

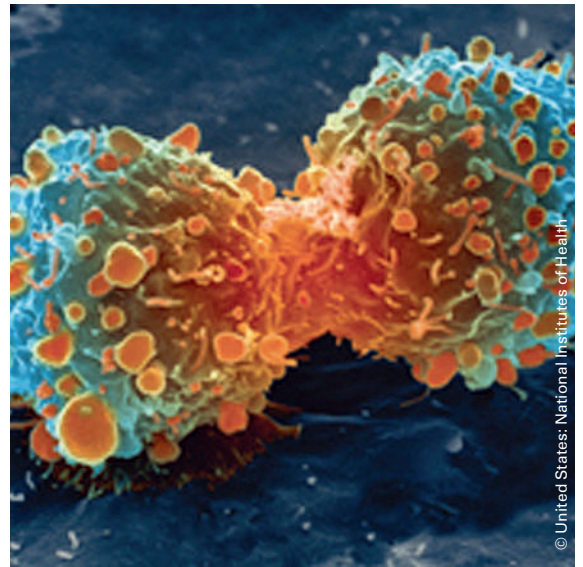
## Partie 2: Concepts thérapeutiques pour les stades avancés

# Cancer du poumon non à petites cellules

Catherine Schill<sup>a</sup>, Lukas Bubendorf<sup>b,c</sup>, Alexandros Papachristofilou<sup>b,d</sup>, Peter Grendelmeier<sup>b,e</sup>, Didier Lardinois<sup>b,f</sup>, Jens Bremerich<sup>b,g</sup>, Alfred Zippelius<sup>b,h</sup>, Sacha I. Rothschild<sup>b,h</sup>

## Quintessence

- Aujourd'hui encore, de nombreux patients présentant un cancer du poumon sont uniquement diagnostiqués au stade métastatique, pour lequel aucune guérison n'est possible.
- Pour différents sous-types de cancer du poumon, il existe des thérapies ciblées, qui reposent sur une meilleure compréhension moléculaire de la maladie, avec une très bonne réponse thérapeutique.
- Le sous-typage histologique et l'analyse moléculaire sont décisifs afin de choisir le meilleur traitement adapté à chaque patient.
- Pour la majeure partie des patients, le traitement de première ligne reste une chimiothérapie combinée classique à base de platine, généralement administrée sur 4 à 6 cycles. La mise en œuvre d'un traitement d'entretien avec une monothérapie est une possibilité pour améliorer le pronostic.
- En plus de la thérapie anticancéreuse ciblée, des mesures palliatives telles qu'une analgésie optimale, le traitement de symptômes comme l'angoisse et la dépression, ainsi que l'aménagement d'un accompagnement psycho-oncologique soutenant le patient et ses proches font partie intégrante de la prise en charge par l'oncologue et le médecin de famille.



© United States: National Institutes of Health



Sacha I. Rothschild

## Introduction

En Suisse, environ 3000 personnes décèdent d'un cancer du poumon chaque année [1]. A l'échelle mondiale, le cancer du poumon reste la maladie cancéreuse la plus mortelle. Le tabagisme est de loin le principal facteur de risque, responsable d'environ 85% de tous les cas [2].

Dans 85 à 90% des cas, il s'agit d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC, en anglais *non-small cell lung cancer*), l'incidence du cancer du poumon à petites cellules (CPPC, en anglais *small cell lung cancer*) ayant continuellement diminué ces dernières années [3].

Seuls environ 15 à 20% des patients bénéficient d'un diagnostic à un stade précoce et donc curable. La plupart des patients présentent déjà un stade métastatique lors du diagnostic, la survie médiane étant alors d'un peu plus d'un an [2].



Catherine Schill

## Classification histologique et moléculaire

Traditionnellement, le cancer du poumon est divisé en deux grands groupes histologiques: (1) cancers du poumon à petites cellules (env. 15% des cas) et (2) cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC). Le groupe des CPNPC est à son tour subdivisé en adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, carcinomes à grandes cellules, carcinomes sarcomatoïdes et carcinomes adénoquameux [4].

<sup>a</sup> Zentrum für Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Kantonsspital Aarau, Aarau

<sup>b</sup> Behandlungszentrum Lunge, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>c</sup> Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>d</sup> Institut für Radioonkologie, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>e</sup> Klinik für Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>f</sup> Klinik für Thoraxchirurgie, Departement Chirurgie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>g</sup> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Departement Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>h</sup> Klinik für Medizinische Onkologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Basel

En plus de la subdivision des CPNPC en adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes, ces cancers peuvent être divisés en d'autres sous-groupes pertinents, sur la base des altérations moléculaires. Une partie des adénocarcinomes, notamment, présentent des modifications du génome (mutations, translocations) qui laissent présager une réponse à des thérapies moléculaires ciblées en partie déjà disponibles. C'est pourquoi ces altérations doivent être recherchées de manière ciblée en cas d'adénocarcinome. La découverte de ces altérations au niveau de gènes qui codent des molécules de signalisation capitales pour la prolifération et la survie des cellules tumorales (*oncogenic driver mutations*) a redéfini la compréhension de la maladie. L'inhibition ciblée de ces protéines mutées peut entraîner un arrêt de la prolifération voire la mort des cellules tumorales, et donc être utile sur le plan thérapeutique.

Dans cet article, nous nous intéresserons notamment aux mutations de l'EGFR et aux fusions des gènes ALK et ROS1, car elles ont déjà une certaine importance dans le quotidien clinique.

Pour de nombreuses autres aberrations génomiques (mutations de KRAS, HER2, BRAF, PI3K et FGFR; sur-expression de HER2 et MET; fusion de RET, etc.), les inhibiteurs correspondants sont en développement ou déjà à l'essai clinique.

### Diagnostic/stadification

Afin de différencier un stade métastatique (stade IV) d'un stade limité (stade I–III), on réalise aujourd'hui un examen TEP/TDM (tomographie par émission de positrons/tomodensitométrie), dans le cas où une métastatisation étendue n'a pas déjà été documentée avec certitude à la tomodensitométrie (TDM). La TEP/TDM offre la plus grande sensibilité pour la détection de ganglions lymphatiques médiastinaux suspects et de métastases à distance [5]. En cas de métastases incertaines ou de localisation inhabituelle à la radiologie, une biopsie pour confirmation cytologique ou histologique doit être envisagée. La plupart du temps, le système nerveux central (SNC) fait l'objet d'un examen ciblé uniquement chez les patients présentant des symptômes neurologiques. Néanmoins, en cas d'adénocarcinome notamment, des métastases cérébrales asymptomatiques et isolées sont souvent aussi présentes, si bien qu'il serait nécessaire de poser une large indication en faveur d'une imagerie cérébrale en cas de pertinence thérapeutique potentielle. A cet effet, un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est plus sensible qu'une TDM. En cas de suspicion de métastases osseuses, ces dernières doivent

être recherchées à l'aide d'une scintigraphie osseuse ou d'une TEP.

Les décisions thérapeutiques doivent généralement être prises dans le cadre d'une réunion de concertation interdisciplinaire («*tumorboard*») rassemblant toutes les disciplines impliquées. Les options thérapeutiques dépendent des caractéristiques cytologiques/histologiques et pathologiques moléculaires de la tumeur, ainsi que de l'état général du patient et de ses comorbidités.

Même pour les stades avancés, il vaut la peine d'encourager les patients à arrêter de fumer car il s'est avéré qu'un arrêt du tabagisme entraînait une amélioration du bien-être [6].

### Options thérapeutiques pour les CPNPC sans altérations moléculaires

Une chimiothérapie combinée à base de platine allonge la survie et améliore le contrôle des symptômes, permettant ainsi également d'obtenir une amélioration de la qualité de vie par rapport au traitement de soutien seul («*best supportive care*») [7]. Les patients dont l'état général est déjà très mauvais lors du diagnostic ne tirent aucun bénéfice d'une chimiothérapie classique. La double chimiothérapie à base de platine permet d'obtenir des taux de réponse moyens d'env. 25–35% ainsi qu'un délai moyen jusqu'à la progression de la maladie allant de 4 à 6 mois. La survie moyenne à 1 an est de 30 à 40% et 10 à 15% des patients sont encore en vie après 2 ans [8].

Le cisplatine associé au pémétréxed constitue le traitement standard des adénocarcinomes car un avantage de survie modeste mais significatif (12,6 vs 10,9 mois) a été montré pour cette association en cas d'adénocarcinome [8]. Lorsqu'il n'est pas possible d'administrer du cisplatine en raison d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance auditive préexistante, d'une polyneuropathie ou d'un état général diminué, l'association de carboplatine et de pémétréxed représente une alternative. Il convient de noter que le carboplatine est associé à une plus grande hématotoxicité. En cas d'adénocarcinome, la combinaison carboplatine/paclitaxel est également un traitement efficace.

Le bévécizumab (Avastin®), un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), a montré un léger avantage comparé à la chimiothérapie seule en cas d'adénocarcinome [9, 10]. En Suisse, le bévécizumab est autorisé en combinaison avec le cisplatine et la gemcitabine, ce qui ne correspond cependant pas à la chimiothérapie standard de l'adénocarcinome. C'est la raison pour laquelle le bévécizumab n'est que rarement utilisé.

Chez les patients présentant un carcinome épidermoïde, le traitement de première ligne est une combinaison de cisplatine et de gemcitabine. Alternative-ment, il est possible d'administrer les combinaisons cisplatine/docétaxel ou carboplatine/paclitaxel, qui ne se distinguent pas en termes de réponse mais ont des profils d'effets indésirables différents [11].

Le traitement de première ligne est généralement donné en 4 cycles (6 au maximum). Un traitement plus long n'apporte aucun bénéfice supplémentaire mais augmente la toxicité [12–14]. Etant donné que, chez la plupart des patients, une progression est à nouveau observée après peu de temps et que seuls environ deux tiers d'entre eux présentent encore un état général suffisamment bon pour recevoir une chimiothérapie de seconde ligne, différentes études ont évalué le concept de traitement d'entretien et ont pu montrer un avantage en termes de survie sans progression et en partie aussi de survie globale [15]. Il s'agit ici d'administrer un traitement médicamenteux sans platine juste après le traitement de première ligne. Cela peut être soit un médicament qui a déjà été administré en première ligne («*continuation maintenance*»), soit un nouveau médicament («*switch maintenance*»). Le traitement d'entretien est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie mais peut être interrompu en cas de survenue d'effets indésirables sévères ou sur simple souhait du patient.

La seconde ligne thérapeutique consiste à utiliser des monosubstances. Des études randomisées ont montré un avantage de survie pour le docétaxel [16], le pémétréxed [17] et l'erlotinib [18]. De récentes études ont évalué la combinaison d'une chimiothérapie classique (docétaxel) avec un inhibiteur de l'angiogenèse. Un léger avantage a été mis en évidence aussi bien pour la combinaison du docétaxel avec le nintédanib [19] que pour celle avec le ramucirumab [20]. Les deux substances ne sont pas encore autorisées en Suisse. Le nintédanib est disponible dans le cadre d'un programme *early access*. Les autres lignes thérapeutiques ont été moins étudiées, bien que certains patients puissent tirer des bénéfices d'un autre traitement. Ici aussi, il convient de recourir à des monosubstances et de considérer avec un regard critique le bénéfice potentiel vis-à-vis des effets indésirables supplémentaires.

### Options thérapeutiques en cas de mutations de l'EGFR

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) est une tyrosine kinase. Les mutations de l'EGFR entraînent une

activation constitutive de la tyrosine kinase et une activation incontrôlée des cascades de signalisation en aval du récepteur. Pour les populations de patients en Europe de l'Ouest, des mutations activatrices de l'EGFR sont présentes dans env. 8 à 15% de tous les cas de CPNPC [21, 22]. Les mutations des exons 19 et 21 représentent env. 80% de toutes les mutations de l'EGFR. Cette région code les domaines de la tyrosine kinase. Les mutations de l'EGFR sont fréquentes chez les personnes atteintes d'un adénocarcinome, chez les non-fumeurs, chez les Asiatiques et chez les femmes [23].

En cas d'adénocarcinome métastatique, une analyse mutationnelle de l'EGFR doit toujours être réalisée. En cas de mutation de l'EGFR, les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (ITK-EGFR) afatinib, erlotinib et géfitinib constituent des médicaments efficaces et ciblés auxquels il est possible de recourir.

Pour les carcinomes bronchiques avec mutations de l'EGFR, le traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase donne un taux de réponse de 60 à 80%, une survie sans progression moyenne d'env. 1 an et une survie globale moyenne de plus de 2 ans. Par ailleurs, ce traitement entraîne aussi une amélioration de la qualité de vie et il est nettement mieux toléré qu'une chimiothérapie classique [24].

Les effets indésirables fréquents sont une éruption cutanée acnéiforme, des altérations unguéales caractéristiques, la stomatite et la diarrhée. La thérapie ciblée doit être initiée dans la première ligne thérapeutique, premièrement parce qu'elle est mieux tolérée qu'une chimiothérapie, et deuxièmement car, dans les faits, seuls environ deux tiers de la totalité des patients reçoivent un traitement de seconde ligne, les autres patients voyant souvent leur état général se dégrader rapidement en cas de progression de la maladie.

L'erlotinib et le géfitinib sont des ITK-EGFR de première génération. En Suisse, l'erlotinib est autorisé comme traitement de première ligne chez les patients présentant des mutations de l'EGFR. Le géfitinib est uniquement autorisé en cas de progression après une chimiothérapie à base de platine ou lorsqu'une chimiothérapie à base de platine n'est pas possible.

L'afatinib est un ITK-EGFR de seconde génération qui se lie de manière irréversible au récepteur, avec une plus grande affinité. Dans les études LUX Lung 3 et LUX Lung 6, l'afatinib a été comparé à une chimiothérapie classique [25, 26]. Comme dans les études portant sur l'erlotinib et le géfitinib, une amélioration significative du taux de réponse, une durée de réponse plus longue, une diminution des symptômes et une amélioration de la qualité de vie ont pu être mises en

évidence, comparativement à la chimiothérapie. Le traitement par afatinib semble tout particulièrement profiter aux patients présentant une délétion de l'exon 19. Chez ces personnes, un ITK-EGFR a révélé pour la toute première fois un avantage de survie de 33,3 vs 21,1 mois (LUX Lung 3) et 31,4 vs 18,4 mois (LUX Lung 6) [27]. Sur la base de ces données, l'afatinib devrait être privilégié dans le traitement des patients présentant des mutations de l'EGFR et une délétion de l'exon 19.

L'association d'erlotinib avec l'inhibiteur de l'angiogénèse bévacizumab peut potentiellement encore augmenter l'efficacité du traitement [28], mais elle n'est pas autorisée en Suisse.

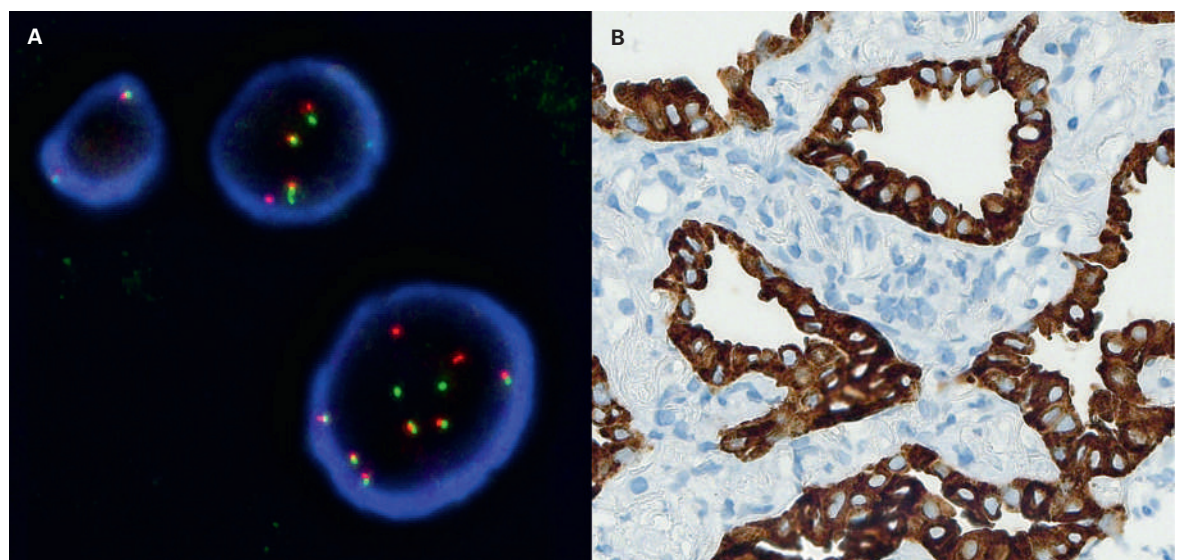
Malgré une bonne réponse initiale aux ITK-EGFR, une progression tumorale se produit au fil du traitement en raison du développement d'une résistance au médicament. Différents mécanismes de développement de résistances sont déjà connus. La plupart des mécanismes de résistance ont en commun une hétérogénéité de la tumeur. Sous thérapie ciblée, une sélection des cellules résistantes s'effectue. La raison la plus fréquente d'une résistance acquise aux ITK-EGFR est la survenue d'une seconde mutation dans l'EGFR [29]. Le plus souvent, il s'agit de la mutation T790M «gatekeeper», présente chez 50 à 60% des patients [30]. Celle-ci entraîne une perte de l'efficacité des ITK-EGFR de première ligne. Une stratégie prometteuse pour contourner la résistance induite par la mutation T790M consiste à recourir à des ITK-EGFR de troisième génération spécialement adaptés à cette muta-

tion. Pour les deux ITK-EGFR de troisième génération merelétinib [31] et rocilétinib [32], des résultats tout à fait prometteurs ont pu être mis en évidence. Chez les patients ayant développé une résistance sous traitement de première ligne par ITK-EGFR, aussi bien le merelétinib que le rocilétinib ont à nouveau montré une réponse tumorale significative.

Un autre mécanisme de développement d'une résistance est l'activation de voies de signalisation alternatives dans le tissu tumoral. Dans de rares cas, une résistance peut également se développer suite à la transformation histologique d'un CPNPC en carcinome à petites cellules. Etant donné que le mécanisme de développement d'une résistance est déterminant pour les décisions thérapeutiques ultérieures, une nouvelle biopsie du tissu tumoral doit être envisagée chez les patients présentant une progression de la maladie sous traitement par ITK et pour qui d'autres traitements entrent en principe en ligne de compte au vu de leur état général. L'étude SAKK-19/09, dans laquelle la plupart des patients ont subi une biopsie répétée, nous a permis de montrer que ceci est possible sans morbidité supplémentaire [33].

### Traitement des patients ALK-positifs

L'ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) est un récepteur tyrosine kinase qui joue un rôle dans le développement du système nerveux. Il n'est pas exprimé dans le tissu pulmonaire normal [34]. L'ALK a été initialement décrit dans les cas de lymphomes anaplasiques



**Figure 1:** Adénocarcinome pulmonaire ALK-positif.

- A** Deux cellules cancéreuses avec signaux de division du gène ALK à l'examen par FISH (signaux verts et rouges isolés). En haut à gauche, une cellule normale avec chacun des deux signaux génétiques ALK normaux (composés d'une partie marquée en vert et rouge).
- B** Coloration positive marron des cellules cancéreuses avec un anticorps anti-ALK lors de l'immunohistochimie.

à grandes cellules, où une fusion avec le gène de la nucléophosmine (NPM) est présente. La fusion de l'ALK avec l'EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) a pu être mise en évidence dans le CPNPC pour la première fois en 2007 [35]. La fusion de l'EML4 ou d'autres partenaires avec l'ALK entraîne l'activation constitutive de la kinase ALK [35, 36], ce qui a un effet oncogène. La fréquence des translocations EML4-ALK s'élève à 3–7% de tous les CPNPC [35–37]. De la même manière que pour les mutations de l'EGFR, la fréquence des translocations ALK est accrue chez les patients non-fumeurs ou petits fumeurs présentant un adénocarcinome [36, 37]. La mise en évidence de la translocation s'effectue à l'aide d'une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou bien, de plus en plus, par une détection immunohistochimique de l'ALK (fig. 1). Pour les patients chez qui une translocation ALK a été mise en évidence, il existe la possibilité d'un traitement par ITK-ALK. En Suisse, l'inhibiteur de l'ALK crizotinib (Xalkori®) est actuellement disponible à cette fin. Il est autorisé pour le traitement des patients présentant un carcinome bronchique ALK-positif, métastatique ou localement avancé, qui a été prétraité. L'autorisation en tant que traitement de première ligne est attendue prochainement. Comparativement à une chimiothérapie classique, un allongement de la survie sans progression de 4,7 mois a pu être montré en traitement de première ligne [38]. Chez les patients ALK positifs aussi, une progression de la maladie survient après une durée médiane d'un an, différents mécanismes ayant été décrits [39]. Toutefois, environ 50% des carcinomes restent dépendants de la kinase ALK. En cas de tumeur ALK-positive, la présence de métastases cérébrales est plus fréquente que la moyenne, en particulier en cas de progression sous crizotinib. Pour ces patients, de nouveaux ITK-ALK plus spécifiques sont disponibles. En Suisse, le céritinib est disponible dans le cadre d'un programme de *compassionate use*. D'autres inhibiteurs font l'objet d'études cliniques, également en Suisse. Dans les études cliniques, les nouveaux inhibiteurs d'ALK ont également montré une meilleure efficacité vis-à-vis des métastases cérébrales. Le «*Trial Radar*», consultable sur le site internet du *Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer* (SAKK; [www.sakk.ch/fr](http://www.sakk.ch/fr)), offre un aperçu des études en cours en Suisse.

### Options thérapeutiques en cas de fusion du gène ROS1

Chez environ 1 à 2% des patients atteints d'un CPNPC, une fusion du gène ROS1 (*c-ros oncogene 1*) entraînant l'activation de la kinase ROS1 est retrouvée. Les caractéristiques

de ces patients sont comparables à celles des patients ALK-positifs. Le crizotinib n'est pas seulement un inhibiteur efficace de la kinase ALK, mais il a également entraîné un taux de réponse supérieur à 50% chez les patients ROS1-positifs [40]. Ces résultats ont pu être validés dans une cohorte européenne [41]. Le crizotinib n'est pas autorisé chez les patients ROS1-positifs. En Suisse, l'étude EUCROSS sera bientôt ouverte aux patients ROS1-positifs; cette étude de phase II permettra aux patients d'être traités par crizotinib.

### Rôle de la radiothérapie, de la bronchoscopie interventionnelle et de la chirurgie dans les stades avancés

La radiothérapie a son importance pour la palliation locale, pour la prévention de symptômes tels que les douleurs, les hémorragies ou les obstructions tumorales, ainsi que pour le traitement des métastases cérébrales.

Une radiothérapie définitive des métastases isolées est une option thérapeutique en cas de métastases localisées par ex. dans le cerveau, les poumons ou les glandes surrénales. Seuls des patients bien sélectionnés, présentant une maladie intrathoracique contrôlée et un bon état général, peuvent y être candidats. Un tel traitement peut entraîner un allongement de la durée de vie [42, 43].

Les sténoses courtes des voies respiratoires centrales peuvent être éliminées ou corrigées au moyen d'une ablation laser et/ou par la pose de stent dans le cadre d'une bronchoscopie flexible. En cas d'épanchement pleural majeur, une pleurodèse (réalisée par thoracoscopie médicale ou chirurgicale) peut empêcher une récurrence [44].

Pour les patients présentant des métastases solitaires (cerveau, glandes surrénales), une résection peut être bénéfique [45–48]. Ici aussi, une stadification détaillée, des examens préopératoires ainsi que la concertation et la planification interdisciplinaires du traitement sont essentiels afin d'exposer à un traitement aussi intensif uniquement les patients chez qui il peut vraiment être bénéfique.

### Rôle de la médecine palliative

À côté du traitement médicamenteux, qui peut entraîner une amélioration non négligeable du pronostic de la maladie chez certains patients, mais qui, chez d'autres, n'apporte qu'un avantage marginal accompagné d'effets indésirables conséquents, la prise en charge palliative précoce et globale revêt une grande

pertinence. Elle est particulièrement importante pour soulager les symptômes d'origine tumorale et établir un réseau le plus optimal possible pour les patients et leurs proches, mais également pour bien communiquer autour des décisions thérapeutiques et de la décision de renoncer à d'autres traitements médicamenteux, et pour resituer ces décisions dans le contexte global de la maladie. Une étude novatrice de Temel et al. [49] a démontré que la prise en charge palliative précoce devrait faire partie intégrante du traitement. Cette étude a analysé les bénéfices d'un accès précoce des patients à la médecine palliative. Le groupe de patients ayant été randomisés pour une intervention palliative précoce a montré non seulement une amélioration sensible de la qualité de vie, mais également une diminution des mesures médicales agressives reçues en fin de vie. En outre, les patients ayant bénéficié d'un accès précoce à la médecine palliative ont vécu plus longtemps (11,6 vs 8,9 mois), la différence étant statistiquement significative. Il est donc de notre devoir, en tant que médecins traitants, oncologues et médecins de premier recours, de garantir que nos patients bénéficient non seulement du meilleur diagnostic et traitement médicamenteux possibles, mais également d'un accès à des soins palliatifs optimaux. Ces derniers doivent être mis en œuvre si possible précocement, et en parallèle au traitement oncologique standard.

### Perspectives d'avenir: qu'attendons-nous de l'immunothérapie?

La grande majorité des tumeurs se caractérisent par une fréquence élevée d'altérations génétiques et épigénétiques. Ces dernières conduisent à l'expression d'antigènes tumoraux spécifiques, qui peuvent en principe être reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques. De nombreuses tumeurs ont cependant la propriété de réprimer les lymphocytes T cytotoxiques et d'autres mécanismes immunitaires. L'immunothérapie a bénéficié d'un regain d'intérêt dans le domaine de l'oncologie au cours des dernières années. Dans le traitement du mélanome malin, cette dernière fait déjà partie intégrante du quotidien clinique en tant qu'option thérapeutique.

L'utilisation de molécules bloquant les récepteurs inhibiteurs sur les lymphocytes T a pour objectif de surmonter l'inhibition du système immunitaire induite par la tumeur. En plus de l'anticorps anti-CTLA-4, ce sont avant tout les anticorps anti-PD-1 et PD-L1 qui font l'objet de recherches. Différentes études cliniques portant sur les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont

révélé des résultats très prometteurs, en particulier en cas de carcinome bronchique. Plus précisément, de très longues stabilisations de la maladie ont souvent été observées chez les patients répondant au traitement, phénomène jusqu'alors pratiquement inexistant avec les traitements actuels.

Dans l'ensemble, ces médicaments affichent une très bonne tolérance par rapport à la chimiothérapie. Néanmoins, de nouveaux effets indésirables peuvent survenir, directement attribuables à leur mode d'action en tant qu'activateurs du système immunitaire, et se manifester sous forme de phénomènes auto-immuns, tels que le vitiligo, l'hépatite, la pneumonie, la colite, la thyroïdite et l'hypophysite.

L'efficacité de l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab a été étudiée en association avec le paclitaxel et le carboplatine et a montré un allongement de la durée sans progression [50].

Les anticorps anti-PD-1 et PD-L1 affichent un taux de réponse élevé en tant que monothérapie et un contrôle de la maladie à long terme. Actuellement, l'anticorps anti-PD-1 nivolumab est évalué dans différentes études internationales de phase III. Il a d'ailleurs montré, en traitement de seconde ligne du carcinome épidermoïde (étude CheckMate-017), une supériorité par rapport à Taxotere, raison pour laquelle l'étude en question a été interrompue prématurément (communiqué de presse BMS du 11 janvier 2015). De la même manière, l'anticorps anti-PD-1 pembrolizumab fait également l'objet de différentes études dans le cadre du CPNPC. Dans l'étude KEYNOTE001, citée ici à titre d'exemple, une stabilisation de la maladie a pu être atteinte chez 64% des patients souffrant d'un CPNPC avec expression de PD-L1 non traités au préalable [51]. Par ailleurs, le recours aux anticorps anti-PD-L1 MPDL-3280A et MEDI-4736 en cas de carcinome bronchique fait également l'objet de différentes études.

#### Financement / Conflits d'intérêts

S.I.R.: Honoraires pour participation aux comités consultatifs de BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Novartis, Pfizer et Roche. Honoraires pour participation à des conférences invitées de BMS, Boehringer-Ingelheim, Novartis et Roche. Fonds de recherche de Boehringer-Ingelheim.

L.B.: Honoraires pour participation aux comités consultatifs et/ou à des conférences invitées de BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, Roche, Novartis, Pfizer et Abbott. Fonds de recherche de Roche et Novartis.

A.Z.: Honoraires pour participation aux comités consultatifs et/ou à des conférences invitées de BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly et Roche. Fonds de recherche de Roche et de BMS. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

#### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Correspondance:  
Dr Sacha I. Rothschild  
Oberarzt  
Universitätsspital Basel  
Medizinische Onkologie  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[sacha.rothschild\[at\]usb.ch](mailto:sacha.rothschild[at]usb.ch)

## Literatur / Références

- 1 Krebs in der Schweiz – Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Bundesamt für Stat (BFS), Natl Inst Cancer Epidemiol Regist (NICER), Schweizer Kinderkrebsregister 2011.
- 2 Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32: 605–44.
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
- 4 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244–85.
- 5 Wu Y, Li P, Zhang H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: E37–47.
- 6 Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130: 1784–90.
- 7 Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
- 8 Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, 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.
- 9 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
- 10 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, 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.
- 11 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
- 12 Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336–43.
- 13 Park JO, Kim S-W, Ahn JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233–9.
- 14 Von Plessen C, Bergman B, Andresen O, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966–73.
- 15 Blais N, Kassouf E. Maintenance therapies for non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 213.
- 16 Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–103.
- 17 Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V, 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.
- 18 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–32.
- 19 Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.
- 20 Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.
- 21 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–67.
- 22 Savic S, Bihl MP, Bubendorf L. [Non-small cell lung cancer. Subtyping and predictive molecular marker investigations in cytology]. *Pathologie* 2012; 33: 301–7.
- 23 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.
- 24 Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 595–605.
- 25 Sequist L V, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.44.2806.
- 26 Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22.
- 27 Yang JC-H, Sequist L V, Schuler MH, et al. Overall survival in patients with advanced NSCLC harboring common (Del19/L858R) EGFR mutations: Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8004<sup>^</sup>.
- 28 Kato T, Seto T, Nishio M, et al. Erlotinib plus bevacizumab (EB) versus erlotinib alone (E) as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8005.
- 29 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, 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.

- 30 Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
- 31 Jänne P, Ramalingam SS, Yang JC-H, et al. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8009<sup>^</sup>.
- 32 Sequist L V., Soria J-C, Gadgeel SM, et al. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790M). *J Clin Oncol* 2014; 32: suppl; abstr 8010.
- 33 Gautschi O, Mach N, Bubendorf L, et al. Bevacizumab and erlotinib or bevacizumab, cisplatin and pemetrexed in patients with metastatic non-small cell lung cancer: EGFR mutation based treatment allocation and repeat biopsy at progression in the SAKK19/09 (BIOPRO) trial. *World Conf Lung Cancer* 2013; abstract M.
- 34 Morris SW, Naeve C, Mathew P, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14: 2175–88.
- 35 Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–6.
- 36 Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4–ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4275–83.
- 37 Horn L, Pao W. EML4–ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4232–5.
- 38 Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167–77.
- 39 Perez CA, Velez M, Raez LE, Santos ES. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. *Lung Cancer* 2014; 84: 110–5.
- 40 Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1 -Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;: 140927034510006.
- 41 Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort. *J Clin Oncol* 2015;: JCO.2014.58.3302 – .
- 42 Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastases confined to one organ. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 157–63.
- 43 Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5255–9.
- 44 Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28: 409–22.
- 45 Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.
- 46 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
- 47 Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1142–7.
- 48 Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol* 1990; 43: 123–4.
- 49 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733–42.
- 50 Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046–54.
- 51 Rizvi, Naiyer A, Garon EB, Patnaik A, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 8007.