

22^e Journée annuelle d'Oncologie thoracique (JAOT) Avancées dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules : quoi de neuf en 2023 ?

BERGHMANS T. et MEERT A.-P.

H.U.B - Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

INTRODUCTION

De nombreuses évolutions ont marqué la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). L'immunothérapie s'est montrée une avancée majeure dans le contrôle de la maladie cancéreuse avancée, tant en première ligne qu'en situation de rattrapage. Plusieurs études randomisées ont récemment montré l'intérêt des anticorps dirigés contre PD1 ou DPL1 dans le cadre des CBNPC traités par chirurgie. Au-delà des mutations activatrices d'EGFR et des translocations de ALK, d'autres altérations oncogéniques ont été documentées ces dernières années. La recherche a permis de mettre au point de nouvelles thérapies ciblées dont l'efficacité ainsi que les toxicités ont été abordées au cours de cette journée.

Les trois premiers exposés ont traité à l'immunothérapie dans la période péri-opératoire des CBNPC résécables, tandis que les trois derniers exposés s'attelleront à présenter les nouvelles altérations moléculaires dans les CBNPC ainsi que les possibilités thérapeutiques à envisager à l'issue de celles-ci.

Le premier exposé a porté sur le rôle de l'**immunothérapie dans la période pré-opératoire pour les CBNPC résécables**. Il a été présenté par le Pr Virginie Westeel, Présidente de l'IFCT et qui travaille au CHR de Besançon.

La survie des patients avec un CBNPC opéré reste malgré d'excellents résultats pour les stades précoces, relativement décevante lorsqu'on s'attelle à des stades plus avancés II ou III selon la dernière classification TNM. Afin d'améliorer le pronostic, deux approches peuvent être envisagées, l'administration d'un traitement pré-opératoire ou d'un traitement adjuvant, voire une combinaison des deux avec une administration péri-opératoire. L'avantage des traitements pré-chirurgicaux sont de pouvoir cibler des populations plus larges, d'administrer plus précocement le traitement, de permettre d'évaluer la réponse et d'avoir une meilleure compliance mais par contre, l'inconvénient est la nécessité d'avoir une preuve histopathologique de malignité, ce qui n'est pas nécessaire pour un traitement adjuvant. Lors de l'évaluation des études dans le domaine du néoadju-

vant ou du péri-opératoire, de nouveaux critères de jugement comme la survie sans événement ou la réponse pathologique ont été récemment introduits alors que les critères classiques de survie sans progression ou de survie globale sont utilisés quelle que soit la situation. La réponse pathologique peut être complète, c'est-à-dire une disparition sur l'ensemble de la tumeur de toutes cellules néoplasiques actives ou majeures avec moins de 10% des cellules tumorales encore vivaces.

De nombreuses études ont évalué le rôle de l'immunothérapie pré-opératoire seule ou en combinaison avec de la chimiothérapie. Le taux de réponse pathologique complète ou majeure est plus important en cas de combinaison thérapeutique qu'en cas d'immunothérapie seule. La plus grosse étude randomisée de phase III, CHECKMATE 816, a comparé des patients résécables traités par chimiothérapie seule pour 3 cycles avant la chirurgie ou la même combinaison couplée à du *Nivolumab*. Les résultats sont hautement significatifs en termes des deux objectifs primaires, à savoir le taux de réponse pathologique complète qui passe d'environ 2% à environ 24% et la survie sans événement. Ces résultats sont essentiellement objectivés en cas de tumeurs présentant une forte expression de PD1 (> 50%) ou qui sont à un stade avancé (stade III). Il faut également tenir compte de la bonne compliance au traitement d'induction mais d'un taux significatif de patients n'allant pas à la résection chirurgicale dont la moitié sont liés à une maladie progressive.

L'autre approche consiste en des traitements péri-opératoires avec en exergue l'étude NADIM II qui consiste en une administration pré-opératoire de 3 cycles de chimiothérapie couplée ou non à du *Nivolumab* et après chirurgie, du *Nivolumab* en adjuvant versus une surveillance pour une période de 6 mois. A nouveau, les résultats montrent une augmentation nette du taux de réponse pathologique complète ainsi que de la survie sans progression et de la survie globale. D'autres études ayant des designs similaires

sont actuellement en cours dont l'étude EAGEAN, dont un communiqué de presse souligne que l'étude est positive. Le futur sera marqué par les résultats des autres études effectuées dans le même domaine, le développement de biomarqueurs prédictifs d'efficacité de la pathologie, comme par exemple la mesure d'ADN circulant et puis finalement l'accessibilité aux molécules.

Le second exposé a été donné par le Pr Benjamin Besse de l'Institut Gustave Roussy à Paris qui s'est adressé à **l'immunothérapie post-opératoire**, l'idée étant de pouvoir traiter une maladie micro-métastatique. La chimiothérapie adjuvante s'est imposée ces dernières années, il s'agit principalement d'associations à base de *Cisplatine*, dans les maladies de stade II à IIIA. Dans des populations particulières comme les tumeurs présentant une mutation activatrice d'EGFR, on a également la possibilité, suite à l'étude ADAURA, d'administrer pour 3 ans de l'*Osimertinib* adjuvant. Néanmoins, l'immunothérapie permet de toucher une population beaucoup plus importante et a déjà démontré son efficacité dans les maladies avancées ou dans les stades III. Un certain nombre d'études sont en cours de réalisation ou sont clôturées, seules deux disposent de résultats publiés. La première, IMPOWER010 a randomisé des patients de stade IB-IIIa résecables après chimiothérapie adjuvante entre 1 an d'*Atezolizumab* ou un simple suivi. Globalement, on objective sur des critères d'évaluation comme la survie sans progression, une amélioration significative, à tout le moins dans les tumeurs de stade II et III PDL1 positif, mais par contre lorsqu'on intègre les stade IB, l'effet est moins important. Le statut PDL1 semble également important, l'efficacité étant surtout présente pour les tumeurs avec une forte expression au-delà de 50%. La survie globale est cependant encore immature et ne permet pas de tirer une conclusion définitive. Il faut néanmoins réfléchir aux conséquences potentielles des effets secondaires retardés qui ont déjà été mis en évidence dans les mélanomes. Une surveillance attentive à long terme de ces patients doit clairement être considérée. La seconde étude récemment publiée est PEARLS dont le design est similaire et qui a testé un autre anticorps, le *Pembrolizumab*. Là aussi on objective un impact significatif sur la survie sans progression même si le statut PDL1 ne semble pas être à l'avant-plan, les données de survie globale étant encore immatures. Le profil des effets secondaires de ces molécules reste celui observé antérieurement dans les maladies métastatiques. Là aussi l'orateur suggère l'intérêt d'une meilleure sélection des patients et l'usage de biomarqueurs comme par exemple la présence d'ADN tumoral circulant pour évaluer la présence d'une maladie résiduelle. Ceci devra être évalué à l'avenir.

Le troisième orateur, le Dr Nicolas Venissac du CHRU de Lille, s'est attaché à évaluer **l'impact des immunothérapies sur la prise en charge chirurgicale**. Parmi les questions posées, il est important de savoir si les délais pré-opératoires peuvent être modifiés par l'administration d'une chimio-immunothérapie plutôt

qu'une chimiothérapie simple et quel est l'impact sur le processus chirurgical. L'administration d'une chimiothérapie pré-opératoire est connue et en évaluant les différentes études, on n'objective pas d'impact délétère sur le délai pré-opératoire par l'administration supplémentaire d'immunothérapie à la chimiothérapie. De même, on n'objective pas une augmentation des annulations définitives de chirurgie par l'adjonction de l'immunothérapie à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule. Là aussi, la combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie ne modifie pas le taux de résection étendue comme la pneumectomie ni le taux de conversion de thoracoscopie en thoracotomie. La qualité de la résection semble également adéquate, il conviendra évidemment de voir l'impact sur la survie globale de cette chimio-immunothérapie. La morbidité et la mortalité péri-opératoire n'est là non plus pas aggravée par l'adjonction de l'immunothérapie en comparaison avec les autres modalités thérapeutiques antérieures. Des questions se posent quant au bilan pré-opératoire compte tenu du risque théorique de complications pulmonaires de l'immunothérapie, néanmoins cela reste encore sujet à discussion. Le parcours du patient est lui-même non modifié par l'administration supplémentaire de l'immunothérapie. Il est donc important qu'il y ait une courbe d'apprentissage chirurgicale qui soit implémentée assez rapidement mais un impact négatif potentiel de l'immunothérapie n'a pas été mis en évidence.

Le quatrième exposé a été donné par le Dr Mariana Brandão de l'Institut Jules Bordet et portait sur **les nouvelles mutations**. Effectivement, de nombreuses mutations sont connues au niveau des cancers bronchiques non à petites cellules, dont certaines comme les mutations activatrices d'EGFR et les translocations de ALK pour lesquelles nous disposons de traitements ciblés efficaces. Néanmoins, de nouvelles mutations plus rares apparaissent dont une première au niveau de l'exon 20 de EGFR a été mise en exergue. Ces mutations sont généralement résistantes aux thérapies ciblées classiques comme l'*Osimertinib* mais de nouvelles molécules ont montré leur intérêt dont l'*Amivantamab*, un anticorps spécifique ciblant à la fois EGFR et MET, avec des taux de réponse importants et une tolérance correcte. D'autres molécules sont également à l'avant-plan. Ce sont de petites molécules orales le *Mobocertinib* et le *Pozotinib* qui là également ont montré une activité significative mais avec une toxicité non négligeable. La seconde mutation d'importance est KRAS G12C qui correspond à environ 13% des mutations objectivées dans les tumeurs non épidermoïdes. Une molécule a vu son approbation par l'Agence européenne du Médicament, le *Sotorasib*, sur base d'une étude de phase I – II. L'étude de phase III en 2^e ligne, même si elle montre une amélioration au niveau de la survie sans progression, ne démontre pas d'impact sur la survie globale. Cette molécule qui est mieux supportée que son comparateur le *Docetaxel*, n'a malheureusement pas été remboursée en Belgique et son accès n'est donc pas possible. Une deuxième

molécule est en cours d'investigation, l'*Adagrasib* et montre sur base des premières études la même efficacité. La mutation de HER2 à la différence de l'amplification, tel qu'on le voit dans le cancer du sein, est également sujette à thérapie ciblée avec un anticorps conjugué, le *Trastuzumab Déruxtécan* qui montre une efficacité intéressante mais une toxicité pulmonaire significative, cette dernière pouvant être diminuée par une réduction des doses de la molécule. D'autres molécules ont également été montrées actives comme le *Pozotinib*. Parallèlement à ce qui est objectivé dans les mélanomes, la mutation V600 du gène BRAF expose ces tumeurs à une sensibilité aux thérapies ciblées et une combinaison à base de *Dabrafenib* et de *Trametinib* est désormais disponible en première ligne en Belgique. La dernière mutation d'importance est le skipping de MET au niveau de l'exon 14; là aussi de nouvelles molécules comme le *Capmatinib* ou le *Tepotinib* ont démontré un intérêt, le *Tepotinib* étant approuvé par l'Agence européenne du Médicament.

Le 5^{ème} exposé a porté sur **les translocations rares** et a été donné par le Dr Frank Aboubakar de l'UCL. Parmi les nouvelles translocations, nous pouvons retenir essentiellement ROS₁, RET et NTRK. Vu les options thérapeutiques, il est important d'en faire le diagnostic, ce qui impose si on utilise des techniques séquentielles portant d'abord sur l'ADN et puis sur l'ARN, de penser à rechercher systématiquement ces translocations beaucoup moins fréquentes que les mutations habituelles comme EGFR, si aucune altération moléculaire ciblable n'est documentée dans le NGS ADN. Il faut également tenir compte de la moindre sensibilité de certaines altérations moléculaires comme ROS₁ et RET aux immunothérapies et évaluer cela dans le schéma thérapeutique proposé à ces patients. Pour ROS₁ de nombreuses molécules sont disponibles mais seulement une partie sont accessibles en routine clinique en Belgique, il s'agit essentiellement du *Crizotinib* et de l'*Entrectinib*, mais globalement toutes ces molécules montrent une activité importante en termes de taux de réponse, de durée de réponse et l'impact sur la survie semble conséquent. La seconde altération moléculaire d'importance dans les translocations après ALK et ROS₁ est RET pour laquelle des molécules actives et sélectives sont maintenant disponibles, le *Pralsetinib* et le *Selpercatinib*, qui là aussi montrent des taux de réponse et de durée de

réponse assez importants. La toxicité reste généralement supportable. La troisième translocation d'importance, même si elle extrêmement rare, est NTRK. Cette importance est soulignée par l'accessibilité à des molécules spécifiques hautement actives que sont le *Larotrectinib* et l'*Entrectinib*. De nouvelles translocations sont en cours d'évaluation comme la fusion de NRG1 (neuregulin 1) pour lesquelles de nouvelles molécules sont en cours d'investigation avec des résultats assez encourageants comme le *Zenocutuzumab*. Enfin, même si elle est extrêmement rare, la recherche de la fusion BRD4-NUT peut s'avérer intéressante, essentiellement dans le cadre de malades jeunes avec des tumeurs centrales de la ligne médiane; des études sont en cours d'ouverture. Le dernier exposé a été donné par le Dr Christos Chouaid du CH Créteil. Il s'est attaché aux **traitements après échappements aux thérapies ciblées en prenant comme exemple les malades avec mutations d'EGFR ou translocation de ALK**. Lorsque l'on parle de résistance, plusieurs points doivent être envisagés. S'agit-il d'une réelle résistance ou plutôt d'un problème de compliance ou d'interaction médicamenteuse qui ferait que la quantité de molécule disponible est trop faible? Il peut s'agir également de progression limitée soit cérébrale avec une possibilité pour certaines molécules de ne pas bien passer la barrière hémato-méningée ou limitée en termes de nombre de localisations pour lequel des traitements locaux peuvent être envisagés. S'il s'agit d'une progression systémique, il est important d'en connaître le mécanisme, que ce soit au moyen de biopsies tissulaires, de biopsies liquides ou d'une combinaison des deux afin de déterminer s'il persiste encore le mécanisme lié à la mutation (ON Target) ou si on a perdu le mécanisme d'activation initiale (OFF Target), et sur ces bases déterminer les possibilités de poursuivre avec de nouvelles thérapies ciblées ou si il est nécessaire de se diriger vers des chimiothérapies en soulignant la relative résistance ou la moindre efficacité de ces altérations moléculaires aux thérapies ciblées.

Cette journée a permis de mettre en évidence les nouveaux développements thérapeutiques qui sont ou seront accessibles dans un avenir proche pour nos patients, que ce soit l'immunothérapie dans le cadre d'une prise en charge péri-opératoire ou de nouvelles altérations moléculaires à tout le moins pour les maladies métastatiques.

Travail reçu le 6 juin 2023; accepté dans sa version définitive le 8 juin 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A.-P. MEERT

Institut Jules Bordet

Service de Médecine interne - Urgences oncologiques

Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Anderlecht

E-mail : ap.meert@bordet.be