


Importance de l'histologie pour le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules à un stade avancé

Sacha Rothschild^{a,b}, Daniel C. Betticher^c, Adrian Ochsenbein^a, Rolf Stahel^d, Lukas Bubendorf^e, Mathias Gugger^f, Martin Brutsche^g, Miklos Pless^h, Oliver Gautschi^{a,b}

Quintessence

- 70% des patients ayant un carcinome bronchique nouvellement diagnostiqué ont un stade tumoral avancé et ont besoin d'un traitement médicamenteux. Le traitement chirurgical des varices présente un taux élevé de récurrences.
- Le carcinome bronchique non à petites cellules (NSCLC) totalise 80–85% de tous les carcinomes bronchiques et englobe principalement les sous-types adénocarcinome (env. 60%), carcinome épidermoïde (env. 30%) et carcinome à grandes cellules (env. 10%).
- Le choix du meilleur traitement pour les patients ayant un NSCLC métastatique dépend entre autres de l'histologie.
- Le traitement systémique se développe constamment, et en plus des associations modernes de cytostatiques, il comporte également des anticorps et inhibiteurs de la kinase.
- De nouveaux progrès sont nécessaires de toute urgence. Le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) propose aux patients de Suisse ayant un carcinome bronchique des traitements modernes, individualisés, dans le cadre d'études cliniques.

Introduction

Malgré une recherche intensive et l'introduction de nouveaux médicaments, le carcinome bronchique reste la pathologie maligne mortelle la plus fréquente dans le monde entier. Avec une proportion de 80 à 85%, le carcinome bronchique non à petites cellules (non-small cell lung cancer [NSCLC]) est le type histologique le plus fréquent, suivi par le carcinome à petites cellules (small cell lung cancer [SCLC]). Le NSCLC comporte principalement les sous-types adénocarcinome (env. 60%), carcinome épidermoïde (env. 30%) et carcinome à grandes cellules (env. 10%). La figure 1  montre les types histologiques de carcinome bronchique les plus fréquents. En 1950, la proportion des adénocarcinomes était de 5%. Depuis 1960, nous constatons une progression et elle atteint aujourd'hui près de 60%. Cette augmentation est en corrélation temporelle avec l'importante vente de cigarettes filtres qui permettent au fumeur de tirer de plus profondes bouffées, ce qui fait que les substances cancérigènes vont plus en périphérie [1]. L'industrie du tabac fait en outre une promotion agressive pour des produits dits «light», dont la teneur en nicotine et charbon est certes plus basse, mais qui contiennent plus de nitrosamines cancérigènes. En Suisse, 90% des carcinomes bronchiques sont en relation avec la fumée. La pré-

vention du tabagisme reste la plus importante mesure de lutte contre cette maladie (www.at-schweiz.ch). Lors du diagnostic de «NSCLC», plus de 50% des patients ont déjà des métastases. La survie moyenne sans traitement est de 4 à 6 mois. La chimiothérapie palliative la prolonge à 8–10 mois. Les nouveaux cytostatiques et les médicaments visant les «molécules cibles» («molecular targeted drugs») ont encore amélioré le pronostic de ces patients, la survie moyenne pour ceux ayant un NSCLC métastatique atteignant actuellement 10–14 mois. Les survies de certains patients montrent une grande variabilité et vont de quelques semaines à plusieurs années, vu que le diagnostic de «NSCLC» comprend toute une série de pathologies biologiquement différentes. Le médecin dispose aujourd'hui d'une palette de médicaments efficaces pour le traitement de ses patients ayant un NSCLC. Nous espérons encore de nouveaux progrès par un traitement individualisé et en recourant à des marqueurs prédictifs reflétant la biologie de la pathologie en cause. «Prédictif» se réfère à l'effet d'un médicament sur la tumeur ou la survie du patient, alors que «pronostique» décrit l'évolution de la maladie en général, indépendamment du traitement. L'importance de la distinction entre SCLC et NSCLC sur la chimiothérapie optimale est connue depuis fort longtemps. Il s'est avéré ces dernières années que la typisation histologique du NSCLC en adénocarcinome, carcinome épidermoïde et carcinome à grandes cellules est cliniquement importante, vu que l'histologie prédit l'efficacité et/ou la toxicité de certains nouveaux médicaments.

^a Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern;

^b Departement Klinische Forschung, Universität, Bern;

^c Medizinische Onkologie, Hôpital Fribourgeois, Freiburg;

^d Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Universitäts-Spital, Zürich; ^e Institut für Pathologie, Universitätsspital, Basel;

^f Institut für Pathologie, Universität, Bern; ^g Pneumologie,

Departement Innere Medizin, Kantonsspital, St. Gallen;

^h Medizinische Onkologie, Departement Medizin, Kantonsspital,

Winterthur

Les conflits d'intérêt suivants sont présents. DB: honoraires de Roche, Eli Lilly, Sanofi-Aventis, Merck et Essex pour participation à des «advisory boards»; AO: honoraires de Roche, Eli Lilly, Sanofi-Aventis et Essex pour participation à des «advisory boards», fonds pour la recherche d'Essex; RS: honoraires d'Eli Lilly et Roche Suisse pour participation à des «advisory boards»; LB: honoraires de Abbott Mol. Inc. pour conférences à des symposiums; MP: honoraires d'Eli Lilly et Roche Suisse pour participation à des «advisory boards»; OG: honoraires d'Eli Lilly et Roche Suisse pour conférences à des symposiums satellites et participation à des «advisory boards».



Sacha Rothschild



Oliver Gautschi

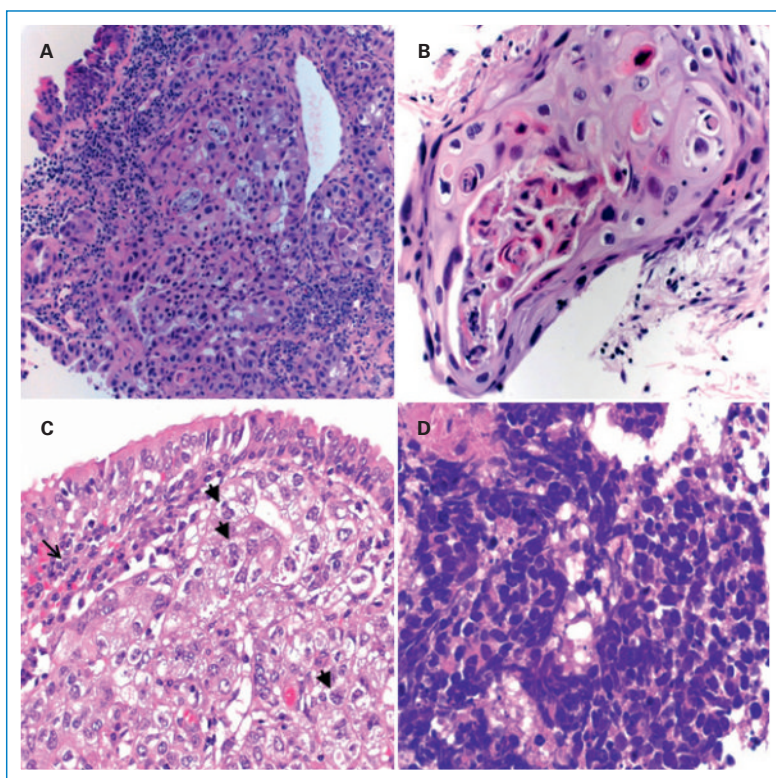


Figure 1
Types histologiques les plus fréquents de carcinome bronchique primitif. Coloration: hématoxyline-éosine.

- A** Adénocarcinome dans une biopsie bronchique. Glandes bien reconnaissables avec mucus intraluminal. Agrandissement 200 fois.
- B** Carcinome épidermoïde dans une biopsie bronchique: cellules tumorales avec noyaux fortement atypiques, polymorphes et cytoplasme kératinisé à certains endroits (en rouge). Agrandissement 400 fois.
- C** Carcinome pulmonaire à grandes cellules (large cell lung carcinoma) dans la muqueuse bronchique. Les noyaux des cellules tumorales (pointe de la flèche) sont généralement plus gros que trois petits noyaux lymphocytaires (flèche). Aucune autre caractéristique de différenciation dans le tissu cancéreux. Agrandissement 400 fois.
- D** Carcinome à petites cellules: cellules tumorales avec noyaux relativement petits mais fortement hyperchromatiques et polymorphes. Peu de cytoplasme, Artefacts typiques d'écrasement mécanique des noyaux. Agrandissement 400 fois.

Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor [EGFR]) a un effet positif sur la multiplication et la survie des cellules cancéreuses. L'EGFR est surexprimé dans le NSCLC et une augmentation du nombre de copies du gène de l'EGFR a été retrouvée dans 40–50% des adénocarcinomes par hybridation fluorescente in situ (FISH) [2].

L'erlotinib (Tarceva®), le seul inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) actuellement admis en Suisse, a montré dans une étude randomisée de phase II BR.21 en traitement de deuxième ligne (après chimiothérapie préalable) un avantage de survie modéré, mais significatif par rapport au placebo (survie médiane 6,7 contre 4,7 mois) [3]. La proportion moyenne de réponse à l'erlotinib chez des patients non sélectionnés a été de 8,9%. Les femmes, les non-fumeurs, Asiatiques et patients ayant un adénocarcinome ont toutefois montré des proportions de réponse plus élevées [3]. Les études ayant examiné l'association du géfitinib ou de l'erlotinib à une chimiothérapie ont été négatives, raison pour laquelle l'association d'un EGFR-TKI à une chimiothérapie doit actuellement être déconseillée [4]. En Suisse, l'erlotinib est admis indépendamment de l'histologie après chimiothérapie préalable du NSCLC métastatique.

En 2004, plusieurs groupes de chercheurs ont découvert des mutations activatrices dans la région de la tyrosine kinase de l'EGFR chez des patients ayant un NSCLC. Les mutations dans les exons 19 et 21 totalisent environ 80% de toutes les mutations de l'EGFR et sont plus fréquentes dans l'adénocarcinome et chez les non-fumeurs [5]. Les mutations de l'EGFR sont en relation avec une bonne réponse à un traitement par un EGFR-TKI [6]. En 2006, le groupe espagnol du cancer du poumon (GCEP) a rapporté que la réponse à l'erlotinib des patients ayant un NSCLC et des mutations de l'EGFR était de plus de 80% [7], ce qui a été nettement plus élevé que la proportion de réponse de 25 à 50% pouvant être atteinte chez des patients non sélectionnés sous chimiothérapie combinée. Entre-temps, plusieurs groupes, dont le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK), ont publié des résultats semblables (tab. 1) [8]. La survie moyenne sans progression de 14 mois est elle aussi relativement longue [9]. En Europe, le GCEP coordonne actuellement l'étude EURTAC, examinant un traitement de première intention par erlotinib avec une chimiothérapie à base de platine sur la survie sans progression chez des patients ayant des mutations de l'EGFR activatrices. L'étude SATURN a randomisé des patients sans progression pour erlotinib ou placebo après chimiothérapie en première intention. Les patients sous traitement d'entretien par erlotinib ont montré un avantage faible, mais significatif de leur survie sans progression (12,3 contre 11,1 semaines, $p < 0,0001$). Dans une analyse de sous-groupes prévue, les patients ayant un carcinome épidermoïde (risque relatif [HR] 0,76) et ceux ayant un adénocarcinome (HR 0,60) ont tiré un bénéfice du traitement d'entretien par erlotinib. Dans le sous-groupe des tumeurs EGFR

Tableau 1. Effet des mutations de l'EGFR sur certains paramètres cliniques.

Etude	n	ORR (%)	
		EGFR muté	EGFR-wildtype
Erlotinib			
Pao 2004 [35]	17	100	17
Tsao 2005 [36]	100	16	7
Paz-Ares 2006 [7]	38	82	–
Zhu 2008 [37]	204	27	7
Rosell 2009 [9]	217	71	–
Géfitinib			
Bell 2005 [38]	80	46	9
Han 2005 [39]	90	65	14
Hirsch 2006 [40]	132	38	3
D'Addario 2008 [21]	63	50	1,9
Mok 2009 [11]	1217	71	1

n = nombre de patients; ORR = proportion de réponse (overall response rate).

positives à l'immunohistochimie, les résultats ont été encore un peu plus nets en faveur du traitement ciblé sur l'EGFR (HR 0,10 et 0,78) [10]. Pour le gefitinib (Iressa®) également, un autre EGFR-TKI, l'étude IPASS a montré une valeur prédictive claire de la mutation de l'EGFR [11]. Certains groupes d'experts envisagent donc d'utiliser un EGFR-TKI en première intention en alternative à la chimiothérapie en cas de mutation de l'EGFR prouvée dans les exons 19 ou 21 (www.nccn.org). Cette recommandation ne peut s'appliquer en Suisse qu'après confirmation d'une prise en charge des coûts par les caisses, vu que l'erlotinib n'est actuellement admis qu'après échec d'une chimiothérapie. Une bonne possibilité est donc de faire participer ces patients au protocole SAKK 19/09, qui va bientôt s'ouvrir (www.sakk.ch). Cette étude se base sur un test central de mutation de l'EGFR et propose aux patients un traitement individualisé avec des schémas d'associations modernes. L'un des buts de cette étude est d'identifier les mécanismes de résistance moléculaires des carcinomes bronchiques à l'erlotinib et à d'autres médicaments. En 2005, un groupe de Boston a découvert des mutations de l'EGFR dans l'exon 20 (T790M et d'autres), associées à une résistance au gefitinib [12]. La mutation T790M a été découverte chez quelque 50% des patients ayant un adénocarcinome et une résistance acquise à l'un des EGFR-TKI [13]. L'importance clinique de ces mutations avec résistance reste controversée.

Les mutations du KRAS, dont la valeur prédictive a été confirmée pour le traitement par anticorps anti-EGFR du carcinome colorectal métastatique, pourraient également avoir leur importance pour le traitement du NSCLC [14]. Nos travaux confirment que le KRAS est muté dans 15–25% des NSCLC et que des mutations du KRAS et de l'EGFR sont démontrables dans le sang également par PCR hypersensible [15, 16].

Nous travaillons à améliorer encore cet examen sanguin pour sélectionner à l'avenir les patients pour des traitements ciblés.

Le cétuximab (Erbix®), un anticorps anti-EGFR, est admis en Suisse pour le traitement du carcinome colique (après échec de l'irinotécan) et du carcinome épidermoïde ORL local à un stade avancé (en association à la radiothérapie). Chez les patients ayant un NSCLC métastatique avec preuve immunohistochimique d'une expression de l'EGFR dans la tumeur, l'étude de phase III FLEX (first-line in lung cancer with Erbitux®) qui vient d'être publiée a montré un avantage de survie significatif (survie moyenne 11,3 contre 10,1 mois) pour le cétuximab en association à une chimiothérapie (cisplatine et vinorelbine) [17]. Une méta-analyse récemment publiée a confirmé ce résultat [18]. Le cétuximab n'est pas admis en Suisse pour le traitement du NSCLC. Les résultats d'une étude de phase II américaine montrent qu'un nombre élevé de copies du gène de l'EGFR dans les cellules tumorales pourrait être un facteur prédictif de l'effet du cétuximab [19]. Mais les

données ne sont pas suffisamment solides et la méthode d'hybridation fluorescente in situ doit encore être validée pour calculer le nombre de ces copies [20, 21]. Contrairement à la situation dans le carcinome colique, les mutations du KRAS chez les patients ayant un carcinome bronchique n'ont aucune influence sur l'effet du cétuximab [22]. Une explication possible à cela est la génétique et l'épigénétique différentes de ces cancers.

Inhibiteurs de l'angiogénèse

Le bévécizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal ciblé sur le facteur de croissance endothélial (vascular endothelial growth factor [VEGF]). Ses effets indésirables les plus fréquents sont hypertension artérielle, néphropathie avec protéinurie, tendance aux hémorragies, thrombo-embolies artérielles et veineuses et accentuation de la neutropénie secondaire à la chimiothérapie.

Dans les études de phase II chez des patients ayant un NSCLC, le bévécizumab a provoqué des hémoptysies potentiellement fatales dans des carcinomes épidermoïdes centraux localisés [23], raison pour laquelle les patients ayant un tel cancer ont été exclus dans les études de phase III. Dans l'étude ECOG 4599, des patients ayant un NSCLC non traité ont été randomisés avant de recevoir une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel (Taxol®) ou la même chimiothérapie plus bévécizumab [24]. Cette étude a montré une prolongation de la survie sans progression de 1,7 mois et la survie globale a été prolongée de 2 mois. L'incidence des graves hémoptysies a été nettement plus faible que dans les études de phase II, soit 2%. Les résultats positifs de l'étude ECOG ont été confirmés dans l'étude AVAIL (Avastin in lung cancer) en ce qui concerne la survie sans progression [25]. Ces données ont permis l'enregistrement du bévécizumab en Suisse comme traitement de première intention en association au cisplatine et à la gemcitabine (Gemzar®). Les études importantes pour l'emploi du bévécizumab dans le NSCLC sont présentées dans le tableau 2 ↻. Les marqueurs prédictifs moléculaires ne sont pas connus, les variations du taux sérique de VEGF ou de la tension artérielle pourraient éventuellement jouer un rôle à l'avenir.

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du VEGF (VEGF-TKI) qui lui aussi inhibe l'angiogénèse. L'étude de phase III ESCAPE a examiné le sorafénib en association au carboplatine et au paclitaxel chez des patients ayant un NSCLC métastatique. Chez les patients ayant un carcinome épidermoïde, les résultats préliminaires ont montré davantage d'hémoptysies sous sorafénib, associées à une mortalité accrue. Ces patients ont survécu 8,9 mois en moyenne (placebo: 13,6 mois) [26]. Dans l'étude en cours NEXUS (cisplatine et gemcitabine plus sorafénib ou placebo), les patients ayant un carcinome épidermoïde ne sont maintenant plus admis. Sous inhibiteurs de l'angiogénèse, pour ce qui est de la tendance hémorragique de ce cancer, il y a donc un effet de classe semblant indépendant de la pharmacologie (bévécizumab: anticorps; sorafénib: molécule chimique). Chez les pa-

Une typisation histologique du NSCLC en adénocarcinome, carcinome épidermoïde et carcinome à grandes cellules est cliniquement importante

Tableau 2. Sélection d'études récemment publiées sur le bévécizumab dans le NSCLC.

Etude	Thérapie	n	PFS (mois)	OS (mois)
AVF0757g 2004 [23]	Carbo/paclitaxel	32	5,9	14,9
	Carbo/paclitaxel + bév 7,5 mg/kg	32	4,1	11,6
	Carbo/paclitaxel + bév 15 mg/kg	34	7,0	17,7
E4599 2006 [24]	Carbo/paclitaxel	431	4,5	10,3
	Carbo/paclitaxel + bév 15 mg/kg	424	6,2	12,3*
AVAiL 2009 [41]	Cis/gem	347	6,1	–
	Cis/gem + bév 7,5 mg/kg	345	6,7*	–
	Cis/gem + bév 15 mg/kg	351	6,5*	–
ATLAS [42]	Bév en traitement d'entretien	373	3,8	–
	Bév + erlotinib en traitement d'entretien	370	4,8*	–

*significatif (p <0,05).

PFS = survie sans progression moyenne (progression-free survival); OS = survie globale médiane (overall survival); carbo = carboplatine; bév = bévécizumab; gem = gemcitabine; cis = cisplatine; n = nombre de patients.

tients non opérables, il est donc important de déterminer le sous-type histologique dans le matériel de biopsie, selon la morphologie et l'immunohistochimie; la simple distinction entre NSCLC et SCLC est insuffisante et même dangereuse.

Pour le principe actif détruisant les vaisseaux tumoraux (vascular disrupting agent [VDA]) ASA404 (vadimexane, DMXAA), une étude randomisée de phase II a montré un avantage de la survie significatif pour les patients l'ayant reçu en plus du carboplatine et du paclitaxel (survie médiane 14,0 contre 8,8 mois). Le bénéfice, et surtout sa toxicité, n'ont pas été limités à un sous-groupe histologique [27]. L'ASA404 est donc examiné entre autres dans l'étude de phase III ATTRACT 1.

Pémétrexed: histologie et efficacité

Contrairement aux associations mentionnées plus haut entre histologie, efficacité et toxicité des traitements «moléculaires», le sous-type histologique a jusqu'à récemment été relativement insignifiant pour le choix de la chimiothérapie «conventionnelle». Cela a changé avec l'introduction du pémétrexed (Alimta®). Le pémétrexed, un antifolate, a été admis en Suisse en 2004 pour le traitement de deuxième ligne de patients ayant un NSCLC métastatique [28]. Les résultats d'une étude de phase III ont été présentés en 2008, qui démontrent une équipotence du pémétrexed/cisplatine par rapport au traitement de première intention par gemcitabine/cisplatine (survie médiane 10,3 mois) [29]. Dans l'analyse de sous-groupes prévue pour les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules, il y a eu un avantage de survie significatif et intéressant en faveur du pémétrexed contre la gemcitabine (11,8 contre 10,4 mois). Les patients ayant un carcinome épidermoïde ont par contre eu une survie globale significativement plus longue sous cisplatine et gemcitabine (9,4 contre 10,8 mois). L'influence de l'histologie sur l'efficacité du pémétrexed a maintenant pu être confirmée même en seconde ligne [30]. L'étude de Ciuleanu a montré que ce résultat n'était pas dû au hasard; elle a examiné l'intérêt d'un traitement d'entretien par pémétrexed après chimiothérapie en première intention.

Comparativement au placebo, les patients ayant un adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules et traités par pémétrexed ont eu un avantage significatif de survie sans progression (4,4 contre 1,8 mois, p <0,0001) et de survie globale (15,5 contre 10,3 mois, p = 0,002) [31]. Le tableau 3 en donne un aperçu. C'est avec ces données que le pémétrexed a été admis en Suisse en février 2009 en association au cisplatine comme traitement de première intention de patients ayant un NSCLC de type carcinome non épidermoïde. L'indication en deuxième ligne a été simultanément limitée à ces mêmes sous-types histologiques.

Les raisons biologiques moléculaires à la base de la corrélation entre effet clinique et sous-type histologique ne sont pas encore précisées. Le pémétrexed bloque notamment la thymidylate-synthase (TS), enzyme clé dans la synthèse d'ADN. L'expression de la TS est plus élevée dans les carcinomes épidermoïdes que dans les adénocarcinomes ou carcinomes à grandes cellules [32]. Ce qui a donné l'hypothèse que l'expression de la TS dans la tumeur est un marqueur prédictif négatif pour le pémétrexed. L'étude SAKK 19/09 déjà citée examinera cette hypothèse sur le mode prospectif.

Perspectives et résumé

De nouveaux médicaments pour le traitement du NSCLC sont à l'horizon. Le récepteur de l'insulin-like growth factor (IGF-I) est souvent surexprimé dans le NSCLC et impliqué dans la croissance tumorale. Une étude randomisée de phase II avec l'anticorps contre le récepteur de l'IGF-I CP-751871 (figitimumab) en association au carboplatine et au paclitaxel a montré des proportions de réponse de 57% pour les adénocarcinomes et de 78% pour les carcinomes épidermoïdes. La proportion de réponse de l'ensemble du collectif a été de 54%, soit significativement meilleure que dans le bras témoin (carboplatine et paclitaxel) (41%) [33]. L'étude de phase III en cours ADVIGO1016 montrera si cet anticorps anti-récepteur de l'IGF-I s'imposera dans le traitement du NSCLC et si cette substance est particulièrement efficace dans le carcinome épidermoïde. En résumé, pour le moment (février 2010), les patients

Tableau 3. Aperçu des données montrant un avantage du pémétréxed dans le traitement du NSCLC avec histologie non épidermoïde.

Etude	Thérapie	n	PFS (mois)			OS (mois)		
			Tous	EP	Non-EP	Tous	EP	Non-EP
Traitement première ligne								
Scagliotti 2008 [29]	Cis/gem	863	5,1	5,5	4,7	10,3	10,8	10,4
	Cis/pem	862	4,8	4,4	5,3	10,3	9,4*	11,8*
Ciuleanu 2009 [31]	Pém entretien	441		2,4	4,4		9,9	15,5
	Placebo	222		2,5	1,8*		10,8	10,3*
Traitement seconde ligne								
Scagliotti 2009 [30]	Pém	283	2,9	2,3	3,1	8,3	6,2	9,3
	Docétaxel	288	2,9*	2,7*	3,0	7,9	7,4*	8,0*

* significatif ($p < 0,05$).

PFS = survie sans progression moyenne (progression-free survival); OS = survie globale médiane (overall survival); EP = carcinome épidermoïde; pém = pémétréxed; cis = cisplatine; gem = gemcitabine; n = nombre de patients.

ayant un NSCLC métastatique inopérable doivent pour la plupart toujours être traités d'abord par une chimiothérapie combinée avec platine. Il est important pour le choix du traitement optimal que le sous-type histologique soit précisé le plus exactement possible avant le début du traitement. La simple mention «NSCLC» est insuffisante. L'emploi du bévécizumab en traitement de première intention se limite aux adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules, en Suisse en association obligatoire au cisplatine et à la gemcitabine. La meilleure association pémétréxed et cisplatine dans ces sous-types histologiques est admise en Suisse en première intention. Pour appliquer ce schéma avec le bévécizumab, des preuves et l'admission manquent. En cas de mutation de l'EGFR dans les exons 19 et 21 prouvée, les EGFR-TKI erlotinib ou gefitinib sont une alternative à la chimiothérapie, mais ils ne sont pas admis en Suisse et il faut d'abord demander une confirmation de prise en charge des coûts.

Le SAKK avait déjà incorporé un critère de sélection histologique dans l'étude SAKK 19/05 (www.sakk.ch). Cette étude a examiné l'association erlotinib et bévécizumab en traitement de première intention chez des patients ayant un adénocarcinome ou un carcinome à grandes cellules. L'étude SAKK 19/05 est terminée et ses premiers résultats ont été présentés en 2009 [34].

Le protocole suivant SAKK 19/09 sera très prochainement ouvert. Cette étude se base sur un test effectué de façon centralisée pour la mutation de l'EGFR central et englobe plusieurs traitements combinés modernes. Nous espérons que cette étude nous permettra de faire de nouveaux progrès en direction d'un traitement individualisé pour nos patients.

Correspondance:

Dr Oliver Gautschi
 Inselspital Bern
 Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
 CH-3010 Bern
oliver.gautschi@insel.ch

Références recommandées

- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:958–67.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227–34.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase iii study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543–51.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Bedeutung der Histologie für die Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms /

Importance de l'histologie pour le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules à un stade avancé

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Straus GM, Jemal A, McKenna M, Strauss JA, Cummings KM. The epidemic of smoking-related adenocarcinoma of the lung: The role of the tobacco industry and filtered and low-tar cigarettes: Prs-01. *J Thoracic Oncol.* 2007;2:S305.
- 2 Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, et al. The role of egfr expression on patient survival in lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J.* 2002;20:975–81.
- 3 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123–32.
- 4 Gandara DR, Davies AM, Gautschi O, Mack PC, Lau DH, Lara PN Jr., Hirsch FR. Epidermal growth factor receptor inhibitors plus chemotherapy in non-small-cell lung cancer: Biologic rationale for combination strategies. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(Suppl. 2):S61–7.
- 5 Zhang X, Chang A. Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor and non-small-cell lung cancer. *J Med Genet.* 2007;44:166–72.
- 6 Bunn PA Jr, Dziadziuszko R, Varella-Garcia M, Franklin WA, Witta SE, Kelly K, Hirsch FR. Biological markers for non-small cell lung cancer patient selection for epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12:3652–6.
- 7 Paz-Ares LG, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, Massuti B, López-Vivanco G, Provencio M, et al. A prospective phase ii trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (nscl) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (tk) domain of the epidermal growth factor receptor (egfr). *J Clin Oncol.* 2006;24:7020.
- 8 Uramoto H, Mitsudomi T. Which biomarker predicts benefit from egfr-tki treatment for patients with lung cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:857–63.
- 9 Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:958–67.
- 10 Capuzzo F, Ciuleanu T, Steimakh L, Ciceanu S, Szczesna A, Juhász E, et al. Saturn: A double-blind, randomized, phase iii study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced nscl. *J Clin Oncol.* 2009;27:abstr 8001.
- 11 Mok T, Wun L-Y, Thongprasert S, Yang C-H, Chung D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947–57.
- 12 Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. Egfr mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786–92.
- 13 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5764–9.
- 14 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757–65.
- 15 Gautschi O, Bigosch C, Huegli B, Jermann M, Marx A, Chasse E, et al. Circulating deoxyribonucleic acid as prognostic marker in non-small-cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:4157–64.
- 16 Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, Gugger M, Heighway J, Ratschiller D, et al. Origin and prognostic value of circulating kras mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett.* 2007;254:265–73.
- 17 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (flex): An open-label randomised phase iii trial. *Lancet.* 2009;373:1525–31.
- 18 Thatcher N, Lynch T, Butts C, Scott DA, Woods BS. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (nscl): A meta-analysis of randomized phase ii/iii trials. *13th WCLC 2009;#A3.7*
- 19 Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, Chansky K, Crowley J, Kelly K, et al. Increased egfr gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:3351–7.
- 20 Hirsch FR, Varella-Garcia M, Cappuzzo F, McCoy J, Bemis L, Xavier AC, et al. Combination of egfr gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Ann Oncol.* 2007;18:752–60.
- 21 D'Addario G, Rauch D, Stupp R, Pless M, Stahel R, Mach N, et al. Multicenter phase ii trial of gefitinib first-line therapy followed by chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (nscl): Sakk protocol 19/03. *Ann Oncol.* 2008;19:739–45.
- 22 O'Byrne KJ, Bondarenko I, Barrios C, Eschbach C, Martens U, Hotko Y, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (nscl): Data from the flex study. *J Clin Oncol.* 2009;27:abstr 8007.
- 23 Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase ii trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184–91.
- 24 Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542–50.
- 25 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase iii trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. *J Clin Oncol.* 2009;27:1227–34.
- 26 Scagliotti GV, von Pawel J, Reck M, Cupit L, Cihon F, DiMatteo S, et al. Sorafenib plus carboplatin/paclitaxel in chemo-naïve patients with stage iiib-iv non-small cell lung cancer (nscl): Interim analysis (ia) results from the phase iii,

- randomized, double-blind, placebo-controlled, escape (evaluation of sorafenib, carboplatin, and paclitaxel efficacy in nscl trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(suppl.1):abstract 275O.
- 27 McKeage MJ, Von Pawel J, Reck M, Jameson MB, Rosenthal MA, Sullivan R, et al. Randomised phase ii study of asa404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2008;99:2006–12.
- 28 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase iii trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589–97.
- 29 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase iii study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543–51.
- 30 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to nscl histology: A review of two phase iii studies. *Oncologist*. 2009;14:253–63.
- 31 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432–40.
- 32 Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger rna and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer*. 2006;107:1589–96.
- 33 Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, Haluska P, Garland L, Cardenal F, et al. Phase ii study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody cp-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2516–22.
- 34 Zappa F, Droege C, Betticher D, von Moos R, Ochsenein A, Stahel R, et al. Bevacizumab and erlotinib as first-line therapy in advanced (stage iiib/iv) non-squamous non-small-cell lung cancer (nscl) followed by platinum-based chemotherapy (ct) at disease progression – a multicenter phase ii trial of sakk ECCO/ESMO Congress 2009 2009;Abstract P-9147
- 35 Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. Egf receptor gene mutations are common in lung cancers from “Never smokers” And are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 2004;101:13306–311.
- 36 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133–44.
- 37 Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of kras and egfr as biomarkers of response to erlotinib in national cancer institute of canada clinical trials group study br.21. *J Clin Oncol*. 2008;26:4268–75.
- 38 Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: Molecular analysis of the ideal/intact gefitinib trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:8081–92.
- 39 Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:2493–501.
- 40 Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase iii placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5034–42.
- 41 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase iii trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avail. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227–34.
- 42 Miller VA, Das A, Rossi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iiib trial (atlas) comparing bevacizumab (b) therapy with or without erlotinib (e) after completion of chemotherapy with b for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (nscl). *J Clin Oncol*. 2009;27:abstr LBA8002.