
Tabac et Radiothérapie

Quel impact sur la toxicité ?





Tabac et Radiothérapie



Fumer pendant la RT augmente le risque de toxicité induite



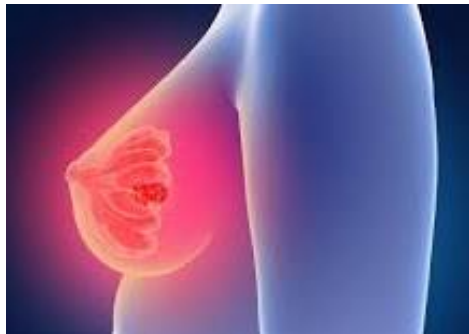
Tabac et Radiothérapie



Après Cancer du poumon

- Risque x 6 si tabac sans RT²
Risque x 9,4 si RT sans tabac²
Risque x 21 si RT + tabac²

1 - Perdyan A et al. *Curr. Oncol.* **2022**, 29, 2284–2300
2 - Tucker MA et al. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Dec 3;89(23):1782-8.



Après Cancer du sein

- Un sur-risque persistant **uniquement chez la fumeuse¹⁻⁴**
Risque x 6 si tabac sans RT
Risque x 0,5 si RT sans tabac
Risque x 9 à 19 si RT + tabac

10,5 poumon controlatéral⁴
37,6 poumon homolatéral⁴

1 - Neugut A et al. *Cancer.* 1994 Mar 15;73(6):1615-20.
2 - Ford MB et al. *Cancer.* 2003 Oct 1;98(7):1457-64.
3 - Prochazka J *Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7467-74
4 - Kaufman E et al. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):392-8



Après Maladie de Hodgkin

- Tabac + RT = Facteur multiplicateur (et non additif) ¹⁻⁴

1-Gilbert ES et al. *Radiat Res.* 2003 Feb;159(2):161-73.
2-Lorigan P et al. *Lancet Oncol.* 2005 Oct;6(10):773-9.
3-Travis LB et al. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Feb 6;94(3):182-92.
4- Van Leeuwen FE et al. *J Natl Cancer Inst.* 1995 ;87(20):1530-7.

Risque de Cancer primitif du poumon





Tabac et Radiothérapie



Cancer ORL

Egestad 2014 [35]	HNC	Increased fatigue ($p = 0.027$) and pain ($p = 0.009$), more speech disturbances ($p = 0.017$), affected mouth opening (0.049) and poorer cognitive function (0.041) in smokers vs. non-smokers
Jensen 2007 [36]	HNC	Decreased cognitive function, increased nausea/vomiting, dyspnoea, diarrhea, and weight loss in smokers vs. non-smokers ($p = 0.05$)
Silveira 2015 [37]	HNC	Worse burden ($p = 0.003$), mental health ($p = 0.03$), and fatigue ($p = 0.028$) in continued smokers vs. non-smokers
Al-Mamagani 2013 [40]	HNC	Smoking quitters showed better voice quality during two-year follow-up ($p = 0.001$ for all time points)
Johannes 1998 [41]	HNC	Ten-year complication rate 28% vs. 14% in smokers vs. quitters before RT ($p = 0.03$)
Porock 2004 [42]	HNC	More frequent oral mucositis in smokers ($p = 0.03$), mucositis severity associated with higher tobacco exposure ($p = 0.008$)
Rugg 1990 [43]	HNC	More skin reactions and oral mucositis in current vs. former and never-smokers

Perdyan A et al. *Curr. Oncol.* **2022**, 29, 2284–2300

Majoration des toxicités chez les fumeurs



Tabac et Radiothérapie



Cancer ORL

- Majoration du risque d'ostéoradionécrose mandibulaire ^{1,2}
- Augmentation du risque de 2^{ème} tumeur primitive³
- Augmentation du risque de mucite⁴
- Augmentation du taux de complications ⁵
- Altération de la voix ^{3,6-9}

1 - Aarup-Kristensen S et al. Acta Oncol. 2019 Oct;58(10):1373-1377

2 - Zevallos JP et al. Cancer. 2009 Oct 1;115(19):4636-44.

3 - Al-Mamagani et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Jan;271(1):125-32.

4 - Rugg T et al. Br J Radiol. 1990 Jul;63(751):554-6.

5 - Van der Voet Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Sep 1;42(2):247-55.

6 - Agarwal JP et al. Radiother Oncol. 2009 Feb;90(2):177-82.

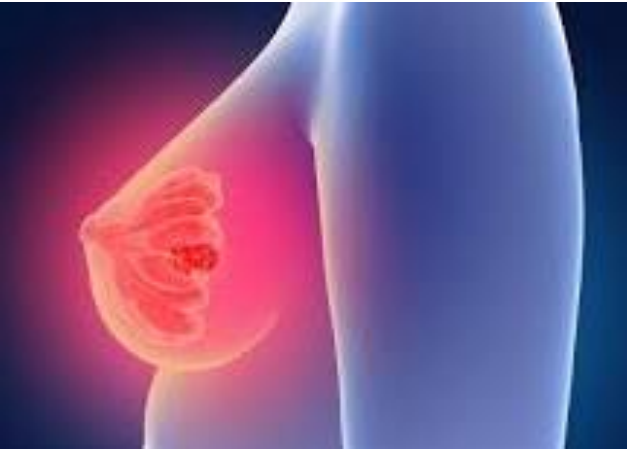
7 - Benninger MS et al. Laryngoscope. 1994 Mar;104(3 Pt 1):294-8.

8 - Hocevar- Boltezar I et al. Radiother Oncol. 2009 Dec;93(3):524-9.

9- Waghmare CM et al. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Sep;10(9):1381-8.



Tabac et Radiothérapie



Cancer du sein

- **Majoration du risque de second cancer primitif¹**
 - Si RT, **risque plus élevé de second cancer primitif (cancer du poumon, hémopathie, gastro-intestinal, gynéco, uro)** chez les F/NF ($p = 0.04$)
- **Majoration du risque d'Infarctus du Myocarde à 10 ans²**
 - Effet plus qu'additif : HR T+/RT+ = 3.04, 95% CI = 2.03 - 4.55 ($p = 0,039$)
HR T+/RT- = 1,36, 95% CI = 0,69 – 2,68
- **Augmentation du risque de réactions cutanées³**
 - HR 2.5; $p = 0.031$
- **Augmentation du risque de télangiectasie⁴**
 - OR 2.3, 95% CI 1.2-4.6



1 - DiMarzio P et al. Cancer Epidemiol. 2018 Dec;57:97-103
2 - Hoening MJ et al. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 7;99(5):365-75.
3 - Sharp L et al. Breast 2013; 22 : 634-638
4 - Ford MB et al. Cancer. 2003 Oct 1;98(7):1457-64.

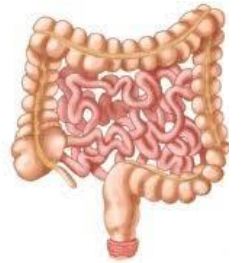


Tabac et Radiothérapie



Cancer du col de l'utérus

- Un tabagisme important = **prédicteur indépendant le plus puissant** des complications globales (RR : 2,30 ; [IC] à 95 %, 1,84 à 2,87) ¹
- Majoration des risques de complications sur l'intestin grêle ¹
(HR : 3,25 ; IC à 95 %, 2,21 à 4,78)



1 – Eifel P et al. J Clin Oncol. 2002 Sep 1;20(17):3651-7.



Cancer de la prostate

- Persistance à long terme (6 ans) de **symptômes intestinaux** ou **sphinctériens** ¹
 - Défécation urgente : RR = 1.6 (95% CI 1.2-2.2).
 - Diarrhées : RR = 2.8 (95% CI 1.2-6.5),
 - Sensation d'intestin incomplètement vidé après défécation : RR = 2.1 (95% CI 1.3-3.3)
 - Episodes d'incontinence fécale : RR = 4.7 (95% CI 2.3-9.7).

1 - Alsadius D et al. Radiother Oncol. 2011 Dec;101(3):495-501



Tabac et Radiothérapie



Pneumopathie radique

First author, Year (Ref)	Malignancy	Outcome
Fisher-Valuck 2013 [10]	NSCLC	Treatment-related toxicity 14.5% in current or past smokers and 0% in never smokers
Hernando 2001 [16]	NSCLC	RP occurrence in smokers and non-smokers 21% and 37%, respectively ($p = 0.05$)
Jin 2009 [17]	NSCLC	One-year incidence of grade ≥ 3 RP in never vs. former or current smokers 37% and 14%, respectively ($p = 0.001$)
Menoux 2020 [18]	NSCLC	Lower RP occurrence in active smokers vs. non-smokers ($p = 0.02$)
Monson 1998 [19]	NSCLC	RP occurrence in smokers and non-smokers 23% and 0%, respectively ($p = 0.01$)
Sarihan 2005 [20]	NSCLC	Risk of infections during treatment associated with tobacco exposure ($p = 0.001$)

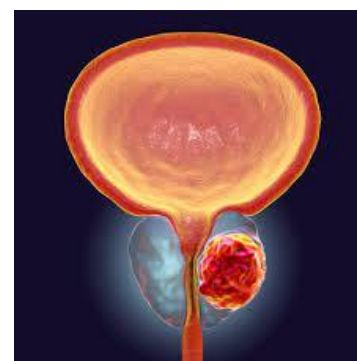
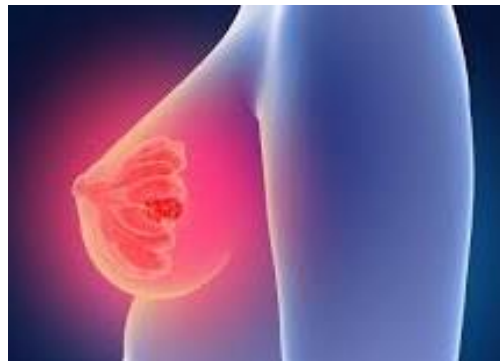
Résultats contradictoires



Tabac et Radiothérapie

Augmentation des **complications**
dans tous les types de cancer

(poumon à petites cellules et non à petites cellules, tête et cou, sein, prostate, col de l'utérus...)



Chirurgie

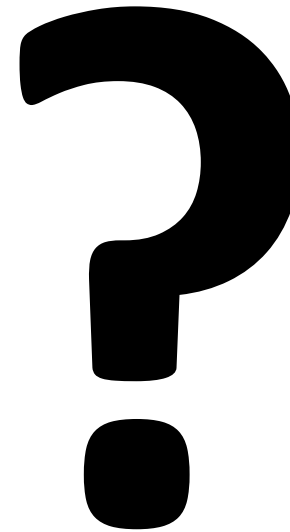
80% sein¹
95% côlon¹



Radiothérapie



Traitements Systémiques



1 - « Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008 »
Collection État des lieux & des connaissances, ouvrage édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2012



Tabac et Traitements Systémiques

STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW

Effects of Cigarette Smoking on Metabolism and Effectiveness of Systemic Therapy for Lung Cancer

Meaghan O'Malley, MD, Amanda N. King,* Marisa Conte, MLIS,†
Vicki L. Ellingrod, PharmD,‡ and Nithya Ramnath, MBBS*§*



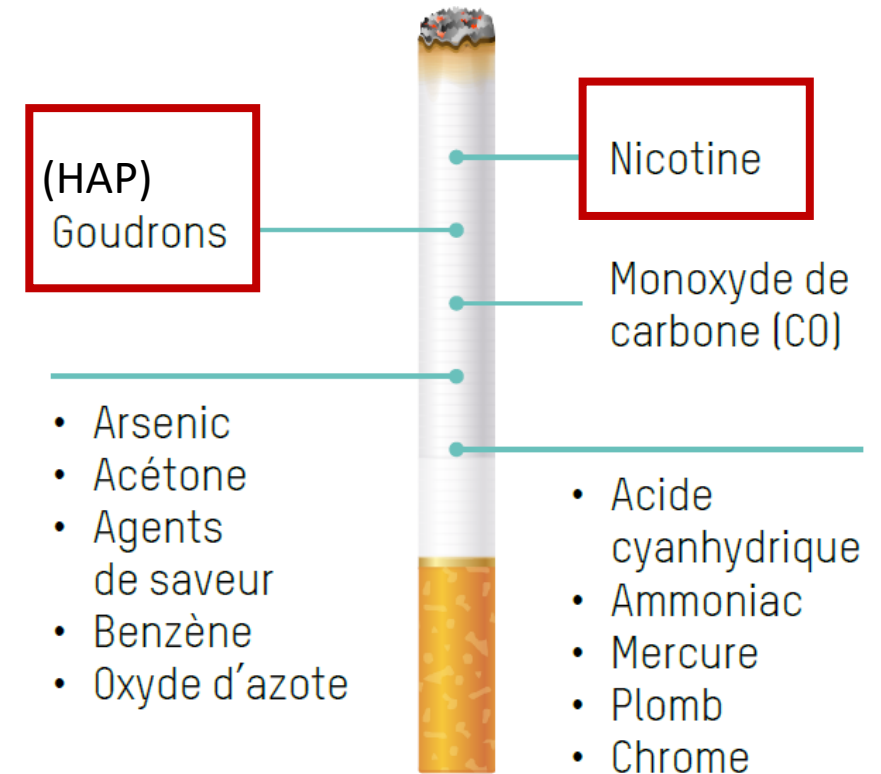
Tabac et Traitements Systémiques

• Interactions Pharmacocinétiques

- HAP (*Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques*)
 - Cytochrome P450, CYP1A1/2, CYP2D6
 - CYP3A4 => taxanes, gefitinib, erlotinib

• Interactions Pharmacodynamiques

- Nicotine
 - Voies de signalisation cellulaires
 - Promotion de la croissance cellulaire (voie RAS)
 - Résistance à la chimiothérapie pro-apoptotique
 - Stimulation du relargage des hormones de stress par les cellules tumorales => prolifération cellulaire





Tabac et Traitements Systémiques

TABLE 1. Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Smoking-induced Induction of Drug-Metabolizing Enzymes in Often Used Systemic Therapy in Lung Cancer

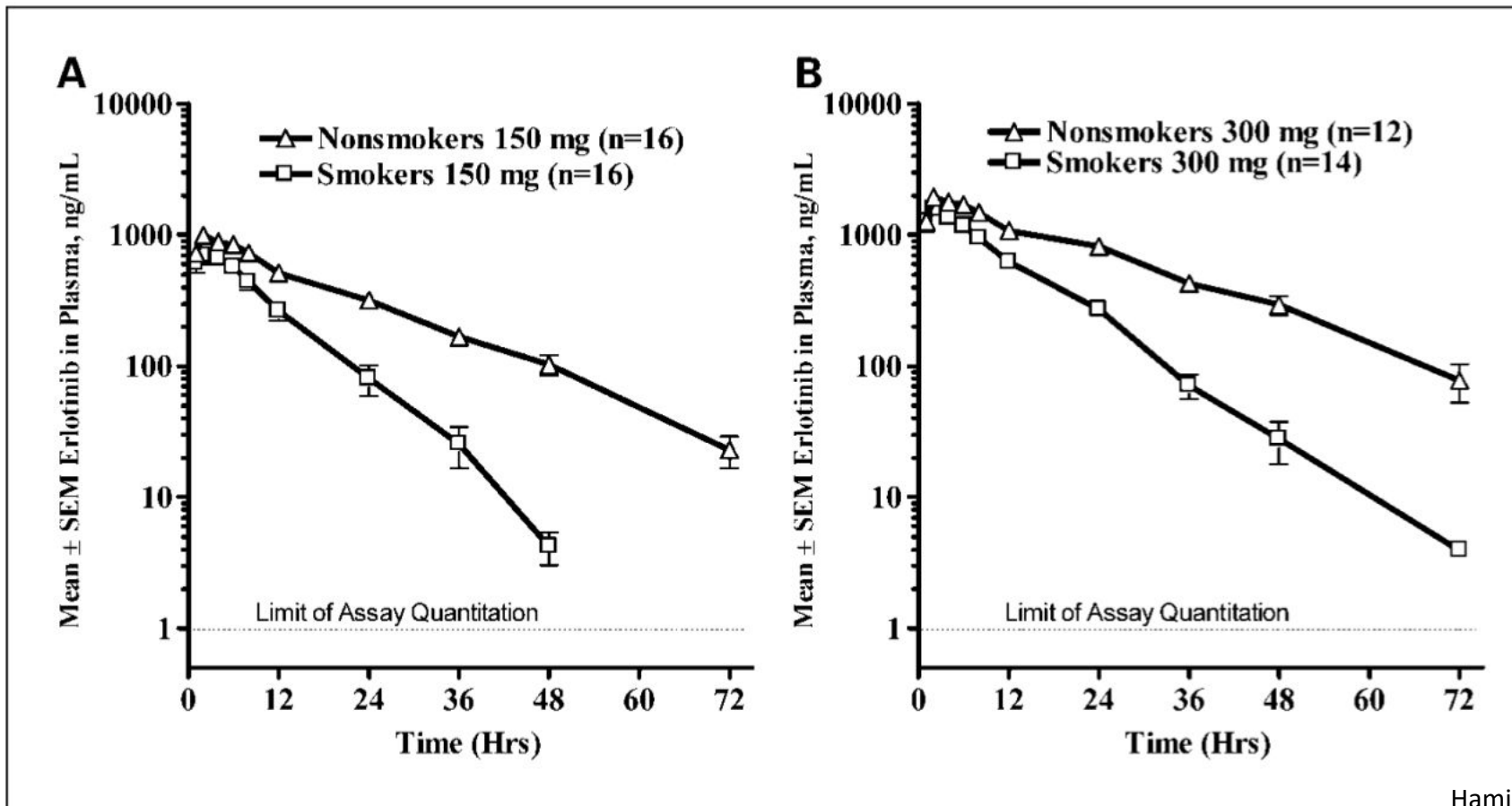
Drug	Area Under Curve	C _{max}	CL	Enzymes	Drug Target	Reactive Intermediates	Adverse Reactions
Erlotinib	↓	↓	↑	CYP3A4, CYP1A2, and CYP1A1	HER1/EGFR	Quinone-imines epoxides	↓Rash, diarrhea ↑DILI*, ILD†, SJS
Docetaxel	NC	NC	NC	CYP3A4	Antimitotic	—	↓Neutropenia, anemia, thrombocytopenia, alopecia
Paclitaxel	NC	NC	NC	CYP3A4 and CYP2C8	Antimitotic	—	↓Neutropenia, anemia, thrombocytopenia, alopecia
Irinotecan	↓	↓	↑	UGT1A1 and CYP3A	Topoisomerase-I inhibitor	—	↓Neutropenia, leukopenia, diarrhea
Gemcitabine	U	U	U	Cytidine deaminase	Cytidine analogue	—	↓Neutropenia
Gefitinib	↓	↓	↑	CYP3A4, CYP1A2, and CYP1A1	HER1/EGFR	Quinone-imines epoxides	↓Rash, diarrhea ↑DILI, ILD‡

**Moindre toxicité hématologique :
facteur prédictif d'une moins bonne réponse aux traitements ?**



Tabac et Traitements Systémiques

- Erlotinib : clairance accélérée chez les fumeurs



?



Tabac et Traitements Systémiques

- **Erlotinib : Un impact clinique significatif dans le cancer du poumon**
 - **Survie Sans Progression meilleure chez les NF¹**
(3,5 mois vs 2,7 mois, $p = 0,005$)
 - **Une réponse au traitement significativement moins bonne chez les fumeurs²**

Table 2. Analysis of Responses to the Study Treatment.*				
Factor	No. of Cases Evaluated	No. of Responses (Complete and Partial)	Overall Response Rate (%)	P Value
Current smoker or ever smoked	311	12	3.9	<0.001
Never smoked	93	23	24.7	
Unknown	23	3	13.0	

*Les réponses ont été évaluées selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides chez les patients présentant une ou plusieurs lésions confirmées et au moins un examen radiologique de suivi.

1 – Zugazagoitia J et al. *Oncology* 2013; 84(5):255-64.
2 - Shepherd FA et al. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.



Tabac et Traitements Systémiques

- **Erlotinib : adaptation de dose ?**

- Phase II : Profil PK et tolérance identiques entre fumeurs recevant 300 mg/j et NF recevant 150 mg/j
=> clairance et tolérance augmentées chez les fumeurs.
=> Dose d'erlotinib de 300mg chez les fumeurs ?
- Tendance à une survie médiane plus longue chez les fumeurs recevant une dose plus élevée d'erlotinib (analyse exploratoire)
- Modifications persistantes de la PK de l'erlotinib chez les fumeurs ayant récemment arrêté.

Etudes additionnelles nécessaires



Tabac et Traitements Systémiques

Interactions Pharmacocinétiques

	Métabolisation	Clairance	Efficacité Clinique	Toxicité
Erlotinib	CYP3A4 (CYP1A2 et CYP1A1)	Accélérée	Moindre chez les fumeurs (R et SSP) (S)	Moindre chez les fumeurs (rashes, diarrhées)

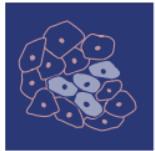


Tabac et Traitements Systémiques

Interaction Pharmacodynamique			
	Mécanisme	Efficacité Clinique	Toxicité
Sels de platine Cisplatine, Carboplatine	Blocage de l'apoptose Nicotine => Bloque l'activation de la voie de signalisation apoptotique Carcinogènes => Altèrent l'expression de gènes clés impliqués dans l'apoptose induite par les sels de platine via la méthylation de l'ADN	?	-
Etoposide	Mécanisme analogue	?	-



Tabac et Chimiothérapie



cancers



Systematic Review

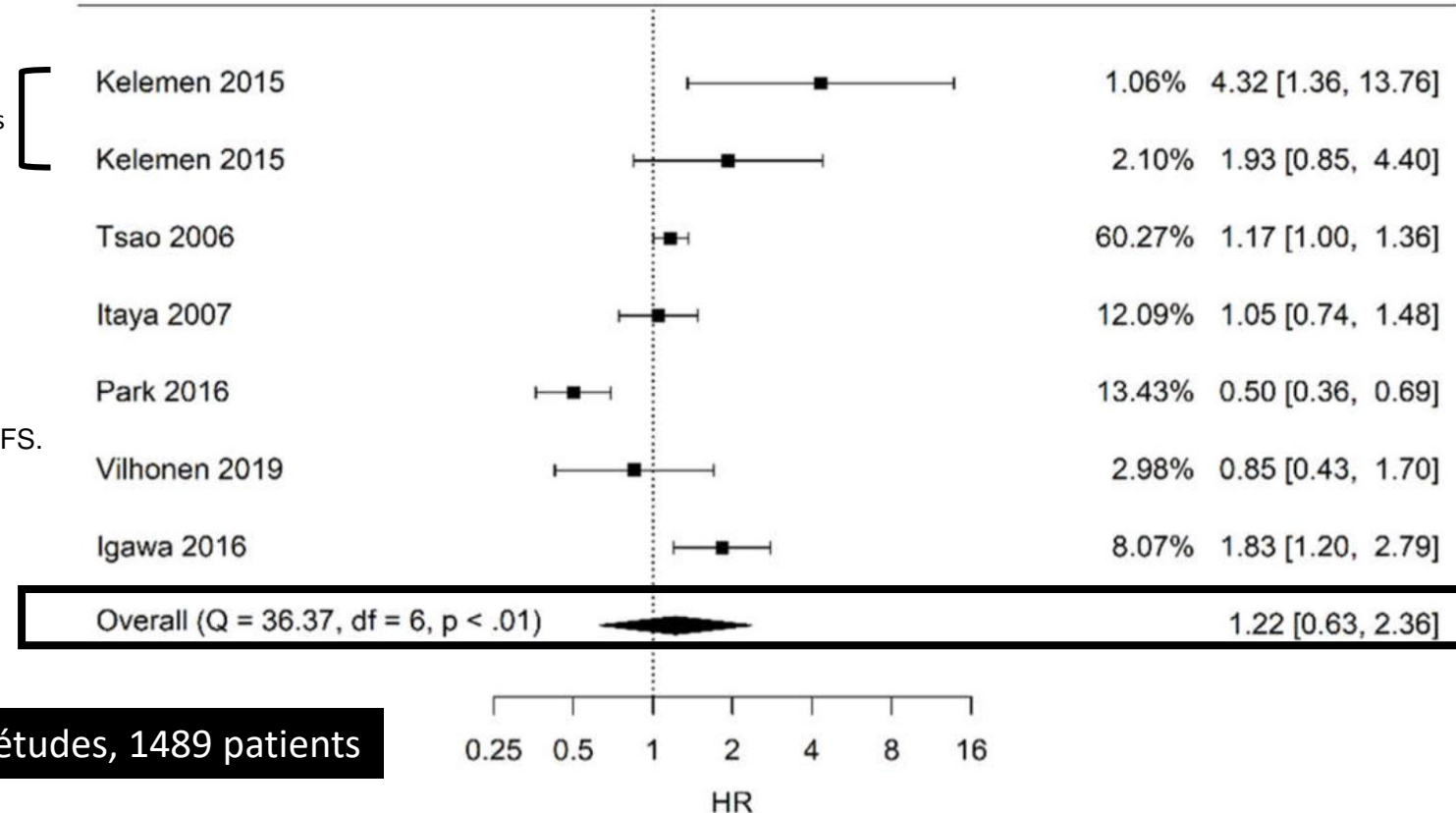
Effect of Smoking on Treatment Efficacy and Toxicity in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Marie Bergman ^{1,†}, Georgios Fountoukidis ^{2,†}, Daniel Smith ³, Johan Ahlgren ⁴, Mats Lambe ^{4,5}
and Antonios Valachis ^{2,*}



Tabac et Chimiothérapie : Efficacité ?

Survie sans progression



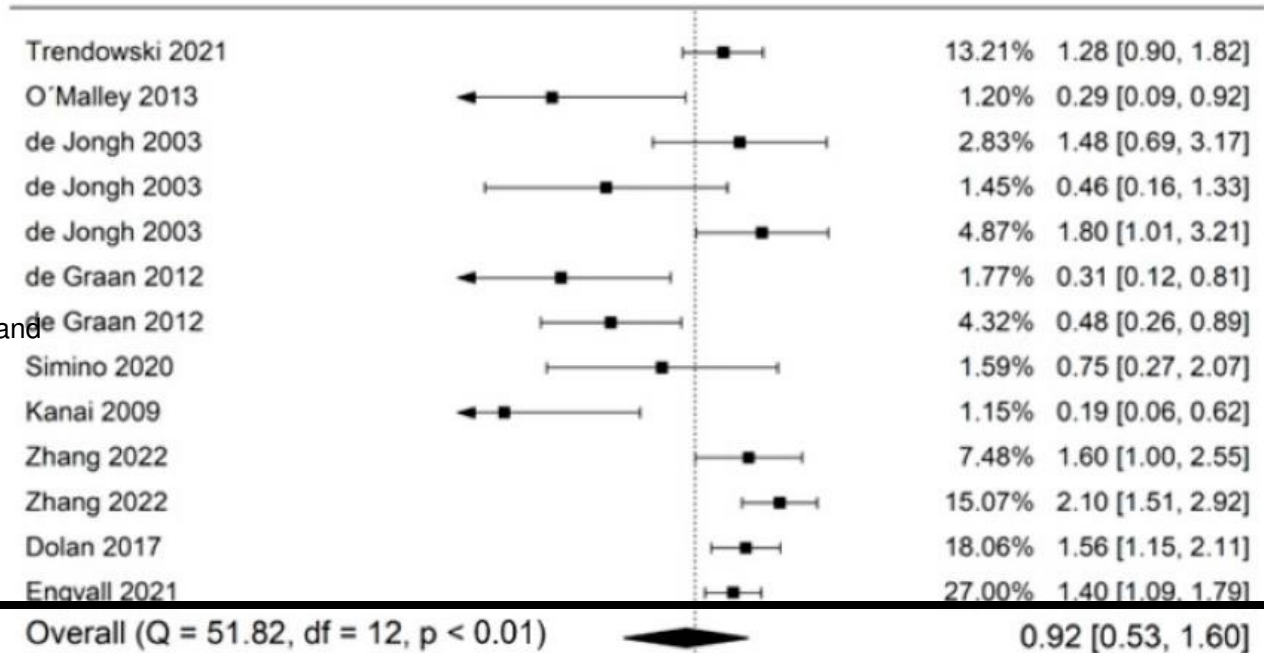
6 études, 1489 patients

Le tabac pendant la CT n'est pas associé à la survie sans progression

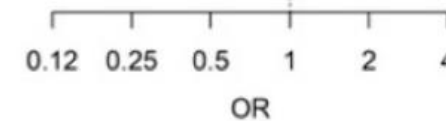


Tabac et Chimiothérapie : Tolérance ?

Toxicité

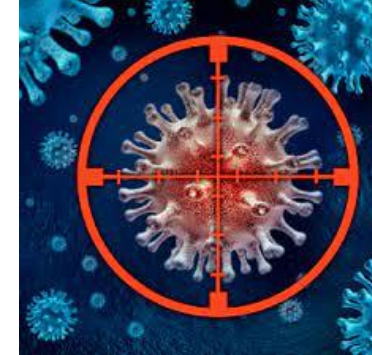


9 études, 3307 patients



Pas de différence significative de toxicité entre F et NF

Tabac et Thérapies ciblées

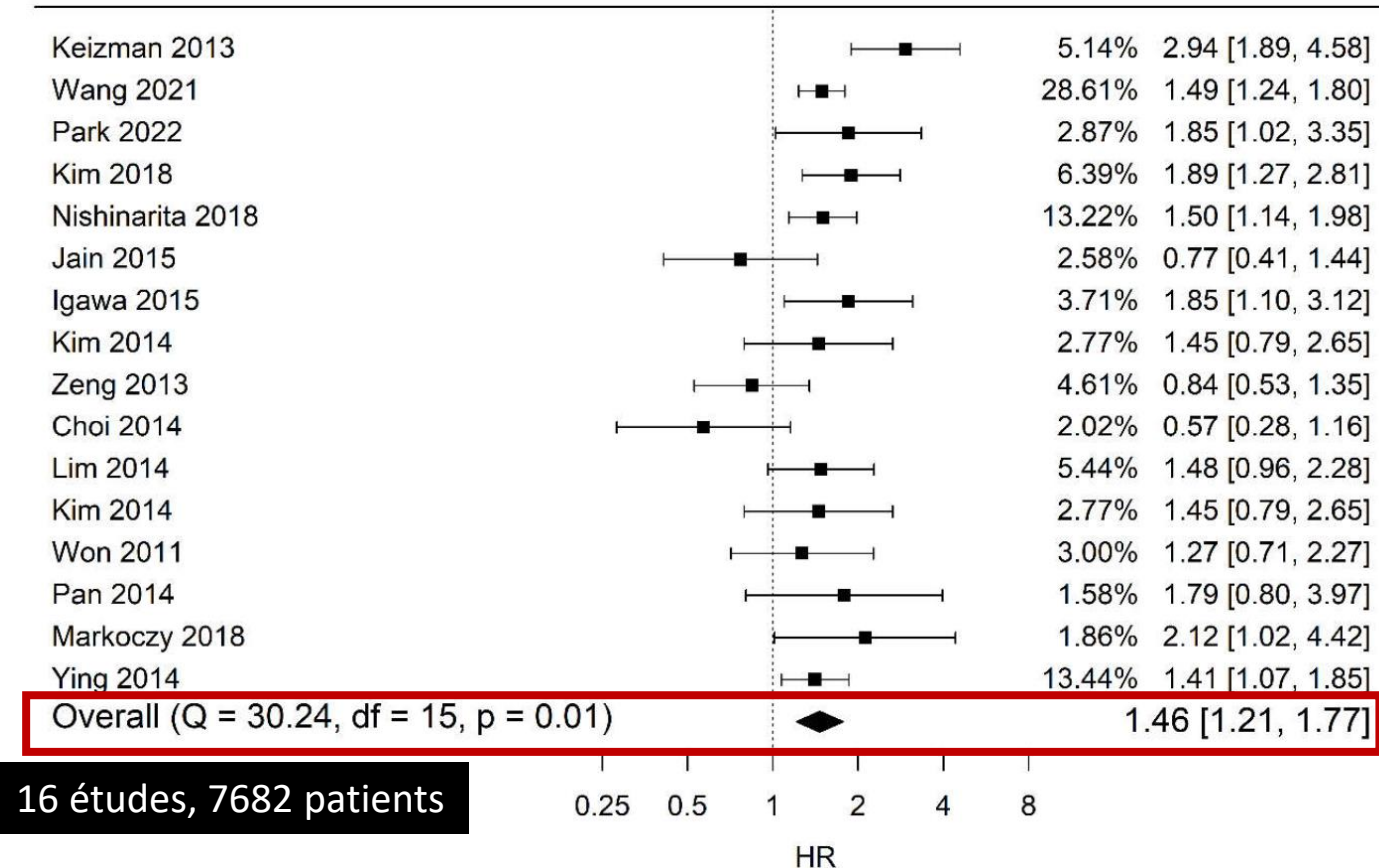


ITK de l'EGFR

Figure S2 Forest plots on pooled Hazard Ratios (HR) on smoking during treatment with EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) and efficacy in terms of progression-free survival (PFS)

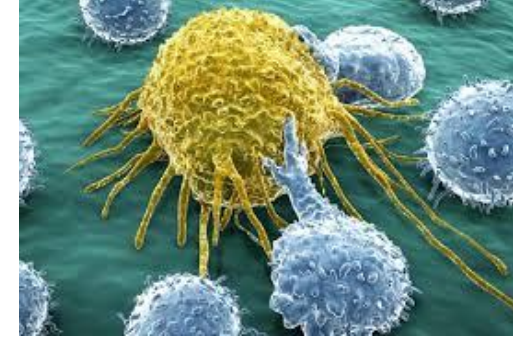
HR > 1 indicates worse PFS for smokers during EGFR-TKIs treatment while HR < 1 indicates better PFS. Comparison group is non-smoker (former or never)

Survie Sans Progression

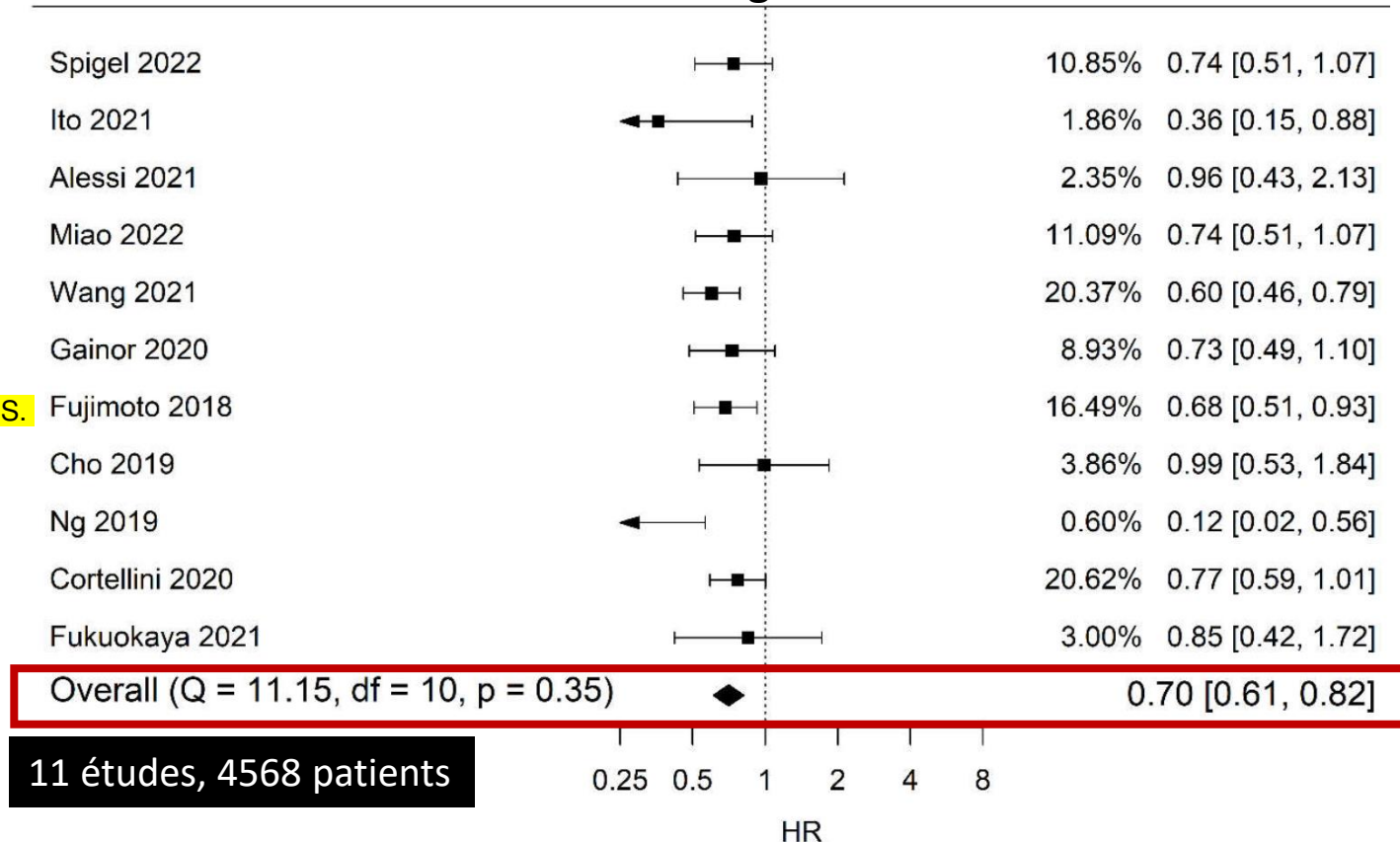


Survie sans progression moins bonne chez les fumeurs traités par ITK EGFR

Tabac et Immunothérapies



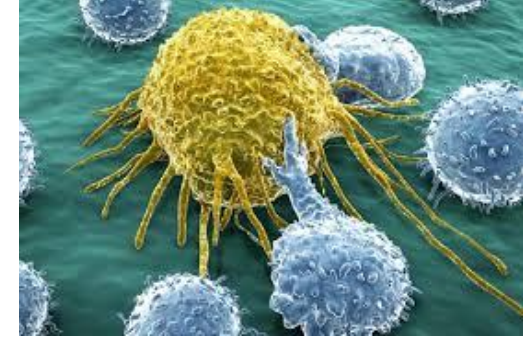
Survie Sans Progression



Une différence statistiquement significative est observée en faveur des fumeurs

Figure S3 Forest plots on pooled Hazard Ratios (HR) on smoking during treatment with immunotherapy (checkpoint inhibitors) and efficacy in terms of progression-free survival (PFS) HR > 1 indicates worse PFS for smokers during immunotherapy while **HR < 1 indicates better PFS**. Comparison group is non-smoker (former or never)

Tabac et Immunothérapies



Charge mutationnelle (TMB) plus élevée dans les cellules tumorales
chez les fumeurs



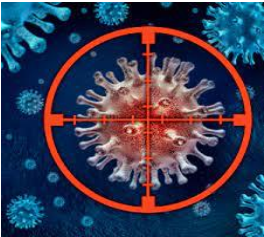
Biomarqueur prédictif potentiel pour l'immunothérapie
plutôt qu'un effet direct du tabagisme.



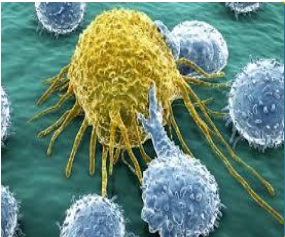
Tabac et Traitements Systémiques



**Impact sur la PK et PD de certaines CT
=> traduction clinique ? (moins de neutropénies)**



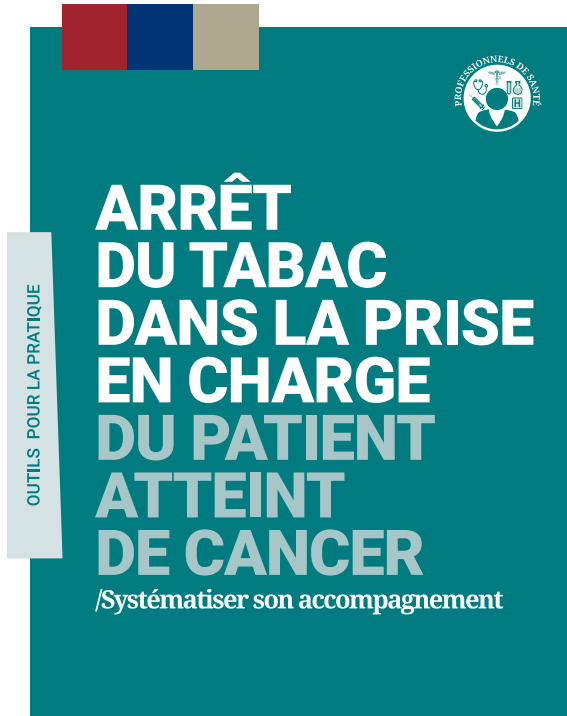
**Impact sur la PK
Moindre efficacité des thérapies ciblées (ITK-EGFR)**



**Une meilleure efficacité chez les fumeurs
(statut mutationnel)**



Tabac et Traitements du Cancer



L'arrêt du tabac
FAIT PARTIE
du traitement du cancer
quel que soit le cancer