

Quelle place pour l'immunothérapie en cas de CBNPC avec altération oncogénique ?

What role for immunotherapy in non-small-cell lung cancer with oncogenic alterations?

S. Baldacci*, A.B. Cortot*



S. Baldacci

Au cours des années 2000, l'identification, dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), d'altérations génétiques somatiques dites "driver", c'est-à-dire à l'origine de processus cancéreux, a permis l'élaboration de thérapies ciblées, dominées principalement par les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK). Ces traitements, capables d'inhiber spécifiquement l'activité de la protéine issue de l'oncogène muté, ont particulièrement bénéficié aux patients atteints de CBNPC porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR, d'une mutation BRAF^{V600E}, d'un réarrangement d'ALK ou de ROS1 (1-4). Ce groupe de patients présentant une altération oncogénique ciblable représente actuellement 15-20 % des CBNPC (5, 6). Cependant, malgré l'efficacité initiale des thérapies ciblées sur ces tumeurs, tous ces patients finissent par présenter une progression tumorale consécutive à l'apparition systématique de mécanismes de résistance (7).

Plus récemment, la prise en charge des CBNPC a été à nouveau profondément modifiée par le développement de l'immunothérapie, avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI). Ces molécules ciblent principalement le récepteur PD-1 à la surface des lymphocytes (anticorps monoclonaux anti-PD-1 : pembrolizumab, nivolumab) ou son ligand, PD-L1, qui peut être exprimé par d'autres cellules immunitaires ou par les cellules tumorales elles-mêmes (anticorps monoclonaux anti-PD-L1 : atézolizumab, avélumab). En effet, l'activation de la voie PD-1/PD-L1 est responsable d'une inhibition de la réponse immune antitumorale lymphocytaire T (8). Plusieurs essais de phase III ont démontré, dans les CBNPC avancés, la supériorité de l'immunothérapie sur la chimiothérapie par docétaxel à partir de la deuxième

ligne de traitement (9-11), voire dès la première ligne de traitement pour les patients dont la tumeur exprime fortement PD-L1. En 2018, d'autres essais de phase III ont rapporté un allongement significatif de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP) chez les patients traités par une association de chimiothérapie et d'immunothérapie par rapport à ceux recevant une chimiothérapie seule, en première ligne de traitement (12-14). Toutefois, dans toutes ces études, les données concernant l'efficacité des ICI en fonction du type d'altération oncogénique sont inexistantes ou limitées par le faible nombre de patients porteurs de mutations ciblables. De manière similaire, les connaissances sur les liens entre les différentes altérations oncogéniques décrites dans les CBNPC et les facteurs prédictifs de l'efficacité des ICI, tels que l'expression de PD-L1, la charge mutationnelle ou l'infiltration lymphocytaire, sont encore incomplètes. Cela rend par conséquent complexe la question du positionnement des ICI dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC avancés porteurs d'une mutation de l'EGFR ou BRAF^{V600E}, ou encore d'un réarrangement d'ALK ou de ROS1. L'objectif de cet article est de réaliser un état des lieux des données disponibles sur l'utilisation des ICI dans les CBNPC présentant ce type d'altérations oncogéniques.

Les ICI dans les CBNPC avec mutation de l'EGFR

Les CBNPC EGFR-muté représentent environ 10 % des CBNPC, et leur traitement repose, à un stade avancé, sur l'utilisation des ITK de l'EGFR (5, 15).

* Service de pneumologie et oncologie thoracique, hôpital Albert-Calmette, CHU de Lille; université de Lille.

Résumé

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avec altération oncogénique ciblable se distinguent des autres CBNPC par une carcinogenèse singulière reposant sur le phénomène d'addiction oncogénique, par le fait qu'ils surviennent généralement chez des patients non fumeurs et par leur traitement, qui implique principalement l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Par ailleurs, la présence d'une altération oncogénique constitue souvent un critère d'exclusion des principaux essais thérapeutiques évaluant l'immunothérapie. De ce fait, la place de l'immunothérapie dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un CBNPC avec addiction oncogénique ciblable est mal connue. Cette revue présente les données de la littérature quant aux liens entre les principales altérations oncogéniques et l'immunité antitumorale ainsi que les résultats concernant l'efficacité de l'immunothérapie dans les CBNPC avec addiction oncogénique.

Mots-clés

Cancer bronchique non à petites cellules

Inhibiteur de point de contrôle immunitaire

EGFR

ALK

BRAF

Ils sont plus fréquents chez les non-fumeurs, les femmes et les Asiatiques. Plusieurs études précliniques ont montré que l'activation de l'EGFR favorisait l'expression de PD-L1 via des voies de signalisation impliquant ERK/c-jun ou NFκB (16-18). De plus, une activité antitumorale du blocage de la voie PD-1 a été observée dans des modèles murins d'adénocarcinome pulmonaire EGFR-muté (16). Cependant, des résultats contradictoires ont été constatés dans les études évaluant l'expression de PD-L1 dans les CBNPC EGFR-muté, probablement en raison d'une variabilité dans les anticorps utilisés et dans les critères de positivité de l'immunohistochimie (19-22). Néanmoins, l'analyse combinée de 15 études mesurant l'expression de PD-L1 dans des CBNPC EGFR-muté associée à une étude des données du Cancer Genome Atlas et de 2 cohortes locales a permis de montrer que les CBNPC EGFR-muté sont associés à une plus faible expression de PD-L1 que les CBNPC sans mutation de l'EGFR (23). Ce résultat a été confirmé par 2 méta-analyses (24, 25). Par ailleurs, les CBNPC EGFR-muté sont également caractérisés par une charge mutationnelle faible et un infiltrat lymphocytaire diminué par rapport aux CBNPC sans mutation de l'EGFR (23). L'ensemble de ces résultats suggère donc une immunogénicité faible des tumeurs EGFR-muté.

Les données cliniques concordent avec cette hypothèse. En effet, des patients présentant un CBNPC avancé avec une mutation activatrice de l'EGFR ont été inclus dans les essais de phase III qui ont

démonstré la supériorité des anti-PD-1/L1 (nivolumab, pembrolizumab et atézolizumab), à partir de la deuxième ligne de traitement, par rapport au docétaxel (9-11). Ces patients ne représentaient toutefois que 8 à 14 % des effectifs globaux de ces études. Les analyses de sous-groupes menées dans ces essais n'ont mis en évidence aucun bénéfice de l'immunothérapie sur la SG ou la SSP par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients présentant un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR (tableau). Ces résultats ont récemment été confirmés dans une méta-analyse, qui a montré l'absence de bénéfice en termes de SG des anti-PD-1/L1 en deuxième ligne par rapport au docétaxel dans les CBNPC EGFR-muté avancés (HR = 1,11; IC₉₅: 0,80-1,53) [26].

Par ailleurs, des données italiennes de vie réelle issues d'un programme d'accès étendu au nivolumab chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde avancé à partir de la deuxième ligne de traitement, montrent un taux de réponse objective (TRO) significativement plus faible chez les patients atteints de CBNPC EGFR-muté que chez les patients EGFR-sauvage (19,6 versus 9,2 %; p = 0,007) [27]. De manière intéressante, il n'y a en revanche pas de différence significative de TRO entre les patients fumeurs ayant un CBNPC EGFR-muté et les patients ayant un CBNPC EGFR-sauvage (20,6 versus 22 %; p = 0,85), ce qui suggère que c'est l'absence de tabagisme, plus que la présence de la mutation EGFR en elle-même, qui affecte la sensibilité aux ICI.

Summary

Non-small-cell lung cancers (NSCLC) with targetable oncogenic alterations define a group of tumors characterized by a singular carcinogenesis based on the phenomenon of oncogenic addiction, by the fact that they usually occur in non-smoking patients and by a treatment frequently based on tyrosine kinase inhibitors. The presence of oncogenic alteration is often an exclusion criterion for therapeutic trials evaluating immunotherapy. Consequently, the place of immunotherapy in the therapeutic strategy of NSCLCs with oncogenic addiction remains poorly understood. We present the available data regarding the immunotherapy efficacy in NSCLCs with targetable oncogenic alterations.

Keywords

Non-small-cell lung cancer
Immune checkpoint inhibitor

EGFR

ALK

BRAF

Tableau. Les CBNPC EGFR-muté ou ALK-réarrangé dans les essais contrôlés randomisés de phase III impliquant un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

Étude	Indication	Traitement évalué	Nombre total de patients EGFR+	Nombre total de patients ALK+	Survie sans progression patients EGFR+, HR (IC ₉₅)	Survie globale patients EGFR+, HR (IC ₉₅)
Borghaei et al. (9)	CBNPC avancé à partir de la 2 ^e ligne	Nivolumab versus docétaxel	82 (14 %)	21 (4 %)	1,46 (0,90-2,37)	1,18 (0,69-2)
Herbst et al. (10)	CBNPC avancé à partir de la 2 ^e ligne	Pembrolizumab versus docétaxel	86 (8 %)	8 (0,7 %)	1,79 (0,94-3,42)	0,88 (0,45-1,70)
Rittmeyer et al. (11)	CBNPC avancé à partir de la 2 ^e ligne	Atézolizumab versus docétaxel	85 (10 %)	2 (0,2 %)	NR	1,24 (0,71-2,18)
Socinski et al. (14)	CBNPC avancé en 1 ^{re} ligne	Atézolizumab + BCP versus BCP	80 (10 %)	33 (4,1 %)	0,59 (0,37-0,94)*	NR

* Analyse dans le sous-groupe des patients EGFR muté ou ALK+.

CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; BCP: bévacicumab-carboplatine-paclitaxel; HR: hazard-ratio; IC₉₅: intervalle de confiance à 95 %; NR: non rapporté.

Un taux de réponse aux ICI des patients EGFR-muté faible, de 12 %, a également été rapporté à l'ASCO® en 2018 dans l'étude de cohorte rétrospective multicentrique ImmunoTarget, qui a inclus 125 patients avec CBNPC EGFR-muté (28). La SSP médiane était de 2,1 mois et n'était affectée ni par le type de mutation de l'EGFR ni par le nombre de lignes reçues auparavant. En revanche, la SSP était meilleure chez les patients dont la tumeur exprimait PD-L1. L'étude de phase II simple-bras ATLANTIC, qui a évalué le durvalumab à partir de la troisième ligne de traitement dans des CBNPC avancés, a également rapporté un TRO de 12 % dans la cohorte de CBNPC présentant une mutation de l'EGFR ou un réarrangement d'ALK et une expression de PD-L1 supérieure à 25 % dans les cellules tumorales (29). Cette étude suggère aussi un effet de l'expression de PD-L1, puisque le taux de réponse dans la cohorte de CBNPC ALK-réarrangé ou EGFR-muté n'était que de 4 % en cas d'expression de PD-L1 inférieure à 25 %.

L'ensemble de ces données indique que les ICI en monothérapie ne devraient être envisagés dans les CBNPC EGFR-muté qu'après avoir épuisé les possibilités thérapeutiques offertes par les ITK de l'EGFR et après au moins 1, voire 2 lignes de chimiothérapie. Cependant, les résultats récents de l'étude IMpower150 pourraient modifier cette attitude. En effet, cet essai randomisé de phase III a comparé l'atézolizumab associé à la combinaison bévacizumab + carboplatine + paclitaxel (BCP), d'une part, à la combinaison BCP seule, d'autre part, dans les CBNPC non épidermoïdes avancés en première ligne ou après ITK en cas de mutation de l'EGFR ou réarrangement d'ALK (14). L'étude est positive pour son double critère de jugement principal, à savoir la SG et la SSP, chez les patients sans mutation de l'EGFR ni réarrangement d'ALK. De manière intéressante, un gain de SSP en faveur du bras recevant l'atézolizumab associé à la combinaison BCP a aussi été constaté dans le sous-groupe des patients présentant une mutation de l'EGFR (80 patients) ou un réarrangement d'ALK (34 patients) [SSP médiane : 9,7 versus 6,1 mois ; $p = 0,025$; HR = 0,59 ; IC₉₅ : 0,37-0,94].

Une autre approche, qui est en cours de développement, vise à augmenter l'efficacité des ICI dans les CBNPC EGFR-muté en les associant d'emblée aux ITK de l'EGFR. Ainsi, l'étude de phase I CheckMate 012 a testé l'association du nivolumab et de l'erlotinib chez 21 patients, dont un seul était naïf de tout ITK de l'EGFR. Le taux de réponse chez les patients déjà traités par ITK de l'EGFR a été de 15 %, et le profil de

tolérance est acceptable, avec 5 cas de toxicité de grade 3 à type de diarrhée, cytolysé hépatique ou perte de poids (30). Cependant, les résultats obtenus avec ce type de stratégie pourraient s'avérer très hétérogènes, car la toxicité des associations ITK EGFR + anti-PD-1/PD-L1 semble varier selon les molécules utilisées. En effet, dans l'étude de phase Ib TATTON, les inclusions dans la cohorte évaluant la combinaison de l'osimertinib, ITK de l'EGFR de troisième génération, avec le durvalumab ont dû être interrompues précocement du fait d'un taux élevé (38 %) de pneumopathies interstitielles de grade 3-4 (31).

Les ICI dans les CBNPC avec réarrangement d'ALK

Environ 5 % des CBNPC présentent un réarrangement d'ALK (ALK+) [5]. Ces cancers surviennent principalement chez des patients non fumeurs. Une induction de l'expression de PD-L1 à la suite d'un réarrangement d'ALK a été documentée dans différents modèles précliniques de CBNPC (32-34). Plusieurs études évaluant l'expression de PD-L1 sur des prélèvements de patients présentant un CBNPC ALK+ ont en outre montré une expression de PD-L1 plus élevée dans les CBNPC ALK+ que dans les CBNPC ne présentant pas cette altération (32, 33, 35). Cependant, 2 méta-analyses ont rapporté l'absence d'association entre l'expression de PD-L1 et la présence d'un réarrangement d'ALK (24, 25). À nouveau, la variabilité des anticorps utilisés et de la définition de la positivité de l'immunohistochimie PD-L1 ainsi que les faibles effectifs de patients peuvent expliquer ces résultats.

Dans les études cliniques de phase III comparant les ICI au docétaxel à partir de la deuxième ligne de traitement, seuls 32 patients présentant un réarrangement d'ALK ont été inclus (9-11). Il est par conséquent difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité des ICI chez ces patients à partir de ces essais. Dans une série rétrospective comprenant 6 patients ALK+ et 22 patients avec une mutation de l'EGFR, aucune réponse aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 n'a été observée parmi les patients ALK+ (36). De manière similaire, dans l'étude de phase II ATLANTIC, qui a testé le durvalumab à partir de la troisième ligne de traitement, 16 patients ALK+ ont été inclus, et aucune réponse objective n'a été constatée (29).

Enfin, dans l'étude de phase III IMpower150, mentionnée précédemment, qui a évalué en

première ligne l'ajout de l'atézolizumab à la combinaison BCP, il a été mis en évidence un gain significatif de SSP dans le sous-groupe des patients avec mutation de l'EGFR ou réarrangement d'ALK (14). Toutefois, seuls 34 patients ALK+ ont été inclus, soit 4 % de l'effectif de l'étude, et les données d'efficacité de ce sous-groupe spécifique n'ont pas été rapportées.

Dans l'étude ImmunoTarget, 23 patients avec CBNPC ALK+ ont été inclus. Aucune réponse n'a été rapportée, et la SSP médiane est de 2,5 mois.

Des données prospectives sont donc nécessaires afin de mieux caractériser l'efficacité antitumorale des ICI chez les patients ALK+. Cependant, en raison de l'efficacité possiblement réduite des ICI en monothérapie dans les CBNPC ALK+, plusieurs essais de phase précoce sont en cours afin de tester l'association d'un ITK ciblant ALK avec un anti-PD1-L1 (NCT02393625, NCT01998126, NCT02511184, NCT02013219, NCT02584634, NCT02898116 et NCT01998126).

Ainsi, l'étude de phase I/II JAVELIN 101, dont les résultats préliminaires ont été communiqués à l'ASCO® 2018, évaluée, chez 28 patients ALK+ (dont 27 avaient déjà été traités par un ITK d'ALK), l'association d'un ITK d'ALK de troisième génération, le lorlatinib, avec l'avélumab. Il n'a pas été mis en évidence de toxicité limitant la dose, et le TRO de 46 % est encourageant (37). Néanmoins, comme dans le cas des associations ICI + ITK de l'EGFR, le succès des associations ICI + ITK d'ALK risque d'être très variable. En effet, l'étude de phase I/II Check-Mate 370 évaluant l'association du crizotinib avec le nivolumab en première ligne a dû être interrompue précocement en raison d'une toxicité hépatique sévère chez 5 des 13 patients ALK+ inclus (38).

L'immunothérapie dans les CBNPC avec réarrangement de ROS1 ou mutation de BRAF

Les CBNPC porteurs d'un réarrangement de ROS1 (ROS1+) ne représentent que 1 à 2 % des CBNPC. Une efficacité des ITK ciblant ROS1, tels que le crizotinib, le céritinib ou le lorlatinib, a été observée dans des études de phase I ou II (4, 39-41). Les seules données disponibles concernant l'efficacité des ICI dans ces tumeurs ont été rapportées à l'ASCO® 2018 dans l'étude ImmunoTarget, où 7 patients ROS1+ ont été inclus et 1 réponse objective a été observée sur les 6 patients évaluable (28). Étant donné le faible

effectif, il est nécessaire d'attendre de nouvelles études avant de pouvoir tirer des conclusions quant à l'efficacité des ICI chez ces patients.

Les mutations de BRAF sont observées dans 1 à 4 % des CBNPC. Dans la moitié des cas, il s'agit d'une mutation activatrice V600E (42, 43). Les tumeurs avec mutation BRAF^{V600E} sont associées avec le statut non fumeur, mais de façon moins forte que pour les mutations de l'EGFR, et avec le sexe féminin (44, 45). L'association dabrafénib (ITK de RAF) + tramétinib (ITK de MEK) est efficace sur ces tumeurs (2, 46). À l'inverse, les CBNPC avec une mutation de BRAF non V600E sont retrouvés chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs et ne répondent généralement pas à l'inhibition de BRAF et de MEK (47). L'efficacité des ICI chez les patients présentant des mutations de BRAF est encore mal connue. En effet, aucune étude prospective impliquant des ICI n'a rapporté de données dans ce groupe de patients.

Une étude rétrospective comprenant 21 CBNPC avec mutation BRAF^{V600E} (groupe A) et 18 avec mutation de BRAF non V600E (groupe B) suggère malgré tout que ces tumeurs sont associées avec une forte expression de PD-L1, une charge mutationnelle intermédiaire ou faible, et l'absence d'instabilité microsatellitaire (48). Par ailleurs, le taux de réponse objective aux ICI dans cette étude était de 25 % dans le groupe A et de 33 % dans le groupe B. De plus, les médianes de SSP étaient respectivement de 3,7 et 4,1 mois dans chacun de ces groupes. Il est cependant intéressant de noter que 2 des 6 patients avec une expression de PD-L1 supérieure à 50 % traités par ICI dans l'étude ont présenté une hyperprogression. Dans l'étude ImmunoTarget, parmi les 41 patients avec mutations de BRAF inclus (dont 21 mutés V600E), le TRO était de 24 %, et la SSP, de 3,1 mois (28). L'ensemble de ces données suggère une efficacité prometteuse des ICI dans les CBNPC BRAF-muté, à l'instar de ce qui a été observé dans les mélanomes porteurs de la mutation BRAF^{V600E} (49).

Conclusion

La place de l'immunothérapie dans la prise en charge des CBNPC avec altération oncogénique ciblable reste difficile à définir. En effet, en raison du faible nombre de patients pour chaque altération oncogénique, les données actuellement disponibles sont limitées. Néanmoins, une faible efficacité des ICI semble se confirmer dans les CBNPC EGFR-muté

ainsi que dans les CBNPC ALK+. À l'inverse, 2 études rétrospectives suggèrent une activité antitumorale des ICI dans les CBNPC BRAF-muté. Plusieurs études associant l'immunothérapie à d'autres traitements antinéoplasiques, tels que la chimiothérapie ou des

thérapies ciblées, sont en cours afin d'augmenter le potentiel thérapeutiques des ICI. Leurs résultats seront déterminants pour guider le positionnement de l'immunothérapie selon chaque altération oncogénique. ■

S. Baldacci déclare avoir reçu des honoraires ou des aides financières pour participer à des formations, des congrès et des réunions de groupes d'experts de la part de Pfizer, GSK, Lilly, MSD et AstraZeneca.

A.B. Cortot déclare avoir reçu des honoraires ou participé à des réunions d'experts rémunérées au cours des 2 dernières années avec AstraZeneca, BMS, MSD, Pfizer, Novartis, Roche et Takeda.

Références bibliographiques

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
2. Planchard D, Smit EF, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307-16.
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
4. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
5. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;387(10026):1415-26.
6. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30(8):863-70.
7. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3987-96.
8. Bousiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016;375(18):1767-78.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255-65.
12. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.
14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

C O L L O Q U E

Samedi 30 mars 2019 - 14 h
Maison des Océans (Paris)

SOUS LA PRÉSIDENCE DU :
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet (Paris)

- **ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE LA FEMME**
Dr Patrick Arveux (Dijon)
- **DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DES CANCERS LIÉS AUX HPV**
Pr Cécile Badoual (Paris)
- **VERS UN DÉPISTAGE INDIVIDUALISÉ DU CANCER DU SEIN**
Dr Suzette Delaloge (Villejuif)
- **LES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES**
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet (Paris)
- **DÉSESCALADE THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN ?**
Pr Roman Rouzier (Paris)
- **CONCLUSION AVEC LES CONFÉRENCIERS**

Institut Océanographique - 195 rue Saint-Jacques - 75005 Paris
Sous le haut patronage de la Ministre des Solidarités et de la Santé
Contact Pascal Morel - Tél. : 01 43 38 14 20 - mcd@mcd-promotion.fr

Références bibliographiques (suite p. 24)

15. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
16. Akbay EA, Koyama S, Carretero J et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013;3(12):1355-63.
17. Lin K, Cheng J, Yang T, Li Y, Zhu B. EGFR-down-regulates PD-L1 in EGFR mutant NSCLC through inhibiting NF- κ B. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463(1-2):95-101.
18. Chen N, Fang W, Zhan J et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):910-23.
19. Azuma K, Ota K, Kawahara A et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(10):1935-40.
20. Yang CY, Lin MW, Chang YL, Wu CT, Yang PC. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *Eur J Cancer* 2014;50(7):1361-9.
21. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2015;112(1):95-102.
22. Koh J, Go H, Keam B et al. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status. *Mod Pathol* 2015;28(9):1154-66.
23. Dong ZY, Zhang JT, Liu SY et al. EGFR mutation correlates with uninfamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2017;6(11):e1356145.
24. Zhang M, Li G, Wang Y et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):10255.
25. Lan B, Ma C, Zhang C et al. Association between PD-L1 expression and driver gene status in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(7):7684-99.
26. Lee CK, Man J, Lord S et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):210-6.
27. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F et al. Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1146-55.
28. Mazieres J, Drilon AE, Mhanna L et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (*ImmunoTarget*). *JCO* 2018;36(15 Suppl):9010.
29. Garassino MC, Cho BC, Kim JH et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(4):521-36.
30. Gettinger S, Hellmann MD, Chow LQM et al. Nivolumab plus erlotinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1363-72.
31. Ahn MJ, Yang J, Yu H et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *Journal of Thoracic Oncology*. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30246-5/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30246-5/fulltext)
32. Ota K, Azuma K, Kawahara A et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):4014-21.
33. Koh J, Jang JY, Keam B et al. EML4-ALK enhances programmed cell death-ligand 1 expression in pulmonary adenocarcinoma via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3. *Oncoimmunology* 2016;5(3):e1108514.
34. Hong S, Chen N, Fang W et al. Upregulation of PD-L1 by EML4-ALK fusion protein mediates the immune escape in ALK positive NSCLC: Implication for optional anti-PD-1/PD-L1 immune therapy for ALK-TKIs sensitive and resistant NSCLC patients. *Oncoimmunology* 2016;5(3):e1094598.
35. Roussel H, De Guillebon E, Biard L et al. Composite biomarkers defined by multiparametric immunofluorescence analysis identify ALK-positive adenocarcinoma as a potential target for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2017;6(4):e1286437.
36. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016;22(18):4585-93.
37. Shaw AT, Lee SH, Ramalingam SS et al. Avelumab (anti-PD-L1) in combination with crizotinib or lorlatinib in patients with previously treated advanced NSCLC: Phase 1b results from JAVELIN Lung 101. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):9008.
38. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation - positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol* 2018;13(5):682-8.
39. Mazieres J, Zalman G, Crinò L et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33(9):992-9.
40. Lim SM, Kim HR, Lee JS et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2613-8.
41. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1590-9.
42. Cardarella S, Ogino A, Nishino M et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(16):4532-40.
43. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K et al. Clinicopathological features of non-small cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014;25(1):138-42.
44. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3574-9.
45. Chen D, Zhang LQ, Huang JF et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(6):e101354.
46. Planchard D, Besse B, Groen HJM et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):984-93.
47. Gautschi O, Milia J, Cabarro B et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: results from the European EURAF cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10(10):1451-7.
48. Dudnik E, Peled N, Nechushtan H et al. BRAF mutant lung cancer: programmed death ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1128-37.
49. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1345-56.