

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Cancers pulmonaires

Marie Wislez

Unité d'Oncologie Thoracique
Service de Pneumologie, Hôpital Cochin AP-HP, Paris
Inserm UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers
« Cancer, Immune Control and Escape » Paris Descartes, Paris, France

Abstract

Pour les traitements des cancers pulmonaires de stade avancé, sont autorisées la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Ces dernières ont été développées grâce à la connaissance des voies biologiques intracellulaires indispensables au fonctionnement de la cellule cancéreuse et en particulier des situations d'addiction oncogénique. Dans les cancers pulmonaires, la première voie pour laquelle une thérapie ciblée a été approuvée est la voie de l'EGFR (epidermal growth factor receptor), suivie des voies ciblant les récepteurs ALK, ROS, BRAF, MET, RET. Il est recommandé de rechercher les anomalies moléculaires en routine afin de pouvoir cibler et prescrire les thérapies spécifiques. En cas de résistance, des traitements séquentiels par des thérapies ciblées de seconde ou troisième génération peuvent être prescrits avant d'envisager la chimiothérapie. Les thérapies ciblées de dernière génération étant parfois très efficaces d'emblée, des essais cliniques sont en cours afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique pour les patients.

Les données projetées en 2018 montrent que les cancers du poumon sont en troisième position en termes d'incidence des cancers en France, avec environ 50 000 nouveaux cas recensés chaque année. Le nombre projeté des décès par cancer du poumon est le plus élevé, avec plus de 30 000 cas en 2018. Pour autant, depuis quelques années, on arrive à réduire le taux de mortalité de cette population. On connaît en effet de mieux en mieux la complexité des voies biologiques intracellulaires et intravasculaires impliquées dans les cancers pulmonaires, que l'on classe en différents circuits (motilité, prolifération, différenciation, viabilité).^[1] Des thérapies ciblées ont été développées grâce à cette meilleure connaissance du fonctionnement de la cellule cancéreuse et des anomalies moléculaires responsables d'addictions oncogéniques. Ces thérapies ciblées interviennent principalement au niveau de la transduction des signaux et la voie des récepteurs tyrosine kinase est la mieux connue à ce jour. Cette voie peut être bloquée par des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs enzymatiques. Les anomalies moléculaires représentent donc le test diagnostique ; la modification protéique est la cible thérapeutique et les effets sur la voie biologique intracellulaire et vasculaire sont mesurés avec l'évolution de la maladie.

CIBLER L'ADDICTION ONCOGÉNIQUE

Une cellule cancéreuse présente de nombreuses anomalies moléculaires mais seules les anomalies responsables d'addictions oncogéniques sont ciblées. Ce sont celles qui, lorsqu'elles sont inhibées, permettent à nouveau à la cellule de se différencier ou de mourir par apoptose. Le fait de cibler l'addiction oncogénique a changé notre façon de présenter les résultats — sous la forme de *waterfall plots*^[2, 3] — car les taux de réponse obtenus avec ces thérapies sont nettement plus élevés que ceux obtenus avec la chimiothérapie. Traiter en ciblant l'addiction oncogénique a considérablement modifié les taux de survie des patients porteurs de cancers du poumon.^[4] Dans les années 80, la survie des patients atteints de cancers pulmonaires traités par des chimiothérapies à base de sels de platine, était de 5 à 6 mois ; dans les années 2000, les chimiothérapies de troisième génération ont permis d'augmenter un peu la médiane de survie. Puis des thérapies ciblées comme le bévécizumab sont apparues et les médianes de survie ont atteint 10 à 12 mois chez les patients métastatiques. Avec l'émergence des premières thérapies ciblées en 2009, les médianes de survie ont atteint 15 à 20 mois. Quand les thérapies ciblées ont été proposées aux patients porteurs de mutations du gène *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*), les médianes de survie ont atteint 30 mois avec les inhibiteurs de tyrosine kinases (TKIs) de deuxième génération, puis 40 mois avec les TKIs de troisième génération. Enfin, les médianes de survie ont atteint 5 à 7 ans chez les patients porteurs de mutations *ALK* traités séquentiellement par des TKIs de première, deuxième et troisième génération.

L'étude Biomarqueurs France^[5] initiée par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (*IFCT*) a permis de réaliser un dépistage systématique des mutations du gène *EGFR*, des réarrangements de l'*ALK*, ainsi que des mutations *HER2* (*ERBB2*), *KRAS*, *BRAF* et *PIK3CA* chez des patients atteints d'un cancer du poumon avancé non à petites cellules. Cette étude a montré l'avantage clinique procuré par la détection d'une altération génétique car les patients porteurs d'une anomalie moléculaire ont une meilleure survie que les patients non porteurs. Cette amélioration de la survie concernait essentiellement les patients porteurs d'une mutation du gène *EGFR*, notamment parce que ce sont les plus fréquents (11 % des malades *versus* 2 % pour les patients porteurs de mutations du gène *BRAF*, 5 % pour les patients avec une mutation du gène *ALK*)^[5] mais aussi parce que l'on n'arrive pas encore à cibler toutes les addictions moléculaires qui sont probablement liées à une histoire carcinogénique particulière.

Les fréquences des mutations varient en fonction des phénotypes des patients. Par exemple, chez les non-fumeurs, qui représentent 12 % des patients atteints de cancers pulmonaires, 44 % d'entre eux sont porteurs d'une mutation *EGFR* et 14 % sont porteurs d'une mutation *ALK* ; ce sont des taux 3 à 4 fois plus élevés qu'en population générale. Ainsi, aujourd'hui, une part importante du travail de l'oncologue ou du spécialiste d'organes consiste à vérifier que les anomalies moléculaires ont bien été recherchées afin de prescrire le traitement le plus adapté.

MUTATIONS EGFR, ALK, KRAS

Dans les cancers pulmonaires, la principale anomalie moléculaire concerne le gène *EGFR*, avec des mutations sur le domaine tyrosine kinase intracellulaire. Ces mutations induisent une activation constitutive d'EGFR indépendante de son ligand.^[6] Les voies de signalisation activées impliquent PI3K, Akt, et mTOR pour la survie cellulaire, RAS, RAF, MEK, et ERK pour la voie des MAP kinases qui influence la prolifération cellulaire. Evidemment, ce type de mutation intracellulaire ne peut être sensible aux anticorps monoclonaux anti-EGFR mais entraîne une sensibilité aux TKIs de première, deuxième et troisième génération comme géfitinib, erlotinib, afatinib, ou osimertinib.

Les thérapies ciblées sont efficaces un certain nombre de mois, puis apparaissent des mécanismes de résistance (mutations secondaires, transformations phénotypiques, activation d'autres voies cellulaires).^[7] Ces mécanismes de résistance peuvent impliquer pour EGFR la mutation exon 20 T790M, des amplifications de *MET* ou *HER2*, des mutations *EGFR C797S*, de *PIK3CA* et de *RAS*. Dans les cancers pulmonaires, la survie sans progression (PFS, pour *progression-free survival*) avec les TKIs de première et deuxième génération est en général de 10 mois. Pour les TKIs de troisième génération, la PFS est de 19 mois. Lorsqu'il y a progression, il faut rebiosier la tumeur afin d'analyser les nouvelles anomalies moléculaires. Généralement, les TKIs de troisième génération ciblent non seulement la mutation de résistance, mais aussi la mutation initiale ; ce sont donc des thérapies potentiellement très efficaces d'emblée. La question est : faut-il proposer d'emblée un traitement par TKI de troisième génération ou bien une séquence TKI première ou deuxième génération, puis TKI de troisième génération, sachant que l'on perd environ 30 % de patients entre deux lignes de traitements ? L'étude FLAURA a montré qu'un TKI de troisième génération (osimertinib) donné d'emblée aux patients permet d'obtenir une PFS et une survie globale plus longues par rapport à un traitement séquentiel par des TKIs de première, puis troisième génération.^[8, 9] Traiter d'emblée par un TKI de troisième génération semble donc une bonne stratégie thérapeutique, après quoi on recherchera le mécanisme de résistance afin d'adapter la thérapie ciblée et obtenir des survies de plusieurs années.

Pour les translocations des gènes *ALK* et *ROS*, on utilise également des TKIs de première, deuxième, et troisième génération ; comme le crizotinib, le céritinib, l'alectinib, le lorlatinib, ou encore le brigatinib qui est un TKI particulièrement efficace et bien toléré. L'arsenal thérapeutique est conséquent et ce sont les outils de biologie moléculaire et l'identification des mutations de résistance qui nous guident dans le choix du traitement à proposer en première ligne.

Jusqu'à présent, les thérapies ciblées visant à inhiber *KRAS* n'étaient pas efficaces chez les patients atteints de cancer du poumon. S'il y a plusieurs types de mutations de *KRAS*, la plus fréquente chez le fumeur est *KRAS p. G12C*, c'est à dire une glycine qui devient une valine en position 12. Une molécule a été développée, AMG 510, qui crée un pont disulfure avec la cystéine et ainsi inhibe spécifiquement et irréversiblement le *KRAS^{G12C}* en le maintenant de façon permanente dans un état inactif.^[10] Une étude de phase I (NCT03600883) a récemment montré chez 22 patients une efficacité de l'AMG 510 en termes de réponse : les patients sont soit stabilisés, soit répondeurs.^[11] C'est la première fois qu'un traitement basé sur l'inhibition de *KRAS* est efficace, certes sur un faible nombre de patients, mais ce résultat est très prometteur pour la population de patients porteurs de cette mutation *KRAS p. G12C*, soit 13 % des hommes ou des femmes ayant un cancer du poumon.

QUELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE AUJOURD'HUI ?

Pour les traitements médicaux des cancers pulmonaires de stade avancé, sont autorisées la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'algorithme de la stratégie thérapeutique change chaque année. Il est recommandé de rechercher les anomalies moléculaires en routine (mutation ou réarrangements selon le gène en cause) afin de cibler l'addiction oncogénique et prescrire les thérapies ciblées pour lesquelles on a une autorisation de mise sur le marché en première ligne. On proposera une exploration par immunohistochimie pour ALK, ROS et PD-L1. L'immunothérapie PD-L1 avec le pembrolizumab, et les chimiothérapies sont les autres options thérapeutiques et on attend incessamment le remboursement de la combinaison chimiothérapie/

pembrolizumab. Dans le cas d'un patient qui a une addiction et un PD-L1 >50%, il faut être prudent et ne pas prescrire d'emblée une immunothérapie. En effet, l'immunothérapie en première ligne n'est pas une bonne approche chez les patients pour lesquels des thérapies ciblées sont efficaces. On dispose souvent du diagnostic PD-L1 avant le résultat des anomalies moléculaires mais il faut attendre le résultat de la biologie moléculaire car les patients ayant une addiction ont souvent une expression de PD-L1 oncogénique et les inhibiteurs de PD-L1 seront inefficaces.^[12, 13]

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
 - [2] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
 - [3] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
 - [4] Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-74.
 - [5] Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debievre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;387:1415-26.
 - [6] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
 - [7] Cortot AB, Janne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014;23:356-66.
 - [8] Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-9.
 - [9] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
 - [10] Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575:217-23.
 - [11] Govindan R, Fakih MG, Price TJ, Falchook GS, Desai J, Kuo J et al. Phase 1 study of AMG 510, a novel molecule targeting KRAS G12C mutant solid tumors. *Ann Oncol*. 30[Suppl. 5], v159-v193. Abstract.
 - [12] Merelli B, Massi D, Cattaneo L, Mandala M. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:140-65.
 - [13] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
-