

## Avancées médicamenteuses en oncologie thoracique

### Drug Advances in Thoracic Oncology

L. Ferrer · M. Giaj Levra · D. Moro-Sibilot · A.-C. Toffart

Reçu le 18 mai 2017 ; accepté le 23 mai 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Le cancer bronchique représente aujourd'hui la première cause de décès par cancer en France, avec plus de 39 000 cas diagnostiqués et environ 30 000 décès estimés en 2012 [1].

Depuis plus de dix ans, la survie des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique s'est améliorée, dépassant les 12 mois grâce aux traitements antiangiogéniques. Ces progrès se sont accélérés ces dernières années avec le développement des thérapies ciblées pour les patients dont la tumeur présente une anomalie oncogénique activatrice, des antiangiogéniques et de l'immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle).

L'identification d'anomalies oncogéniques activatrices (*EGFR* [*epidermal growth factor*], *ALK* [*anaplastic lymphoma kinase*], *ROS1* [*c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase*]) dans les CBNPC non épidermoïdes de stade avancé ou métastatique a permis de proposer à certains patients une thérapie ciblée. Dans les adénocarcinomes bronchiques, la mutation la plus fréquente est la mutation de *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*, 32 %), suivie par les mutations de *EGFR* (12 %), les réarrangements de *ALK/ROS1* (5 %), la mutation de l'exon 14 de *MET* (4 %) et la mutation de *BRAF* (*V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*, 2 %) [2].

Les mutations de *KRAS*, bien qu'étant les plus fréquentes, ne permettent pas aux patients de bénéficier d'une thérapie ciblée. À ce jour, il existe une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des thérapies ciblant *EGFR* et *ALK/ROS1*, et des molécules prometteuses sont disponibles dans le cadre d'essais cliniques pour les patients avec des mutations de *BRAF*, de *HER2* (*human epidermal growth factor receptor-2*) et de l'exon 14 de *MET* (*mesenchymal-epithelial transition factor*).

L'incidence des mutations de *EGFR* est plus élevée chez les femmes, les non- ou petits fumeurs (44 %) et les adénocarcinomes. Quatre inhibiteurs des tyrosines-kinases (ITK) de *EGFR* ont actuellement une AMM : l'afatinib, l'erlotinib, le gefitinib en première ligne en cas d'identification d'une mutation de sensibilité du gène de *EGFR* et l'osimertinib en cas d'identification d'une mutation T790M au niveau de l'exon 20 de *EGFR*. Les translocations d'*ALK* ou *ROS1* sont préférentiellement observées chez les hommes jeunes, non fumeurs (14 %) ou ex-fumeurs, porteurs d'un adénocarcinome pulmonaire. Deux inhibiteurs de *ALK/ROS1* sont disponibles (crizotinib et ceritinib). D'autres molécules sont accessibles en autorisation temporaire d'utilisation ou dans le cadre d'essais cliniques. Certaines devraient avoir prochainement une AMM.

L'identification de ces anomalies moléculaires est associée, pour les patients bénéficiant d'une thérapie ciblée, à un bénéfice en termes de survie avec des médianes de survie globale pouvant être supérieures à 24 mois [3,4].

En dehors d'une survie prolongée, ces traitements ont pour intérêt un taux de réponse élevé (de 55 à 80 %) et un délai d'efficacité plus court que pour la chimiothérapie avec des réponses dès la deuxième semaine. Ces thérapies ciblées sont administrées par voie orale, éventuellement par une sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

Une progression lente est souvent observée ne conduisant pas systématiquement à l'arrêt de la thérapie ciblée et au début d'une nouvelle ligne de traitement. En effet, il a été rapporté que pour 62 % des patients ayant une progression tumorale selon les critères RECIST (augmentation de plus de 20 % de la somme des plus grands diamètres), le crizotinib était poursuivi et parfois pendant plusieurs mois [5,6]. De même, en cas d'apparition d'une métastase unique, par exemple au niveau cérébral ou osseux, il est recommandé de proposer un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) sur celle-ci et de poursuivre la thérapie ciblée [7]. L'apparition d'une lésion osseuse condensante ou la transformation de lésions lytiques en lésions condensantes sont actuellement considérées comme un marqueur d'efficacité de la thérapie ciblée et non de progression tumorale [8].

L. Ferrer (✉) · M. Giaj Levra · D. Moro-Sibilot · A.-C. Toffart  
Service d'oncologie thoracique,  
CHU Grenoble-Alpes,  
avenue Maquis-du-Grésivaudan,  
F-38700 La Tronche, France  
e-mail : lferrer@chu-grenoble.fr

En cas de progression tumorale, en particulier chez les patients traités par ITK de l'*EGFR*, il est recommandé de rechercher la cause de résistance au traitement pour proposer la thérapie suivante la plus adaptée. Pour cela, on peut biopsier une lésion tumorale pour un examen cytologique ou histologique, ou faire une recherche d'ADN tumoral circulant dans le sang. En cas de transformation en cancer à petites cellules (événement rare, mais décrit dans la littérature médicale), il convient de proposer au patient une chimiothérapie adaptée. En cas de mise en évidence d'une mutation T790M du gène de l'*EGFR* (50 % des cas), on prescrira au patient un ITK de l'*EGFR* de troisième génération, l'osimertinib [9].

En cas de progression chez les patients traités par ITK d'*ALK*, l'identification des mécanismes de résistance aux traitements est encore du domaine de la recherche.

La tolérance de ces traitements est meilleure que celle de la chimiothérapie, mais certains effets secondaires peuvent être graves. Avec les ITK de l'*EGFR*, les toxicités les plus fréquentes sont digestives (diarrhées, mucites), cutanées (éruption acnéiforme, sécheresse cutanée) et hépatiques (cytolyse). Elles sont généralement de grades 1 et 2, ce qui n'entraîne pas de modification ou d'interruption thérapeutique. En cas de toxicité de grades 3 ou 4, la thérapie ciblée doit être arrêtée, au moins temporairement, et les symptômes se corrigent souvent rapidement. D'autres effets secondaires sont rares, mais potentiellement graves (pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation) : pneumopathies interstitielles (1 à 5 %), insuffisances hépatiques, ou très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell [10]. Dans ces cas, il est nécessaire d'interrompre le traitement. Concernant la pneumopathie interstitielle diffuse, une corticothérapie doit être instaurée.

Avec les ITK anti-*ALK*, les patients peuvent présenter des œdèmes, des troubles visuels, des troubles digestifs, une perturbation du bilan hépatique et des allongements de l'intervalle QT. Ces effets sont fréquents (> 25 % des patients) mais rarement graves (toxicité de grades 1 et 2) [10]. Un traitement symptomatique est souvent suffisant. La survenue de pneumopathies interstitielles diffuses, de neutropénies ou de torsades de pointe sont plus rares, mais potentiellement graves. Toutes les toxicités de grades 3 et 4 nécessitent une interruption du traitement. Ainsi, il est nécessaire d'être vigilant aux interactions médicamenteuses avec tous les ITK (*EGFR* et *ALK*), mais particulièrement avec les anti-*ALK*, du fait du risque d'allongement du QT et de torsades de pointe.

L'immunothérapie, qui a permis une amélioration significative de la survie des patients atteints d'un mélanome, est une nouvelle option thérapeutique dans le CBNPC [11]. Les molécules inhibant l'axe PD (*programmed death*)-1/PD-L1 ciblent un point de contrôle immunologique et permettent de lever l'inhibition exercée par les cellules tumorales sur l'im-

munité adaptative développée contre elles. L'échappement au système immunitaire est une caractéristique intrinsèque des cellules cancéreuses. Les cellules tumorales échappent à la surveillance immunitaire par deux mécanismes : l'immunosélection (sélection de cellules non reconnues par le système immunitaire) et l'immunosubversion (développement de mécanisme permettant la tolérance vis-à-vis du système immunitaire ou la suppression de la réponse). L'activation des lymphocytes T est régulée par des points de contrôle immunitaire pour limiter l'auto-immunité via des couples ligand/récepteur inhibiteurs. La capacité des cellules tumorales à utiliser ces voies inhibitrices est un mécanisme de résistance de la tumeur aux lymphocytes T. Ces molécules permettent de lever l'inhibition exercée par les cellules tumorales sur le système immunitaire. En effet, ce sont des anticorps qui bloquent la voie inhibitrice pour augmenter l'immunité antitumorale. Actuellement, plusieurs anticorps thérapeutiques ciblent ces points de contrôle et permettent une levée de l'inhibition de la réponse immune. Deux anti-PD1 ont actuellement une AMM : le nivolumab dès la deuxième ligne de traitement dans les CBNPC et le pembrolizumab dès la deuxième ligne chez les patients dont la tumeur exprime le PDL1 dans au moins 1 % des cellules tumorales (AMM obtenue début 2017, remboursement en attente). Un certain nombre de patients en bénéficient actuellement dès la première ligne dans le cadre d'essais cliniques. Des molécules anti-PDL1 et anti-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) sont également en développement dans le cancer bronchique à petites cellules et le mésothéliome. Ces traitements permettent une diminution significative des cibles tumorales chez 20 % des patients et un contrôle de la maladie chez 50 % des patients, et les patients répondeurs ont des médianes de survie longues de l'ordre de deux ans [12].

Un phénomène de « pseudoprogression » est décrit chez 3 à 5 % des CBNPC traités par immunothérapie lors du premier bilan d'évaluation (environ huit semaines après le début). Il s'agit d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire au niveau de la tumeur visualisée sur le scanner par une augmentation des dimensions tumorales. Ce phénomène est associé le plus souvent à une amélioration de l'état général du patient, et les lésions tumorales diminuent sur les bilans d'imagerie suivants. Il est parfois difficile de le distinguer d'une progression tumorale vraie. Le profil de tolérance des anti-PD1 est globalement favorable, mais avec des effets secondaires fréquents et d'intensités variables [13]. Ils surviennent le plus souvent dans les 12 premières semaines mais peuvent également survenir plusieurs semaines après l'arrêt de l'immunothérapie. Ils sont de type auto-immun. Les troubles digestifs (diarrhées) et les affections cutanées (rash, prurit) sont des effets secondaires très fréquents mais le plus souvent de grades 1 ou 2. D'autres effets auto-immuns de type colites, dysthyroïdies, arthralgies, asthénie,

endocrinopathies, hépatites, ou encore affections oculaires ou rénales sont également décrits. Une lymphopénie peut apparaître en cours de traitement rendant le patient à risque de faire une infection à un germe opportuniste. Il est important d'identifier précocement ces effets secondaires, le traitement à mettre en place est une corticothérapie et la suspension du traitement en cas de grades 3 ou 4. Des pneumopathies interstitielles sont plus rares (<5 %) mais peuvent être graves et entraîner une hospitalisation en réanimation. Ainsi chez un patient traité par immunothérapie qui présente une pneumopathie interstitielle diffuse, il sera souvent difficile d'en identifier la cause : toxicité de l'immunothérapie, pneumopathie infectieuse potentiellement à germe opportuniste ou progression tumorale. Il est proposé de réaliser rapidement une fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire pour orienter le diagnostic et proposer un traitement adapté [13]. Les colites peuvent également être graves et doivent entraîner la suspension du traitement, un bilan étiologique complet (scanner et rectosigmoïdoscopie avec biopsies) et un traitement rapide par corticoïdes, voire dans les formes les plus sévères par anti-TNF. Enfin des myocardites sont également observées et potentiellement graves.

Les patients porteurs d'un cancer bronchopulmonaire peuvent présenter au cours de leur prise en charge une défaillance d'un ou plusieurs organes, et se pose la question de leur admission en réanimation ou en soins intensifs. Les principaux facteurs de bon pronostic sont l'état général du patient (ECOG *performance status*  $\leq 2$  et l'absence de dénutrition) et le contrôle de sa maladie tumorale (réponse partielle ou stabilité) [14]. D'autres facteurs apparaissent associés à un mauvais pronostic : le caractère multimétastatique du cancer et la défaillance de plusieurs organes. L'utilisation des nouveaux traitements vient complexifier ces critères. En effet, il semble raisonnable d'admettre en réanimation un patient avec un *performans status* à 3 ou 4 avec une mutation oncogénique ou à forte suspicion de celle-ci et un score de gravité peu élevé compte tenu de la rapidité d'action potentielle des thérapies ciblées. Par ailleurs, concernant la réponse de la maladie au traitement, il faut bien être vigilant à l'apparition de lésions ostéocondensantes sous ITK (qui ne correspond pas à une progression) et à la possibilité de « pseudoprogression » sous immunothérapie. L'amélioration du pronostic des patients atteints de cancers bronchiques avec le développement des thérapies ciblées et des inhibiteurs de points de contrôle immunologiques et la complexification des possibilités thérapeutiques rendent nécessaires la concertation des différents acteurs dans la prise en charge du patient en cas de décision d'admission en réanimation.

**Liens d'intérêts :** Léonie Ferrer et Matteo Giaj Levra déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt. Denis Moro-Sibilot déclare un lien d'intérêt avec les laboratoires Roche, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Ariad, Boehringer, BMS et MSD.

Anne-Claire Toffart déclare un lien d'intérêt avec les laboratoires AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Roche, Pierre Fabre, Novartis, MSD, Pfizer, BMS et Lilly.

## Références

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66: 7–30
2. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquette I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier PP, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol JL, Sabourin JC, Penault-Llorca F, Denis MG, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranel J, Soria JC, Zalcman G, Biomarkers France C, (2016) Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Inter-group (IFCT). *Lancet* 387: 1415–1426
3. Fein L, Wu YL, Sequist LV, Geater SL, Orlov S, Lee KH, Tsai CM, Kato T, Kiura K, Barrios CH, Schuler M, Hirsh V, Yamamoto N, O'Byrne K, Mok T, Massey D, Marten A, Chih-Hsin Yang J, (2016) P1.33: afatinib versus chemotherapy for EGFR mutation-positive NSCLC patients aged  $\geq 65$  years: subgroup analysis of LUX-Lung 3/6: track: advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 11: S202–S203
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F, Investigators P, (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371: 2167–2177
5. Ou SH, Pasi J, (2014) Reply to the letter to the editor 'clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC' by Ou et al *Ann Oncol* 25: 2093
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J, (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228–247
7. Park K, Yu CJ, Kim SW, Lin MC, Sriuranpong V, Tsai CM, Lee JS, Kang JH, Chan KC, Perez-Moreno P, Button P, Ahn MJ, Mok T, (2016) First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol* 2: 305–312
8. Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalcman G, Perol M, Fraboulet G, Oliveiro G, De Fraipont F, Quiox E, Lantuejoul S, Milleron B, Moro-Sibilot D, (2010) Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol* 5: 491–496
9. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA, Investigators A, (2017) Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 376: 629–640
10. Liu S, Kurzrock R, (2015) Understanding toxicities of targeted agents: implications for anti-tumor activity and management. *Semin Oncol* 42: 863–875
11. Giroux Leprieur E, Dumenil C, Julie C, Giraud V, Dumoulin J, Labrune S, Chinet T, (2017) Immunotherapy revolutionises non-

- small-cell lung cancer therapy: results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer* 78: 16–23
12. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Podubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Aren Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 123–135
  13. Kroschinsky F, Stolzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P, Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group, (2017) New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 21: 89
  14. Toffart AC, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, Quetant S, Moro-Sibilot D, Azoulay E, Timsit JF, (2011) Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 139: 101–108